



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

ALICE MISSAGIA DE MATTOS SPRINGER

HIPOFOSFATEMIA EM PACIENTES PEDIÁTRICOS CRITICAMENTE ENFERMOS
SOB NUTRIÇÃO ORAL E ENTERAL

CAMPINAS

2021

ALICE MISSAGIA DE MATTOS SPRINGER

HIPOFOSFATEMIA EM PACIENTES PEDIATRICOS CRITICAMENTE ENFERMOS
SOB NUTRIÇÃO ORAL E ENTERAL

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Mestra em Ciências, na área de concentração de Saúde da Criança e do Adolescente.

ORIENTADOR: PROF. DR. ROBERTO JOSÉ NEGRÃO NOGUEIRA
COORIENTADORA: PROFA. DRA. TAIS DAIENE RUSSO HORTENCIO

ESTE TRABALHO CORRESPONDE À VERSÃO
FINAL DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PELA
ALUNA ALICE MISSAGIA DE MATTOS
SPRINGER, E ORIENTADA PELO PROF. DR.
ROBERTO JOSÉ NEGRÃO NOGUEIRA

CAMPINAS

2021

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

Sp83h Springer, Alice Missagia de Mattos, 1992-
Hipofosfatemia em pacientes pediátricos criticamente enfermos sob
nutrição oral e enteral / Alice Missagia de Mattos Springer. – Campinas, SP :
[s.n.], 2021.

Orientador: Roberto José Negrão Nogueira.
Coorientador: Taís Daiene Russo Hortencio.
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade
de Ciências Médicas.

1. Distúrbios do metabolismo do fósforo. 2. Unidades de terapia intensiva
pediátrica. 3. Nutrição enteral. 4. Necessidade energética. 5. Necessidade
proteica. 6. Inflamação. I. Nogueira, Roberto José Negrão. II. Hortencio, Taís
Daiene Russo, 1982-. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de
Ciências Médicas. IV. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Hypophosphatemia in critically ill pediatric patients receiving enteral and oral nutrition

Palavras-chave em inglês:

Phosphorus metabolism disorders

Intensive care units, Pediatric

Enteral nutrition

Energy requirement

Protein requirement

Inflammation

Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente

Titulação: Mestra em Ciências

Banca examinadora:

Roberto José Negrão Nogueira [Orientador]

Maria de Fátima Corrêa Pimenta Servidoni

Yara Maria Franco Moreno

Data de defesa: 30-04-2021

Programa de Pós-Graduação: Saúde da Criança e do Adolescente

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0002-0724-9816>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/8155675056965662>

COMISSÃO EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO

ALICE MISSAGIA DE MATTOS SPRINGER

ORIENTADOR: Prof. Dr. Roberto José Negrão Nogueira

COORIENTADORA: Profa. Dra. Taís Daiene Russo Hortencio

MEMBROS TITULARES:

1. PROF. DR. ROBERTO JOSÉ NEGRÃO NOGUEIRA

2. PROFA. DRA. MARIA DE FÁTIMA CORRÊA PIMENTA SERVIDONI

3. PROFA. DRA. YARA MARIA FRANCO MORENO

Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Ata da Defesa, assinada pelos membros da Comissão Examinadora, consta no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da Unidade.

Data de Defesa: 30/04/2021

DEDICATÓRIA

À minha amada mãe, Sandra, que sempre acreditou em mim, me incentivou, apoiou e se esforçou para que eu conseguisse ter a oportunidade de perseguir os meus sonhos.

Ao meu amor, Henrique, que esteve ao meu lado e me incentivou nos momentos mais difíceis. Por acreditar em mim, por toda a paciência, dedicação e amor.

Aos meus amigos, minha segunda família, que compreenderam minhas ausências, confiaram no meu trabalho e me mostraram a importância de nunca desistirmos dos nossos sonhos.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Dr. Roberto José Negrão Nogueira, por ter me dado a grande oportunidade de ser sua aluna, por acreditar no meu trabalho, por toda a sua paciência, parceria, disponibilidade e incentivos. Os inúmeros ensinamentos que compartilhou e compartilha comigo certamente me acompanharão durante toda a minha vida. Seu conhecimento, competência, ética e dedicação são grandes exemplos para mim.

À minha querida coorientadora Profa. Dra. Tais Daiene Russo Hortencio, por ter acreditado em minha capacidade desde o primeiro momento, por me incentivar, me motivar, por toda sua paciência e parceria. Por todos os inúmeros conhecimentos que compartilhou e continua compartilhando comigo. Sua competência, dedicação e paixão pela pesquisa me dão a certeza de que estou trilhando os caminhos certos.

À minha amada mãe, Sandra, que sempre me mostrou que a educação e a persistência movem montanhas. Por me deixar claro que o conhecimento é o bem mais valioso que podemos adquirir em nossas vidas. Por nunca medir esforços para me proporcionar o melhor.

Ao meu amado e companheiro de vida, Henrique, por sempre me apoiar e me fortalecer em todas as minhas decisões, por me abraçar nos momentos de insegurança e incerteza, por me incentivar, por acreditar em mim quando eu mesma não acreditei. Por me ajudar a superar todos os obstáculos e vibrar comigo à cada conquista.

Aos meus familiares, por todo apoio, todo o carinho, por acreditarem na minha competência e me incentivarem em todos os momentos. Por me proporcionarem o melhor possível para que eu tivesse a oportunidade de chegar até aqui.

Às minhas queridas amigas Érica Melro, Jéssica Moura e Patrícia Shinta, pela amizade, carinho, apoio e por toda a parceria durante a coleta de dados dessa pesquisa.

À minha querida amiga Angélica Blum, que tem sido uma grande companheira. Por me ajudar, incentivar e acolher nos momentos difíceis. Por ser um grande exemplo de persistência e perseverança para mim.

Aos integrantes do projeto NutrUS, pela colaboração e parceria durante a coleta de dados. Em especial ao Tiago Henrique de Souza, pela disponibilidade, dedicação e pelas importantes sugestões e discussões relacionadas a esse trabalho.

A todos os profissionais da equipe da Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica do Hospital de Clínicas da Unicamp, por toda a colaboração e parceria durante o período de coleta de dados.

Aos pais ou responsáveis pelos pacientes, que em um momento tão frágil da vida dos seus queridos filhos, tiveram confiança no meu trabalho e permitiram a execução dessa pesquisa.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

RESUMO

Introdução: A hipofosfatemia (HP) ocorre com frequência em unidades de terapia intensiva pediátricas (UTIP) e está relacionada à variadas comorbidades. O monitoramento do estado nutricional, da ingestão e a realização de exames laboratoriais de fósforo são estratégias essenciais para minimizar esse problema. O objetivo principal deste estudo foi avaliar a incidência de HP em pacientes pediátricos criticamente enfermos sob nutrição oral e/ou enteral. Os objetivos secundários foram investigar a associação entre HP e estado inflamatório, tempo de internação na UTIP, uso de ventilação mecânica, gravidade, mortalidade, estado nutricional e ingestão de proteínas, energia, cálcio, vitamina D e fosfato. **Método:** Estudo prospectivo, observacional, do tipo coorte foi realizado entre março de 2017 e julho de 2018 em uma UTIP de um hospital quaternário no estado de São Paulo, Brasil. Participantes com idades entre 28 dias e 14 anos foram incluídos. Avaliações antropométricas (peso e comprimento/estatura) e laboratoriais (proteína C reativa e fósforo) foram realizadas até 72 horas após a admissão na UTIP e repetidos após 7 dias por três vezes consecutivas. A ingestão de energia, proteína, cálcio, fosfato e vitamina D por dia de hospitalização foi registrada individualmente. O escore de mortalidade “*Pediatric Index of Mortality 2*” (PIM2) foi utilizado para determinar a pontuação de gravidade de cada paciente. **Resultados:** Um total de 103 participantes, com uma mediana de idade de 13 meses, foram incluídos no estudo. Os eventos hipofosfatêmicos variaram de 27,2% a 37,5% entre as avaliações. HP foi associado a níveis elevados de proteína C reativa ($p = ,012$) e menor adequação de energia ($p = ,037$). HP também foi inversamente correlacionado (correlação fraca) com PIM2 ($p = ,017$). **Conclusão:** A HP é comum em pacientes pediátricos criticamente enfermos, mesmo quando não estão sob nutrição parenteral. É necessário monitorar os níveis séricos de fósforo e considerar a possibilidade de reposição precoce, principalmente em pacientes com altos níveis de inflamação. Além da própria inflamação, a baixa ingestão de energia e a gravidade foram relacionadas à HP.

Palavras-chave: Distúrbios do Metabolismo do Fósforo; Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica; Nutrição Enteral; Necessidade Energética; Necessidade Proteica; Inflamação.

ABSTRACT

Background: Hypophosphatemia (HP) frequently occurs in pediatric intensive care units (PICUs) and is related to several comorbidities. Monitoring of nutritional status and intake and laboratory tests of phosphorus are essential strategies for minimizing this issue. The main objective of this study was to evaluate the incidence of HP in critically ill pediatric patients on oral and/or enteral nutrition. The secondary objectives were to investigate the association between HP and the inflammatory state, PICU length of stay, use of mechanical ventilation, severity, mortality, nutritional status, and protein, energy, calcium, vitamin D and phosphate intake. **Method:** A prospective, observational, cohort study was conducted between March 2017 and July 2018 in a PICU of a quaternary hospital in the state of São Paulo, Brazil. Participants aged between 28 days and 14 years were included. Anthropometric (weight and length/height) and laboratory assessments (for C-reactive protein and phosphorus) were performed up to 72 hours after PICU admission and repeated after 7 days for three consecutive times. Energy, protein, calcium, phosphate, and vitamin D intake per day of hospitalization were recorded individually. The Pediatric Index of Mortality 2 (PIM2) was used to determine each patient's severity score. **Results:** A total of 103 participants, with a median age of 13 months, were included in the study. Hypophosphatemic events ranged from 27.2% to 37.5% among the assessments. HP was associated with high levels of C-reactive protein ($p = .012$) and lower energy adequacy ($p = .037$). HP was also inversely correlated (weak correlation) with PIM2 ($p = .017$). **Conclusion:** HP is common in critically ill pediatric patients, even when they are not under parenteral nutrition. It is necessary to monitor serum phosphorus levels and consider the possibility of early replacement, especially in patients showing high levels of inflammation. In addition to inflammation itself, low energy intake and severity were related to HP.

Keywords: Phosphorus Metabolism Disorders; Pediatric Intensive Care Unit; Enteral Nutrition; Energy Requirement; Protein Requirement; Inflammation.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Valores de referência laboratoriais	32
Tabela 2. Recomendação de ingestão diária de cálcio, fósforo e vitamina D para pacientes pediátricos de acordo com a faixa etária.....	34
Tabela 3. Equação preditiva da taxa metabólica basal (TMB) para determinar a necessidade energética diária de acordo com o sexo e faixa etária	34
Tabela 4. Dados clínicos, demográficos e antropométricos de pacientes internados em UTIP sob nutrição oral e/ou enteral.....	37
Tabela 5. Medianas (IQR) dos escores-z de peso para comprimento (P/C) e IMC para idade (IMC/I) de pacientes internados em UTIP sob nutrição oral e/ou enteral	39
Tabela 6. Prevalência de hipofosfatemia, hipofosfatemia de alto risco e inflamação de pacientes internados em UTIP sob nutrição oral e/ou enteral.....	39
Tabela 7. Dados laboratoriais de pacientes internados em UTIP sob nutrição oral e/ou enteral	40
Tabela 8. Distribuição da adequação da ingestão oral e/ou NE de proteína, energia, fósforo, cálcio e vitamina D recebida pelos pacientes admitidos no estudo.....	40
Tabela 9. Correlação dos níveis séricos de fósforo com a gravidade, estado nutricional e tempo de UTIP de pacientes internados em UTIP sob nutrição oral e/ou enteral ..	41
Tabela 10. Associação entre estado inflamatório, gravidade e adequações energéticas e proteicas à hipofosfatemia de pacientes internados em UTIP sob nutrição oral e/ou enteral	43
Tabela 11. Associação entre o uso de ventilação mecânica, sepse e óbito e internação prolongada com a hipofosfatemia em pacientes internados em UTIP sob nutrição oral e/ou enteral	44

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ASPEN	<i>American Society for Parenteral and Enteral Nutrition</i>
AUC	Área Abaixo da Curva
Ca	Cálcio
CI	Calorimetria Indireta
dL	Decilitros
EMTN	Equipe Multiprofissional de Terapia Nutricional
ESPEN	<i>European Society for Clinical Nutrition and Metabolism</i>
FAO	<i>Food and Agriculture Organization</i>
FI	Falência intestinal
HC	Hospital de Clínicas
HP	Hipofosfatemia
HPr	Hipofosfatemia de Alto Risco
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Intervalo de Confiança
IMC	Índice de Massa Corporal
IMC/I	IMC para Idade
IQR	Intervalo Interquartil
Kcal	Quilocalorias
Kg	Quilogramas
L	Litros
Mg	Miligramas
Mmol	Milimoles
NE	Nutrição Enteral
NEP	Nutrição Enteral Precoce
NP	Nutrição Parenteral
OMS	Organização Mundial de Saúde
P	Fósforo
PCR	Proteína C Reativa
P/C	Peso para Comprimento/Estatura
PELOD	<i>Pediatric Logistic Organ Dysfunction</i>
PIM2	<i>Pediatric Index of Mortality 2</i>

PTN	Proteínas
P1 – P4	Períodos 1 ao 4
ROC	Curva de Operação do Receptor
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TGI	Trato Gastrointestinal
TMB	Taxa Metabólica Basal
TN	Terapia Nutricional
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
UTIP	Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica
VitD	Vitamina D
VO	Nutrição Via Oral

SUMÁRIO

1.0 INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA.....	15
1.1 Características de uma unidade de terapia intensiva pediátrica (UTIP).....	15
1.1 Avaliação do estado nutricional na criança criticamente enferma.....	16
1.2.1 Nutrição na criança criticamente enferma.....	16
1.2.2 Avaliação antropométrica na UTIP	17
1.2.3 Necessidade energética na criança criticamente enferma.....	18
1.2.4 Necessidade proteica da criança criticamente enferma.....	20
1.2.5 Modalidades de alimentação na UTIP	21
1.3 Distúrbios eletrolíticos na UTIP	23
1.4 Metabolismo do fosfato e a hipofosfatemia na UTIP	24
2.0 OBJETIVOS	27
2.1 Objetivo principal.....	27
2. 2 Objetivos secundários.....	27
3.0 MÉTODO.....	29
3.1 Desenho do estudo	29
3.2 Critérios de inclusão e exclusão.....	29
3.3 Coleta de dados	30
3.3.1 Avaliação da ingestão/NE.....	30
3.3.2 Avaliação antropométrica	30
3.3.4 Avaliação laboratorial.....	31
3.3.5 Ingestão (oral e/ou NE) de macronutrientes e micronutrientes.....	32
3.4 Análise Estatística.....	35
4.0 RESULTADOS	37
5.0 DISCUSSÃO	45
6.0 CONCLUSÃO.....	51
7.0 BIBLIOGRAFIA	52

8.0 APÊNDICES.....	58
8.1 Apêndice 1. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	58
8.2 Apêndice 2. Escore de mortalidade – <i>Pediatric Index of Mortality 2</i> (PIM2)....	60
9.0 ANEXOS	61
9.1 Anexo 1. Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa	61
9.2 Anexo 2. Artigo submetido à revista.....	67

1.0 INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA

1.1 Características de uma unidade de terapia intensiva pediátrica (UTIP)

As unidades de terapia intensiva pediátricas (UTIP) têm como objetivo prestar atendimento às crianças criticamente enfermas que, devido às suas condições de vulnerabilidade, precisam de cuidados e equipamentos especializados durante todo o tratamento. ¹

A resolução Nº 7, publicada dia 24 de fevereiro de 2010, pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), dispõe sobre os requisitos mínimos para funcionamento das Unidades de Terapia Intensiva (UTI), incluindo a UTIP. De acordo com o descrito, todos os pacientes internados devem ter direito à um suporte integral, ofertado por uma equipe de saúde multidisciplinar com níveis técnico-científicos adequados para o atendimento de excelência exigido. ²

O serviço prestado deve ser feito de forma humanizada, digna e respeitosa, levando em consideração as particularidades de cada família. As UTIPs deverão realizar a internação de crianças e adolescentes criticamente enfermos com idade entre 29 dias e até 14 anos, ou mesmo para aqueles pacientes com idade de até 18 anos, a depender das regras de cada instituição. ²

Em um estudo epidemiológico realizado em uma UTIP de um hospital localizado na cidade de São Paulo, que analisou um total de 433 pacientes, mostrou que os diagnósticos clínicos prevalecem (75,7%) em relação aos cirúrgicos (19,4%). O diagnóstico relacionado ao sistema respiratório (33,26%) foi o mais prevalente, juntamente com as anomalias congênitas (10,16%) e as lesões e envenenamentos (9,7%), que, juntos, somaram mais da metade das internações. ³

Outros estudos já haviam mostrado que os diagnósticos respiratórios representam grande parte das internações nas UTIPs. De fato, em países desenvolvidos, crianças com idade inferior a 1 ano e diagnosticadas com bronquiolite chegam a representar 18% de todas as internações pediátricas. Apesar de a maioria das crianças apresentarem um curso sem intercorrências, de 2 a 6% precisam ser encaminhadas a uma UTIP. ⁴

1.1 Avaliação do estado nutricional na criança criticamente enferma

1.2.1 Nutrição na criança criticamente enferma

O início da doença crítica é caracterizado por inflamação, resistência à insulina e aumento do gasto energético. Essas condições ocasionam uma resposta catabólica, com a finalidade de geração de energia. O catabolismo, por sua vez, acarretará em proteólise, com consequente perda de massa e função muscular.^{5,6} Estas características clínicas exigem intervenções nutricionais precoces, com a finalidade de que as prováveis deficiências nutricionais e, suas consequentes adversidades, possam ser evitadas.^{6,7}

Há, frequentemente, um estresse agudo e a resposta metabólica dada por essa condição pode ser dividida, resumidamente, em três fases: aguda, estável e de recuperação. Essas se caracterizam por adaptações de variada intensidade. Essas modificações adaptativas são neuroendócrinas, metabólicas e imunológicas e exigem demandas nutricionais variadas.^{7,8}

Os mecanismos fisiopatológicos adaptativos são capazes de transferir recursos nutricionais com a finalidade de suprirem variadas funções. Um exemplo é a translocação de aminoácidos provenientes da massa muscular para o fígado, com o objetivo de produção energética para síntese de proteínas de fase aguda.⁷

Apesar disso, sabe-se que, durante a resposta metabólica, existem mecanismos catabólicos que podem ocasionar desperdícios de recursos nutricionais, além de aumentar a instabilidade fisiológica.⁷ Em pacientes adultos, constatou-se que a proteólise pode atingir de 12 a 16 gramas (g) de nitrogênio diárias nos primeiros dias de admissão na unidade de terapia intensiva (UTI), evoluindo para até 30 g de nitrogênio por dia. Essa grande demanda proteica, com a consequente perda de nitrogênio, é associada à uma redução importante da massa muscular.⁹

Durante a fase aguda, os estoques de glicogênio são rapidamente esgotados e, como resultado, a gliconeogênese hepática e a beta oxidação de ácidos graxos passam a ser a fonte primária de energia. Esses processos ocorrem pela diminuição

da eficácia da insulina e liberação de glucagon, cortisol e epinefrina, que tem a finalidade de realizar a ativação da atividade simpática visando, entre outros objetivos, a produção energética. Um dos principais compostos energéticos produzidos são os corpos cetônicos que, apesar de suprirem parte da demanda energética, consomem bicarbonatos, podendo levar à acidose sanguínea. ⁷

Na fase estável haverá o início da normalização do catabolismo, com a produção de hormônios anabólicos, ainda que o gasto energético continue estimulando a proteólise. Por último, na fase de recuperação, ocorre a síntese proteica e o balanço nitrogenado positivo. ⁷

Como mencionado, grandes proporções de crianças internadas na UTIP correm o risco de deterioração nutricional, especialmente durante a fase aguda da doença. As deficiências de macronutrientes, em pacientes críticos, estão associadas ao aumento de infecções, fraqueza, ventilação mecânica prolongada e recuperação tardia, além de estarem associadas a maior mortalidade. Por outro lado, a oferta de alimentos acima das necessidades pode trazer consequências desfavoráveis, como hiperglicemia, hipertrigliceridemia e aumento da produção de gás carbônico. ^{10,11}

Estimar as necessidades nutricionais, entretanto, pode ser uma missão bastante desafiadora. Isso se deve, em parte, ao reduzido número de evidências científicas sobre os aspectos do suporte nutricional em crianças criticamente enfermas, resultando em diversificadas condutas clínicas em todo o mundo. Outro aspecto está relacionado à heterogeneidade da população de pacientes criticamente enfermos, no que tange a função gastrointestinal, estado nutricional e hemodinâmico, além das condições inerentes à enfermidade que determinam a necessidade de internação em UTIP. ^{8,12}

1.2.2 Avaliação antropométrica na UTIP

Segundo as diretrizes da Associação Americana de Nutrição Enteral e Parenteral (ASPEN), é necessário que pacientes admitidos na UTIP tenham seu risco nutricional avaliado considerando parâmetros nutricionais, clínicos, antropométricos, dietéticos e bioquímicos. ¹⁰

Preconiza-se que a avaliação antropométrica seja realizada em até 48h após a admissão na UTIP, para então ser repetida, ao menos uma vez por semana, durante toda internação, tendo como objetivo evitar a deterioração nutricional.¹⁰ A aferição do peso e da estatura/comprimento, por questões de acessibilidade, tem sido o método mais utilizado. De acordo com a ASPEN, crianças com até 24 meses incompletos devem ser avaliadas utilizando o parâmetro de peso para comprimento (P/C) e as mais velhas utilizando o índice de massa corporal para idade (IMC/I).^{10,13}

Apesar do critério de avaliação antropométrica ser bem definido na população geral, a utilização, em pacientes criticamente enfermos, é desafiadora. Na mensuração da aferição do peso e da estatura/comprimento, as dificuldades ocorrem devido à mobilidade restrita destes pacientes que se dá pela frequente instabilidade clínica. Mesmo em pacientes estáveis, o peso nem sempre é um parâmetro confiável, considerando a sobrecarga hídrica característica de pacientes criticamente enfermos, que pode ocorrer por alterações renais, cardiovasculares, hepáticas ou mesmo por causas iatrogênicas.¹⁴

1.2.3 Necessidade energética na criança criticamente enferma

A taxa metabólica basal (TMB) é a quantidade energética necessária para o corpo ser capaz de realizar funções vitais, como a manutenção da temperatura corpórea; as funções circulatória, cardíaca e respiratória; além de diversas reações metabólicas. A determinação da TMB pode ser realizada utilizando a calorimetria direta ou indireta, ou mesmo, na ausência da disponibilidade de calorímetros, por equações preditivas sugeridas por organizações internacionais. A TMB, quando avaliada por métodos calorimétricos, deve ser realizada priorizando o controle de fatores como atividade física prévia, ruídos ambientais, ingestão e temperatura. Caso as medidas sejam realizadas sem considerar tais parâmetros, o valor obtido é chamado de taxa metabólica de repouso. Características individuais, como peso, composição corporal, sexo ou idade fazem com que a TMB de cada indivíduo seja um valor único, de acordo com suas particularidades.¹⁵

A presença da doença crítica demanda um aumento no consumo energético e o crescimento da criança é, temporariamente, interrompido. Mas, sob ventilação mecânica e sedação apropriada, os pacientes diminuem o esforço para respirar, além de reduzirem a atividade motora, o que frequentemente ocasiona um gasto energético próximo à TBM. Entretanto, condições clínicas comuns em UTIP, como febre alta, lesões, traumas e internação prolongada são responsáveis por um aumento do gasto energético. Sabendo que tanto uma oferta energética insuficiente quanto uma excessiva são prejudiciais ao prognóstico da criança, um monitoramento nutricional frequente é de extrema importância para contribuir para um melhor desfecho clínico.

6,10,11

A calorimetria indireta, considerada padrão ouro para determinação do gasto energético, é indicada e preconizada para pacientes criticamente enfermos. Entretanto, além de não ser amplamente disponível para uso clínico, sua aplicabilidade exige uma série de pré-requisitos desafiadores. Em caso de pacientes sob ventilação mecânica, por exemplo, os critérios para realização do exame são: vazamento do tudo endotraqueal inferior a 10%, nenhum vazamento de ar dos drenos torácicos, não receber ventilação de oscilação de alta frequência e não receber gases diferentes de oxigênio. ^{9,16}

Um estudo, em uma UTIP canadense, com objetivo de quantificar a proporção diária de pacientes que cumpriam com os critérios técnicos para realizar a calorimetria indireta, mostrou que apenas um terço dos 288 avaliados esteve de acordo com os requisitos. ¹⁶ Devido ao limitado acesso à calorimetria, além da difícil aplicabilidade do exame, as equações preditivas do gasto energético sugeridas pela Organização Mundial da Saúde (OMS), Organização de Agricultura e Alimentação das Nações Unidas (FAO) e pela Universidade das Nações Unidas, apesar de estarem associadas à sub ou superalimentação em diversos estudos, ainda são a forma mais viável de estimar a necessidade energética em UTIP. Adicionalmente, a ASPEN recomenda sua utilização nos casos de impossibilidade de aplicação da calorimetria indireta. Nessa aplicação não há utilização do fator de estresse como acréscimo na estimativa do gasto energético. Também preconiza que ao menos 2/3 da prescrição energética alvo deva ser recebida pelo paciente. ¹⁰

Considerando os benefícios de uma adequada prescrição dietética, é de suma importância que a necessidade energética consiga ser entregue de maneira adequada à criança criticamente enferma, uma vez que estudos já demonstraram relação da ingestão energético-proteica com um balanço proteico positivo, critério muito importante a ser cumprido para a redução de mortalidade em UTIP.^{10,17}

1.2.4 Necessidade proteica da criança criticamente enferma

Estimar e atingir as necessidades proteicas de crianças criticamente enfermas também é um processo desafiador. O metabolismo de proteínas é dinâmico e contínuo. “*Turnover*” proteico é o termo designado para descrever o metabolismo de proteínas de um indivíduo, ou seja, a relação entre a síntese e a degradação, que ocorrem de maneira concomitante. Assim, quando existir a disponibilidade de aminoácidos acontecerá a síntese proteica. Em contrapartida, quando não houver essa disponibilidade, existirá a degradação. Um saldo igual a zero demonstra equilíbrio entre a produção e a degradação, um saldo positivo é indicativo de síntese e um saldo negativo é indicativo de catabolismo. Em pacientes criticamente enfermos, em que há degradação proteica para suprir as demais nutricionais, pode haver uma grande dificuldade em atingir o balanço nitrogenado positivo.^{10,17}

Em crianças criticamente enfermas, a ingestão proteica de 1,5g/kg/dia, já descrita como a quantidade mínima necessária a ser ingerida para haver um balanço nitrogenado positivo, é atualmente preconizada pela ASPEN. Entretanto, é importante salientar que em determinados grupos de pacientes, a demanda proteica mínima pode ser maior.^{10,17}

Devido a estes fatos, mesmo a meta mínima tem apresentado dificuldades para ser atingida. Um estudo prospectivo brasileiro, que avaliou dados de 130 pacientes internados em uma UTIP de Santa Catarina, demonstrou que os valores referentes à mediana da porcentagem proteica recebida representaram 49,05% (IQR: 24,04%, 85,71%) da recomendação mínima. Nesse mesmo estudo foi possível observar que a prescrição dietética, realizada durante a internação, apresentou valores inferiores à recomendação mínima, representado 57,50% (IQR: 27,77%, 90,85%) de 1,5g/kg/dia.

¹⁸ Outro trabalho realizado com 71 pacientes diagnosticados com insuficiência respiratória, internados em uma UTIP no estado de São Paulo, demonstrou que as medianas da quantidade proteica prescrita e da quantidade proteica recebida foram de 0,96 (IQR: 0,70; 1,20) e 0,84 (IQR: 0,59; 1,05) g/kg/dia, respectivamente. Dessa forma, apenas 7% dos pacientes receberam quantidades suficientes de proteína. ¹⁹

A deficiência proteica é um risco para as crianças criticamente enfermas, já que está associada a um balanço nitrogenado negativo, que poderá acarretar em uma maior morbimortalidade dessa população. ^{19,20} Além disso, a não utilização de evidências científicas já foi apontada como um dos fatores responsáveis para a prescrição proteica indevida na UTIP. ¹⁸

Também é importante ressaltar que estudos já apontaram que a porcentagem proteica encontrada nas fórmulas enterais pediátricas é insuficiente para atender as necessidades nutricionais de pacientes em UTIP, já que foram desenvolvidas com a finalidade de cumprir as demandas nutricionais de crianças saudáveis. ^{19,21} Além de avaliar a composição das dietas enterais e pensar em estratégias para uma possível suplementação proteica, é de suma importância que a introdução da NE, na UTIP, seja feita de forma precoce, favorecendo, dessa forma, o cumprimento dos requisitos energético/proteicos estipulados. ²¹

1.2.5 Modalidades de alimentação na UTIP

Como já mencionado, a doença crítica ocasionará diversas e intensas mudanças metabólicas e endocrinológicas, que evoluem e se modificam durante o seu curso. Adicionalmente, pacientes em UTIP apresentam dificuldades alimentares, causadas por uma visível intolerância alimentar ou mesmo por frequentes interrupções alimentares. Como consequência, crianças criticamente enfermas frequentemente apresentam um déficit nutricional cumulativo, associado a diversos desfechos desfavoráveis. ¹¹

O fornecimento de nutrientes, de acordo com as recomendações nutricionais, é essencial no enfrentamento às mudanças metabólicas que acompanham doenças e lesões agudas. O objetivo desse fornecimento é primeiramente prevenir a perda de

peso e de massa muscular e, se possível, promover uma reparação tecidual completa.²² Assim, há necessidade de um suporte nutricional realizado de forma adequada e precoce.

Em grande parte das vezes, o suporte nutricional é deixado em segundo plano, quando comparamos com as necessidades fisiológicas agudas da criança criticamente enferma. Apesar desse fato, cada vez mais surgem evidências que apoiam seu reconhecimento como uma modalidade terapêutica chave. Segundo a ESPEN, a terapia nutricional deve ser realizada com o mesmo cuidado que outras terapias de apoio às funções orgânicas dos pacientes criticamente enfermos.²²⁻²⁴

A nutrição via oral deve ter preferência em relação às outras vias alimentares (NE ou NP), nos pacientes criticamente enfermos que apresentarem tolerância e possibilidade de ingestão. No entanto, na maioria das vezes, a ingestão oral na UTIP não é possível, sendo a NE precoce recomendada.²³

A NE é preconizada em crianças com o trato gastrointestinal (TGI) funcional, pois apresenta muitas vantagens em relação à NP. Proporciona menor custo, é mais fisiológica e tem menos complicações relacionadas à sua utilização quando comparada à NP. As vantagens fisiológicas incluem a manutenção da mucosa intestinal, com a redução da translocação bacteriana e consequente redução na probabilidade de infecções. Além disso, está relacionada à uma melhor resposta imune e à mitigação da resposta ao estresse, doença ou lesão.²²

Além de reconhecer a importância da NE, é necessário que saibamos quando seu início deve acontecer. Segundo as diretrizes da ASPEN, a introdução da NE deve ser realizada de forma precoce, dentro de até 48h após a admissão do paciente na UTIP. Ademais, é importante ressaltar que o alcance mínimo de dois terços da meta de nutrientes, na primeira semana de doença crítica, foi associado a um melhor resultado clínico.¹⁰

Em crianças, as reservas de glicogênio, lipídios e proteínas são menores que em adultos. As demandas advindas do crescimento, conjuntamente com as da doença crítica, geram necessidades energético-proteicas elevadas. Apesar de NE ser a via nutricional preferida na UTIP, quando é pouco tolerada e, portanto, fornece

quantidades insuficientes de macronutrientes, a NP suplementar deve ser iniciada.
24,25

A definição mais clara de indicação da NP é falência intestinal (FI), descrita como a incapacidade do TGI de realizar a absorção e a digestão de nutrientes e de líquidos de forma adequada, proporcionando a estabilidade da vida e a manutenção crescimento das crianças. É interessante ressaltar, entretanto, que caso a criança tenha alguma tolerância em receber, mesmo que pequenas quantidades NE, essa via alimentar deve ser utilizada de maneira concomitante com a NP. De fato, a NE trófica garante uma melhor adaptação intestinal e minimiza os riscos trazidos pela NP.²⁵

1.3 Distúrbios eletrolíticos na UTIP

Cerca de 70% do peso corporal humano é composto por água e componentes catiônicos e aniônicos. Entre os cátions funcionalmente mais importantes, podem ser citados o sódio (Na^+), o potássio (K^+), o cálcio (Ca^{2+}) e o magnésio (Mg^{2+}). Já entre os ânions mais relevantes estão o bicarbonato de hidrogênio (HCO_3^-), o cloreto (Cl^-) e o fosfato (PO_4^{3-}). Esses cátions e ânions são essenciais para a realização de diversos processos fisiológicos, como o devido transporte de fluidos corporais. Níveis séricos de eletrólitos, acima ou abaixo da normalidade, caracterizam os distúrbios eletrolíticos.^{26,27}

Determinadas condições ou enfermidades podem ser responsáveis por esses desequilíbrios. Crianças criticamente enfermas, frequentemente, apresentam distúrbios de eletrólitos, considerando que comumente têm episódios de diarreia, vômitos ou mesmo doenças como insuficiência renal, cardíaca ou respiratória. Como resultado haverá um desequilíbrio dos fluidos corporais e, muitas vezes, insuficiência circulatória. Essa acarreta em hipotensão, fraqueza muscular, letargia, entre outras graves consequências adversas.²⁶ Apesar das anormalidades eletrolíticas serem comuns em pacientes criticamente enfermos, usualmente deixam de ser reconhecidas, e, portanto, também deixam de ser devidamente tratadas. Como consequência poderá haver uma maior morbidade e mortalidade.²⁸

1.4 Metabolismo do fosfato e a hipofosfatemia na UTIP

O fosfato é um ânion encontrado, predominantemente, no meio intracelular e é de fundamental importância para diversos processos fisiológicos.²⁹⁻³¹ Está presente nos fosfolipídios celulares, ácidos nucleicos e trifosfato de adenosina. Este ânion participa da homeostase ácido-básica e da modulação da liberação de oxigênio pela hemoglobina. Assim, a deficiência de fosfato pode piorar a entrega de oxigênio para as células, ocasionando prejuízo a vários compartimentos do organismo.^{30,32}

A hipofosfatemia não necessariamente está relacionada com a depleção de fosfato, já que, somente cerca de 1% desse ânion é encontrado em compartimento extracelular, na forma de fosfato inorgânico, que poderá ser verificado por análise laboratorial, utilizando amostras do plasma.³³

O fósforo, devido a sua característica altamente reativa, não existe por si mesmo na natureza, mas está presente como fosfato nos sistemas biológicos, na forma de fosfato inorgânico. Apesar disso, os procedimentos laboratoriais utilizados para mensurar o fósforo sérico, têm tradicionalmente expressado seus valores em miligramas por decilitro (mg/dL) ou milimoles por litro (mmol/L) de fósforo, em vez de mg/dl ou mmol/L de fosfato.³³

Uma pessoa adulta e saudável, com um peso de 70Kg, possui aproximadamente 700g de fósforo que será encontrado nas seguintes regiões: esqueléticas (85%), tecido mole (14%), dentes (0,4%), sangue (0,3%) e de fluido extracelular (0,3%). Recém nascidos apresentam proporções de fósforo que se aproximam a 0,5% em relação ao seu peso corporal total, enquanto adultos apresentam porcentagens maiores, que variam entre 0,65 a 1,1%.³³

Vários fatores podem ser responsáveis por desencadear a HP, sendo a introdução alimentar, realizada de forma indevida, um destes. Crianças criticamente enfermas, principalmente durante a fase aguda da doença, têm uma elevada demanda energética, que, frequentemente, ocasiona um estado catabólico. Além disso, considerando o estado crítico da doença, os pacientes geralmente apresentam dificuldades alimentares, antes mesmo da internação na UTIP ser realizada.^{34,35}

Com a reintrodução dos carboidratos, existe uma mudança abrupta na utilização da glicose que, novamente, passará a ser a fonte predominante de combustível energético, criando uma alta demanda para a produção de intermediários fosforilados da glicólise. A consequente liberação de insulina irá estimular a captação celular de glicose e, como resultado, também a captação do fosfato. Desta forma, existirá uma redução na concentração do fosfato no meio plasmático, que poderá levar à HP. Caso o paciente esteja em um estado de desnutrição acentuado isso poderá ser ainda mais perigoso, considerando as reservas limitadas disponíveis.^{34,35}

Além disso, pacientes criticamente enfermos também correm risco de desenvolver síndrome de realimentação, caracterizada por graves anormalidades metabólicas, como desequilíbrio do metabolismo da glicose, hipofosfatemia, hipocalemia, hipomagnesemia e deficiência de tiamina. Estes desarranjos ocorrem em resposta à reintrodução da nutrição para aqueles pacientes desnutridos ou em longos períodos em jejum, independentemente de a nutrição ser fornecida por via NE ou NP.³⁶ No entanto, a produção de energia endógena na fase crítica inicial da doença não pode ser alcançada pela terapia nutricional. Portanto, é recomendado um aumento progressivo da nutrição ao longo dos dias para prevenir a superalimentação e prevenir a mortalidade atribuível à síndrome de realimentação.³⁷⁻³⁹

Estudos já referiram que a HP é especialmente frequente em crianças criticamente enfermas diagnosticadas com sepse. Além disso, uma revisão sistemática já havia relatado que em pacientes hospitalizados, com diferentes graus e gravidades de processos infecciosos, a HP esteve presente em porcentagens que variaram 60-80% entre os avaliados. O grupo com ausência de processo infeccioso, em contraste, apresentou cerca de 10% de HP. Uma hipótese relacionada a esse aspecto é a de que, durante a sepse, a bacteremia poderia causar uma redistribuição e produção em cascata de citocinas pró-inflamatórias, já anteriormente associadas com a redução do fósforo sérico.⁴⁰⁻⁴³

Na UTIP a hipofosfatemia (HP) foi descrita em cerca de 40% dos pacientes na admissão de uma unidade geral e é incidente em até 80% em unidades referência de pacientes queimados.^{29,30,44-46} Está relacionada ao aumento da morbidade, maior tempo de ventilação mecânica e ao tempo prolongado de internação na UTIP. Isso pode ser explicado, em parte, pela associação da HP com o estado inflamatório

sistêmico. O uso de drogas, indutoras ou não de fosfatúria, tais como esteroides, furosemida, β_2 agonistas, bloqueadores H_2 e dopamina também têm sido relacionados.^{29,44,46,47}

Entre as estratégias nutricionais utilizadas em uma UTIP, a nutrição parenteral (NP) também vem sendo associada a uma redução do fosfato sérico em pacientes adultos e crianças.^{48,49} Mesmo a simples infusão de glicose pode ocasionar HP, consequente à liberação de insulina.⁵⁰

Existem poucos estudos sobre HP em pacientes com nutrição enteral, um desses mostrou haver associação entre nutrição enteral precoce e níveis séricos de fósforo entre o 7º e o 10º dia de vida de pacientes prematuros.³¹ De fato, a incidência de HP em crianças criticamente enfermas, sem NP e em uso de nutrição enteral (NE) e/ou nutrição oral é pouco estudada.

2.0 OBJETIVOS

2.1 Objetivo principal

- Avaliar a incidência de HP em pacientes internados em UTIP sob nutrição oral e/ou enteral.

2. 2 Objetivos secundários

- Determinar, utilizando a avaliação antropométrica, a incidência de desnutrição nos pacientes internados em UTIP;
- Identificar as mudanças nas mensurações do fósforo sérico durante o período de até quatro semanas de internação na UTIP;
- Identificar a porcentagem de calorias e proteínas recebidas durante os quatro períodos de estudo;
- Comparar a porcentagem de adequação de calorias e proteínas recebidas durante os quatro períodos do estudo com as recomendações mínimas estabelecidas pela literatura;
- Relacionar as mensurações de fósforo com:
 - I) estado nutricional,
 - II) estado inflamatório,
 - III) tempo de internação,
 - IV) desfecho (alta ou óbito),
 - V) Uso de ventilação mecânica.
- Relacionar as mensurações de fósforo com o aporte recebido de:
 - I) Proteínas,

- II) Energia,
- III) Cálcio,
- IV) Vitamina D,
- V) Fósforo.

3.0 MÉTODO

3.1 Desenho do estudo

Estudo de coorte prospectivo, observacional, realizado entre março de 2017 a julho de 2018 na UTIP do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (HC-Unicamp).

Este trabalho faz parte do projeto intitulado “Avaliação nutricional do paciente pediátrico grave com uso da ultrassonografia muscular do quadríceps femoral - NutrUS” aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp com CAAE nº 64654317.2.0000.5404 (Anexo 1). Antes do estudo ser iniciado os pacientes tiveram sua participação autorizada pelos pais ou responsáveis legais por meio do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), apêndice 1.

3.2 Critérios de inclusão e exclusão

Todos os pacientes internados na UTIP com idade entre 28 dias e 14 anos incompletos foram avaliados como elegíveis. Foram excluídos aqueles com tempo de admissão na UTIP menor que 48 horas, os que não iniciaram nutrição oral ou enteral em nenhum momento, os que utilizaram solução intravenosa ou oral com fosfato, os que utilizaram NP, os readmitidos na UTIP durante o período do estudo e aqueles sem exames bioquímicos coletados em até 72 horas após a admissão. Também foram excluídos os pacientes cujo termo de TCLE não foi autorizado.

De acordo com a avaliação diagnóstica realizada na admissão na UTIP, os pacientes foram categorizados em dois grupos: clínico e cirúrgico. O grupo clínico incluiu os diagnósticos: respiratório, hepatológico, nefrológico, cardiológico, de trauma ou sepse. O grupo cirúrgico incluiu cirurgias cardiológicas, neurológicas, gastrointestinais e otorrinolaringológicas.

3.3 Coleta de dados

3.3.1 Avaliação da ingestão/NE

Foi registrada a ingestão alimentar via oral e/ou NE dos pacientes desde a admissão até o 29º dia de permanência na UTIP ou até o dia anterior ao desfecho (alta ou óbito), conforme o que ocorreu primeiro.

O tempo de seguimento, referente à ingestão, foi dividido em quatro períodos. O primeiro período (P1) compreendeu o momento da admissão na UTIP, seguido dos próximos 7 dias (dias 0 – 7). O segundo período (P2) compreendeu os dias 8 – 14, o terceiro período (P3) os dias 15 – 21 e, por fim, o quarto período (P4) os dias 22 – 28.

3.3.2 Avaliação antropométrica

Durante a estadia na UTIP foram realizadas até quatro avaliações antropométricas por participante. A primeira avaliação ocorreu em até 72h após a admissão na UTIP e as três demais a cada sete dias a partir da primeira.

O peso foi aferido utilizando uma balança digital (modelo Toledo Junior, 2006), de acordo com a rotina hospitalar. Já a estatura foi aferida utilizando estadiômetro infantil de 100cm, com a criança em decúbito dorsal. Nos casos de gravidade extrema, nos quais a criança não pudesse ser movimentada, ou caso o paciente tivesse mais que 100cm, a estatura e o peso foram verificados no cartão de saúde da criança, de acordo com a data da última avaliação. Caso a cartão de saúde da criança não estivesse disponível a informação foi estimada de acordo com Chumlea et al, ou, por último, ainda referida pelos responsáveis.

A aferição da circunferência do braço foi realizada com o paciente em seu leito, com o braço relaxado e paralelo às costelas, formando um ângulo de 90º entre o braço e o antebraço. A medida foi realizada no ponto médio entre o acrômio e o olecrano, utilizando uma fita métrica flexível e inelástica. A prega cutânea tricipital (PCT), por sua vez, foi aferida utilizando plicômetro científico da marca Lange® (Beta

Technology Corporation, Santa Cruz, CA), com precisão de 0,5 mm. A medida foi realizada no local da prega paralela ao eixo longo do braço direito, sobre a superfície do músculo tríceps, no ponto médio entre o acrômio e o olecrano. ⁵¹

O estado nutricional foi avaliado de acordo com as tabelas de crescimento da Organização Mundial da Saúde (OMS). Para avaliação dos dados antropométricos, foi utilizado o software WHO Anthro® 3.2.2 para crianças de até 5 anos ou Anthro Plus® 1.0.4 para crianças maiores. ^{52,53} Para as classificações do estado nutricional foram considerados os índices antropométricos, em escores-z, de peso para comprimento (P/C) para crianças de 0 – 23 meses e de IMC para idade (IMC/I) de crianças ≥ 24 meses. ¹⁰ Os escores-z de CB e PCT também foram calculados de acordo com as diretrizes da OMS, para crianças entre 3 meses e 5 anos. ⁵⁴ De acordo com as recomendações da OMS, os pacientes foram considerados desnutridos, eutróficos ou com sobrepeso/obesidade caso seu escore-z fosse de <-2 , entre ≥ -2 e $\leq +2$, ou $> +2$, respectivamente. ^{10,13}

3.3.4 Avaliação laboratorial

A avaliação laboratorial, da mesma forma que a avaliação antropométrica, foi realizada em até 72 horas após a admissão na UTIP e repetida após sete dias, totalizando até quatro avaliações por participante.

Os dados laboratoriais coletados foram: proteína C reativa (PCR) e fósforo (P). Os níveis séricos de PCR e fósforo foram mensurados pelo Laboratório de Patologia Clínica do Hospital, utilizando os métodos de nefelometria e fosfomolibdato de UV, respectivamente.

Os níveis séricos de PCR foram considerados como um marcador inflamatório se maiores ou iguais a 15 mg/dl, valor já descrito como um ponto de corte que indicativo de impacto nutricional. ⁵⁵ Pacientes cujos níveis estavam abaixo dos valores mínimos de fósforo (4,0–7,0 mg/dL ou 1,29–2,26mmol/L) foram considerados hipofosfatêmicos (HP). ⁵⁰ HP de alto risco (HPr) foi considerada quando os valores séricos foram superiores a 1 mg / dL (0,32 mmol/L) até o máximo de 1,85 mg / dL (0,60 mmol/L) ⁵⁶ Por fim, hipofosfatemia grave foi considerada no caso de valores menores ou iguais a 0,30 mmol/L (1mg/dl) ⁵⁷.

Tabela 1. Valores de referência laboratoriais utilizados no estudo

Variáveis avaliadas	Valores de referência
PCR ^a	≥ 15mg/dL
HPr ^b	1 – 1,85mg/dL
HPgrave ^c	< 1mg/dL
P ^d	4.0 - 7.0 mg/dL

Notas:

^a Valores de PCR a partir de 15 mg/dL foram considerados como marcador inflamatório; ⁵⁵

^b Hipofosfatemia de alto risco; ⁵⁶

^c Hipofosfatemia grave; ⁵⁷

^d Pacientes com valores de fósforo abaixo do recomendado foram considerados hipofosfatêmicos. ⁵⁰

3.3.5 Ingestão (oral e/ou NE) de macronutrientes e micronutrientes

O consumo de quilocalorias (Kcal), proteínas (PTN), cálcio (Ca), fósforo (P) e vitamina D (VitD) foram registrados diariamente e de forma individual, considerando a ingestão via oral e/ou NE e a quantidade de glicose infundida no soro intravenoso. Para o cálculo da energia fornecida no soro intravenoso, considerou-se que cada grama de glicose forneceu 3,4 kcal.

As dietas orais foram padronizadas de acordo com sua consistência, que evoluem gradativamente de líquida à geral, seguindo as normas hospitalares. Em seguida, os valores de macro e micronutrientes foram estimados considerando o tipo de dieta fornecida e a porção consumida (aceitação do paciente). Os cálculos foram realizados, de forma manual, utilizando tabelas de composição de alimentos e de medidas caseiras. ^{58–60} Já no caso das dietas enterais e das fórmulas infantis, os valores de Kcal, PTN, Ca, P e VitD foram calculados de acordo com os dados nutricionais fornecidos pelos fabricantes.

Durante o estudo, variadas fórmulas lácteas infantis ou dietas enterais foram utilizadas. A maior parte das fórmulas recebidas pelos lactentes possuíam, a cada

100ml de sua composição, 67 Kcal e quantidades de proteína variavam entre 1,2 – 1,5 gramas. Apesar disso, em casos específicos, os lactentes também receberam dieta que possuía, a cada 100 ml, 100Kcal e 2,6 gramas de proteína.

Devido a baixa densidade energética da maior parte das fórmulas lácteas, considerando as necessidades de crianças criticamente enfermas, frequentemente era necessário realizar a manipulação de sua composição. Para tanto, as fórmulas eram diluídas em uma maior concentração, de aproximadamente 20% a mais que a padrão, ou mesmo acrescidas de maltodextrina ou triglicerídeos de cadeia média. Para tanto, as fórmulas chegavam a, aproximadamente, 0,80 Kcal/ml, que poderia variar, de acordo com a manipulação específica realizada para cada paciente.

As crianças acima de um ano de idade, por sua vez, receberam dietas enterais que continham, a cada 100ml de composição, de 100 – 150 Kcal e de 2,5 – 3,8 gramas de proteína. Devido a indisponibilidade de recursos, durante o estudo não houve realização de acréscimo de módulo proteico às formulações originais das fórmulas lácteas ou das dietas enterais oferecidas.

Os dados referentes à ingestão oral e/ou NE foram coletados desde a admissão na UTIP até o desfecho (alta/óbito) ou até os participantes completarem 29 dias de internação na UTIP, conforme o que ocorreu primeiro. Para cada período de estudo, mesmo que incompleto, foi realizada a ingestão média de Kcal, PTN, Ca, P e VitD que foi comparada com a recomendação para mesmo tempo descrito.^{10,61,62}

Os cálculos de adequação de ingestão oral e/ou NE foram realizados utilizando a quantidade média diária dos nutrientes recebidos no(s) período(s) em relação à necessidade estimada de acordo com a recomendação para o(s) mesmo(s) período(s). Como resultado, obtivemos dados expressos em percentual (%) de adequação da recomendação. As recomendações para os nutrientes envolvidos diretamente no metabolismo do fósforo (cálcio, fósforo e vitamina D) seguiram as diretrizes da Fundação Britânica de Nutrição (tabela 2).

Tabela 2. Recomendação de ingestão diária de cálcio, fósforo e vitamina D para pacientes pediátricos, de acordo com a faixa etária.

Idade	Fósforo (mg/d)		Cálcio (mg/d)		Vitamina D (µg/d)
	Meninos	Meninas	Meninos	Meninas	Meninos e Meninas
0 – 3m	400	400	525	525	8,5
4 – 6m	400	400	525	525	8,5
7 – 9m	400	400	525	525	8,5
10–12m	400	400	525	525	8,5
1 – 3a	270	270	350	350	10
4 – 6a	350	350	450	450	10
7 – 10a	450	450	550	550	10
11 – 14a	775	625	1000	800	10

Adaptado da Fundação Britânica de Nutrição, 2016 ⁶¹. m: meses; a: anos.

Para o cálculo da TMB, foram utilizadas as equações da Organização Mundial da Saúde (OMS) de acordo com a idade de cada paciente, sem correção para o fator de estresse (Tabela 3). ^{10,62} Pacientes que atingiram menos de 66% da recomendação energética foram considerados com ingestão insuficiente, aqueles que atingiram 66% a 100% foram considerados com uma ingestão adequada e aqueles que tiveram uma ingestão maior que 100% foram considerados acima da recomendação. ¹⁰

Tabela 3. Equação preditiva da taxa metabólica basal (TMB) para determinar a necessidade energética diária de acordo com o sexo e faixa etária.

Idade (meses)	Meninos	Meninas
	TMB (Kcal/dia)	TMB (Kcal/dia)
0 – 36	$60,9 \times P - 54$	$61 \times P - 51$
37 – 120	$22,7 \times P + 495$	$22,5 \times P + 499$
121 – 168	$17,5 \times P + 651$	$12,2 \times P + 746$

Adaptado de FAO/WHO/UNO ⁶². P: peso (Kg); TMB: taxa metabólica basal.

Os cálculos de adequação proteica (%) foram realizados utilizando a proteína média (g/kg/dia) recebida pelos pacientes ao longo do(s) período(s) de acompanhamento em relação às recomendações. O valor final obtido foi dividido por 1,5, considerando uma ingestão proteica mínima de 1,5g/Kg/dia. ¹⁰

3.3.6 Avaliação de gravidade

O escore preditor de mortalidade, *Pediatric Index of Mortality 2* (PIM2), foi utilizado com o objetivo de avaliar a gravidade dos pacientes internados na UTIP. Os dados necessários para a realização do cálculo deste escore foram coletados no momento ou até uma hora após a internação. O primeiro valor encontrado para cada variável foi considerado no momento da admissão e, caso o dado estivesse ausente, o valor zero foi utilizado, com exceção da pressão sistólica, a qual foi atribuída com valor de 120, conforme recomendações (Apêndice 2).⁶³ Para classificação de gravidade, os pacientes foram fragmentados em cinco grupos de risco de mortalidade: <1%; 1–4%; 5–14%; 15–29% e ≥30%⁶⁴.

3.4 Análise Estatística

Utilizou-se o Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), versão 20, para a análise estatística. Variáveis contínuas foram distribuídas assimetricamente e, portanto, foram descritas com medianas e intervalo interquartil (IQR). As variáveis categóricas foram descritas como frequências absolutas e relativas.

Para comparação das variáveis numéricas foi utilizado o teste U de Mann-Whitney. Durante esse teste, a primeira avaliação laboratorial foi considerada, sendo os participantes distribuídos em dois grupos independentes para posterior análise. O teste do qui-quadrado ou teste exato de Fisher foi utilizado para verificar a associação entre as variáveis categóricas. O coeficiente de correlação (ρ) de Spearman foi utilizado para avaliar a associação linear entre os parâmetros. A classificação dos valores dessa correlação foi realizada segundo Mitra e Lankford⁶⁵, considerando um coeficiente de correlação de 0,20 a 0,40, uma correlação fraca; 0,40 a 0,60, uma correlação moderada; e acima de 0,60, uma correlação forte. Um valor de p bilateral <0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

A curva de operação do receptor (ROC) foi realizada para verificar se a PCR poderia prever hipofosfatemia. O ponto de corte criado foi o que apresentou maior

sensibilidade e especificidade. A área sob a curva (AUC) também foi calculada com intervalos de confiança (IC) de 95%.

4.0 RESULTADOS

De um total de 575 admissões na UTIP, 103 participantes foram elegíveis para o estudo. Destes, 59 (57,3%) eram do sexo masculino, com mediana de idade de 13,06 meses (IQR: 5,1; 45,5) e mediana de internação hospitalar de 9 dias (IQR: 5,0; 17,0) (Tabela 4).

Entre os diagnósticos clínicos mais comuns, a insuficiência respiratória foi a mais prevalente (46,6%) e entre os diagnósticos cirúrgicos, a cirurgia cardíaca foi a mais prevalente (18,4%). O PIM2 mediano foi de 2,9% (IQR: 1,10; 5,42) e 5,8% da amostra foi a óbito. Durante o estudo, 78 (75,7%) dos pacientes se alimentaram via NE, 22 (21,4%) se alimentaram por via oral e 3 (2,9%) se alimentaram por via oral e enteral, concomitantemente.

Tabela 4. Dados clínicos, demográficos e antropométricos de pacientes internados em UTIP sob nutrição oral e/ou enteral

Variáveis	Mediana (IQR) ou n (%)
Meninos ^{N=103}	59 (57,3%)
Idade (meses) ^{N=103}	13,06 (5,1;45,5)
UTIP (dias) ^{N=103}	9 (5,0;17,0)
IMC/I ^{a N=33}	0,72 (-1,43;1,38)
<-2	3 (9,1%)
≥-2 e ≤+2	26 (78,8%)
>+2	4 (12,1%)
P/C ^{b N=69}	-0,54 (-2,55; 0,43)
<-2	24 (34,8%)
≥-2 e ≤+2	42 (60,9%)
>+2	3 (4,3%)
CB ^{N=60}	-0,39 (-1,49;1,19)
PCT ^{N=60}	-0,35 (-1,39; 0,98)
PIM2 ^{N=86}	2,9 (1,10;5,42)
<1	16 (18,6%)
01 – 4,9	45 (52,3%)
5 – 14,9	17 (19,8%)
15 – 29,9	4 (4,7%)
≥30	4 (4,7%)

Continua

Tabela 4. Dados clínicos, demográficos e antropométricos de pacientes internados em UTIP sob nutrição oral e/ou enteral

Continuação	
Variáveis	Mediana (IQR) ou n (%)
VO	22 (21,4%)
NE	78 (75,7%)
VO/NE	3 (2,9%)
Diagnósticos na admissão	
Clínicos	
Respiratório	48 (46,6%)
Sepse	10 (9,7%)
Trauma	4 (3,9%)
Renal	1 (1,0%)
Cardiológico	2 (1,9%)
Hepatológico	2 (1,9%)
Cirúrgicos	
Cirurgia cardíaca	19 (18,4%)
Cirurgia Otorrinolaringológica	12 (11,7%)
Cirurgia neurológica	4 (3,9%)
Cirurgia Gastrointestinal	1 (1,0%)
Desfecho	
Alta	97 (94,2%)
Óbito	6 (5,8%)

Fonte: dados da pesquisa

Notas:

IQR: intervalo interquartil; N: número de pacientes; %: porcentagem; P/C: peso para comprimento (Escore-z); IMC/I: índice de massa corporal para idade (Escore-z); CB: circunferência do braço (Escore-z); PCT: prega cutânea tricipital (Escore-z); PIM2: índice pediátrico de mortalidade 2; VO: pacientes alimentados via oral; NE: pacientes alimentados via enteral; VO/NE: pacientes alimentados por via oral e enteral; UTIP: unidade de terapia intensiva pediátrica.

^a pacientes < 24 meses de idade

^b pacientes ≥24 meses de idade

De acordo com as avaliações antropométricas realizadas, as medianas dos escores-z dos critérios de P/C e IMC/I não indicaram desnutrição entre os avaliados. Da mesma forma, as medianas em escore-z, da CB e PCT, estiveram dentro da faixa considerada eutrófica (tabela 5).⁵⁴

Tabela 5. Medianas (IQR) dos escores-z de peso para comprimento (P/C) e IMC para idade (IMC/I) de pacientes internados em UTIP sob nutrição oral e/ou enteral

	Avaliação 1		Avaliação 2		Avaliação 3		Avaliação 4	
	N	Mediana (IQR)	N	Mediana (IQR)	N	Mediana (IQR)	N	Mediana (IQR)
IMC/I	33	0,72 (-1,43;1,38)	23	0,71 (-1,2;1,26)	9	1,02 (0,54;1,55)	5	0,72 (0,53;2,18)
P/C	69	-0,54 (-2,55; 0,43)	30	-0,23 (-0,61;0,23)	19	-0,39 (-1,14;0,20)	8	-0,42 (-0,89;-0,07)

P/C: peso para comprimento; IMC/I: IMC para idade, N: número total de pacientes; IQR: intervalo interquartil.

Os eventos de HP variaram de 27,3 – 37,5% entre as quatro avaliações bioquímicas realizadas e os eventos de HPr variaram de 1,0 – 8,3%. HP grave ocorreu apenas em 1 paciente na primeira avaliação (0,9%). Os valores elevados de PCR (> 15mg/dl) estiveram presentes em todas as quatro avaliações, em pelo menos 64,4% dos pacientes (tabela 6).

Tabela 6. Prevalência de hipofosfatemia, hipofosfatemia de alto risco e inflamação de pacientes internados em UTIP sob nutrição oral e/ou enteral

	Avaliação 1		Avaliação 2		Avaliação 3		Avaliação 4	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
HP	100	29 (29,0)	48	18 (37,5)	22	6 (27,3)	12	4 (33,3)
HPr	100	1 (1,0)	48	1 (2,1)	22	0 (0)	12	1 (8,3)
PCR	90	58 (64,4)	42	28 (66,7)	20	16 (80,0)	9	7 (77,8)

PCR: proteína C reativa; P: fósforo; HP: hipofosfatemia; HPr: hipofosfatemia de alto risco; N: número total de pacientes; n: número de casos; %: porcentagem. Os dados são expressos em n (%).

As medianas (IQR) dos exames laboratoriais realizados durante o estudo estão dispostos na tabela 7.

Tabela 7. Dados laboratoriais de pacientes internados em UTIP sob nutrição oral e/ou enteral

	Avaliação 1		Avaliação 2		Avaliação 3		Avaliação 4	
	N	Mediana (IQR)	N	Mediana (IQR)	N	Mediana (IQR)	N	Mediana (IQR)
P	100	4,60 (3,50;5,50)	48	4,40 (3,60;5,17)	22	4,45 (3,90;5,32)	12	4,1 (3,80;5,22).
PCR	90	39,2 (7,43;89,95)	42	35,7 (9,96;87,57)	20	34,50 (21,72;71,25)	9	46,10 (17,30;145,50)

PCR: proteína C reativa (mg/dl); P: fósforo (mg/dl); N: número total de pacientes; IQR: intervalo interquartil.

A ingestão oral e/ou NE de proteínas variou de 0,64 –1,41 g/Kg/dia entre os períodos e a de energia de 34,36 – 55,43 Kcal/Kg/dia. A adequação da ingestão mínima de proteína ocorreu em 43% dos pacientes em P1, evoluindo para 94% no último período, não atingindo a meta mínima em nenhum dos períodos. A adequação da ingestão energética, por sua vez, se iniciou em 64% em P1 e progrediu para 92 – 105% nos períodos subsequentes ¹⁰. As medianas da porcentagem de adequação da ingestão oral e/ou NE de P, Ca e vitD, nos períodos de 1 a 4, variaram entre 24% – 74%, 29 – 83% e 27 – 65%, respectivamente (tabela 8). ⁶¹ A HP não se relacionou com a ingestão oral e/ou NE de PTN, P, Ca e VitD em nenhum dos períodos.

Tabela 8. Distribuição da adequação da ingestão oral e/ou NE de proteína, energia, fósforo, cálcio e vitamina D recebida pelos pacientes admitidos no estudo

Variáveis	P1 (n=103)	P2 (n=56)	P3 (n=27)	P4 (n=15)
PTN%	43 (23;62)	83 (52; 110)	70 (52; 110)	94 (71;114)
Kcal%	64 (45; 80)	97 (64;115)	92 (64;119)	105 (83;125)
PTN/kg	0,64 (0,35;0,93)	1,25 (0,78;1,64)	1,05 (0,78;1,64)	1,41 (1,07;1,71)
Kcal/Kg	34,36 (22,84;43,5)	50,42 (33,99;65,88)	44,37 (37,55;67,19)	55,43 (38,17;68,37)

Continua

Tabela 8. Distribuição da adequação da ingestão oral e/ou NE de proteína, energia, fósforo, cálcio e vitamina D recebida pelos pacientes admitidos no estudo

Continuação				
Variáveis	P1 (N=103)	P2 (N=56)	P3 (N=27)	P4 (N=15)
P%	24 (10;67)	49 (23;119)	49 (22;102)	74 (33;125)
Ca%	29 (13;64)	60 (32;109)	51 (32;115)	83 (58;114)
VitD%	27 (9;41)	55 (32;79)	48 (81;29)	65 (39;109)

P1: período 1; P2: período 2; P3: período 3; P4: período 4. P%; Ca%; VitD%: porcentagem de adequação da ingestão de fósforo, cálcio e vitamina D, respectivamente ⁶¹. %Kcal: porcentagem de adequação energética; PTN%: porcentagem de adequação mínima de proteína ¹⁰; PTN/kg: quantidade média (em gramas) de proteína por quilograma de peso no período; Kcal/Kg: quantidade média de energia por quilograma de peso no período; n: total de pacientes. Dados expressos em mediana (IQR).

De acordo com o teste de correlação de Speraman, PIM2 teve uma correlação inversa (fraca) com o nível de fósforo sérico ($p = ,017$). Não encontramos correlação significativa entre o percentual de adequação de PTN, Ca, P e VitD nos 4 períodos do estudo com os níveis de fósforo dosado. O estado nutricional, de acordo com os escores-z de IMC/I, P/C, CB e PCT também não apresentou correlação com os níveis séricos de fósforo. Da mesma forma, o tempo de internação não esteve correlacionado (tabela 9).

Tabela 9. Correlação dos níveis séricos de fósforo com a gravidade, estado nutricional e tempo de UTIP de pacientes internados em UTIP sob nutrição oral e/ou enteral

Variáveis	N	p-valor ^a	(p)
PIM2	86	,017	- ,260
IMC/I^b	33	.806	.044
P/C^b	66	.963	.011
CB^b	60	.531	-.084
PCT^b	60	.724	.047
Tempo de UTIP	103	.953	.006

PIM2: índice pediátrico de mortalidade 2; p: coeficiente de correlação de Spearman; N: número total de pacientes; IMC/I: índice de massa corporal para idade; P/C: peso para comprimento; CB: circunferência do braço; PCT: prega cutânea tricipital

^a Teste de correlação de Spearman

^b Valores avaliados em escoreZ

A análise da curva ROC foi realizada com o objetivo de avaliar a sensibilidade e especificidade da PCR para predizer HP. Os resultados mostraram uma curva estatisticamente significativa (AUC ,670; EP = ,063; $p = ,012$; IC 95%; CI ,546 - ,793) (figura 1). O ponto de corte que maximizou a sensibilidade e especificidade foi 37,9mg/dl, com sensibilidade de ,73 e especificidade de ,53.

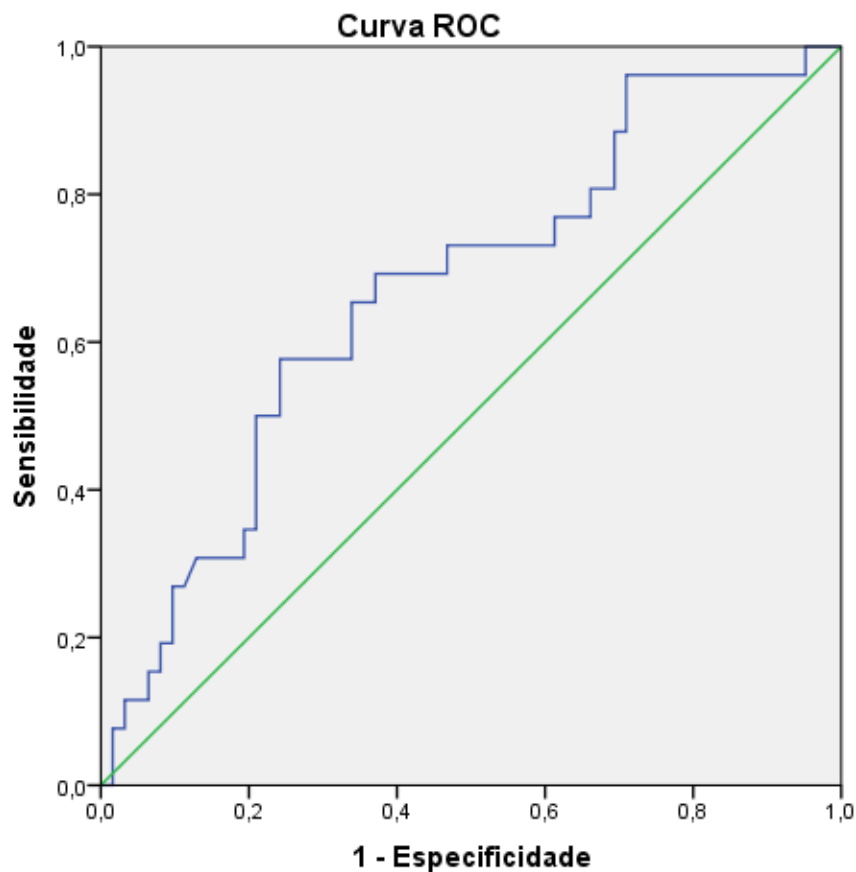


Figura 1. Curva ROC: PCR para predizer HP

O teste de U Mann Whitney não mostrou associação entre HP e o percentual de adequação de P, PTN e também com o escore de mortalidade PIM2. No entanto, encontramos valores estatisticamente diferentes ao comparar os grupos HP e não HP, em relação às medianas dos níveis séricos de PCR ($p = ,012$), a quantidade média de energia por quilograma de peso recebido pelos pacientes ($p = ,032$) e porcentagem de adequação de energia recebida ($p = ,037$). As medianas do grupo HP para os níveis séricos de PCR, quantidade média de energia por quilograma de peso recebido e o percentual de adequação energética recebido foram, respectivamente, 77,65 (IQR:

20,17; 125,50), 23,94 (IQR: 6,10; 39,23) e 51,0 (IQR: 36; 65), enquanto as medianas do grupo não HP foram de 35,05 (IQR: 2,86; 71,17), 36,24 (IQR: 25,57; 46,83) e 67 (IQR: 49; 89). Como é possível observar, os resultados indicam que os pacientes com HP apresentaram níveis mais elevados de PCR e menor aporte energético do que aqueles sem HP (Tabela 10).

Tabela 10. Associação entre estado inflamatório, gravidade e adequações energéticas e proteicas à hipofosfatemia de pacientes internados em UTIP sob nutrição oral e/ou enteral

Variáveis	N	HP	N	NHP	p-valor ^b
		Mediana (IQR)		Mediana (IQR)	
PCR	26	77,65(20,17;125,50)	62	35,05 (2,86;71,17)	,012
Kcal/Kg/dia	31	23,94 (16,10;39,23)	69	36,24(25,57;46,83)	,032
%Kcal ^a	31	51,0 (36;65)	69	67 (49;89)	,037
%PTN ^a	31	30 (21;52)	69	48 (24;66)	,076
%P ^a	31	30,15 (13,42;71,94)	69	20,05 (9,1;61,44)	,183
PIM2	28	3,65 (2,27;6,30)	56	2,4 (1,1;5,1)	,082

HP: pacientes hipofosfatêmicos; NHP: pacientes não hipofosfatêmicos; PCR: proteína C reativa; %Kcal: porcentagem de adequação energética; %PTN: porcentagem de adequação proteica; %P: porcentagem de adequação de fósforo; PIM2: Índice Pediátrico de Mortalidade 2; IQR: intervalo interquartil; N: número total de pacientes.

^a Porcentagem de adequação: média do nutriente recebida no período/recomendação para o mesmo período x 100;

^b Teste U de Mann-Whitney.

O teste Qui-Quadrado ou Exato de Fisher foi calculado para verificar a associação da HP com as variáveis categóricas de desfecho, internação prolongada (igual ou superior a 17 dias, de acordo com p75), com a sepse e com o uso de ventilação mecânica. Não encontramos associação da HP com nenhuma destas variáveis, conforme descrito na tabela 11.

Tabela 11. Associação entre o uso de ventilação mecânica, sepse e óbito e internação prolongada com a hipofosfatemia em pacientes internados em UTIP sob nutrição oral e/ou enteral

Desfechos	Hipofosfatemia ^a		OR	95% IC	p-valor
	Sim	Não			
Uso de VM					
Sim	23	53	0,93	0,33 – 2,58	0,89
Não	7	15			
Sepse					
Sim	4	6	1,55	0,41 – 5,95	0,49
Não	27	63			
Internação prolongada					
Sim	9	16	1,41	0,54 – 3,71	0,47
Não	21	53			
Óbito					
Sim	3	3	2,35	0,45 – 12,40	0,37
Não	28	66			

IC: intervalo de confiança; OR: Odds Ratio; VM: Ventilação mecânica.

^aNíveis séricos de HP referentes à primeira avaliação laboratorial foram considerados para a realização do teste. Durante uma análise, os pacientes divididos em dois grupos: HP e não HP. O teste χ^2 foi usado para testar as diferenças entre os 2 grupos, e $P < 0,05$ indica diferença significativa entre os 2 grupos.

5.0 DISCUSSÃO

Este estudo mostrou que os eventos de HP foram comuns em crianças criticamente enfermas que receberam nutrição oral e/ou enteral. Essas alterações foram relacionadas à inflamação, à adequação energética e correlacionadas à gravidade e não foram correlacionadas ao desfecho, ao tempo prolongado de internação, à ingestão oral/NE proteica mínima e também à ingestão oral/NE de cálcio, vitamina D e ao próprio fósforo.

A HP é comum na prática clínica, principalmente em UTIP. Estudos envolvendo crianças criticamente enfermas mostram que a HP ocorre em grande parte dos pacientes, além de estar associada a variados efeitos adversos.^{29,30,44–46} No entanto, o monitoramento do fósforo sérico não é amplamente aplicado em pacientes graves, tornando essa deficiência subdiagnosticada e, frequentemente, não sanada.⁴²

Eventos de HP, no presente estudo, foram observados nas quatro avaliações bioquímicas realizadas: 31%, 39,6%, 27,3% e 41,60% do total de pacientes avaliados, respectivamente. Estudos anteriores com pacientes pediátricos criticamente enfermos mostram proporções ainda maiores (42% – 79,5%).^{29,30,45,46,66} Essa diferença pode ter ocorrido, pois, de maneira geral, os estudos não têm como critério de exclusão os pacientes sob NP, sendo essa via nutricional conhecidamente relacionada com diminuição do fosfato sérico em crianças e adultos.^{35,48}

Um estudo retrospectivo que avaliou todos os pacientes adultos que receberam NP (Hospital Universitário Lewisham, em Londres) no período de janeiro de 2008 a setembro de 2010, mostrou que as concentrações séricas de fósforo caíram de maneira significativa no primeiro dia do início da NP, de um valor mediano de 1,04mmol/L, para um valor de 0,89mmol/L (valores normais em adultos de 0,80 a 1,4mmol/L). Esses valores continuaram em redução após o segundo dia, apresentando medianas de 0,84mmol/L, entre os avaliados. Além disso, os autores identificaram que, aproximadamente, 40% dos pacientes avaliados desenvolveram HP após 3 dias do início da NP.⁴⁸

Outro estudo, desta vez uma coorte realizada com pacientes pediátricos internados em um hospital brasileiro, na região de São Paulo, avaliou um total de 140 crianças sob NP individualizada, sendo 66,4% dessa amostra composta por pacientes

admitidos na UTIP. Os autores encontraram 14 novos eventos de HP nos primeiros 4 dias de NP exclusiva. Entretanto, também enfatizaram que a individualização da NP se mostrou eficiente para normalizar esse quadro. ³⁵

Nosso estudo apresentou raros casos de HPr e HP grave. É possível que esse fato possa ter ocorrido devido à exclusão dos pacientes sob NP. Sabe-se que a hiperglicemia está presente em mais de 50% dos pacientes que recebem NP e que há melhor controle da glicemia em pacientes sob NE em comparação com os sob NP. ⁶⁷ Uma das explicações que poderia ser dada para este fato está no metabolismo da glicose hidratada que é administrada intravenosamente. Como a insulina, necessária para metabolizar a glicose, ativa a enzima ATPase, o aumento da sua concentração pode estimular o consumo de fósforo para geração de ATP, essencial para a produção de energia. Consequentemente, o fósforo será desviado para o espaço intracelular, podendo ocasionar HP. ³⁴

Apesar de não termos excluído as crianças que receberam soro com glicose, a quantidade infundida nesta solução é muito menor que numa NP, visto que é apenas complementar, para evitar hipoglicemia, quando o paciente está em progressão da alimentação oral e/ou enteral. Ademais, acreditamos que a avaliação frequente dos níveis séricos de fósforo, assim como uma pronta reposição, possa ser capaz de diagnosticar a HP leve e ajudar a prevenir casos de HP grave.

O estudo brasileiro de Leite et al não incluiu pacientes sob NP, sendo a NE fonte primária de alimentação, (70,5%) seguida pela nutrição via oral (VO) (64,1%). A ausência de NP não foi um critério de exclusão primário do estudo e ocorreu na coorte escolhida, provavelmente, por ser uma pesquisa abrangendo apenas crianças queimadas. É importante ressaltar que em pacientes queimados existe um aumento no consumo de fosfato. ^{68,69} Os autores citam que perdas exsudativas diárias médias, somadas às perdas urinárias, excederam as necessidades dietéticas recomendadas de fósforo. Também citam que quanto maior a área de superfície corporal queimada, maior a incidência de HP observada. Os autores encontraram 79,5% de HP entre os pacientes analisados e relatam que em adultos essas proporções variam de 66,4% – 75,6%. ³⁰ Portanto, acreditamos que a HP mais evidente nesse estudo pode ser explicada pelas características das crianças incluídas, que apresentaram fatores de risco adicionais relacionados à HP.

Sabe-se que, em crianças criticamente enfermas, existe uma grande dificuldade em atingir a meta energética e proteica, mesmo em caso de nutrição enteral precoce. Esse fato está relacionado, entre outros fatores, à gravidade dos pacientes, à necessidade de infusão de drogas e restrição de volume infundido.^{18,19} Acreditamos também que um obstáculo para atingir a meta proteica possa estar no fato de as dietas enterais e fórmulas infantis, disponíveis no mercado, apresentarem um baixo percentual de proteínas para pacientes criticamente doentes, já que foram formuladas para crianças saudáveis.²¹ O principal desafio está no grupo dos lactentes, uma vez que as fórmulas infantis, oferecidas por via oral ou NE, têm um percentual proteico ainda menor.

Nosso estudo corrobora com tais afirmações, uma vez que a mediana da adequação proteica mínima (1,5g/Kg/dia) não foi atingida em nenhum dos períodos e a mediana da adequação energética esteve próxima a 100% do alcance em P2 (97%) e alcançou em P4 (105%). Como consequência seria previsível que também deveria haver uma dificuldade em atingir a meta de outros nutrientes. De fato, em nenhum dos períodos, a necessidade estimada de Ca, P e VitD esteve de acordo com as recomendações.

Kilic et al, em um estudo retrospectivo com 118 participantes, encontrou associação significativa entre HP e a reposição mediana de fósforo pela NE. Porém os autores enfatizaram que pacientes, em cuidados intensivos, têm uma demanda aumentada de fosfato e que a menor ingestão de fósforo pelo grupo de pacientes hipofosfatêmicos é mais um dos contribuintes para a HP.⁴⁶

É intuitivo pensar que quanto menor a quantidade de nutrientes recebidos, maior seria a incidência de HP. Porém, no nosso estudo, não encontramos tal associação no que se refere à ingestão de PTN, P, Ca e Vit D. Leite et al também investigou a possibilidade de relação da ingestão de fósforo com a HP e não encontrou essa associação.³⁰

Desta forma, não encontramos relação entre a quantidade ingerida desses nutrientes com a HP. Essa aparente incongruência de dados poderia ser explicada pelo fato de que há mobilização dos estoques de minerais e vitaminas nos processos inflamatórios, fazendo com que o nível sérico dos mesmos seja variável, a depender do estado nutricional prévio do paciente.⁴⁹ De fato, estamos falando de minerais e

vitaminas que “habitam” predominantemente o meio intracelular e, portanto, a dosagem inicial, feita no plasma (meio extracelular) pode não refletir o estoque prévio de cada paciente.

No presente estudo, HP esteve associada à menor adequação energética ($p = ,037$), bem como a uma quantidade média inferior de energia recebida por quilo de peso ($p = ,032$). Para tanto, podemos dizer que os pacientes com baixa ingestão de energia apresentaram maior risco de HP. Esse achado ratifica os resultados encontrados nos estudos de Kilic et al e Shazly et al, que demonstraram haver associação da HP com um maior tempo para atingir a necessidade de energia via NE. Embora os dados encontrados na nossa pesquisa não sejam equivalentes aos achados pelos autores citados, é lógico pensar que quanto maior o tempo para se atingir as necessidades energéticas alvo, menor será a quantidade energética recebida por esses pacientes.^{46,66}

Isso nos fez refletir um pouco mais sobre essa questão, pois a progressão da nutrição oral e/ou NE só é possível com maior estabilidade clínica e menor processo inflamatório. De fato, como já havíamos mencionado, em pacientes criticamente enfermos, também frequentemente inflamados, existe uma maior dificuldade em atingir a meta energética.^{19,70} Corrobora para esse raciocínio o fato de termos encontrado associação do fósforo sérico com a PCR. Há uma diferença significativa entre os níveis séricos de PCR no grupo de pacientes diagnosticados com HP em relação àqueles sem HP ($p = ,012$). Isso demonstra que quanto mais inflamado o paciente, maior o risco de HP. Obtivemos, também, um resultado significativo da PCR para prever a HP, de acordo com a análise da curva ROC (AUC ,670).

Leite et al, em uma UTIP de um hospital referência em lesões por queimaduras, mostrou que os níveis séricos de PCR estão associados à redução da concentração de fosfato sérico nos primeiros cinco dias de internação, período correspondente ao pico da resposta inflamatória, em pacientes com esse perfil. São crianças criticamente enfermas que possuem grande risco de sepse precoce.³⁰ Uma revisão sistemática também já havia relatado que em indivíduos com infecções de variadas origens e graus de gravidade, a HP esteve presente em proporções de 60 a 80% dos hospitalizados em relação a, aproximadamente, 10% dos pacientes que não apresentavam processo infeccioso.⁴⁰

Um mecanismo fisiopatológico que poderia explicar essa relação seria a redistribuição de citocinas pró-inflamatórias. Durante a sepse, a bacteremia é responsável pelo desencadeamento da produção em cascata de citocinas.⁴¹ Sabe-se que a HP foi efeito colateral da terapia com IL-2 em pacientes com câncer e, portanto, existe a possibilidade que algumas infecções, associadas ao aumento da produção de IL-2, ocasionem HP.⁴¹ Em um estudo realizado com camundongos que receberem infusão de citocinas, foi demonstrada uma associação direta da HP com IL-1, IL-6, IL-8 e TNFalfa. A IL-2 também foi avaliada, mas apresentou efeito moderado.⁴¹ Independentemente da presença de sepse, nosso estudo reforça a necessidade de monitorização dos níveis de fósforo, principalmente em pacientes sob resposta inflamatória acentuada, que pode ser facilmente constatada pelos níveis mais elevados de PCR, exame de realização rotineira em UTI.

Embora a desnutrição seja considerada um fator de risco para HP em crianças criticamente enfermas, Kilic et al. não encontraram associação entre desnutrição e HP, semelhante ao presente estudo.^{32,44,49} É importante ressaltar que a incidência de desnutrição, no nosso estudo, pode ter sido subestimada. Sabe-se que pacientes internados em cuidados intensivos comumente apresentam aumento de água no compartimento extracelular. Frequentemente existe a necessidade de uma intensa reposição hídrica e eletrolítica, além de haver um aumento da permeabilidade vascular devido à resposta inflamatória. Isso acarreta em aumento da água extracelular, muitas vezes constatada clinicamente pela presença de edema ou, até mesmo, anasarca. Além disso, em pacientes criticamente enfermos, é muito frequente a ocorrência de sobrecarga hídrica, que decorre de alterações nas funções renais, hepáticas, cardiovasculares ou até mesmo por mesmo por causas iatrogênicas. Essa plêiade de fatores contribui para a ocorrência de sobrecarga hídrica e, com isso, peso mensurado mais alto do que o peso real. Portanto, esse aumento, de forma geral, não decorre da maior presença de massa muscular, mas sim à presença de água corpórea extracelular.^{14,71,72}

Por último, encontramos uma associação inversa (fraca) do PIM2 em relação ao fósforo sérico ($p = ,035$), sugerindo que pacientes com HP apresentam maior gravidade. Além disso, apesar de não ser estatisticamente significativa, a mediana do PIM2 no grupo de pacientes não hipofosfatêmicos é superior ao grupo com HP. Diferentemente, Kilic et al não encontraram associação da HP com o escore

prognóstico de mortalidade “Pediatric Logistic Organ Dysfunction” (PELOD), mas mostraram associação da sepse com a HP e, portanto, do estado inflamatório com HP. ⁴⁶ Cheungpasitporn et al, em um estudo retrospectivo com 42.336 pacientes adultos, demonstraram que a HP com valores inferiores a $<2,5$ mg/dL, na admissão hospitalar, foi associada a um aumento de risco de mortalidade de 1,60 vezes.⁷³

Podemos destacar dois fatores limitantes do nosso estudo. Um deles foi o fato de não termos avaliado a fosfatúria dos pacientes. Essa mensuração poderia nos ajudar a compreender melhor os dados encontrados nos objetivos secundários desse estudo. Porém, como o objetivo primário era avaliar a incidência de HP em pacientes sem NP essa limitação não impediu a análise mais importante.

Também não avaliamos a associação da hipofosfatemia com medicamentos administrados durante a internação. A variabilidade de utilização e a dinâmica de mudança dos mesmos ao longo do dia dentro da UTIP dificulta essa análise detalhada. Ademais, a farmacodinâmica das drogas varia bastante dentro da UTIP impedindo conclusões mais apuradas. ⁷⁴ Além disso, acabariam por fugir do escopo principal do estudo que foi de verificar a incidência de HP e se havia associação ou não com a nutrição ofertada e o estado nutricional e inflamatório.

6.0 CONCLUSÃO

A partir da análise descrita e discutida foi possível concluir que a HP foi um evento comum em crianças criticamente enfermas que utilizam nutrição oral ou enteral. Além disso, ficou evidente que a HP esteve relacionada à inflamação, à adequação energética e à gravidade e não esteve relacionada diretamente ao desfecho, ao tempo prolongado de internação, à ingestão oral/NE proteica mínima e também à ingestão oral/NE de cálcio, vitamina D ou mesmo do próprio fósforo.

Quando há utilização de NP, a HP é bem conhecida em diferentes faixas etárias.^{35,42,75} O presente estudo, ao contrário do usual, explora a presença de HP em crianças criticamente enfermas em nutrição oral ou enteral. Podemos, a partir dos dados obtidos, afirmar que há HP em crianças sob nutrição oral e/ou enteral e que os níveis de fósforo devem ser monitorizados, mesmo em pacientes que não estejam recebendo NP. Os dados sugerem que essa monitorização deva ser mais rígida nos pacientes que estão sob processo inflamatório.

7.0 BIBLIOGRAFIA

1. Molina RCM, Marcon SS, Uchimura TT, Lopes EP. Caracterização das internações em uma unidade de terapia intensiva pediátrica, de um hospital-escola da região sul do Brasil. *Ciência, Cuid e Saúde*. 2008;7(0):728-733. doi:10.4025/cienccuidsaude.v7i0.6581
2. Sanitária AN de V. RESOLUÇÃO Nº 7, DE 24 DE FEVEREIRO DE 2010. Published 2010. http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0007_24_02_2010.html
3. Lanetzki CS, de Oliveira CAC, Bass LM, Abramovici S, Troster EJ. The epidemiological profile of Pediatric Intensive Care Center at Hospital Israelita Albert Einstein. *Einstein (Sao Paulo)*. 2012;10(1):16-21. doi:10.1590/s1679-45082012000100005
4. Ghazaly M, Nadel S. Characteristics of children admitted to intensive care with acute bronchiolitis. *Eur J Pediatr*. 2018;177(6):913-920. doi:10.1007/s00431-018-3138-6
5. van Zanten ARH, De Waele E, Wischmeyer PE. Nutrition therapy and critical illness: practical guidance for the ICU, post-ICU, and long-term convalescence phases. *Crit Care*. 2019;23(1):368. doi:10.1186/s13054-019-2657-5
6. Framson CMH, LeLeiko NS, Dallal GE, Roubenoff R, Snelling LK, Dwyer JT. Energy expenditure in critically ill children. *Pediatr Crit care Med a J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc*. 2007;8(3):264-267. doi:10.1097/01.PCC.0000262802.81164.03
7. De Cosmi V, Milani GP, Mazzocchi A, et al. The Metabolic Response to Stress and Infection in Critically Ill Children: The Opportunity of an Individualized Approach. *Nutrients*. 2017;9(9). doi:10.3390/nu9091032
8. Joosten KFM, Kerklaan D, Verbruggen SCAT. Nutritional support and the role of the stress response in critically ill children. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2016;19(3):226-233. doi:10.1097/MCO.0000000000000268
9. Singer P. Preserving the quality of life: nutrition in the ICU. *Crit Care*. 2019;23(Suppl 1):139. doi:10.1186/s13054-019-2415-8
10. Mehta NM, Skillman HE, Irving SY, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Pediatric Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2017;41(5):706-742. doi:10.1177/0148607117711387
11. Tume LN, Valla F V, Joosten K, et al. Nutritional support for children during critical illness: European Society of Pediatric and Neonatal Intensive Care (ESPNIC) metabolism, endocrine and nutrition section position statement and clinical recommendations. *Intensive Care Med*. 2020;46(3):411-425. doi:10.1007/s00134-019-05922-5

12. Arabi YM, Reintam Blaser A, Preiser J-C. Less is more in nutrition: critically ill patients are starving but not hungry. *Intensive Care Med.* 2019;45(11):1629-1631. doi:10.1007/s00134-019-05765-0
13. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 1995; 854:1-452
14. Selewski DT, Goldstein SL. The role of fluid overload in the prediction of outcome in acute kidney injury. *Pediatr Nephrol.* 2018;33(1):13-24. doi:10.1007/s00467-016-3539-6
15. Wahrlich V, dos Anjos LA. [Historical and methodological aspects of the measurement and prediction of basal metabolic rate: a review]. *Cad Saude Publica.* 2001;17(4):801-817. doi:10.1590/s0102-311x2001000400015
16. Beggs MR, Garcia Guerra G, Larsen BMK. Do PICU patients meet technical criteria for performing indirect calorimetry? *Clin Nutr ESPEN.* 2016;15:80-84. doi:10.1016/j.clnesp.2016.06.003
17. Bechard LJ, Parrott JS, Mehta NM. Systematic review of the influence of energy and protein intake on protein balance in critically ill children. *J Pediatr.* 2012;161(2):333-9.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2012.01.046
18. Moreno YMF, Hauschild DB, Barbosa E, Bresolin NL, Mehta NM. Problems With Optimal Energy and Protein Delivery in the Pediatric Intensive Care Unit. *Nutr Clin Pract Off Publ Am Soc Parenter Enter Nutr.* 2016;31(5):673-680. doi:10.1177/0884533616639125
19. Melro EC, de Souza Lima AE, Missagia de Mattos Springer A, de Souza TH, Negrão Nogueira RJ. Protein intake deficiency in critically ill children with respiratory insufficiency: A call to action?. *Clin Nutr ESPEN.* 2020; 37:69-74. doi:10.1016/j.clnesp.2020.03.018
20. Mehta NM, Bechard LJ, Zurakowski D, Duggan CP, Heyland DK. Adequate enteral protein intake is inversely associated with 60-d mortality in critically ill children: a multicenter, prospective, cohort study. *Am J Clin Nutr.* 2015;102(1):199-206. doi:10.3945/ajcn.114.104893
21. Moreno YMF, Hauschild DB, Martins MD, Bechard LJ, Mehta NM. Feasibility of Enteral Protein Supplementation in Critically Ill Children. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2018;42(1):61-70. doi:10.1002/jpen.1018
22. Brown A-M, Carpenter D, Keller G, Morgan S, Irving SY. Enteral Nutrition in the PICU: Current Status and Ongoing Challenges. *J Pediatr intensive care.* 2015;4(2):111-120. doi:10.1055/s-0035-1559806
23. Singer P, Blaser AR, Berger MM, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr.* 2019;38(1):48-79. doi:10.1016/j.clnu.2018.08.037
24. Jacobs A, Verlinden I, Vanhorebeek I, Van den Berghe G. Early Supplemental Parenteral Nutrition in Critically Ill Children: An Update. *J Clin Med.* 2019;8(6). doi:10.3390/jcm8060830
25. Worthington P, Balint J, Bechtold M, et al. When Is Parenteral Nutrition

- Appropriate? *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2017;41(3):324-377. doi:10.1177/0148607117695251
26. Octavia AC, Setyaningtyas A, Edwar PPM. Electrolytes Profile of Critically Ill Patients Admitted To Pediatric Intensive Care Unit (PICU) Dr. Soetomo General Hospital. *Indones J Anesthesiol Reanim.* 2020;2(1):1. doi:10.20473/ijar.v2i12020.1-7
 27. Naseem F, Saleem A, Mahar IA, Arif F. Electrolyte imbalance in critically ill paediatric patients. *Pakistan J Med Sci.* 2019;35(4):1093-1098. doi:10.12669/pjms.35.4.286
 28. Agarwal N, Rao YK, Saxena R, Acharya R. Profile of serum electrolytes in critically ill children: A prospective study. *Indian J Child Health.* 2018;05(02):128-132. doi:10.32677/IJCH.2018.v05.i02.014
 29. Shah SK, Irshad M, Gupta N, Kabra SK, Lodha R. Hypophosphatemia in Critically Ill Children: Risk Factors, Outcome and Mechanism. *Indian J Pediatr.* 2016;83(12-13):1379-1385. doi:10.1007/s12098-016-2188-x
 30. Leite HP, Pinheiro Nogueira LA, Teodosio AHC. Incidence and Clinical Outcome of Hypophosphatemia in Pediatric Burn Patients. *J Burn Care Res.* 2017;38(2):78-84. doi:10.1097/BCR.0000000000000402
 31. Yakubovich D, Strauss T, Ohana D, et al. Factors associated with early phosphate levels in preterm infants. *Eur J Pediatr.* Published online April 2020. doi:10.1007/s00431-020-03622-7
 32. Santana e Meneses JF, Leite HP, de Carvalho WB, Lopes EJ. Hypophosphatemia in critically ill children: prevalence and associated risk factors. *Pediatr Crit Care Med.* 2009;10(2):234-238. doi:10.1097/PCC.0b013e3181937042
 33. Iheagwara OS, Ing TS, Kjellstrand CM, Lew SQ. Phosphorus, phosphorous, and phosphate. *Hemodial Int.* 2013;17(4):479-482. doi:10.1111/hdi.12010
 34. Kawamura H, Tanaka S, Uenami Y, et al. Hypophosphatemia occurs with insulin administration during refeeding by total parenteral nutrition in rats. *J Med Invest.* 2018;65(1.2):50-55. doi:10.2152/jmi.65.50
 35. Hortencio TDR, Nogueira RJN, de Lima Marson FA, Ribeiro AF. Hypophosphatemia, Hypomagnesemia, and Hypokalemia in Pediatric Patients Before and During Exclusive Individualized Parenteral Nutrition. *Nutr Clin Pract Off Publ Am Soc Parenter Enter Nutr.* 2016;31(2):223-228. doi:10.1177/0884533615627266
 36. Crook MA, Hally V, Panteli J V. The importance of the refeeding syndrome. *Nutrition.* 2001;17(7-8):632-637. doi:10.1016/s0899-9007(01)00542-1
 37. Olthof LE, Koekkoek WACK, van Setten C, Kars JCN, van Blokland D, van Zanten ARH. Impact of caloric intake in critically ill patients with, and without, refeeding syndrome: A retrospective study. *Clin Nutr.* 2018;37(5):1609-1617. doi:10.1016/j.clnu.2017.08.001
 38. Doig GS, Simpson F, Heighes PT, et al. Restricted versus continued standard

- caloric intake during the management of refeeding syndrome in critically ill adults: a randomised, parallel-group, multicentre, single-blind controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2015;3(12):943-952. doi:10.1016/S2213-2600(15)00418-X
39. Mehanna HM, Moledina J, Travis J. Refeeding syndrome: what it is, and how to prevent and treat it. *BMJ*. 2008;336(7659):1495-1498. doi:10.1136/bmj.a301
 40. Padelli M, Leven C, Sakka M, Plée-Gautier E, Carré J-L. Causes, consequences and treatment of hypophosphatemia: A systematic review. *Presse Med*. 2017;46(11):987-999. doi:10.1016/j.lpm.2017.09.002
 41. Barak V, Schwartz A, Kalickman I, Nisman B, Gurman G, Shoenfeld Y. Prevalence of hypophosphatemia in sepsis and infection: The role of cytokines. *Am J Med*. 1998;104(1):40-47. doi:10.1016/S0002-9343(97)00275-1
 42. Reintam Blaser A, Gunst J, Ichai C, et al. Hypophosphatemia in critically ill adults and children - A systematic review. *Clin Nutr*. Published online October 2020. doi:10.1016/j.clnu.2020.09.045
 43. Miller CJ, Doepker BA, Springer AN, Exline MC, Phillips G, Murphy C V. Impact of Serum Phosphate in Mechanically Ventilated Patients With Severe Sepsis and Septic Shock. *J Intensive Care Med*. 2020;35(5):485-493. doi:10.1177/0885066618762753
 44. El Shazly AN, Soliman DR, Assar EH, Behiry EG, Gad Ahmed IAEN. Phosphate disturbance in critically ill children: Incidence, associated risk factors and clinical outcomes. *Ann Med Surg*. 2017;21:118-123. doi:10.1016/j.amsu.2017.07.079
 45. El Beleidy A, El Sherbini SA, Elgebaly HF, Ahmed A. Calcium, magnesium and phosphorus deficiency in critically ill children. *Egypt Pediatr Assoc Gaz*. 2017;65(2):60-64. doi:10.1016/j.epag.2017.03.004
 46. Kilic O, Demirkol D, Ucsel R, Citak A, Karabocuoglu M. Hypophosphatemia and its clinical implications in critically ill children: a retrospective study. *J Crit Care*. 2012;27(5):474-479. doi:10.1016/j.jcrc.2012.03.005
 47. Akbas Y, Koker A, Erkek N. Are We Aware that Hyperphosphatemia Affects Mortality and Morbidity as much as Hypophosphatemia in Pediatric Intensive Care Patients? *Pediatr Endocrinol Rev*. 2019;17(1):35-40. doi:10.17458/per.vol17.2019.ake.hyperphosphatemiaaffectsmortality
 48. Fung EC, Wickramasinghe SR, Panteli J V, Crook MA. Hypophosphataemia and parenteral nutrition; biochemical monitoring, incidence and outcomes. *Br J Biomed Sci*. 2017;74(1):48-51. doi:10.1080/09674845.2016.1209896
 49. Daiene T, Hortencio R, José R, et al. in Pediatric Patients Before and During Exclusive Individualized Parenteral Nutrition. Published online 2016. doi:10.1177/0884533615627266
 50. Leung J, Crook M. Disorders of phosphate metabolism. *J Clin Pathol*. 2019;72(11):741-747. doi:10.1136/jclinpath-2018-205130
 51. Frisancho AR. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. *Am J Clin Nutr*. 1981; 34(11):2540-2545. doi:10.1093/ajcn/34.11.2540

52. WHO AnthroPlus for personal computers Manual: Software for assessing growth of the world's children and adolescents. Geneva: WHO, 2009. (<http://www.who.int/growthref/tools/en/>).
53. WHO Anthro for personal computers, version 3.2.2. 2011: Software for assessing growth and development of the world's children. Geneva: WHO, 2010 (<http://www.who.int/childgrowth/software/en/>).
54. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr Suppl.* 2006;450:76-85. doi:10.1111/j.1651-2227.2006.tb02378.x
55. Dellièrre S, Cynober L. Is transthyretin a good marker of nutritional status? *Clin Nutr.* 2017;36(2):364-370. doi:10.1016/j.clnu.2016.06.004
56. Håglin L. Using phosphate supplementation to reverse hypophosphatemia and phosphate depletion in neurological disease and disturbance. *Nutr Neurosci.* 2016;19(5):213-223. doi:10.1179/1476830515Y.0000000024
57. Manary MJ, Hart CA, Whyte MP. Severe hypophosphatemia in children with kwashiorkor is associated with increased mortality. *J Pediatr.* 1998;133(6):789-791. doi:10.1016/s0022-3476(98)70153-2
58. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). *Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009: Tabela de Medidas Referidas Para Os Alimentos Consumidos No Brasil.* Rio de Janeiro, Vol 39; 2011. <https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv50000.pdf>
59. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). *Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009: Tabela de composição nutricional para os alimentos consumidos no Brasil.* Rio de Janeiro, Vol 39; 2011. <https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv50002.pdf>
60. Núcleo de estudos e pesquisa em alimentação - NEPA. *Tabela brasileira de composição dos alimentos - TACO.* 4 ed. Campinas: NEPA/UNICAMP, 2011. http://www.nepa.unicamp.br/taco/contar/taco_4_edicao_ampliada_e_revisada.pdf?arquivo=taco_4-versao_ampliada_e_revisada.pdf.
61. British Nutrition Foundation. Nutrient Requirements. 2016. [https://www.nutrition.org.uk/attachments/article/234/Nutrition Requirements_Revised Oct 2016.pdf](https://www.nutrition.org.uk/attachments/article/234/Nutrition%20Requirements_Revised%20Oct%202016.pdf)
62. Energy and protein requirements. Report of a joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 1985;724:1-206.
63. Slater A, Shann F, Pearson G. PIM2: A revised version of the Paediatric Index of Mortality. *Intensive Care Med.* 2003;29(2):278-285. doi:10.1007/s00134-002-1601-2
64. Netto AL, Muniz VM, Zandonade E, et al. Desempenho do Pediatric Index of Mortality 2 em unidade de cuidados intensivos pediátrica. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2014;26(1):44-50. doi:10.5935/0103-507X.20140007
65. MITRA, A.; LANKFORD S. *Research Methods in Park, Recreation and Leisure Services.*; 1999.

66. El Shazly AN, Soliman DR, Assar EH, Behiry EG, Gad Ahmed IAEN. Phosphate disturbance in critically ill children: Incidence, associated risk factors and clinical outcomes. *Ann Med Surg.* 2017;21(2017):118-123. doi:10.1016/j.amsu.2017.07.079
67. McCulloch A, Bansiya V, Woodward JM. Addition of Insulin to Parenteral Nutrition for Control of Hyperglycemia. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2018;42(5):846-854. doi:10.1177/0148607117722750
68. Loghmani S, Maracy MR, Kheirmand R. Serum phosphate level in burn patients. *Burns.* 2010;36(7):1112-1115. doi:10.1016/j.burns.2009.12.009
69. Berger MM, Rothen C, Cavadini C, Chiolerio RL. Exudative mineral losses after serious burns: a clue to the alterations of magnesium and phosphate metabolism. *Am J Clin Nutr.* 1997;65(5):1473-1481. doi:10.1093/ajcn/65.5.1473
70. Moreno YMF, Hauschild DB, Barbosa E, Bresolin NL, Mehta NM. Problems With Optimal Energy and Protein Delivery in the Pediatric Intensive Care Unit. *Nutr Clin Pract.* 2016;XX. doi:10.1177/0884533616639125
71. Zamberlan P, Delgado AF, Leone C, Feferbaum R, Okay TS. Nutrition therapy in a pediatric intensive care unit: indications, monitoring, and complications. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2011;35(4):523-529. doi:10.1177/0148607110386610
72. Kopač M. Evaluation of Hypervolemia in Children. *J Pediatr Intensive Care.* 2021;10(1):4-13. doi:10.1055/s-0040-1714703
73. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Mao MA, Kittanamongkolchai W, Sakhuja A, Erickson SB. Admission serum phosphate levels predict hospital mortality. *Hosp Pract (1995).* 2018;46(3):121-127. doi:10.1080/21548331.2018.1483172
74. Sutiman N, Koh JC, Watt K, et al. Pharmacokinetics Alterations in Critically Ill Pediatric Patients on Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Systematic Review. *Front Pediatr.* 2020;8:260. doi:10.3389/fped.2020.00260
75. Hortencio TDR, Golucci APBS, Marson FAL, Ribeiro AF, Nogueira RJ. Mineral Disorders in Adult Inpatients Receiving Parenteral Nutrition. Is Older Age a Contributory Factor? *J Nutr Health Aging.* 2018;22(7):811-818. doi:10.1007/s12603-018-1035-3

8.0 APÊNDICES

8.1 Apêndice 1. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

“Avaliação nutricional do paciente pediátrico grave com uso da ultrassonografia muscular do quadríceps femoral.”

Responsável: Tiago Henrique de Souza – Médico Intensivista Pediatra – Aluno Regular da Pós- Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente
Número do CAAE: 64654317.2.0000.5404

Você está sendo convidado a participar como voluntário de um estudo. Este documento, chamado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, visa assegurar seus direitos como participante e é elaborado em duas vias, uma que deverá ficar com você e outra com o pesquisador.

Por favor, leia com atenção e calma, aproveitando para esclarecer suas dúvidas. Se houver perguntas antes ou mesmo depois de assiná-lo, você poderá esclarecê-las com o pesquisador. Se preferir, pode levar para casa e consultar seus familiares ou outras pessoas antes de decidir participar. Se você não quiser participar ou retirar sua autorização, a qualquer momento, não haverá nenhum tipo de penalização ou prejuízo.

Justificativa e objetivos:

Pacientes pediátricos graves apresentam com frequência desnutrição na admissão ou durante a internação em unidade de terapia intensiva. As informações obtidas através da avaliação nutricional são muito importantes para o médico, pois crianças desnutridas possuem risco maior de piora clínica e de morte.

O objetivo principal deste trabalho é avaliar o uso da ultrassonografia do músculo quadríceps femoral (músculo da coxa) como método de avaliação nutricional. Também pretendemos descrever a incidência de desnutrição entre os pacientes pediátricos internados na UTI pediátrica do Hospital de Clínicas da UNICAMP através de medidas antropométricas e exames laboratoriais, bem como sua relação com a mortalidade, tempo em ventilação mecânica e tempo de internação em UTI pediátrica.

Procedimentos:

Participando do estudo seu filho será submetido a exame de ultrassom da coxa direita por 2 examinadores, além da avaliação nutricional padrão realizada para todo paciente internado em unidade de terapia intensiva. O exame será realizado por 2 médicos, podendo ser repetido em caso de prolongamento da internação. Os dados obtidos serão analisados posteriormente.

Desconfortos e riscos:

O exame de ultrassom não apresenta riscos ao paciente por ser indolor e isento de radiação.

Benefícios:

A realização deste estudo não irá interferir na condução clínica do paciente, portanto não apresentando nenhum benefício ao participante.

Rubrica do pesquisador: _____

Rubrica do participante: _____

Acompanhamento e assistência:

Uma vez que seu filho se encontra internado em uma Unidade de Terapia Intensiva, será fornecida toda assistência clínica necessária durante a participação no estudo.

Sigilo e privacidade:

Você tem a garantia de que sua identidade e a de seu filho serão mantidas em sigilo e nenhuma informação será dada a outras pessoas que não façam parte da equipe de pesquisadores. Na divulgação dos resultados desse estudo, seu nome não será citado. Os dados deste estudo não constaram no prontuário médico do paciente.

Ressarcimento:

Não haverá qualquer custo para o paciente durante a participação do estudo.

Contato:

Em caso de dúvidas sobre o estudo, você poderá entrar em contato com o pesquisador Tiago Henrique de Souza, na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica do Hospital de Clínicas da Unicamp (Rua Vital Brazil, 251 – Cidade Universitária “Zeferino Vaz” - 4º andar); telefone: (19) 35217901; e-mail: tiago henrique@email.com.

Em caso de denúncias ou reclamações sobre sua participação e sobre questões éticas do estudo, você pode entrar em contato com a secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UNICAMP: Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126; CEP 13083-887 Campinas – SP; telefone (19) 3521-8936; fax (19) 3521-7187; e-mail: cep@fcm.unicamp.br

Consentimento livre e esclarecido:

Após ter sido esclarecimento sobre a natureza da pesquisa, seus objetivos, métodos, benefícios previstos, potenciais riscos e o incômodo que esta possa acarretar, aceite participar:

Nome do(a) participante: _____

Nome do (a) responsável legal: _____

(Assinatura do responsável legal) Data: ____/____/____.

Responsabilidade do Pesquisador:

Asseguro ter cumprido as exigências da resolução 466/2012 CNS/MS e complementares na elaboração do protocolo e na obtenção deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Asseguo, também, ter explicado e fornecido uma cópia deste documento ao participante. Informo que o estudo foi aprovado pelo CEP perante o qual o projeto foi apresentado. Comprometo-me a utilizar o material e os dados obtidos nesta pesquisa exclusivamente para as finalidades previstas neste documento ou conforme o consentimento dado pelo participante.

(Assinatura do pesquisador) Data: ____/____/____.

Rubrica do pesquisador: _____

Rubrica do participante: _____

8.2 Apêndice 2. Escore de mortalidade – *Pediatric Index of Mortality 2 (PIM2)*

1. Pressão sanguínea sistólica (PSS), __mmHg (ou desconhecida = 120)
2. Reação pupilar à luz (>3 mm e ambas fixas = 1; outra ou desconhecida = 0)
3. PaO₂, mmHg (desconhecida = 0)
4. Excesso de base no sangue capilar ou arterial, mmol/L (desconhecido = 0)
5. Ventilação mecânica na primeira hora de admissão na UTI (0 = não; 1 = sim)
6. Admissão eletiva na UTI (não = 0; sim = 1)
7. Admissão para recuperação cirurgia/procedimento (não = 0; sim = 1)
8. Admissão após “*by-pass*” cardíaco (não = 0; sim = 1)
9. Diagnóstico de alto risco (registrar o número do colchete, em caso de dúvida, registre zero)
- [0] Nenhum
- [1] Parada cardiorrespiratória prévia à admissão
- [2] Imunodeficiência combinada grave
- [3] Leucemia/Linfoma incidente após primeira indução
- [4] Hemorragia cerebral espontânea
- [5] Miocardite/Miocardopatias
- [6] Síndrome do coração esquerdo hipoplásico
- [7] Infecção pelo HIV
- [8] Insuficiência hepática*
- [9] Doença neurodegenerativa
10. Diagnóstico de baixo risco (registrar o número do colchete, em caso de dúvida, registre zero)
- [0] Nenhum
- [1] Crise asmática*
- [2] Bronquiolite*
- [3] Crupe*
- [4] Apneia obstrutiva do sono*
- [5] Cetoacidose diabética*

*Como principal diagnóstico realizado na admissão

Adaptado de: Slater A, Shann F, Pearson G. PIM2: A revised version of the Paediatric Index of Mortality. *Intensive Care Med.* 2003;29(2):278-285. doi:10.1007/s00134-002-1601-2

9.0 ANEXOS

9.1 Anexo 1. Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa

 CEPUNICAMP COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	UNICAMP - CAMPUS CAMPINAS	 Plataforma Brasil
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP		
DADOS DA EMENDA Título da Pesquisa: Avaliação nutricional do paciente pediátrico grave com uso da ultrassonografia muscular do quadríceps femoral. Pesquisador: Tiago Henrique de Souza Área Temática: Versão: 3 CAAE: 64654317.2.0000.5404 Instituição Proponente: Hospital de Clínicas da UNICAMP Patrocinador Principal: Financiamento Próprio Financiamento Próprio		
DADOS DO PARECER Número do Parecer: 3.356.091 Apresentação do Projeto: Resumo: Pacientes pediátricos graves apresentam com frequência distúrbios nutricionais na admissão ou durante a internação em unidade de terapia intensiva (UTI). A informações obtidas através da avaliação nutricional são de suma importância devido ao aumento da morbidade e mortalidade ocasionado pela desnutrição protéico-calórica. O objetivo principal deste trabalho é avaliar o uso da ultrassonografia muscular do quadríceps femoral como método de avaliação nutricional. Também pretendemos descrever a incidência de desnutrição entre os pacientes pediátricos internados na UTI pediátrica do Hospital de Clínicas da UNICAMP através de variáveis antropométricas e laboratoriais, bem como sua correlação com desfechos clínicos: mortalidade, tempo em ventilação mecânica e tempo de internação em UTI pediátrica. Metodologia Proposta: A avaliação nutricional antropométrica é realizada rotineiramente em todos os pacientes admitidos em UTIP pela equipe de nutrição hospitalar. Serão coletados para análise neste trabalho os seguintes dados antropométricos: • Peso • Estatura • Circunferência braquial (CB) • Prega cutânea tricipital (PCT) De acordo com os guidelines da ASPEN, todas as crianças internadas em UTIP devem ter seu estado nutricional avaliado laboratorialmente (11). Serão utilizados para análise neste trabalho os seguintes dados laboratoriais: • Hemograma • Albumina • Préalbumina • Triglicérides • PCROs pacientes serão submetidos a avaliação da espessura do quadríceps femoral em até 72 horas da admissão em UTIP. Para realização dos exames será		
Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887 UF: SP Município: CAMPINAS Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br		



Continuação do Parecer: 3.356.091

utilizado aparelho de ultrassonografia portátil da marca GE Healthcare, modelo Vivid Q, equipado com transdutor linear de frequência variando entre 5-13 MHz. Os exames serão realizados por médicos pediatras com experiência prévia em ultrassonografia point-of-care, submetidos a treinamento teórico-prático de 12 horas. Os exames e aferições realizadas serão identificados com as iniciais e número de registro hospitalar dos pacientes. Todas as imagens serão gravadas e mantidas em banco de dados para posterior análise. As medidas de espessura do quadríceps femoral serão realizadas de acordo com as seguintes etapas: • Com o paciente posicionado em decúbito dorsal e membro relaxado e completamente estendido, será demarcado com caneta marcadora de pele o ponto médio entre a crista ilíaca ânterosuperior e o bordo superior da patela. Para isso será utilizado fita métrica flexível. • O transdutor linear será posicionado perpendicularmente à face anterior da coxa com orientação transversal. • Para avaliação da espessura do quadríceps femoral o transdutor será pressionado contra o membro de modo a obter a imagem da menor espessura da musculatura do quadríceps femoral. • Serão realizadas medidas no modo bidimensional entre a última linha hiperecogênica da face anterior do osso fêmur e a última linha hiperecogênica da fáscia anterior do músculo reto femoral. • Ao todo serão realizadas 3 medidas por cada operador, sendo considerada a média dos dois valores mais próximos obtidos e descartado a medida mais discrepante. • Para registro da área seccional do músculo reto femoral o transdutor será posicionado com a menor pressão necessária para obter imagem adequada evitando alterações na conformação muscular. A avaliação nutricional antropométrica, laboratorial e ultrassonográfica serão realizadas preferencialmente nas primeiras 24 horas de internação em UTIP, podendo ser postergada em até 72 horas nos casos de internação em finais de semana devido a indisponibilidade de nutricionista neste período. Os pacientes que entre o 5º e o 7º dia após a primeira avaliação nutricional ainda não apresentarem condições clínicas para alta da UTIP serão novamente submetidos aos mesmos métodos citados anteriormente (medidas antropométricas, exames laboratoriais e US de quadríceps femoral). Durante a permanência dos participantes na UTIP, será registrado em ficha individual (ANEXO) o aporte calórico e proteico recebido em cada dia da internação, levando em consideração a quantidade de glicose infundida em soro basal, a ingestão de dieta enteral e via oral. Para o cálculo de energia fornecida em soro basal, consideraremos que cada grama de glicose fornece 3,4 kcal. Utilizaremos as descrições de aporte energético e proteico fornecidos pelos fabricantes das dietas enterais administradas. No caso de dieta via oral, o aporte calórico será estimado pela nutricionista assistente levando em consideração o tipo de dieta prescrita e a aceitação do paciente.

Critério de Inclusão: • Pacientes entre 28 dias e 14 anos de idade incompletos com indicação de

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.356.091

internação em UTIP.

Critério de Exclusão: - Pacientes com tempo de internação menor que 48 horas.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar a aplicabilidade da ultrassonografia realizada à beira do leito por médico não radiologista na avaliação nutricional do paciente pediátrico internado em UTIP.

Objetivo Secundário:

Determinar a prevalência de distúrbios nutricionais na admissão dos pacientes internados em UTIP através de avaliação antropométrica e laboratorial.

Monitorizar o estado nutricional dos pacientes durante sua internação em UTI através de avaliação antropométrica, laboratorial e por meio da ultrassonografia muscular do quadríceps femoral.

Estudar o papel das variáveis nutricionais como preditoras para os seguintes desfechos: tempo de internação em UTIP, tempo em ventilação pulmonar mecânica e mortalidade em 30 dias.

Determinar a variabilidade intra e interobservador das medidas de espessura muscular.

Quantificar os aportes energéticos e proteicos recebidos pelos pacientes durante a internação em UTIP.

Estudar a relação entre os aportes energéticos e proteicos recebidos pelos pacientes durante a internação em UTIP com os desfechos: tempo de internação em UTIP, tempo em ventilação pulmonar mecânica e mortalidade em 30 dias.

Estudar a correlação entre os aportes energéticos e proteicos recebidos pelos pacientes durante a internação com as alterações nas variáveis nutricionais: peso, IMC, circunferência braquial, prega tricipital, espessura e área seccional do quadríceps femoral.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Os exames de imagens ultrassonográficos realizados são inócuos, uma vez que é um método isento de radiação, não submete o paciente, portanto, a riscos previsíveis. Eventualmente, os pacientes podem se sentir desconfortáveis durante a realização do exame em decorrência, principalmente, da patologia de base que justificou a internação.

Benefícios: A participação neste projeto não acarretará qualquer benefício direto aos pacientes participantes, uma vez que sua execução não irá interferir na condução clínica dos casos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Esta Versão é emenda ao projeto aprovado pelo Parecer Consubstanciado CEP n.º 1.963.148 de 14 de Março de 2017, com a justificativa: "Avaliação nutricional do paciente pediátrico grave com uso

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126			
Bairro: Barão Geraldo		CEP: 13.083-887	
UF: SP	Município: CAMPINAS		
Telefone: (19)3521-8936	Fax: (19)3521-7187	E-mail: cep@fcm.unicamp.br	



Continuação do Parecer: 3.355.091

da ultrassonografia muscular do quadríceps femoral" Envio esta emenda para solicitar a Inclusão na equipe de pesquisa os seguintes membros: Erica Carolina Meiro CPF 380.476.848-25 - aluna do mestrado no programa de saúde da criança e do adolescente - FCM - UNICAMP Ruane Silva de Figueiredo CPF 381.900.868-39 - aluna do mestrado no programa de saúde da criança e do adolescente - FCM - UNICAMP Alice Missaglia de Matos Springer CPF 121.221.766-79 - aluna do mestrado no programa de saúde da criança e do adolescente - FCM - UNICAMP Alexandre Esteves de Souza Lima CPF 101.978.358-30 - Médico nutrologista, membro da equipe multidisciplinar de nutrição enteral e parenteral do HC-UNICAMP Todos os pesquisadores acima citados foram ativos no processo de coleta e análise dos dados. Nos casos específicos de Erica Carolina Meiro, Ruane Silva de Figueiredo e Alice Missaglia de Matos Springer, a Inclusão das mesmas como membro da equipe de pesquisa é uma exigência do programa de pós-graduação em Saúde da Criança e do Adolescente. Obrigado, Att. Tiago Henrique de Souza - Doutor em saúde da criança e do adolescente.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Nesta versão foi anexado o arquivo:

1) PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1072460_E1.pdf

Recomendações:

Sem

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto considerado aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

- O participante da pesquisa deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (quando aplicável).
- O participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (quando aplicável).
- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Se o pesquisador considerar a descontinuação do estudo, esta deve ser justificada e somente ser realizada após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou. O pesquisador deve aguardar o parecer do CEP quanto à descontinuação, exceto quando perceber risco ou dano não

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8938 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.356.001

previsto ao participante ou quando constatar a superioridade de uma estratégia diagnóstica ou terapêutica oferecida a um dos grupos da pesquisa, isto é, somente em caso de necessidade de ação imediata com intuito de proteger os participantes.

- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas e aguardando a aprovação do CEP para continuidade da pesquisa. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial.

- Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente seis meses após a data deste parecer de aprovação e ao término do estudo.

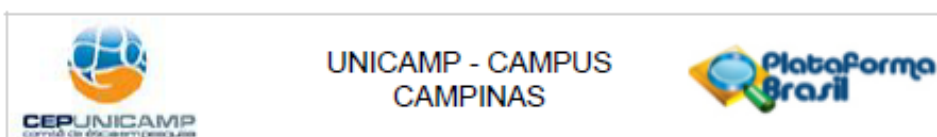
- Lembramos que segundo a Resolução 466/2012, item XI.2 letra e, "cabe ao pesquisador apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento".

- O pesquisador deve manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1072480_E1.pdf	12/04/2019 12:18:26		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	05/03/2017 13:11:36	Tiago Henrique de Souza	Aceito
Outros	Carta_Resposta_ao_CEP.pdf	05/03/2017	Tiago Henrique de	Aceito

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.356.091

Outros	Carta_Resposta_ao_CEP.pdf	13:05:57	Souza	Aceito
Outros	AtestadoMatricula.pdf	05/03/2017 13:05:08	Tiago Henrique de Souza	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_NutrUS_correcaoCEP.pdf	05/03/2017 13:04:36	Tiago Henrique de Souza	Aceito
Outros	autorizacaoUTI.pdf	10/01/2017 10:56:33	Tiago Henrique de Souza	Aceito
Folha de Rosto	folhaderostoassinada.pdf	10/01/2017 10:09:27	Tiago Henrique de Souza	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CAMPINAS, 29 de Maio de 2019

Assinado por:
Renata Maria dos Santos Celeghini
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
UF: SP Município: CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br

9.2 Anexo 2. Artigo submetido à revista

Title Page

Title: Hypophosphatemia in critically ill pediatric patients receiving enteral and oral nutrition

Alice Missagia de Mattos Springer¹, RD, Taís Daiene Russo Hortencio^{1,2}, Ph.D, RD, Erica Carolina Melro¹, RD, MS, Tiago Henrique de Souza, MD, PhD³, Roberto José Negrão Nogueira, MD, PhD^{1,2,3}

1. State University of Campinas, Unicamp, Faculty of Medical Sciences
126 Tessália Vieira de Camargo St., Barão Geraldo, Campinas, SP, Zip Code: 13083-887, Brazil.

2. São Leopoldo Mandic Faculty of Medicine
13 Dr. José Rocha Junqueira St., Swift, Campinas, SP, Zip Code: 13045-755, Brazil.

3. State University of Campinas, Unicamp, Hospital of Clinics (HC)
251 Vital Brasil St., Cidade Universitária "Zeferino Vaz", Campinas, SP, Zip Code: 3083-888, Brazil.

Alice Missagia de Mattos Springer

Dietitian, Master by the Post-Graduate Program in Child and Adolescent's Health at the School of Medical Sciences of University of Campinas

E-mail address: alice.missagia.de.mattos@gmail.com

Authors' ORCID record number: <https://orcid.org/0000-0002-0724-9816>

Tais Daiene Russo Hortencio

Dietitian, Ph.D. Professor at the São Leopoldo Mandic Faculty of Medicine

E-mail address: taisdaiene@gmail.com

Authors' ORCID record number: <https://orcid.org/0000-0001-6829-2722>

Erica Carolina Melro

Dietitian, Master by the Post-Graduate Program in Child and Adolescent's Health at the School of Medical Sciences of University of Campinas

E-mail address: erica.melro@uol.com.br

Authors' ORCID record number: <https://orcid.org/0000-0002-0021-2287>

Tiago Henrique de Souza

M.D., Ph.D. Assistant Physician, Pediatric Intensive Care Unit, Hospital of Clinics (HC), Unicamp

E-mail address: tiago.souza@hc.unicamp.br

Authors' ORCID record number: <https://orcid.org/0000-0001-6944-0221>

Roberto José Negrão Nogueira

M.D., Ph.D. Assistant Physician at the Hospital de Clínicas, Unicamp and Professor at the São Leopoldo Mandic Faculty of Medicine

E-mail address: nutrigene@uol.com.br

Authors' ORCID record number: <http://orcid.org/0000-0002-4833-3571>

Corresponding author:

Alice Missagia de Mattos Springer

State University of Campinas, Unicamp, Faculty of Medical Sciences

126 Tessália Vieira de Camargo St., Barão Geraldo, Campinas, SP, Zip Code: 13083-887, Brazil.

Telephone: +55 (19) 3521-9097

E-mail address: alice.missagia.de.mattos@gmail.com

Financial disclosure: None declared.

Conflicts of interest: None declared.

This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) – Finance Code #001

Hypophosphatemia in critically ill pediatric patients receiving enteral and oral nutrition

Abstract

Background: Hypophosphatemia (HP) is related to several comorbidities in pediatric intensive care units (PICUs). This study aimed to evaluate the incidence of HP in severely ill pediatric patients under oral and/or enteral nutrition. The secondary objectives were to investigate the association between HP and the inflammatory state, prolonged PICU length stay, severity, mortality, nutritional status, and protein, energy, calcium, vitamin D and phosphate intake. **Methods:** A prospective, observational cohort study was conducted in a PICU of a quaternary hospital. Participants aged between 28 days and 14 years were included. Anthropometric and laboratory assessments were performed up to 72 hours after PICU admission and repeated after 7 days for three consecutive times. Energy, protein, calcium, phosphate, and vitamin D intake per day of hospitalization were recorded individually. The Pediatric Index of Mortality 2 was used to determine each patient's severity score. **Results:** A total of 103 participants were included in the study. Hypophosphatemic events ranged from 27.2% to 37.5% among the assessments. HP was associated with high CRP levels ($p = .012$) and lower energy adequacy ($p = .037$). HP was also inversely correlated (weak correlation) with PIM2 ($p = .035$). **Conclusion:** HP is common in critically ill pediatric patients, even when they are not under parenteral nutrition. It is necessary to monitor serum phosphorus levels and consider the possibility of early replacement, especially in patients showing high levels of inflammation. In addition to inflammation itself, low energy intake and severity of illness were related to HP.

Clinical Relevancy Statement

Hypophosphatemia (HP) is common in clinical practice, especially in pediatric intensive care units (PICUs). Studies involving critically ill children show that HP occurs in a large proportion of patients, in addition to being associated with various adverse outcomes. However, phosphorus monitoring is not widely studied in the literature, especially in critically ill children who are under enteral or oral nutrition, which makes it underdiagnosed and often not corrected. Hence, this study sought to investigate the incidence of HP in children admitted to a PICU under enteral and/or oral nutrition, excluding those under parenteral nutrition. We found an association between HP and C-reactive protein (CRP) and energy intake, showing that patients with high CRP values or those with low energy intake are at a high risk of HP. We believe that our results might improve the PICU professional team knowledge.

Introduction

Phosphate is an anion found mainly in the intracellular medium and is vital in several physiological processes. ¹⁻⁴ It is present in cellular phospholipids, nucleic acids, and adenosine triphosphate. This anion is involved in acid-basic homeostasis and modulation of oxygen release by hemoglobin. ²

Phosphorus, in turn, does not exist by itself in nature due to its highly reactive characteristics, but is instead present in the form of inorganic phosphate in biological systems. Despite this, laboratory measurements of serum phosphorus have traditionally been expressed as milligrams per deciliter (mg/dL) or millimoles per liter (mmol/L) of phosphorus, rather than as mg/dL or mmol/L of phosphate. ⁵ Therefore, the accurate term for low serum phosphorus levels should be "hypophosphoremia." However, since the term "hypophosphatemia" (HP) is more frequently used in the literature, HP has also been used in this work.

Critical illness leads to intense metabolic and endocrine changes characterized by catabolism, insulin resistance, and changes in energy substrate utilization, causing higher demands for phosphate. ⁶⁻⁸ In addition, children in pediatric intensive care units (PICUs) have major feeding difficulties, including delayed enteral nutrition (EN) initiation, interruption in EN delivery due to perceived intolerance, and prolonged fasting around procedures, which can lead to a cumulative deficit in macronutrients. Altogether, these factors contribute to deterioration in nutritional status, which occurs in approximately one-third of critically ill children. ^{7,8}

The incidence of HP in severely ill children receiving EN and/or oral nutrition is poorly studied. Phosphate disturbances are commonly related to the infusion of parenteral nutrition (PN) in children and adults. ^{9,10} Studies on general PICU populations, including those on parenteral nutrition (PN), have reported HP rates of approximately 40–60%. ^{1,11-14} In patients with burn injuries, the rates were observed to be as high as approximately 80%. ² In children, HP is associated with prolonged duration of mechanical ventilation and prolonged PICU length of stay. ^{11,13,15} In addition, several adult studies have shown an association of HP with increased

mortality.¹⁶ It is also known that severe phosphate deficiency can lead to failure of several organ systems.⁶

Considering the impact of HP on the clinical course of critically ill children, the main objective of this study was to assess the incidence of HP in patients admitted to the PICU under oral and/or EN. The secondary objectives were to investigate the association between HP and: (I) the inflammatory state, (II) prolonged PICU length stay, (III) clinical severity score at PICU admission (Pediatric Index of Mortality 2), (IV) outcome (discharge or death), (V) nutritional status, and (VI) protein, energy, calcium, vitamin D, and phosphate intake.

Methods

A prospective, observational, analytical cohort study was conducted from March 2017 to July 2018 at the PICU of a quaternary hospital located in southeastern São Paulo, Brazil. Patients admitted to the PICU aged from 28 days to 14 years of age were considered eligible. The exclusion criteria were as follows: less than 48 hours of PICU admission, no use of oral or EN at any time, use of intravenous or oral solution with phosphate, use of PN, PICU readmission, and lack of data on biochemical tests conducted up to 72 hours after PICU admission.

According to the diagnostic category in PICU admission, patients were categorized into two groups: clinical and surgical. The clinical group included patients with the following diagnoses: respiratory, hepatological, nephrological, cardiological, trauma, or sepsis. The surgical group included patients who underwent cardiological, neurological, gastrointestinal, and otorhinolaryngological surgeries.

The study was approved by the local Research Ethics Committee under the statement number CAAE #64654317.2.0000.5404, and patient participation was authorized by the parents or guardians through the informed consent form.

Environment and study design: Nutritional intake was monitored from the day of PICU admission to the 29th day of PICU stay or until the day before the outcome

(discharge or death), whichever occurred first. The follow-up period was divided into four periods. The first period (P1) - time of PICU admission up to the next 7 days (days 0–7), second period (P2) - days 8–14, third period (P3) - days 15–21, and fourth period (P4) - days 22–28.

During the follow-up period, up to four anthropometric and laboratory evaluations were performed per participant. The first assessment was carried out within 72 hours after PICU admission and the remaining three, every 7 days from the first one.

Anthropometric assessment: Weight and length/height were measured within 72 hours after PICU admission. In cases of measurement inaccuracy, we used data referred to or estimated by predictive models according to Chumlea et al ¹⁷

Nutritional status was assessed according to the growth charts of the World Health Organization (WHO). To assess the z-scores of anthropometric data, we used the WHO Anthro® 3.2.2 software for children up to 5 years of age and Anthro Plus® 1.0.4 for older children. ^{18,19} Anthropometric indices of z-scores for weight for length (W/L) of children aged 0–23 months and z-score BMI for age (BMI/A) of children aged ≥24 months were considered for nutritional status classifications. According to the WHO recommendations, patients were considered malnourished, eutrophic, or overweight/obese if their z-score was <-2, between ≥-2 and ≤+2, or >+2, respectively.²⁰

Laboratory nutritional assessment: Serum levels of CRP and phosphorus were determined using the nephelometry and UV phosphomolybdate methods at the Hospital's Clinical Pathology Laboratory, respectively. Patients whose levels were below the minimum phosphorus values (4.0–7.0 mg/dL or 1.29–2.26mmol/L) were considered hypophosphatemic (HP). ⁶ High-risk HP (HPr) was considered when the values were greater than 1 mg/dL (0.32 mmol/L) up to a maximum of 1.85 mg/dL (0.60 mmol/L). ²¹ Finally, values less than 1 mg/dL (0.32 mmol/L) indicated severe HP. ²² The serum levels of CRP were considered as an inflammatory marker if greater than or equal to 15 mg/dl, having already been described in studies as a cut-off point that indicated nutritional impact. ²³

Assessment of macronutrient and micronutrient intake: The consumption of energy (kcal), proteins (PTN), calcium (Ca), phosphate (P), and vitamin D (Vit D) was daily recorded for each patient, considering the amount of glucose infused in intravenous serum and the enteral and/or oral nutritional intake. To calculate the energy supplied in the intravenous serum, it was considered that each gram of glucose provided 3.4 kcal.

For enteral diets and infant formulas, the values of kcal, PTN, Ca, P, and Vit D were calculated according to the nutritional data provided by the manufacturers. In this study, oral diets were standardized according to their consistency, following hospital rules. The diet was gradually shifted from liquid to pureed foods, followed by soft foods, and eventually solid foods, according to the individual needs of each patient. The macro- and micronutrient values were then estimated by considering both the consistency of the provided diet and the portion size consumed (acceptance of the diet). Calculations were performed manually using the Brazilians Table of Food Composition.^{24–26}

Intake data were collected from the time of PICU admission to the outcome (discharge/death) or until participants completed 29 days of PICU stay, whichever occurred first. For each study period, even if incomplete, the average intake levels of kcal, PTN, Ca, P, and Vit D were calculated and compared with the recommendations described elsewhere.^{7,27}

Intake adequacy calculations were performed using the average daily amount of nutrients received in the period (s) in relation to the estimated requirements for the same period (s). As a result, we obtained data expressed as percentages (%) of nutritional requirement adequacy.

WHO equations were used to calculate the predicting basal metabolic rate, according to patient age, without considering the stress factor.^{7,28} Patients who achieved <66%, 66–100%, and >100% of the energy requirement were considered to have insufficient, adequate, and high energy intake.⁷

Protein adequacy calculations (%) were performed using the average protein intake (g/kg/day) that patients received over the follow-up period (s) in relation to the requirement. The final value obtained was divided by 1.5, considering the minimum protein intake of 1.5 g/kg/day, resulting in data of minimum protein intake adequacy.

7

Mortality assessment: PIM2 was used to determine the patient's severity score. The data needed for this were collected up to 1 hour after PICU admission. The first value obtained for each variable was considered at the time of PICU admission and, in case of missing data, the value of zero was assigned, except for systolic pressure, which was set at 120 mm Hg, as recommended.²⁹ Regarding severity, the patients were classified into five mortality risk groups: <1%; 1–4%; 5–14%; 15–29%, and ≥30%.³⁰

Statistical Analysis: Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 20 was used for statistical analysis. Continuous variables were distributed asymmetrically and, therefore, were described with medians and interquartile range (IQR). Categorical variables were described as absolute and relative frequencies.

The Mann–Whitney U test was used to compare the numerical variables. For this test, the participants in the first laboratory evaluation were divided into two groups: with HP and without HP. Spearman's correlation coefficient (ρ) was determined to assess the linear association between the parameters. The coefficients were classified according to Mitra and Lankford:³¹ 0.20–0.40 indicated a weak correlation; 0.40–0.60, moderate correlation; and >0.60, strong correlation. A bilateral p-value <0.05 was considered statistically significant. The chi-square test or Fisher's exact test was used to compare the categorical variables.

The receiver operating curve (ROC) was used to verify whether the CRP could predict HP. The cut-off point used was the one with the greatest sensitivity and specificity. The area under the curve (AUC) was also calculated with 95% confidence intervals (CIs).

Results

Of the 575 PICU admissions, 103 were eligible for the study. Of these, 59 (57.3%) were male, with a median age of 13.06 months (IQR, 5.1–45.5), and the median PICU length of stay was 9 (IQR, 5.0–17.0) days (Table 1).

Among clinical diagnoses, respiratory failure was the most prevalent (46.6%) and among surgical diagnoses, cardiac surgery was the most prevalent (18.4%). According to PIM2, the mortality risk of 1–4.9% affected 52.3% of the patients. During the PICU follow-up, six patients (5.8%) died.

The incidence of HP events ranged from 27.3% to 37.5% between the biochemical evaluations, and of HPr events, from 1.0% to 8.3%. Severe HP occurred in one patient at first evaluation (0.9%). High CRP values (>15 mg/dL) were observed in the four evaluations, at least in 64.4% of the patients (Table 2). The medians and IQRs of z-scores for W/L and BMI/A and medians and IQRs for serum phosphorus and serum CRP are shown in Table 3.

PTN intake ranged from 0.64. to 1.41 g/kg/day between periods and energy intake, from 34.36. to 55.43 kcal/kg/day. Minimum PTN intake adequacy was reported in 43% of the patients in P1, increasing to 94% in the last period. Energy intake adequacy, in turn, started at 64% in P1 and progressed to 92–105% in subsequent periods. ⁷ Adequacy medians for P, Ca, and Vit D intake ranged from 24% to 74%, 29% to 83%, and 27% to 65%, respectively (Table 4). ²⁷ HP was not related to PTN, P, Ca, and Vit D intake in any of the periods.

The ROC curve was analyzed to evaluate the sensitivity and specificity of CRP level in predicting the incidence of HP. The results showed a statistically significant curve (AUC 0.670; $p = .012$; CI 95%; CI 0.546–0.793) (Figure 1). The cut-off point with maximum sensitivity (0.73) and specificity (0.53) was 37.9 mg/dL.

According to Spearman's correlation test, PIM2 had an inverse (weak) correlation with serum level of phosphorus ($p = .035$). We found no significant correlation between the percentage of PTN, Ca, P, and Vit D adequacy in the four periods of the study with serum level of phosphorus. The nutritional status, according

to the z-scores of BMI/A or W/L, also did not show any correlation with serum level of phosphorus; similarly, that PICU length of stay did not show any correlation (Table 5). Finally, according to Fisher's exact test, the outcome did not show association with HP ($p = .371$, OR = 2,35, IC [0,29 - 18.52]).

The Mann-Whitney test did not show any associations of HP with the percentage of adequacy of P and PTN, or with the PIM2 score. However, we found statistical differences between the HP and non-HP groups in median serum CRP levels ($p = .012$), median average amount of energy received (kcal/kg/day) ($p = .032$), and median energy adequacy (%) ($p = .037$), with values in the HP group being 77.65 (20.17; 125.50), 23.94 (16.10; 39.23), and 51.0 (36; 65), respectively, while those in the non-HP group being 35.05 (2.86; 71.17), 36.24 (25.57; 46.83), and 67 (49; 89), respectively. As observed, these results indicate that patients with HP had higher CRP levels and less energy input than those without HP (Table 6).

Discussion

According to the literature, critically ill children with HP have shown an association with various adverse outcomes, such as longer duration of mechanical ventilation, malnutrition, sepsis, and prolonged PICU length of stay.^{11,13–15} In adults, HP associated with increased mortality.¹⁶

In this prospective cohort of PICU patients, we found that critically ill children frequently developed HP, even if orally or enterally fed. HP associated with a high inflammatory state and low energy adequacy, and inversely correlated with PIM2.

HP events were observed in all four biochemical evaluations performed, with rates of 31.0%, 39.6%, 27.3%, and 41.6%, respectively. During the refeeding process, the considerable release of insulin leads to a decrease in serum phosphate concentration, as commonly seen in refeeding syndrome.³² Insulin, while necessary for glucose metabolism, also activates the enzyme ATPase, which stimulates the consumption of P to generate ATP, increasing the rate of severe HP events.³³

Previous studies with critically ill pediatric patients show an even higher incidence of HP (42.0% – 79.5%).^{1,2,11–14} This difference may have occurred because, in general, most studies did not exclude patients under PN, and this nutritional route is

known to be related to a decrease in serum phosphorus levels in children and adult patients.^{9,10}

The fact that patients on PN were excluded can be impacted in rare cases of HPr and severe HP observed, commonly found in patients fed this route.⁹ We believe that frequent monitoring of serum phosphorus levels and prompt replacement may help detect mild HP and prevent severe HP.

Feeding PICU patients is challenging. The initial phase (Ebb) of critical illness is characterized by inflammation, insulin resistance, increased energy expenditure, and a catabolic state, whereby proteolysis leads to loss of muscle mass and function. In the subsequent recovery phase (Flow), protein balance is restored, followed by some degree of recovery in muscle mass and, to a lesser extent, long-lasting function and state, in which the recovery of muscle mass and function stagnates. At this stage, muscle function remains persistently lower on admission to the ICU.³⁴ Another important factor related to the metabolism of critically ill patients is the increased risk of developing refeeding syndrome, characterized by severe metabolic abnormalities such as hypophosphatemia, hypokalemia, hypomagnesemia, thiamine deficiency, and glucose metabolism imbalance, in response to the reintroduction of nutrition by any route.³⁵ Therefore, a progressive increase in nutrition over days is recommended to prevent overfeeding and its attributable mortality.^{36–38}

The American Society of Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) suggests that energy delivery must be individually adjusted to energy expenditure to prevent unintended cumulative caloric deficits or excesses. Timely initiation and attainment of energy targets, as well as provision of protein early in the course of critical illness to attain protein delivery goals (minimum of 1.5 g/kg/day) are hence required to prevent cumulative protein deficits in critically ill children.⁷ However, there is often great difficulty in reaching the energy and protein goals of such patients, owing to hemodynamic and respiratory instability, restriction in volume infusion, and hyperglycemia.³⁹ We also believe that such difficulty may be due to the inadequate protein contents of standard infant formulas in meeting the needs of PICU patients.⁴⁰ The main challenge involves infant children, since infant formulas, whether offered orally or enterally, contain much lower percentages of protein. As highlighted in our study, the median minimum adequacy targets for PTN (1.5 g/kg/day) were not achieved in any phase of recovery, while the median energy adequacy was close to

100% in P2 (97%) and reached 100% in P4 (105%). Our patients also received inadequate quantities of P, Ca, and Vit D during all four follow-up periods, although P, Ca and Vit D intakes did not associate with HP.

While serum phosphorus levels were significantly lower in malnourished critically ill children, ^{11,14} no association was observed between malnutrition and HP. However, HP associated with a lower supply of individualized energy needs, such as lower energy adequacy and lower average amount of energy received (kcal/kg). HP has been previously found to associate with longer time taken to reach caloric targets via the enteral route. ^{11,13} This may be explained by the persistent catabolism during critical illness, and the higher demands for phosphate, which is not only essential for various metabolic functions such as acid-base homeostasis, intracellular signaling, and enzyme activation, but is also a component of nucleic acids and ATP. ^{2,6}

Our study, when evaluating inflammation status, found that CRP level was significantly able to predict HP according to the ROC curve (AUC: 670). We also found a significant difference in the serum levels of CRP between the groups of patients with HP and those without HP, demonstrating that patients with HP have high CRP levels.

In fact, the association of severe HP with sepsis, occasionally resulting in death, is already known. A systematic review reported that in individuals with infections of varying origins and degrees of severity, HP was present in 60%–80% of patients hospitalized for infections compared to approximately 10% of the patients who did not have an infection. ⁴¹ Kilic et al., in turn, in a PICU population, showed an association of sepsis with HP and, therefore, of the inflammatory state with HP. ¹³

A pathophysiological mechanism that could explain this relationship is the redistribution of pro-inflammatory cytokines. In the case of sepsis, bacteremia is responsible for triggering the cascade production of cytokines. It is known that HP is a side effect of IL-2 therapy in cancer patients and, therefore, there is a possibility that some infections, associated with increased production of IL-2, cause HP. In a study carried out with mice that received cytokine infusion, a direct association of HP with IL-1, IL-6, IL-8, and TNF α was demonstrated. ⁴²

We found an inverse (weak) association of PIM2 with serum phosphorus level ($p = .035$), suggesting that patients with higher serum P levels tend to have a lower risk of mortality. Nevertheless, it is necessary to emphasize that the correlation found

in our study was weak; therefore, more studies are needed to verify this finding. A systematic review reported that although hypophosphatemia associated with increased mortality in several studies on adults, whether HP directly contributes to mortality or whether it acts as a marker for disease severity remains unclear.¹⁶

The main limitation of this study was the lack of assessing patients for phosphaturia. Furthermore, the association between hypophosphatemia and drugs administered during PICU stay was not evaluated. Another limiting factor was that patients receiving oral or intravenous phosphate replacement were not considered, since the purpose of our study was to evaluate the behavior of phosphorus specifically in patients on oral nutrition or EN. Therefore, some patients with severe HP may not have been detected in our study.

Conclusion

HP is a common complication in critically ill children receiving oral and/or enteral nutrition. In addition, HP associates with inflammation, energy adequacy, and patient severity. Therefore, we suggest more rigorous monitoring of serum phosphorus in severely ill children, including those who are not under parenteral nutrition.

References

1. Shah SK, Irshad M, Gupta N, Kabra SK, Lodha R. Hypophosphatemia in Critically Ill Children: Risk Factors, Outcome and Mechanism. *Indian J Pediatr.* 2016;83(12-13):1379-1385. doi:10.1007/s12098-016-2188-x
2. Leite HP, Pinheiro Nogueira LA, Teodosio AHC. Incidence and Clinical Outcome of Hypophosphatemia in Pediatric Burn Patients. *J Burn Care Res.* 2017;38(2):78-84. doi:10.1097/BCR.0000000000000402
3. Yakubovich D, Strauss T, Ohana D, et al. Factors associated with early phosphate levels in preterm infants. *Eur J Pediatr.* Published online April 2020. doi:10.1007/s00431-020-03622-7
4. Reintam Blaser A, Gunst J, Ichai C, et al. Hypophosphatemia in critically ill adults and children - A systematic review. *Clin Nutr.* Published online October 2020. doi:10.1016/j.clnu.2020.09.045
5. Iheagwara OS, Ing TS, Kjellstrand CM, Lew SQ. Phosphorus, phosphorous, and phosphate. *Hemodial Int.* 2013;17(4):479-482. doi:10.1111/hdi.12010
6. Leung J, Crook M. Disorders of phosphate metabolism. *J Clin Pathol.* 2019;72(11):741-747. doi:10.1136/jclinpath-2018-205130
7. Mehta NM, Skillman HE, Irving SY, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Pediatric Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2017;41(5):706-742. doi:10.1177/0148607117711387
8. Tume LN, Valla F V, Joosten K, et al. Nutritional support for children during critical illness: European Society of Pediatric and Neonatal Intensive Care (ESPNIC) metabolism, endocrine and nutrition section position statement and clinical recommendations. *Intensive Care Med.* 2020;46(3):411-425. doi:10.1007/s00134-019-05922-5
9. Fung EC, Wickramasinghe SR, Panteli J V, Crook MA. Hypophosphataemia and

- parenteral nutrition; biochemical monitoring, incidence and outcomes. *Br J Biomed Sci.* 2017;74(1):48-51. doi:10.1080/09674845.2016.1209896
10. Hortencio TDR, Nogueira RJN, de Lima Marson FA, Ribeiro AF. Hypophosphatemia, Hypomagnesemia, and Hypokalemia in Pediatric Patients Before and During Exclusive Individualized Parenteral Nutrition. *Nutr Clin Pract Off Publ Am Soc Parenter Enter Nutr.* 2016;31(2):223-228. doi:10.1177/0884533615627266
 11. El Shazly AN, Soliman DR, Assar EH, Behiry EG, Gad Ahmed IAEN. Phosphate disturbance in critically ill children: Incidence, associated risk factors and clinical outcomes. *Ann Med Surg.* 2017;21:118-123. doi:10.1016/j.amsu.2017.07.079
 12. El Beleidy A, El Sherbini SA, Elgebaly HF, Ahmed A. Calcium, magnesium and phosphorus deficiency in critically ill children. *Egypt Pediatr Assoc Gaz.* 2017;65(2):60-64. doi:10.1016/j.epag.2017.03.004
 13. Kilic O, Demirkol D, Utsel R, Citak A, Karabocuoglu M. Hypophosphatemia and its clinical implications in critically ill children: a retrospective study. *J Crit Care.* 2012;27(5):474-479. doi:10.1016/j.jcrc.2012.03.005
 14. Santana e Meneses JF, Leite HP, de Carvalho WB, Lopes EJ. Hypophosphatemia in critically ill children: prevalence and associated risk factors. *Pediatr Crit Care Med.* 2009;10(2):234-238. doi:10.1097/PCC.0b013e3181937042
 15. Padelli M, Leven C, Sakka M, Plée-Gautier E, Carré JL. Causes, conséquences et traitement de l'hypophosphorémie: une revue systématique de la littérature. *Press Medicale.* 2017;46(11):987-999. doi:10.1016/j.lpm.2017.09.002
 16. Geerse DA, Bindels AJ, Kuiper MA, Roos AN, Spronk PE, Schultz MJ. Treatment of hypophosphatemia in the intensive care unit: A review. *Crit Care.* 2010;14(4). doi:10.1186/cc9215
 17. Chumlea WC, Guo SS, Steinbaugh ML. Prediction of stature from knee height for black and white adults and children with application to mobility-impaired or handicapped persons. *J Am Diet Assoc.* 1994;94(12):1385-1388, 1391; quiz 1389-1390. doi:10.1016/0002-8223(94)92540-2

18. Who Anthro Plus for personal computers Manual: software for assessing growth of the world's children and adolescents. Geneva: WHO; 2009. <http://www.who.int/growthref/tools/en/>.
19. Who Anthro for personal computers, version 3.2.2, 2011: software for assessing growth and development of the world's children. Geneva: WHO; 2010. <http://www.who.int/childgrowth/software/en/>.
20. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 1995; 854:1-452.
21. Håglin L. Using phosphate supplementation to reverse hypophosphatemia and phosphate depletion in neurological disease and disturbance. *Nutr Neurosci.* 2016;19(5):213-223. doi:10.1179/1476830515Y.0000000024
22. Manary MJ, Hart CA, Whyte MP. Severe hypophosphatemia in children with kwashiorkor is associated with increased mortality. *J Pediatr.* 1998;133(6):789-791. doi:10.1016/s0022-3476(98)70153-2
23. Dellièvre S, Cynober L. Is transthyretin a good marker of nutritional status? *Clin Nutr.* 2017;36(2):364-370. doi:10.1016/j.clnu.2016.06.004
24. Núcleo de estudos e pesquisa em alimentação - NEPA. *Tabela brasileira de composição dos alimentos - TACO.* 4 ed. Campinas: NEPA/UNICAMP, 2011. http://www.nepa.unicamp.br/taco/contar/taco_4_edicao_ampliada_e_revisada.pdf?arquivo=taco_4_versao_ampliada_e_revisada.pdf.
25. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). *Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009: Tabela de composição nutricional para os alimentos consumidos no Brasil.* Rio de Janeiro, Vol 39; 2011. <https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv50002.pdf>
26. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). *Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009: Tabela de Medidas Referidas Para Os Alimentos Consumidos No Brasil.* Rio de Janeiro, Vol 39; 2011. <https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv50000.pdf>
27. British Nutrition Foundation. Nutrient Requirements. 2016. <https://www.nutrition.org.uk/attachments/article/234/Nutrition>

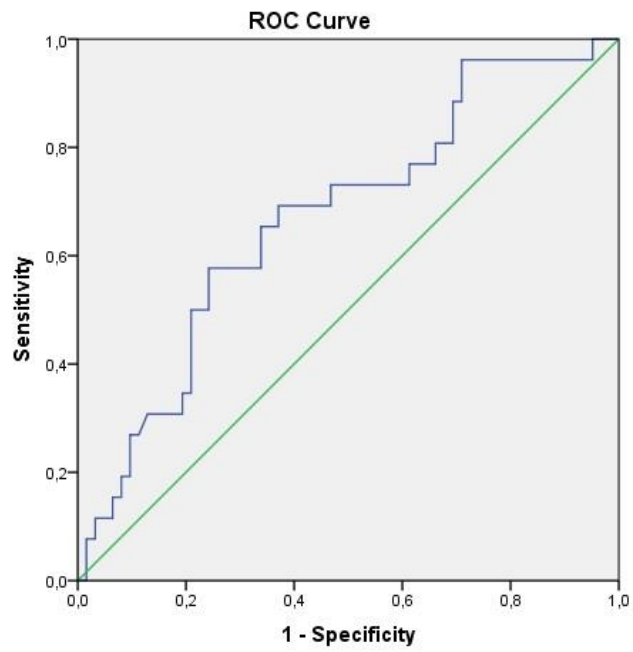
Requirements_Revised Oct 2016.pdf

28. Energy and protein requirements. Report of a joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 1985;724:1-206.
29. Slater A, Shann F, Pearson G. PIM2: A revised version of the Paediatric Index of Mortality. *Intensive Care Med.* 2003;29(2):278-285. doi:10.1007/s00134-002-1601-2
30. Netto AL, Muniz VM, Zandonade E, et al. Desempenho do Pediatric Index of Mortality 2 em unidade de cuidados intensivos pediátrica. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2014;26(1):44-50. doi:10.5935/0103-507X.20140007
31. Mitra A, Lankford S. *Research Methods in Park, Recreation and Leisure Services.* Champaign, IL: Sagamore Pub; 1990.
32. da Silva JS V, Seres DS, Sabino K, et al. ASPEN Consensus Recommendations for Refeeding Syndrome. *Nutr Clin Pract Off Publ Am Soc Parenter Enter Nutr.* 2020;35(2):178-195. doi:10.1002/ncp.10474
33. Kawamura H, Tanaka S, Uenami Y, et al. Hypophosphatemia occurs with insulin administration during refeeding by total parenteral nutrition in rats. *J Med Invest.* 2018;65(1.2):50-55. doi:10.2152/jmi.65.50
34. van Zanten ARH, De Waele E, Wischmeyer PE. Nutrition therapy and critical illness: practical guidance for the ICU, post-ICU, and long-term convalescence phases. *Crit Care.* 2019;23(1):368. doi:10.1186/s13054-019-2657-5
35. Crook MA, Hally V, Panteli J V. The importance of the refeeding syndrome. *Nutrition.* 2001;17(7-8):632-637. doi:10.1016/s0899-9007(01)00542-1
36. Olthof LE, Koekkoek WACK, van Setten C, Kars JCN, van Blokland D, van Zanten ARH. Impact of caloric intake in critically ill patients with, and without, refeeding syndrome: A retrospective study. *Clin Nutr.* 2018;37(5):1609-1617. doi:10.1016/j.clnu.2017.08.001
37. Doig GS, Simpson F, Heighes PT, et al. Restricted versus continued standard caloric intake during the management of refeeding syndrome in critically ill adults: a randomised, parallel-group, multicentre, single-blind controlled trial.

- Lancet Respir Med.* 2015;3(12):943-952. doi:10.1016/S2213-2600(15)00418-X
38. Mehanna HM, Moledina J, Travis J. Refeeding syndrome: what it is, and how to prevent and treat it. *BMJ.* 2008;336(7659):1495-1498. doi:10.1136/bmj.a301
 39. Moreno YMF, Hauschild DB, Barbosa E, Bresolin NL, Mehta NM. Problems With Optimal Energy and Protein Delivery in the Pediatric Intensive Care Unit. *Nutr Clin Pract Off Publ Am Soc Parenter Enter Nutr.* 2016;31(5):673-680. doi:10.1177/0884533616639125
 40. Moreno YMF, Hauschild DB, Martins MD, Bechard LJ, Mehta NM. Feasibility of Enteral Protein Supplementation in Critically Ill Children. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2018;42(1):61-70. doi:10.1002/jpen.1018
 41. Padelli M, Leven C, Sakka M, Plée-Gautier E, Carré J-L. Causes, consequences and treatment of hypophosphatemia: A systematic review. *Presse Med.* 2017;46(11):987-999. doi:10.1016/j.lpm.2017.09.002
 42. Barak V, Schwartz A, Kalickman I, Nisman B, Gurman G, Shoenfeld Y. Prevalence of hypophosphatemia in sepsis and infection: The role of cytokines. *Am J Med.* 1998;104(1):40-47. doi:10.1016/S0002-9343(97)00275-1

Figures

Figure 1. ROC curve for CRP to predict HP



Tables

Table 1. Clinical, demographic, and anthropometric data of patients admitted to the PICU

Variables	Median (IQR) or n (%)
Boys ^{N=103}	59 (57.3%)
Age (months) ^{N=103}	13.06 (5.1;4.5)
PICU (days) ^{N=103}	9 (5.0;17.0)
BMI/A ^{N=33}	0.72 (-1.43;1.38)
<-2	3 (9.1%)
≥-2 e ≤+2	26 (78.8%)
>+2	4 (12.1%)
W/L ^{N=69}	-0,54 (-2.55; 0.43)
<-2	24 (34.8%)
≥-2 e ≤+2	42 (60.9%)
>+2	3 (4.3%)
PIM2 ^{N=86}	2.9 (1.10;5.42)
<1	16 (18.6%)
01 – 4.9	45 (52.3%)
5 – 14.9	17 (19.8%)
15 – 29.9	4 (4.7%)
≥30	4 (4.7%)
Outcome	
PICU discharge	97 (94.2%)
PICU mortality	6 (5.8%)
Diagnostics on admission	
Clinical	
Respiratory	48 (46.6%)
Sepsis	10 (9.7%)
Trauma	4 (3.9%)
Renal	1 (1.0%)
Cardiological	2 (1.9%)
Hepatological	2 (1.9%)
Surgical	
Cardiac surgery	19 (18.4%)
Otorhinolaryngological Surgery	12 (11.7%)
Neurological surgery	4 (3.9%)

Gastrointestinal surgery 1 (1.0%)

IQR, interquartile range; N, number of participants; n, number of cases %, percentage; W/L, weight for length; BMI/A, body mass index for age; PIM2, Pediatric Mortality Index 2; PICU, Pediatric intensive care unit.

Table 2. Prevalence of hypophosphatemia and elevated CRP in pediatric patients

	1st Evaluation		2nd Evaluation		3rd Evaluation		4th Evaluation	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
HP	100	29 (29.0)	48	18 (37.5)	22	6 (27.3)	12	4 (33.3)
HPr	100	1 (1.0)	48	1 (2.1)	22	0 (0)	12	1 (8.3)
CRP	90	58 (64.4)	42	28 (66.7)	20	16 (80.0)	9	7 (77.8)

HP, hypophosphatemia; HPr, high-risk hypophosphatemia; CRP, High C-reactive protein. N, total number of participants; n, number of cases; %, percentage. The data are expressed as n (%).

Table 3. Medians of serum phosphorus levels, CRP, and z-scores for weight for length (W/L) and BMI for age (BMI/A)

	1st Evaluation		2nd Evaluation		3rd Evaluation		4th Evaluation	
	N	Median (IQR)	N	Median (IQR)	N	Median (IQR)	N	Median (IQR)
BMI/A	33	0.72 (-1.43;1.38)	23	0.71 (-1.2;1.26)	9	1.02 (0.54;1.55)	5	0.72 (0.53;2.18)
W/L	69	-0.54 (-2.55; 0.43)	30	-0.23 (-0.61;0.23)	19	-0.39 (-1.14;0.20)	8	-0.42; (-0.89;-0.07)
P	100	4.60 (3.50;5.50)	48	4.40 (3.60;5.17)	22	4.45 (3.90;5.32)	12	4.1 (3.80;5.22)
CRP	90	39.2 (7.43;89.95)	42	35.7 (9.96;87.57)	20	34.50 (21.72;71.25)	9	46.10 (17.30;145.50)

CRP, C-reactive protein; P, phosphorus; W/L, weight for length; BMI, body mass index; BMI/A, BMI for age; N, number of participants; IQR, interquartile range.

Table 4. Distribution of phosphate, calcium, vitamin D, protein, and energy intake adequacies

Variables	P1 (n=103)	P2 (n=56)	P3 (n=27)	P4 (n=15)
P%	24 (10;67)	49 (23;119)	49 (22;102)	74 (33;125)
Ca%	29 (13;64)	60 (32;109)	51 (32;115)	83 (58;114)
VitD%	27 (9;41)	55 (32;79)	48 (81;29)	65 (39;109)
PTN%	43 (23;62)	83 (52; 110)	70 (52; 110)	94 (71;114)
Kcal%	64 (45; 80)	97 (64;115)	92 (64;119)	105 (83;125)
PTN/kg	0.64 (0.35;0.93)	1.25 (0.78;1.64)	1.05 (0.78;1.64)	1.41 (1.07;1.71)
Kcal/Kg	34.36 (22.84;43.5)	50.42 (33.99;65.88)	44.37 (37.55;67.19)	55.43 (38.17;68.37)

P1, period 1; P2, period 2; P3, period 3; P4, period 4. P%; Ca%; Vitamin D%; percentage of adequate intake of phosphate, calcium, and vitamin D, respectively. ²⁷ % Kcal, percentage of energy adequacy; PTN%, percentage of minimum protein adequacy ⁷; PTN/kg, average amount (in grams) of protein per kilogram of weight in the period; Kcal/Kg, average amount of energy per kilogram of weight in the period. Data are expressed as median (IQR).

Table 5. Correlation of serum phosphorus with severity, nutritional status, and PICU length of stay

Variables	N	p-value ^a	(ρ)
PIM2	86	.017	- .260
BMI/A	33	.806	.044
W/L	66	.963	.011
PICU length of stay	103	.953	.006

PIM2, Pediatric Mortality Index 2; ρ, Spearman's correlation coefficient; N, number of participants; BMI/A, body mass index for age; W/L, weight for length.

^a Spearman's correlation test.

Table 6. Association between inflammatory status/severity, energy and protein adequacy, and hypophosphatemia

Variable	N	HP	N	NHP	<i>p</i> -value ^b
		Median (IQR)		Median (IQR)	
CRP	26	77.65 (20.17;125.50)	62	35.05 (2.86;71.17)	.012
Kcal/Kg/day	31	23.94 (16.10;39.23)	69	36.24 (25.57;46.83)	.032
%Kcal^a	31	51.0 (36;65)	69	67 (49;89)	.037
%PTN^a	31	30 (21;52)	69	48 (24;66)	.076
%P^a	31	30.15 (13.42;71.94)	69	20.05 (9.1;61.44)	.183
PIM2	28	3.65 (2.27;6.30)	56	2.4 (1.1;5.1)	.082

HP, hypophosphatemic; NHP, non-hypophosphatemic; CRP, C-reactive protein; %Kcal, percentage of energy adequacy; %PTN, percentage of protein adequacy; %P, percentage of phosphate adequacy; PIM2, Pediatric Mortality Index 2; IQR, interquartile range; N, number of participants.

^a Percentage of adequacy: average nutrient received in the period/recommendation for the same period X 100.

^b Mann–Whitney U test.