

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

IMPACTO DO TIPO DE TERAPIA NUTRICIONAL NA SOBREVIVÊNCIA DE PACIENTES
CRÍTICOS DESNUTRIDOS COM HIPOFOSFATEMIA.

AMANDA COELHO RIBEIRO

CUIABÁ
2019

**IMPACTO DO TIPO DE TERAPIA NUTRICIONAL NA SOBREVIVÊNCIA DE PACIENTES
CRÍTICOS DESNUTRIDOS COM HIPOFOSFATEMIA.**

AMANDA COELHO RIBEIRO

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Diana Borges Dock Nascimento

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde, para obtenção do título de mestre em Ciências da Saúde, área de concentração epidemiologia e controle de agravos transmissíveis e não transmissíveis.

CUIABÁ

2019



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO
PRÓ-REITORIA DE ENSINO DE PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
Avenida Fernando Corrêa da Costa, 2367 - Boa Esperança - Cep: 78060900 - CUIABÁ/MT
Tel : (65)3615-6221 - Email : mcsfcm@gmail.com

FOLHA DE APROVAÇÃO

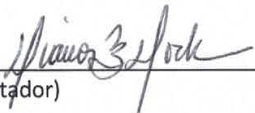
Amanda Coelho Ribeiro

" IMPACTO DO TIPO DE TERAPIA NUTRICIONAL NA SOBREVIVÊNCIA DE PACIENTES CRÍTICOS DESNUTRIDOS COM HIPOFOSFATEMIA ".

Dissertação, apresentada a Universidade Federal de Mato Grosso, aprovada pela banca examinadora, como parte das exigências para a obtenção do título de Mestre.

Cuiabá-MT, 03/05/2019.

Composição da Banca Examinadora:

1.  Doutor(a) Diana Borges Dock Nascimento (Presidente Banca / Orientador)
2. Berni Caporossi Doutor(a) Cervantes Caporossi (Examinador Interno)
3. Adriene Paiva Doutor(a) Adriene Alexandra Paiva (Examinador Externo)
4. _____ Doutor(a) Márcia Gonçalves Ferreira Lemos Dos Santos (Examinador Suplente)

FICHA CATALOGRÁFICA

Dados Internacionais de Catalogação na Fonte.

C672i Coelho Ribeiro, Amanda.
Impacto do tipo de terapia nutricional na sobrevida de pacientes críticos desnutridos com hipofosfatemia. / Amanda Coelho Ribeiro. -- 2019
44 f. : il. color. ; 30 cm.

Orientadora: Diana Borges Dock Nascimento.
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Mato Grosso, Faculdade de Ciências Médicas, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Cuiabá, 2019.
Inclui bibliografia.

1. Hipofosfatemia. 2. Desnutrição. 3. Síndrome de Realimentação. 4. Terapia Nutricional. I. Título.

Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Permitida a reprodução parcial ou total, desde que citada a fonte.

AGRADECIMENTOS

A Deus, primeiramente, por me guiar pelo melhor caminho, me conceder saúde e sabedoria para seguir sempre em frente e também, por ter colocado pessoas tão especiais em minha vida, das quais contribuíram para que fosse possível essa grande conquista profissional.

Agradeço aos meus amados familiares, especialmente aos meus pais, **Antônio Wilson Ribeiro e Zilda Aparecida Coelho Ribeiro**, pelo apoio, incentivo e educação. Por sempre estarem ao meu lado e nunca medirem esforços para que eu pudesse concretizar meus sonhos. Amo vocês!

A minha querida orientadora, **Dr^a. Diana Borges Dock Nascimento**, por acreditar em mim, compartilhar seus conhecimentos e ensinar, com toda sua paciência e alegria, o caminho da pesquisa, sempre me incentivando e aconselhando durante esses anos. Você é exemplo de profissional e ser humano incrível. Minha eterna gratidão!

Ao **Dr. José Eduardo Aguilar Nascimento**, pela disponibilidade e colaboração no desenvolvimento do artigo científico, por compartilhar seus conhecimentos. Sua contribuição foi essencial, agradeço imensamente!

A minha parceira de estudos, **Iara dos Anjos Vaez**, que sempre se fez disposta a me ajudar e compartilhar suas experiências durante essa trajetória, sempre divertida e prestativa.

Ao meu querido noivo **Jorge Augusto do Nascimento**, que sempre esteve ao meu lado, incentivando e apoiando minhas decisões. Sua paciência, carinho e compreensão foram fundamentais para que eu pudesse alcançar essa vitória. Eu te amo!

A coordenação da Pós Graduação em Ciências da Saúde, professor **Dr. Amilcar Sabino Damazo**, por sua disponibilidade para esclarecer todas as dúvidas que surgiram nesse período de pesquisa, a secretária **Carina Rodrigues** e aos demais servidores do departamento, que em todo momento foram prestativos e atenciosos.

Aos membros da banca professor **Dr. Cervantes Caparossi**, professora **Dr^a. Adriene Paiva** e **Dr^a. Marcia Gonçalves**, que aceitaram o convite.

Por fim, a todos aqueles que contribuíram, direta ou indiretamente, para a realização desta dissertação, o meu sincero agradecimento.

LISTA DE ABREVIATURAS

UTI	Unidade de Terapia Intensiva
PCR	Proteína C Reativa
IL-6	Interleucina-6
TN	Terapia Nutricional
TNE	Terapia Nutricional Enteral
ATP	Trifosfato de Adenosina
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
SR	Síndrome da Realimentação
NICE	National Institute for Clinical Excellence
TNM	Terapia Nutricional Mista

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Critérios para identificar e tratar pacientes que apresentam risco de desenvolver SR de acordo com o *National Institute For Clinical Excellence* (NICE). 16
- Figura 2.** Distribuição da frequência de pacientes com hipofosfatemia para valores de fósforo na primeira (P1; mg/dl) e da segunda amostra (P2; mg/dl). * $p < 0,01$ $P2 > P1$ para todos os pacientes e para os com TNE (teste de Qui quadrado para tendência com correção de Yates). 30
- Figura 3.** a- Curva de probabilidade de sobrevida acumulada (Kaplan-Meier Curve) para os pacientes que receberam terapia enteral (linha azul) e terapia nutricional mista (linha verde).(a)- para os pacientes com hipofosfatemia (fósforo da primeira coleta $< 2,5$ mg/dl) log rank $p = 0,001$ TNE vs TNM; (b)- para os pacientes com hipofosfatemia (fósforo da segunda coleta $< 2,5$ mg/dl) log rank $p = 0,041$ TNE vs TNM. 31
- Figura 4.** a- Curva de probabilidade de sobrevida acumulada (Kaplan-Meier Curve) para os pacientes que receberam terapia enteral (linha azul) e terapia nutricional mista (linha verde).(a)- para os pacientes com hipofosfatemia (fósforo da primeira coleta $< 2,5$ mg/dl) rank $p = 0,001$ TNE vs TNM; (b)- para os pacientes com hipofosfatemia (fósforo da segunda coleta $< 2,5$ mg/dl) log rank $p = 0,041$ TNE vs TNM. 33

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Características dos pacientes estudados segundo o tipo de terapia nutricional.	28
Tabela 2.	Valores em média e desvio padrão para os dados inflamatórios e de função renal segundo o tipo de terapia nutricional.	29
Tabela 3.	Valores de fósforo sérico (P1 e P2) e da queda de fósforo (P1 para P2), distribuição da fosfatemia e da queda dos valores considerando o tipo de terapia nutricional.	30
Tabela 4.	Regressão de COX univariada de acordo com a ocorrência de hipofosfatemia para a primeira (P1) e segunda (P2) amostra de fósforo segundo a TN, idade e tratamento.	32
Tabela 5.	Regressão de COX multivariada ajustado para a idade e para o tratamento para pacientes com hipofosfatemia de acordo com a primeira (P1) e segunda (P2) amostra de fósforo.	32

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	9
2.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	18
	APÊNDICE	23
	Apêndice 1	23
3.	ARTIGO: Impacto do tipo de terapia nutricional na sobrevida de pacientes críticos desnutridos com hipofosfatemia.	24

RESUMO:

Impacto do tipo de terapia nutricional na sobrevida de pacientes críticos desnutridos com hipofatemia.

Introdução: Pacientes desnutridos ou em jejum prolongado podem evoluir com hipofatemia e são candidatos em potencial a desenvolverem síndrome de realimentação. **Objetivo:** Investigar a influencia do tipo de terapia nutricional (TN) na sobrevida de pacientes críticos desnutridos com hipofatemia. **Método:** Coorte retrospectiva realizada com 468 pacientes de UTI de um hospital terciário em Cuiabá-MT. Comparou-se os valores de fósforo na admissão (P1) e após o inicio da TN (P2) com ênfase na frequência de hipofatemia (fósforo <2,5 mg/dl) para P1 e P2. A probabilidade de sobrevida foi estudada segundo o tipo de TN prescrita, enteral (TNE) ou mista (TNM, enteral associada a parenteral) na presença de hipofatemia (em P1 e P2).O diagnóstico nutricional foi obtido através da avaliação subjetiva global. **Resultados:** Observou-se aumento dos casos de hipofatemia de P1 para P2 para todos os pacientes e para aqueles com TNE versus TNM ($p < 0,01$). A probabilidade de sobrevida acumulada foi menor para os pacientes que receberam TNE tanto para os pacientes com hipofatemia em P1 (22,4 vs 59,7%; log-rank $p = 0,001$) quanto em P2 (37,4 vs 31,1%; $p = 0,041$) quando comparado aos com TNM. **Conclusão:** Em pacientes críticos desnutridos com hipofatemia, a probabilidade de sobrevida acumulada é maior quando a TN é realizada com TNM comparada a TNE exclusiva.

Descritores: Hipofatemia, Desnutrição, Síndrome de Realimentação, Terapia Nutricional.

ABSTRACT:

Impact of the type of nutritional therapy on the survival of critically ill malnourished patients with hypophosphatemia.

Introduction: Either prolonged fasting or malnourished critically ill patients usually have hypophosphatemia and are most prone to develop refeeding syndrome. **Objective:** To investigate the influence of the type of nutritional therapy (NT) on the survival of critically ill malnourished patients with hypophosphatemia. **Method:** Retrospective cohort study including 468 patients admitted at the ICU of a tertiary hospital in Cuiabá-MT. It was compared the values of serum phosphorus at admission (P1) and after the initiation of NT (P2) focusing on the frequency of hypophosphatemia (phosphorus $<2.5\text{mg / dl}$) at P1 and P2. The probability of survival in the ICU was investigated according to the type of NT received during hospitalization: enteral nutrition (EN) or EN supplemented nutrition (SEN) in the presence of hypophosphatemia seen at both P1 and P2. The nutritional status was obtained through subjective global assessment. **Results:** We observed an increased frequency of cases with hypophosphatemia from P1 to P2 in global analysis. However this increase occurred only in patients receiving EN exclusively ($p < 0.01$). The cumulated survival probability was lower for patients with hypophosphatemia who received EN at both P1 (22.4 vs 59.7%, log-rank $p = 0.001$) and P2 (37.4 vs 31.1%, $p = 0.041$ log-rank) when compared to those receiving SEN. **Conclusion:** SEN increases survival probability over sole EN in malnourished critically ill patients with hypophosphatemia.

Descriptors: Hypophosphatemia, Malnourished, Refeeding Syndrome, Nutritional Therapy.

1. INTRODUÇÃO

A condição clínica e o estado nutricional influenciam diretamente na evolução e nos desfechos de pacientes internados.¹ O termo desnutrição hospitalar é conhecido desde 1974, quando surgiram novas práticas clínicas voltadas para o diagnóstico e tratamento adequado de pacientes desnutridos.² Além disso, entre os anos de 1974 e 1976, Bistrian e colaboradores^{3,4} realizaram pesquisas nas enfermarias cirúrgicas e médicas de um hospital norte americano onde foi constatado, através de avaliações nutricionais, que a desnutrição proteico calórica estava presente em 50% e 44%, respectivamente dos pacientes estudados.

Ao longo dos últimos 20 anos a desnutrição hospitalar não se modificou nos dias atuais, muitos pacientes internam desnutridos ou em risco de desenvolverem desnutrição e ainda, em muitos casos, ocorre uma piora na condição durante a permanência hospitalar. Assim, a desnutrição é um problema de saúde pública, afetando cerca de 30% a 50% dos pacientes e está associada ao importante aumento de morbidade e mortalidade.⁵

Os autores Shin et al. (2018),¹ relataram que mais de 40% dos pacientes hospitalizados apresentam fatores de risco associados à desnutrição, e que esta situação piorou em aproximadamente 75% durante a internação hospitalar. Hudson et al. (2018),⁶ mostraram que, 66,88% dos pacientes norte americanos hospitalizados que foram encaminhados para avaliação nutricional, preenchiam os critérios para diagnóstico de desnutrição moderada a grave.

Já um grande estudo realizado em 2017, nos Estados Unidos (EUA), utilizando um sistema de captura de dados através da internet, mostrou uma prevalência de risco de desnutrição de aproximadamente 30% em mais de 100.000 pacientes adultos hospitalizados. Esses autores enfatizaram que a desnutrição hospitalar é preocupante há décadas e atualmente, continua sendo um problema de saúde que afeta todo o mundo.⁷

Um outro estudo multicêntrico brasileiro (Inquérito Brasileiro de Avaliação Nutricional - Ibranutri), realizado com pacientes internados em hospitais da rede pública, mostrou que 48,1% dos quatro mil pacientes submetidos à avaliação nutricional estavam desnutridos.⁸ Essa condição clínica ainda é preocupante nos dias atuais, pois muitas vezes essa desnutrição não é diagnosticada e, portanto, não tratada.^{5,9} Por outro lado, a desnutrição em pacientes internados em cuidados intensivos pode atingir cerca de 37 a 80%.¹⁰

Em relação aos pacientes em cuidados intensivos, convém enfatizar que, a doença crítica está associada a um estado hipercatabólico grave, onde ocorre a perda da homeostase orgânica, colocando o paciente em risco eminente de morte. Assim, para esses pacientes as prioridades terapêuticas são focadas na correção da estabilidade hemodinâmica, restauração e conservação da volemia, estabilização das condições ventilatórias, do desequilíbrio eletrolítico, déficits nutricionais, alterações metabólicas além, da necessidade de vigilância e monitorização.¹¹

Essa população de pacientes críticos apresenta aumento no tempo de internação, nos custos, nas readmissões e por último, aumento de complicações sistêmicas graves e na taxa de óbito. O custo anual per capita com esses pacientes varia de US\$ 200.000 a US\$ 500.000, o que representa um grande problema para a saúde pública mundial.¹²

No Brasil, aproximadamente 25% dos pacientes hospitalizados em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) atendem aos critérios de diagnóstico de sepse grave ou choque séptico. Esses pacientes apresentam taxas de mortalidade progressivamente maiores com o agravamento da doença.^{11,12} A resposta inflamatória sistêmica vem acompanhada de alterações do metabolismo de nutrientes, principalmente com grave perda de massa muscular, tornando o paciente refratário ao efeito anabólico do aporte nutricional.⁹

Assim, a desnutrição relacionada à doença grave tem sido definida como uma condição resultante da ativação da resposta inflamatória sistêmica, ou seja, quanto mais

inflamado o paciente mais rápido ele vai evoluir para desnutrição grave.^{8,13} Esta resposta inflamatória causa anorexia e degradação de tecidos, que, por sua vez, leva a uma perda ponderal importante, principalmente a custas de massa magra, alterações na composição corporal e diminuição da capacidade funcional. Essa condição nutricional está associada a piores desfechos clínicos, o que contribui para a redução da imunidade, aumentando o risco de infecções, hipoproteinemia e edema, bem como, redução de cicatrização, aumento do tempo de permanência hospitalar e conseqüentemente, aumento dos custos.¹⁴

Um estudo realizado por Mogensen et al. (2018)¹⁵, com um total de 23.575 pacientes que receberam cuidados intensivos e sobreviveram à hospitalização, mostrou que o risco de mortalidade em 90 dias após a alta foi cinco vezes maior para os pacientes desnutridos quando comparados com os nutridos. Além disso, a presença de desnutrição foi um preditor significativo de readmissão hospitalar nos primeiros 30 dias.¹⁵

Na resposta inflamatória sistêmica, que é uma característica da resposta metabólica ao trauma ocorre um aumento das proteínas de fase aguda positiva como, a proteína C reativa (PCR) e uma queda na produção da albumina sérica que é, na resposta ao trauma, uma proteína de fase aguda negativa. Essas duas proteínas podem, através da razão PCR albumina, inferir o grau de inflamação sistêmica.¹⁶

A queda da albumina sérica no plasma ocorre devido a inibição hepática mediada pela necessidade de produção de outras proteínas relacionadas à inflamação, como a interleucina-6 IL-6. Na vigência de inflamação, a IL-6 é responsável pelo aumento na síntese de proteínas plasmáticas, referidas como de fase aguda, e pela diminuição na produção de albumina.¹⁷ Ou ainda, devido à necessidade do fígado em aumentar a síntese das proteínas de fase aguda positivas, necessitando de uma maior disponibilidade de aminoácidos obtidos também pela degradação da albumina.^{16,17}

Nesse contexto, diante da desnutrição, os pacientes necessitam de uma terapia nutricional (TN) precoce, cujo objetivo é atenuar a resposta metabólica ao trauma presente nesses indivíduos. Assim, nas UTIs a terapia nutricional enteral (TNE) exclusiva ou associada a dieta via oral quase sempre é a TN mais prescrita. Antes de iniciar a TN é importante diagnosticar o estado nutricional e as alterações eletrolíticas, principalmente para os pacientes críticos desnutridos onde os desequilíbrios eletrolíticos estão quase sempre presentes.^{11,18,19}

Assim, na internação e dentro da rotina de monitorização, os exames bioquímicos de eletrólitos e minerais solicitados quase sempre contemplam os valores de sódio, potássio, cálcio e o magnésio. Por outro lado, observa-se que o fósforo sérico é pouco solicitado na rotina de exames para pacientes em cuidados intensivos.^{18,19}

O fósforo destaca-se por ser o principal ânion intracelular do organismo. Dentre suas diversas funções, podemos destacar sua ação como co-fator de múltiplos sistemas enzimáticos através de fosforilação da proteína, participação do metabolismo de carboidrato, lipídio e proteína, além de componente do ATP (Trifosfato de Adenosina), ácidos nucleicos e fosfolipídios.^{18,19,20,21}

Toda produção e armazenamento de energia no organismo dependem de fontes adequadas de fósforo, incluindo adenosina trifosfato, creatina fosfato e outros componentes fosforilados. Esse elemento é vital para a regulação ácido-base, com função de tampão na superfície dos ossos e também, na regulação renal do balanço de prótons, além da síntese de colágeno, homeostase do cálcio e mineralização.²²

O fosfato que é um átomo de fósforo com 4 oxigênios (PO_4) e apresenta-se na forma iônica como PO_4^{3-} . Esse ânion encontra-se em moléculas que regulam coenzimas fundamentais para a cascata de coagulação, tem papel para as funções do sistema imune, além da relação direta com produtos intermediários do metabolismo energético, como o fosfato de alta energia o trifosfato de adenosina (ATP).^{21,22}

Conhecido por seu papel na formação das enzimas adenosina-trifosfato, creatinofosfoquinase, 2,3 difosfoglicerato e glicose-6-fosfato, o fosfato tem função fundamental na manutenção da integridade do DNA, porém todos estes processos regulatórios não são bem sucedidos durante a fase aguda de determinadas doenças e situações metabólicas. Nessas situações podem ocorrer alterações dos níveis séricos de fósforo, que são relativamente comuns entre os pacientes hospitalizados.¹⁸ Por isso, é essencial a correção, tanto da hipofosfatemia quanto da hiperfosfatemia, principalmente para os pacientes internados em UTI, onde muitas vezes os distúrbios dos níveis séricos de fósforo não são diagnosticados e nem corrigidos.^{18,23,24,25}

Os pacientes em cuidados intensivos podem internar com hipofosfatemia ou desenvolvem essa alteração durante o tempo de permanência na UTI.²⁶ Segundo Fuentes, et al.(2017)²⁷ a hipofosfatemia pode ocorrer em 2% dos pacientes hospitalizados, entretanto, pode chegar em até 30% quando se trata de pacientes internados em UTI cirúrgica. Talakoub, et al.,(2017)²⁸ relataram que a hipofosfatemia foi observada em aproximadamente 28-33% dos pacientes internados em uma UTI.

Outros autores mostraram que a incidência de hipofosfatemia depende da presença de algumas doenças como, a doença pulmonar obstrutiva crônica, traumas agudos e graves e a presença de sepse. Essa incidência pode variar de 20 a 40% entre os pacientes criticamente doentes, podendo atingir até 80% entre os pacientes críticos sépticos.^{26,27,28 29,30}

O ideal é que os níveis de fósforo sejam mantidos entre 2,5 a 4,5 mg/dL e a manutenção desses níveis dentro da normalidade é vital para as funções celulares. Pacientes que apresentam valores de fósforo abaixo de 1,5 mg/dL são classificados com hipofosfatemia grave, entre 1,5 e 2,2 mg/dL com fosfatemia moderada e leve quando os níveis de fósforo encontram-se entre 2,3 a 2,5 mg/dL.^{18,28}

Existem três principais mecanismos que podem levar a hipofosfatemia como, a diminuição da absorção intestinal, a redistribuição interna do fósforo e pelo aumento da perda urinária. Em muitos casos, ocorre a combinação desses fatores que são responsáveis pela hipofosfatemia, e diante da doença grave ou na presença de desnutrição essa deficiência pode ser ainda mais grave.^{27,28,29}

Alguns pacientes desnutridos, ou aqueles que passaram por períodos longos de inanição ou em jejum prolongado, podem evoluir com hipofosfatemia. Essa queda rápida e não monitorada dos níveis de fósforo sérico ocorre durante a fase inicial da realimentação. Essa situação clínica metabólica é conhecida como síndrome da realimentação (SR). Uma revisão sistemática mostrou que a hipofosfatemia está presente em mais de 95% dos pacientes, e ainda, que essa fosfatemia é comumente usada, na prática clínica, como um marcador da SR.^{27,30}

Essa síndrome é uma desordem clínica complexa, onde ocorrem várias alterações metabólicas de eletrólitos, fluidos corporais e vitaminas. É desencadeada logo após o início do processo de realimentação oral, enteral ou parenteral de pacientes desnutridos ou jejum prolongado, ou quando a privação de alimentos dura mais de três dias.^{26,29}

Com a ingestão de carboidratos, ou seja, com a mudança de um estado catabólico para um anabólico, ocorre um aumento da insulina sérica e diminuição da secreção de glucagon, com isso, a insulina aumenta a absorção de fosfato celular e conseqüentemente, ocorre a diminuição dos seus níveis plasmáticos no intravascular devido ao deslocamento do fósforo, potássio e magnésio para o intracelular.^{19,31}

Essa queda nos níveis séricos, principalmente de fósforo, quando não corrigida, pode levar desde disfunção de múltiplos órgãos a alterações cardíacas graves seguida de arritmias e morte súbita.^{18,19} Este fenômeno geralmente ocorre no quarto dia após o início da realimentação, o que independe da via de oferta de nutrientes e calorías.^{18,22,29,30,32,33} Ocorre

também alterações no metabolismo proteico, lipídico e da glicose acompanhado de uma deficiência grave de vitaminas, especialmente tiamina (vitamina B1).^{29,32,34}

Embora não haja uma definição universalmente aceita para SR, ela pode ser definida como um desvio grave de fluidos e eletrólitos do intravascular para o intracelular, que pode ocorrer após a reintrodução rápida e elevada de calorias e nutrientes para pacientes desnutridos ou que passaram por períodos longo de jejum.^{18,19,33}

A SR foi relatada inicialmente na Segunda Grande Guerra Mundial quando prisioneiros de guerra, anteriormente mantidos no Extremo Oriente, desenvolveram anormalidades neurológicas e cardíacas precipitadas pela rápida instituição da nutrição.^{35,36} Cerca de 21% dos japoneses morreram quando foram realimentados depois de longos períodos em jejum.^{29,33,34}

Vários estudos que investigaram a prevalência da SR, utilizam a presença da hipofosfatemia e a desnutrição como indicativo do risco de desenvolver essa síndrome.^{18,19,21, 25, 26,27,28,30,37} Baseado nisso, o *National Institute For Clinical Excellence* (NICE)³⁷ desenvolveu critérios para identificar e tratar pacientes que apresentam risco de desenvolverem SR. Esses critérios podem ser vistos na Figura 1.

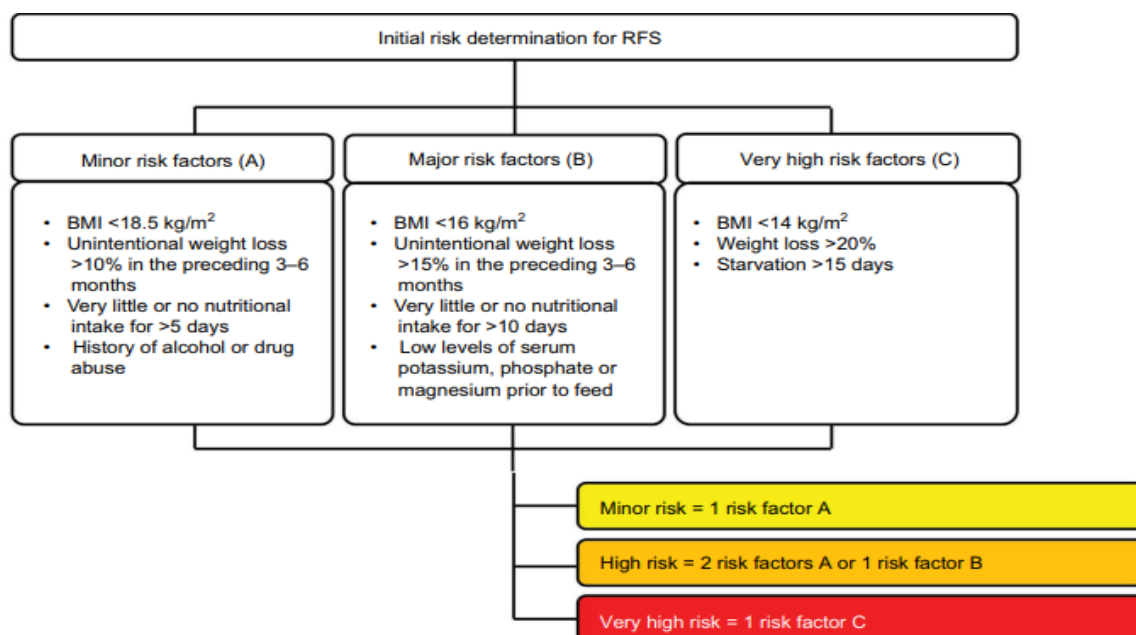


Figure 2 Identification of patients at risk for RFS.

Note: Used with permission of the Department of Diabetes, Endocrinology, Nutritional Medicine and Metabolism and is modified from Friedli et al⁴² and from the Institute for Health and Clinical Excellence (NICE).⁴⁴

Abbreviations: RFS, refeeding syndrome; BMI, body mass index.

Aubry et al, 2018.

Assim, antes de iniciar a realimentação via TN dos pacientes, é importante que ocorra a correção dos distúrbios hidroeletrólíticos principalmente de fósforo, magnésio e potássio. Também é importante planejar a oferta de nutrientes e calorías. A oferta calórica deve ser reintroduzida lentamente independente da via de oferta. Alguns protocolos indicam iniciar entre 5 a 10 kcal/kg/dia de acordo com o tempo de jejum e índice de massa corporal.^{32,37} Outros, orientam iniciar com aproximadamente 20 kcal/kg/dia, ou com apenas 25% das necessidades calóricas diárias estimadas, avançando de três a cinco dias para o valor total.³⁸

Em 2010, um estudo do Reino Unido, realizado com 877 registros de pacientes adultos que receberam nutrição parenteral total, mostrou que 14,7% estavam em risco elevado de desenvolverem SR. Esses pacientes também foram os que significativamente mostraram maior hipofosfatemia.³⁹ Um outro estudo com pacientes críticos em ventilação mecânica, mostrou que a SR ocorreu em 36,8% dos pacientes e o critério utilizado para o diagnóstico dessa síndrome foi a hipofosfatemia.⁴²

Assim, é muito importante que a prescrição da TN atenda as necessidades nutricionais dos pacientes críticos em calorias e proteínas. Em muitas situações a oferta nutricional, para atingir as necessidades individuais dos pacientes, deve ser feita na forma de uma TN enteral (TNE) exclusiva ou associada a via oral ou a parenteral o que também é chamado de TN mista (TNM). Entretanto, do ponto de vista metabólico, para os pacientes desnutridos em risco de apresentarem SR, a escolha da via para nutrição é muito importante para evitar complicações nutricionais sistêmicas como a hipofosfatemia e a própria SR. Para esses pacientes a evolução da oferta calórico proteica deve ser lenta para reduzir complicações e óbito.^{31,38}

Neste contexto, o diagnóstico precoce dos pacientes com risco de SR é importante para a sua prevenção. Essa identificação pode ser realizada através da investigação, nas primeiras 24 horas da internação, dos níveis séricos de potássio, magnésio e principalmente do fósforo bem como a monitorização diária desses eletrolíticos.^{18,19, 29, 39, 40,41}

Assim, devido a baixa notificação da frequência de hipofosfatemia em pacientes internados para cuidados intensivos e da relação direta da ocorrência da SR com a prescrição da terapia nutricional, foi desenvolvido um estudo clínico retrospectivo com o objetivo de investigar a influencia do tipo de terapia nutricional na sobrevida de pacientes críticos desnutridos com hipofosfatemia.

2. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

¹Shin BC, Chun IA, Ryu SY, et al. Association between indication for therapy by nutrition support and nutritional status. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97(52):1-5.

²Butterworth C. The skeleton in the hospital closet. *Nutr Today*. 1974; 9(2):4-8.

³Bistrian B, Blackburn G, Hallowell E, et al. Protein status of general surgical patients. *JAMA*. 1974; 230(6): 858-60.

⁴Bistrian B, Blackburn G, Vitale J, et al. Prevalence of malnutrition in general medical patients. *JAMA*. 1976; 235(15): 1567-70.

⁵Marcadenti A, Vencatto C, Boucinha ME, et al. Desnutrição, tempo de internação e mortalidade em um hospital geral do Sul do Brasil. *Rev. Ciência e Saúde*, 2011; 4(1):7-13.

⁶Hudson L, Chittams J, Griffith C, et al. Malnutrition identified by academy of nutrition and dietetics/American society for parenteral and enteral nutrition associated with more 30-day readmissions, greater hospital mortality, and longer hospital stays: a retrospective analysis of nutrition assessment data in a major medical center. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2018; 42(5):892-7.

⁷Herry C, Sauer A, Thrush K. Assessment of the nutrition care process in US hospitals using a web-based tool demonstrates the need for quality improvement in malnutrition diagnosis and discharge care. *Curr Dev Nutr*. 2017; 1(11):1-6.

⁸Waitzberg DL, Caiaffa WT, Correia MI. Hospital malnutrition: the Brazilian national survey (IBRANUTRI): a study of 4000 patients. *Nutrition*. 2001; 17(7-8):573-80.

⁹Waitzberg DL, De Aguilar-Nascimento JE, Dias MCG, et al. Hospital and home care malnutrition and nutritional therapy in Brazil. Strategies for alleviating it: a position paper. *Nutr Hosp*. 2017; 34(4):969-75.

¹⁰Lew CCH, Yandell R, Fraser RJL, et al. Association Between Malnutrition and Clinical Outcomes in the Intensive Care Unit: A Systematic Review. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2017; 41(5):744-58.

¹¹McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, Warren MM, Johnson DR, Braunschweig C, McCarthy MS, Davanos E, Rice TW, Cresci GA, Gervasio JM, Sacks GS, Roberts PR, Compher C; Society of Critical Care Medicine; American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN JParenter Enteral Nutr.* 2016; 40(2):159-211.

¹²Loss SH, Marchese CB, Boniatti MM, et al. Prediction of chronic critical illness in a general intensive care unit. *Rev Assoc Med Bras.*2013; 59(3):241-7.

¹³Thibault R, Chikhi M, Clerc A, et al. Assessment of food intake in hospitalised patients: a 10-year comparative study of a prospective hospital survey. *Clin Nutr.* 2011; 30(3):289-96.

¹⁴Pasinato VF, Berbigier MC, Rubin BA, et al. Terapia nutricional enteral em pacientes sépticos na unidade de terapia intensiva: adequação às diretrizes nutricionais para pacientes críticos. *Rev. Bras Ter Intensiva.* São Paulo. 2013; 25(1):17-24.

¹⁵Mogensen K, Horkan C, Purtle S, et al. Malnutrition, critical illness survivors and post discharge outcomes: a cohort study. *JPEN JParenter Enteral Nutr.* 2018; 42(3):557-65.

¹⁶Ranzani OT, Zampieri FG, Forte DN, Azevedo LC, Park M. C-reactive protein/albumin ratio predicts 90-day mortality of septic patients. *PLoS One.* 2013; 8(3):1-8.

¹⁷Cabral VLR, Carvalho L, Miszputen SJ. Importância da albumina sérica na avaliação nutricional e de atividade inflamatória em pacientes com doença de crohn. *Arq. Gastroenterol.* 2001; 38(2):104-8.

¹⁸Marinella MA. The refeeding syndrome and hypophosphatemia. *Nutr Rev.* 2003; 61(9):320-3.

¹⁹Crook MA, Hally V, Panteli JV. The importance of the refeeding syndrome. *Nutrition.* 2001; 17(7):632-7.

²⁰Araujo Castro M, Vázquez Martínez C. The refeeding syndrome: Importance of phosphorus. *Med Clin.* 2018; 150(12):472-8.

²¹Gaasbeek A, Meinders AE. Hypophosphatemia: an update on its etiology and treatment. *Am J Med.* 2005; 118(10):1094-101.

²²Silva JWM. Síndrome de Realimentação. *International Journal of Nutrology.* 2013; 6(1):28-35.

²³Yoshimatsu S, Chisti MJ, Hossain MI, et al. Hypophosphatemia Among Severely-malnourished children: case series. *J Health Popul Nutr.* 2012; 30(4):491-4.

²⁴Pasinato VF, Berbigier MC, Rubin BA, et al. Enteral nutritional therapy in septic patients in the intensive care unit: compliance with nutritional guidelines for critically ill patients. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2013; 25(1):17-24.

²⁵Fernández López MT, Gómez Márquez ÁM, Casado Vázquez L, et al. Incidence of Hypophosphatemia in non critically ill patients with enteral feeding. *Nutr Hosp.* 2017; 34(4):761-66.

²⁶Geerse DA, Bindels AJ, Kuiper MA, et al. Treatment of hypophosphatemia in the intensive care unit: a review. *Crit Care.* 2010; 14(4):147-55.

²⁷Fuentes E, Yeh DD, Quraishi SA, et al. Hypophosphatemia in Enterally Fed Patients in the Surgical Intensive Care Unit: Common but Unrelated to Timing of Initiation or Aggressiveness of Nutrition Delivery. *Nutr Clin Pract.* 2017; 32(2):252-57.

²⁸Talakoub R, Bahrami M, Honarmand A, et al. The Predicting Ability of Serum Phosphorus to Assess the Duration of Mechanical Ventilation in Critically Ill Patients. *Adv Biomed Res.* 2017; 25(6):51-6.

²⁹Olthof LE, Koekkoek WACK, van Setten C, et al. Impact of caloric intake in critically ill patients with, and without, refeeding syndrome: A retrospective study. *Clin Nutr.* 2018; 37(5):1609-17.

³⁰Pourhassan M, Cuvelier I, Gehrke I, et al. Prevalence of Risk Factors for the Refeeding Syndrome in Older Hospitalized Patients. *J Nutr Health Aging.* 2018; 22(3):321-7.

³¹Boot R, Koekkoek KWAC, van Zanten ARH. Refeeding syndrome: relevance for the critically ill patient. *Curr Opin Crit Care.* 2018; 24(4):235-40.

³²Stanga Z, Brunner A, Leuenberger M, et al. Nutrition in clinical practice there feeding syndrome: illustrative cases and guidelines for prevention and treatment. *Eur J Clin Nutr.* 2008; 62(6):687–94.

³³Kraaijenbrink BV, Lambers WM, Mathus-Vliegen EM, et al. Incidence of refeeding syndrome in internal medicine patients. *Neth J Med.* 2016; 74(3):116-21.

³⁴Felder S, Braun N, Stanga Z, et al. Unraveling the link between malnutrition and adverse clinical outcomes: association of acute and chronic malnutrition measures with blood biomarkers for different pathophysiological states. *Ann Nutr Metab.* 2016; 68(3):164–72.

³⁵Schnitker M, Mattman P, Bliss T. A clinical study of malnutrition in Japanese prisoners of war. *Ann Intern Med* 1951; 35:69-6.

³⁶Solomon S, Kirby D. The refeeding syndrome: a review. *J Parenter Enteral Nutr* 1990; 14:90-7.

³⁷National Institute for Health and Care Excellence. Nutrition support for adults: oral nutrition support, enteral tube feeding and parenteral nutrition. NICE, 2017. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg32>.

³⁸Viana LA, Burgos MG, Silva RA. Refeeding syndrome: clinical and nutritional relevance. *Arq Bras Cir Dig.* 2012; 25(1):56-9.

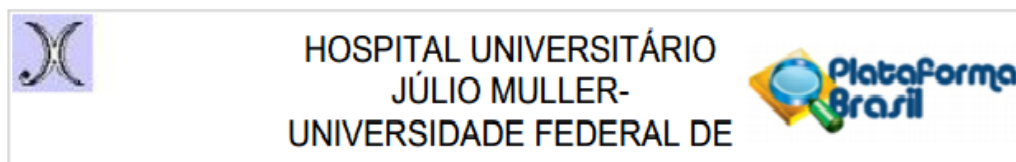
³⁹Stewart JA, Mason DG, Smith N, et al. A Mixed Bag – An Enquiry Into the Care of Hospital Patients Receiving Parenteral Nutrition: A Report by the National Confidential Enquiry into Patient Outcome Death. London; 2010.

⁴⁰Nasir M, Zaman BS, Kaleem A. What a Trainee Surgeon Should Know About Refeeding Syndrome: A Literature Review. *Cureus.* 2018; 28;10(3):1-10.

⁴¹Aubry E, Friedli N, Schuetz P, et al. Refeeding syndrome in the frail elderly population: prevention, diagnosis and management. *Clin Exp Gastroenterol.* 2018; 10(11):255-264.

APÊNDICE

Apêndice1. Comprovante de envio do projeto



COMPROVANTE DE ENVIO DO PROJETO

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: EFEITOS DA HIPOFOSFATEMIA EM PACIENTES INTERNADOS EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA DE UM HOSPITAL DA CIDADE DE CUIABÁ-MT

Pesquisador: Amanda Coelho Ribeiro

Versão: 3

CAAE: 47021715.0.0000.5541

Instituição Proponente: HOSPITAL DE MEDICINA ESPECIALIZADA LTDA

DADOS DO COMPROVANTE

Número do Comprovante: 065979/2015

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

Impacto do tipo de terapia nutricional na sobrevida de pacientes críticos desnutridos com hipofosfatemia.

INTRODUÇÃO

O fósforo é o principal ânion intracelular do organismo, além de ser componente do trifosfato de adenosina (ATP). Atua como co-fator de múltiplos sistemas enzimáticos através da fosforilação do metabolismo de carboidratos, lipídios e proteínas.^{1,2} Alguns pacientes desnutridos, ou aqueles em períodos de jejum prolongado, podem evoluir com queda dos valores de fósforo resultando em hipofosfatemia.^{1,2,3} Essa queda pode ser acentuada na fase inicial da realimentação, podendo levar a síndrome de realimentação (SR).^{1,2}

Um estudo prospectivo realizado com 62 pacientes, em cuidados intensivos, cuja terapia nutricional (TN) foi iniciada após 48 de jejum, mostrou que 34% dos pacientes evoluíram com SR avaliada através hipofosfatemia.⁴ Outros estudos mostraram que a incidência de hipofosfatemia, em pacientes em SR, é muito elevada.⁵

Também, em muitas situações clínicas e na desnutrição pode ocorrer alterações dos níveis séricos de fósforo que são relativamente comuns entre os pacientes hospitalizados e por isso, a hipofosfatemia é utilizada como um marcador para diagnosticar a SR.^{5,6}

É essencial a correção do fósforo em pacientes internados em unidade de terapia intensiva (UTI), onde muitas vezes o baixo valor sérico de fósforo não é diagnosticado ou mesmo corrigido.^{7,8}

Nesse contexto, cerca de 30 a 50% dos pacientes críticos já internam com queda nos níveis séricos de fósforo podendo atingir 80% nos casos de sepse.^{9,10,11,12,13} Essa redução do fósforo sérico, na fase inicial da TN enteral (TNE) parenteral (TNP) ou mista (TNM), deve-se a elevada quantidade de carboidrato na dieta que além de estimular a liberação de insulina, causa uma rápida mudança do fósforo do intravascular para o intracelular resultando em hipofosfatemia sérica.^{1,3, 14} A SR inicia-se geralmente no quarto dia após o início da

TN^{15,16,17,18} e a hipofosfatemia, além de ser o seu principal marcador é fator de risco para o seu desenvolvimento.^{1,3,4,18,19,20,21,22}

Em outras palavras, antes de iniciar a TN, para os pacientes desnutridos ou em jejum prolongado, é importante investigar os níveis séricos de fósforo para prevenir ou tratar a hipofosfatemia e a SR.^{1,2,3,4,22} Assim, este estudo tem por objetivo investigar a influência do tipo de TN na sobrevida de pacientes críticos desnutridos com hipofosfatemia.

MÉTODOS

Tipo de estudo e aspectos éticos

Estudo observacional de coorte retrospectivo, com 1301 pacientes de UTI de um hospital terciário em Cuiabá-MT. Os dados foram coletados entre junho de 2014 à dezembro de 2016. Estudo aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) com o CAAE: 47021715.0.0000.5541 e atendeu a Resolução 196/96 – Conselho Nacional de Saúde.

Critério de inclusão e exclusão

Foram incluídos pacientes adultos com idade ≥ 18 anos, de ambos os sexos, desnutridos ou em risco nutricional, que permaneceram internados por pelo menos três dias na UTI, com TNE ou TNM (TNE associada a via oral ou a TNP) e que foi possível a coleta de pelo menos dois resultados de exames de fósforo sérico na primeira semana de internação. Foram excluídos os pacientes nutridos, os com dieta oral ou TNP exclusiva, os que faleceram ou receberam alta nos três primeiros dias de internação e os que não tinham o segundo resultado de exame de fósforo sérico.

Coleta de dados e variáveis estudadas

Os dados foram coletados do prontuário do paciente. As variáveis de resultado investigadas foram os valores de fósforo da admissão (P1) e após o início da TN (P2), a frequência de hipofosfatemia (fósforo $< 2,5$ mg/dl) para P1 e P2, tipo de terapia nutricional

prescrita nas primeiras 48h da internação (TNE, TNM) e a probabilidade de sobrevida na UTI de acordo com o tipo de TN (TNE e TNM) na presença de hipofosfatemia para P1 e P2. Os dados demográficos, o diagnóstico de tratamento clínico ou cirúrgico, a presença de desnutrição grave e o tempo total de internação (dias) também foram estudados. Investigou-se também o perfil inflamatório e a função renal. Foi estudado também a queda dos valores de P1 para P2 (frequência, média e desvio padrão).

Dosagem bioquímica

Para avaliar o perfil inflamatório foram utilizados os valores séricos da Proteína C Reativa (PCR; mg/L), albumina (g/dL) e calculado a razão PCR/Albumina. A função renal foi avaliada através da creatinina (mg/dl). Os valores de fósforo sérico (mg/dl) e os demais exames utilizados para as análises foram dosados na primeira semana de internação.

Avaliação do estado nutricional

A avaliação nutricional foi realizada através da avaliação subjetiva global (ASG).²³ Foram classificados como eutróficos ASG-A, desnutrido moderado ou em risco nutricional ASG-B e desnutrido grave ASG-C.

Análise estatística

Utilizou-se o teste do Qui-quadrado para análise das variáveis categóricas. Todas as variáveis contínuas foram, inicialmente, analisadas pelo teste de Levene para averiguar a homogeneidade, seguida do teste de Kolmogorov-Smirnov para determinar a normalidade. O teste de Qui quadrado, para tendência com correção de Yates, foi utilizado para avaliar a diferença da frequência de hipofosfatemia da primeira para a segunda coleta de fósforo. Foi utilizado o teste t de Student ou o teste não paramétrico de Mann-Whitney de acordo com a distribuição dos dados. A probabilidade de sobrevida acumulada foi estudada através da Curva de Kaplan-Meier, utilizando o teste de log-rank considerando, para essa análise, apenas os pacientes com hipofosfatemia para P1 e P2. O

HazardRatio (HR), com intervalo de confiança de 95%, foi estimado utilizando o modelo univariado de regressão de COX para o tipo de TN, idade e tratamento cirúrgico ou clínico. Em seguida, foi realizada a análise de regressão multivariada de COX ajustado para a idade e tipo de tratamento. Os dados foram mostrados considerando todos os pacientes e de acordo com o tipo de TN prescrita (TNE, TNM), exceto, para o estudo da sobrevida. Os dados foram expressos em número e percentual, média e desvio padrão. Estabeleceu-se um limite de significância estatística de 5% ($p \leq 0,05$). Para a análise estatística foi utilizado o Programa Statistical Package for the Social Sciences 20.0 (SPSS Statistics; IBM, Armonk, NY, USA).

RESULTADOS

Inicialmente foram elegíveis 1301 pacientes em cuidados intensivos. A seguir, foram excluídos 833 doentes devido a erro durante a coleta de dados, por não apresentarem resultados da segunda amostra do fósforo sérico, ou por não estarem desnutridos ou em risco de desnutrição (ASG=A) ou ainda por estarem recebendo dieta via oral ou parenteral exclusiva. Restaram, portanto, 468 pacientes para as análises.

Nas primeiras 48 horas da internação, 321 (68,6%) pacientes receberam TNE e 147 (31,4%) receberam TNM. Os dados demográficos, inflamatórios e da função renal encontram-se na tabela 1 e 2, respectivamente.

Tabela 1 – Características dos pacientes estudados segundo o tipo de terapia nutricional.

Variáveis	Todos (468)	TNE (n=321)	TNM (n=147)	p
Idade (anos)	66,8±16,5	68,9±15,7	62,4±17,3	<0,001
Sexo (n;%)				0,709
Masculino	236 (50,4)	160 (49,8)	71 (48,2)	
Feminino	232 (49,6)	161(50,15)	76 (51,7)	
Tratamento (n;%)				0,002
Clínico	341 (72,9)	248 (77,2)	93 (63,3)	
Cirúrgico	127 (27,1)	73 (22,7)	54 (36,7)	
Tempo de Internação (dia)	17,7±18,2	19,1±19,8	14,5±13,6	0,025
Desnutrido grave (n;%)	140 (29,9)	94 (29,3)	46 (31,3)	0,660

TNE: terapia nutricional enteral;TNM: terapia nutricional mista

Valores expressos em média±DP ou número e percentual.

Valor de p expressa a comparação de TNE vs TNM.

De acordo com a tabela 1, os pacientes que receberam TNE eram mais velhos que os com TNM ($p<0,001$) e permaneceram mais tempo internados ($p=0,025$). Havia, significativamente, mais pacientes em tratamento clínico no grupo que recebeu TNE e mais pacientes cirúrgicos no grupo com TNM ($p=0,002$).

Características inflamatórias e de função renal

Ao analisarmos os resultados do perfil inflamatório pela razão PCR/albumina e os valores de creatinina, não encontramos diferença significativa entre os pacientes estudados segundo o tipo de TN (tabela 2).

Tabela 2 – Valores em média e desvio padrão para os dados inflamatórios e de função renal segundo o tipo de terapia nutricional.

Variáveis	Todos (n=468)	TNE (n=321)	TNM (n=147)	p
Albumina sérica (g/dL)	2,95±0,57	2,8±0,54	2,9±0,56	0,076
Proteína C reativa (mg/dL)	99±91	114±90	112±99	0,874
Razão PCR/albumina	41,6±39,7	48,1±38,8	47,1±42,9	0,827
Creatinina (mg/dl)	1,62±1,70	1,76±1,56	1,46±1,71	0,091

TNE: terapia nutricional enteral; TNM: terapia nutricional mista; PCR: Proteína C Reativa
Valores expressos em média±DP.

Valor de p expressa a comparação de TNE vs TNM.

Fósforo sérico

Os valores em média e desvio padrão do fósforo da primeira (P1) e da segunda coleta (P2), a queda dos valores de fósforo em média e percentual (P1 para P2), a frequência de hipofosfatemia para todos os pacientes e de acordo com o tipo TN, estão descritos na tabela 3. A figura 1 mostra um aumento significativo na frequência dos casos de hipofosfatemia de P1 para P2 para todos os pacientes e apenas para aqueles com TNE ($p<0,01$).

Tabela 3- Valores de fósforo sérico (P1 e P2) e da queda de fósforo (P1 para P2), distribuição da fosfatemia e da queda dos valores considerando o tipo de terapia nutricional.

Variáveis	Todos (n=468)	TNE (n=321)	TNM (n=147)	p
P1 (mg/dl; M±DP)	3,35±1,27	3,33±1,23	3,18±1,18	0,148
P2 (mg/dl; M±DP)	3,18±1,57	3,13±1,56	3,10±1,56	0,812
Valor da queda de P1 para P2 (mg/dl; M±DP)	1,41±0,49	1,41±0,49	1,40±0,49	0,630
Queda de fósforo entre P1 e P2 (n;%)	275 (58,8)	187 (58,2)	88 (59,8)	0,743
Hipofosfatemia (n;%)				
P1	116 (24,8)	72 (22,4)	44 (29,9)	0,081
P2	177 (37,8)	122 (38,0)	55 (37,4)	0,903

TNE: terapia nutricional enteral; TNP: TNM: terapia nutricional mista

P1: resultados de fósforo sérico da primeira coleta; P2: resultados de fósforo sérico da segunda coleta.

Valor de p expressa a comparação de TNE vs TNM.

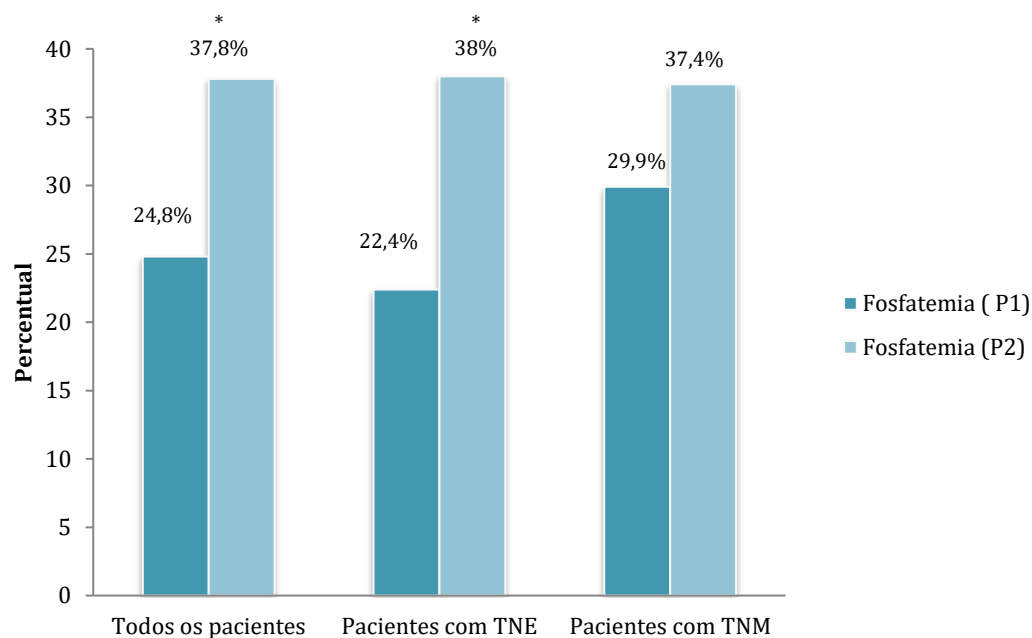


Figura 2. Distribuição da frequência de pacientes com hipofosfatemia para valores de fósforo na primeira (P1; mg/dl) e da segunda amostra (P2; mg/dl). *p<0,01 P2 > P1 para todos os pacientes e para os com TNE (teste de Qui quadrado para tendência com correção de Yates).

Probabilidade de sobrevida acumulada de acordo com tipo de terapia nutricional e hipofosfatemia para a 1ª coleta (P1)

A sobrevida acumulada dos pacientes com hipofosfatemia em P1 (n=116) variou de acordo com a TN recebida sendo de 22,4% para os pacientes com TNE, e de 59,7% para os que receberam TNM (log-rank $p=0,001$) (Figura 2a). A regressão univariada de COX mostrou associação da TN (HR 4,3; $p=0,003$) e da idade (HR1,03; $p=0,004$) com a mortalidade (Tabela 4). Já na análise multivariada de COX ajustada pela idade e pelo tipo de tratamento manteve-se o risco para TNE vs TNM (HR 3,06; $p=0,03$) sem interferência da idade ($p=0,098$) e do tratamento ($p=0,992$) (Tabela 5).

(a)

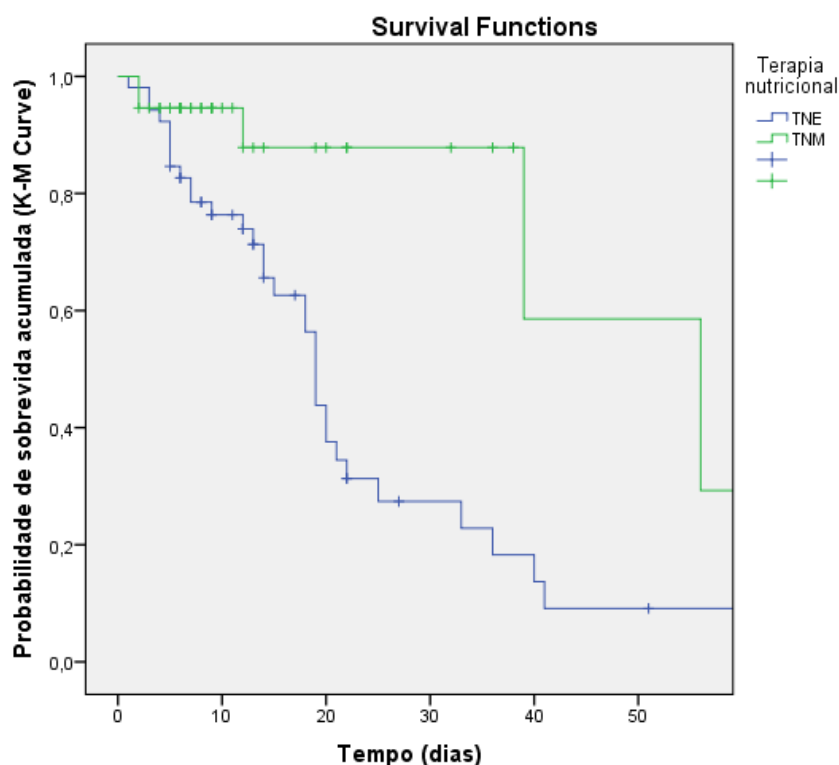


Figura 3a- Curva de probabilidade de sobrevida acumulada (Kaplan-Meier Curve) para os pacientes que receberam terapia enteral (linha azul) e terapia nutricional mista (linha verde).(a)- para os pacientes com hipofosfatemia (fósforo da primeira coleta $<2,5\text{mg/dl}$) log rank $p=0,001$ TNE vs TNM; (b)- para os pacientes com hipofosfatemia (fósforo da segunda coleta $<2,5\text{mg/dl}$) log rank $p=0,041$ TNE vs TNM.

Tabela 4- Regressão de COX univariada de acordo com a ocorrência de hipofosfatemia para a primeira (P1) e segunda (P2) amostra de fósforo segundo a TN, idade e tratamento.

	Hipofosfatemia P1			Hipofosfatemia P2		
	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
TN	4,30	1,66-11,1	0,003	2,20	0,99-4,88	0,051
Idade	1,03	1,01-1,06	0,004	1,02	1,00-1,04	0,043
Tratamento clínico/cirúrgico	2,11	0,96-4,65	0,062	1,19	0,62-2,31	0,592

TN: terapia nutricional; HR:Hazard Ratio

Tabela 5- Regressão de COX multivariada ajustado para a idade e para o tratamento para pacientes com hipofosfatemia de acordo com a primeira (P1) e segunda (P2) amostra de fósforo.

	Hipofosfatemia P1			Hipofosfatemia P2		
	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
TN	3,07	1,11-8,4	0,048	2,00	0,83-4,81	0,121
Idade	1,02	0,99-1,04	0,102	1,01	0,99-1,03	1,133
Tratamento clínico/cirúrgico	1,00	0,40-2,47	0,992	1,17	0,57-2,39	0,662

TN: terapia nutricional; HR:HazardRatio

Probabilidade de sobrevida acumulada de acordo com tipo de terapia nutricional e hipofosfatemia para a 2ª coleta (P2)

A sobrevida acumulada para os pacientes com hipofosfatemia (n=177), agora analisando a 2ª coleta de fósforo, também foi maior para os pacientes com TNM (37,4 vs 31,1%; p=0,041 log-rank) quando comparada a dos pacientes com TNE (Figura 2b). Da mesma forma, conforme a tabela 4, a análise univariada de COX mostrou um risco de óbito segundo a TN (HR 2,20; p=0,051) e a idade (HR 1,02; p=0,043) sem efeito do tipo

de tratamento. Entretanto, o modelo multivariado de COX ajustado para a idade e pelo tratamento, não foi encontrado associação do tipo de TN com a mortalidade (tabela 5).

(b)

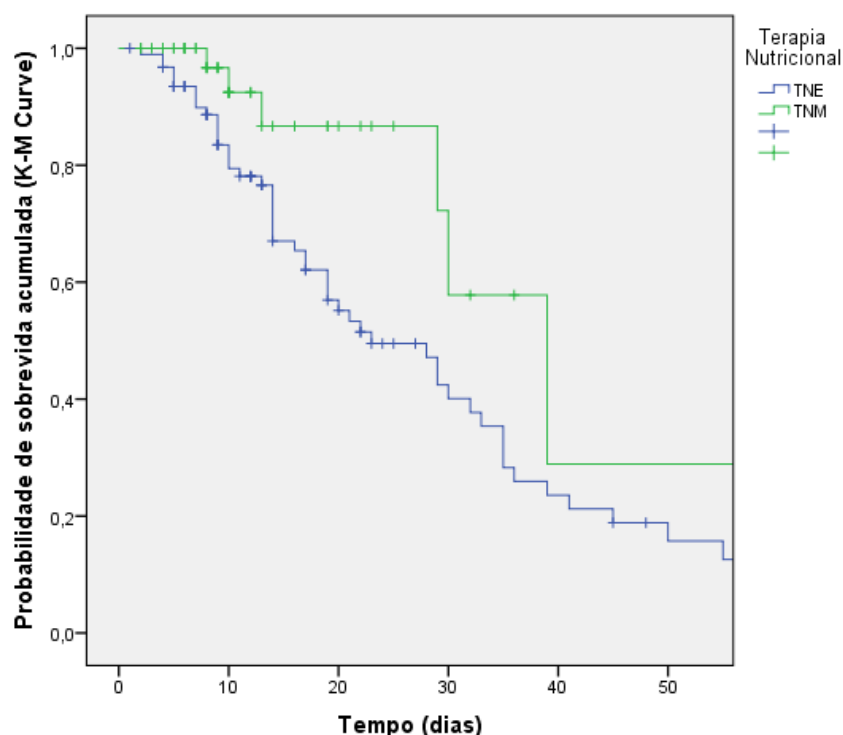


Figura 4: a- Curva de probabilidade de sobrevida acumulada (Kaplan-Meier Curve) para os pacientes que receberam terapia enteral (linha azul) e terapia nutricional mista (linha verde). (a)- para os pacientes com hipofosfatemia (fósforo da primeira coleta $<2,5\text{mg/dl}$) $\log \text{rank} p=0,001$ TNE vs TNM; (b)- para os pacientes com hipofosfatemia (fósforo da segunda coleta $<2,5\text{mg/dl}$) $\log \text{rank} p=0,041$ TNE vs TNM.

DISCUSSÃO

Nossos resultados mostraram que, do total de pacientes analisados, 25% internaram com hipofosfatemia e ocorreu um aumento de aproximadamente 38% nesse desequilíbrio, ou seja, uma elevação em torno de 60% de casos de hipofosfatemia durante a primeira semana de internação. A probabilidade de sobrevida acumulada para os pacientes desnutridos com hipofosfatemia foi maior para aqueles que receberam TNM em comparação com a TNE.

Outros estudos mostraram que, a ocorrência de hipofosfatemia em pacientes graves foi semelhante aos nossos achados e ainda, que essa alteração é comum e não diagnosticada após o início da TN.^{9,24} Outro ponto importante é que a hipofosfatemia é utilizada como parâmetro para diagnóstico da SR e alguns autores chamam essa alteração de “síndrome da hipofosfatemia”.^{11,24,25}

Infelizmente, falta uma definição universalmente aceita para diagnosticar a SR com critérios não ambíguos.²⁶ Entretanto, uma revisão sistemática mostrou que a hipofosfatemia está presente em mais de 95% dos casos documentados, e esse desequilíbrio é comumente usado, na prática clínica, como um marcador substituto para a síndrome de realimentação.^{5,19,20,27}

Outros autores também apontam que comumente a SR é diagnosticada pragmaticamente com base na ocorrência de hipofosfatemia induzida por realimentação, principalmente quando está é realizada de forma plena e agressiva nos primeiros 3 dias de início da TN.^{1,4,12,14,16,18}

Logo após a internação e principalmente no segundo ou terceiro dia de início da nutrição, a monitorização dos valores de fósforo é fundamental para prevenir a SR.^{1,12,28} Nossos dados mostraram que não só um quarto dos pacientes já internaram com hipofosfatemia, como essa anormalidade aumentou quando a segunda coleta de fósforo foi analisada.

Embora não possamos afirmar se houve ou não intervenção para a correção do fósforo, ela parece não ter sido eficaz e por isso, é pertinente a monitorização do fósforo sérico nos pacientes críticos após o início do suporte nutricional. Esses pacientes devem receber TN com oferta reduzida de calorias enquanto é realizada a correção dos eletrólitos de forma mais agressiva.^{1,9,11,13,19}

Assim, o que pode explicar a menor sobrevida para os pacientes com TNE é maior facilidade na oferta calórica através dessa via nos primeiros dias. Pois, teoricamente, os

pacientes do grupo TNM, inicialmente, estavam recebendo poucas calorias e por isso, necessitaram associar a via de nutrição com outra que propiciasse garantir uma oferta adequada de calorias e nutrientes. Isso pode ter influenciado positivamente nos nossos resultados encontrados no grupo TNM.

Ainda é fundamental acrescentar que os benefícios da TNM em comparação com a via enteral ou parenteral exclusivas, desde que a oferta calórica almejada não seja excedida, evitando assim os prejuízos do excesso de calorias.^{33,35,43,44} Também, a TNM pode contribuir com melhores desfechos como redução de infecção nosocomial, tempo de ventilação mecânica e custos hospitalares.^{29,30}

Nesse contexto, as diretrizes do NICE ^{20,31,32,33} recomendam iniciar o suporte nutricional com um valor menor que 50% do alvo calórico calculado para os pacientes com risco de apresentarem SR. Para alguns pacientes recomenda-se iniciar com 5 a 10 calorias/Kg de peso corporal associado a monitorização e correção diária do fósforo, magnésio, potássio e tiamina.^{20,32}

Um diferencial do nosso estudo foi a inclusão apenas de pacientes desnutridos, pois a síndrome da hipofosfatemia ou SR desenvolve-se devido a uma série de eventos metabólicos que ocorre pelo fornecimento de nutrientes, acima do tolerado por esses pacientes principalmente carboidratos.^{1,4}

Por esse motivo, além da monitorização adequada do fósforo sérico é fundamental que na internação seja realizado a triagem e a avaliação do estado nutricional dos pacientes.^{34,35} Esse diagnóstico nutricional precoce, auxilia a equipe em selecionar os pacientes em risco de desenvolver SR e que podem beneficiar de uma TN restrita em calorias, aliada a uma monitorização hidroeletrólítica e da glicemia.^{28,36}

Ainda em relação à quantidade de calorias, a nutrição do paciente crítico tornou-se recentemente uma questão controversa, pois vários estudos forneceram resultados inesperados e contraditórios especialmente durante a fase inicial da resposta orgânica ou

trauma.^{11,13,29,34,37,38,39,40} Busca-se definir qual a melhor quantidade de calorias para o paciente em cuidados intensivos.^{10,25,29,34,35,38}

Na fase inicial da resposta ao trauma, mediadores inflamatórios e a resposta neuro-hormonal induzem ao catabolismo proteico acelerado e em contrapartida a produção endógena de glicose pode chegar a 1200 kcal/dia.^{41,42} Dessa maneira, é fundamental o reconhecimento dessa produção endógena inicial de energia como um importante participante na resposta inicial a agressão e por isso, esta deve ser integrada e contabilizada à prescrição de calorias para evitar a hiperalimentação e desfechos desfavoráveis e até a SR.⁴³

Nessa fase inicial, também ocorre a autofagia que é benéfica nesse momento por fornecer nutrientes vitais para preservar a integridade celular.⁴⁴ Entretanto, teoriza-se que a nutrição precoce possa colaborar com a supressão da autofagia e isso pode contribuir para menor tolerância ao estresse oxidativo, aumento da morte celular, disfunção orgânica e mortalidade dos pacientes.^{50,45} E nesse raciocínio, o grupo TNM pode ter se beneficiado, nos primeiros dias, do insucesso na oferta de nutrientes que a via escolhida proporcionou inadvertidamente.

Convém lembrar que, há três décadas, as primeiras mortes devido ao início de nutrição agressiva e SR foram descritas.⁴⁶ Entretanto, ainda hoje a SR é pouco diagnosticada e tratada. Muitas unidades não possuem protocolos de tratamento ou mesmo consideram que essa síndrome metabólica possa ocorrer.^{11,17,24,26}

Recentemente, Doig et al.,¹³ conduziram o primeiro ensaio clínico controlado randomizado para avaliar se a restrição calórica influenciava na taxa de óbito de pacientes críticos com hipofosfatemia quando comparado aos que receberam tratamento padrão.

Esse estudo mostrou que a estratégia calórica completa foi associada com maiores taxas de mortalidade em 60 e 90 dias. Outros autores mostraram um aumento na taxa de

óbito de pacientes críticos que apresentaram SR⁴⁷ e ainda, que esse aumento está entre 20% a 30%.^{2,4,6,11,21,22,48,49}

A hipofosfatemia grave por si aumenta em até oito vezes o risco de óbito em pacientes com sepse.^{50,51} Nossos resultados mostraram que o risco de óbito, ao longo do tempo foi 4,3 vezes maior para os pacientes que internaram com hipofosfatemia e de 2,2 vezes para os que apresentaram essa fosfatemia para a segunda coleta de fósforo.

Ainda em relação ao risco de óbito ao longo do tempo, um ponto importante dos nossos resultados, é que não houve interferência da idade e do diagnóstico de tratamento na probabilidade de sobrevida dos pacientes estudados. Isso reforça a robustez dos resultados encontrados, pois parecem que o tipo de TN pode ser fator independente para a sobrevida de pacientes desnutridos críticos com hipofosfatemia.

Nosso estudo apresenta limitações como, a falta da quantidade de calorias e proteínas ofertadas para os pacientes, o que possibilitaria uma melhor análise dos resultados. Outra limitação é ausência de um escore de gravidade, convém frisar que alguns estudos publicados utilizaram a proteína de fase aguda negativa (albumina) e positiva (PCR), bem como, a razão PCR/albumina como um marcador importante de inflamação, prognóstico e mortalidade.^{52,53}

Assim, embora nosso estudo apresente limitações, foi o primeiro que correlacionou a ocorrência de óbito de pacientes críticos, desnutridos com hipofosfatemia com o tipo de TN. Nossos resultados sugerem que esses pacientes beneficiam-se da associação de vias para a nutrição, impactando na sobrevida.

CONCLUSÃO

A probabilidade de sobrevida acumulada para os pacientes críticos desnutridos com TNE foi menor quando comparado a sobrevida dos pacientes que receberam TNM na presença de hipofosfatemia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

¹Marinella MA. The refeeding syndrome and hypophosphatemia. *Journal of Intensive Care Medicine*. 2005; 20 (3):155-9. doi: 10.1177/0885066605275326

²Yoshimatsu S, Chisti MJ, Hossain MI, Islam MM, Fukushima T, Wagatsuma Y, et al. Hypophosphataemia among severely malnourished children: case series. *J Health Popul Nutr*. 2012; 30(4):491-4.

³Araujo Castro M, Vázquez Martínez C. The refeeding syndrome: Importance of phosphorus. *Med Clin*. 2018; 150(12):472-8. doi: 10.1016/j.medcli.2017.12.008.

⁴Marik PE, Bedigian MK. Refeeding hypophosphatemia in critically ill patients in an intensive care unit. A prospective study. *Arch Surg*. 1996; 13:1043-7.

⁵Gaasbeek A, Meinders AE. Hypophosphatemia: an update on its etiology and treatment. *Am J Med*. 2005; 118:1094-101. doi: 10.1186/cc9215.

⁶Windpessl M. Recognize Malnutrition but Avoid Refeeding Syndrome. *Am J Med*. 2018; 131(6):e277. doi: 10.1016/j.amjmed.2017.12.032.

⁷Pasinato VF, Berbigier MC, Rubin BA, Castro K, Moraes RB, Perry ID. Enteral nutritional therapy in septic patients in the intensive care unit: compliance with nutritional guidelines for critically ill patients. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2013; 25(1):17-24. doi: 10.1590/S0103-507X2013000100005.

⁸Fernández López MT, Gómez Márquez ÁM, Casado Vázquez L, et al. Incidence of hypophosphatemia in not critically ill patients with enteral feeding. *Nutr Hosp*. 2017; 34(4):761-6. doi: 10.20960/nh.615.

⁹Fuentes E, Yeh DD, Quraishi SA, Johnson EA, Kaafarani H, Lee J, et al. Hypophosphatemia in Enterally Fed Patients in the Surgical Intensive Care Unit: Common but Unrelated to Timing of Initiation or Aggressiveness of Nutrition Delivery. *Nutr Clin Pract*. 2017; 32(2):252-7. doi: 10.1177/0884533616662988.

¹⁰Talakoub R, Bahrami M, Honarmand A, Abbasi S, Gerami H. The Predicting Ability of Serum Phosphorus to Assess the Duration of Mechanical Ventilation in Critically Ill Patients. *Adv Biomed Res.* 2017; 25(6):51-6. doi: 10.4103/2277-9175.205192

¹¹Olthof 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):1609-17. doi: 10.1016/j.clnu.2017.08.001.

¹²Pourhassan M, Cuvelier I, Gehrke I, Marburger C, Modreker MK, Volkert D, et al. Prevalence of Risk Factors for the Refeeding Syndrome in Older Hospitalized Patients. *J Nutr Health Aging.* 2018; 22(3):321-7. doi: 10.1007/s12603-017-0917-0.

¹³Doig GS, Simpson F, Heighes PT, Bellomo R, Chesher D, Caterson ID, et al. Refeeding Syndrome Trial Investigators Group. 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; 5(3):943-52. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00418-X.

¹⁴Crook MA, Hally V, Panteli JV. The importance of the refeeding syndrome. *Nutrition.* 2001; 17(7):632-7. doi: 10.1016/S0899-9007(01)00542-1

¹⁵Viana LA, Burgos MG, Silva RA. Refeeding syndrome: clinical and nutrition al relevance. *Arq Bras Cir Dig.* 2012; 25(1):56-9. doi: 10.1590/S0102-67202012000100013.

¹⁶Kraaijenbrink BV, Lambers WM, Mathus-Vliegen EM, Siegert CE. Incidence of refeeding syndrome in internal medicine patients. *Neth J Med.* 2016; 74(3):116-21.

¹⁷Stanga Z, Brunner A, Leuenberger M, Grimble RF, Shenkin A, Allison SP et al. Nutrition in clinical practice-the refeeding syndrome: illustrative cases and guidelines for prevention and treatment. *Eur J Clin Nutr.* 2008; 62(6):687-94. doi: 10.1038/SJ.EJCN.1602854.

¹⁸Felder S, Braun N, Stanga Z, Kulkarni P, Faessler L, Kutz A, et al. Unraveling the link between malnutrition and adverse clinical outcomes: association of acute and chronic malnutrition measures with blood biomarkers from different pathophysiological states. *Ann Nutr Metab.* 2016; 68(3):164-72. doi: 10.1159/000444096.

¹⁹ Crook MA. Refeeding syndrome: problems with definition and management. *Nutrition.* 2014; 30(11-12):1448-55. doi: 10.1016/j.nut.2014.03.026.

²⁰ National Institute for Health and Care Excellence. Nutrition support for adults: oral nutrition support, enteral tube feeding and parenteral nutrition. NICE, 2017. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg32>.

²¹ Boot R, Koekkoek KWAC, van Zanten ARH. Refeeding syndrome: relevance for the critically ill patient. *Curr Opin Crit Care.* 2018; 24(4):235-40. doi: 10.1097/MCC.0000000000000514.

²²Schuetz P, Zurfluh S, Stanga Z. Mortality due to refeeding syndrome? You only find what you look for, and you only look for what you know. *Eur J Clin Nutr.* 2018; 72(2):307-308. doi: 10.1038/s41430-017-0018-5.

²³Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, Johnston N, Whittaker S, Mendelson RA, et al. What is subjective global assessment of nutritional status? *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1987; 23(4):400-7.

²⁴Fernández López MT, Gómez Márquez ÁM, Casado Vázquez L, Alonso Urrutia S, Bardasco Alonso ML, RiveroLuis MT, et al. Incidence of hypophosphatemia in not critically ill patients with enteral feeding. *Nutr Hosp.* 2017; 34(4):761-6. doi: 10.20960/nh.615.

²⁵vanZanten ARH. Changing paradigms in metabolic support and nutrition therapy during critical illness. *Curr Opin Crit Care*. 2018; 24(4):223-7. doi: 10.1097/MCC.0000000000000519.

²⁶ Skipper A. Refeeding syndrome or refeeding hypophosphatemia: a systematic review of cases. *NutrClinPract*. 2012; 27(1):34-40. doi: 10.1177/ 0884533611427916.

²⁷Boateng AA, Sriram K, Meguid MM, Crook M. Refeeding syndrome: treatment considerations based on collective analysis of literature case reports. *Nutrition*. 2010; 26(2):156-67. doi:10.1016/j.nut.2009.11.017.

²⁸Koekkoek WAC, Van Zanten ARH. Is refeeding syndrome relevant for critically ill patients? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2018; 21(2):130-7. doi: 10.1097/MCO.0000000000000449.

²⁹Heidegger CP, Berger MM, Graf S, Zingg W, Darmon P, Costanza MC, et al. Optimisation of energy provision with supplemental parenteral nutrition in critically ill patients: a randomised controlled clinical trial. *Lancet*. 2013; 381:385-93.

³⁰Heidegger CP, Berger MM, Thibault R, Zingg W, Pichard C. Supplemental parenteral nutrition in critically ill patients--authors' reply. *Lancet*. 2013; 38:1716-7. doi:10.1016/S0140-6736(13)61072-7.

³¹Aubry E, Friedli N, Schuetz P, Stanga Z. Refeeding syndrome in the frail elderly population: prevention, diagnosis and management. *Clin Exp Gastroenterol*. 2018; 11:255-64. doi: 10.2147/CEG.S136429.

³²NICE National Collaborating Centre for Acute Care. Nutrition support in adults: oral nutrition support, enteral tube feeding and parenteral nutrition. London: NHS National Institute for Health and Clinical Excellence; 2006.

³³Boot R, Koekkoek KWAC, van Zanten ARH. Refeeding syndrome: relevance for the critically ill patient. *Curr Opin Crit Care*. 2018; 24(4):235-40. doi: 10.1097/MCC.0000000000000514.

³⁴Singer P, Blaser AR, Berger MM, Alhazzani W, Calder PC, Casaer MP, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr*. 2018; 38:48-79. doi: 10.1016/j.clnu.2018.08.037.

³⁵McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, Warren MM, Johnson DR, Braunschweig C, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2016; 40(2):159-211. doi: 10.1177/0148607115621863.

³⁶Van denBerghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001; 345(19):1359-67. doi: 10.1056/NEJMoa011300.

³⁷Oshima T, Deutz NE, Doig G, Wischmeyer PE, Pichard C. Protein-energy nutrition in the ICU is the power couple: A hypothesis forming analysis. *Clin Nutr*. 2016; 35(4):968-74. doi: 10.1016/j.clnu.2015.10.016.

³⁸Villet S, Chioloro RL, Bollmann MD, Revelly JP, Cayeux R N MC, Delarue J, et al. Negative impact of hypocaloric feeding and energy balance on clinical outcome in ICU patients. *Clin Nutr*. 2005; 24(4):502-9. doi: 10.1016/j.clnu.2005.03.006.

³⁹Arabi YM, Haddad SH, Aldawood AS, Al-Dorzi HM, Tamim HM, Sakkijha M, et al. Permissive Underfeeding versus target enteral feeding in adult critically ill patients (PermiT Trial): a study protocol of a multicenter randomized controlled trial. *Trials*. 2012; 13(1):191. doi:10.1186/1745-6215-13-191.

⁴⁰Doig GS, Simpson F. CALORIES trial offers confirmatory evidence that parenteral nutrition does not cause infectious complications in critically ill patients. *Evid Based Med*. 2015; 20(2):60. doi: 10.1136/ebmed-2014-110132.

⁴¹Koekkoek KWAC, van Zanten ARH. Nutrition in the ICU: new trends versus old-fashioned standard enteral feeding? *Curr Opin Anaesthesiol.* 2018; 31:136-43. doi: 10.1097/ACO.0000000000000571.

⁴²Tappy L, Schwarz JM, Schneiter P, Cayeux C, Revelly JP, Fagerquist CK et al. Effects of isoenergetic glucose-based or lipid-based parenteral nutrition on glucose metabolism, de novo lipogenesis, and respiratory gas exchanges in critically ill patients. *Crit Care Med.* 1998; 26(5):860-7.

⁴³McClave SA, Weijs PJ. Preservation of autophagy should not direct nutritional therapy. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2015; 18(2):155-61. doi: 10.1097/MCO.0000000000000144.

⁴⁴Rosenthal MD, Carrott P, Moore FA. Autophagy: should it play a role in ICU management? *Curr Opin Crit Care.* 2018; 24(2):112-7. doi: 10.1097/MCC.0000000000000486.

⁴⁵Casaer MP, Mesotten D, Hermans G, Wouters PJ, Schetz M, Meyfroidt G, et al. Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults. *N Engl J Med.* 2011; 365(6):506-17. doi:10.1056/NEJMoa1102662.

⁴⁶Weinsier R, Krumdieck C. Death resulting from overzealous total parenteral nutrition: the refeeding syndrome revisited. *Am J Clin Nutr.* 1981; 34(3): 393-9. doi: 10.1093/ajcn/34.3.393.

⁴⁷ Coskun R, Gundogan K, Baldane S, Güven M, Sungur M. Refeeding hypophosphatemia: a potentially fatal danger intensive care unit. *Turk J Med Sci.* 2014; 44(3):369-74.

⁴⁸Taylor BE, Huey WY, Buchman TG, Boyle WA, Coopersmith CM. Treatment of hypophosphatemia using a protocol based on patient weight and serum phosphorus level in a surgical intensive care unit. *J Am Coll Surg.* 2004; 198(2):198-204. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2003.09.013.

⁴⁹Friedli N, Stanga Z, Sobotka L, Culkin A, Kondrup J, Laviano A, et al. Revisiting the refeeding syndrome: Results of a systematic review. *Nutrition*. 2017; 35:151-60. doi: 10.1016/j.nut.2016.05.016.

⁵⁰Shor R, Halabe A, Rishver S, Tilis Y, Matas Z, Fux A, et al. Severe hypophosphatemia in sepsis as a mortality predictor. *Ann Clin Lab Sci*. 2006; 36(1):67-72.

⁵¹Zazzo JF, Troché G, Ruel P, Maintenant J. High incidence of hypophosphatemia in surgical intensive care patients: efficacy of phosphorus therapy on myocardial function. *Intensive Care Med*. 1995; 21(10):826-31.

⁵²Ranzani OT, Zampieri FG, Forte DN, Azevedo LC, Park M. C-reactive protein/albumin ratio predicts 90-day mortality of septic patients. *PLoS One*. 2013; 8(3):1-8. doi: 10.1371/journal.pone.0059321.

⁵³Ho KM, Lee KY, Dobb GJ, Webb SA. C-reactive protein concentration as a predictor of in-hospital mortality after ICU discharge: a prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2008; 34(3):481-7. doi: 10.1007/s00134-007-0928-0.