

Administração de cálcio e fósforo na terapia nutricional parenteral

Calcium and phosphorus administration in the parenteral nutrition therapy

ABSTRACT

SAKAMOTO, L.M.; NAVARRO, A.M.; SUEN, V.M.M.; MAXIMO, A.F.; MARCHINI, J.S. Calcium and phosphorus administration in the parenteral nutrition therapy. *Nutrire: rev. Soc. Bras. Alim. Nutr.* = J. Brazilian Soc. Food Nutr., São Paulo, SP. v.22, p. 63-71, dez., 2001.

A daily simultaneous supply of calcium and phosphorus provided by intravenous solution or emulsion to patients who require large amounts of these elements per kg of body weight is inadequate when inorganic phosphorus sources are used, such as the solution commercially available in Brazil, consisting of monobasic and dibasic potassium phosphate, due to the formation of mono- and/or dibasic calcium phosphate precipitates which may cause patient death by microvascular pulmonary embolism when infused intravenously. Several studies have demonstrated that the use of organic phosphorus sources such as sodium glycerophosphate and glucose-1-phosphate permits the preparation of formulation containing no precipitates. On this basis, the present bibliographic review on this topic emphasizes the use of preparations containing calcium and phosphorus in parenteral nutritional therapy. Conclusion: Organic phosphorus sources are adequate when calcium and phosphorus are to be administered concomitantly in the necessary amounts because they permit the preparation of formulations without precipitates.

Key-words: calcium; phosphorus; parenteral nutritional therapy

**LUIZ MAÇAO
SAKAMOTO¹; ANDERSON
MARLIERE NAVARRO²;
VÍVIAN MARQUES
MIGUEL SUEN³;
APARECIDA DE FÁTIMA
MÁXIMO⁴; JÚLIO SÉRGIO
MARCHINI⁵**

¹Mestre em Ciências Farmacêuticas, Professor do Curso de Ciências Farmacêuticas da Universidade de Ribeirão Preto – Ribeirão Preto-SP

²Mestre em Ciências Nutricionais, Professor do Curso de Nutrição da Universidade de Ribeirão Preto – Ribeirão Preto-SP

³Doutora em Clínica Médica, Médica contratada pelo Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina - Ribeirão Preto – USP

⁴Professora do Programa de Ginástica Laboral do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina - Ribeirão Preto - USP

⁵Professor Doutor da Faculdade de Medicina - Ribeirão Preto - USP

Endereço para correspondência:
Julio Sérgio Marchini
Faculdade de Medicina de
Ribeirão Preto
Departamento de
Clínica Médica
Av. Bandeirantes, 3900
Monte Alegre 14049-900
Ribeirão Preto – SP
e-mail:
jsmarchi@fmrp.usp.br

RESUMEN

El suministro diario de calcio y fósforo concomitantemente, por medio de solución o emulsión intravenosa, para pacientes que necesitan de cantidades elevadas de estos elementos por kilogramo de peso, es inadecuado cuando se utilizan fuentes inorgánicas de fósforo como la solución disponible comercialmente en Brasil. Ésta es constituida de fosfato mono y dibásico de potasio y debido a la formación de precipitados de fosfato mono y/o dibásico de calcio, puede ocasionar la muerte de pacientes por embolia microvascular pulmonar, cuando infundidos por vía intravenosa. Diversos trabajos demuestran que la utilización de fuentes orgánicas de fósforo como glicerofosfatos de sodio y glucosa-1-fosfato posibilitan la obtención de formulación conteniendo calcio y fósforo en la terapia nutricional parenteral. Conclusión: Las fuentes orgánicas de fósforo son las adecuadas, cuando se pretende administrar concomitantemente calcio y fósforo en cantidades necesarias, porque posibilitan la obtención de fórmulas sin precipitados.

Palabras clave: calcio; fósforo; terapia nutricional parenteral

RESUMO

O fornecimento diário de cálcio e fósforo concomitantemente, por meio de soluções ou emulsões por via intravenosa, para pacientes que necessitam de quantidades elevadas destes elementos por kg de peso, é inadequado quando se utiliza fontes inorgánicas de fósforo como a solução disponível comercialmente no Brasil, constituída de fosfato mono e dibásico de potássio, devido à formação de precipitados de fosfato mono e/ou dibásico de cálcio, que podem ocasionar a morte de pacientes por embolia microvascular pulmonar, quando infundidos por via intravenosa. Diversos trabalhos demonstram que a utilização de fontes orgánicas de fósforo como glicerofosfato de sódio e glicose-1-fosfato possibilitam a obtenção de formulações sem precipitados. Diante disso, a presente revisão bibliográfica sobre o tema destaca a utilização de cálcio e fósforo na terapia nutricional parenteral. Conclusão: As fontes orgánicas de fósforo são as adequadas, quando se pretende administrar concomitantemente cálcio e fósforo em quantidades necessárias, pois possibilitam a obtenção de formulações sem precipitados.

Palavras-chave: cálcio; fósforo; terapia nutricional parenteral

INTRODUÇÃO

A terapia nutricional parenteral é realizada por meio de solução ou emulsão contendo carboidratos, aminoácidos, lipídios, vitaminas e minerais, administrada por via intravenosa, com a finalidade de fornecer aos pacientes os nutrientes em quantidades necessárias para a síntese e/ou a manutenção dos tecidos, órgãos ou sistemas, regulamentada pela Portaria nº 272 de 08/04/98 da SVS – MS (BRASIL, 1998).

É recomendada quando a alimentação do paciente por via oral ou enteral não for possível, for indesejável ou quando a absorção dos nutrientes for incompleta ou insuficiente (TANNURI e TELLES, 1994).

As preparações são extemporâneas, devem ser mantidas a temperaturas entre 2 e 8°C durante o armazenamento e/ou transporte por um período máximo de 24 horas em recipientes apropriados (BRASIL, 1998). A administração pode ser realizada com ou sem o auxílio de bombas de infusão à temperatura ambiente. As padronizadas apresentam composições previamente definidas e, como vantagens, o custo menor e a estabilidade previamente avaliada. Porém, em muitas situações, não permitem atender todas as necessidades individuais, enquanto com as preparações individuais ocorre o inverso (MARCHINI et al, 1998).

Por serem constituídas de diferentes componentes e serem administradas por via intravenosa apresentam inúmeros problemas relacionados à preparação e à administração, portanto, torna-se necessária a avaliação em particular de cada formulação, a relação com paciente e o estabelecimento dos cuidados a serem observados para sua instalação e manutenção (ISAACS et al, 1977).

Desta forma, o presente trabalho tem como objetivo realizar uma revisão bibliográfica sobre o tema destacando a utilização de misturas contendo altas concentrações de cálcio e fósforo na terapia nutricional.

ADMINISTRAÇÃO DE CÁLCIO E FÓSFORO

A administração alternada de cálcio e fósforo como era realizada no passado, para se evitar a precipitação do fosfato de cálcio, em crianças recebendo soluções ou emulsões por via parenteral, promove significativa hipofosfatemia durante a administração de cálcio e significativa hipocalcemia durante a administração de fósforo (TRAVIS et al, 1971; RICOUR et al, 1975; HILL et al, 1996; ALWOOD e KEARNEY, 1998). Isso porque, quando a concentração de cálcio está elevada no sangue, a concentração de fósforo tende a diminuir e vice-versa, devido à deposição de fosfato de cálcio no tecido ósseo (ANNINO, 1978).

A utilização de fosfatos orgânicos em preparações para prematuros é permitida em diversos países da Europa (Alemanha, Áustria, Espanha, França e Itália) (RONCHERA et al, 1995).

LARSON et al. (1994) verificaram que o glicerofosfato de sódio e a glicose-1-fosfato, quando administrados por via intravenosa em ratos, apresentam a mesma

biodisponibilidade que fosfatos inorgânicos administrados em dietas padrão e mantêm o mesmo ganho de peso, porém, quando recebem dietas sem fósforo, o ganho de peso é significativamente menor.

RODELL e LINDEN (1989) verificaram que o uso de glicerofosfato de sódio possibilitou a mistura de cálcio e fósforo em concentrações de 40 mmol/L e de 100 mmol/L, respectivamente, sem a formação de precipitado de fosfato de cálcio.

RAUPP et al. (1991) verificaram que diversas formulações permaneceram estáveis quando mantidas a 24°C por 48 horas e a 37°C por 5 horas, contendo altas concentrações de cálcio (5,6 mmol/100 mL) na forma de gliconato de cálcio e de fósforo, (4,8 mmol/100 mL) na forma de glicerofosfato de sódio.

LARSON et al. (1994) administraram formulações em ratos verificando o exame histológico do fígado, baço, pulmões, coração, timo e rins. Observaram que o ganho de peso corporal, peso dos órgãos, equilíbrio ácido-base, a contagem de células brancas e vermelhas do sangue e o hematócrito não apresentaram diferenças quando foi administrado, em grupos separados, o glicerofosfato de sódio e o fósforo inorgânico em formulações contendo ferro.

Desta maneira, diante da necessidade de se administrar grandes quantidades de cálcio e fósforo numa mesma solução ou emulsão, deve-se ficar atento às complicações decorrentes da formação de precipitados de fosfato de cálcio.

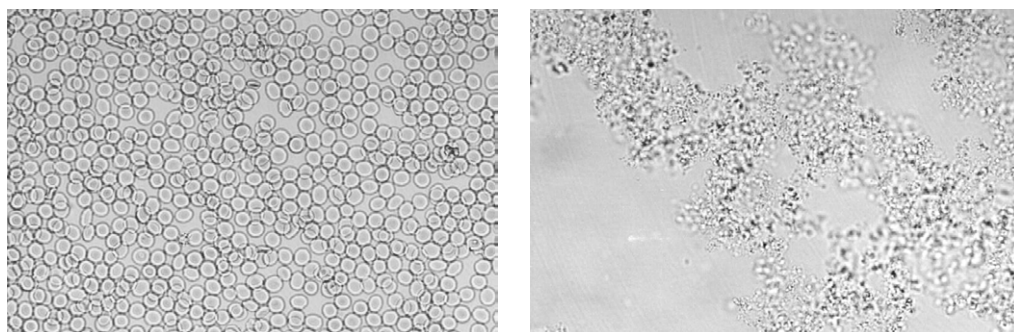
PROCESSO DE FORMAÇÃO DE PRECIPITADO DE FOSFATO DE CÁLCIO

A solubilidade do fosfato de cálcio na nutrição parenteral quando se utiliza como fonte de fósforo o fosfato mono ou dibásico de sódio ou de potássio depende dos seguintes fatores: sal de cálcio utilizado, pH, temperatura, concentração da glicose e de aminoácidos, concentração de cálcio e fósforo, ordem de adição e do tempo decorrido após o preparo (Tabela 1) (POMERANCE e RADER, 1973; KNIGHT et al, 1983).

Tabela 1 Resumo dos principais fatores que favorecem a formação dos precipitados

1 -Aumento do pH
2 -Aumento da temperatura, em razão do aumento do grau de dissociação do gliconato de cálcio
3 -Uso de sais inorgânicos como fonte de cálcio como o cloreto de cálcio
4 -Diminuição da concentração de glicose
5 -Altas concentrações de cálcio e fósforo
6 -A ordem de adição dos nutrientes durante o preparo
7 -Aumento do tempo após o preparo

As imagens de um precipitado de fosfato de cálcio podem ser melhor ilustradas na Figura 1.



A – hemácias com tamanho médio de 7,5 μ m B – precipitados de fosfatos de cálcio amorfos

Figura 1 Representação das hemácias e precipitados de fosfato de cálcio dibásico com aumento de 400 vezes

O aumento do pH favorece a formação do precipitado por aumentar a concentração da forma dibásica no meio, cuja solubilidade é 60 vezes menor que a monobásica (SCHUETZ e KING, 1978; KNIGHT et al, 1980; EGGERT et al, 1982; VENKATARAMANAN et al, 1983; KOO et al, 1989; CHESSEX et al, 1990; DUNHAM et al, 1991; MACKAY et al, 1996; ALLWOOD e KEARNEY, 1998). Para evitar a precipitação utiliza-se o fosfato monobásico que possibilita a obtenção de formulações cujo pH final situam-se entre 4,1 e 6,5. A redução do pH favorece a solubilidade do fosfato de cálcio, no entanto pode ser prejudicial à estabilidade da emulsão lipídica presente (DRISCOLL et al, 1986; BETTNER e STENNET, 1986) e ao paciente em virtude da possibilidade da ocorrência de acidose metabólica, como por exemplo em pacientes prematuros devido à capacidade renal limitada de eliminar ácidos (GUYTON e HALL, 1996).

O aumento da temperatura favorece a formação do precipitado em razão do aumento do grau de dissociação do gliconato de cálcio (SCHUETZ e KING, 1978; HENRY et al, 1980; EGGERT et al, 1982; ROBINSON e WRIGHT, 1982; KNOWLES et al, 1989).

O uso de sais inorgânicos como o cloreto de cálcio como fonte de cálcio não é recomendado devido à maior possibilidade de formar o precipitado de fosfato de cálcio quando comparado com a utilização do gliconato de cálcio por apresentar maior grau de dissociação e favorecer a presença de íons cálcio livres (HENRY et al, 1980).

O aumento da concentração da glicose na formulação diminui a possibilidade da formação do precipitado devido ao pH ácido que apresenta. A presença de aminoácidos pode neutralizar essa capacidade, por constituir um sistema tampão (EGGERT et al, 1982).

Altas concentrações de cálcio e fósforo favorecem a formação do precipitado de fosfato de cálcio devido às baixas solubilidades das formas mono e dibásica (KNIGHT et al,

1980; EGGERT et al, 1982; VENKATARAMANAN et al, 1983; DUNHAM et al, 1991; MACKAY et al, 1996; ALLWOOD e KEARNEY, 1998).

A ordem de adição durante o preparo pode causar a formação do precipitado, devendo-se adicionar inicialmente a solução de fosfato à solução de glicose e preferencialmente a solução de cálcio à solução de aminoácidos para em seguida realizar a mistura de ambos sob agitação (TURCO e BURKE, 1975; SCHUETZ e KING, 1978; DUNHAM et al, 1991).

O aumento do tempo após o preparo favorece a formação do precipitado (SCHUETZ e KING, 1978; NIEMIEC Jr e VANDERVEEN, 1984).

O pH do sangue (7,2 - 7,4) e a temperatura corporal (37°C) não causam precipitação do fosfato de cálcio durante a administração, pois sendo infundida lentamente em vasos sanguíneos de grosso calibre, ocorre uma rápida diluição dos íons (DRISCOLL et al., 1994).

A infusão intravenosa de precipitado de fosfato de cálcio pode ocasionar a morte de pacientes por embolia microvascular pulmonar (HILL et al., 1996).

O uso de filtros com poros de 1,2µm, durante a infusão de formulações adicionadas de emulsão lipídica retém os precipitados de fosfato de cálcio quando presentes, impedindo a passagem para a corrente circulatória, nesse caso o paciente não recebe as quantidades necessárias de cálcio e fósforo.

A utilização de fontes orgânicas de fósforo como o glicerofosfato dissódico, a glicose-1-fosfato dissódico e a frutose-1,6-difosfato segundo RONCHERA et al. (1995), possibilita o fornecimento de cálcio e fósforo concomitantemente sem o risco de ocorrer a formação de precipitado de fosfato de cálcio.

DRISCOLL et al. (1996) demonstraram, por meio de estudos comparativos, que o glicerofosfato de sódio apresentou compatibilidade com o cálcio superior ao fosfato de sódio e que não apresenta formação de precipitado de fosfato de cálcio após decorridos 48 horas da mistura.

RONCHERA et al. (1995) avaliaram formulações com e sem emulsão lipídica, verificaram serem estáveis, sem a formação de precipitado de fosfato de cálcio, por 72 horas, quando armazenadas a 5°C e a 25°C em pH entre 5,60 e 5,72, sem proteção da luz, em concentrações menores que 0,49 mmol/dL de cálcio e de 1,00 mmol/dL de fósforo, utilizando-se como fonte o cloreto de cálcio e o glicerofosfato de sódio, respectivamente. Observaram que, apesar do uso não recomendado de fonte inorgânica de cálcio, não ocorreu precipitação.

O uso de fosfato orgânico na forma de glicose-1-fosfato melhora o balanço do cálcio, magnésio e fósforo quando comparado com o uso de fosfato inorgânico na forma de fosfato monobásico de potássio (POOLE et al, 1983).

COMPLICAÇÕES DECORRENTES DA ADMINISTRAÇÃO DE PRECIPITADOS DE CÁLCIO E FÓSFORO

A infusão intravenosa de partículas com dimensões superiores a 5µm pode causar embolia microvascular (DRISCOLL et al, 1996). Esta situação é evidente quando ocorre a administração de precipitado de fosfato de cálcio levando a embolia microvascular pulmonar difusa. Esta complicação pode ocasionar a morte de pacientes recebendo nutrição parenteral.

CONCLUSÕES

Uma forma de se garantir o fornecimento suficiente e concomitante de fósforo e cálcio em soluções ou emulsões nutritivas, sem a formação de precipitados, é utilizar fontes orgânicas desses elementos como as soluções de glicerofosfato de sódio ou de glicose-1-fosfato. As formulações preparadas com esses produtos apresentam maior estabilidade que as preparadas com a mistura de fosfatos monobásico e dibásico em presença de gliconato de cálcio.

Desta forma, esta é uma solução encontrada para o fornecimento de quantidades necessárias de cálcio e fósforo, a pacientes, sem o risco da formação de precipitados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS/REFERENCE

- ALLWOOD, M.C; KEARNEY, M.C. Compatibility and stability of additives in par enteral nutrition admixtures. *Nutrition*, v.14, n.9, p. 697-706, 1998.
- ANNINO, J.S. *Química clínica: princípios e métodos*. 4.ed. São Paulo: Ed. Manole, 1978, p.213.
- BETTNER, F.S; STENNET, D.J. Effects of pH, temperature, concentration, and time on particle counts in lipid-containing total parenteral nutrition admixtures. *JPEN*, v.10, n.4, p.375-80, 1986.
- BRASIL. Leis, Decretos. Portaria 272 de 08/04/98. *Dispõe sobre regulamento técnico e os requisitos mínimos exigidos para terapia de nutrição parenteral*. Diário Oficial da União, Brasília, 23 abr. 1998. Seção I, p.2-15.
- CHESEX, P.; PINEAULT, M.; BRISSON, G.; DEL VIN, E.E.; GLORIEUX, F.H. Role of the source of phosphate salt in improving the mineral balance of parenterally fed low birth weight infants. *J Pediatr*, v.116, n.5, p.765-72, 1990.
- DRISCOLL, D.F.; BACON, M.N.; BISTRAN, B.R. Effects of in line filtration on lipid particle size distribution in total nutrient admixtures. *JPEN*, v.20, n.4, p.296-301, 1996.
- DRISCOLL, D.F.; BAPTISTA, R.J.; BISTRAN, B.R. Practical considerations regarding the use of total nutrient admixtures. *Am J Hosp Pharm*, v.43, n.2, p.416-9, 1986.
- DRISCOLL, D.F.; NEWTON, D.W.; BISTRAN, B.R. Precipitation of calcium phosphate from parenteral nutrient fluids. *Am J Hosp Pharm*, v.51, n.22, p.2834-6, 1994.
- DUNHAM, B.; MARCUARD, S.; KHAZANIE, P.G.; MEADE, G.; CRAFT, T.; NICHOLS, K. The solubility of calcium and phosphorus in neonatal total parenteral nutrition solutions. *JPEN*, v.15, n.6, p.608-11, 1991.
- EGGERT, L.D; RUSHO, W.J; CHAN, G.M. Calcium and phosphorus compatibility in parenteral nutrition solutions for neonates. *Am J Hosp Pharm*, v.39, n.1, p.49-53, 1982.

- GILES, M.M.; FENTON, M.H.; SHA W, B.; ELTON, R.A.; CLARKE, M.; LANG, M.; HUME, R. Sequential calcium and phosphorus balance studies in preterm infants. *J Pediatr*, v.110, n.4, p.591-8, 1987.
- GUYTON, A.; HALL, J.E. *Textbook of medical physiology*. 9th ed. London: W. B. Saunders, 1996. p.380-1.
- HENRY, R.S.; JURGENS Jr, R.W.; STURGEON, R.; ATHANIKAR, N.; WELCO, A.; VAN LEUVEN, M. Compatibility of calcium chloride and calcium gluconate with sodium phosphate in a mixed TPN solution. *Am J Hosp Pharm*, v.37, n.5, p.673-4, 1980.
- HILL, S.E.; HELDMAN, L.S.; GOO, E.D.; WHIPPO, P.E.; PERKINSON, J.C. Fatal microvascular pulmonary emboli from precipitation of a total nutrient admixture solution. *JPEN*, v.20, n.1, p.81-7, 1996.
- ISAACS, J.W.; MILLIKAN, W.J.; STACKHOUSE, J.; HERSH, T.; RUDMAN, D. Parenteral nutrition of adults with a 900 milliosmolar solution via peripheral veins. *Am J Clin Nutr*, v.30, n.4, p.552-9, 1977.
- KNIGHT, P.J.; BUCHANAN, S.; CLAYWORTHY J.R.W. Calcium and phosphate requirement of preterm infants who require prolonged hyperalimentation. *JAMA*, v.243, n.12, p.1244-6, 1980.
- KNIGHT, P.J.; HEER, D.; ABDENOUR, G. Calcium and Phosphorus in the parenteral feeding of preterm infants. *JPEN*, v.7, n.2, p.110-4, 1983.
- KNOWLES, J.B.; CUSSON, G.; SMITH, M.; SITRIN, M.D. Pulmonary deposition of calcium phosphate crystals as a complication of home total parenteral nutrition. *JPEN*, v.13, n.2, p.209-13, 1989.
- KOO, W.W.; TSANG, R.C.; SUCCOP, P.; KRUGWISPE, S.K.; BABCOCK, D.; OESTREICH, A.E. Minimal vitamin D and high calcium and phosphorus needs of preterm infants receiving parenteral nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, v.8, n.2, p.224-33, 1989.
- LARSON, L.; CARNEHEIN, C.; WENNBORG, A. Organic phosphate given intravenously promotes a normal weight gain in rats receiving a phosphate-free diet. *Clin Nutr*, v.13, n.1, p.54, 1994.
- MACKAY, M.W.; FITZGERALD, K.A.; JACKSON, D. The solubility of calcium and phosphate in two specialty amino acid solutions. *JPEN*, v.20, n.1, p.63-6, 1996.
- MARCHINI, J.S.; OKANO, N.; CUPO, P.; PASSOS, N.M.R.R.S.; SAKAMOTO, L.M.; BATISTA FILHO, A. Nutrição par enteral - princípios gerais, for mulários de prescrição e monitorização. *Medicina*, Ribeirão Preto, v.31, n.1, p.62-72, 1998.
- NIEMIEC Jr., P.W.; VANDERVEEN, T.W. Compatibility considerations in parenteral nutrient solutions. *Am J Hosp Pharm*, v.41, n.5, p.893-911, 1984.
- POMERANCE, H.H.; RADER, R.E. Crystal formation: a new complication of total parenteral nutrition. *Pediatrics*, v.52, n.6, p.864-6, 1973.
- POOLE, R.L.; RUPP, C.A.; KERNER, J.A. Calcium and phosphorus in neonatal parenteral nutrition solutions. *JPEN*, v.7, n.4, p.358-60, 1983.
- RAUPP, P.; VON KRIES, R.; PF AHL, H.G.; MANZ, F. Glycero- vs glucose-phosphate in parenteral nutrition of premature infants: a comparative in vitro evaluation of calcium/phosphorus compatibility. *JPEN*, v.15, n.4, p.469-73, 1991.
- RICOUR, C.; MILLOT, M.; BALSAN, S. Phosphorus depletion in children on long-term total parenteral nutrition. *Acta Paediatr. Scand.*, v.64, n.3, p.385-92, 1975.
- ROBINSON, L.A.; WRIGHT, B.T. Central venous catheter occlusion caused by body-heat-mediated calcium phosphate precipitation. *Am J Hosp Pharm*, v.39, n.1, p.120-1, 1982.
- RODELL, O.; LINDÉN, M. Compatibility of calcium and phosphorus in TPN solutions. *Clin Nutr*, v.8, n.1, p.89, 1989.
- RONCHERA, C.L.; JIMENEZ, N.V.; PEIDRO, J. Stability of parenteral nutrition admixtures containing organic phosphates. *Clin Nutr*, v.14, p.373-80, 1995.
- SCHUETZ, D.H.; KING, J.C. Compatibility and stability of electrolytes, vitamins and antibiotics in combination with 8% amino acids in solution. *Am J Hosp Pharm*, v.35, n.1, p.33-44, 1978.

- TANNURI, U.; TELLES, J.R.M. Suporte nutricional em pediatria. São Paulo: Atheneu, 1994. p. 11-21.
- TRAVIS, S.F.; SUGERMAN, H.J.; RUBERG, R.L.; DUDRICK, S.J.. Alterations of red-cell glycolytic intermediates and oxygen transport as a consequence of hypophosphatemia in patients receiving intravenous hyperalimentation. *N Engl J Med*, v.285, n.14, p.763-8, 1971.
- TURCO, S.J.; BURKE, W.A. Methods of ordering a dose of intra-venous phosphate (mEq vs nM). *Hosp Pharm*, v.10, p.320-6, 1975.
- VENKATARAMANAN, P.S.; BRISSIE, E.O.; TSANG, R.C. Stability of calcium and phosphorus in neonatal parenteral nutrition solutions. *JPediatr Gastroenterol Nutr*, v.2, n.4, p.640-3, 1983.

Recebido para publicação em 06/08/01.