

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

**APLICAÇÃO DOS ASPECTOS CRONOBiolÓGICOS DA TERAPIA  
NUTRICIONAL ENTERAL EM PACIENTES INTERNADOS EM UM  
HOSPITAL GERAL TERCIÁRIO**

Nome do autor: Marlene Pooch Leuck

Nome do orientador: Maria Paz Loayza Hidalgo

Dissertação de Mestrado

Porto Alegre, janeiro de 2012



FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA:

CIÊNCIAS MÉDICAS

**APLICAÇÃO DOS ASPECTOS CRONBIOLÓGICOS DA TERAPIA  
NUTRICIONAL ENTERAL EM PACIENTES INTERNADOS EM UM  
HOSPITAL GERAL TERCIÁRIO**

Dissertação de Mestrado em Ciências Médicas

Área de Atuação: Cronobiologia

Orientador: Maria Paz Loayza Hidalgo

Marlene Pooch Leuck

Porto Alegre, janeiro de 2012

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

L652a Leuck, Marlene Pooch  
Aplicação dos aspectos cronobiológicos da terapia nutricional enteral em pacientes internados em um hospital geral terciário / Marlene Pooch Leuck. – 2011.  
62 f.  
  
Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, 2011.  
Orientadora: Maria Paz Loayza Hidalgo.  
  
1. Nutrição enteral. 2. Ritmo circadiano. 3. Calorimetria indireta. 4. Consumo de oxigênio. I. Título.  
  
CDU 613.2-032

Catalogação elaborada por Luciane Berto Benedetti CRB10/1458

Dedico essa Dissertação de Mestrado ao meu esposo, Rene Frederico Leuck, ao meu filho, Lorenzo Pooch Leuck e aos meus pais, Erlino Pooch (*in memoriam*) e Maria de Lourdes Boeira Pooch

Que haja luzes no céu para separarem o dia da noite e para marcarem os dias, os anos e as estações. Essas luzes brilharão no céu para iluminar a terra. E assim aconteceu. A noite passou e veio a manhã. Esse foi o quarto dia.

*Gênesis 1.14,15,19*

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço em primeiro lugar a Deus, por ter me acompanhado durante todo o período do mestrado e pela conclusão do mesmo.

Gostaria muito de agradecer a Prof. Dra. Maria Paz Loayza Hidalgo pela oportunidade proporcionada de fazer parte do Grupo de Cronobiologia Humana e orientação nesse mestrado, e por seu constante incentivo nessa pesquisa. Aprendi muito nesses anos de convívio e gostaria de permanecer fazendo parte do grupo.

Agradeço também a minha querida amiga Dra. Rosa Maria Levandovski, pela confiança depositada em mim, apresentando-me para a Dra. Maria Paz e pela sua presença constante ao meu lado. Mesmo quando estive por um ano na Alemanha, sentia a sua presença com o seu estímulo de que eu iria conseguir vencer os longos dias e noites de coleta de dados, e no seu retorno, por continuar me apoiando na conclusão desse estudo.

Agradeço a toda a minha família, em especial a minha mãe, esposo e filho, pelo apoio e incentivo, o que me deu forças e capacidade de trilhar essa caminhada.

Gostaria também de registrar o meu agradecimento à Gerência de Ensino e Pesquisa do Grupo Hospitalar Conceição, à Gerência de SADTs, ao Serviço de Enfermagem e ao Centro de Resultados Nutrição e Dietética/TNEP do Hospital Nossa Senhora da Conceição pelo apoio nessa pesquisa.

Agradeço também ao Grupo de Cronobiologia Humana, Hospital de Clínica de Porto Alegre, pelo aprendizado, apoio e contribuições ao longo desse estudo.

Um registro de agradecimento a Dra. Leila Tannous, por acompanhar-me nesse período e por lembrar-me sempre de que tudo é possível.

Agradeço ainda à Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) e ao Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da UFRGS.

## RESUMO

### APLICAÇÃO DOS ASPECTOS CRONOBIOLÓGICOS DA TERAPIA NUTRICIONAL ENTERAL EM PACIENTES INTERNADOS EM UM HOSPITAL GERAL TERCIÁRIO

**Introdução:** O reconhecimento da importância da nutrição enteral em pacientes hospitalizados gerou novos métodos de administração, o que leva a muitas perguntas: quais são os efeitos cronobiológicos da terapia nutricional contínua ou intermitente?

**Objetivo:** O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito do horário de administração da nutrição enteral como Zeitgeber do ritmo biológico no gasto energético e consumo de oxigênio, mensurados por calorimetria indireta.

**Métodos:** Ensaio clínico randomizado, realizado de dezembro de 2009 a novembro de 2010, em 34 pacientes com doença neurológica, com idade entre 52 e 80 anos, alimentados através de uma sonda nasoenteral, 15 através de infusão contínua por 24 horas/dia e 19 em quantidades comparáveis de forma intermitente, a cada 4 horas, das 8 às 20 horas. Foram realizadas 4 medidas de calorimetria indireta nas 24 horas (A: 07:30 h, B: 10:30 h, C: 14:30 h e D :21:30 horas), durante 3 dias, para cada paciente.

**Resultados:** A idade média foi de  $69,5 \pm 8,50\%$  eram do sexo masculino, IMC  $22 \pm 3,9$  kg/m<sup>2</sup>(homens) e  $25 \pm 5,6$  kg/m<sup>2</sup>(mulheres). O gasto energético e o consumo de oxigênio mostrou diferença significativa entre os grupos contínuo e intermitente:  $1478 \pm 817$  kcal/24h, (IC: 1249 – 1706),  $1782 \pm 862$  kcal/24h (IC: 1579 – 1984) (p=0.05);  $212 \pm 117$  ml/min (IC: 179 – 245);  $257 \pm 125$  ml/min (IC: 227 – 286) (p=0.048), respectivamente. No gasto energético e consumo de oxigênio

diferenças estatisticamente significativas foram encontradas entre as mensurações A, B, C e D em ambos os grupos. Comparando o gasto energético e consumo de oxigênio entre os grupos por Mann-Whitney, houve uma diferença estatisticamente significativa em tempo B e C ( $p = < 0,01$ ).

**Conclusão:** Foi observado neste estudo uma variação circadiana do gasto energético e consumo de oxigênio nos dois métodos de administração da nutrição enteral, sugerindo que apenas uma medida de calorimetria indireta no dia não é capaz de mostrar a verdadeira necessidade do paciente. Observamos também que o gasto energético foi mais elevado à noite nos dois métodos de administração da alimentação. Além disso, o gasto energético e o consumo de oxigênio foi maior no método de administração intermitente em todos os tempos.

**Palavras-chave:** Ritmo circadiano, nutrição enteral, gasto energético, consumo de oxigênio, calorimetria indireta.

## ABSTRACT

### IMPLEMENTATION OF THE CHRONOBIOLOGY ENTERAL NUTRITIONAL ASPECTS THERAPY IN PATIENTS IN A GENERAL HOSPITAL TERTIARY

**Introduction:** The importance of enteral nutrition has grown in recognition resulting in new methods of administration. That leads to many questions such as: what are the chronobiologic effects of continuous or intermittent nutrition therapy?

**Objectives:** The aim of this study was to evaluate the use of enteral nutrition as a Zeitgeber of biological rhythm. Energy expenditure and oxygen consumption were measured by indirect calorimetry in continuous or intermittent nutrition patterns.

**Methods:** A randomized clinical trial was conducted from December 2009 to November 2010. Thirty four neurological patients received through the same kind of calibrated nasogastric tube the standard protein and energy intakes calculated for each subject, 15 through continuous infusion for 24 hours/day and 19 intermittently in comparable quantities, every 4 hours, from 8:00 to 20:00 h. Four indirect calorimetry measures were carried out during the 24 hours (A: 07:30h, B: 10:30h, C: 14:30h and D: 21:30h), for 3 days, for each patient.

**Results:** The mean age was  $69.5 \pm 8$ , 50% were male; BMI  $22 \pm 3.9 \text{ kg/m}^2$  (men),  $25 \pm 5.6 \text{ kg/m}^2$  (women). Energy expenditure and oxygen consumption presented a significant difference between the continuous and intermittent groups ( $1478 \pm 817 \text{ kcal/24h}$ , (CI: 1249 – 1706),  $1782 \pm 862 \text{ kcal/24h}$  (CI: 1579 – 1984) ( $p=0.05$ );  $212 \pm 117 \text{ ml/min}$  (CI: 179 – 245);  $257 \pm 125 \text{ ml/min}$  (CI: 227 – 286) ( $p= 0.048$ ), respectively). In the energy expenditure and oxygen consumption, statistically significant differences were found between the A, B, C and D measures in both

groups. By comparing the energy expenditure and the oxygen consumption between the groups by the Mann-Whitney test a statistically significant difference was observed for times B and C ( $p < 0.01$ ).

**Conclusion:** A circadian variation of energy expenditure and oxygen consumption was observed in both enteral nutrition administration methods used in this work, suggesting that only one indirect calorimetry measure per day is not able to show the patient's true needs. It was also observed that the energy expenditure was higher at night in both food administration methods. Moreover, the energy expenditure and oxygen consumption was higher in the intermittent administration method in all times.

**Key Words:** Circadian rhythm, enteral nutrition, energy expenditure, oxygen consumption, indirect calorimetry.

## LISTA DE ABREVIATURAS

A = Altura

ATP = Adenosina trifosfato

CO<sub>2</sub> = Gás carbônico

DEB = Dispêndio energético basal

FEO = Food entrainable oscillators

GEB = Gasto energético basal

G/min = Grama/minuto

H<sub>2</sub>O = Água

HB = Harris-Benedict

HCPA = Hospital de Clínicas de Porto Alegre

I = Idade

l/min = Litro/minuto

IMC = Índice de massa corpórea

N<sub>2</sub> = Nitrogênio

O<sub>2</sub> = Oxigênio

P = Peso

QR = Quociente respiratório

SCN = Síndrome do Comer Noturno

SPSS = Statistical Program for Social Sciencies

SNC = Sistema Nervoso Central

TMR = Taxa metabólica de repouso

TNE = Terapia de nutrição enteral

UFRGS = Universidade Federal do Rio Grande do Sul

VO<sub>2</sub> = Oxigênio consumido

VCO<sub>2</sub> = Dióxido de carbono produzido

## SUMÁRIO

RESUMO.....	7
ABSTRACT .....	9
INTRODUÇÃO .....	14
1. REVISÃO DA LITERATURA.....	17
2. OBJETIVOS .....	31
3. REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA.....	34
4. ARTIGO .....	38
5. CONSIDERAÇÕES GERAIS .....	58
ANEXOS .....	59

## INTRODUÇÃO

A cronobiologia é a ciência que estuda os ritmos biológicos. É ciência multidisciplinar por excelência que inclui o estudo dos aspectos biológicos da ritmicidade, descrição e quantificação dos ritmos (1). O mundo em que vivemos oscila continuamente entre o claro e o escuro num ciclo de 24 horas. A maior parte dos organismos vivos está adaptada a esta mudança regular no seu ambiente. Há um conjunto de ritmos observáveis na natureza como as marés, o ciclo claro-escuro, os ciclos lunares e solares e os ritmos biológicos como os batimentos cardíacos, os ciclos respiratórios e ritmos comportamentais, como sono-vigília e os ciclos de reprodução. Os seres humanos herdam, por transmissão genética, mecanismos que regulam as periodicidades biológicas (2,3).

Os ritmos vão-se consolidando depois do nascimento, com alguns necessitando de um período de maturação, é o que acontece com os ritmos de excreção urinária, da temperatura, dos batimentos cardíacos e do sono-vigília, entre outros. Uma pré-condição para a instalação de um ritmo biológico é o amadurecimento do sistema neuro-endócrino e da atividade funcional dos órgãos efetores da expressão rítmica. Só quando esses órgãos amadurecem ocorrerá a sincronização entre os ritmos endógenos e os acontecimentos cíclicos ambientais. Os ritmos circadianos (período compreendido entre 20 e 28 horas) sincronizam um amplo conjunto de funções biológicas incluindo sono, metabolismo, alimentação, alerta, ritmo cardíaco, pressão sanguínea, excreção urinária e funcionamento hormonal (4).

Os maiores componentes do equilíbrio energético, como o ciclo sono-vigília, a termogênese, a alimentação e o metabolismo de lipídios e glicose estão sujeitos à regulação circadiana a qual visa sincronizar a energia disponível e o gasto necessário para mudanças no meio externo, de acordo com a fase claro-escuro (5). Tais ritmos são coordenados, em sua grande maioria, pelos relógios circadianos, os quais são mantidos intrinsecamente por mecanismos moleculares, com a finalidade de condicionar os organismos às mudanças no meio em que vivem (6). Os relógios circadianos são definidos como um conjunto de proteínas de auto-transcrição com feedback positivo e negativo no período de 24 horas. Os mamíferos possuem os relógios central e periféricos. O primeiro encontra-se no núcleo supraquiasmático no Sistema Nervoso Central (SNC), sendo primariamente influenciados pela luz. O segundo são aqueles localizados em outras células do organismo (exceto as neurais encontradas no SNC), influenciados por fatores neuro-humorais. Os *zeitgebers* são fatores envolvidos na redefinição dos relógios circadianos. A luz consiste no *zeitgeber* do relógio central, enquanto que os fatores neuro-humorais consistem nos *zeitgebers* periféricos.

A desregulação da sincronização do sistema circadiano tem sido associada a uma maior incidência e alta prevalência de doenças crônicas de carácter não transmissíveis (7,8,9).

A variação circadiana dos processos envolvendo a digestão e absorção ainda não são foram bem elucidados. Um fator importante é a taxa de esvaziamento gástrico, que regula o fluxo de nutrientes no duodeno e conseqüentemente a taxa de absorção de nutrientes. Alguns autores sugerem

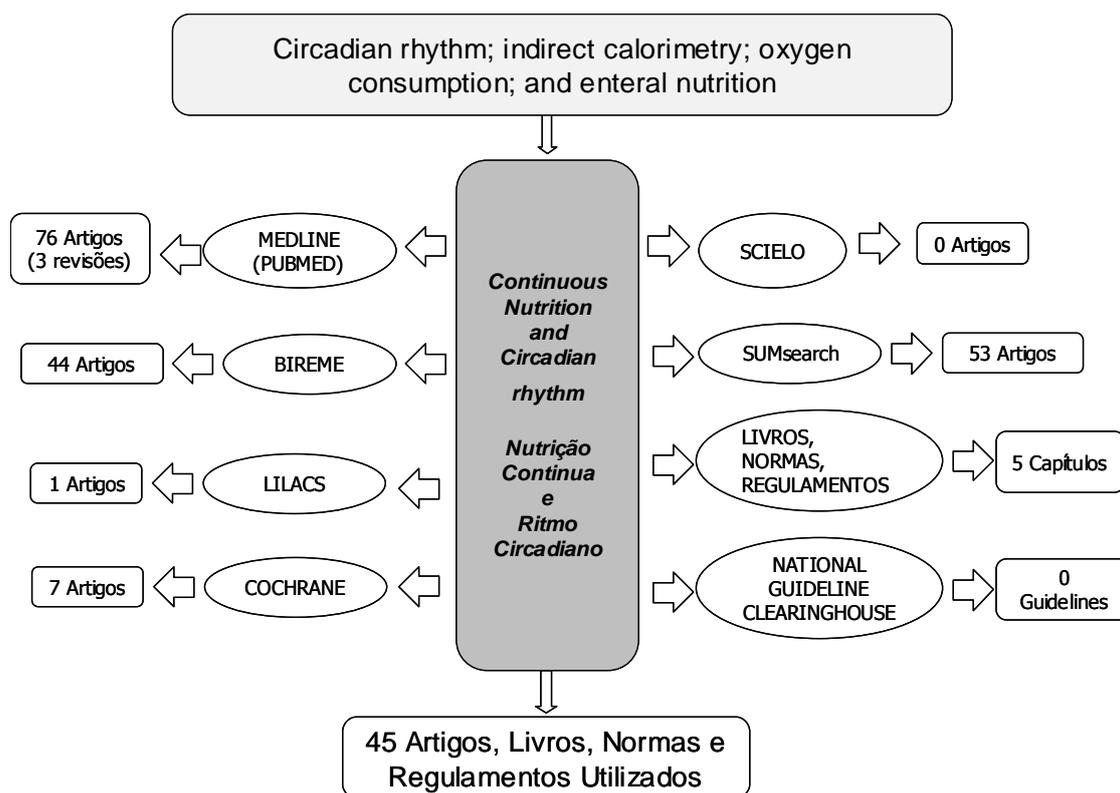
que o esvaziamento gástrico pela manhã é mais rápido do que a noite (10). Sabe-se que o padrão de alimentação afeta o metabolismo dos seres vivos, portanto, torna-se relevante investigar de que forma a administração da nutrição enteral contínua ou intermitente podem gerar alterações nos ritmos circadianos, bem como outras alterações metabólicas, modificando a evolução clínica dos pacientes em Terapia Nutricional Enteral.

## 1. REVISÃO DA LITERATURA

### **Estratégias utilizadas para localizar e selecionar as informações:**

Para apresentar o tema central desse estudo, buscou-se suporte em estudos experimentais, observacionais e ensaios clínicos randomizados. Para localizá-los, foi utilizada a estratégia de busca MEDLINE (1960-2011), LILACS, SciELO, Bireme e o site da Biblioteca Cochrane, com artigos escritos em inglês e português, usando as palavras-chave circadian rhythm, indirect calorimetry, oxygen consumption, enteral nutrition. No MEDLINE (site PubMed), usando a combinação das palavras “*continuous nutrition and circadian rhythm*”, foram localizados 76 artigos. Desses artigos, foram selecionados os que tinham desfecho definido citado no abstract como nutrição contínuo ou intermitente e ritmo circadiano. Foram revisadas as listas de referências de todos os estudos selecionados para detectar possíveis relatos adicionais não localizados na estratégia acima. Regulamentos Técnicos, Diretrizes e livro-texto relacionados ao tema desta dissertação também foram revisados.

## Mapa catalográfico



## **REVISÃO DA LITERATURA**

### **Ritmo circadiano e alimentação**

Na ausência da luz os ritmos podem ser modulados por horários regulares de ingestão alimentar (11,12,13) que ajudam a ajustar os ritmos circadianos (14).

Esta relação direta entre a regulação do sistema circadiano e a alimentação é suportada pelo fato de alterações no sistema circadiano levarem a alterações no metabolismo e regulação do peso corporal. Esta situação acontece no trabalho por turnos, em que há uma associação deste tipo de horário de trabalho a doenças cardiovasculares, obesidade, diabetes e outros distúrbios metabólicos (8,15).

Horários alimentares que restringem a disponibilidade alimentar para o meio do dia, em roedores, induzem características de ritmos antecipatórios da alimentação, atividade locomotora e temperatura corporal, independentemente do sistema nervoso central, sendo designado como atividade antecipatória da alimentação (16-20).

Esta atividade começa várias horas prévias ao horário da refeição, geralmente uma a três horas antes (20,21,22), é estável por vários dias e manifesta-se mesmo se o momento em que é disponibilizado o alimento se encontrar na fase oposta à qual normalmente os seres vivos se alimentam (23). O comportamento rítmico da atividade antecipatória da alimentação leva à liberação antes do início das refeições de hormônios como corticosterona (20,21,22) e a secreção de enzimas necessárias para a digestão (24).

Os mecanismos subjacentes à atividade antecipatória da alimentação têm sido investigados nos últimos 30 anos e a evidência científica sugere que o mais provável é esta ser gerada por sincronização dos osciladores circadianos da alimentação, os *food entrainable oscillators* (FEO). Os FEO estão localizados fora do Sistema Nervoso Central e constituem um mecanismo capaz de coordenar comportamentos e processos fisiológicos com os horários diários da alimentação. (25).

O núcleo ventromedial hipotalâmico é parte do circuito que controla a antecipação alimentar, ele é o primeiro núcleo a ser ativado quando há uma alteração da hora em que a alimentação é disponibilizada, silenciando os receptores da grelina no referido núcleo, diminuindo assim a atividade antecipatória da alimentação. Estudos referentes a lesões no núcleo ventromedial não suspendem a atividade antecipatória da alimentação, contudo, parte da resposta é alterada (22).

Os ritmos sazonais de peso corporal refletem alterações na ingestão alimentar e no armazenamento do gasto energético. As alterações no balanço energético há longo prazo não são apenas efetuadas pelos centros cerebrais e pelas vias neuro-hormonais, mas também alterações na expressão génica (26).

Os estados de hipermetabolismo e hipercatabolismo frequentemente observados em pacientes internados, associados às dificuldades de reposição nutricional, promovem uma acentuada nitrogenúria, com aumento do consumo de oxigênio (O<sub>2</sub>) e estimulação da neoglicogênese, a partir da musculatura estriada para a produção de proteínas de fase aguda, responsáveis pelos processos de cicatrização de feridas e modulação da resposta inflamatória (27). As

enfermidades clínicas e cirúrgicas, em geral, elevam o dispêndio energético como parte da resposta metabólica ao estresse desencadeado nos paciente. Alguns pacientes apresentam dispêndio menor do que o previsto. Esta resposta hipometabólica tem sido associada a determinações na fase inicial da injúria, presença de choque ou instabilidade hemodinâmica, falência bioenergética celular, doença hepática avançada, hipotireoidismo, desnutrição, traumatismo raquimedular, hipotermia e utilização de analgesia e sedação (28).

O dispêndio energético de repouso pode ser medido por calorimetria indireta ou por equações preditivas. A equação de Harris-Benedic, que é a mais utilizada, estima o dispêndio de repouso com uma precisão de + ou – 10% em 80% a 90% dos indivíduos normais. Porém, quando empregada em pacientes gravemente enfermos, essa equação prediz corretamente o dispêndio em menos de 50% dos indivíduos. Essa variabilidade está relacionada à gravidade da doença, a modificações da composição corporal, atividade metabólica alterada e múltiplas intervenções clínicas, termogênicas e termodepressivas. Uma forma mais precisa para avaliar o gasto energético é através da utilização da calorimetria indireta que é um método não-invasivo que determina as necessidades nutricionais e a taxa de utilização dos substratos energéticos a partir do consumo de oxigênio e da produção de gás carbônico, obtidos por análise do ar inspirado e expirado pelos pulmões (28,29).

Pesquisas em pacientes demonstraram que o consumo de oxigênio decresce com administração intermitente, enquanto que permanece elevado em pacientes com administração contínua (30). Foi realizado um estudo com 10 pacientes, pós-operatório de cirurgia de cabeça e pescoço, com a finalidade de

avaliar o consumo de oxigênio. Dividiram os grupos, onde 5 pacientes recebiam alimentação enteral contínua por 24 horas e 5 pacientes alimentação enteral intermitente 2/2 horas (6:00- 22:00). No grupo que recebeu alimentação contínua, o consumo de oxigênio permaneceu elevado até o 5º dia do pós-operatório (aumento em 30% comparado ao pré-operatório), já no grupo que recebeu alimentação intermitente o consumo de oxigênio apresentou-se diminuído no 2º dia do pós-operatório, permanecendo significativamente mais baixo até o 5º dia de estudo. Segundo o autor, a nutrição enteral intermitente nesse grupo de pacientes parece ser metabolicamente melhor que a nutrição enteral contínua (30).

Em um outro estudo do mesmo autor, o efeito de dois diferentes padrões de alimentação no consumo de oxigênio foram investigados por mais de 5 dias em pacientes após cirurgia de cabeça e pescoço (31). Ambos os grupos de 9 pacientes foram alimentados através de uma sonda nasogástrica por infusão contínua com bomba de infusão. Um grupo foi alimentado continuamente por 24 horas e o outro foi alimentado apenas à noite (das 17 horas às 09 horas da manhã seguinte). O consumo de oxigênio foi significativamente maior ( $p < 0,01$ ) nos pacientes alimentados por 24 horas do que nos alimentados apenas à noite.

Um estudo experimental, simulando aos padrões de alimentação dos trabalhadores de turno, avaliou a variação circadiana da termogênese induzida pela dieta, administrando um lanche que consistia em 20% do valor energético total em 24 horas. A amostra foi constituída por nove homens eutróficos, com idade média de 28 anos (32). O consumo de energia foi medido por calorimetria indireta uma hora antes do lanche e seis horas após. A termogênese induzida

pelos alimentos pela manhã foi significativamente maior do que a da tarde. A termogênese induzida pelos alimentos pela tarde foi significativamente maior do que a da noite. Os autores sugerem que o horário da refeição afeta a resposta termogênica, devendo ser considerado no balanço energético, uma vez que os valores mais baixo da termogênese induzida pela dieta noturna pode favorecer o ganho de peso.

Em um estudo com 34 adultos saudáveis, foram comparadas medidas de taxa metabólica de repouso (medido por calorimetria indireta) obtidas no período da manhã (7-10h) e da tarde (12-16h) e em dias repetidos, para elucidar os pontos de variabilidade do gasto energético (33). A taxa metabólica de repouso (TMR) da manhã comparado com a tarde mostrou que as medidas da tarde foram significativamente maior que a manhã, com diferença de 5-6% ( $p>0,001$ ).

Neste outro estudo que tinha por objetivo avaliar se medidas breves de calorimetria indireta em qualquer hora do dia daria estimativa válida de 24 horas. Foram avaliados 12 pacientes clinicamente doentes com ventilação mecânica, alimentados continuamente por nutrição enteral (34). O gasto energético oscilou durante o dia por 234 kcal no paciente mais constante e 1190 kcal no paciente menos constante, com uma flutuação média de 521 kcal (12 pacientes). Não houve diferença estatisticamente significativa ( $p=0,53$ ) nas medidas da manhã (6-12 h, 1678 kcal), tarde (12-18 h, 1642 kcal), e noite (18-24h, 1658 kcal) e noite (0-6 h, 1655 kcal).

O sono tem sido proposto para ser uma adaptação fisiológica para economizar energia. Neste estudo, Jung CM e colaboradores quantificaram os efeitos do sono, privação de sono e sono de recuperação no gasto total de

energia diária e no gasto total de energia durante o dia e noite habitual (35). Foram analisados 7 adultos saudáveis através de calorimetria indireta, durante 3 dias. As primeiras 24 horas foram 16 horas de vigília e 8 horas de sono programado, seguido de 40 horas de privação de sono e 8 horas de sono de recuperação. Os resultados mostram que o gasto energético foi significativamente aumentado em 7% durante as primeiras 24 horas de privação do sono e foi significativamente diminuído em 5% durante a recuperação. Durante o período noturno, o gasto energético foi significativamente aumentado em 32% na noite de privação de sono e diminuiu 4% durante o sono de recuperação em comparação aos valores basais. Segundo os autores, estas descobertas fornecem suporte para a hipótese de que o sono economiza energia e que a privação de sono aumenta o gasto energético total diário.

A alimentação por sonda nasoenteral é um tradicional método de Terapia Nutricional, possuindo vantagens técnicas e financeiras quando comparadas a nutrição parenteral. O crescente reconhecimento da sua importância em pacientes hospitalizados gerou novos métodos de administração, ocasionando muitas dúvidas, como quais seriam os efeitos cronobiológicos da terapia nutricional enteral contínua e intermitente. Alguns estudos demonstraram diferenças no metabolismo quando foram alimentados de maneira contínua ou intermitente. Portanto, torna-se relevante investigar de que forma a administração da nutrição enteral contínua ou intermitente podem gerar alterações nos ritmos circadianos dessa população, bem como outras alterações metabólicas, modificando a evolução clínica de pacientes em Terapia Nutricional.

## **Gasto energético:**

O gasto energético diário compreende dispêndio energético basal (DEB), o efeito térmico dos alimentos (termogênese) e o dispêndio da atividade física. O dispêndio basal relaciona-se ao gasto energético referente ao metabolismo de repouso, que representa 60% a 75% do total e inclui a energia gasta pelo organismo para manter suas funções vitais, entre elas o funcionamento dos sistemas cardiovascular e respiratório, e pelos mecanismos termorregulatórios responsáveis pela regulação da temperatura corporal. Hipermetabolismo é definido quando o gasto energético é maior do que 30% do metabolismo basal, e quando 10%, ou mais, abaixo do metabolismo basal é considerado como hipometabolismo (36).

A condição basal não é encontrada nas situações clínicas habituais. O gasto energético despendido em repouso pelo indivíduo, em um ambiente que não é termicamente neutro e enquanto recebendo medicamentos ou tratamento suportivo incluindo o suporte nutricional (nutrição enteral ou parenteral), é referido como dispêndio energético de repouso. O dispêndio de repouso costuma ser 10% maior do que o dispêndio basal.

A energia despendida na digestão, transporte, transformação e armazenamento dos substratos energéticos inclui um componente de termogênese obrigatória e um componente de termogênese facultativa ou regulatória. Para uma dieta mista habitual, o efeito térmico teórico é de 5-7% do seu conteúdo energético (37,38).

### **Calorimetria indireta:**

A calorimetria indireta é um método não-invasivo que determina as necessidades nutricionais e a taxa de utilização dos substratos energéticos a partir do consumo de oxigênio e da produção de gás carbônico, obtidos por análise do ar inspirado e expirado pelos pulmões (28,29,37).

A partir da determinação dos volumes expiratórios, do oxigênio e do gás carbônico, também é possível calcular a taxa de oxidação dos substratos energéticos glicídicos e lipídicos. Essa energia medida refere-se à conversão da energia química dos nutrientes em energia química armazenada na forma de ligações de fósforo pelo ATP (adenosina trifosfato) e a energia liberada na forma de calor durante o processo de oxidação. A relação entre o  $V_{CO_2}$  e o  $V_{O_2}$  é conhecida como quociente respiratório (QR) e pode ser utilizada para indicar o tipo de substrato que está sendo preferencialmente oxidado por uma pessoa em um dado momento.

Os diferentes substratos energéticos, glicídios e lipídios, além da proteína, consomem diferentes quantidades de oxigênio e produzem diferentes quantidades de gás carbônico no seu metabolismo. Os carboidratos e lipídios são oxidados completamente até  $CO_2$  e  $H_2O$ . Por sua vez, as proteínas também produzem  $CO_2$  e  $H_2O$ , porém liberam  $N_2$  (nitrogênio), que é excretado na urina na forma de uréia ( $CON_2H_4$ ). Assim, a estimativa da oxidação protéica pode ser obtida medindo-se a excreção do nitrogênio urinário. Porém, a determinação do nitrogênio na urina não é necessária em decorrência de sua baixa contribuição energética no indivíduo em repouso.

A forma mais adequada de quantificar o Dispendio Energético Basal (DEB), também conhecido como gasto energético basal, é pela determinação dos gases pulmonares, ou seja, VO<sub>2</sub> e VCO<sub>2</sub>. Para tanto, e por meio da calorimetria indireta, os valores de VO<sub>2</sub> e VCO<sub>2</sub> são transformados pela fórmula de Weir simplificada, obtendo-se, assim, o DEB: (36).

$$\text{DEB} = [3,941(\text{VO}_2) + 1,106 (\text{VCO}_2)] \times 1440$$

Onde:

DEB = Dispendio energético basal

VO<sub>2</sub> = Oxigênio consumido

VCO<sub>2</sub> = Dióxido da carbono produzido

Nessa fórmula, as unidades dos volumes respiratórios são em l/min, e o fator de 1440 representa o número de minutos em 24 horas utilizado para estimativa diária do GEB, neste caso expresso em kcal/dia.

A partir do VO<sub>2</sub> e do VCO<sub>2</sub> também podem ser calculados o quociente de respiração (QR), a taxa de oxidação de hidratos de carbono e a taxa de oxidação de lipídios em g/min, ou seja:

$$\text{QR} = (\text{VCO}_2/\text{VO}_2)$$

$$\text{Glicose oxidada} = \text{g/min} = 4,585 \times \text{VCO}_2 - 3,226 \times \text{VO}_2$$

$$\text{Lipídios oxidados} = \text{g/min} = 1,695 \times \text{VO}_2 - 1,701 \times \text{VCO}_2$$

Onde:

QR = Quociente respiratório

VO<sub>2</sub> = Oxigênio consumido

VCO<sub>2</sub> = Dióxido de carbono produzido

A unidade de VO<sub>2</sub> e VCO<sub>2</sub> é l/min (litro/minuto). O QR diminui quando a gordura é o substrato predominante para o metabolismo, como, por exemplo, na inanição. Nesses casos, o valor se encontra entre 0,65 e 0,70. Em indivíduos com alimentação saudável, o QR normalmente se encontra entre 0,8 e 0,9. Quando ocorre a liponeogênese verdadeira ou a conversão de carboidratos em gordura, como nos casos de supra-alimentação, normalmente observa-se QR maior do que 1,0. Valores abaixo de 0,65 e acima de 1,25 sugerem erro na técnica de medição. Valores negativos de taxa de oxidação de lipídios indicam que está ocorrendo lipogênese e valores negativos de taxa de oxidação de hidratos de carbono indicam que está ocorrendo neoglicogênese (36).

Equação preditiva para calcular dispêndio energético de repouso em pacientes enfermos:

**Equação de Harris-Benedict (HB) (7,8):**

Homens: GEB:  $66,5 + 13,7 \times P + 5 \times A - 6,8 \times I$

Mulheres: GEB:  $655,1 + 9,7 \times P + 1,8 \times A - 4,7 \times I$

Onde:

GEB = Gasto energético basal

P = Peso

A = Altura

I = Idade

### **Terapia de nutrição enteral:**

Entende-se por terapia de nutrição enteral (TNE) um conjunto de procedimentos terapêuticos empregados para manutenção ou recuperação do estado nutricional por meio de nutrição enteral (39).

### **Nutrição enteral:**

Nutrição enteral são alimentos para fins especiais, com ingestão controlada de nutrientes, na forma isolada ou combinada, de composição definida ou estimada, especialmente formulada e elaborada para uso por sondas ou via oral, industrializada ou não, utilizada exclusivamente ou parcialmente para substituir ou complementar a alimentação oral em pacientes desnutridos ou não, conforme suas necessidades nutricionais, em regime hospitalar, ambulatorial ou domiciliar, visando a síntese ou manutenção dos tecidos, órgãos ou sistemas (39).

### **Métodos de administração da nutrição enteral:**

A Nutrição enteral pode ser administrada de maneira intermitente ou contínua:

Administração intermitente gravitacional: Administrado por gotejamento (60 a 150 ml/h) a cada 4 ou 6 horas, precedida e seguida por irrigação da sonda com 20 a 30 ml de água potável.

Administração contínua: Administrado por bomba de infusão, de 25 a 125 ml/h, em 24 horas, interrompida a cada 6 a 8 horas para irrigação da sonda, com 20 a 30 ml de água potável (40).

## **2. OBJETIVOS**

### **Objetivo geral**

Avaliar o efeito do horário de administração da alimentação enteral como Zeitgeber do ritmo biológico em pacientes internados em uma unidade da clínica médica em um hospital geral terciário.

### **Objetivos específicos**

Comparar o gasto energético e o consumo de oxigênio entre pacientes submetidos à nutrição enteral intermitente e contínua.

### **Materiais e métodos**

Delineamento geral – Ensaio Clínico Randomizado.

Fatores em Estudo – o horário de administração da alimentação (nutrição enteral contínua, nutrição enteral intermitente), o gasto energético, a termogênese induzida pela dieta e o consumo de oxigênio.

## **Seleção da amostra**

Este estudo foi realizado no Hospital Nossa Senhora da Conceição, em Porto Alegre/RS, Brasil. Os sujeitos eram pacientes internados na área de neurologia e clínica médica deste Hospital.

Os pacientes com indicação de Terapia Nutricional Enteral que preencheram os critérios de seleção foram randomizados através do programa WinPepi. O paciente selecionado foi convidado a participar deste estudo. Após o consentimento informado do paciente e/ou responsável o mesmo foi selecionado por sorteio em um dos grupos: um grupo com dieta enteral intermitente e outro grupo com dieta enteral contínua. Foram randomizados 19 pacientes que estavam recebendo nutrição enteral intermitente (sem bomba de infusão) e 15 pacientes que estiverem recebendo nutrição enteral contínua (com bomba de infusão).

## **Critérios de inclusão no estudo**

Pacientes adultos, acima de 18 anos e abaixo ou igual a 80 anos, eutróficos.

Os pacientes estavam internados na clínica médica do Hospital Nossa Senhora da Conceição, em uso de dieta por sonda nasoenteral, sem dieta por via oral. Prescrição de dieta por sonda nasoenteral padrão ou hipossódica.

### **Critérios de exclusão no estudo**

Pacientes com diagnóstico de doença oncológica, insuficiência renal (hemodiálise), insuficiência hepática, insuficiência respiratória, doença infecto-contagiosa. Também foram excluídos do estudo pacientes em uso de ventilação mecânica, fístula bronco-pleural com drenagem de tórax e com traqueostomia. IMC (índice de massa corporal igual ou acima de 30 Kg/m<sup>2</sup>). Também foi fator de exclusão o uso das seguintes medicações: Broncodilatadores e Lactulose.

### **Padronização da Prescrição Dietoterápica**

Todos os pacientes do estudo receberam a mesma fórmula enteral normoproteica e normocalórica e hipossódica.

### **Horários de administração da nutrição enteral aos pacientes do estudo:**

Alimentação enteral contínua por 24 horas. Alimentação enteral intermitente: 8, 12, 16 e 20 horas.

### **Horários de realização das medidas de calorimetria indireta**

Foram realizadas 04 mensurações diárias por um período de três dias, totalizando 12 mensurações para cada sujeito: **Mensuração A** (Jejum no grupo intermitente): 7:30 horas (manhã); **Mensuração B**: 10:30 horas (manhã); **Mensuração C**: 14:30 horas (tarde); **Mensuração D**: 21:30 horas (noite).

### 3. REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA

1. Nogueira AD, Rui T C, Hortensi J V, Cucurella N C. Cronobiologia, Cap.1. Editora Livre, 2007.
2. Nicolau G Y, Haus E, Plîngă L, Dumitriu L, Lakatua D, Popescu M, Unqureanu E, Sackett-Lundeen L, Petreuscu E. Chronobiology of pituitary-thyroid functions. ROM J Endocrinol, 1992; 30(3-4):125-48.
3. Marques N, Menna-Barreto L. Cronobiologia:Princípios e aplicação, 3ªEdição, Editora Fiocruz, 2003
4. Pereira D S,Tufik S, Pedrazzoli M. Moléculas que marcam o tempo: implicações para os fenótipos circadianos. Rev Bras Psiquiatr.2009;31(1):63-71
5. Gómez-Abellán P, Hernández-Morante J J, Luján J A, Madrid J A, Garaulet M. *Clock* genes are implicated in the human metabolic syndrome. International Journal of Obesity 2008; 32: 121-128.
6. Bray M, Young M. Circadian rhythms in the development of obesity: potential role for the circadian clock within the adipocyte. Obesity reviews 2006; 8: 169-181.
7. Mota, DPN, Importância dos ritmos circadianos na nutrição e metabolismo, Monografia, Porto,2010
8. Ellingsen T, Bener A, Gehani AA. Study of shift work and risk of coronary events. J R Soc Promot Health. 2007; 127(6):265-7.
9. Antunes LC, Levandovski R, Dantas G, Caumo W, Hidalgo MP. Obesity and shift work: chronobiological aspects. Nutr Res Rev 2010; 23(1) : 155-168
- 10.Goo R H, Moore J G, Greenberg E, Alazraki H P. Circadian variation in gastric emptying of meals in humans. Gastroenterology 1987; 93:515-8
- 11.Mendoza J, Clesse D, Pevet P, Challet E. Food-reward signalling in the suprachiasmatic clock. J Neurochem. 2010;
- 12.Schulz P, Steimer T. Neurobiology of circadian systems. CNS Drugs. 2009; 23 Suppl 2:3-13.

13. Challet E, Caldelas I, Graff C, Pevet P. Synchronization of the molecular clockwork by light- and food-related cues in mammals. *Biol Chem.* 2003; 384(5):711-9
14. Waterhouse J, Minors D, Atkinson G, Benton D. Chronobiology and meal times: internal and external factors. *Br J Nutr.* 1997; 77 Suppl 1:S29-38
15. Zapka JM, Lemon SC, Magner RP, Hale J. Lifestyle behaviours and weight among hospital-based nurses. *J Nurs Manag.* 2009; 17(7):853-60.
16. Stokkan KA, Yamazaki S, Tei H, Sakaki Y, Menaker M. Entrainment of the circadian clock in the liver by feeding. *Science.* 2001; 291(5503):490-3.
17. Mendoza J. Circadian clocks: setting time by food. *J Neuroendocrinol.* 2007; 19(2):127-37
18. Verwey M, Lam GY, Amir S. Circadian rhythms of PERIOD1 expression in the dorsomedial hypothalamic nucleus in the absence of entrained food-anticipatory activity rhythms in rats. *Eur J Neurosci.* 2009; 29(11):2217-22.
19. Verwey M, Khoja Z, Stewart J, Amir S. Region-specific modulation of PER2 expression in the limbic forebrain and hypothalamus by nighttime restricted feeding in rats. *Neurosci Lett.* 2008; 440(1):54-8.
20. Mistlberger RE. Food-anticipatory circadian rhythms: concepts and methods. *Eur J Neurosci.* 2009; 30(9):1718-29
21. Moriya T, Aida R, Kudo T, Akiyama M, Doi M, Hayasaka N, et al. The dorsomedial hypothalamic nucleus is not necessary for food-anticipatory circadian rhythms of behavior, temperature or clock gene expression in mice. *Eur J Neurosci.* 2009; 29(7):1447-60.
22. Ribeiro AC, LeSauter J, Dupre C, Pfaff DW. Relationship of arousal to circadian anticipatory behavior: ventromedial hypothalamus: one node in a hunger-arousal network. *Eur J Neurosci.* 2009; 30(9):1730-8.
23. Storch KF, Weitz CJ. Daily rhythms of food-anticipatory behavioral activity do not require the known circadian clock. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009; 106(16):6808-13.

24. LeSauter J, Hoque N, Weintraub M, Pfaff DW, Silver R. Stomach ghrelin-secreting cells as food-entrainable circadian clocks. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009; 106(32):13582-7.
25. Stephan FK. The "other" circadian system: food as a Zeitgeber. *J Biol Rhythms*. 2002; 17(4):284-92.
26. Ebling FJ, Barret P. The regulation of seasonal changes in food intake and body weight. *J Neuroendocrinol*, 2008; 20(6):827-33.
27. Franco JW, Leuck, M P, Levandovski R M. Manuseio de complicações nutricionais no paciente grave. *Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica*. Dan L. Waitzberg, Editora. Atheneu, 4ª Edição,.2009
28. Ferrannini E. The theoretical bases of indirect calorimetry: a review. *Metabolism*. 1988, 37(3):287-301
29. Branson RD. The measurement of energy expenditure: instrumentation, practical considerations and clinical application. *Respir Care* 1990; 35:640-59
30. Campbell I T, Morton R P, Cole J A, Raine C H, Shapiro LM, Stell PM. A comparison of the effects of intermittent and continuous nasogastric feeding on the oxygen consumption and nitrogen balance of patients after major head and neck surgery. *The American Journal of clinical nutrition* 38:1983; 870-878.
31. Campbell, I T, Morton R P, Macdonald I A, Judd S, Shapiro L, Stell P M. Comparison of the metabolic effects of continuous postoperative enteral feeding and feeding at night only. *Am J Clin Nutr* 1990, 52:1107-12
32. Romon M, Edme JL, Boulenguez C, Lescroart JL, Frimat P. Circadian variation of diet-induced thermogenesis. *Am J Clin Nutr*. 1993;57(4):476-80.
33. Haugen HA, Melanson EL, Tran ZV, Kearney JT, Hill JO. Variability of measured resting metabolic rate. *Am J Clin Nutr* 2003;78(6):1141-5
34. Zijlstra N, Ten Dam SM, Hulshof PJ, Ram C, Hiemstra G, De Ross NM, 24-hour indirect calorimetry in mechanically ventilated critically ill patients, *Nut Clin Pract* 2007;22(2):250-5

35. Jung CM, Melanson EL, Frydendall EJ, Perreault L, Eckel RH, Wright KP. Energy expenditure during sleep, sleep deprivation and sleep following sleep deprivation in adult humans. *J Physiol*. 2011. 1;589(Pt 1):235-44
36. Projeto Diretrizes. Assoc Med Bras: Gasto energético avaliado pela calorimetria indireta, 2009.
37. Diener, J R C. Calorimetria Indireta. *Rev.Ass.Med.Brasil*,1997,43:245-53.
38. Hermsdorff, H H M, Volp A C P, Bressan J. O perfil de macronutrientes influencia a termogênese induzida pela dieta e a ingestão calórica. *Arch Latinoam Nutr*. 2007;57(1):33-42.
39. Brasil, Ministério da Saúde. Agência Nacional da Vigilância Sanitária(ANVISA) Regulamento técnico para terapia de nutricional enteral-Resolução da Diretoria Colegiada 63, de 6 de junho de 2000.
40. Waitzberg DL, Administração da nutrição enteral. Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica. 4ª edição. São Paulo, ed. Atheneu, 2009.

#### 4. ARTIGO

O artigo CIRCADIAN RHYTHM ENERGY EXPENDITURE AND OXIGEN CONSUMPTION: A RANDOMISED TRIAL foi submetido à The Lancet Journal Office em 09.12.2011, conforme anexo IV.

## **CIRCADIAN RHYTHM ENERGY EXPENDITURE AND OXYGEN CONSUMPTION: A RANDOMISED TRIAL**

**Leuck M P<sup>1</sup>, Levadovski, R M<sup>2</sup>, Hidalgo M P<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Nutritionist in Master's Degree Program, Graduation Program in Medical Sciences, Medical School UFRGS, Laboratory of Chronobiology of Hospital de Clínicas de Porto Alegre, HCPA, Coordinator of Nutrition Hospital Nossa Senhora da Conceição, Porto Alegre (RS), Brazil

<sup>2</sup> PhD Pharmacist , Laboratory of Chronobiology of Hospital de Clínicas de Porto Alegre, HCPA

Hospital Pharmacists and School Educator, Hospital Nossa Senhora da Conceição, Porto Alegre (RS), Brazil

<sup>3</sup>Professor of Psychiatry and Legal Medicine Department of Medical School, UFRGS. Laboratory of Chronobiology of Hospital de Clínicas de Porto Alegre, HCPA.

The authors have nothing to disclose

## ABSTRACT

**Background and Aim:** Enteral nutrition is the most proper way to administer food in patients unable to feed orally, but who have a working digestive tract. The objective of this study was to evaluate the effect of the enteral nutrition administration time as zeitgeber for the biological rhythm on energy expenditure and oxygen consumption through indirect calorimetry.

**Methods:** 34 patients with neurological disease, aged between 52 and 80 years old, were fed through a nasoenteric tube: 15 through continuous infusion for 24 hours/day and 19 intermittently in comparable quantities, every 4 hours, from 8:00 to 20:00 h. Four indirect calorimetry measures were carried out during the 24 hours (A: 07:30h, B: 10:30h, C: 14:30h and D: 21:30h), for 3 days, for each patient.

**Findings:** Energy expenditure and oxygen consumption presented a significant difference between the continuous and intermittent groups ( $1478 \pm 817$  kcal/24h, (CI: 1249 – 1706)  $1782 \pm 862$  kcal/24h (CI: 1579 – 1984) ( $p=0.05$ );  $212 \pm 117$  ml/min (CI: 179 – 245);  $257 \pm 125$  ml/min (CI: 227 – 286) ( $p= 0.048$ ), respectively). In the energy expenditure and oxygen consumption, statistically significant differences were found between the A, B, C and D measures in both groups. By comparing the energy expenditure and the oxygen consumption between the groups by the Mann-Whitney test a statistically significant difference was observed for times B and C ( $p = < 0.01$ ).

**Interpretation:** A circadian variation of energy expenditure and oxygen consumption was observed in both enteral nutrition administration methods used in this work, suggesting that only one indirect calorimetry measure per day is not able to show the patient's true

needs. It was also observed that the energy expenditure was higher at night in both food administration methods. Moreover, the energy expenditure and oxygen consumption was higher in the intermittent administration method in all times.

**Key Words:** Circadian rhythm, enteral nutrition, energy expenditure, oxygen consumption, indirect calorimetry.

## INTRODUCTION

Circadian rhythms are observed in a wide set of biological functions, including sleep, metabolism, alertness, cardiac rhythm, blood pressure, urinary excretion and hormonal functioning. These rhythms are controlled by external synchronizers such as light and feeding time, but they also persist without these environmental cues, which characterizes them as endogenous rhythms. Circadian system deregulation has been associated to higher incidence and prevalence of chronic non-transmittable diseases.

In the absence of light, the rhythms can be modulated by regular times of food intake (1, 2, 3) which help adjusting the circadian rhythms. This direct relation between the circadian system regulation and feeding is supported by the fact that circadian system alterations lead to changes in the metabolism and body weight regulation. This conditions happen in shift work (4), in which there is an association of this type of working schedule to cardiovascular diseases, obesity, diabetes and other metabolic disturbs (5, 6,7).

The circadian rhythm of processes involving the digestion and absorption have not yet been elucidated. An important factor is the rate of gastric emptying, which regulates the flow of nutrients in the duodenum and hence the rate of nutrition absorption. It was found that gastric emptying is faster in the morning than at night. In this sense, the type of nutrition administration can interfere on energy and oxygen variability and may have great importance in the evolution of the patient, being considered as an indicator of healthcare quality, since it changes the processes of morbidity and mortality.

Most of the patients who are hospitalized follows hospital routines and, unfortunately, may be restricted to sunlight. Thus, this group is under an especial situation in which the physiological rhythm without the interference of human social life and

sunlight exposure, in an environment with continuous artificial light, can be observed, being a great opportunity to study the effects of different feeding models. Therefore, the objective of this study was to evaluate the effects of enteral feeding administration (Intermittent or Continuous) on energy expenditure and oxygen consumption rhythm.

## **METHODS AND PROCEDURES**

### **Subjects**

A total of 34 eutrophic individuals (17 male) were included in this study. Figure 1 shows the trial profile and the follow-up of the patients in this study.

The average age was  $68.5 \pm 8$  (male) and  $71 \pm 8$  (female), and the body mass index (BMI) was  $22 \pm 3.9$  kg/m<sup>2</sup> (male) and  $25 \pm 5.6$  kg/m<sup>2</sup> (female). From the diagnosis, 25 (73%) presented Cerebrovascular Accident, 4 (12%) presented Alzheimer's, 2 (6%) presented Parkinson's Disease, 2 (6%) presented Dementia and 1(3%), Esophageal Stenosis. All individuals were fed through a nasoenteral tube; 15 of them received continuous enteral diet and 19 received intermittent enteral diet, both with polymeric formula with standard calorie distribution.

The individuals were hospitalized in the Neurology Units and Medical Clinic of Hospital Nossa Senhora da Conceição / Grupo Hospitalar Conceição, Porto Alegre/Rio Grande do Sul -Brazil. The study was approved by this hospital's Ethics and Research Committee. Separate written informed consent for assessment and entry into the trial was obtained from the subjects' families.

The following data were included in each patient's individual file: study code number, medical record number, hospitalization unit, bed, gender, age, date of birth, date of hospitalization, diagnosis, medicines used, weight, height, BMI, dietotherapy prescriptions and date and time of indirect calorimetry measurement.

### **Randomization and masking**

The participants were allocated into intervention groups by the database program (WINPEPI for Windows) after baseline assessment, regardless of the trial team. Just as any therapeutic trial, participants, therapists, and doctors could not be masked to treatment allocation and it was also impractical to mask research assessors. The primary outcomes were rated by the statistician that was not related directly to the study and was masked to treatment allocation.

### **Exclusion criteria:**

Individuals under mechanical ventilation, tracheotomy, bronchopleural fistula with thoracic drainage, diagnosed with oncology disease, renal (hemodialysis), hepatic and respiratory failure and contagious disease were not included in the study. Individuals with BMI greater than or equal to 30 Kg/m<sup>2</sup> were also not included.

### **Procedures**

The patients were randomized into two enteral nutrition administration groups:

**Intermittent administration:**

It is the most used method. Administered by dripping, slowly (from 60 to 80 drops/minute), using gravity. Solutions up to 500 ml can be administered every 3 to 6 hours. The tube can be placed in the stomach, duodenum or jejunum.

**Continuous administration:**

It requires the use of an infusion pump. The solution volume, from 50 to 150 ml/h, is administered every 12 to 24 hours. The tube can be placed in the stomach, duodenum or jejunum.

In both administration modalities the patient must be sitting or leaned at 45° (Fowler position) in order to prevent aspiration. At the end of the study, the continuous group (15 subjects) received continuous enteral nutrition with infusion pump for 24 hours/day. The intermittent group (19 subjects) received enteral nutrition in comparable quantities, intermittently, every 4/4 hours, from 8:00 to 20:00h, for 2 hours.

Both groups of patients were homogeneous as for energy consumption, without the presence of hypermetabolic pathologies, and received enteral diet with identical formulation: normoproteic and normocaloric polymeric.

**Outcomes**

The main outcomes were energy expenditure and oxygen consumption, which were measured for 3 consecutive days in the following periods: A: 7:30h (fasting in the

intermittent group); B: 10:30h; C: 14:30h; and D: 21:30h. The same protocol was used in the continuous and intermittent groups.

### **Instruments and Measures**

The Metabolic Gas Analyzer TEEM-100 Inbrasport Inc. USA was used. The exhaled gases (CO<sub>2</sub> and O<sub>2</sub>) were measured for 30 minutes (disregarding the first 10 minutes) and every 20 seconds, the gases were analyzed and the result was projected mathematically (divided by 20 and multiplied by 1440) for calories for 24 hours. The data were transferred for the computer database using a RS 232 cable (monitor-computer), for the analysis in the Aerograph program, which uses the “Weir” equation, presenting the result in calories/minute.

### **Statistical Analysis**

Data were expressed as frequency and mean  $\pm$  SEM and analyzed using Chi Square, Student’s t-test or Man Whitney for independent samples. Energy expenditure and oxygen consumption were analyzed by the ANOVA test in different periods of the day (A, B, C and D) in both groups. A P-value equal or less than 0.05 was considered to be statistically significant. All statistical analyses were carried out with the program SPSS 17.0.

## RESULTS

Figure 1 shows the trial profile. Analyzing the demographic variables between the continuous and intermittent groups (**Table 1**), no difference can be observed between the groups, except in the BMI variable ( $p=0.05$ ); however, this difference was not clinically significant, since the result from both groups was within the eutrophic classification range.

Analyzing the energy expenditure and oxygen consumption evaluated by indirect calorimetry, in **Table 2**, significant difference was observed between the continuous and intermittent groups ( $p=0.05$  and  $p=0.048$ , respectively). No significant differences between the groups were found for the total calories administered per kg weight (kcal/kg). In the variables related to the hospitalization period and outcome (discharge and death), no significant difference was found between the groups, though a 47% higher death rate was observed in the intermittent group.

By evaluating the energy expenditure and oxygen consumption from the 3 days mean, in points A, B, C and D, differences can be observed between the continuous and intermittent groups and between the different measurements during the evaluation times (Figure 2).

These results were confirmed by the repeated measures multivariate analysis. Comparing the different times of the day, the energy expenditure showed a significant difference and a linear relationship ( $F=5.737$   $p = 0.01$ ).

When the different points between the continuous and intermittent administration were compared, this relationship was only observed after the variables transformation to  $\log^{10}$  and this relationship was changed to quadratic ( $F= 6.07$   $p= 0.02$ ). Comparing the oxygen consumption, a significant difference can be observed in the different times

evaluated throughout the day and between the continuous and intermittent groups ( $F=2.938$   $p = 0.007$  and  $F= 0.18$   $p < 0.0001$ , respectively).

Analyzing the periods of the day, it was found that the energy expenditure and oxygen consumption was higher at night (D, 21:30h), regardless of the type of administration. The afternoon period (C, 14:30h) presented the lowest energy expenditure and oxygen consumption, also regardless of the group. In the intermittent group, the energy expenditure mean at 7:30h was 1798 kcal; at 10:30h it was 1780 kcal; at 14:30h it was 1681 kcal; and at 21:30h it was 1868 kcal; therefore, it can be observed that there was a decrease until 14:30h and an increase at night. In the continuous group, the energy expenditure mean at 7:30h was 1532 kcal; at 10:30h it was 1351 kcal; at 14:30h it was 1320 kcal; and at 21:30h it was 1707 kcal; therefore, it was found that there was a decrease until 14:30h and an increase at night, however, it can be observed that both the decrease and the increase were higher in the continuous group (Figure 1).

The intermittent group presented higher energy expenditure and oxygen consumption in all periods of the day (Figure 2).

## **DISCUSSION**

It was observed that the energy expenditure and oxygen consumption were higher in the intermittent nutrition group in all times. Therefore, different forms of food administration throughout the day allow the body to have diverse energy use.

In the present study both nutrition modalities presented a circadian variation of energy expenditure and oxygen consumption. This result underscores the idea that energy expenditure maintains the circadian rhythm, despite the feeding time. The circadian

variability in nutrition modalities could be explained in animal's models. Prior animal studies showed that feeding times that limit food availability for the middle of the day, in rodents, induce characteristics of anticipatory feeding rhythms, locomotor activity and body temperature independently from the central nervous system (8-12). The rhythmic behavior of food anticipatory activity leads to the release of hormones such as corticosterone (12, 13, 14) and the secretion of enzymes necessary for digestion (18). This activity begins before the meal time (12, 13, 15-17), it is stable for several days and manifests itself even if the moment in which the food is provided is on the opposite stage to which living beings usually feed (7).

Furthermore, the energy expenditure in this population of patients was higher at night in both nutrition enteral administration methods (continuous and intermittent). Controversial results were found in literature. A study that used healthy subjects found that the metabolic rate was significantly higher in the afternoon measures than in the morning ones, with 5-6% difference (19). In another study, which used mechanically ventilated, critically-ill patients, no statistically significant difference was found in the morning, afternoon, and night measures (20). Probably these differences are related to the studied population and the hospital, where patients lose their natural rhythm of resting at night because of the environment.

The continuous group of enteral nutrition showed improvement in food intake when measured by indirect calorimetry. Additionally, this type of administration is recommended in the literature to prevent risk of aspiration, diarrhea, nausea, and vomiting. As well as, it is well tolerated by patients and increase the input of energy, because the constituents of the diet are more completely absorbed. The fact that there was an increased

number of survivals in the continuous group may reinforce the idea that this method of nutrition administration can be considered in neurological patients.

## **Conclusion**

A circadian variation of energy expenditure and oxygen consumption was observed in both methods of enteral nutrition administration used in this work, suggesting that only one indirect calorimetry measure per day is not able to show the patient's true needs. It was also observed that the energy expenditure was higher at night in both food administration methods. Moreover, the energy expenditure and oxygen consumption was higher in the intermittent administration method in all times. Studies with other populations and dietary prescriptions should be made to elucidate the differences between these two methods of enteral nutrition administration.

## **Acknowledgements**

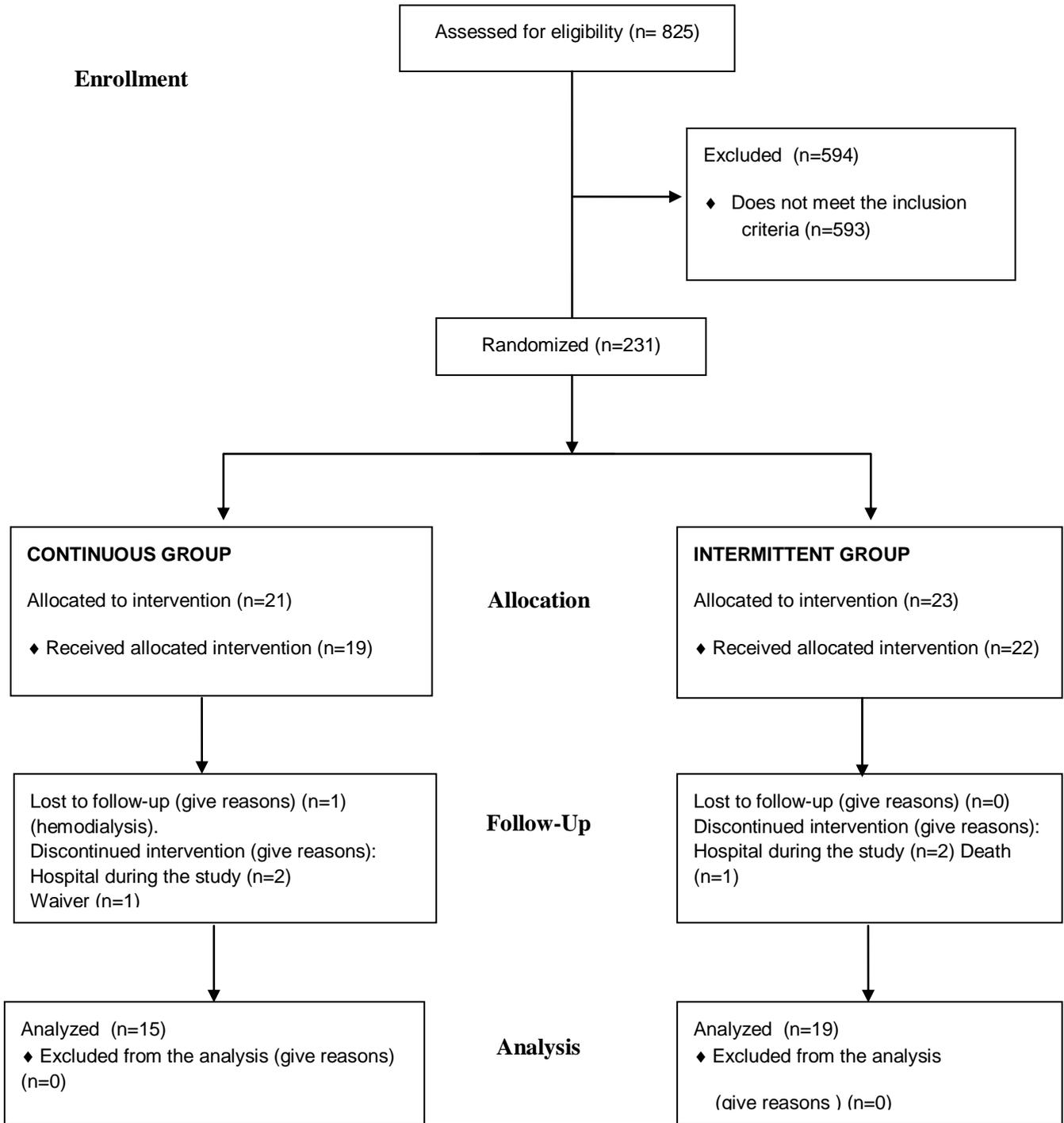
The authors would like to thank to INBRASPORT for lend the equipment Metabolic Gas Analyzer TEEM-100, which made this study possible. The authors are grateful to the teams of Internal Medicine Neurology, also to the Management of Education and Research, and to the Services of Nursing and Nutrition Therapy, Hospital Nossa Senhora da Conceição, for the valuable assistance and cooperation during this study.

## REFERENCES

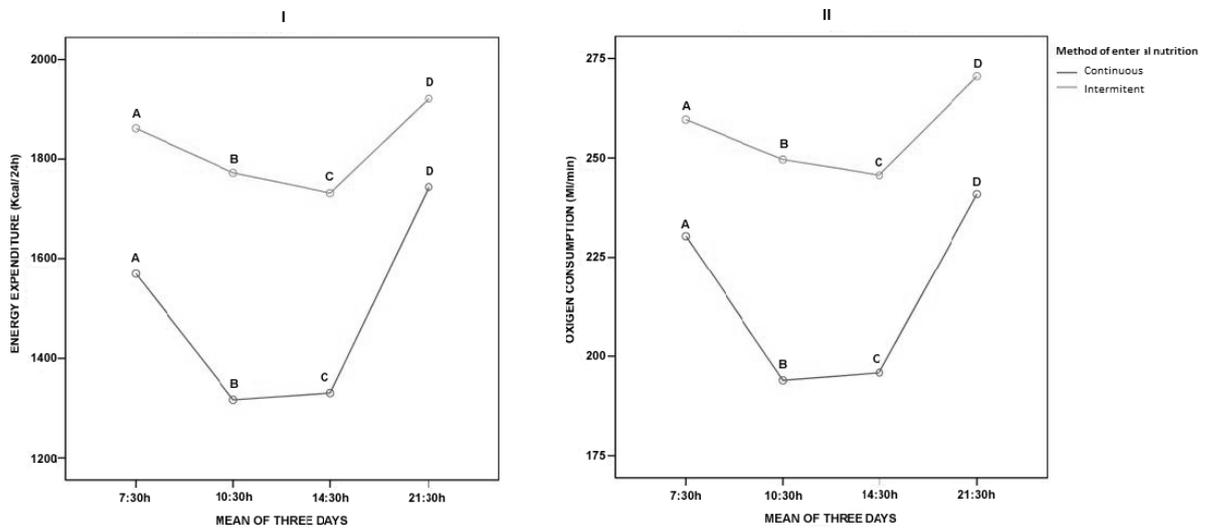
1. Mendoza J, Clesse D, Pevet P, Challet E. Food-reward signalling in the suprachiasmatic clock. *J Neurochem.* 2010;
2. Schulz P, Steimer T. Neurobiology of circadian systems. *CNS Drugs.* 2009; 23 Suppl 2:3-13.
3. Challet E, Caldelas I, Graff C, Pevet P. Synchronization of the molecular clockwork by light- and food-related cues in mammals. *Biol Chem.* 2003; 384(5):711-9.
4. Spiegel K, Tasali E, Penev P, Van Cauter E. Brief communication: Sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite. *Ann Intern Med.* 2004; 141(11):846-50.
5. Ellingsen T, Bener A, Gehani AA. Study of shift work and risk of coronary events. *J R Soc Promot Health.* 2007; 127(6):265-7.
6. Zapka JM, Lemon SC, Magner RP, Hale J. Lifestyle behaviours and weight among hospital-based nurses. *J Nurs Manag.* 2009; 17(7):853-60. 2760042
7. Storch KF, Weitz CJ. Daily rhythms of food-anticipatory behavioral activity do not require the known circadian clock. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009; 106(16):6808-13. 2666092.
8. Stokkan KA, Yamazaki S, Tei H, Sakaki Y, Menaker M. Entrainment of the circadian clock in the liver by feeding. *Science.* 2001; 291(5503):490-3.
9. Mendoza J. Circadian clocks: setting time by food. *J Neuroendocrinol.* 2007; 19(2):127-37
10. Verwey M, Lam GY, Amir S. Circadian rhythms of PERIOD1 expression in the dorsomedial hypothalamic nucleus in the absence of entrained food-anticipatory activity rhythms in rats. *Eur J Neurosci.* 2009; 29(11):2217-22.

11. Verwey M, Khoja Z, Stewart J, Amir S. Region-specific modulation of PER2 expression in the limbic forebrain and hypothalamus by nighttime restricted feeding in rats. *Neurosci Lett.* 2008; 440(1):54-8.
12. Mistlberger RE. Food-anticipatory circadian rhythms: concepts and methods. *Eur J Neurosci.* 2009; 30(9):1718-29
13. Moriya T, Aida R, Kudo T, Akiyama M, Doi M, Hayasaka N, et al. The dorsomedial hypothalamic nucleus is not necessary for food-anticipatory circadian rhythms of behavior, temperature or clock gene expression in mice. *Eur J Neurosci.* 2009; 29(7):1447-60.
14. Antunes LC, Levandovski R, Dantas G, Caumo W, Hidalgo MP. Obesity and shift work: chronobiological aspects. *Nutr Res Rev* 2010; 23(1) : 155-168
15. Ribeiro AC, LeSauter J, Dupre C, Pfaff DW. Relationship of arousal to circadian anticipatory behavior: ventromedial hypothalamus: one node in a hunger-arousal network. *Eur J Neurosci.* 2009; 30(9):1730-8.
16. LeSauter J, Hoque N, Weintraub M, Pfaff DW, Silver R. Stomach ghrelin-secreting cells as food-entrainable circadian clocks. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009; 106(32):13582-7. 2726387
17. Crispim CA, Waterhouse J, Dâmaso AR, Zimberq IZ, Padilha HG, Oyama LM, Tufik S, de Mello MT. Hormonal appetite control is altered by shiftwork: a preliminary study. *Metabolism* 2011 Dec; 60(12):1726-35
18. Ebling FJ, Barret P. The regulation of seasonal changes in food intake and body weight. *J Neuroendocrinol.* 2008; 20(6):827-33.
19. Haugen HA, Melanson EL, Tran ZV, Kearney JT, Hill JO Variability of measured resting metabolic rate. *Am J clin Nutr* 2003 Dec; 78(6):1141-5
20. Zijlstra N, Ten Dam SM, Hulshof PJ, Ram C, Hiemstra G, De Ross NM, 24-hour indirect calorimetry in mechanically ventilated critically ill patients, *Nut Clin Pract* 2007 Apr; 22(2):250-5

**FIGURES AND TABLES**



**Figure 1.** Flow diagram



**Figure 2:** Energy expenditure and oxygen consumption evaluated by mean of three days in the continuous and intermittent groups. Graphics represent: (I) Energy expenditure evaluated by mean of three days. (II) Oxygen consumption evaluated by mean of three days. Gray lines represent intermittent enteral nutrition (received as follows: 8, 12, 16 and 20 hours during 2 hours infusion); Black lines represent continuous enteral nutrition (continuous feeding throughout 24 hours). The measures were performed for 30 min, with 12 measurements for each patient during 3 days. Measure A: 7:30 am (fasting group intermittent); B: 10:30 C: 14:30; and D: 21:30 hours.

**TABLE 1-** Sample characteristics at baseline of continuous and intermittent groups

Variable	Continuous group (n=15)	Intermittent group (n=19)	T	p
Age	66.5±8.8	71.8±6.9	-1.99	0.06 <sup>#</sup>
Gender				
Male	46.7%(7)	52.6%(10)	0.12	1.0 <sup>*</sup>
Female	53.3% (8)	47.4%(9)		
Body weight (kg)	66.6 ±11.6	60.8± 13.3	1.32	0.195 <sup>#</sup>
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	24.8±3.3	22.1±4.2	2.03	0.05 <sup>#</sup>
Diagnosis:				
Cerebrovascular Accident	86.7 %(13)	78.9%(15)	0.34	0.67 <sup>*</sup>
Alzheimer's dementia	13.3% (2)	21.1%(4)		
Albumin (g/dl)	3.14	2.77	1.18	0.254 <sup>#</sup>
Hemoglobin	12.57	11.67	1.25	0.22 <sup>#</sup>
C-reactive protein	87.2	81.26	0.22	0.825 <sup>#</sup>
Glycemia	182	144	1.32	0.196 <sup>#</sup>

\* Comparison by Fisher's exact test. <sup>#</sup> Comparison by Student's t test.

**TABLE 2** - Sample characteristics after nutrition administration (continuous and intermittent groups)

Variables	Continuous group (n=15)	Intermittent group (n=19)	T	<i>p</i>
Total calories administrated (kcal)	1637±249	1437±354	1.85	0.07 <sup>#</sup>
Calories administrated kcal/kg weight	25.2±5.6	24.0±5.5	0.64	0.53 <sup>#</sup>
Oxygen consumption (ml/min)	212	257	<b>3.99</b>	0.048*
Energy expenditure (kcal/day)	1478	1781	<b>3.89</b>	0.05*
Time of hospitalization	34.9±20	32.3±13.2	0.46	0.65 <sup>#</sup>
Death	20 % (3/12)	42.1% (8/11)	1.87	0.27*

\* Comparison by Fisher's exact test. <sup>#</sup> Comparison by Student's t test.

## 5. CONSIDERAÇÕES GERAIS

O objetivo desse estudo foi testar uma situação clínica como modelo experimental em humanos com o intuito de elucidar componentes circadianos relacionados à alimentação e as consequências do ritmo para melhor aproveitamento de energia e adaptação do organismo frente as diferentes necessidades, buscando a preservação da vida.

A elucidação das consequências das alterações do ritmo no processo saúde-doença geram a possibilidade de aplicar estes resultados de forma direta na assistência da terapia nutricional enteral em pacientes do Sistema Único de Saúde. Buscamos ampliar os efeitos dessa terapia através do entendimento das variações circadianas nessa população, com o intuito de determinar o melhor horário de administração e tolerância das dietas enterais utilizadas.

Neste estudo fica evidente que os dados recolhidos num momento determinado do dia não são representativos do estado biológico do organismo, uma vez que os seus valores não são constantes, portanto, o conceito de homeostase não se aplica para a compreensão dos processos biológicos. A cronobiologia, já que se propõem a desenvolver um outro paradigma estudando as manifestações periódicas dos sinais e sintomas de uma doença e as alterações persistentes de estrutura temporal ligadas ao processo patológico, deverá no futuro próximo enfrentar as contradições, complexidade e limitações dos modelos caóticos, estocásticos e lineares.

# ANEXOS

## ANEXO I

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Número do Estudo no GHC: \_\_\_\_\_ Nome do paciente: \_\_\_\_\_

**Você está sendo convidado (a) a participar, se quiser, de um estudo denominado de: Aplicação dos Aspectos Cronobiológicos da Terapia Nutricional na evolução clínica de pacientes internados em um Hospital Geral Terciário.**

#### **I. Justificativa e objetivos da pesquisa**

O objetivo desta pesquisa é avaliar o efeito do horário da administração da Nutrição Enteral (alimentação por Sonda Nasoenteral) através de medidas de Calorimetria Indireta e da termogênese induzida pela alimentação. A Calorimetria Indireta é um método não invasivo que determina as necessidades nutricionais a partir do consumo de oxigênio e da produção de gás carbônico, obtido por análise do ar inspirado e expirado pelos pulmões. Os pacientes que utilizam nutrição enteral são acompanhados por uma equipe de profissionais compostos por médicos nutricionistas, enfermeiros e farmacêuticos. A administração da dieta pode ser contínua (por Bomba de Infusão) ou intermitente (em intervalos) e a escolha em que grupo você participara será determinada por sorteio ao acaso.

#### **II. Os procedimentos a serem utilizados.**

Este estudo será realizada através do teste da calorimetria indireta. Para a realização deste teste o paciente deverá respirar espontaneamente através de um bocal ou máscara, onde será medido o consumo de oxigênio e a produção de gás carbônico. Duração do teste: 10 a 30 minutos. Serão necessárias 4 medições diárias durante 3 dias. O actígrafo e o termistor são aparelhos com um sensor que registra continuamente os movimentos e a temperatura, serão usados por sete dias ou durante o período da sua internação, no braço como se fosse um relógio. Será realizada a medida da sua glicose através de sangue de capilares, no dedo, verificada de 6/6 horas, por 3 dias em aparelho próprio para esse fim.

#### **III. Os desconfortos ou riscos esperados**

A calorimetria indireta, o actígrafo e o termistor são métodos não invasivos e não apresentam riscos para a sua saúde. A glicemia capilar será realizada utilizando materiais descartáveis e apresenta o pequeno desconforto de dor no momento da picada da agulha.

#### **IV. Os benefícios que se pode obter**

Viabilizar um maior conhecimento da administração contínua ou intermitente da nutrição enteral como um método eficaz de TN, respeitando os ritmos biológicos da alimentação.

#### **V. Consentimento**

Declaro ter lido - ou me foi lido - as informações acima antes de assinar este formulário. Fui informado dos objetivos da pesquisa acima de maneira clara e detalhada. Recebi informação a respeito dos

procedimentos e esclareci minhas dúvidas. Sei que em qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão se assim eu o desejar. Caso eu decida não aceitar a participar do estudo ou retirar o meu consentimento não terei qualquer prejuízo ao meu tratamento no Hospital. A nutricionista Marlene Pooch Leuck certificou-me de que todos os dados desta pesquisa serão confidenciais e terei liberdade de retirar meu consentimento de participação na pesquisa. Os resultados deste estudo poderão ser publicados em algum jornal científico ou congresso da área, entretanto sem a identificação de meus dados de identificação.

*Caso tiver novas perguntas sobre este estudo, posso chamar a **Nut. Marlene Pooch Leuck** (pesquisador responsável no GHC) no telefone **(51) 3357-2301 / 9959-7309**. Para qualquer pergunta sobre os meus direitos como participante deste estudo ou se penso que fui prejudicado pela minha participação, posso chamar **Dra. Maria Paz Loayza Hidalgo** (Orientadora e representante do departamento de Psiquiatria e Medicina Legal da UFRGS; fone 84273877) ou o representante do Comitê de Ética em Pesquisa do Grupo Hospitalar Conceição Vitto Giancristoforo dos Santos, no telefone 33572407-. Rua Francisco Trein, nº596,Cristo Redentor/ Porto Alegre/RS*

*Declaro que recebi cópia do presente Termo de Consentimento.*

\_\_\_\_\_  
Nome do Paciente (ou Responsável)

\_\_\_\_\_  
Assinatura do Paciente (ou Responsável)

\_\_\_\_\_  
Nome de testemunha

\_\_\_\_\_  
Assinatura do Pesquisador

\_\_\_\_\_  
Assinatura do Pesquisador

\_\_\_\_\_  
Assinatura de testemunha

Nut.Marlene Pooch Leuck

Dra. Maria Paz Loayza Hidalgo

Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

## ANEXO II

### FICHA DE COLETA DE DADOS

Código: \_\_\_\_\_ Sexo: ( ) F ( ) M Data intern.: \_\_/\_\_/\_\_

Data nasc.: \_\_/\_\_/\_\_

Idade: \_\_\_\_\_ Leito: \_\_\_\_\_ Posto : \_\_\_\_\_ Registro: \_\_\_\_\_

Diagnóstico :

---

---

Fármacos:

---

---

---

Dados antropométricos:

Peso atual: \_\_\_\_\_ kg Peso usual: \_\_\_\_\_ kg Peso ideal: \_\_\_\_\_ kg Altura: \_\_\_\_\_

IMC: \_\_\_\_\_ kg/m<sup>2</sup> GEB: \_\_\_\_\_ FI \_\_\_\_\_ GET: \_\_\_\_\_

Prescrição dietoterápica :

---

---

Calorimetria indireta :

---

---

---

---

---

---

## ANEXO III

### ETIQUETA PARA SER AFIXADA NA CAPA DO PRONTUÁRIO DO PACIENTE

	<b>Nutrição e Dietética / TNEP</b>
UFRGS / Programa de Pós-Graduação	
Paciente: _____ Leito: _____	
<b>Registro:</b> _____	
O paciente está participando de uma pesquisa	
Aplicação dos Aspectos Cronobiológicos da Terapia	
Nutricional na Evolução Clínica de Pacientes	
Internados em um Hospital Geral Terciário, o qual	
serão coletados dados por 7 dias. Solicitamos a	
gentileza de informar a ALTA HOSPITALAR com	
a maior antecedência possível para o ramal 2301	
<b>Nut. Marlene Pooch Leuck</b>	

## ANEXO IV

### COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO

De: "The Lancet Peer Review Team" <[eesTheLancet@lancet.com](mailto:eesTheLancet@lancet.com)>

Data: 09/12/2011 14:47

Assunto: Manuscript Reference Number For Your Submission to The Lancet

Dear Prof. Hidalgo,

Your submission, CIRCADIAN RHYTHM ENERGY EXPENDITURE AND OXYGEN CONSUMPTION: A RANDOMISED TRIAL, has been assigned to an editor and now has the following manuscript reference number: THELANCET-D-11-08813.

Important: Please quote this number in any correspondence you have with us, especially in your Author Statements below, it will enable us to efficiently handle any queries you may have.

As your manuscript passes through the next stages at the journal you will be able to view its progress by visiting the The Lancet's Online Submission and Peer Review website (EES) at <http://ees.elsevier.com/thelancet/>.

Should your paper be selected for further consideration, we will then ask you to send signed copies of the following statements:

- \* Authors' contribution and conflicts of interest form
- \* Acknowledgments
- \* Personal communications
- \* Signed permission statements from author and publisher for use of copyright-protected material

Thank you for submitting your work to The Lancet.

Best Wishes,  
The Lancet Journal Office