

MINISTÉRIO DA SAÚDE
GRUPO HOSPITALAR CONCEIÇÃO
GERÊNCIA DE ENSINO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS
PARA O SUS
MESTRADO PROFISSIONAL EM AVALIAÇÃO E PRODUÇÃO DE
TECNOLOGIAS PARA O SUS



**SÍNDROME DE REALIMENTAÇÃO EM PACIENTES COM PRESCRIÇÃO
DE NUTRIÇÃO PARENTERAL E ASSOCIAÇÃO COM DESFECHOS
CLÍNICOS**

ANA PAULA CORRÊA MEIRA

Porto Alegre, novembro de 2018.

MINISTÉRIO DA SAÚDE
GRUPO HOSPITALAR CONCEIÇÃO
GERÊNCIA DE ENSINO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS
PARA O SUS
MESTRADO PROFISSIONAL EM AVALIAÇÃO E PRODUÇÃO DE
TECNOLOGIAS PARA O SUS



**SÍNDROME DE REALIMENTAÇÃO EM PACIENTES COM PRESCRIÇÃO
DE NUTRIÇÃO PARENTERAL EM UM HOSPITAL PÚBLICO E
ASSOCIAÇÃO COM DESFECHOS CLÍNICOS.**

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Avaliação e Produção de Tecnologias para o SUS no Programa de Pós-Graduação em Avaliação de Tecnologias para o SUS do Grupo Hospitalar Conceição.

Orientadora: Flávia Moraes Silva

Porto Alegre, novembro de 2018.

DEDICATÓRIA

Dedico essa dissertação ao meu filho, João Vitor, que sempre me incentivou com seu sorriso, seu interesse em querer saber “o que você está fazendo mamãe, posso ajudar”, me dando beijinhos e abraços.

Dedico aos meus pais, que sempre foram exemplo de dedicação na nossa educação, nos ensinando a ter responsabilidade nas nossas tarefas, respeito ao próximo e acima de tudo valorizar nossos valores e princípios na busca da realização de nossas metas.

Dedico ao meu marido, que sempre me incentivou e me auxiliou nas tarefas diárias, para que eu tivesse maior disponibilidade para desenvolver meu projeto.

Penso que na vida temos sempre escolhas e dessas virão as consequências, no decorrer do curso abdiquei de muito tempo em família, tempo com meu filho, que tentei superar ao máximo com muito carinho e atenção quando presente. E com certeza hoje estou feliz e satisfeita com meu interesse em realizar esse curso e desenvolver essa pesquisa, espero contribuir de alguma maneira na prestação de melhores cuidados assistenciais frente aos seus achados.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a orientadora Flávia Moraes Silva pela colaboração, dedicação e empenho na elaboração e desenvolvimento dessa pesquisa, uma excelente profissional que com certeza contribuiu imensamente para o aprimoramento dos meus estudos. Agradeço aos colegas pelo companheirismo e amizade nessas horas de esforço e busca de novos conhecimentos. Agradeço aos professores pela dedicação em qualificar cada vez mais esse curso, que sem dúvida acrescenta muito saber e praticidade na busca de uma melhor assistência à saúde.

Agradeço aos colegas de trabalho do Hospital Nossa Senhora da Conceição, especialmente a nutricionista Cintia que me incentivou a realizar esse curso, através de sua motivação e dedicação em buscar mais conhecimentos e aplicá-los na nossa prática laboral. Agradeço aos demais familiares e amigos que me apoiaram no decorrer desse curso.

Agradeço ao meu marido que sempre me apoiou e cuidou com carinho de meu filho para que eu conseguisse desempenhar mais esse projeto em minha vida. E também ao meu irmão André, que me auxiliou com seus conhecimentos em epidemiologia, me dando um empurrãozinho de vez em quando.

Meus agradecimentos se estendem a todos os que me auxiliaram na construção desse trabalho.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ASPEN	American Society for Parenteral and Enteral Nutrition
ATP	Adenosina trifosfato
ATS	Avaliação de Tecnologias em Saúde
Ca	Cálcio
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
DM	Diabete Melito
EMTN	Equipe Multiprofissional de Terapia Nutricional
ESPEN	European Society of Parenteral and Enteral Nutrition
GHC	Grupo Hospitalar Conceição
HNSC	Hospital Nossa Senhora da Conceição
IC	Intervalo de Confiança
IMC	Índice de Massa Corporal
IQTN	Indicador de Qualidade de Terapia Nutricional
K	Potássio
Mg	Magnésio
NE	Nutrição Enteral
NICE	National Institute for Clinical Excellence
NP	Nutrição Parenteral
NPS	Nutrição Parenteral Suplementar
NPT	Nutrição Parenteral Total
P	Fósforo
RS	Rio Grande do Sul
SBNPE	Sociedade Brasileira de Nutrição Parenteral e Enteral
SR	Síndrome de Realimentação
TIH	Tempo de Internação Hospitalar
TG	Triglicerídios
TN	Terapia Nutricional
TNP	Terapia Nutricional Parenteral
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VO	Via Oral

LISTA DE SÍMBOLOS

3:1	Três em um
2:1	Dois em um
<	Menor
=	Igual
H	Horas
mOsm	Miliosmol
L	Litro
%	Porcentagem
Mcg	Micrograma
Kg	Quilogramas
P	P valor
Min	Minuto
>	Maior
±	Mais ou menos
Cm	Centímetros
Kcal	Quilocalorias
Ptn	Proteína
N	Número de pacientes
≥	Maior ou igual
Mg	Miligrama
Dl	Decilitro
Nº	Número

UI	Unidade Internacional
X	Multiplicado

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Critérios para a determinação de risco para síndrome de realimentação.....	41
Tabela 2 - Características clínicas e laboratoriais dos pacientes de acordo com a presença de síndrome de realimentação.....	42
Tabela 3 - Alterações eletrolíticas, de hiperglicemia e hipertrigliceridemia dos pacientes de acordo com a presença de síndrome de realimentação.....	43
Tabela 4 - Características da terapia nutricional parenteral em pacientes com e sem síndrome de realimentação	44
Tabela 5 - Desfechos clínicos em pacientes de acordo com a presença de síndrome de realimentação e adequação calórica.....	45

RESUMO

Introdução: A síndrome de realimentação (SR) caracteriza-se por um distúrbio severo de eletrólitos, acompanhado de anormalidades metabólicas, que ocorre em pacientes com desnutrição grave, jejum prolongado e/ou etilistas, quando introduzido suporte nutricional com oferta calórica elevada. Essas alterações podem ter repercussões sistêmicas graves, dentre as quais arritmias cardíacas e insuficiência respiratória.

Objetivo: Avaliar a incidência de SR em pacientes com prescrição de nutrição parenteral (NP) em um hospital público e a sua possível associação com desfechos clínicos.

Metodologia: Estudo de corte histórica envolvendo adultos com prescrição de NP do Hospital Nossa Senhora da Conceição (Porto Alegre – RS), acompanhados pela equipe de Terapia Nutricional nos anos 2016 e 2017, aprovado pelo Comitê de Ética da Instituição. Foram coletados do prontuário médico e da ficha de acompanhamento da Equipe de Terapia Nutricional dados referentes à internação, à prescrição da NP e ao estado nutricional, além de dados sócio-demográficos e parâmetros laboratoriais. Risco de SR foi determinado a partir dos parâmetros índice de massa corporal (IMC), tempo de jejum anterior a NP, concentrações séricas reduzidas de eletrólitos e etilismo. A SR foi definida a partir da presença de hipofosfatemia, hipomagnesemia e/ou hipocalcemia nas primeiras 72h após o início da NP. Pacientes com SR foram comparados àqueles sem SR quanto ao aporte calórico recebido nas primeiras 72 horas após início da NP e aos desfechos clínicos de interesse - tempo de internação hospitalar (TIH) e mortalidade hospitalar. As análises foram realizadas no SPSS 20.0, sendo adotado nível de significância de 5%.

Resultados: Foram avaliados 234 pacientes ($56,53 \pm 15,48$ anos; 55,7% homens). A maioria dos pacientes (57,4%) estava internada em unidade de terapia intensiva (UTI) e 56,6% eram oncológicos. O motivo mais frequente para início da NP foi a intolerância à terapia nutricional oral e/ou enteral (23,8%), seguido por presença de fístula entérica ou pancreática (19,6%). Risco de SR foi identificado em 47,7% da amostra estudada e 36,6% dos pacientes incluídos no presente estudo desenvolveram SR: 43% dos pacientes com risco de SR desenvolveram SR em comparação a 57% dos pacientes sem risco de SR ($p = 0,238$). A frequência de pacientes que desenvolveram SR internados em UTI foi superior àqueles internados em unidades de internação (67,4% versus 32,6%; $p = 0,021$). O aporte calórico (% de adequação calórica ao alvo nutricional)

recebido nas primeiras 72h após o início da NP foi superior no grupo com SR em comparação ao grupo sem SR ($60,9 \pm 19,5\%$ versus $54,8 \pm 13,5\%$; $p = 0,012$), não sendo observada diferença entre os grupos no tempo de jejum pré NP e no tempo para atingir o alvo nutricional. Os níveis séricos de potássio e fósforo nas primeiras 72 horas após o início da NP foram significativamente inferiores nos pacientes que desenvolveram a SR em relação aos que não apresentaram essa síndrome. A incidência de óbito não diferiu entre os grupos (sem SR 39,9% versus com SR 41,9%; $p = 0,872$), enquanto que o TIH (dias) foi significativamente superior nos pacientes com SR em comparação àqueles sem SR [46 (30,0-72,8) versus 56 (35,5-105,5); $p = 0,030$]. Foi observado aumento de aproximadamente duas vezes na chance dos pacientes com SR permanecerem hospitalizados por período mais prolongado (> 51 dias) em comparação aos pacientes sem SR (RR=1,95 IC 95% 1,11-3,42). Quando os pacientes foram agrupados de acordo com a presença de SR e adequação calórica não foi observada diferença significativa nos desfechos de interesse.

Conclusão: Cerca de metade dos pacientes apresentaram risco de SR e mais de 1/3 desenvolveu SR, sendo esta condição mais comum nos pacientes internados em UTI. Foi observado aumento de 1,95 vezes na chance dos pacientes com SR permanecerem hospitalizados por período prolongado (> 51 dias) em comparação aos que não tiveram SR. A associação positiva entre presença de SR e aporte calórico recebido pelos pacientes nas primeiras 72 horas reforça a necessidade de protocolos para progressão mais lenta da terapia nutricional naqueles em risco de SR. Sendo assim, as perspectivas futuras contemplam a elaboração e implementação de um protocolo para identificação, prevenção, manejo e monitoramento de pacientes em risco de SR no Hospital Nossa Senhora da Conceição. Posteriormente, pode-se realizar um novo estudo com o propósito de verificar a efetividade da implementação deste protocolo em reduzir a incidência de SR neste hospital.

Palavras-chave: Nutrição Parenteral, síndrome de realimentação, distúrbios hidroeletrólíticos, tempo de internação hospitalar, mortalidade.

ABSTRACT

Introduction: The Refeeding Syndrome (RS) is characterized by a severe electrolyte disorder, accompanied by metabolic abnormalities, which occurs in patients with severe malnutrition, prolonged fasting and / or alcoholics, when nutritional support with high caloric supply is introduced. These changes may have serious systemic repercussions, including cardiac arrhythmias and respiratory failure.

Aims: To evaluate the incidence of RS in patients with parenteral nutrition (NP) prescription in a public hospital and its possible association with clinical outcomes.

Methods: Historical study involving adults with NP prescription at the Hospital Nossa Senhora da Conceição (Porto Alegre, RS), followed by the Nutritional Therapy team in 2016 and 2017, approved by the institution's Ethics Committee. Data regarding hospitalization, prescription of NP and nutritional status, as well as socio-demographic data and laboratory parameters were collected from the medical chart and the follow-up form of the Nutrition Therapy Team. RS risk was determined from the parameters body mass index (BMI), fasting time prior to PN, reduced serum electrolyte concentrations and alcoholism. SR was defined as the presence of hypophosphatemia, hypomagnesaemia and / or hypokalemia within the first 72 hours after PN initiation. Patients with RS were compared to those without RS for the caloric intake received in the first 72 hours after the onset of PN and to clinical outcomes of interest - hospital stay time (HIT) and hospital mortality. The analyzes were performed in SPSS 20.0, and a significance level of 5% was adopted.

Results: 234 patients (56.53 ± 15.48 years, 55.7% men) were evaluated. The majority of the patients (57.4%) were admitted to the intensive care unit (ICU) and 56.6% were oncological. The most frequent reason for PN initiation was intolerance to oral and / or enteral nutritional therapy (23.8%), followed by enteric or pancreatic fistula (19.6%). Risk of RS was identified in 47.7% of the study sample and 36.6% of the patients included in the present study developed RS: 43% of patients with RS risk developed RS compared to 57% of patients without RS risk = 0.238). The frequency of patients who

developed RS hospitalized in ICU was higher than those hospitalized in hospitalization units (67.4% versus 32.6%, $p = 0.021$). The caloric intake (% of caloric adequacy to the nutritional target) received in the first 72 hours after PN initiation was higher in the RS group compared to the RS group ($60.9 \pm 19.5\%$ versus $54.8 \pm 13.5\%$, $p = 0.012$), and no difference was observed between the groups in pre PN fasting time and in time to reach the nutritional target. Serum levels of potassium and phosphorus in the first 72 hours after PN initiation were significantly lower in patients who developed RS compared to those who did not. The incidence of death did not differ between the groups (without RS 39.9% versus RS 41.9%, $p = 0.872$), whereas HIT (days) was significantly higher in RS patients compared to RS patients [46]. ($30.0-72.8$) versus 56 ($35.5-105.5$); $p = 0.030$]. An approximately two-fold increase in the odds of patients with RS who remained hospitalized for a longer period (> 51 days) compared to those without RS (RR = 1.95 95% CI 1.11-3.42) were observed. When the patients were grouped according to the presence of RS and caloric adequacy, no significant difference was observed in the outcomes of interest.

Conclusion: About half of the patients presented risk of RS and more than 1/3 developed RS, being this condition more common in patients hospitalized in ICU. A 1.95-fold increase was observed in the chance of patients with RS staying in the hospital for an extended period (> 51 days) compared to those without RS. The positive association between the presence of RS and the caloric intake received by the patients in the first 72 hours reinforces the need for protocols for slower progression of nutritional therapy in those at risk of RS. Therefore, future perspectives contemplate the elaboration and implementation of a protocol for the identification, prevention, management and monitoring of patients at risk of RS at Hospital Nossa Senhora da Conceição. Subsequently, a new study can be carried out with the purpose of verifying the effectiveness of the implementation of this protocol in reducing the incidence of RS in this hospital.

Key words: Parenteral nutrition, refeeding syndrome, hydroelectrolytic disorders, length of hospital stay, mortality.

SUMÁRIO

Abreviaturas e Siglas.....	4
Lista de Tabelas.....	7
Resumo.....	8
Abstract.....	10
1. Apresentação.....	13
2. Objetivos.....	14
3. Introdução.....	15
4. Revisão da Literatura.....	17
5. Artigo.....	26
6. Considerações Finais.....	45
7. Anexos.....	49
a. Aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa.....	49

1. APRESENTAÇÃO

A presente dissertação de mestrado está estruturada de acordo com as normas do PPGATSUS e compreende Objetivos, Introdução, Revisão da literatura e Referências bibliográficas, além de um Artigo original e Considerações finais.

O artigo original, fruto do presente trabalho, foi elaborado de acordo com as normas do periódico *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, para o qual o manuscrito será submetido à publicação após tradução para o inglês.

2. OBJETIVOS

Objetivo geral

Avaliar a incidência de síndrome de realimentação (SR) em pacientes com prescrição de nutrição parenteral (NP) em um hospital público de Porto Alegre e sua associação com morbimortalidade.

Objetivos específicos

Avaliar a prevalência de risco para SR em pacientes candidatos a prescrição de NP.

Avaliar a incidência de SR em pacientes com prescrição de NP.

Avaliar a possível associação entre SR e tempo de internação hospitalar e mortalidade em pacientes com prescrição de NP.

Elaborar um protocolo, como tecnologia leve-dura, para identificação precoce de SR em pacientes com indicação de prescrição de NP, prevenção, manejo e monitoramento de pacientes com SR a fim de minimizar o risco de complicações associadas a essa condição.

3. INTRODUÇÃO

A síndrome de realimentação (SR) é uma condição clínica descrita na literatura médica há mais de 65 anos, porém ainda pouco reconhecida, caracterizada por um grupo de sinais e sintomas clínicos que ocorrem em pacientes desnutridos e/ou em jejum prolongado e/ou com perda ponderal significativa e/ou etilistas quando são realimentados com aporte calórico elevado.¹ Esses sinais e sintomas incluem redução das concentrações séricas de eletrólitos (potássio, magnésio e fósforo), alteração no metabolismo da glicose (hiperglicemia) e a deficiência de vitaminas e oligoelementos.² Múltiplos sistemas podem ser afetados na SR e, nos casos mais graves, pode ocorrer a disfunção de múltiplos órgãos, sendo a arritmia cardíaca a principal causa de óbito.³

A falta de um consenso acerca da definição de SR dificulta a compilação de dados epidemiológicos quanto a sua prevalência e incidência. De acordo com dados disponíveis na literatura a prevalência de SR varia entre 0,43 e 34%. Estudo realizado na Austrália com 1661 pacientes adultos admitidos no hospital durante um ano demonstrou presença de risco para SR em 9% deles (n= 151).⁴ Outro estudo retrospectivo demonstrou ocorrência de SR (avaliada por meio de hipofosfatemia nas primeiras 72 horas após início da terapia nutricional) em 36,8% dos 337 pacientes críticos incluídos no estudo.⁵

Embora não exista um consenso universal para definição de SR, alguns critérios clínicos para determinação de pacientes em risco para desenvolvimento dessa condição clínica são propostos. Dentre eles, sugere-se como em risco de SR aqueles pacientes que apresentam uma das seguintes características: IMC inferior a 16 Kg/m², perda ponderal não intencional superior a 15% nos últimos 3-6 meses, consumo alimentar mínimo ou insuficientes por mais de 10 dias, baixas concentrações séricas de fósforo, potássio ou magnésio previamente à reintrodução da alimentação. Ainda, sugere-se como em risco para SR aqueles pacientes que apresentarem pelo menos duas das seguintes características: IMC < 18,5 Kg/m², perda ponderal não intencional superior a 10% nos últimos 3-6 meses, consumo alimentar mínimo ou insuficiente por mais de cinco dias, uso abusivo de álcool ou outras drogas.⁶

A presença de SR parece estar associada a piores desfechos clínicos. Estudo retrospectivo demonstrou ocorrência de SR (avaliada por meio de hipofosfatemia nas primeiras 72 horas após início da terapia nutricional) em 36,8% dos 337 pacientes críticos incluídos no estudo. Desfechos clínicos não diferiram entre os pacientes com e

sem complicação, contudo o risco de morte foi significativamente menor nos paciente com SR (redução de 61%) que receberam menor aporte calórico (< 50% do alvo nutricional) em comparação àqueles que receberam aporte calórico normal (de acordo com o alvo nutricional).⁵ Um estudo longitudinal retrospectivo, conduzido por Fuentes e colaboradores, envolvendo 213 pacientes críticos, demonstrou hipofosfatemia após realimentação em 59% da amostra estudada. O tempo para início da terapia nutricional não foi um preditor da hipofosfatemia e o tempo de permanência hospitalar não diferiu entre pacientes com e sem essa complicação.⁷

Observa-se que a literatura acerca da associação entre SR e desfechos clínicos, como tempo de internação hospitalar e mortalidade em pacientes hospitalizados, é escassa, sendo necessário o desenvolvimento de mais estudos acerca desse tema.

4. REVISÃO DA LITERATURA

Nutrição Parenteral

Nutrição Parenteral (NP) é definida como uma solução ou emulsão, composta basicamente de carboidratos, aminoácidos, lipídios, vitaminas e minerais, estéril e apirogênica, acondicionada em recipiente de vidro ou plástico, destinada à administração intravenosa, em pacientes desnutridos ou não, em regime hospitalar, ambulatorial ou domiciliar, visando a síntese ou manutenção dos tecidos, órgãos ou sistemas.⁸

A indicação da NP é determinada de acordo com a avaliação clínica realizada pela equipe que acompanha o paciente, a qual observa a capacidade absorptiva e digestiva, o tempo proposto para sua aplicação e os riscos e benefícios dessa via.⁹ A NP pode ser administrada por via endovenosa periférica, quando a previsão de uso dessa via é menor ou igual a 14 dias, ou por via endovenosa central, quando a previsão de uso for superior a 14 dias. Ainda, a osmolaridade da solução é um critério para uso da via periférica ou central, haja vista que a via periférica tolera soluções com menor osmolaridade^{9,10}

A Nutrição Parenteral Total (NPT) é oferecida ao paciente quando há prescrição de NP, não sendo utilizada outras vias de alimentação. Já a Nutrição Parenteral Suplementar (NPS), definida também como parcial ou complementar, corresponde à oferta de nutrição por mais de uma via de alimentação, que não seja, exclusivamente, a NP, podendo ser por via oral (VO) ou por via enteral.¹¹ A NP pode ser prescrita no sistema 2:1 ou 3:1, o que diz respeito a oferta de carboidrato e proteína no primeiro e dos três macronutrientes (carboidrato, proteína e lipídios) no último.¹¹

A partir de 1998, através da Portaria MS 272/98, a legislação fixou os requisitos mínimos exigidos em TNP no Brasil. Esse regulamento técnico normatizou a TNP, sendo instituída a obrigatoriedade de uma equipe multiprofissional de terapia nutricional (EMTN), constituída por equipe mínima de profissionais, determinando um coordenador técnico-administrativo e um coordenador clínico, que se envolvessem em ações que visassem a garantia de qualidade e efetividade da terapia nutricional prescrita.⁸

Dentre as complicações observadas em pacientes com NP, pode-se citar: infecciosas, metabólicas, mecânicas. A infecção de cateteres é uma das complicações mais comumente observada nos pacientes em uso de NP, podendo ser reduzidas a partir de educação continuada das equipes, com condutas baseadas em evidências, tais como a lavagem das mãos, escolha adequada do tipo de cateter e sítio de inserção e seguimento de protocolo na inserção do cateter.¹² Dentre as complicações mecânicas pode-se observar pneumotórax, embolia gasosa, lesão de ducto torácico, localização inadequada do cateter e lesão arterial, embora estas sejam complicações menos comuns na prática clínica atual.

Já em relação às complicações metabólicas, a hiperglicemia apresenta ocorrência frequente em pacientes hospitalizados com prescrição de NP.¹³ Essa complicação pode ser decorrente de oferta excessiva de glicose pela NP, tendo como outros preditores importantes a resistência à insulina, diabetes, presença de morbididades agudizadas, uso de esteroides. Essa alteração pode ser encontrada em até 50% dos pacientes em NP, estando associada ao aumento de mortalidade de pacientes críticos.¹⁴ Diante disso, no controle glicêmico de pacientes em TN deve-se considerar a quantidade total de calorias e carboidratos que serão administrados.¹⁴ A hipertrigliceridemia, a qual acomete cerca de 25% a 50% dos pacientes em NP, pode ser mais prevalente na presença de comprometimento renal, sendo que altos valores de triglicerídeos podem levar à pancreatite aguda, e a longo prazo, a complicações cardiovasculares.¹⁵

Ainda, podem ocorrer alterações hidroeletrólíticas por oferta insuficiente ou excessiva de micronutrientes, sendo essencial o monitoramento contínuo dos eletrólitos séricos. A Síndrome de realimentação (SR) é uma complicação grave^{11,14}, que pode acometer pacientes que iniciam a NP com taxa de infusão elevada, e será melhor descrita a seguir, tendo em vista que constitui o tema de interesse do presente trabalho.

Definição de Síndrome de Realimentação

A síndrome de realimentação (SR) é uma condição descrita na literatura médica há mais de 65 anos, porém ainda pouco reconhecida, caracterizada por um grupo de sinais e sintomas clínicos.¹ Caracteriza-se por redução das concentrações séricas de eletrólitos, predominantemente que ocorrem quando realimentados os pacientes subnutridos e caquéticos que permaneceram um tempo prolongado em jejum os

intracelulares (potássio, magnésio e fósforo), por alteração no metabolismo da glicose (hiperglicemia) e por deficiência de vitaminas e oligoelementos.² Em virtude dessas alterações, múltiplos sistemas podem ser afetados na SR, incluindo o cardiovascular, o respiratório, o hematológico, o musculoesquelético e o neurológico. Nos casos mais graves, pode ocorrer a disfunção de múltiplos órgãos e sistemas, sendo a arritmia cardíaca a principal causa de óbito.³

Inexiste na literatura uma definição universal para essa condição clínica, sendo a hipofosfatemia considerada um critério central para seu diagnóstico.¹⁶ Em virtude disso, os dados acerca da epidemiologia da SR são bastante heterogêneos.

Epidemiologia da Síndrome de Realimentação

A falta de um consenso acerca da definição de SR dificulta a compilação de dados epidemiológicos quanto à sua prevalência e incidência. De acordo com dados disponíveis na literatura, a prevalência de SR varia entre 0,43 e 34%.¹⁷

Estudo retrospectivo realizado na Austrália (OWERS, 2015) com 1661 pacientes clínicos e cirúrgicos admitidos no hospital durante um ano demonstrou presença de risco para SR em 9% deles (n=151). Foram considerados como fatores de risco para SR: baixa concentração sérica de potássio, magnésio e fósforo, perda de peso, questões cognitivas e mentais (demência, transtornos alimentares) IMC < 18, abuso de substâncias (uso excessivo de drogas e álcool), má absorção, ingestão insuficiente por mais de 7-10 dias.⁴ Outro estudo retrospectivo o qual avaliou pacientes que estavam em ventilação mecânica, internados há mais de 7 dias na UTI, que receberam dieta via enteral ou parenteral, demonstrou ocorrência de SR (avaliada por meio de hipofosfatemia nas primeiras 72 horas após início da terapia nutricional) em 36,8% dos 337 pacientes críticos incluídos no estudo.⁵

Estudo envolvendo mais de 10 mil pacientes hospitalizados demonstrou incidência de hipofosfatemia severa igual a 0,43%, a qual foi associada a maior mortalidade. Nesse estudo, o uso abusivo de bebida alcoólica, sepse e cetoacidose diabética foram considerados fatores de risco associados à presença de SR, a qual foi mais frequente nos pacientes desnutridos.¹⁸ Outro estudo de coorte envolvendo 62 pacientes críticos clínicos e cirúrgicos internados em unidade de terapia intensiva demonstrou ocorrência de hipofosfatemia em 34% deles após reintrodução da dieta, sendo essa condição mais frequente naqueles pacientes com baixas concentrações séricas de pré-albumina.¹⁹

Estudo retrospectivo realizado com 57 pacientes internados na UTI e nas unidades de internação de um hospital de Londres, com prescrição de NP, identificou redução das concentrações de fósforo no primeiro, segundo e terceiro dia após início da NP, sendo observada hipofosfatemia após início da NP em 40,4% dos pacientes, não sendo observada diferença na incidência de hipofosfatemia entre sobreviventes e não sobreviventes.⁶

Observa-se, portanto, que a maioria dos estudos analisa apenas a hipofosfatemia como critério diagnóstico de SR. Destaca-se, contudo, que a hipofosfatemia em pacientes hospitalizados pode estar vinculada a outras causas, não sendo critério diagnóstico específico de SR, ou seja, não sendo patognomônico dessa condição clínica.²⁰

Fatores de risco para Síndrome de Realimentação

São consideradas condições clínicas que conferem maior risco para a SR, além da desnutrição grave e do jejum prolongado (superior a 7-10 dias), a perda ponderal não intencional, a quimioterapia, o pós-operatório de cirurgia bariátrica disabsortiva e de cirurgias de grande porte, o alcoolismo, a repleção intravenosa de fluidos prolongada e os transtornos alimentares, especialmente a anorexia nervosa.²¹

Embora não exista um consenso universal para definição de SR, alguns critérios clínicos para determinação de pacientes em risco para desenvolvimento dessa condição clínica são propostos. Dentre eles, sugere-se como em risco de SR aqueles pacientes que apresentam uma das seguintes características: IMC inferior a 16 Kg/m^2 , perda ponderal não intencional superior a 15% nos últimos 3-6 meses, consumo alimentar mínimo ou insuficientes por mais de 10 dias, baixas concentrações séricas de fósforo, potássio ou magnésio previamente à reintrodução da alimentação. Ainda, sugere-se como em risco para SR aqueles pacientes que apresentarem pelo menos 2 das seguintes características: $\text{IMC} < 18,5 \text{ Kg/m}^2$, perda ponderal não intencional superior a 10% nos últimos 3-6 meses, consumo alimentar mínimo ou insuficiente por mais de 5 dias, uso abusivo de álcool ou outras drogas.²²

Diagnóstico da Síndrome de Realimentação

Embora grande parte dos estudos disponíveis diagnostiquem SR a partir de hipofosfatemia nas primeiras 72 horas após início da terapia nutricional, Crook e

colaboradores propuseram que para o diagnóstico dessa condição seja considerado juntamente com a redução das concentrações séricas de fósforo (valores $< 1,55$ mg/dl), as concentrações séricas de magnésio (valores $< 1,22$ mg/dl) e de potássio ($< 2,5$ mg/dl) reduzidas. Conjuntamente às concentrações reduzidas de eletrólitos deve-se considerar outros parâmetros decorrentes da SR, a saber: edema periférico ou sobrecarga hídrica aguda de fluidos circulantes e disfunção orgânica, incluindo insuficiência respiratória, insuficiência cardíaca e edema pulmonar.²²

Fisiopatologia da Síndrome de Realimentação

No início da realimentação ocorre deslocamento do metabolismo lipídico ao glicídico com consequente aumento da secreção insulínica, o que estimula a migração de glicose, fosfato, potássio, magnésio, água e síntese proteica para o meio intracelular, podendo resultar em distúrbios metabólicos e hidroeletrólíticos.²³

Na inanição, ocorre redução da secreção de insulina como resposta ao aporte reduzido de carboidratos. Na falta de carboidratos, as reservas de gordura e proteína são catabolizadas para produzir energia. Com isso, ocorre uma perda intracelular de eletrólitos, em especial de fosfato. Quando estes pacientes começam a ser alimentados, verifica-se um súbito desvio do metabolismo de gorduras para carboidratos e ocorre um aumento da secreção de insulina. Isso estimula a captação celular de fosfato, potássio e magnésio e as concentrações plasmáticas podem reduzir drasticamente.²⁴

O fosfato tem relação direta com produtos intermediários do metabolismo energético, como ATP (fosfato de alta energia). O fósforo é o principal ânion divalente intracelular do organismo. Dentre suas funções, pode-se citar sua ação como cofator de múltiplos sistemas enzimáticos do metabolismo de carboidrato, lipídio e proteína e como componente do ATP (fosfato de alta energia), ácidos nucleicos e fosfolípidios. Toda produção e armazenamento de energia no organismo depende de fontes adequadas de fósforo, incluindo adenosina trifosfato, creatina fosfato e outros componentes fosforilados; ele é importante para a mineralização e estrutura óssea, síntese de colágeno e homeostase do cálcio; e é de vital importância para a regulação ácido-base, servindo não somente como um dos tampões mais importantes na superfície do osso, mas também na regulação renal do balanço de prótons.²⁵ Considera-se hipofosfatemia grave valores abaixo de $1,5$ mg/dl.⁶

O potássio é o principal cátion do meio intracelular (98%) e está presente em pequena quantidade no meio extracelular. A hipocalemia na SR ocorre pela entrada de

potássio na célula juntamente com a glicose e outros substratos energéticos, assim como anabolismo proteico resulta da incorporação de potássio no protoplasma celular. Desta forma, na repleção nutricional, as taxas de potássio no soro podem reduzir. Considera-se hipocalemia grave valores abaixo de 3,0 mMol/l.²³

O magnésio, que também é um mineral intracelular relevante, atua como cofator em vários sistemas enzimáticos. Depois do potássio, é o cátion mais abundante no líquido intracelular. Na realimentação a hipomagnesemia é comum, porém o mecanismo para sua ocorrência ainda não está claro e é provavelmente multifatorial.²⁶ Considera-se hipomagnesemia valores abaixo de 0,7 mmol/l.⁶

Consequências da Síndrome de Realimentação

A redução das concentrações séricas desses importantes eletrólitos pode provocar transtornos graves, como alteração da função miocárdica, arritmia cardíaca, anemia hemolítica, disfunção hepática, anormalidades neuromusculares, falência ventilatória aguda, transtornos gastrintestinais, transtornos renais e até mesmo óbito.²⁷

De fato, a literatura tem apresentado estudos que avaliaram a associação entre SR e piores desfechos clínicos em pacientes hospitalizados, embora essa associação seja ainda controversa e pouco explorada. Um estudo longitudinal retrospectivo, conduzido por Fuentes e colaboradores, envolvendo 213 pacientes críticos, demonstrou que o tempo para início da terapia nutricional não foi um preditor da hipofosfatemia e o tempo de permanência hospitalar não diferiu entre pacientes com e sem essa complicação.⁷ Por outro lado, estudo retrospectivo envolvendo 337 pacientes críticos demonstrou que o risco de morte foi significativamente menor nos paciente com SR (redução de 61%) que receberam menor aporte calórico (< 50% do alvo nutricional) em comparação àqueles que receberam aporte calórico normal (de acordo com o alvo nutricional), embora os desfechos clínicos não diferiram entre os pacientes com e sem SR.⁵ Outro estudo retrospectivo envolvendo 117 pacientes críticos com prescrição de dieta enteral ou parenteral identificou SR em 52,4% dos pacientes e aqueles com SR apresentaram maior tempo de internação na UTI [12(3 - 68) dias] em comparação àqueles sem SR [8,5 (3 - 41) dias]. A taxa de mortalidade também foi maior nos pacientes com SR (83,3%) do que nos pacientes sem SR (66,7%)²⁸

Prevenção e Manejo da Síndrome de Realimentação

A prevenção é a chave para o sucesso do manejo dessa condição clínica e podem ser considerados três aspectos principais na sua abordagem:

1. *Identificação dos pacientes em risco de desenvolver SR*: deve ser realizada no momento da admissão hospitalar; e aqueles pacientes com desnutrição ou com potencial para não suprir suas demandas nutricionais devem ser submetidos à avaliação nutricional detalhada para que estratégias individualizadas de suporte nutricional possam ser estabelecidas pela equipe multiprofissional.²⁹ A presença de risco para SR pode ser avaliada pelos critérios propostos pelo National Institute for Clinical Excellence (NICE) através da presença de um sinal maior entre: IMC inferior a 16 Kg/m², ingestão alimentar mínima ou insuficiente por mais de 10 dias, baixas concentrações séricas de fósforo, potássio ou magnésio previamente à reintrodução da alimentação, ou através da presença de dois sinais menores: IMC inferior a 18 Kg/m², ingestão alimentar mínima ou insuficiente por mais de 5 dias, histórico de uso abusivo de álcool ou outras drogas, incluindo insulina, quimioterapia, antiácidos e diuréticos.³⁰

2. *Monitoramento durante a realimentação*: deve contemplar avaliação clínica com verificação da pressão arterial, frequência cardíaca e de sinais e sintomas neurológicos, acompanhamento do consumo alimentar, mensuração do balanço hídrico e de possíveis alterações de peso corporal; e avaliação bioquímica, com dosagem sérica dos eletrólitos, monitoramento da glicemia e eletrocardiograma (nos casos mais graves) e mensuração de outras fontes energéticas que possam estar sendo utilizadas (como por exemplo, propofol e dextrose)^{27,28} Independente da via nutricional a ser utilizada deverá ser realizada a dosagem dos eletrólitos nas primeiras 72 horas após início da realimentação, realizar a suplementação dos micronutrientes conforme necessidade (fosfato, magnésio, potássio), monitorizar a glicose a fim de prevenir hipoglicemia e/ou hiperglicemia (em casos de hiperglicemia se recomenda a utilização de insulina), evitar sobrecarga hídrica, e utilizar suplementação de tiamina com uma dose mínima de 100 mg/dia, durante 7 a 10 dias.³¹

3. *Controle da reintrodução da alimentação*: segundo o fluxograma de prevenção de SR, sugerido por Friedli e colaboradores, os pacientes são classificados quanto ao risco de SR em quatro grupos: sem, baixo, alto e muito alto risco. Sendo então sugeridas as orientações de manejo de acordo com essa classificação.³²

1. Paciente com baixo risco de SR (paciente que apresentar um sinal menor segundo os critérios de NICE): iniciar com 15-25 Kcal/Kg/dia, sendo o alvo nutricional atingido após três dias do início da terapia nutricional.
2. Paciente com alto risco (segundo os critérios de NICE, aqueles com um fator de risco maior ou 2 fatores de risco menores): Iniciar com 10-15 kcal/kg/dia, aumentar gradativamente podendo atingir no quinto dia de TN a 30 kcal/Kg/dia, alcançando o alvo no sexto dia.
3. Paciente com muito alto risco de SR (aqueles com IMC < 14 kg/m², inanição > 15 dias, perda de peso > 20%): Iniciar com 5-10 Kcal/kg/dia, sugere-se progredir para 10-20 Kcal/Kg/dia entre o 4º e o 6º dia, e de 20-30 kcal/Kg/dia entre o 7º e 9º dias, almejando atingir a meta calórica no décimo dia após o início da TN.

5. ARTIGO ORIGINAL

Um dos produtos da presente dissertação de mestrado é representado pelo artigo científico elaborado de acordo com as normas do periódico *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* (ANEXO 1). O mesmo será traduzido para o Inglês após apreciação da Banca Examinadora.

Título: Síndrome de realimentação em pacientes com prescrição de nutrição parenteral em um hospital público e associação com desfechos clínicos.

Title: Refeeding syndrome in patients with parenteral nutrition prescription in a public hospital and association with clinical outcomes.

Ana Paula Corrêa Meira¹, Carolina Oliveira dos Santos², Flávia Moraes Silva³

¹ Médica, nutróloga. Coordenadora da EMTN do Hospital Nossa Senhora da Conceição, Porto Alegre/RS. Mestranda do Mestrado Profissional em Avaliação de Tecnologias em Saúde do Grupo Hospitalar Conceição.

² Acadêmica do curso de Nutrição da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre.

³ Nutricionista. Professora adjunta do Departamento de Nutrição e do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Nutrição da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre e do Mestrado Profissional em Avaliação de Tecnologias em Saúde do Grupo Hospitalar Conceição.

Autor correspondente: Flávia Moraes Silva. Departamento de Nutrição da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre. Rua Sarmiento Leite, 245. Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil. Telefone: (51)33039000. E-mail: flaviams@ufcspa.edu.br

RESUMO

Introdução: A síndrome de realimentação (SR) caracteriza-se por um distúrbio severo de eletrólitos e pode estar associada a piores desfechos clínicos em pacientes hospitalizados.

Objetivo: Avaliar a incidência de SR em pacientes hospitalizados com nutrição parenteral (NP) e a sua possível associação com desfechos clínicos.

Metodologia: Estudo de corte histórica envolvendo adultos com NP, acompanhados pela equipe de Terapia Nutricional em 2016 e 2017. A coleta de dados foi feita no prontuário médico e na ficha de acompanhamento dos pacientes. Foi avaliado o risco de SR e o desenvolvimento de SR após início da NP. Pacientes com SR foram comparados àqueles sem SR quanto ao aporte calórico recebido nas primeiras 72 horas após início da NP e aos desfechos clínicos tempo de internação hospitalar (TIH) e mortalidade hospitalar.

Resultados: Foram avaliados 234 pacientes ($56,53 \pm 15,48$ anos; 55,7% homens). Risco de SR foi identificado em 47,7% da amostra estudada e 36,6% dos pacientes incluídos no presente estudo desenvolveram SR: 43% dos pacientes com risco de SR desenvolveram SR em comparação a 57% dos pacientes sem risco de SR ($p = 0,238$). O aporte calórico (% de adequação calórica ao alvo nutricional) recebido nas primeiras 72h após o início da NP foi superior no grupo com SR em comparação ao grupo sem SR ($60,9 \pm 19,5\%$ versus $54,8 \pm 13,5\%$; $p = 0,012$). A incidência de óbito não diferiu entre os grupos ($p = 0,872$), enquanto que o TIH (dias) foi superior nos pacientes com SR em comparação àqueles sem SR [46 (30,0-72,8) versus 56 (35,5-105,5); $p = 0,030$].

Conclusão: Cerca de metade dos pacientes apresentaram risco de SR e mais de 1/3 desenvolveu SR, sendo esta condição mais comum nos pacientes internados em UTI. Foi observado aumento de 1,95 vezes na chance dos pacientes com SR permanecerem hospitalizados por > 51 dias em comparação aos sem SR.

Palavras-chave: nutrição parenteral, síndrome de realimentação, tempo de internação hospitalar, mortalidade.

INTRODUÇÃO

A síndrome de realimentação (SR) é uma condição clínica descrita na literatura médica há mais de 65 anos, porém ainda pouco reconhecida, caracterizada por um grupo de sinais e sintomas clínicos que ocorrem em pacientes desnutridos quando são realimentados após permanecerem um período prolongado em jejum.¹ Esses sinais e sintomas incluem redução das concentrações séricas de eletrólitos, predominantemente os intracelulares (potássio, magnésio e fósforo), alteração no metabolismo da glicose (hiperglicemia) e a deficiência de vitaminas e oligoelementos.² Múltiplos sistemas podem ser afetados na SR e, nos casos mais graves, pode ocorrer a disfunção de múltiplos órgãos, sendo a arritmia cardíaca a principal causa de óbito.^{3,4}

Inexiste na literatura uma definição universal para essa condição clínica, sendo a hipofosfatemia considerada um critério central para seu diagnóstico. Os sinais precoces da SR são pouco específicos e incluem baixas concentrações séricas dos eletrólitos citados, o que pode – se não tratado – progredir para sobrecarga circulatória de fluidos, comprometimento respiratório e falência cardíaca.^{2,4,5} A falta de um consenso acerca da definição de SR dificulta a compilação de dados epidemiológicos quanto à sua prevalência e incidência.

De acordo com revisão sistemática de 45 estudos envolvendo 6608 pacientes, a incidência de SR em pacientes hospitalizados varia entre 0 e 80%, dependendo do critério adotado para sua definição.⁶ A prevalência de risco para SR também é variável na literatura: estudo realizado na Austrália com 1661 pacientes adultos admitidos no hospital durante um ano demonstrou presença de risco para SR em 9% deles.⁷ Outro estudo retrospectivo realizado com 57 pacientes com prescrição de NP identificou risco de SR em 40,4%.⁸ Ainda, estudo observacional prospectivo envolvendo 181 pacientes com prescrição de nutrição enteral (NE) acompanhados por sete dias demonstrou risco de SR em 51,9% da amostra.⁹

São considerados fatores que conferem maior risco para a SR, além da desnutrição grave e do jejum prolongado (superior a 7-10 dias), a perda ponderal não intencional, a quimioterapia, o pós-operatório de cirurgia bariátrica disabsortiva e de cirurgias de grande porte, o alcoolismo, a repleção intravenosa de fluidos prolongada e os transtornos alimentares, especialmente a anorexia nervosa.¹⁰ Embora não exista um consenso universal para definição de SR, alguns critérios clínicos para determinação de pacientes em risco para desenvolvimento dessa condição clínica são propostos.¹¹ Dentre eles, o *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* classifica como em

risco aqueles pacientes que apresentam uma das seguintes características: índice de massa corporal (IMC) inferior a 16 Kg/m^2 , perda ponderal não intencional superior a 15% nos últimos 3-6 meses, consumo alimentar mínimo ou insuficientes por mais de 10 dias, baixas concentrações séricas de fósforo, potássio ou magnésio previamente à reintrodução da alimentação. Ainda, sugere-se como em risco para SR aqueles pacientes que apresentarem pelo menos 2 das seguintes características: $\text{IMC} < 18,5 \text{ Kg/m}^2$, perda ponderal não intencional superior a 10% nos últimos 3-6 meses, consumo alimentar mínimo ou insuficiente por mais de 5 dias, uso abusivo de álcool ou outras drogas.^{11,12}

No início da realimentação ocorre deslocamento do metabolismo lipídico ao glicídico com consequente aumento da secreção insulínica, o que estimula a migração de glicose, fosfato, potássio, magnésio e água para o meio intracelular, podendo resultar em distúrbios metabólicos e hidroeletrólíticos.¹⁰ Este fenômeno geralmente ocorre em até quatro dias após o início da realimentação, sendo mais frequente nas primeiras 72 horas após a reintrodução da alimentação.⁶ Crock e colaboradores (2014) propuseram que a SR seja confirmada naqueles pacientes em risco a partir das concentrações séricas reduzidas de fósforo, potássio e/ou magnésio, pela presença de edema periférico ou sobrecarga hídrica aguda de fluidos circulantes e pela disfunção orgânica, incluindo insuficiência respiratória, insuficiência cardíaca e edema pulmonar.¹¹

De acordo com revisão sistemática de 45 estudos publicada recentemente, a evidência acerca da associação entre SR e desfechos adversos é fraca.⁶ Um estudo longitudinal retrospectivo envolvendo 213 pacientes críticos não demonstrou diferença no tempo de permanência hospitalar entre pacientes com e sem hipofosfatemia.¹¹ Outro estudo retrospectivo conduzido em 337 pacientes críticos também não demonstrou diferença significativa nos desfechos clínicos de pacientes com e sem SR, contudo o risco de morte foi significativamente menor nos paciente com SR (redução de 61%) que receberam menor aporte calórico ($< 50\%$ do alvo nutricional) em comparação àqueles que receberam aporte calórico normal (de acordo com o alvo nutricional).¹³

A literatura acerca da associação entre SR e desfechos clínicos, como tempo de internação hospitalar e mortalidade, em pacientes hospitalizados é escassa. Portanto, o objetivo do presente estudo foi avaliar a incidência de SR em pacientes hospitalizados com prescrição de nutrição parenteral e a possível associação com desfechos clínicos.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo realizado em um hospital público de Porto Alegre. A população do estudo compreendeu todos os pacientes que receberam nutrição parenteral (NP) no período de dezembro de 2015 a fevereiro de 2018. Foram definidos como critérios de exclusão informações incompletas no prontuário e/ou na ficha de acompanhamento da equipe de Suporte Nutricional.

Foram coletados retrospectivamente do prontuário médico e da ficha de acompanhamento de pacientes com prescrição de NP da equipe de Suporte Nutricional dados sócio-demográficos, clínicos e nutricionais. Gênero, idade, etnia, estado civil e escolaridade foram os dados sócio-demográficos coletados. Quando disponíveis foram coletadas informações sobre tabagismo e etilismo. No que diz respeito aos dados clínicos, foram coletadas informações acerca do motivo de internação, história mórbida pregressa (presença de diabetes melito – DM), unidade de internação e tempo de internação prévio à indicação de NP.

Informações de peso atual e usual, estatura, IMC, percentual de perda de peso e diagnóstico nutricional foram coletados da avaliação nutricional realizada pela nutricionista e registrada no prontuário eletrônico.

No que diz respeito à NP foram coletadas as seguintes informações: motivo para indicação da NP, via de alimentação prévia a NP (oral e/ou enteral ou jejum), tempo de jejum prévio a NP, tipo de NP (exclusiva ou suplementar), necessidade calórica estimada, volume alvo de NP determinado, formulação de NP prescrita, tempo para atingir o alvo nutricional, oferta calórica dos primeiros três dias de NP e adequação à necessidade calórica estimada, e a duração da NP.

Foram avaliados os exames laboratoriais (eletrólitos, glicemia e triglicerídeos) do dia anterior e dos três dias subsequentes ao início da NP, sendo os eletrólitos de interesse o fósforo (P), o potássio (K), o cálcio (Ca) e o magnésio (Mg). Foram classificados como pacientes em risco de SR previamente ao início da NP aqueles com baixo IMC, história de etilismo, ingestão alimentar reduzida, e/ou baixas concentrações séricas de eletrólitos, conforme critérios apresentados na **Tabela 1**. A perda ponderal não pode ser considerada na classificação de risco de SR tendo em vista que a informação de peso usual não estava disponível no prontuário da maioria dos pacientes incluídos no presente estudo.

A confirmação de SR foi feita a partir da redução das concentrações séricas de eletrólitos, considerando-se os valores < 2,50 mg/dl para potássio, < 1,55 mg/dl para

fósforo e $< 1,22$ mg/dl para magnésio. Presença de edema periférico ou sobrecarga hídrica aguda de fluidos circulantes e disfunção orgânica, incluindo insuficiência respiratória, insuficiência cardíaca e edema pulmonar não foram considerados na confirmação de SR, pois estas informações não estavam disponíveis no prontuário dos pacientes incluídos no presente estudo.

Os desfechos de interesse analisados incluíram mortalidade hospitalar, tempo de internação hospitalar (TIH) e infecção de cateter, os quais foram coletados do prontuário eletrônico dos pacientes.

O protocolo de pesquisa do presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Grupo Hospitalar Conceição (número 18017) e todas as etapas foram conduzidas de acordo com os pressupostos éticos da Resolução 466/12.

ANÁLISE DOS DADOS

A análise dos dados foi realizada no pacote estatístico SPSS versão 20.0. Foram calculadas as estatísticas descritivas média e desvio padrão ou mediana e amplitude interquartil para as variáveis quantitativas paramétricas e não-paramétricas, respectivamente. Para as variáveis categóricas foram calculadas as frequências absolutas e relativas. A comparação de pacientes com e sem SR foi realizada pelos testes Qui-quadrado ou Exato de Fisher para as variáveis categóricas, e pelos testes T de Student ou Mann-Whitney para as variáveis quantitativas.

Regressão logística múltipla com ajuste para idade, gênero e unidade de internação foi realizada para determinar a magnitude da associação entre SR e tempo de internação hospitalar prolongada (categorizado a partir da mediana para a amostra em estudo). Pacientes com e sem SR foram agrupados quanto à adequação calórica das primeiras 72 horas após início da NP, a qual foi categorizada a partir do ponto de corte de 50%. Os quatro grupos foram comparados quanto as variáveis categóricas a partir do teste Qui-Quadrado ou Exato de Fisher e quanto às variáveis quantitativas a partir de Anova ou Kruska-Wallis. Foram considerados significativos valores de $P < 0,05$.

RESULTADOS

A amostra foi composta por 234 pacientes com idade média de $56,5 \pm 15,5$ anos, sendo a maioria dos participantes do sexo masculino (56,7%) e da etnia branca (86,8%). A maioria dos pacientes era procedente de Porto Alegre (42,1%). A média de IMC na

amostra estudada foi igual a $24,1 \pm 6,1 \text{ kg/m}^2$, sendo 58,9% diagnosticados com desnutrição no início da NP.

Menos de 10% dos pacientes ($n = 22$) apresentava diagnóstico prévio de DM. A maioria dos pacientes apresentava como patologia de base algum tipo de neoplasia ($n = 133$; 56,6%). Os principais motivos da indicação da NP foram intolerância à dieta (23,8%), ressecção intestinal (19,6%), obstrução intestinal (17%) e íleo adinâmico (14,9%). Mais da metade (57,4%) dos pacientes estava internada na unidade de terapia intensiva (UTI).

No que diz respeito às complicações da NP, 102 (43,4%) pacientes apresentavam hiperglicemia, apenas 10 (4,3%) apresentaram hipertrigliceridemia, enquanto que infecção relacionada ao cateter venoso central foi identificada em 40% da amostra estudada. Insulinoterapia foi prescrita para 43% da amostra.

O tempo mediano de uso de NP foi igual a 16 (8,0 - 28,5) dias, sendo o tempo de jejum prévio ao início da NP de 2 (0 - 5) dias. O alvo nutricional foi atingido após 5 (4 - 6) dias de NP. O tempo mediano de internação hospitalar foi de 51 (32 - 83) dias. A frequência relativa de óbito durante a internação hospitalar foi de 59,4%.

Cerca de metade da amostra estudada (48,1%) apresentou risco para SR, dentre os quais 36,8% apresentaram critérios para diagnóstico de SR. Dentre os fatores de risco para SR, etilismo foi identificado em 7,7% dos pacientes; 7,7% apresentaram $\text{IMC} < 16 \text{ kg/m}^2$; 18,3% permaneceram em jejum antes do início da NP por 5-10 dias, enquanto 2,6% da amostra estudada permaneceu em jejum por mais de 10 dias antes do início da NP. Hipocalemia, hipofosfatemia e hipomagnesemia antes do início da NP foram identificados em 21,7%, 16,2% e 16,6%, respectivamente. Nas primeiras 72 horas após início da NP, 16,6%, desenvolveram hipocalemia ou hipofosfatemia e 8,1% desenvolveram hipomagnesemia.

A comparação das características clínicas e laboratoriais dos pacientes com e sem SR está apresentada na **Tabela 2**. Pacientes com SR apresentaram idade significativamente superior àqueles sem SR, não sendo observada diferença na etnia e no gênero entre os grupos. A frequência relativa de DM não diferiu entre pacientes com e sem SR, assim como não foi observada diferença entre os grupos na média de IMC e na frequência de desnutrição. Antes do início da NP as concentrações séricas de P, Ca, K e Mg não diferiram entre pacientes com e sem SR, sendo observados valores significativamente inferiores de P e K nos três primeiros dias após início da NP nos pacientes com SR em comparação àqueles sem SR e de Mg no terceiro dia. A incidência

de óbito não diferiu entre os grupos, enquanto que o TIH foi significativamente superior nos pacientes com SR em comparação àqueles sem SR.

Na **Tabela 3** estão apresentadas as frequências relativas das alterações eletrolíticas, de hiperglicemia e hipertrigliceridemia de pacientes com e sem SR, antes e após o início da NP. Pacientes com SR apresentaram maior incidência de alterações eletrolíticas em comparação aos pacientes sem SR, enquanto que a incidência de hiperglicemia após início da NP foi superior nos pacientes sem SR, não sendo observada diferença entre os grupos na incidência de hipertrigliceridemia.

Na **Tabela 4** estão apresentadas as informações acerca da prescrição da NP em pacientes com e sem SR. A adequação da oferta calórica nas primeiras 72 horas após início da NP foi inferior a 65% na amostra total, sendo significativamente menor nos pacientes sem SR em comparação aqueles com SR. Não foi observada diferença entre os grupos no tempo de jejum prévio a NP, no tempo para atingir o alvo nutricional e na duração da NP.

Regressão Logística foi realizada para avaliar associação entre SR e TIH prolongado, com ajuste para idade e unidade de internação, sendo observado aumento na chance dos pacientes com SR permanecerem hospitalizados por período mais prolongado (> 51 dias) em comparação aos pacientes sem SR em modelo não ajustado [OR = 1,82 (IC 95% 1,05 - 3,16)] e em modelo ajustado para a idade e unidade de internação [OR = 1,95 (1,11 - 3,42)].

Quando os pacientes foram agrupados de acordo com a presença de SR e adequação calórica nas primeiras 72 horas maior ou menor do que 50%, não foi observada diferença significativa na mediana de TIH ($p = 0,160$), na frequência de internação prolongada ($p = 0,082$) ou na incidência de óbito ($p = 0,993$) entre os grupos, conforme apresentado na **Tabela 5**.

DISCUSSÃO

O presente estudo teve por objetivo avaliar a incidência de SR em pacientes com prescrição de NP e sua associação com morbimortalidade. Cerca de metade dos pacientes apresentaram risco de SR e mais de 1/3 desenvolveu SR, sendo esta condição mais comum nos pacientes internados em UTI. Foi observado aumento de 1,95 vezes na chance dos pacientes com SR permanecerem hospitalizados por período prolongado (>51 dias) em comparação aos que não tiveram SR. A associação positiva entre

presença de SR e aporte calórico recebido nas primeiras 72 horas reforça a necessidade de protocolos para progressão mais lenta da NP naqueles em risco de SR.

Cerca de metade dos pacientes incluídos no presente estudo apresentaram risco para SR, sendo o jejum prolongado o critério mais frequentemente observado. Risco para SR é pouco avaliado em estudos disponíveis na literatura. Estudo retrospectivo realizado na Austrália com 1661 pacientes clínicos e cirúrgicos admitidos no hospital durante um ano demonstrou presença de risco para SR em 9%.⁷ Nesse estudo não foram incluídos pacientes críticos, o que pode justificar a menor prevalência de risco de SR identificada quando comparado ao presente estudo, já que há uma maior predisposição do paciente crítico a jejum prolongado e o tempo de internação prévio a UTI contribuem para que o risco de SR seja maior. De fato, estudo observacional prospectivo envolvendo 181 pacientes críticos com prescrição de nutrição enteral (NE) acompanhados por sete dias demonstrou risco de SR em 51,9% da amostra.⁹ Ainda, estudo retrospectivo realizado com 57 pacientes com prescrição de NP identificou risco de SR em 40,4%.⁸

No presente estudo, mais de 1/3 dos pacientes foram diagnosticados com SR a partir da presença de hipofosfatemia, hipocalemia e/ou hipomagnesemia nas primeiras 72 horas após início da NP. Esse resultado é semelhante ao encontrado por um estudo retrospectivo que avaliou SR por meio de hipofosfatemia nas primeiras 72 horas após início da terapia nutricional e a identificou em 36,8% dos 337 pacientes críticos avaliados.¹³ Estudo longitudinal retrospectivo envolvendo 213 pacientes críticos, demonstrou hipofosfatemia após realimentação em 59% da amostra estudada.¹⁴ Em outro estudo retrospectivo realizado com 117 pacientes internados em UTI em uso de terapia nutricional enteral ou parenteral demonstrou hipofosfatemia em 52,14%, não sendo observada diferença na incidência de hipofosfatemia após início da nutrição enteral em comparação à NP.¹⁵ A maior incidência de hipofosfatemia nesses dois estudos citados pode ser justificada pelo fato de ambos terem sido realizados em UTI, e como demonstrado em nosso estudo a SR é mais frequente nos pacientes críticos em comparação aqueles de unidades de internação. Em contrapartida, em outro estudo, envolvendo mais de 10 mil pacientes hospitalizados, foi evidenciado hipofosfatemia grave (fosfato sérico < ou igual a 0,33 mmol/L) em 0,43 % dos pacientes. Essa baixa incidência de hipofosfatemia pode ser justificada pelo ponto de corte adotado que considera apenas aqueles pacientes com hipofosfatemia grave ($P < 0,3 \text{ mmol/L}$)¹⁶

Pacientes que desenvolveram SR apresentaram maior chance de permanecer mais tempo hospitalizado em comparação aos pacientes que não desenvolveram SR, embora não tenha sido observada diferença entre os grupos na incidência de óbito. De fato, a presença de SR parece ser um preditor independente de piores desfechos clínicos no paciente hospitalizado. Estudo retrospectivo envolvendo 117 pacientes críticos com prescrição de dieta enteral ou NP demonstrou maior tempo de internação na UTI [12 (3 - 68) dias] nos pacientes com SR em comparação àqueles sem SR [8,5 (3 - 41) dias)]. A taxa de mortalidade também foi maior nos pacientes com SR (83,3%) do que nos pacientes sem SR (66,7%).¹⁵ Observa-se, contudo, que a mortalidade foi superior àquela encontrada no presente estudo, o que pode justificar a associação significativa com SR. Por outro lado, estudo retrospectivo realizado com 57 pacientes internados na UTI e nas unidades de internação de um hospital de Londres, com prescrição de NP observou hipofosfatemia após início da NP em 40,4% dos pacientes, não sendo observada diferença na incidência de hipofosfatemia entre sobreviventes e não sobreviventes.⁸

No presente estudo foi observada associação positiva entre presença de SR e aporte calórico recebido nas primeiras 72 horas, embora não tenha sido observada diferença significativa nos desfechos de interesse entre pacientes com e sem SR com aporte calórico adequado ou não. Um estudo longitudinal retrospectivo, envolvendo 213 pacientes críticos, demonstrou que o tempo para início da terapia nutricional não foi um preditor da hipofosfatemia e o tempo de permanência hospitalar não diferiu entre pacientes com e sem essa complicação.¹⁴ Por outro lado, estudo retrospectivo envolvendo 337 pacientes críticos demonstrou que o risco de morte foi significativamente menor nos paciente com SR (redução de 61%) que receberam menor aporte calórico (< 50% do alvo nutricional) em comparação àqueles que receberam aporte calórico normal (de acordo com o alvo nutricional), embora os desfechos clínicos não diferiram entre os pacientes com e sem SR.¹³

Com a reintrodução da alimentação após jejum prolongado (principal fator de risco para SR identificado no presente estudo) ou em pacientes com desnutrição grave observa-se um rápido declínio da gliconeogênese e do metabolismo anaeróbio, o qual é mediado pelo rápido aumento na secreção de insulina pelas células beta-pancreáticas. A insulina estimula a movimentação de K, Mg e P para o meio intracelular, contribuindo para a redução das concentrações séricas desses íons, considerando-se que os estoques dos mesmos já se encontram depletados. A gravidade e as consequências da deficiência

dos eletrólitos variam entre os pacientes.¹⁷⁻¹⁹ A hipofosfatemia é comum, pois o fosfato é essencial para o metabolismo dos carboidratos, sendo rapidamente utilizado durante a reintrodução da alimentação, período no qual se observa uma demanda elevada de produtos fosforilados intermediários da glicólise, do ciclo de Krebs e da cadeia respiratória para formação de adenosina trifosfato (ATP) e 2,3-difosfoglicerato, com consequente redução da concentração sérica de fosfato. Esse aumento na utilização de fosfato e redução da concentração sérica podem ocasionar arritmias, tonturas, falência cardíaca e respiratória, rabdomiólise, coma e morte súbita.^{4,20} As complicações decorrentes da SR não puderam ser analisadas no presente estudo devido ao seu caráter retrospectivo.

Esse estudo tem como principal limitação o delineamento retrospectivo, com coleta de dados do prontuário e da ficha de acompanhamento dos pacientes pela equipe de Suporte Nutricional do hospital. Isso impossibilitou a avaliação da perda ponderal para identificação de pacientes com risco de SR, possivelmente subestimando o resultado encontrado no presente estudo. Além disso, a confirmação do diagnóstico de SR não pode considerar a presença de edema periférico ou sobrecarga hídrica aguda de fluidos circulantes e disfunção orgânica, incluindo insuficiência respiratória, insuficiência cardíaca e edema pulmonar, pois tais informações não estavam disponíveis em prontuário. Por outro lado, destaca-se que os dados referentes à prescrição da NP e do acompanhamento dos pacientes foram descritos em prontuário exclusivamente pela equipe de Suporte Nutricional, o que minimiza o viés de aferição.

Diante da elevada prevalência de risco para SR em pacientes com prescrição de NP, estratégias para prevenção e manejo nutricional adequado desses pacientes são necessárias, sendo imprescindível que os hospitais tenham protocolos instituídos para tal. O NICE compila recomendações para manejo nutricional de pacientes em risco de SR, dentre as quais pode-se citar a oferta calórica inicial de 5-10 cal/kg/dia e a progressão mais lenta da terapia nutricional para que o alvo nutricional seja atingido após cinco ou sete dias, aliada à reposição de eletrólitos e suplementação de tiamina.¹² Recentemente, Friedli e colaboradores propuseram um algoritmo baseado em evidência para manejo e prevenção da SR que contempla etapas para identificação, prevenção, manejo e monitoramento da SR.²¹ Em pacientes críticos, o monitoramento e tratamento da hiperglicemia é importante, bem como a contabilização das calorias provenientes do propofol quando prescrito.⁴

CONCLUSÕES

Cerca de metade dos pacientes apresentaram risco de SR e mais de 1/3 desenvolveu SR, sendo esta condição mais comum nos pacientes internados em UTI. Foi observado aumento de 1,95 vezes na chance dos pacientes com SR permanecerem hospitalizados por período prolongado (>51 dias) em comparação aos que não tiveram SR. A associação positiva entre presença de SR e aporte calórico recebido pelos pacientes nas primeiras 72 horas reforça a necessidade de protocolos para progressão mais lenta da terapia nutricional naqueles em risco de SR.

REFERÊNCIAS

1. Boateng AA, Sriram K, Meguid MM, Crook M. Refeeding syndrome: Treatment considerations based on collective analysis of literature case reports. *Nutrition* 2010; 26:156-167.
2. Mehanna HM, Moledina J, Travis J. Refeeding syndrome: what it is, and how to prevent and treat it. *BMJ* 2008; 336:1495-1498.
3. Acosta EJ, Gomez-Tello V, Ruiz SS. Nutritional assessment of the severely ill patient. *Nutr Hosp.* 2005; 20 (2): 5-8.
4. Boot R, Koekkoek KWAC, van Zanten ARH. Refeeding syndrome: relevance for the critically ill patient. *Curr Opin Crit Care* 2018, 24:000-000.
5. Rio A, Whelan K, Goff L, Reidlinger DP, Smeeton N. Occurrence of refeeding syndrome in adults started on artificial nutrition support: prospective cohort study. *BMJ Open.* 2013.11;3(1). pii: e002173.
6. Friedli N, Stanga Z, Sobotka L, Culkin A, Kondrup J, Laviano A, et al. Revisiting the refeeding syndrome: Results of a systematic review. *Nutrition.* 2017;35:151-160.
7. Owers EL, Reeves AL, Ko SY, Ellis AK, Huxtable SL, Noble SA, et al. Rates of adult acute inpatients documented as at risk of refeeding syndrome by dietitians. *Clin Nutr.* 2015; 34 (1):134-139.
8. Fung EC, Wickramasinghe SR, Pantelli JV, Crook MA,. Hypophosphataemia an parenteral nutrition: biochemical monitoring, incidence and outcomes. *Br J Biomed Sci.* 2017;74(1):48-51.
9. López MTF, Márquez AMG, Vázquez LC, Urrutia SA, Alonso MLB, Luis MTR. Incidencia de hipofosfatemia en pacientes ingresados no críticos con nutrición enteral. *Nutr Hosp.* 2017; 34(4):761-766.
10. Viana L.A, Burgos MGPA, Silva RA. Refeeding syndrome: clinical and nutritional relevance. *Arq Bras Cir Dig.*2012; 25 (1):56-59.
11. Crook MA. Refeeding syndrome: problems with definition and management. *Nutrition.* 2014; 30 (11-12): 1448-1455.
12. NICE. Nutrition support for adults: oral nutrition support, enteral tube feeding and parenteral Nutrition. Acessado em 21/11/2018. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg32/chapter/1-Guidance#screening-for-malnutrition-and-the-risk-of-malnutrition-in-hospital-and-the-community>.

13. Olthof LE, Koekkoek WACK, van Setten C, Kars JCN, van Blokland D, van Zanten ARH. Impact of caloric intake in critically ill patients with, and without, refeeding syndrome: A retrospective study. *Clin Nutr.* 2018;37(5):1609-1617.
14. Fuentes E. Hypophosphatemia in Enterally Fed Patients in the Surgical Intensive Care Unit. *Nutri Clin Pract.* 2017;32 (2): 252-257.
15. Coskun R. Refeeding hypophosphatemia: a potentially fatal danger in the intensive care unit. *Turk J Medi Sci.* 2014; 44 (3): 369-74.
16. Camp MA, Allon M. Severe hypophosphatemia in hospitalized patients. *Miner Electrolyte Metab.* 1990;16(6): 365-368.
17. Khan LUR, Ahmed J, Khan S, MacFie J. Refeeding Syndrome: A Literature Review. *Gastroenterol Res Pract.* 2011;2011. pii: 410971.
18. Kraft MD1, Btaiche IF, Sacks GS. Review of the refeeding syndrome. *Nutr Clin Pract.* 2005;20(6):625-33
19. Stanga Z, Brunner A, Leuenberger M, Grimble RF, Shenkin A, Allison SP, Lobo DN. Nutrition in clinical practice-the refeeding syndrome: illustrative cases and guidelines for prevention and treatment. *European Journal of Clinical Nutrition.* 2008; 62(6):687-694.
20. Marinella MA. Refeeding syndrome and hypophosphatemia. *J Intensive Care Med.* 2005;20(3):155-9.
21. Friedli N, Stanga Z, Culkin A, Crook M, Laviano A, Sobotka et al. Management and prevetion of refeeding syndrome in medical inpatients: An evidence-based and consensus-supported algorithm. *Nutrition.* 2018;47:13-20.

Tabela 1. Critérios para a determinação de risco para a Síndrome de Realimentação

Pelo menos um dos seguintes critérios:	Pelo menos dois dos seguintes critérios:
IMC inferior a 16 Kg/m ²	IMC inferior a 18 kg/m ²
Ingestão alimentar mínima ou insuficiente por mais de 10 dias	Ingestão alimentar mínima ou insuficiente por mais de 5 dias
Baixas concentrações séricas de fósforo, potássio ou magnésio, previamente à reintrodução da alimentação.	Histórico de uso abusivo de álcool ou outras drogas. História de abuso de álcool ou drogas, incluindo insulina, quimioterapia, antiácidos e diuréticos.

Fonte: Adaptado de NICE.¹²

Tabela 2: Características clínicas e laboratoriais dos pacientes de acordo com a presença de Síndrome de Realimentação

Característica	Com SR (n=86)	Sem SR (n=148)	P
Idade (anos)	59,6 ± 14,8	54,8 ± 15,6	0,023 ¹
Etnia			0,648 ³
Branca	73 (84,9)	131 (88,5)	
Etilista			0,039 ³
Não	67(77,9)	131 (88,5)*	
Sim, atual	11 (12,8)*	7 (4,7)	
Sim, ex	8 (9,3)	8 (5,4)	
DM	7(8,1)	15(10,1)	0,803 ³
Paciente oncológico	51 (59,3)	82 (55,4)	0,657 ³
IMC (kg/m ²)	24,4 ± 5,0	23,9 ± 6,6	0,567 ¹
Classificação IMC			0,155 ³
Desnutrição	73 (90,1)	117 (81,2)	
Eutrofia	5 (6,2)	12 (8,3)	
Sobrepeso/obesidade	3 (3,7)	15 (10,4)	
Desnutrição no início da NP	44 (57,1)	82 (59,9)	0,809 ³
Unidade de início de NP			0,030 ³
UTI	58 (67,4)	77 (52,0)	
Enfermaria	28 (32,6)	71 (48,0)	
Cálcio 24h pós NP (mg/dL)	7,4 ± 0,9	7,8 ± 0,7	0,059 ¹
Cálcio 48h pós NP (mg/dL)	7,5 ± 1,1	7,7 ± 0,9	0,379 ¹
Cálcio 72h pós NP (mg/dL)	7,7 ± 1,4	7,8 ± 1,2	0,753 ¹
Cálcio pré NP (mg/dL)	7,5 ± 1,3	7,7 ± 0,9	0,244 ¹
Potássio pré NP (mg/dl)	3,9 ± 0,6	4,0 ± 0,7	0,168 ¹
Potássio 24h pós NP (mg/dl)	3,7 ± 0,6	4,0 ± 0,8	0,001 ¹
Potássio 48h pós NP (mg/dl)	3,6 ± 0,6	4,1 ± 0,8	<0,001 ¹
Potássio 72h pós NP (mg/dl)	3,5 ± 0,6	4,0 ± 0,7	<0,001 ¹
Magnésio pré NP (mg/dl)	2,0 ± 0,4	2,0 ± 0,4	0,863 ¹
Magnésio 24h pós NP (mg/dl)	2,0 ± 0,4	2,1 ± 0,4	0,227 ¹
Magnésio 48h pós NP (mg/dl)	2,0 ± 0,4	2,1 ± 0,3	0,058 ¹
Magnésio 72h pós NP (mg/dl)	2,0 ± 0,4	2,1 ± 0,3	0,017 ¹
Fósforo pré NP (mg/dl)	3,3 ± 1,1	3,3 ± 1,2	0,998 ¹
Fósforo 24h pós NP (mg/dl)	2,8 ± 0,8	3,4 ± 1,3	0,001 ¹
Fósforo 48h pós NP (mg/dl)	2,8 ± 1,0	3,3 ± 1,1	0,004 ¹
Fósforo 72h pós NP (mg/dl)	2,8 ± 0,9	3,3 ± 1,2	0,008 ¹
TG antes	141 (102,3-244,3)	145 (105-198)	0,814 ²
TG depois	183 (134-265)	188 (135,5-250,5)	0,724 ²
Glicemia pré NP	138,2 ± 68,5	137,4 ± 80,3	0,954 ¹
Glicemia pós NP	122,3 ± 56,4	141,6 ± 58,7	0,053 ¹
Com risco SR	37 (43,0)	75 (51,0)	0,297 ³
Tiamina	5 (5,8)	12 (8,1)	0,696 ³
Infecção CVC	32 (37,6)	62 (42,8)	0,534 ³
Insulinoterapia	41 (47,7)	60 (40,5)	0,355 ³
TIH (dias)	56 (35,5-105,5)	46 (30-72,8)	0,030 ²
Óbito	36 (41,9)	59 (39,9)	0,872 ³

Abreviaturas: SR= síndrome de realimentação; DM = diabetes melito; IMC=Índice de massa corporal; Ca=Cálcio; K=Potássio; Mg=Magnésio; P=Fósforo; TG=Triglicerídeos; TIH = tempo de internação hospitalar. ¹ Teste t-student, ² Teste de Mann-Whitney, ³ Teste Qui-quadrado.

Dados apresentados por média ± desvio padrão, mediana (P25-P75) ou n (%).

Tabela 3: Alterações eletrolíticas, de hiperglicemia e hipertrigliceridemia dos pacientes de acordo com a presença de Síndrome de Realimentação

Alteração	Com SR (n=86)	Sem SR (n=148)	P ¹
Hiperglicemia			0,039
Não	17 (28,3)	17 (18,5)	
antes do início da NP	41 (68,3)	61 (66,3)	
depois de iniciar a NP	2 (3,3)	14 (15,2)	
Hipertrigliceridemia			0,067
Não	75 (89,3)	137 (93,8)	
antes do início da NP	7 (8,3)	3 (2,1)	
depois de iniciar a NP	2 (2,4)	6 (4,1)	
Hipocalcemia			<0,001
Não	8 (13,1)	21 (26,6)	
antes do início da NP	40 (65,6)	58 (73,4)	
depois de iniciar a NP	13 (21,3)	0 (0,0)	
Hipocalemia			<0,001
Não	30 (34,9)	113 (76,9)	
antes do início da NP	17 (19,8)	34 (23,1)	
depois de iniciar a NP	39 (45,3)	0 (0,0)	
Hipofosfatemia			<0,001
Não	28 (35,4)	84 (76,4)	
antes do início da NP	12 (15,2)	26 (23,6)	
depois de iniciar a NP	39 (49,4)	0 (0,0)	
Hipomagnesemia			<0,001
Não	56 (65,1)	117 (80,7)	
antes do início da NP	11 (12,8)	28 (19,3)	
depois de iniciar a NP	19 (22,1)	0 (0,0)	

Abreviaturas: SR = Síndrome de Realimentação. NP = nutrição parenteral. ¹ Teste Qui-Quadrado. Dados apresentados em n(%).

Tabela 4: Características da terapia nutricional parenteral em pacientes com e sem Síndrome de Realimentação

Variáveis	Com SR (n=86)	Sem SR (n=148)	P
TIH pré NP (dias)	16 (7,8-34)	14 (7-27)	0,252 ¹
Tempo de jejum pré NP (dias)	3 (0-5,3) 5 (4-7)	2 (0-5) 5 (4-6)	0,277 ¹ 0,428 ¹
Tempo para atingir alvo nutricional (dias)	18 (11-31,3) 60,9 ± 19,5	16 (8-25,5) 4,8 ± 13,5	0,165 ¹ 0,012 ²
Duração da NP (dias)			
Adequação calórica em 24 horas pós NP	52,9 ± 14,5	48,3 ± 11,4	0,013 ²
Adequação calórica em 48 horas pós NP	61,0 ± 22,5	54,3 ± 15,5	0,016 ²
Adequação calórica em 72 horas pós NP	68,7 ± 26,6	62,4 ± 19,6	0,056 ²
Adequação em 72h >50%	55 (64,0)	83 (57,6)	0,420 ³
Jejum			0,603 ³
< 5 dias	58 (73,4)	103 (78,6)	
5 – 10 dias	19 (24,1)	24 (18,3)	
> 10 dias	2 (2,5)	4 (3,1)	
Tempo para alcançar o alvo nutricional			0,544 ³
< 72 horas	29 (36,7)	57 (41,9)	
> 72 horas	50 (63,3)	79 (58,1)	
Via Inicial			
VO	37 (43,5)	71 (48,6)	0,834 ³
VO+NE	15 (17,6)	27 (18,5)	
NE	18 (21,2)	26 (17,8)	
Nenhuma	15 (17,6)	22 (15,1)	

Abreviaturas: SR = síndrome de realimentação. TIH = tempo de internação hospitalar. NP = nutrição parenteral. VO = via oral. NE = nutrição enteral. ¹ Teste Mann-Whitney. ² Teste t de Student. ³ Teste Qui-quadrado. Dados apresentados em média ± desvio padrão, mediana (P25 - P75) ou n (%).

Tabela 5: Desfechos clínicos em pacientes de acordo com a presença de síndrome de realimentação e adequação calórica

Desfechos	Adequação 72<50% e Sem SR (n=61)	Adequação 72>50% e Sem SR (n=83)	Adequação 72<50% e Com SR (n=31)	Adequação 72>50% e Com SR (n=55)	P
TIH	45 (30,5-86,5)	47 (30-70)	52 (29-105)	57 (38-107)	0,160 ¹
Internação > 51dias	27 (44,3)	38 (45,8)	16 (51,6)	36 (65,5)	0,085 ²
Óbito	24 (39,3)	34 (41,0)	13 (41,9)	23 (41,8)	0,993 ²

Abreviatura: SR = síndrome de realimentação. TIH=Tempo de Internação Hospitalar. ¹ Teste de Man-Whitney. ² Teste Qui-Quadrado. Dados apresentados em mediana (P25 - P75) ou n (%).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo teve por objetivo avaliar a incidência de SR em pacientes com prescrição de NP e sua associação com morbimortalidade. Cerca de metade dos pacientes apresentaram risco de SR e mais de 1/3 desenvolveu SR, sendo esta condição mais comum nos pacientes internados em UTI.

Foi observado aumento de 1,95 vezes na chance dos pacientes com SR permanecerem hospitalizados por período prolongado (>51 dias) em comparação aos que não tiveram SR, não sendo observada diferença na incidência de óbito entre os grupos. De fato, a associação entre SR e óbito na literatura ela ainda é controversa.

A associação positiva entre presença de SR e aporte calórico recebido nas primeiras 72 horas reforça a necessidade de protocolos para progressão mais lenta da NP naqueles em risco de SR, embora não tenha sido observada diferença significativa na incidência de desfechos clínicos em pacientes com ou sem SR com adequação calórica superior ou inferior a 50%.

Considerando-se a elevada prevalência de risco para SR em pacientes candidatos a iniciar NP durante a hospitalização, bem como a elevada incidência dessa complicação após início da NP nos pacientes desse estudo, está sendo elaborado um protocolo contendo um fluxograma de como identificar precocemente esses pacientes para que a prevenção da SR possa ser otimizada. Além disso, o protocolo contempla aspectos para manejo e monitoramento dos pacientes com risco e/ou SR. A intenção é que esse protocolo possa ser implementado junto a Equipe de Terapia Nutricional do Hospital Nossa Senhora da Conceição e às demais equipes responsáveis pelo acompanhamento de pacientes com prescrição de NP. Como perspectiva futura pretende-se reavaliar o risco de SR e a incidência dessa complicação para avaliação do impacto do protocolo instituído.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Boateng AA, Sriram K, Meguid MM, Crook M. Refeeding syndrome: Treatment considerations based on collective analysis of literature case reports. *Nutrition* 2010; 26:156-167.
2. Mehanna HM, Moledina J, Travis J. Refeeding syndrome: what it is, and how to prevent and treat it. *BMJ* 2008; 336:1495-1498.
3. Acosta EJ, Gomez-Tello V, Ruiz SS. Nutritional assessment of the severely ill patient. *Nutr Hosp*. 2005; 20 (2): 5-8.
4. Owers EL, Reeves AL, Ko SY, Ellis AK, Huxtable SL, Noble SA, et al. Rates of adult acute inpatients documented as at risk of refeeding syndrome by dietitians. *Clin Nutr*. 2015; 34 (1):134-139.
5. Olthof LE, Koekkoek WACK, van Setten C, Kars JCN, van Blokland D, van Zanten ARH. Impact of caloric intake in critically ill patients with and without, refeeding syndrome: a retrospective study. *Clin Nutr*. 2018;37(5):1609-1617
6. Fung EC, Wickramasinghe SR, Pantelli JV, Crook MA,. Hypophosphataemia an parenteral nutrition: biochemical monitoring, incidence and outcomes. *Br J Biomed Sci*. 2017;74(1):48-51.
7. Fuentes E. Hypophosphatemia in Enterally Fed Patients in the Surgical Intensive Care Unit. *Nutri Clin Pract*. 2017;32 (2): 252-257.
8. Brasil. Portaria nº 272, de 8 de abril de 1998. Ministério da saúde. Brasília; DOU 1998. Acessado em 22/11/2018. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/svs1/1998/prt0272_08_04_1998.html
- 9 American Society for Parenteral and Enteral Nutrition, Board of Directors. Nutrition Support Dietitians Standards. ASPEN; NCP. 2000; 15(1):53-59.
10. Waitzberg DL. A difference must make a difference. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*.2010; 34(6): 604-605.
11. Cederholm MT, Barazzoni R, Austin P, Ballmer P, Biolo G, Bischoff SC. et al. ESPEN Guidelines on definitions and terminology or clinical nutrition. *Clinical Nutrition*. 2017; 36: 49-64.
12. Pittiruti M, Hamilton H, Biffi R, MacFie J, Pertkiewicz M. ESPEN Guidelines on parenteral nutrition: central venous catheters (access, care, diagnosis and therapy of complications). *Clinical Nutrition*. 2009; 28(4): 365–377.

- 13 McMahon M, Nystrom E, Braunschweig C, Miles J, Compher C. A.S.P.E.N. Clinical guidelines: nutrition support of adult patients with hyperglycemia. *Journal Parenter Enteral Nutr.* 2013; 37(1):23-36.
- 14 Hartl WH, Jauch KW, Parhofer K, Rittler P. Complications and monitoring – guidelines on parenteral nutrition. *Ger Med Sci.* 2009;7:Doc17. doi: 10.3205/000076.
15. Matsuba CST, Ciosak SI, Serpa LF, Poltronieri M, Oliseski MS. SBNPE: Sociedade Brasileira de Nutrição Parenteral e Enteral; ABN: Associação Brasileira de Nutrologia. Projeto Diretrizes. *Terapia Nutricional: Administração e Monitoramento.* 2001; 47:138-142.
16. Rio A, Whelan K, Goff L, Reidlinger DP, Smeeton N. Occurrence of refeeding syndrome in adults started on artificial nutrition support: prospective cohort study. *BMJ Open* 2013; 3: e002173.
17. Crook MA, Hally V, Panteli JV. The importance of the refeeding syndrome. *Nutrition* 2001; 17(7-8): 632-637.
18. Camp MA, Allon M. Severe hypophosphatemia in hospitalized patients. *Miner Electrolyte Metab.* 1990;16 (6): 365-368.
19. Marik PE, Bedigian MK. Redeeding Hypophosphatemia in critically ill patients in an intensive care unit. A prospective study. *Arch Surg.* 1996;131(10): 1043-1047.
20. Hoffmann M, Zemlin AE, Meyer WP, Erasmus RT. Hypophosphataemia at a Large Academic Hospital in South Africa” *Journal of Clinical Pathology.* 2008; 61(10):1104-1107.
21. Viana L.A, Burgos MGPA, Silva RA. Refeeding syndrome: clinical and nutritional relevance. *Arq Bras Cir Dig.* 2012; 25(1): 56-59.
22. Crook MA. Refeeding syndrome: problems with definition and management. *Nutrition.* 2014;30(11-12):1448-1455.
23. Pucci ND, Fontes B, Poggetti RS. Avaliação de um esquema de realimentação utilizado após 43 dias de jejum voluntário. *Rev. Nutr.* 2008; 21 (5): 503-512.
24. Silva JWM. Síndrome de Realimentação. *International Journal of Nutrology.* 2013;6 (1):28-35.
25. Temprano Ferreras JL, Bretón Lesmes I, de la Cuerda Compés C, Cambor Alvarez M, Zugasti Murillo A, García Peris P. Refeeding syndrome. A review. *Rev Clin Esp.* 2005; 205 (2): 79-86.
26. Fung AT; Rimmer J. Hypophosphataemia secondary to oral refeeding syndrome in a patient with long-term alcohol misuse. *Med J Aust.* 2005; 183(6): 324-326.

27. Ladage, E. Refeeding syndrome. *ORL Head Neck Nurs.*2003; 21(3):18-20.
28. Coskun R.Ramazan, Gundogan K, Baldane S, Guven M, Sungur M. Refeeding hypophosphatemia: a potentially fatal danger in the intensive care unit. *Turk J Medi Sci.* 2014; 44 (3): 369 - 74.
29. Khan LUR, Ahmed J, Khan S, MacFie J. Refeeding Syndrome: A Literature Review. *Gastroenterology Research and Practice.* 2011. Article ID 410971, 6 pages doi:10.1155/2011/410971.
30. NICE. Nutrition support for adults: oral nutrition support, enteral tube feeding and parenteral Nutrition. Acessado em 21/11/2018. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg32/chapter/1-Guidance#screening-for-malnutrition-and-the-risk-of-malnutrition-in-hospital-and-the-community>.
- 31.Boot R, Koekkoek KWAC, van Zanten ARH. Refeeding syndrome: relevance for the critically ill patient. *Curr Opin Crit Care.*2018; 24 (4):1-6.
32. Friedli N, Stanga Z, Culkin A, Crook M, Laviano A, Sobotka et al. Management and prevetion of refeeding syndrome in medical inpatients: An evidence-based and consensus-supported algoritthm. *Nutrition.* 2018;47:13-20.



HOSPITAL N. S. DA CONCEIÇÃO S.A.
Av. Francisco Trein, 596
CEP 91350-200 - Porto Alegre - RS
Fone: 3357.2000
CNPJ: 92.787.118/0001-20

HOSPITAL DA CRIANÇA CONCEIÇÃO
(Unidade Pediátrica do Hospital Nossa
Senhora da Conceição S.A.)

HOSPITAL CRISTO REDENTOR S.A.
Rua Domingos Rubião, 20
CEP 91540-000 - Porto Alegre - RS
Fone: 3357.4100
CNPJ: 92.787.126/0001-76

HOSPITAL FEMINA S.A.
Rua Mostardelo, 17
CEP 91430-901 - Porto Alegre - RS
Fone: 3314.5200
CNPJ: 92.693.134/0001-53



Vinculados ao Ministério da Saúde - Decreto nº 99.244/90

O Comitê de Ética em Pesquisa do Grupo Hospitalar Conceição (CEP/GHC), que é reconhecido pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)/MS desde 31/10/1997, pelo Office For Human Research Protections (OHRP)/USDHHS, como Institutional Review Board (IRB0001105) e pelo FWA - Federalwide Assurance (FWA 00000378) em 21 de fevereiro de 2018, em reunião ordinária avaliou o seguinte projeto de pesquisa:

Projeto: 18017

Versão do Projeto:

Versão do TCLE:

Pesquisadores:

ANA PAULA CORREIA MEIRA
FLÁVIA MORAES SILVA

Título: Síndrome de realimentação em pacientes com prescrição de nutrição parenteral em um hospital público e associação com desfechos clínicos.

Documentação: Aprovada

Aspectos Metodológicos: Adequados

Aspectos Éticos: Adequados

Parecer final: Este projeto de pesquisa, bem como o(s) Termo(s) de Consentimento Livre e Esclarecido (se aplicável), por estar de acordo com as Diretrizes e Normas Internacionais e Nacionais e complementares do Conselho Nacional de Saúde, especialmente a Resolução 466/12, obteve o parecer de APROVADO(S) neste CEP.

O Pesquisador responsável deve encaminhar dentro dos prazos estipulados, o(s) relatório(s) parcial(ais) e/ou final ao Comitê de ética em Pesquisa do GHC e o Centro de Resultados onde foi desenvolvida a pesquisa.

Porto Alegre, 21 de fevereiro de 2018.


ROSA MARIA LEVANDOVSKI
Coordenadora adjunta do CEP-GHC