



Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação: Ciências em Gastroenterologia e

Hepatologia

Dissertação de Mestrado

Incidência de Síndrome de Realimentação em pacientes com

Terapia Nutricional Parenteral Total em um hospital de Porto

Alegre.

Karina de Vargas Cony

Orientador: Dr. Carlos Fernando de Magalhães Francesconi

Porto Alegre, 2019

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação: Ciências em Gastroenterologia e
Hepatologia
Dissertação de Mestrado

Incidência de Síndrome de Realimentação em pacientes com Terapia
Nutricional Parenteral Total em um hospital de Porto Alegre.

Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-Graduação Ciências em
Gastroenterologia e Hepatologia da
Faculdade de Medicina da Universidade
Federal do Rio Grande do Sul como
requisito parcial para obtenção do título de
Mestre em Ciências em Gastroenterologia e
Hepatologia.

KARINA DE VARGAS CONY

Orientador: Dr. Carlos Fernando de Magalhães Francesconi

Porto Alegre, 2019

CIP - Catalogação na Publicação

de Vargas Cony, Karina
Incidência de Síndrome de Realimentação em
pacientes com Terapia Nutricional Parenteral Total em
um hospital de Porto Alegre. / Karina de Vargas Cony.
-- 2019.
54 f.
Orientador: Carlos Fernando de Magalhães
Francesconi.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Ciências em Gastroenterologia e
Hepatologia, Porto Alegre, BR-RS, 2019.

1. Síndrome de Realimentação. 2. Nutrição
Parenteral Total. 3. Hipofosfatemia de Realimentação.
I. de Magalhães Francesconi, Carlos Fernando, orient.
II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Dedico este trabalho a minha família pela compreensão e apoio incondicional e ao meu orientador pelos ensinamentos e confiança.

AGRADECIMENTOS

Agradeço:

A minha família e amigos pelo apoio incondicional, compreensão e confiança depositada para essa etapa importante da minha trajetória profissional;

Ao meu orientador Dr. Carlos Fernando de Magalhães Francesconi pela oportunidade, confiança e ensinamentos que levarei para toda vida;

Aos professores e funcionários do Programa de Pós-Graduação: Ciências em Gastroenterologia e Hepatologia, pois foram essenciais na minha formação;

Aos amigos e colegas que contribuíram para minha bagagem de conhecimento, com trocas de experiências e discussões;

À banca examinadora pela disponibilidade e conhecimento.

SUMÁRIO

RESUMO.....	1
ABSTRACT	2
LISTA DE ABREVEATURA.....	4
LISTA DE TABELAS	5
1. INTRODUÇÃO	6
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	8
2.1 Terapia Nutricional Parenteral.....	8
2.2 Resposta Metabólica ao Jejum	13
2.3 Resposta Metabólica ao Estado Alimentado.....	14
2.4 Síndrome de Realimentação	18
2.4.1 Contexto Histórico	18
2.4.2 Definição	20
2.4.3 Fisiopatologia	21
2.4.4 Epidemiologia	22
2.4.5 Fatores de Risco	24
2.4.6 Desfechos Clínicos.....	25
2.4.7 Manejo Clínico.....	26
3. JUSTIFICATIVA	28
4. QUESTÃO DE PESQUISA.....	28
5. HIPÓTESE	28
6. OBJETIVOS	29
6.1 Objetivo Geral	29
6.2 Objetivos Específicos	29
7. ARTIGO CIENTÍFICO	30
REFERÊNCIAS.....	46
8. CONCLUSÃO.....	47
9. PERSPECTIVAS.....	48
REFERÊNCIAS.....	49
APÊNDICES.....	53
APÊNDICE 1. FORMULÁRIO PARA COLETA DE DADOS.....	53
APÊNDICES 2. TERMO DE COMPROMISSO UTILIZAÇÃO DE DADO.....	54

RESUMO

Introdução: A Síndrome de Realimentação ocorre com a reintrodução da alimentação após grandes períodos de jejum ou em indivíduos gravemente desnutridos. O desenvolvimento desta condição não é raro, mas é negligenciado na maioria dos casos. **Objetivo:** Identificar a incidência com que ocorre a síndrome de realimentação nos pacientes hospitalizados em uso de nutrição parenteral total e fatores de risco que podem estar associados a esta condição. **Materiais e Métodos:** Estudo de coorte, observacional, retrospectivo e prospectivo. Foi calculado o tamanho da amostra resultando em 97 pacientes. A coleta foi realizada no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, no período 2015 a 2018. Os dados foram coletados de forma consecutiva a partir do prontuário eletrônico. Foram incluídos todos os indivíduos internados, maiores de 18 anos que tiveram prescrição médica de Nutrição Parenteral Total e foram excluídos do estudo, pacientes com cetoacidose diabética; em terapia renal substitutiva ou doença renal crônica com taxa de filtração glomerular < 30 mL/min; com acidose metabólica grave ou qualquer doença que pudesse afetar os níveis séricos de fósforo. Para o diagnóstico de síndrome de realimentação considerado foi a redução dos níveis séricos de fósforo de no mínimo 0,5mg/dL abaixo do nível sérico de 2,0mg/dL, juntamente com a redução abaixo dos níveis séricos normais de potássio e/ou magnésio. A análise dos dados foi feita através do SPSS versão 20.0. Foi considerado um nível de significância de 5% para as comparações estabelecidas. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto de Alegre (número 17-0313). **Resultados:** Foram coletados os dados de 108 pacientes. A incidência de síndrome de realimentação na nossa amostra foi de 43,3% (42 pacientes). Os fatores associados positivamente à síndrome foram uso de nutrição parenteral padrão ($p < 0,01$), idade avançada (média de 62,8 versus 55,1) anos ($p = 0,013$) e a quantidade de calorias totais administradas que foram 25,6kcal/kg/dia contra 23,6kcal/kg/dia para os pacientes com e sem a síndrome respectivamente ($p < 0,01$). **Conclusão:** A incidência de síndrome de realimentação em indivíduos que utilizam nutrição parenteral total é elevada. A oferta de calorias totais em maior quantidade na primeira semana de terapia nutricional, a ausência de eletrólitos na solução de

nutrição parenteral e a média maior de idade foram fatores associados ao surgimento da síndrome de realimentação.

Palavras-chaves: Síndrome de realimentação, hipofosfatemia de realimentação, alterações eletrolíticas, nutrição parenteral.

ABSTRACT

Background: Refeeding syndrome occurs with the reintroduction of feeding after large periods of fasting or in severely malnourished individuals. The development of this condition is not uncommon, but is neglected in most cases. **Objective:** To identify the incidence of refeeding syndrome in hospitalized patients using total parenteral nutrition and risk factors that may be associated with this condition. **Methods:** Observational, retrospective and prospective cohort study. The sample size was calculated in 97 patients. Data collection was performed at the Hospital de Clínicas of Porto Alegre from 2015 to 2018. Data was consecutively collected from the electronic medical record. Inclusion criteria were: all hospitalized patients age ≥ 18 y who had a medical prescription of Total Parenteral Nutrition. Patients excluded from the study were those with diabetic ketoacidosis; in renal replacement therapy or with chronic kidney disease with glomerular filtration rate < 30 mL/min; with severe metabolic acidosis; or with any disease that could affect serum phosphorus levels. The diagnosis of refeeding syndrome considered was the reduction of serum phosphorus levels of at least 0.5 mg / dL below the serum level of 2.0 mg / dL, together with the reduction below normal serum potassium and / or magnesium levels. Data analysis was conducted using SPSS version 20.0. A significance level of 5% was considered for the established comparisons. The project was approved by the Research Ethics Committee of the Hospital de Clínicas of Porto de Alegre (number 17-0313). **Results:** Data was collected from 108 patients. The incidence of refeeding syndrome in our sample was of 43,4% (42 patients). The use of standard parenteral nutrition ($p < 0.01$), advanced age (mean of 62.8 versus 55.1) years ($p = 0.013$) and the total amount of calories administered [25.6 kcal / kg / day versus 23.6 kcal / kg / day for patients with and without the syndrome respectively ($p < 0.01$)] were factors positively associated with refeeding syndrome. **Conclusion:** The

incidence of refeeding syndrome in individuals using total parenteral nutrition is high. The higher supply of total calories in the first week of nutritional therapy, the absence of electrolytes in the parenteral nutrition solution and a greater mean age were factors associated with the onset of the refeeding syndrome.

Key words: Realimentation syndrome, realimentation hypophosphatemia, electrolyte imbalance, parenteral nutrition.

LISTA DE ABREVIATURAS

ATP – Trifosfato de Adenosina

ADA – American Diabetes Association

ASPEN – American Society for Parenteral and Enteral Nutrition

EMTN – Equipe Multiprofissional de Terapia Nutricional

ESPEN - European Society for Clinical Nutrition end Metabolism

DRIS - Dietary Reference Intakes

HCPA – Hospital de Clínicas de Porto Alegre

IMC – Índice de Massa Corporal

NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence

NP – Nutrição Parenteral

NPT – Nutrição Parenteral Total

OMS – Organização Mundial da Saúde

SR – Síndrome de Realimentação

TGI – Trato Gastrintestinal

TN – Terapia Nutricional

TNP – Terapia Nutricional Parenteral

UTI – Unidade de Terapia Intensiva

VET – Valor Energético Total

VM – Ventilação Mecânica

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Critérios para identificação de pacientes em risco de SR.

Tabela 2. Tabela descritiva das características da amostra.

Tabela 3. Tabela das características nutricionais dos pacientes.

Tabela 4. Tabela comparativa de pacientes com e sem SR.

Tabela 5. Tabela da análise de Regressão de Poisson para a presença SR.

1. INTRODUÇÃO

A Síndrome de Realimentação (SR) é uma condição que ocorre com a reintrodução da alimentação após grandes períodos de jejum ou em indivíduos gravemente desnutridos¹. É caracterizada por um desequilíbrio hidroeletrólítico cujo principal biomarcador é o surgimento de hipofosfatemia logo após o início da alimentação que pode ser por via oral, enteral ou parenteral². O desenvolvimento desta condição não é raro, mas é frequentemente negligenciado³. Sua incidência varia acentuadamente podendo chegar de 0% até 80%⁴. Essa discrepância se deve principalmente a falta de uma definição universal para a síndrome e também varia conforme o tipo de população e local estudado. No Brasil, não há dados sobre a incidência da SR até o momento, sendo que os estudos existentes compreendem apenas relatos de caso ou trabalhos de revisão.

A detecção de pacientes com risco de desenvolver a síndrome de realimentação é essencial para o tratamento clínico e nutricional adequados. O *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*⁵ estabelece critérios de risco para o desenvolvimento da SR apresentado na Tabela 1. O manejo nutricional para a prevenção da SR, ainda é controverso. Existem recomendações de realizar restrição calórica no início da terapia nutricional de até 25% da meta nutricional⁶ e outras que recomendam que a terapia nutricional pode ser mais agressiva ao atingir a meta nutricional desde que haja correção dos distúrbios eletrólíticos⁷.

A SR e sua associação com desfechos clínicos são controversas. Alguns estudos associam esta condição com alto risco de morbidade e mortalidade^{7,8}, complicações como distúrbios eletrólíticos, cardíacos e pulmonares⁹ e maior permanência hospitalar^{10,8}. Já outros não encontraram associação entre os

pacientes que apresentaram síndrome de realimentação e maior tempo de internação hospitalar, dias em Ventilação Mecânica (VM) e mortalidade¹¹.

O objetivo do nosso estudo é identificar a incidência com que ocorre a síndrome de realimentação nos pacientes hospitalizados em uso de NPT e fatores clínicos e nutricionais que podem estar associados a esta condição, bem como manejo nutricional e desfechos clínicos.

Tabela 1. Critérios para identificação de pacientes em risco de síndrome de realimentação

Fatores de risco maiores	Fatores de risco menores
IMC < 16kg/m ²	IMC < 18,5kg/m ²
Perda não intencional de peso > 15% em 3 a 6 meses	Perda não intencional de peso > 10% em 3 a 6 meses
Nenhuma ou pouca ingestão de nutrientes nos últimos 10 dias	Nenhuma ou pouca ingestão de nutrientes nos últimos 5 dias
Níveis baixos de potássio, fósforo e magnésio antes de iniciar a TN.	Uso crônico de medicamentos (insulina, diuréticos e antiácidos) e álcool.

IMC: Índice de Massa Corporal; TN: Terapia Nutricional.

Fonte: Adaptado de Hiesmayr, 2012.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Terapia Nutricional Parenteral (TNP)

A Nutrição Parenteral (NP) é caracterizada como uma solução ou emulsão composta por macronutrientes (carboidratos, lipídeos e proteínas) e micronutrientes (vitaminas e minerais), estéril e apirogênica, acondicionada em recipiente de vidro ou plástico, administrada via endovenosa em pacientes desnutridos ou não e/ou nos casos em que há impossibilidade da utilização do trato gastrointestinal (TGI) e ainda quando há incapacidade de atingir as necessidades nutricionais de um indivíduo pela via digestiva, em regime hospitalar, ambulatorial ou domiciliar, visado à síntese ou à manutenção de tecidos, órgãos e sistemas¹². A TNP representa um conjunto de procedimentos terapêuticos para manutenção ou recuperação do estado nutricional do paciente por meio de NP¹². Exige capacitação de uma equipe multiprofissional para a garantia da sua eficácia e segurança. Ela abrange, obrigatoriamente, as seguintes etapas: indicação e prescrição médica; preparo com avaliação farmacêutica e controle de qualidade; administração; controle clínico e laboratorial¹². Ao estabelecimento de saúde é imprescindível a constituição de uma Equipe Multiprofissional de Terapia Nutricional (EMTN), com pelo menos um profissional de cada categoria: médico, enfermeiro, nutricionista e farmacêutico, que cumpram efetivamente com o treinamento específico para essa atividade¹². Ao médico compete indicar, prescrever e acompanhar os pacientes submetidos à TNP. Ao enfermeiro cabe administrar a NP de forma a garantir ao paciente uma terapia segura e com eficácia. Ao nutricionista compete avaliar o estado nutricional do paciente, suas necessidades nutricionais e requerimentos. As atribuições dos farmacêuticos compreendem realizar todas as operações inerentes ao

desenvolvimento, o preparo, o controle de qualidade, a conservação e o transporte da solução a ser infundida¹².

As indicações de NP compreendem vômitos intratáveis, diarreia grave, mucosite e esofagite graves, íleo adinâmico, obstrução do TGI, fístulas de alto débito enteroentérica ou enterocutânea, quadros de falência entérica, síndrome do intestino curto^{13,14,15}. A NP esta contraindicada em casos de instabilidade hemodinâmica, choque séptico ou cardiogênico, anúria sem planos de diálise, edema agudo de pulmão, graves distúrbios metabólicos e eletrolíticos^{13,14,15}.

A NP pode ser administrada de forma exclusiva ou suplementar. A forma exclusiva é considerada quando a via endovenosa é a única forma de administração de nutrientes e é definida como Nutrição Parenteral Total (NPT). O início desta terapia está recomendado cerca de 3 a 7 dias após insucesso ou impossibilidade de alimentação pela via digestiva^{16,17}. Em pacientes com risco nutricional elevado ou desnutridos graves, a NPT deve ser iniciada precocemente⁶. Já a terapia nutricional suplementar, indicada juntamente com a terapia nutricional enteral ou oral, quando o indivíduo não consegue atingir a meta calórico-proteica, de acordo com a opinião de especialistas, deve ser iniciada cerca de 7 a 10 dias na impossibilidade de atingir as necessidades nutricionais⁶. A administração da NPT pode ser feita em acesso periférico ou central, o local de acesso será definido pelo tempo previsto de duração da TNP¹⁸, volume administrado, composição e concentração da solução¹⁹. A NPT periférica deve ser de curta duração por até no máximo 15 dias e com uma osmolaridade inferior a 900mOsm/L, períodos e osmolaridades maiores devem ser administrados via central²⁰.

A composição básica da solução de NPT deve visar fornecer todos os nutrientes necessários à demanda nutricional do paciente, bem como deve estar de

acordo com a capacidade metabólica, distúrbios metabólicos, deficiências ou sobrecargas^{21,22}. A glicose é o principal carboidrato utilizado como fonte calórica e deve ser prescrita em gramas por litro (g/L) ou gramas por quilograma de peso corporal por dia (g/kg/dia)²³. Os aminoácidos são fundamentais para o processo de cicatrização, para a manutenção do sistema imunológico e para a preservação da massa muscular²³. Os lipídeos são utilizados para o fornecimento de energia e são fontes de ácidos graxos essenciais^{21,24}. A administração de eletrólitos deve ser individualizada baseada na evolução diária do paciente, bem como no balanço hídrico e eletrolítico²¹, assim como devem ser levados em consideração alguns diagnósticos como função hepática, renal, cardíaca e pulmonar²⁵. As vitaminas também são componentes essenciais para o indivíduo em NPT, suas necessidades diárias irão variar de acordo com o diagnóstico clínico e nutricional²¹.

As fórmulas de NPT industrializadas ou também chamadas de prontas para uso ou padrão podem conter soluções 3:1 (contendo emulsões de glicose, aminoácidos e lipídeos) ou 2:1 (contendo apenas glicose e aminoácidos). Cada uma das bolsas tem uma composição fixa de macronutrientes e volume com ou sem a presença de eletrólitos²⁶. São formulações que possuem evidências boas de custo e benefício, mas por possuir baixa especificidade, não são recomendadas para enfermidades como insuficiência renal ou hepática, pacientes obesos ou aqueles com grandes alterações eletrolíticas²⁷. A legislação brasileira proíbe a adição de vitaminas e eletrólitos ou medicamentos à bolsa pronta para o uso no posto de enfermagem. Atualmente também existem as formulações de NPT manipuladas que permitem composições individualizadas conforme a necessidade clínica, nutricional e específica de cada indivíduo. A estocagem, transporte e administração destas fórmulas de NPT devem ser protegidos da luz²⁶. As soluções de lipídeos mais

disponíveis no mercado brasileiro são em concentrações de 10 e 20% as quais contêm 1,1kcal/mL e 2,0kcal/mL respectivamente. Já a solução de aminoácidos mais utilizada é na concentração de 10% e de glicose as soluções variam na concentração de 5 a 70%²⁸.

As recomendações de energia podem ser determinadas com mais acurácia pela calorimetria indireta, porém é um método de difícil aplicabilidade prática²². A maneira mais prática de calcular estas necessidades é através do uso de fórmulas mais simples que recomendam de 25 a 35kcal/kg/dia, quando não existe enfermidade grave ou risco de síndrome de realimentação²⁹ ou valores menores se o paciente estiver em um estado crítico, calculando-se seu valor entre 20 a 25kcal/kg/dia. Em pacientes obesos a recomendação é de 11 a 14kcal/kg/dia, considerando-se o peso atual³. No que diz respeito à recomendação de lipídeos, a oferta deve ser de 20 a 35% do Valor Energético Total (VET) e não deve ultrapassar 1 a 2g/kg/dia³. Quanto à oferta de proteína, as recomendações atuais variam dependendo do grau de estresse: indivíduos sem estresse devem receber de 0,8 a 1,0g/kg/dia³⁰, já aqueles que possuem algum grau de estresse a recomendação varia de 1,2 a 2,0g/kg/dia³⁰. Para obesos a oferta de proteína varia de acordo com o Índice de Massa Corporal (IMC), de 30 a 40kg/m² a recomendação é de 2g/kg/dia e acima de 40kg/m² a oferta de proteína deve ser 2,5g/kg/dia, sendo que o peso utilizado deve ser o ideal³⁰. Em relação à oferta de carboidrato utilizadas na NPT, são utilizadas a glicose monoidratada ou a glicose anidra, cujo valor calórico é em torno de 3,4 e 3,85 kcal/g respectivamente. A sua contribuição no VET pode variar na faixa de 45 a 60% e a dose utilizada geralmente é de 4 a 5g/kg/dia e não deve exceder 7g/kg/dia³. Em pacientes críticos a concentração de glicose acima de 5g/kg/dia frequentemente leva a hiperglicemia, hiperosmolaridade, esteatose

hepática e aumento no consumo de dióxido de carbono e do trabalho respiratório³. As recomendações de eletrólitos na NPT compreendem: sódio (1 a 2mEq/kg); cálcio (10 a 15mEq); magnésio (8 a 20mEq); fosfato (20 a 40mmol) e potássio (0,7 a 1,5mEq/kg)³. Esses valores podem ser acrescidos em situações de aumento de suas necessidades como perdas gastrintestinais (diarreia, vômito, fístulas digestivas) e síndrome de realimentação³. Os oligoelementos normalmente utilizados na NPT são zinco (2,5 a 5mg), cobre (0,3 a 0,5mg), cromo (10 a 15µg), manganês (60 a 100µg) e selênio (10 a 60µg). A composição de vitaminas deve ser baseada nas Dietary Reference Intakes (DRIs)³¹. A NPT não deve ser iniciada com 100% das necessidades nutricionais calculadas, a fim de evitar complicações metabólicas como a síndrome de realimentação e hiperglicemia, recomenda-se iniciar com 30 a 40% das necessidades nutricionais e evoluir gradativamente para o aporte total estabelecido³.

Existem diversas complicações relacionadas à TNP podendo ser divididas em complicações mecânicas (flebite, pneumotórax, trombose e embolia); complicações infecciosas e complicações metabólicas (hiperglicemia, hipoglicemia, alterações eletrolíticas, síndrome de realimentação e doenças hepáticas)³. A NPT tem contraindicações relativas que compreendem glicemias acima de 300mg/dL, sódio acima de 150mEq/L, potássio menor que 3mEq/L e fósforo menor que 2mEq/L e acidose ou alcalose graves, sendo recomendado a correção destes fatores para o início da infusão da NPT³. Desta forma a TNP deve ser adequadamente monitorada, antes de ser iniciada sua infusão, deverá ser avaliada estabilidade hemodinâmica e monitoramento laboratorial e clínico do paciente. O peso, balanço hídrico, glicemia, eletrólitos, ureia e creatinina devem ser monitorados diariamente e os triglicerídeos, hemograma, proteínas viscerais, pré-albumina ou transferrina semanalmente³.

2.2 Resposta Metabólica ao Jejum

O jejum ocorre com a privação total ou parcial de alimentos durante certo tempo³². Algumas alterações metabólicas ocorrem a partir do jejum a fim de manter a homeostase do nosso organismo, pois evitam o esgotamento total das proteínas, sendo estas fundamentais para que as funções vitais do nosso organismo não sejam prejudicadas³³. Os níveis de glicose sanguínea diminuem conforme os tecidos a oxidam ou a converte em substrato energético. Cerca de duas horas após uma refeição, os níveis de glicose atingem seus valores de jejum (80 a 100mg/dL), desta forma os níveis séricos dos hormônios insulina diminuem e glucagon aumentam³².

O fígado mantém os níveis séricos de glicose durante o jejum. A glicose é o principal substrato energético dos tecidos do nosso organismo, principalmente o cérebro, o tecido neural e o único substrato energético das células vermelhas do sangue³². Inicialmente, as reservas de glicogênio são degradadas para fornecer glicose ao sangue, mas esta reserva é limitada e esgota-se cerca de 24h após privação de alimento³². No jejum inicial o glicogênio é o principal substrato energético utilizado³².

No jejum prolongado quando o glicogênio já é inexistente, o fígado lança mão de outro mecanismo para produção de glicose conhecido como gliconeogênese. Na gliconeogênese o lactato, glicerol e aminoácidos são utilizados como fonte de carbono para a síntese de glicose³². O lactato é um produto da glicólise das células vermelhas do sangue e no músculo, o glicerol é obtido a partir da lipólise dos triglicerídeos do tecido adiposo e os aminoácidos são gerados a partir da degradação de proteínas³². Após um ou dois dias de jejum a gliconeogênese é a única fonte de glicose para o sangue. Os triglicerídeos do tecido adiposo são os

principais substratos energéticos durante o período de jejum prolongado. O fígado transforma os triglicerídeos em ácido graxo e glicerol, sendo que os ácidos graxos são parcialmente oxidados e são convertidos em corpos cetônicos, sendo estes utilizados pelos músculos, rins e tecido cerebral como fonte energética, já as células vermelhas do sangue utilizam apenas a glicose para produção de energia³². A utilização de corpos cetônicos deste período é essencial para poupar a degradação de proteínas muscular. O lactato é convertido em glicose através do Ciclo de Cori, um mecanismo dispendioso de energia para produção de glicose, mas necessário, pois tecidos vitais utilizam somente glicose como fonte energética³³. Outro ciclo importante é o da alanina-glicose, a primeira é o principal aminoácido envolvido na gliconeogênese hepática. Todos os aminoácidos, exceto leucina e lisina, fornecem carbono para síntese de glicose, mas os principais liberados pelo músculo para gliconeogênese é a alanina e glutamina, esta última é convertida em alanina por enzimas encontradas nos eritrócitos e no epitélio intestinal³³.

Após 3 a 5 dias de jejum ou com a utilização da maior parte da reserva de lipídeos^{32,33}, o músculo diminui a sua utilização de corpos cetônicos, ocorrendo novamente a degradação de proteínas e utilização de aminoácidos como fonte energética, sendo que as proteínas são consideradas vitais e sua diminuição pode levar a infecções, disfunção de múltiplos órgãos e óbito^{32,33}.

2.3 Resposta Metabólica ao Estado Alimentado

No estado alimentado, ou seja, quando ingerimos uma refeição ou quando nutrientes são administrados seja por via oral, enteral ou parenteral, principalmente os carboidratos, o pâncreas é estimulado a liberar o hormônio insulina e a liberação

do hormônio glucagon é inibida. Essas modificações nos níveis sanguíneos de hormônios acarretam mudanças nos padrões metabólicos do corpo envolvendo diversos tecidos e rotas metabólicas³².

O processo de digestão dos carboidratos inicia na boca. Suas principais fontes da dieta são sacarose, lactose e amido. Quando o alimento é mastigado, mistura-se com a saliva que contém a enzima amilase, esta por sua vez hidrolisa o amido em maltose e polímeros de glicose. Cerca de 5% do amido é hidrolisado na boca e em torno de 30 a 40% é hidrolisado no estômago, antes de misturar-se com as secreções gástricas, pois elas inibem a atividade da amilase³⁴. A união no bolo alimentar com as secreções gástricas formam o quimo que ao chegar ao duodeno mistura-se com o suco pancreático e desta forma praticamente todos os carboidratos são convertidos em maltose e/ou polímeros de glicose³⁴. Nos enterócitos do intestino delgado, revestindo a borda em escova com suas microvilosidades, existem quatro enzimas (lactase, sacarase, maltase e α -dextrinase) que convertem os dissacarídeos (lactose, sacarose e maltose) em monossacarídeos hidrossolúveis que são absorvidos pelo sangue portal³⁴. As proteínas iniciam sua digestão no estômago através da enzima pepsina, que converte em torno de 10 a 20% das proteínas em polipeptídeos, tri e dipeptídeos. A maior parte da digestão das proteínas ocorre no intestino delgado superior, duodeno e jejuno, através das enzimas proteolíticas da secreção pancreática (tripsina, quimiotripsina, carboxipolipeptidase e proelastase) que as convertem em dipeptídeos e tripeptídeos³⁴. O último estágio da hidrólise das proteínas ocorre na borda em escova das microvilosidades intestinais a partir das enzimas peptidases (principalmente as aminopolipeptidases e dipeptidases) que convertem as proteínas remanescentes em dipeptídeos, tripeptídeos e aminoácidos que são facilmente

transportados para o citosol dos enterócitos. Nos enterócitos estão várias outras peptidases específicas que convertem os dipeptídeos e tripeptídeos em aminoácidos os quais são transferidos para o sangue³⁴. Quanto à digestão das gorduras, a mais abundante nos alimentos são os triglicerídeos e em menor quantidade os fosfolípidios, colesterol e ésteres de colesterol. Uma pequena quantidade de triglicerídeos, inferior a 10%, é digerida no estômago pela lipase gástrica. Praticamente toda a digestão de gordura é feita no intestino delgado no qual as gorduras são emulsificadas e transformadas em micelas para que as enzimas hidrossolúveis possam agir na sua superfície³⁴. Esta emulsificação ocorre principalmente no duodeno com influência da bile que contém sais biliares e lecitina, que são moléculas anfifílicas possuindo uma parte hidrossolúvel que é projetada para solução aquosa que irá interagir com a água, diminuindo a tensão superficial da micela³⁴. A tensão superficial reduzida permite que elas sejam transformadas em glóbulos de gordura menores que por sua vez sofrem a ação de lipases pancreáticas, esta última é suficiente para hidrolisar todos os triglicerídeos em ácidos graxos livres e 2-monoglicerídeos³⁴.

Os carboidratos são absorvidos sob a forma de monossacarídeos (80% glicose e 20% galactose e frutose) e pequena quantidade de dissacarídeos. Os monossacarídeos são absorvidos na membrana celular dos enterócitos por um transporte ativo, ou seja, dependente de Trifosfato de Adenosina (ATP), através de um mecanismo de co-transporte com o sódio³⁴. Com a ligação do sódio e da glicose, o transportador transfere ambos, simultaneamente, para o interior da célula. É a partir de um transporte ativo de sódio através das membranas basolaterais das células do epitélio intestinal, por uma bomba de $\text{Na}^+ - \text{K}^+$, que proporciona a força motriz para mover a glicose através da membrana³⁴. A absorção de proteínas é

semelhante à absorção de glicose, os dipeptídeos, tripeptídeos e aminoácidos livres são transportados através de um co-transporte com o sódio³⁴. Já a absorção de gorduras é feita com auxílio das micelas de sais biliares que carregam os monoglicerídeos e os ácidos graxos livres para a membrana das células epiteliais, o que é possível porque os lipídeos são também solúveis na membrana da célula epitelial. Após entrar na célula os monoglicerídeos e os ácidos graxos livres são captados pelo retículo endoplasmático liso que os reesterifica em triglicerídeos que serão, sob a forma de quilomícrons, transportados pelos ductos linfáticos para o sangue³⁴. Pequenas quantidades de ácidos graxos de cadeia curta e média são absorvidas diretamente pelo sangue portal em vez de serem convertidos em triglicerídeos e transferidos para linfa, por serem mais hidrossolúveis³⁴.

Os carboidratos convertidos em glicose são utilizados por diversos tecidos para produzir energia, entra em rotas biossintéticas e é armazenada como glicogênio. As proteínas são degradadas em aminoácidos, nas células eles são convertidos a proteínas ou utilizados para fazer componentes nitrogenados, como neurotransmissores e heme. Os lipídeos são transformados em ácidos graxos e glicerol, os primeiros são armazenados em células adiposas ou utilizados em rotas biossintéticas, tais como a síntese de lipídeos de membranas³².

A insulina é sintetizada pelo pâncreas e sua secreção é estimulada quando os níveis séricos de glicose estão aumentados no sangue. A liberação de vesículas que armazenam a insulina no citosol da célula envolve inibição de canais de potássio dependentes de ATP e estimulam canais de cálcio, o aumento intracelular de cálcio na célula, estimula a fusão das vesículas contendo insulina com a membrana plasmática da célula promovendo sua liberação³². A insulina após ser liberada na circulação sanguínea liga-se aos receptores na membrana plasmática de suas

células alvo, estimula uma cascata de fosforilações (transferência de fosfato) que irão levar a migração de transportadores de glicose para membrada celular para captação da mesma³².

A glicose absorvida é utilizada em parte por diferentes tecidos para geração de energia (ATP) como o cérebro e células vermelhas do sangue e outra parte é levada ao fígado através da veia porta onde será oxidada para satisfazer as necessidades energéticas imediatas do tecido e o restante é convertido em glicogênio e triacilglicerol³². A glicólise é uma das principais rotas para produção de ATP nas células, a oxidação de glicose a piruvato e feita a partir de processos de fosforilação. O piruvato é convertido Acetil-CoA que entra no ciclo Ácido Tricarboxílico, responsável por mais de dois terços do ATP produzido através da oxidação de substratos energéticos. Vitaminas como a niacina, riboflavina, tiamina e biotina, assim como minerais como magnésio, cálcio, ferro e fósforo são extremamente necessários neste ciclo³².

2.4 Síndrome de Realimentação

2.4.1 Contexto histórico

A Síndrome de Realimentação (SR) é uma condição que ocorre com a reintrodução da alimentação após grandes períodos de jejum ou em indivíduos gravemente desnutridos¹. Ela pode ser caracterizada por um desequilíbrio hidroeletrólítico cujo principal biomarcador é o surgimento de hipofosfatemia logo após o início da alimentação que pode ser por via oral, enteral ou parenteral².

Os primeiros relatos de sinais e sintomas associados à SR surgiram durante a Segunda Guerra Mundial, em prisioneiros orientais, que após longos períodos de escassez de alimentos foram realimentados e vieram a apresentar insuficiência cardíaca, edema periférico e complicações neurológicas³⁵. Neste estudo os níveis séricos de fósforo não foram mensurados. O reconhecimento da importância do fósforo na SR surgiu após a administração de NP por via central, no final dos anos 1960 e 1970 com relatos de síndrome de hiperalimentação com o marcador sérico de hipofosfatemia³⁶. Em 1981, Weinsier e Krumdieck³⁷ publicaram um artigo descrevendo a SR em dois pacientes desnutridos crônicos que receberam NP agressiva em 24h da admissão hospitalar baseada em glicose e proteína (75kcal/kg e 3,5g de proteína/kg). Os autores deram ênfase ao desenvolvimento da hipofosfatemia grave (0,4 e 0,7mg/dL). Os pacientes apresentaram anormalidades cardiovasculares e respiratórias, resultando em morte na terceira e primeira semana de hospitalização, respectivamente. Relatos subsequentes da SR em pacientes que receberam nutrição por via oral, enteral e parenteral, desde o trabalho de Weinsier e Krumdieck que confirmaram a ocorrência desta síndrome³⁶.

Hayek e Eisenberg³⁸ estudaram 25 pacientes que receberam alimentação enteral pós-operatória na unidade de terapia intensiva cirúrgica. Dentro de 2 a 5 dias após o início da alimentação enteral (600 a 1200kcal/dia), os níveis séricos de fósforo diminuíram de 2,4 a 4,8mg/dL para 1,2 mg/dL. Neste estudo os autores puderam concluir que os estresses dos pacientes demandam maior aporte de fósforo do que aquele presente na alimentação enteral padrão.

2.4.2 Definição

Não há um consenso na literatura e nem entre especialistas sobre uma definição específica para SR. Devemos utilizar apenas parâmetros laboratoriais ou devemos também associar a eles sinais e sintomas clínicos? Desde os primeiros relatos sobre o tema até os dias atuais a definição utilizada nos estudos tem sido bastante heterogênea. Alguns estudos utilizam apenas os níveis séricos de fósforo como principal biomarcador^{39,8,10,40,41}, mas ainda assim diferem no que diz respeito aos pontos de corte para hipofosfatemia, variando de 0,5 a 0,99mg/dL abaixo dos níveis séricos de referência ou até 30% inferior ao ponto de corte definido como normal⁴. Já outros estudos utilizam além hipofosfatemia, sinais e sintomas relacionados com a SR, como distúrbios eletrolíticos (incluindo a redução dos níveis séricos de potássio e magnésio), edema periférico, falências cardíacas e respiratórias^{42,43,44,45,46,47}. A maioria dos estudos tem como base a diminuição dos níveis séricos de fósforo da linha de base até 24h a 72h do início da realimentação⁴.

As diretrizes da European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) publicadas em 2016 “ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition”⁴⁸ definem a síndrome de realimentação “como uma alteração eletrolítica ou hídrica severa que é precipitado em indivíduos desnutridos quando a alimentação (nutrição oral, enteral ou parenteral) é iniciada de forma agressiva após um período de nutrição inadequada”.

2.4.3 Fisiopatologia

O fósforo é considerado o principal ânion intracelular, desempenhando papel importante como na função glóbulos vermelhos, leucócitos, plaquetas, na liberação de oxigênio da hemoglobina e na síntese ATP. Na depleção grave dos níveis séricos de fósforo, sem sua devida reposição, podem surgir manifestações como fraqueza muscular, hemólise, disfunção neurológica, convulsões e alterações no estado mental, bem como distúrbios tubulares renais, síndromes de má absorção intestinal e hiperglicemia⁴⁹.

Durante o jejum prolongado, os níveis de insulina caem e os níveis de glucagon aumentam desta forma os estoques de glicogênio são utilizados para liberação de glicose, mas após 2 a 3 dias a gliconeogênese de aminoácidos prevalece acompanhada por lipólise de reservas de gordura⁴⁹. Durante esse período, minerais intracelulares como fosforo, potássio, magnésio e as vitaminas, como a tiamina continuam sendo utilizados e assim seus estoques se esgotam gradualmente. Quando a alimentação é reiniciada, há um aumento acentuado de insulina e queda no glucagon⁴⁹. A hidrólise dos triglicerídeos é inibida, a captação de glicose pelos adipócitos é estimulada, a glicogênese recomeça e a síntese de aminoácidos é estimulada. Estes minerais e vitaminas são cofatores em muitas reações enzimáticas envolvidas no metabolismo energético⁴⁹. A diminuição nos níveis séricos de fósforo ocorre e pode estar acompanhada de hipocalcemia¹, hipomagnesemia¹, alterações no metabolismo da glicose⁵¹ e deficiência de tiamina². O aumento dos níveis séricos de insulina estimula a síntese de glicogênio, lipídeos e proteínas, processos estes que necessitam de minerais como fósforo e magnésio e como cofator a tiamina⁵⁰. O influxo de potássio para dentro das células ocorre

através da bomba de sódio-potássio que também transporta a glicose. Estes mecanismos acionados após o início da alimentação levam a entrada de eletrólitos e de tiamina para dentro da célula gerando uma depleção dos seus níveis séricos⁵¹ caracterizando a síndrome. Geralmente ela surge no período de 72 horas após o início da Terapia Nutricional (TN)⁴.

O fósforo é essencial para diferentes processos metabólicos e processos regulatórios como fosforilação / desfosforilação, produção de energia (ATP) e síntese de proteína. Da mesma forma, o magnésio é um componente essencial para a estabilização do ATP e vários processos enzimáticos. Além disso, o gradiente celular de sódio e potássio é importante para a excitação, transposição de sinal e para processos de transporte⁴. Os sintomas clínicos estão associados a depleção destes minerais e vitaminas que resultam na estimulação inadequada dos processos anabólicos com desequilíbrio resultante na produção de energia e podem ter efeitos diretos em órgão levando a disfunções, como retenção de líquidos com edema periférico, insuficiência cardíaca congestiva, arritmia cardíaca, insuficiência respiratória, delírio, encefalopatia⁵⁴, convulsões e insuficiência renal⁴⁹.

2.4.4 Epidemiologia

O desenvolvimento desta condição não é raro, mas é negligenciado na maioria dos casos³. Sua incidência varia acentuadamente podendo chegar de 0% até 80%⁴, essa discrepância se deve principalmente a falta de uma definição universal e também varia conforme o tipo de população e local estudado. No Brasil, não há dados sobre a incidência da síndrome de realimentação até o momento, os estudos encontrados são relatos de caso ou trabalhos de revisão.

Kraaijenbrink *et al*⁵² em estudo realizado em Amsterdam com 178 indivíduos internados em unidades de medicina interna, a incidência encontrada de síndrome de realimentação foi de 8%. No estudo de Marik e Bedigian realizado em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) no ano de 1996 no hospital St Vincent Hospital em Worcester com 62 pacientes a incidência encontrada foi de 34%¹⁰. Na pesquisa conduzida por Coskun *et al* em 2014 no Peru com 117 pacientes recebendo nutrição enteral e nutrição parenteral a incidência de SR foi de 52%⁸. Os estudos citados acima utilizaram como critério para definição de realimentação o desenvolvimento de hipofosfatemia após início do suporte nutricional.

Em pacientes previamente desnutridos a incidência de SR pode ser ainda maior e atingir valores de 48%⁵³ como mostrou o estudo de Hernández-Aranda *et al* em 1997 no México, com 148 pacientes desnutridos, sendo que 16% apresentavam desnutrição moderada e 44% desnutrição severa que receberam terapia nutricional enteral ou parenteral. Neste estudo os critérios utilizados para diagnóstico de SR foi o desenvolvimento de alterações eletrolíticas incluindo hipofosfatemia, hipomagnesemia e hipocalcemia logo após o início da terapia nutricional. No estudo realizado no Canadá em 2005, com 51 pacientes desnutridos que iniciaram suporte nutricional enteral, 80%⁴² desenvolveram a SR definida por alterações eletrolíticas incluindo a diminuição de fósforo, potássio e magnésio.

Quando considerado somente pacientes em uso de NPT a taxa encontrada da síndrome foi de 18%¹ no estudo desenvolvido por Martínez *et al* em 2006 na Espanha com 215 indivíduos no pós-operatório em uso de NPT, sendo o critério utilizado para estabelecer a SR as alterações eletrolíticas dos níveis séricos de fósforo, magnésio e potássio. No estudo realizado por Goyale *et al* em Londres no

ano de 2014, a incidência de realimentação foi definida pela hipofosfatemia após início da NPT foi de 62%³⁹ dos 52 pacientes acompanhados.

Em um estudo de coorte prospectivo realizado em Londres no ano de 2013 com 243 indivíduos adultos internados tanto em unidades de enfermaria quanto em UTI a incidência de SR foi de 2% (3 de 243 pacientes), sendo que o critério utilizado para o diagnóstico da síndrome foram alterações eletrolíticas graves, sobrecarga de fluídos e disfunção de órgãos, incluindo falência pulmonar, cardíaca e edema pulmonar⁴³. Chao-Gang Fan *et al*⁴⁵ estudo realizado na China em 2004 com 158 pacientes que apresentavam fístulas gastrintestinais, mostraram uma taxa de SR de 9,5% sendo que para sua definição foram utilizados os critérios de alterações eletrolíticas associadas a sintomas cardíacos, respiratórios e musculares como parestesias e paralisias.

2.4.5 Fatores de Risco

A detecção de pacientes com risco de desenvolver a síndrome de realimentação é essencial para o tratamento clínico e nutricional adequados. O National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)⁵ considera pacientes com alto risco de desenvolver a síndrome aqueles que apresentarem fatores de risco maiores sendo 1 ou mais critérios para: IMC < 16kg/m; perda não intencional de peso >15% em 3 a 6 meses; nenhuma ou pouca ingestão de nutrientes nos últimos 10 dias e níveis baixos de potássio, fósforo e magnésio antes de iniciar a TN ou fatores menores sendo 2 ou mais critérios para: IMC < 18,5kg/m; perda não intencional de peso >10% em 3 a 6 meses; nenhuma ou pouca ingestão de nutrientes nos últimos 5 dias; uso crônico de medicamentos como insulina, diuréticos

e antiácidos e uso de álcool. Ainda podem estar associados com esta condição, doenças como a anorexia nervosa; o câncer; as síndromes de má-absorção intestinal e os sintomas como a disfagia crônica e a persistência de náuseas, vômitos, diarreia que limitam a ingestão oral⁷. O tempo de permanência hospitalar também pode ser considerado um fator de risco para síndrome de realimentação, pois está associada com a deterioração do estado nutricional devido a uma acentuada perda de peso que pode chegar a 35% dos pacientes hospitalizados e a redução da ingestão alimentar que ocorre em até 41% dos pacientes².

2.4.6 Desfechos clínicos

A síndrome de realimentação e sua associação com desfechos clínicos são controversas. Alguns estudos associam esta condição com alto risco de morbidade e mortalidade⁷ e complicações como distúrbios eletrolíticos, cardíacos e pulmonares⁹. Kraaijenbrink *et al*² avaliaram pacientes internados em enfermaria de medicina interna e mostraram que aqueles que desenvolveram síndrome de realimentação apresentaram menor força muscular e maior frequência cardíaca. Estudos realizados em UTI têm mostrado associação entre síndrome de realimentação e maior tempo em ventilação mecânica¹⁰, permanência hospitalar^{10,8} e mortalidade⁸. Hernández-Aranda *et al*³ em um estudo prospectivo observacional que avaliaram a incidência de síndrome de realimentação em pacientes previamente desnutridos em uso de NPT encontraram correlação entre a síndrome e maior tempo de internação hospitalar e mortalidade. Entretanto, Fuentes *et al*¹¹ analisaram pacientes de uma UTI cirúrgica e não encontraram associação entre os pacientes que apresentaram síndrome de realimentação e maior tempo de internação hospitalar, dias em

ventilação mecânica e mortalidade. Corroborando com estes últimos achados Zeki *et al*⁴⁰ também não encontraram associação entre pacientes que desenvolveram síndrome de realimentação com mortalidade em 7 dias.

2.4.7 Manejo nutricional

O manejo nutricional da síndrome de realimentação, na opinião de especialistas, ainda é controverso, existem recomendações de realizar restrição calórica no início da terapia nutricional de até 50% da meta nutricional e outras que recomendam que a terapia nutricional pode ser mais agressiva ao atingir a meta nutricional desde que haja correção dos distúrbios eletrolíticos⁷. O NICE⁵ recomenda um início precoce da terapia nutricional a uma taxa mais baixa, em vez de esperar para iniciar até que o desequilíbrio eletrolítico seja corrigido, evitando assim a deterioração nutricional dos pacientes. O manejo nutricional mais utilizado na prática clínica é o estabelecido pela American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN)⁶ que recomenda a identificação de pacientes em risco para síndrome de realimentação e iniciar o apoio nutricional com 25% da meta estimada e a nutrição deve ser lentamente avançada ao longo de 3 a 5 dias até que a meta calórica seja atingida. Se o paciente estiver previamente desnutrido, a nutrição deve ser progredida ainda mais lentamente, durante um período de 5 a 7 dias.

Estudos têm mostrado resultados promissores em relação a SR com dieta hipocalórica, principalmente em pacientes críticos, mostrando benefícios como níveis de fósforo mais elevados, menor glicemia e conseqüentemente menor uso de insulina, menores concentrações arteriais de lactato, assim como menores

incidências de infecções de vias aéreas e pulmonares e menor taxa de mortalidade em 60 dias⁴¹.

Em relação à reposição eletrolítica, alguns especialistas, baseados em suas práticas clínicas, recomendam que o suporte nutricional deve ser interrompido ou restrito durante a reposição de fosfato e eletrólitos na síndrome de realimentação^{54,55} já outros especialistas recomendam que a alimentação possa ser continuada durante reposição de eletrólitos⁵⁵.

3. JUSTIFICATIVA

A incidência da síndrome de realimentação em pacientes hospitalizados em uso NPT ainda é desconhecida no Brasil e pode ter consequências importantes no prognóstico dos pacientes. Devido aos riscos que os pacientes com síndrome de realimentação estão sujeitos, faz-se necessário a identificação da incidência com que ela ocorre, fatores de risco e desfechos que possam estar associados a fim de conscientizar os profissionais sobre a importância do seu rastreamento, diagnóstico e tratamento.

4. QUESTÃO DE PESQUISA

Qual a incidência de síndrome de realimentação em pacientes hospitalizados em uso de NPT e quais os fatores de risco que podem estar associados?

5. HIPÓTESE

Há uma incidência significativa de síndrome realimentação em pacientes hospitalizados em uso de NPT, assim como de fatores de risco e de complicações clínicas associadas.

6. OBJETIVOS

6.4 Objetivo geral

Identificar a incidência com que ocorre a síndrome de realimentação nos pacientes hospitalizados em uso de NPT e fatores de risco que podem estar associados a esta condição.

6.5 Objetivos específicos

- 1) Identificar o manejo da síndrome (controle eletrolítico e terapia nutricional)
- 2) Identificar se há relação com desfechos clínicos (alterações eletrolíticas, tempo em ventilação mecânica para os pacientes de UTI, tempo de internação hospitalar e mortalidade).

7. ARTIGO CIENTÍFICO

Fatores de risco associados à Síndrome de Realimentação em pacientes com uso de Terapia Nutricional Parenteral Total.

Karina de Vargas Cony e Carlos Fernando de Magalhães Francesconi

ABSTRACT

Background: Refeeding syndrome occurs with the reintroduction of feeding after large periods of fasting or in severely malnourished individuals. The development of this condition is not uncommon, but is neglected in most cases. **Objective:** To identify the incidence of refeeding syndrome in hospitalized patients using total parenteral nutrition and risk factors that may be associated with this condition. **Methods:** Observational, retrospective and prospective cohort study. The sample size was calculated resulting in 97 patients. Data collection was performed at the Hospital de Clínicas of Porto Alegre from 2015 to 2018. Data was consecutively collected from the electronic medical record. Inclusion criteria were: all hospitalized individuals age ≥ 18 y who had a medical prescription of Total Parenteral Nutrition. Patients excluded from the study were those with diabetic ketoacidosis; in renal replacement therapy or with chronic kidney disease with glomerular filtration rate < 30 mL/min; with severe metabolic acidosis; or with any disease that could affect serum phosphorus levels. The diagnosis of refeeding syndrome considered was the reduction of serum phosphorus levels of at least $0.5\text{mg} / \text{dL}$ below the serum level of $2.0\text{mg} / \text{dL}$, together with the reduction below normal serum potassium and / or magnesium levels. Data analysis was conducted using SPSS version 20.0. A significance level of 5% was considered for the established comparisons. The project was approved by the Research Ethics Committee of the Hospital de Clínicas of Porto Alegre (number 17-0313). **Results:** Data was collected from 108 patients. The incidence of refeeding syndrome in our sample was of 43,4% (42 patients). The use of standard parenteral nutrition ($p < 0.01$), advanced age (mean of 62.8 versus 55.1) years ($p = 0.013$) and the total amount of calories administered [$25.6\text{kcal} / \text{kg} / \text{day}$ versus $23.6\text{kcal} / \text{kg} / \text{day}$ for patients with and without the syndrome respectively (p

<0.01)] were factors positively associated with refeeding syndrome. **Conclusion:** The incidence of refeeding syndrome in individuals using total parenteral nutrition is high. The higher supply of total calories in the first week of nutritional therapy, the absence of electrolytes in the parenteral nutrition solution and a greater mean age were factors associated with the onset of the refeeding syndrome.

Key words: Realimentation syndrome, realimentation hypophosphatemia, electrolyte imbalance, parenteral nutrition.

BACKGROUND

Refeeding Syndrome (RS) is a condition that occurs during the reintroduction of food after large periods of fasting or in severely malnourished individuals¹. It is characterized by a hydroelectrolytic imbalance whose main biomarker is the onset of hypophosphatemia soon after the onset of feeding, which may be oral, enteral or parenteral². The development of this condition is not uncommon, but is often neglected in most cases³. Its incidence varies markedly, ranging from 0% to 80%⁴. This discrepancy is mainly due to the lack of a universal definition for the syndrome and variation in the population type and site studied. In Brazil, there is no data on RS incidence. The detection of patients at risk of developing RS is essential for appropriate clinical and nutritional treatment. The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)⁵ establishes risk criteria for the development of RS (Table 1). Refeeding syndrome and its association with clinical outcomes is controversial. Some studies associate this condition with a high risk of morbidity and mortality^{6,7}, complications such as electrolytic, cardiac and pulmonary disorders⁸, and longer hospital stay^{9,7}. Others did not find an association between patients who presented

RS and longer hospital stay, days on mechanical ventilation, and mortality¹⁰. The aim of our study is to identify the incidence of RS in hospitalized patients using total parenteral nutrition (TPN) and clinical and nutritional factors that may be associated with this condition, as well as nutritional management and clinical outcomes.

Table 1. Criteria for identification of patients at risk of refeeding syndrome.

Major risk factors	Minor risk factors
BMI < 16kg/m ²	BMI < 18,5kg/m ²
Unintentional weight loss > 15% within 3-6 months	Unintentional weight loss > 10% within 3-6 months
No or little nutrient intake in the last 10 days	No or little nutrient intake in the last 5 days
Low levels of potassium, phosphorus and magnesium before starting NT.	Chronic use of medications (insulin, diuretics and antacids) and alcohol.

BMI: Body Mass Index; NT: Nutritional Therapy.

Source: Adapted from Hiesmayr, 2012.

METHODS

Study design

Observational, retrospective and prospective cohort study.

Sample Size

We used WinPepi program version 11.65 to calculate the sample size. We considered 95% confidence, 10% margin of error and a proportion of 50% of patients with RS, since there are no similar references that comprise all the characteristics of the population that we studied. The sample size was of 97 subjects.

Data collection

The study was conducted at the Hospital de Clínicas of Porto Alegre (HCPA) from September 2017 to April 2018. During the same period, retrospective data from 2015-2016 was collected. Data was collected on all inpatients who had a TPN medical prescription. Patients older than 18 years and who used exclusive Parenteral Nutrition were included. Patients with diabetic ketoacidosis; in renal replacement therapy or with chronic kidney disease with glomerular filtration rate $<30\text{mL}/\text{min}$; with severe metabolic acidosis and / or with any disease that could affect serum phosphorus levels were excluded from the study. Data was collected from patients' electronic medical records for a period of 7 days after the onset of TPN. The variables that were analyzed included:: demographics (age and gender), nutritional variables (weight; height; body mass index – BMI, nutritional risk, nutritional diagnosis, weight loss, period of time to start TPN, total calories and calories within 24 hours of TPN; time to reach the caloric-protein target; use of standard TPN and risk criteria for refeeding syndrome⁵), laboratory tests (serum levels of phosphorus; magnesium and potassium before and during the use of TPN) and clinical variables (previous and current cardiovascular disease, cerebrovascular disease, diabetes and cancer; reason and site of hospitalization, medications in use, thiamine supplementation; specialized consulting with the Nutrology Division; replacement of electrolytes after the start of TPN; presence of sepsis and digestive fistulas; period for RS development and period for correction of electrolyte imbalance; the need for mechanical ventilation (MV); period in MV; length of hospital stay; length of stay in the ICU and mortality). The standard TPN mentioned above refers to a 3:1 solution, i.e. a solution containing 50% glucose, 10% protein and 20% lipids, without

electrolytes and it is used in the Institution as a starting prescription before the patient is evaluated by the specialized Nutrology Division.

Refeeding Syndrome

For the purpose of this study diagnosis of RS considered when a reduction of serum phosphorus levels of at least 0.5mg / dL below the serum level of 2.0mg / dL after initiation of NPT, together with a decrease in serum magnesium and / or potassium levels were detected. Normal serum phosphorus levels ranged from 2.5 to 4.5 mg / dL, serum potassium levels from 3.5 to 5.0 mEq / L and magnesium from 1.8 to 2.5 mg / dL¹². For the purpose of outcome analysis, the absence of laboratory tests that constitute part of the diagnosis of RS (serum phosphorus, magnesium and / or potassium levels) was included in the analysis and considered a technical failure / inadequate management. For risk factors for RS, we used the criteria established by NICE⁵ (Table 1).

Nutritional Diagnosis

The protocol of the Institution that uses BMI classification according to the World Health Organization (WHO) ¹³ for adults that considers BMI <18.5 kg / m² malnutrition, BMI between 18.5 and 24.9 kg / m² normal weight, BMI between 25 and 29.9 kg / m² overweight, and BMI > 30 kg / m² obesity was used to confirm the nutritional diagnosis. The BMI classification for the elderly as proposed by Lipchitz¹⁴ who considers BMI <22 kg / m² malnutrition, BMI between 22 and 27 kg / m² normal weight and BMI > 27 kg / m² overweight. BMI was then associated with other

parameters such as weight loss in the last 6 months, reduction in food consumption in the last month, nutritional risk related to health diagnosis, period of fasting ≥ 3 days (2 points), gastrointestinal symptoms (1 – 2 points), route of nutritional supply (enteral or parenteral) (2 – 3 points), low functional capacity (1 point), pressure injury (2 points), fever $\geq 38^{\circ}\text{C}$ for 3 days (1 point), edema, anasarca or dehydration (1 point) and laboratory evaluation (1 – 3 points). The items listed above were scored according to the Institutional protocol as either low nutritional risk (total score = 5 points), moderate nutritional risk (total score = 6 to 8 points) or high nutritional risk (total score ≥ 9 points)^{15,16}. The protocol described above has not been externally validated. Weight loss was classified as significant if the percentage of usual weight loss until hospital admission was 1 to 2% during 1 week, or 5% during 1 month, or 7.5% during 3 months, or 10% during 6 months and weight loss was considered severe if $> 2\%$ during 1 week, or $> 5\%$ during 1 month, or $> 7.5\%$ during 3 months, or $> 10\%$ during 6 months¹⁷.

Statistical analysis

SPSS version 20.0 and Microsoft Excel 2010 spreadsheet were used for data analysis. Categorical variables were described by frequencies and percentages. Quantitative variables with symmetrical distribution were described by mean and standard deviation and those with asymmetric distribution by median and interquartile range. The Komogorov-Smirnov test was used to evaluate the normality of the variables. Categorical variables were compared using Chi-square test or Fisher's exact test. Quantitative variables with symmetrical distribution were compared using Student's t-test for independent samples and those with asymmetric distribution by

the Mann-Whitney test. In order to analyze the relationship between the factors independently associated with the presence of RS, the Poisson Regression with robust variance was used, where variables associated with the outcome with P value <0.20 were used. A significance level of 5% was considered for the established comparisons.

Ethical Aspects

The project was approved by the Research Ethics Committee of the Hospital de Clínicas of Porto de Alegre (number 17-0313).

RESULTS

Data was collected from 108 patients, 57 men and 51 women, with a mean age of 58.7 years (from 19 to 87 years). Table 2 shows the characteristics of the patients. Most of the patients had abdominal surgery and were admitted to the nursery.

Table 2. Descriptive table of sample characteristics

Characteristics	Descriptive measures n=108
Age (years) mean±standard deviation	58.7±16.1
Male, n(%)	57 (52.8)
Reason for hospitalization, n(%)	
Abdominal surgery	77 (71.3)
Other surgeries	9 (8.3)
Other*	22 (20.4)
Site of hospitalization, n(%)	
ICU	33 (30.6)
Nursery	75 (69.4)
Sepsis, n(%)	28 (25.9)

The nutritional characteristics of the individuals are shown in Table 3. The mean BMI was approximately 25.7 kg / m². Most were classified as having moderate or high nutritional risk; in patients diagnosed as malnourished, the nutritional risk was not applied (n = 45). The most prevalent nutritional diagnosis was malnutrition (41.8%). The percentage of severe weight loss in the sample was of 42.6% and 14 patients did not have their weight loss calculated due to the lack of data in the electronic medical record.

Table 3. Nutritional characteristics of patients.

Nutritional characteristics	n	Descriptive measures
BMI, mean±standard	108	25.7±6.6
Nutritional risk, n(%)	63	
No risk		3 (4.7)
Low risk		20 (31.8)
Moderate risk		19 (30.2)
High risk		21 (33.3)
Nutritional diagnosis, n(%)	108	
Malnourishment		45 (41.8)
Normal		30 (27.7)
Overweight		20 (18.5)
Obesity		13 (12.0)
Weight loss, n (%)	94	
Significative		6 (6.4)
Severe		40 (42.6)
No weight loss		48 (51.0)

Of the 108 patients analyzed, 11 (11.3%) did not have their laboratory tests performed before starting the TPN, so it was not possible to evaluate the development of RS. For the incidence analysis of RS, 97 patients were considered and RS was detected in 42 patients [43.3% (95% CI: 33.3 to 53.8)]. We considered the 11 patients who did not have laboratory tests prior to TPN as technical failure /

inadequate management because serum phosphorus levels were not measured before starting TPN. The median period in which patients developed RS was 3 days (interquartile range of 3 to 5 days) and the electrolyte correction period was 6 days (interquartile range of 5 to 8 days). Of the patients who developed RS and presented electrolytic alterations, 90.5% obtained an appropriate correction of the altered electrolytes.

When comparing patients with and without RS, statistically significant differences were found when considering in patient unit (ward versus intensive care unit); age; sepsis; use of diuretics, catecholamines and glucocorticoids; standard TPN use; consultation with the specialized Nutrology Division and hospitalization period (Table 4). No significant statistical differences were found in the individuals who developed RS when these variables were considered: BMI; nutritional risk; nutritional diagnosis; presence of digestive fistulas; weight loss; use of antacid; thiamine supplementation; fasting length; time to reach the caloric-protein target. Outcomes such as ICU length of stay, period in MV and mortality had no significant difference between subjects with or without RS.

Table 4. Comparative table of patients with and without RS.

	With RS (n=42)	Without RS (n=55)	P
Age (years), mean±standard deviation	62.8±15.7	55.1±16.0	0.021
BMI, mean±standard deviation	24.9±5.6	26.4±7.0	0.254
Nutritional risk, n (%)			0.643
No risk	-	1 (2.7)	
Low risk	6 (33.3)	11 (29.7)	
Moderate risk	4 (22.2)	13 (35.1)	
High risk	8 (44.4)	12 (32.4)	
Nutritional diagnosis, n (%)			0.111
Malnourished	23 (54.8)	16 (29.7)	
Normal	8 (19.0)	19 (35.2)	
Overweight	6 (14.3)	12 (22.2)	
Obesity	5 (11.9)	7 (13.0)	
Weight loss, n (%)			0.241

	Significative	2 (5.6)	3 (6.1)	
	Severe	19 (52.8)	17 (34.7)	
	No weight loss	15 (41.7)	29 (59.2)	
Weight loss percentage >10%, n(%)		14 (37.8)	14 (28.6)	0.499
Fasting period or low oral intake for > 5 days, n(%)		33 (78.6)	32 (58.2)	0.058
Sepsis, n (%)		21 (50.0)	5 (9.1)	<0.001
Digestive fistula, n (%)		14 (33.3)	22 (40.0)	0.645
Diabetes, n (%)		5 (11.9)	6 (10.9)	0.999
Hypertension, n(%)		18 (42.9)	20 (36.4)	0.660
Cardiovascular disease, n(%)		6 (14.3)	5 (9.1)	0.524
Cerebrovascular disease, n(%)		4 (9.5)	1 (1.8)	0.163
Chronic renal failure, n(%)		1 (2.4)	-	0.433
Neurological disease, n(%)		3 (7.1)	2 (3.6)	0.649
Cirrhosis, n(%)		2 (4.8)	1 (1.8)	0.577
Head-neck cancer, n(%)		1 (2.4)	-	0.433
Gastric cancer, n(%)		6 (14.3)	7 (12.7)	0.999
Other cancer, n(%)		9 (21.4)	10 (18.2)	0.888
Use of antacid, n (%)		32 (76.2)	40 (72.7)	0.879
Use of antihypertensive, n (%)		12 (28.6)	11 (20.0)	0.458
Use of insulin, n (%)		15 (35.7)	10 (18.2)	0.085
Use of hypoglycemic agents, n (%)		2 (4.8)	2 (3.6)	0.999
Use of diuretics, n (%)		22 (52.4)	15 (27.3)	0.021
Use of catecholamines, n (%)		10 (23.8)	2 (3.6)	0.007
Use of glucocorticoids, n (%)		11 (26.2)	5 (9.1)	0.049
Use of Vitamin B1, n (%)		19 (45.2)	19 (34.5)	0.390
Nutrology service consultation, n (%)		28 (66.7)	51 (92.7)	0.003
Fasting period before starting TPN, median (IQR)		96 (72-144)	72 (24-144)	0.323
Standard TPN, n (%)		22 (52.4)	9 (16.4)	<0.005
Period for caloric-protein target, median (IQR)		72 (48-96)	72 (48-96)	0.968
Calories within 24h per kg weight, mean ± standard		14.2±5.2	14.0±4.5	0.853
Total calories per kg weight, mean ± standard		25.6±4.6	23.6±5.6	0.065
Low Magnesium before starting TPN, n (%)		13 (48.1)	16 (50.0)	0.999
Low Potassium before starting TPN, n (%)		9 (23.1)	8 (15.4)	0.509
Low Phosphorous before starting TPN, n (%)		9 (37.5)	12 (46.2)	0.739
Period of hospitalization, median (IQR)		44 (30-61)	35 (27-44)	0.034
Period of ICU stay, median (IQR)		12 (10-23)	12 (7-25)	0.724
Time of mechanical ventilation, median (IQR)		9 (4-17)	11 (4-51)	0.682
Mortality, n (%)		7 (16.7)	6 (10.9)	0.600

Categorical variables presented by n (%) and associated by Fisher's Exact or Chi-square test. Quantitative variables with symmetrical distribution described by mean ± standard deviation and compared by Student's t-test for independent samples. Quantitative variables with asymmetric distribution described by the median (IQR: interquartile range) and compared by the Mann Whitney test.

Table 5 shows the relationship between the factors associated with RS, after adjustment by the Poisson Regression for the analyzed risk factors. The risk factors associated with the development of RS that showed statistical significance were: use

of standard TPN, age and total calories per kg. Patients who used standard TPN had 4.69 times the incidence of RS when compared to those who did not use TPN. The increase in total calories per kg and high age increased the incidence of RS. There were no other associated risk factors after these adjustments.

Table 5. Poisson Regression analysis for the presence of RS.

Factors		% RS	P.	RR	95%CI	
					Inferior limit	Upper limit
Hospitalization site	ICU	71.0	0.507	1.23	0.67	2.24
	Nursery	30.3		1.00		
Presence of sepsis	Yes	80.8	0.372	1.37	0.69	2.70
	No	29.6		1.00		
Use of diuretics	Yes	59.5	0.323	1.27	0.79	2.06
	No	33.3		1.00		
Use of catecholamines	Yes	83.3	0.697	0.85	0.36	1.98
	No	37.6		1.00		
Use of glucocorticoids	Yes	68.8	0.743	1.15	0.50	2.62
	No	38.3		1.00		
Standard TPN	Yes	71.0	<0.001	4.69	2.71	8.09
	No	30.3		1.00		
Nutrology Division consultation	Yes	35.4	0.138	0.69	0.43	1.13
	No	77.8		1.00		
Age			0.013	1.021	1.004	1.038
Total calories per kg weight			<0.001	1.086	1.040	1.134
Length of hospital stay			0.596	1.001	0.996	1.007

RR: relative risk; 95%CI: confidence interval of 95%

DISCUSSION

The analysis of our data shows a high incidence of RS in a university hospital setting and that the attention to patients who initiate treatment with TPN is not well

appreciated, despite the well-established frequency and potential severity of RS as shown by a high incidence of mismanagement of these patients.

The incidence of RS in our study was of 43.3% (42 patients out of 97 analyzed) and 11.3% (11 patients out of 108 analyzed) were considered a technical failure / inadequate management for not having serum phosphorus levels measured before starting the TPN. The use of standard NPT increased the risk of developing RS by 4.69 times. The increase in total calories and age also increase the incidence of RS.

Of the 108 patients analyzed 11 (11.3%) did not have their previous laboratory tests monitored, being this a mandatory criterion for the beginning of the administration of parenteral nutrition. This result shows that even today, basic principles for the initiation of a NPT are still neglected and may have negative repercussions on the patient's care.

Studies that used similar criteria in relation to the route of administration of NPT and diagnosis showed different incidence, varying from 18%¹ to 62%¹⁸. Part of this discrepancy can be explained by the different cutoffs values for the diagnosis of the syndrome. Hernández-Aranda et al¹⁹ evaluated 148 malnourished patients who received enteral or parenteral nutritional therapy and showed a RS incidence of 48%, a rate close to that found in our study. The mean period for the onset of RS was 3 days, similar to the great majority of the studies that found an average of 3 to 5 days^{20,21,11,19,22}. The period for the reestablishment of the electrolytic changes to their normal levels was 6 days, which means that in the first week of TPN and development of RS the electrolytes levels had already been corrected. From those patients who presented RS, 90.5% had adequate correction made and serum levels were restored.

Regarding the risk criteria for RS available by NICE, such as BMI, weight loss and fasting period, we found no significant difference between the individuals who had or did not have RS. According to some studies^{23,24}, the NICE criteria of risk factors for the development of RS has low sensitivity and specificity, which may explain the findings of our study.

The calories administered within 24hs per kg weight were, on average, 14.2 and 14.0 kcal / kg / day for the individuals with and without RS respectively, about 55% of the caloric target, and the period to reach the target was, on average, 60hs and 72 hs for the group with and without RS, respectively. These values meet the recommendations of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN)²⁵ that recommends starting nutritional support with 25% of target and slowly progressing. As for the total calories per kg weight received, the means in our study were 25.6 and 23.6 kcal / kg / day for individuals with and without RS, respectively. When adjusted for possible biases, total calories per kg weight had a difference between the groups, increasing the incidence of RS as the caloric supply increases. Studies on a low calorie diet, especially in critically ill patients, show some benefits such as higher phosphorus levels, lower blood glucose and consequently lower insulin use, lower arterial lactate concentrations, and lower incidences of upper respiratory and pulmonary infections¹¹. Individuals who received standard TPN had a 4.69-fold risk of developing RS, showing the importance of a team of specialists in conducting TPN, as well as the need for the presence of electrolytes (phosphorus, potassium and magnesium) at the beginning of the infusion of the parenteral solution according to the individual need. Braun et al²⁶ evaluated patients who received TPN and showed the impact of a specialist team in nutritional support, reducing possible

negative results associated with TPN such as electrolyte changes and lower mortality within 30 days.

Age has also been shown to be a factor associated with the occurrence of RS, increasing in incidence as patients get older. A study conducted in the United States showed a higher incidence of electrolyte abnormalities in elderly patients (over 65 years) who used TPN²⁶. One of the possible explanations for this is the physiological decrease of the body's electrolyte reserves, especially phosphorus²⁷. Elderly subjects also decrease the intake of food sources due to decreased sensory ability. With advancing age, comorbidities arise along with the use of medications that may reduce electrolyte stores, such as the chronic use of diuretics and insulin²⁸.

Outcomes such as length of hospital stay, ICU length of stay, period in MV and mortality did not present differences between those who developed RS and those who did not. These findings can be explained by the rapid replacement of electrolytes, since 90.5% of the patients who had RS received electrolyte replacement and electrolyte stabilization to the normal levels within the first week (6 days) after finding the electrolytic imbalance.

The data presented in our study should be interpreted with caution, since there are limitations. Among these limitations are: the retrospective design (data from medical records); the Institutional protocol for nutritional risk screening and diagnosis that does not have external validity. Therefore, it may present under or overestimates results and the difficulty of achieving the actual weight of patients admitted to the ICU. The strengths of our study are the analysis of the clinical and nutritional practices of a hospital in consecutive patients by the same researcher and the fact that this is the first study in Brazil to show the incidence of RS in patients who had used TPN.

CONCLUSION

The present study shows a high incidence of RS in hospitalized patients using TPN. The high total calories within the first week of infusion of the NPT solution, the standard NPT and advanced age were factors associated with the development of RS. In relation to nutritional and clinical management, a hypocaloric offer in the first week of NPT infusion, presence of electrolytes such as phosphorus, potassium and magnesium in the parenteral nutrition solution at the beginning of the therapy, as well replacement and reestablishment of electrolytes and the presence of a specialized nutritional support team, become essential for the proper management of TPN.

Randomized studies with longer periods are needed to assess risk factors for the development of RS (not only those recommended by NICE) and outcomes that may be associated with poor management.

REFERÊNCIAS

1. Martinez MJ, Matrinez MA, Montero M, Campelo E, Castro I, Inaraja MT. Hypophosphatemia in postoperative patients on total parenteral nutrition: influence of nutritional support teams. *Nutr Hosp*. 2006; 21:657-60.
2. Hiesmayr M. Nutrition risk assessment in the ICU. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2012; 15 (2):174-80.
3. Toletto D, Castro M. *Terapia Nutricional em UTI*. Editora Rubio – RJ. 1ª edição, capítulo 14. 2015.
4. Friedli N, Stanga Z, Sobotka L, Culkin A, Kondrup J, Laviano A, Mueller B, Schuetz P. Revisiting the Refeeding Syndrome: Results of a Systematic Review. *Nutrition*. 2017; 35:151-160.
5. National Institute for Health and Clinical Excellence. Nutrition support in adults. Clinical guideline CG32. 2006. www.nice.org.uk/page.aspx?o=cg032
6. Van Zanten ARH. Nutritional support and refeeding syndrome in critical illness. *Lancet Respir Med* 2015.

7. Coşkun R, Gundogan K, Baldane S, Guven M, Sungur M. Refeeding hypophosphatemia: a potentially fatal danger in the intensive care unit. *Turk J Med Sci.* 2014; 44 (3):369-74
8. Byrnes MC, Stangenes J. Refeeding in the ICU: an adult and pediatric problem. *Curr Opin Clin Nutri Metab Care.* 2011; 14:186–192.
9. Marik PE, Bedigian MK. Refeeding hypophosphatemia in critically ill patients in an intensive care unit: a prospective study. *Arch Surg.* 1996; 131(10):1043-1047.
10. Fuentes E, Yeh DD, Quraishi SA, Johnson EA, Kaafarani H, Lee J, King DR, DeMoya M, Fagenholz P, Butler K, Chang Y, Velmahos G. Hypophosphatemia in Enterally Fed Patients in the Surgical Intensive Care Unit: Common but Unrelated to Timing of Initiation or Aggressiveness of Nutrition Delivery. *Nutr Clin Pract.* 2016 Aug 25.
11. Doig GS, Simpson F, Heighes PT, Bellomo R, Cheshier D, Caterson ID, Reade MC, Harrigan PWJ. Restricted versus continued standard caloric intake during the management of refeeding syndrome in critically ill adults: a randomised, parallel-group, multicentre, single-blind controlled trial. *Lancet Respir Med,* 2015.
12. Parli SE, Ruf KM, Magnuson B. Pathophysiology, Treatment, and Prevention of Fluid and Electrolyte Abnormalities During Refeeding Syndrome. *J Infus Nurs.* 2014; 37(3):197-202.
13. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a World Health Organization Consultation. Geneva: World Health Organization, 2000. p. 256. WHO Obesity Technical Report Series, n. 284.
14. Lipschitz DA. Screening for nutritional status in the elderly. *Prim Care.* 1994; 21:55-67.
15. Kondrup J, Allison SP, Elia M, Vellas B, Plauth M. ESPEN Guidelines for Nutrition Screening 2002. *Clin Nutr,* 2003; 22(4):415–421 KONDRUP.
16. Carnevale JA. Desenvolvimento de um instrumento de triage nutricional para avaliação do risco de desnutrição na admissão hospitalar. *Rev Bras Nutr,* 2008; 2(1):26-33.
17. A.S.P.E.N. Board of directors. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult pediatric patients. *JPEN,* 1993; 17:1SA-52SA.
18. Goyale A, Ashley SL, Taylor DR, Elnenaei MO, Alagband-Zadeh J, Sherwood RA, le Roux CW, Vincent RP. Predicting refeeding hypophosphatemia: insulin growth factor 1 (IGF-1) as a diagnostic biochemical marker for clinical practice. *Ann Clin Biochem.* 2015; 52:82-87.
19. Hernández-Aranda JC, Gallo-Chico B, Luna-Cruz ML, Rayón-González MI, Flores-Ramírez LA, Muñoz RR, Ramírez-Barba EJ. Desnutrición y nutrición parenteral total: estudio de una cohorte para determinar la incidencia del síndrome de realimentación. *Rev Gastroenterol Mex.* 1997; 62(4):260-5.
20. Gonzalez AG, Fajardo RA, Gonzalez F. The incidence of the refeeding syndrome in cancer patients who receive artificial nutritional treatment. *Nutr Hosp,* 1996; 11:98-101.
21. Gaudiani JL, Sabel AL, Mascolo M, Mehler PS: Severe anorexia nervosa: outcomes from a medical stabilization unit. *Int J Eat Disord,* 2012; 45:85-92.
22. Raj KS, Keane-Miller C, Golden NH: Hypomagnesemia in adolescents with eating disorders hospitalized for medical instability. *Nutr Clin Pract,* 2012; 27:689-694.

23. Goyale A, Ashley SL, Taylor DR, Elnenaei MO, Alaghband-Zadeh J, Sherwood RA, le Roux CW, Vincent RP. Predicting refeeding hypophosphataemia: insulin growth factor 1 (IGF-1) as a diagnostic biochemical marker for clinical practice. *Ann Clin Biochem*. 2015; 52:82-87.
24. Zeki S, Culkin A, Gabe SM, Nightingale JM: Refeeding hypophosphataemia is more common in enteral than parenteral feeding in adult in patients. *Clin Nutr*. 2011; 30:365-368.
25. McClave MD; Beth ET; Martindale RG. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and E Journal of Parenteral and Enteral Nutrition. 2016; 40(2): 159–211.
26. Braun K, Anne Utech RD, Velez ME, *et al*. Parenteral Nutrition Electrolyte Abnormalities and Associated Factors Before and After Nutrition Support Team Initiation. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 2016; XX(X):1-6.
27. Kagansky N, Levy S, Koren-Morag N, *et al*. Hypophosphataemia in old patients is associated with the refeeding syndrome and reduced survival. *Journal of Internal Medicine* 2005; 257:461–468
28. Aubry E, Friedli N, Schuetz F, *et al*. Refeeding syndrome in the frail elderly population: prevention, diagnosis and management. *Clinical and Experimental Gastroenterology*, 2018; 11:255–264

8. CONCLUSÃO

O presente estudo mostrou uma incidência de SR elevada em pacientes hospitalizados em uso de NPT. As calorias totais elevadas na primeira semana de infusão da NPT, a NPT padrão e idade avançada foram fatores associadas com o desenvolvimento da SR. A partir dos resultados encontrados, algumas reflexões referentes a fatores de risco associados com o desenvolvimento da SR puderam ser feitas, como sua ocorrência mesmo com pacientes sem perdas de peso grave e com períodos de jejum menores do que aqueles referidos pelo NICE. A idade avançada parece ser um fator independente para desenvolvimento da síndrome alertando sobre a importância do rastreamento da SR em pacientes idosos. Em relação ao manejo nutricional e clínico, uma oferta calórica mais hipocalórica na primeira semana de infusão da NPT, presença de fósforo, potássio e magnésio da solução de NPT no início da terapia, bem como reposição e restabelecimento dos eletrólitos e a presença de uma equipe de suporte nutricional especializada, tornam-se fundamentais para o adequado manejo da TNP. Estudos randomizados, com períodos mais longos são necessários para avaliar fatores de risco para o desenvolvimento da síndrome de realimentação, não só os recomendados pelo NICE e desfechos que podem estar associados com o manejo inadequado.

9. PERSPECTIVAS

A elaboração de um protocolo institucional que compreenda a avaliação de risco para o desenvolvimento e manejo nutricional e clínica da SR criado a partir dos achados em nosso estudo representa uma perspectiva futura com a finalidade de rastrear e manejar adequadamente essa população.

REFERÊNCIAS

1. Martinez MJ, Matrinez MA, Montero M, Campelo E, Castro I, Inaraja MT. Hypophosphatemia in postoperative patients on total parenteral nutrition: influence of nutritional support teams. *Nutr Hosp*. 2006; 21:657-60.
2. Hiesmayr M. Nutrition risk assessment in the ICU. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2012; 15 (2):174-80.
3. Toletto D, Castro M. *Terapia Nutricional em UTI*. 1 Ed. Rio de Janeiro: Rubio, 2015.
4. Friedli N, Stanga Z, Sobotka L, Culkin A, Kondrup J, Laviano A, Mueller B, Schuetz P. Revisiting the Refeeding Syndrome: Results of a Systematic Review. *Nutrition*. 2017; 35:151-160.
5. National Institute for Health and Clinical Excellence. Nutrition support in adults. Clinical guideline CG32. 2006. www.nice.org.uk/page.aspx?o=cg032
6. McClave MD; Beth ET; Martindale RG. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and E Journal of Parenteral and Enteral Nutrition. 2016; 40(2): 159–211.
7. Van Zanten ARH. Nutritional support and refeeding syndrome in critical illness. *Lancet Respir Med* 2015.
8. Coşkun R, Gundogan K, Baldane S, Guven M, Sungur M. Refeeding hypophosphatemia: a potentially fatal danger in the intensive care unit. *Turk J Med Sci*. 2014; 44 (3):369-74.
9. Byrnes MC, Stangenes J. Refeeding in the ICU: an adult and pediatric problem. *Curr Opin Clin Nutri Metab Care*. 2011; 14:186–192.
10. Marik PE, Bedigian MK. Refeeding hypophosphatemia in critically ill patients in an intensive care unit: a prospective study. *Arch Surg*. 1996; 131(10):1043-1047.
11. Fuentes E, Yeh DD, Quraishi SA, Johnson EA, Kaafarani H, Lee J, King DR, DeMoya M, Fagenholz P, Butler K, Chang Y, Velmahos G. Hypophosphatemia in Enterally Fed Patients in the Surgical Intensive Care Unit: Common but Unrelated to Timing of Initiation or Aggressiveness of Nutrition Delivery. *Nutr Clin Pract*. 2016 Aug 25.
12. Brasil. Ministério da Saúde. ANVISA. Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária. Portaria 272, de 8 de abril de 1998. Regulamento técnico para terapia de nutrição parenteral. Brasília: DOU 23 DE ABRIL DE 1998.
13. Weimann A, Ebbeiner Ch, Holland-Cunz S, Jauc KW, Hausser L, Kemen M, Kraehenbuehl L, Kuse ER, Laengle F. Surgery and transplantation – guidelines on parenteral nutrition, chapter. *Ger Med Sci*. 2009; 7:10.
14. Heyland DK, Montalvo M, MacDonald S, Keefe L, Su XY, Drover JW. A total parenteral nutrition in the surgical patient: a meta-analysis. *Can J Surg*. 2001;44:102-11.
15. Liu Q, Liu Z, Chen H, Ma L, Liu L, Zhang J, He Y, Chen J Qian Q. Treatment with growth hormone, somatostatin, and insulin in combination with hypocaloric parenteral nutrition in gastrointestinal cancer patients after surgery. *Nutrition*. 2011; 27(6):633-40.
16. McClave SA, Martidale RG, Vanek VW, McCarthy M, Roberts P, Taylor B, Ochoa JB, Napolitano L, Cresci G. ASPEN. Board of Director. American

- College of Critical Care Medicine. Society of Critical Care Medicine. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American College of Critical Care Medicine (ASPEN). *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2009; 33(3): 277-316.
17. Singer P, Berger MM, Van den Berghe G, Biolo G, Calder P, Forbes A, Griffiths R, Kreyman G, Leverve X, Pichard C. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: intensive care. *Clin Nutr.* 2009; 28(4):387-400.
 18. Monte JCM, Cuppari L. *Nutrição Clínica no adulto.* 2 ed. São Paulo: Manole; 2005.
 19. Ciosak SI, Matsuba CST, Silva MLT, Serpa LF, Poltronieri MJ. Acessos para terapia de nutrição parenteral e enteral. In: Projeto Diretrizes – DITEN. São Paulo: Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. Volume IX, 2011.
 20. O'Grady MP, Alexander M, Dellinger EP, Gerberding JL, Heard SO, Maki DG, Masur DG, Masur H, McCormick RD, Mermel LA, Pearson ML, Raad II, Randolph A, Weistenstein RA. Guideline for the prevention of intravascular catheter-related infections. centers of disease control and prevention. *MMWR Recomm Rep.* 2002; 51(R10):1-29.
 21. Teixeira Neto F. *Nutrição Clínica.* Rio de Janeiro: Guanabara; 2003.
 22. Pertkiewicz M, Szczygiet B, Sobotka L, Dudrick SJ. *Bases na nutrição clínica.* 3 ed. Rio de Janeiro: Rubio; 2008.
 23. Waitezberg DL. *Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica.* 4 ed. São Paulo: Atheneu; 2009.
 24. Calixto-Lima L, Auad GRV. *Manual de nutrição parenteral.* Rio de Janeiro: Rubio, 2010.
 25. Knobel E, Oliveira RMC, Cal RGR, *et al.* *Terapia Intensiva. Nutrição.* São Paulo: Atheneu, 2005.
 26. Genton L, Muhlebach S, Dupertuis YM, Pichard C. Ergonomic e economic aspects of total parenteral nutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2006; 9(2):149-54.
 27. Pontes-Arruda A, Zaloga G, Wischmeyer P, Turpin R, Liu FX, Mercaldi C. Is there a difference in blood stream infections in critically ill patients associated with ready-to-use versus compounded parenteral nutrition? *Clin Nutr.* 2012; 31(5):728-34.
 28. Braunschwig CL, Levy P, Sheean PM, Wang X. Enteral compared with parenteral nutrition: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2001; 74(4):534-42.
 29. Coppini LZ, Sampaio H, Marco D, Martini C. *Recomendações Nutricionais para Adultos em Terapia Nutricional Enteral e Parenteral*In: Projeto Diretrizes – DITEN. São Paulo: Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. Volume IX, 2011.
 30. Singer P, Cohen JD. To implement guidelines: the example of protein administration in the ICU. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2013; 37(3):294-6.
 31. Catharine Ross, Christine L. Taylor, Ann L. Yaktine, and Heather B. Del Valle, Editors; Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. Institute of Medicine. National Academy of Sciences, 2010.
 32. Colleen S, Allan D, Marks ML. *Bioquímica médica básica.* 2 ed. Porto Alegre: Artimed, 2007.
 33. Campos ACL. *Tratado de Nutrição e metabolismo em cirurgia.* 1 ed. Rio de Janeiro: Rubio, 2013.

34. Guyton AC, Hall JE. Tratado de fisiologia médica. 4^o ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006.
35. Schnitker MA, Mattman PE, Bliss TL. A clinical study of malnutrition in Japanese prisoners of war. *Ann Intern Med.* 1951; 35:69-96.
36. Miller SJ. Death Resulting From Overzealous Total Parenteral Nutrition: The Refeeding Syndrome Revisited. *Nutrition in Clinical Practice.* 2008; 23(2):166-71.
37. Weinsier RL, Krumdieck CL. Death resulting from overzealous total parenteral nutrition: the refeeding syndrome revisited. *Am J Clin Nutr* 1980;34:393-9.
38. Hayek ME, Eisenberg PG. Severe Hypophosphatemia Following the Institution of Enteral Feedings. *Arch Surg.* 1989; 124:1325-28.
39. Goyale A, Ashley SL, Taylor DR, Elnenaei MO, Alaghband-Zadeh J, Sherwood RA, le Roux CW, Vincent RP. Predicting refeeding hypophosphataemia: insulin growth factor 1 (IGF-1) as a diagnostic biochemical marker for clinical practice. *Ann Clin Biochem.* 2015; 52:82-87.
40. Zeki S, Culkin A, Gabe SM, Nightingale JM: Refeeding hypophosphataemia is more common in enteral than parenteral feeding in adult in patients. *Clin Nutr.* 2011; 30:365-368.
41. Doig GS, Simpson F, Heighes PT, Bellomo R, Cheshier D, Caterson ID, Reade MC, Harrigan PWJ. Restricted versus continued standard caloric intake during the management of refeeding syndrome in critically ill adults: a randomised, parallel-group, multicentre, single-blind controlled trial. *Lancet Respir Med,* 2015.
42. Flesher ME, Archer KA, Leslie BD, McCollom RA, Martinka GP. Assessing the metabolic and clinical consequences of early enteral feeding in the malnourished patient. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2005; 29:108-117.
43. 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.
44. Chen HL, Bair MJ, Lin IT, Wu CH, Lee YK. Clinical experience of refeeding syndrome in southeastern Taiwan. *Jour of Gastr and Hepat,* 2012; 27:308
45. Fan GC, Ren JA, Wang XB, Li JS. Refeeding syndrome in patients with gastrointestinal fistula. *Nutrition,* 2004; 20:346-50.
46. Hofer M, Pozzi A, Joray M, Ott R, Hanhi F, Leuenberger M, Von Kanel R, Stanga Z. Safe refeeding management of anorexia nervosa inpatients: an evidence-based protocol. *Nutrition* 2014, 30:524-530.
47. Golden NH, Keane-Miller C, Sainani KL, Kapphahn CJ: Higher caloric intake in hospitalized adolescents with anorexia nervosa is associated with reduced length of stay and no increased rate of refeeding syndrome. *J Adolesc Health* 2013, 53:573-578.
48. Cederholma T, Barazzonib R, Austin P, *et al.* ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin Nutr,* 2017; 36(1):49-64.
49. Walmsley RS. Refeeding syndrome: Screening, incidence, and treatment during parenteral nutrition. *Jorn Gastr and Hepat,* 2013; 28(S4):113–117.
50. Suzuki S, Egi M, Schneider AG, Bellomo R, Hart GK, Hegarty C. Hypophosphatemia in critically ill patients. *J Crit Care.* 2013; 28(4):536. e9-19.
51. Mehanna HM, Moledina J, Travis J. Refeeding syndrome: what it is, and how to prevent and treat it. *Bmj.* 2008; 336:1495-1498.

52. Kraaijenbrik BVC, Lambers WM, Mathus-Vliegen EMH, Siegert CEH. Incidence of refeeding syndrome in internal medicine patients. *The Netherlands Journal of Medicine*. 2016; 74(3):116-21.
53. Hernández-Aranda JC, Gallo-Chico B, Luna-Cruz ML, Rayón-González MI, Flores-Ramírez LA, Muñoz RR, Ramírez-Barba EJ. Desnutrición y nutrición parenteral total: estudio de una cohorte para determinar la incidencia del síndrome de realimentación. *Rev Gastroenterol Mex*. 1997; 62(4):260-5.
54. Kraft MD, Btaiche F, Sacks GS. Review of the Refeeding Syndrome. *Nutr Clin Pract*, 2005; 20: 625.
55. Hearing SD. Refeeding syndrome. Is underdiagnosed and undertreated, but treatable. *BMJ*, 2004; 328:908–9.

APÊNDICES

APÊNDICE 1. FORMULÁRIO PARA COLETA DE DADOS

Nº prontuário: _____ Idade: _____ Sexo: _____ Data Inter: _____ Data
Alta: _____

Doenças

prévias: _____

Motivo internação: _____ UI: _____

Peso: _____ %PP/período: _____ Altura: _____ IMC: _____ Risco Nutricional: _____

Data início NPT: _____ Período para início da NPT (Em horas): _____

Período meta cal-ptn: _____ Ptn T: _____ Cal T: _____

Fatores de risco

SR: _____

Medicamentos: _____

Reposição de eletrólitos (push) após início da NPT (Se sim, dia?): _____

Período para desenvolver SR? _____ Período de normalização SR? _____

Ventilação mecânica? Sim, período: _____ Período Internação Hospitalar: _____

UTI? _____ Sepses? _____ Fístula digestiva? _____ Mortalidade: _____

Exames	Dia 0	Dia 1	Dia 2	Dia 3	Dia 4	Dia 5	Dia 6	Dia 7
Fósforo								
Magnésio								
Potássio								

NPT	Dia 1	Dia 2	Dia 3	Dia 4	Dia 5	Dia 6	Dia 7
Velocidade de infusão							
Calorias							
Glicose							
Lipídeos							
Proteínas							
Fósforo							
Magnésio							
Potássio							
Tiamina							



Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação


Termo de Compromisso para Utilização de Dados

Título do Projeto

<p>Incidência de Síndrome de Realimentação em pacientes com Terapia Nutricional Parenteral Total em um hospital de Porto Alegre</p>	<p>Cadastro no GPPG</p>
---	-------------------------

Os pesquisadores do presente projeto se comprometem a preservar a privacidade dos pacientes cujos dados serão coletados em prontuários e bases de dados do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Concordam, igualmente, que estas informações serão utilizadas única e exclusivamente para execução do presente projeto. As informações somente poderão ser divulgadas de forma anônima.

Porto Alegre, 18 de Maio de 2017.

Nome dos Pesquisadores	Assinatura
Karina de Vargas Lony	
CARLOS F. FRANCESCOVI	