Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia

Larissa Schneider

Incidência e mortalidade da síndrome de realimentação em pacientes criticamente doentes: uma revisão sistemática e metanálise

Porto Alegre
2026

Larissa Schneider

Incidência e mortalidade da síndrome de realimentação em pacientes criticamente doentes: uma revisão sistemática e metanálise

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de mestre em Endocrinologia.

Orientadora: Profa. Dra. Tatiana Helena Rech

Coorientadora: Profa. Dra. Marina Verçoza Viana

Porto Alegre
2026

CIP - Catalogação na Publicação

Schneider, Larissa
Incidência e mortalidade da síndrome de realimentação em pacientes criticamente doentes: uma revisão sistemática e metanálise / Larissa Schneider. -- 2026.
93 f.
Orientadora: Tatiana Helena Rech.

Coorientadora: Marina Verçoza Viana.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia, Porto Alegre, BR-RS, 2026.

1. Síndrome de realimentação. 2. Doença crítica. 3. Unidade de terapia intensiva. 4. Metanálise. I. Rech, Tatiana Helena, orient. II. Viana, Marina Verçoza, coorient. III. Título.

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

Larissa Schneider

Incidência e mortalidade da síndrome de realimentação em pacientes criticamente doentes: uma revisão sistemática e metanálise.

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de mestre em Endocrinologia.

Aprovada em: 09 de Março de 2026

BANCA EXAMINADORA:

Dra.: Berenice Lempek

Instituição: Unipê - João Pessoa, Paraíba

Dr. Diego Silva Leite Nunes

Instituição: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Dra. Tatiana de Paula

Instituição: Universidade Federal do Rio Grande do Sul - PPG Endocrinologia

À minha mãe, minha grande incentivadora e exemplo.

AGRADECIMENTOS

A conclusão deste trabalho representa a realização de um grande sonho pessoal e profissional. Essa trajetória foi repleta de desafios, aprendizados e conquistas, que só foram possíveis graças à presença, ao apoio e à contribuição de muitas pessoas, às quais registro aqui minha profunda gratidão.

Aos meus pais, Loeci e Delmar, minha base e meu alicerce, agradeço de coração. Sem vocês, eu jamais teria chegado aqui. Obrigada pelo amor incondicional, pela educação e pelos valores que me conduzem até hoje. Também, pelo apoio nas horas de desânimo e pela compreensão diante das minhas ausências. Ao meu irmão, Andrey, que sempre torceu por mim e celebrou cada pequena conquista durante essa trajetória. Teu apoio e parceria são muito valiosos. Ao meu companheiro, Eduardo, obrigada por ser refúgio nos dias difíceis e pelo apoio diário. Aos demais familiares, que sempre torceram por mim e celebram cada conquista, o meu carinho e gratidão.

À minha orientadora, Profa. Dra. Tatiana Helena Rech, expresso minha admiração e sincero agradecimento. Obrigada por ter confiado em mim e me proporcionado o contato com a pesquisa científica séria e de qualidade desde minha formação acadêmica, como aluna de Iniciação Científica, e pela oportunidade de seguir na pós-graduação. Sua competência, disponibilidade e sensibilidade foram fundamentais para o desenvolvimento desta pesquisa. Agradeço pela paciência em cada orientação, pelo incentivo constante e, sobretudo, pelo exemplo de ética, profissionalismo, comprometimento e generosidade acadêmica. Trabalhar sob sua orientação foi uma oportunidade de aprendizado que levarei por toda a vida.

Agradeço, também, à minha coorientadora, Profa. Dra. Marina Verçoza Viana, pelo comprometimento, disponibilidade e valiosa contribuição em todas as etapas deste trabalho. Obrigada pelas orientações pertinentes que enriqueceram o estudo.

Aos colegas de pesquisa, Dr. Wagner Luis Nedel, Dra. Amanda Vilaverde Perez e Leonardo Jun Cerveira Sei, aluno de Iniciação Científica, agradeço pelo comprometimento, pelo tempo disponibilizado e pela ajuda na construção deste trabalho. Sem a disponibilidade e o envolvimento de cada um, este estudo não teria sido possível. Foi um privilégio compartilhar esta etapa com pessoas tão dedicadas e inspiradoras.

Aos meus amigos, que acompanharam de perto cada etapa dessa jornada, obrigada pelas palavras de incentivo, pelo ombro amigo e por compreenderem os momentos de distância. A amizade de vocês foi essencial para que eu mantivesse o equilíbrio e a motivação.

Vivemos tempos sombrios em relação à ciência, com descrédito, negacionismo e desvalorização crescentes. A produção, o consumo e a divulgação do conhecimento científico, nesse contexto, exige uma formação de qualidade. Desta forma, agradeço aos professores e membros do Programa de Pós-Graduação em Endocrinologia da UFRGS, pelas aulas inspiradoras, pelo estímulo à reflexão crítica e pelo comprometimento com a formação de pesquisadores éticos e competentes.

RESUMO

A síndrome de realimentação é um conjunto de alterações metabólicas e hidroeletrolíticas potencialmente fatais que ocorrem após a reintrodução nutricional e/ou o aumento da oferta calórica em pacientes desnutridos ou em jejum prolongado. É frequente em pacientes criticamente doentes, independentemente da faixa etária. Este estudo foi registrado na base de dados PROSPERO. Realizamos uma revisão sistemática nas bases de dados Medline, Embase, Web of Science e Cochrane Central Register of Controlled Trials. Ensaios clínicos randomizados (ECR) e estudos observacionais com pacientes adultos, pediátricos e neonatais em estado crítico que relataram a incidência e/ou mortalidade da síndrome da realimentação foram incluídos nesta pesquisa. Dois revisores selecionaram independentemente as citações, extraíram os dados e avaliaram o risco de viés usando a escala de Newcastle-Ottawa para estudos de coorte e a ferramenta da Colaboração Cochrane para ECR. As estimativas de efeito agrupadas para variáveis binárias e contínuas são apresentadas usando proporções, razão de chances (OR) ou diferença média (DM) com intervalos de confiança de 95% (IC). A certeza da evidência foi avaliada usando a abordagem GRADE. Foram incluídos 28 estudos, totalizando 10.412 pacientes. A incidência relatada da síndrome da realimentação variou de 0% a 88%, com incidência combinada de 23% (IC 95%: 15-33), demonstrando heterogeneidade substancial (I^2= 99%). Nas análises de sensibilidade estratificadas por faixa etária, a incidência combinada foi de 29% (IC 95%: 19-41) em adultos, 5% (IC 95%: 3-9) em pacientes pediátricos e 25% (IC 95%: 17-35) em neonatos. Não foi observada associação consistente entre síndrome da realimentação e mortalidade na população geral (OR 1,51; IC 95%: 0,79-2,88), nem nos subgrupos adulto ou pediátrico. As evidências sobre mortalidade neonatal foram limitadas a um único estudo. A síndrome da realimentação foi frequentemente observada em pacientes críticos e apresentou grande variabilidade entre faixas etárias e definições utilizadas nos estudos. Nesta meta-análise, a síndrome da realimentação não esteve estatisticamente associada à mortalidade; entretanto, a certeza da evidência foi baixa e a heterogeneidade foi elevada. Esses achados destacam a necessidade de definições padronizadas e de estudos de maior qualidade para esclarecer melhor as implicações clínicas da síndrome da realimentação em populações criticamente enfermas.

Palavras-chave: Síndrome de realimentação; doença crítica; unidade de terapia intensiva pediátrica; neonatal; metanálise.

ABSTRACT

Refeeding syndrome is a set of potentially fatal metabolic and electrolyte disturbances that occur after the reintroduction of nutrition and/or an increase in caloric intake in malnourished or chronically fasting patients. It is common in critically ill patients. This study was registered on the PROSPERO database. We performed a systematic review on the Medline, Embase, Web of Science, and the Cochrane Central Register of Controlled Trials databases. Randomized clinical trials (RCT) and observational studies with critically ill adult, pediatric, and neonatal patients that reported the incidence and/or mortality of refeeding syndrome were included in this research. Two reviewers independently screened citations, extracted data, and assessed risk of bias using the Newcastle-Ottawa scale for cohort studies and the Cochrane Collaboration tool for RCT. The pooled effect estimates for binary and continuous variables are shown using proportions, odds ratio (OR), or mean differences (MD) with 95% confidence intervals (CI). Certainty of the evidence was assessed using the GRADE approach. Twenty-eight studies including 10,412 patients were analyzed. The reported incidence of refeeding syndrome ranged from 0% to 88%, with a pooled incidence of 23% (95% CI 15-33), showing substantial heterogeneity (I^2 = 99%). In sensitivity analyses stratified by age, the pooled incidence was 29% (95% CI 19-41) in adults, 5% (95% CI 3-9) in pediatric patients, and 25% (95% CI 17-35) in neonates. No consistent association between refeeding syndrome and mortality was observed in the overall population (OR 1.51, 95% CI 0.79-2.88), nor in adult or pediatric subgroups. Evidence regarding neonatal mortality was limited to a single study. Refeeding syndrome was frequently observed among critically ill patients and showed substantial variability across age groups and study definitions. In this meta-analysis, refeeding syndrome was not statistically associated with mortality; however, the certainty of evidence was low and heterogeneity was high. These findings highlight the need for standardized definitions and higher-quality studies to better clarify the clinical implications of refeeding syndrome in critically ill populations.

Keywords: Refeeding syndrome; critical illness; pediatric intensive care unit; neonatal, meta-analysis.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Fisiopatologia da síndrome de realimentação……..…… 15

Figura 2 - Critérios de consenso da ASPEN para identificação de pacientes pediátricos em risco de síndrome de realimentação……..…… 21

Figura 3 - Critérios de alto risco para a ocorrência da síndrome de realimentação.. 24

Figura 4 - Diretrizes para o manejo e prevenção da síndrome de realimentação em pacientes internados em terapia nutricional…… 25

Figura 5 - Critérios de consenso da ASPEN para identificação de pacientes adultos em risco de síndrome de realimentação……..…… 26

Figure 1 - Flowchart of the study selection process…… 60

Figure 2 - Forest plot for the 28 studies evaluating the incidence of refeeding syndrome in critically ill adult, pediatric, and neonatal patients…… 61

Figure 3 - Forest plot for the 14 studies evaluating the mortality of refeeding syndrome in critically ill adult, pediatric, and neonatal patients…… 62

Supplementary Figure 1 - Funnel plot of studies evaluating the incidence of refeeding syndrome…… 69

Supplementary Figure 2 - Funnel plot of studies evaluating the mortality rate of patients with refeeding syndrome……..…… 70

Supplementary Figure 3 - Exploratory outcomes…… 71

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Principais definições diagnósticas e incidência da síndrome da realimentação…… 17

Table 1 - Summary of studies evaluating the incidence and/or mortality of refeeding syndrome in critically ill patients…….. 63

Table 2 - Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale for cohort studies……. 67

Table 3 - Incidence and mortality of refeeding syndrome based on age……. 68

Table 4 - Supplementary Table 1 - Treatment of patients with refeeding syndrome.. 74

Table 5 – Supplementary Material 1 - PRISMA 2020 Main and Abstract Checklists……..…… 76

Table 6 – Supplementary Material 2 - Search terms..…… 81

Table 7 – Supplementary Material 3 - List of articles excluded from meta-analysis and reasons for article exclusions……. 84

Table 8 – Supplementary Material 4 - Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)..... 87

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

APACHE II - *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*

ASPEN - *American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*

ECG - Escala de Coma de Glasgow

ECR - Ensaio clínico randomizado

IMC - Índice de massa corporal

NE - Nutrição enteral

NICE - *National Institute for Health and Care Excellence*

NP - Nutrição parenteral

OR - *Odds ratio*

SOFA - *The Sequential Organ Failure Assessment*

SR - Síndrome de realimentação

UTI - Unidade de terapia intensiva

VM - Ventilação mecânica

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO…… 11
1.1 A HISTÓRIA DA SÍNDROME DE REALIMENTAÇÃO……..…….. 11
1.2 FISIOPATOLOGIA E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA SÍNDROME DE REALIMENTAÇÃO……... 13
1.3 SÍNDROME DE REALIMENTAÇÃO: DEFINIÇÕES E EPIDEMIOLOGIA…… 16
1.4 SÍNDROME DE REALIMENTAÇÃO: POPULAÇÃO EM RISCO……...… 18
1.4.1 Síndrome de realimentação em pacientes críticos…… 18
1.4.2 Síndrome de realimentação em neonatos……..…….. 19
1.4.3 Síndrome de realimentação em crianças e adolescentes……. 21
1.5 NUTRIÇÃO ENTERAL *VERSUS* PARENTERAL E O RISCO DE SÍNDROME DE REALIMENTAÇÃO …….. 23
1.6 SÍNDROME DE REALIMENTAÇÃO: AVALIAÇÃO DE RISCO…….. 23
1.7 SÍNDROME DE REALIMENTAÇÃO: MANEJO……..….. 27
1.8 PROGNÓSTICO DA SÍNDROME DE REALIMENTAÇÃO…...…….. 29
1.9 SÍNDROME DE REALIMENTAÇÃO: O QUE SE SABE HOJE?..... 31

2 JUSTIFICATIVA ..…… **32**

3 OBJETIVOS …….. 33

4 REFERÊNCIAS DA INTRODUÇÃO…….. 34

5 ARTIGO CIENTÍFICO…… 39
INCIDENCE AND MORTALITY OF REFEEDING SYNDROME IN CRITICALLY ILL PATIENTS: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS…….. 38

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS…… 88

1 INTRODUÇÃO

1.1 A HISTÓRIA DA SÍNDROME DE REALIMENTAÇÃO

A Síndrome de realimentação (SR) começou a ser reconhecida e estudada durante a Segunda Guerra Mundial, quando prisioneiros de guerra, sobreviventes dos campos de concentração e outras vítimas de fome evoluíram com insuficiência cardíaca e/ou respiratória, arritmias, sintomas neurológicos e morte, após a introdução de quantidade excessiva ou mesmo apropriada de calorias [1]. Esse fenômeno despertou o interesse científico sobre os efeitos fisiológicos e metabólicos da realimentação em indivíduos desnutridos ou em jejum prolongado.

Em 1944, Ancel Keys, professor de fisiologia da Universidade de Minnesota e consultor do Departamento de Guerra, propôs a realização de um ensaio clínico randomizado para investigar os efeitos fisiológicos e psicológicos da semi-inanição e a maneira mais eficaz de fornecer reabilitação nutricional no pós-guerra [2]. O “Experimento de Minnesota”, como ficou conhecido posteriormente, contou com a participação de 36 voluntários saudáveis, em sua maioria objetores de consciência do Serviço Público Civil norte-americano - indivíduos que desejavam ajudar de alguma forma seu país, mas tinham a convicção sólida de não ferir outro ser humano na guerra. Todos estavam cientes das etapas e suas possíveis consequências antes de ingressar no estudo. O experimento teve duração de um ano (de novembro de 1944 até o final de outubro de 1945), dividido em três fases: nos primeiros três meses os participantes foram submetidos a uma “padronização” do estado nutricional com uma dieta de aproximadamente 3200 kcal por dia, com o objetivo de atingir médias normais de peso adequado à altura. Nesta etapa, foram coletados dados antropométricos de composição corporal e aspectos psicológicos. Na segunda fase do estudo, cuja duração foi de seis meses, os participantes foram induzidos à semi-inanição: recebiam uma dieta com cerca de 1800 kcal por dia, baseada em alimentos consumidos nas áreas devastadas pela guerra (batatas, nabos, pão, macarrão). Durante essa etapa, os voluntários perderam mais de 25% do peso corporal em relação ao início do estudo, além de desenvolverem anemia, fadiga e fraqueza extremas, déficits neurológicos e edema periférico. Também foram nítidas e frequentes as alterações comportamentais e cognitivas: irritabilidade, agressividade, desatenção, déficit de memória, tristeza e apatia. Nos últimos três

meses do experimento, na fase de reabilitação nutricional, os participantes foram aleatoriamente designados para um de quatro grupos de ingestão calórica, com a finalidade de buscar a melhor forma de realimentação e evitar desfechos adversos. Inicialmente, o grupo com menor ingestão de calorias recebeu 2200 kcal (9205 kJ) por dia, mas pesquisadores acabaram aumentando o aporte calórico pela ausência de melhora clínica dos indivíduos. Para alguns participantes, o período de reabilitação se mostrou a parte mais difícil do experimento. Muitos perderam ainda mais peso na última fase, apesar da ingestão de uma quantidade maior de comida, além de não perceberem alívio na sensação de fome. Ainda, as alterações de humor, a sensação de cansaço e a fraqueza demoraram a melhorar. [2,3]. Após o término do experimento, os participantes não receberam instruções detalhadas sobre dieta ou atividades recomendadas. Alguns necessitaram de atendimento médico por exageros no consumo de alimentos, com quadros clínicos variáveis - desde cefaleia, náusea e dor abdominal, até dispneia, insuficiência ventilatória e arritmias. Estima-se que a recuperação completa dos participantes variou de meses até 2 anos após o experimento [2,3].

Durante o estudo, os participantes se hospedaram nos dormitórios do estádio de futebol americano da Universidade de Minnesota e tinham diversas tarefas na Universidade, cuja meta de caminhada era de 35,4 km por semana e o gasto calórico de 3009 kcal por dia. Testes extensivos foram aplicados aos participantes ao longo do experimento. Peso corporal, tamanho e força foram registrados, e funções básicas foram monitoradas por meio de radiografias, eletrocardiogramas, amostras de sangue e estudos metabólicos. Testes psicomotores e de resistência foram aplicados enquanto os homens caminhavam ou corriam nas esteiras do laboratório, e os participantes foram submetidos a testes de inteligência e personalidade por psicólogos. Todos foram obrigados a manter um diário pessoal durante o experimento [2,3].

Os resultados do estudo foram publicados em 1950 por Keys e outros colaboradores na monografia "A Biologia da Fome Humana″, dividida em dois volumes. Esse foi o primeiro registro abrangente sobre os efeitos fisiológicos e psicológicos da privação alimentar com posterior realimentação, estabelecendo as bases conceituais para o reconhecimento da SR. Além da grande quantidade de informações técnicas relatadas, os pesquisadores elaboraram um material prático

para voluntários humanitários com orientações de saúde mental para vítimas de fome [2].

Foi na década de 80 que o termo Síndrome de realimentação foi introduzido para descrever hipofosfatemia, outras anormalidades eletrolíticas e metabólicas e manifestações clínicas relacionadas, que causaram o óbito de dois pacientes cronicamente desnutridos que foram realimentados com nutrição parenteral agressiva [4]. Desde então, a SR tem sido descrita como uma complicação potencialmente grave e fatal relacionada à realimentação (independente da via de administração - oral, enteral ou parenteral) de indivíduos que jejuaram ou consumiram poucas calorias por um longo período [5,6].

1.2 FISIOPATOLOGIA E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA SÍNDROME DE REALIMENTAÇÃO

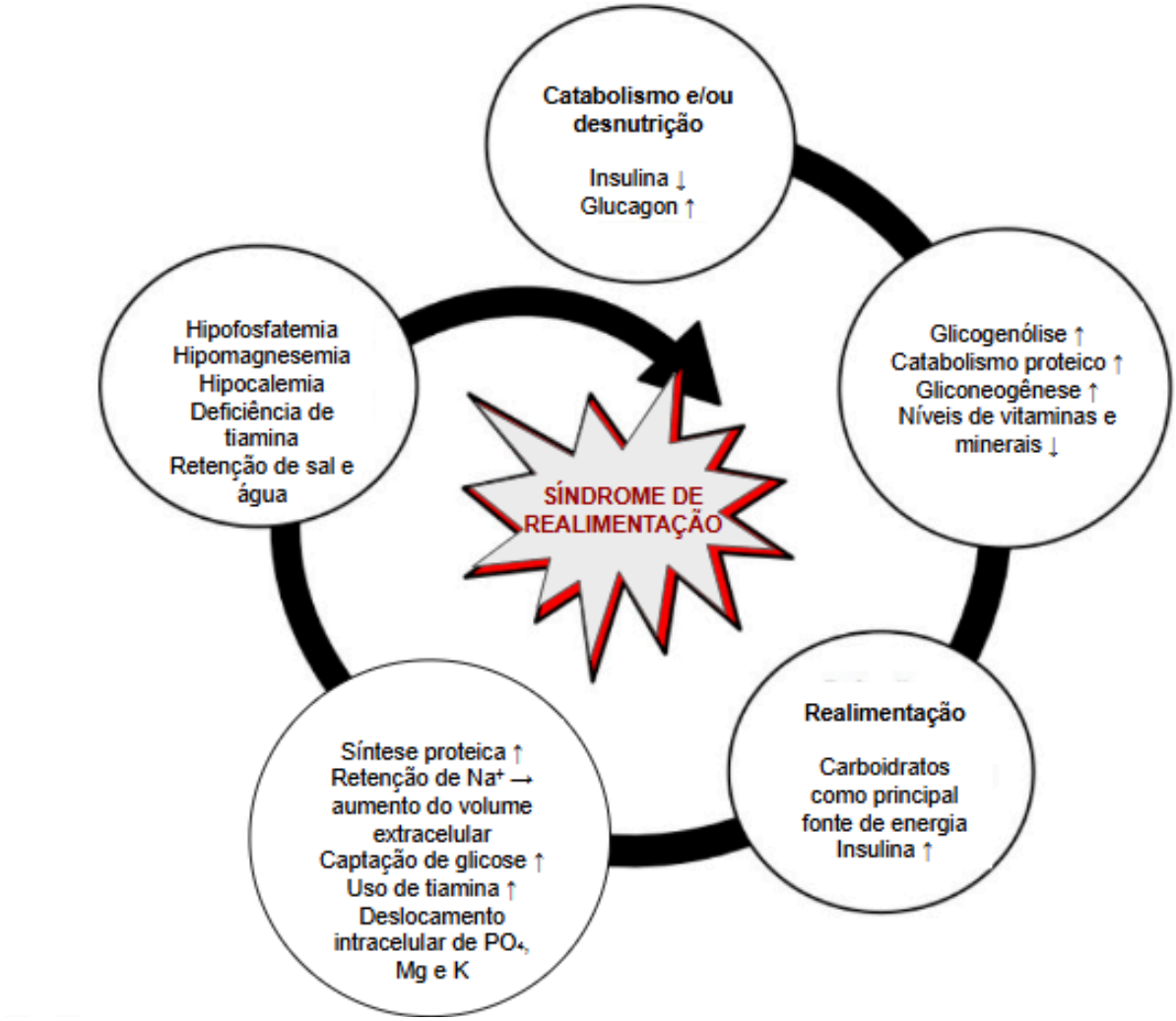
Embora não completamente elucidada, acredita-se que mecanismos multifatoriais estejam envolvidos na fisiopatologia da SR, como a rápida mudança no equilíbrio hidroeletrolítico relacionada à transição fisiológica do metabolismo catabólico para anabólico, após o início da realimentação [5,6].

Em condições normais, o corpo usa glicose como principal fonte de energia, o que requer uma ingestão adequada de carboidratos, que são armazenados na forma de glicogênio, principalmente no fígado. Durante o jejum, a glicogenólise hepática e muscular, estimulada por hormônios contrarreguladores da insulina (cortisol, glucagon, catecolaminas), disponibiliza a glicose para os tecidos por meio da quebra das moléculas de glicogênio, um processo catabólico que fornece energia às células. Quando os estoques de glicogênio se esgotam e não há ingestão de carboidratos, há estímulo à gliconeogênese - caracterizada pela quebra de grandes moléculas de proteínas e lipídeos em aminoácidos, ácidos graxos, piruvato e lactato, que posteriormente são transformados em glicose pelo fígado. O jejum contínuo desacelera o metabolismo basal e o corpo passa a usar ácidos graxos como principal fonte de energia. Durante esse período, há uma diminuição na taxa de proteólise e um aumento da formação de cetonas - o cérebro é o órgão que usa principalmente glicose e pode mudar seu metabolismo energético apenas parcialmente para as cetonas [7]. Nessa fase também há redução nas concentrações intracelulares de micronutrientes (como fósforo e magnésio), embora

os valores séricos possam não mudar, devido a uma contração do espaço intracelular, diminuição da excreção renal e falta de reservas corporais [7]. Na tentativa de preservar a sobrevivência, o corpo implementa a quebra de seus componentes estruturais para obter substratos energéticos. Mesmo que pacientes desnutridos possam ser particularmente afetados por essa alteração metabólica, a SR também ocorre em pessoas após jejum prolongado [8]. A resposta ao estresse e estados inflamatórios acentuam a deficiência de íons intracelulares como potássio, fosfato e magnésio, além de sódio e outros micronutrientes [6,8].

Durante o processo de realimentação, principalmente contendo carboidratos, o aumento da glicose sanguínea estimula a secreção de insulina e reduz hormônios contra-insulínicos, resultando no declínio da gliconeogênese e do metabolismo anaeróbico. Essa mudança hormonal induz a síntese de glicogênio, proteínas e gorduras, uma transição para um estado anabólico, que demanda energia e nutrientes corporais. Minerais como fósforo e magnésio, bem como vitaminas (como a tiamina), normalmente deficientes em indivíduos com ingestão calórica reduzida, são cofatores enzimáticos importantes no metabolismo energético. A secreção de insulina, além de estimular a captação intracelular de glicose e potássio, também induz o influxo celular do fósforo, magnésio e tiamina, resultando em uma combinação variada de hipofosfatemia, hipomagnesemia, hipocalemia e deficiência de vitamina B1 (Figura 1). Devido à entrada de potássio na célula, o sódio é direcionado para o extracelular para o equilíbrio elétrico da membrana celular, podendo causar retenção hídrica. Em indivíduos com níveis séricos baixos de eletrólitos antes da realimentação, a mudança fisiológica do estado metabólico pode precipitar a manifestação clínica da SR, cujos sintomas variam conforme a gravidade da deficiência desses minerais e a mudança rápida em suas concentrações séricas durante a reposição nutricional [9].

Figura 1 - Fisiopatologia da síndrome de realimentação.



Adaptado de: Krutkyte G, et al. Nutrients (2022).

A hipofosfatemia causa disfunção de processos celulares em praticamente todos os sistemas fisiológicos, além de aumentar a afinidade da hemoglobina com o oxigênio, contribuindo para a hipóxia tecidual. As deficiências de potássio e de magnésio podem ser igualmente importantes na SR, sendo ambos eletrólitos essenciais para o funcionamento eletroquímico da membrana celular e regulação neuromuscular. A deficiência vitamínica mais comum na SR é a tiamina (vitamina B1) [6,8], um cofator enzimático essencial no metabolismo de carboidratos e na síntese de energia na forma de adenosina trifosfato (ATP), cujo armazenamento é inadequado durante a inanição.

Os sintomas da SR são variáveis e imprevisíveis, refletindo a natureza e a gravidade da anormalidade bioquímica [9]. Retenção hídrica e edema de extremidades são relatados em alguns pacientes. Frequentemente há discrepância

entre o início das manifestações clínicas e as alterações laboratoriais. O espectro clínico varia de náuseas, vômitos, dor abdominal, fraqueza, mialgias e hipotensão, até dispneia, insuficiência respiratória aguda, rebaixamento do nível de consciência, convulsões, coma, arritmias, insuficiência cardíaca e parada cardiorrespiratória. A Síndrome de Wernicke-Korsakoff pode ocorrer pela deficiência de tiamina, sendo necessária a reposição de tiamina previamente à realimentação nos pacientes de risco. Arritmias cardíacas e acidose metabólica são causas comuns de óbito e prolongamento da internação hospitalar nos pacientes com SR [9].

1.3 SÍNDROME DE REALIMENTAÇÃO: DEFINIÇÕES E EPIDEMIOLOGIA

Não há consenso internacional quanto à definição da síndrome da realimentação (SR), que varia desde a ocorrência isolada de hipofosfatemia (com diferentes pontos de corte) até a combinação de alterações eletrolíticas e metabólicas, como hipomagnesemia, hipocalemia e deficiência de tiamina, associadas ou não a manifestações clínicas [6,8]. Essa heterogeneidade se reflete nas ferramentas de triagem e nos critérios diagnósticos utilizados na literatura. Enquanto alguns estudos descrevem apenas pacientes em risco, geralmente com base nos critérios do NICE ou da ASPEN, outros relatam exclusivamente casos diagnosticados [10,11]. Além disso, grande parte dos estudos não apresenta a incidência global da SR, restringindo-se à ocorrência de hipofosfatemia. As principais definições adotadas e seus respectivos impactos sobre a estimativa de incidência estão sintetizados na Tabela 1.

Como consequência direta dessa variabilidade conceitual, as taxas de incidência da SR apresentam ampla variação conforme a definição adotada e a população estudada (Tabela 1). Em pacientes críticos, estudos baseados predominantemente na hipofosfatemia relataram incidências entre 6% e 34% [8], influenciadas pela gravidade clínica e pelas características da população avaliada. Revisões sistemáticas demonstraram incidências variando de 0% a 80% [6,12], sendo as menores taxas observadas em estudos que exigiam manifestações clínicas associadas às alterações laboratoriais e as maiores naqueles fundamentados exclusivamente em distúrbios eletrolíticos. De modo consistente, não foram observadas diferenças relevantes na incidência da SR em função do desenho do estudo, do risco geral de viés ou da faixa etária avaliada, sugerindo que

a gravidade da doença ou da condição subjacente seja o principal determinante da ocorrência da síndrome [6].

Os critérios diagnósticos propostos pela ASPEN (2020), utilizados em populações adultas e pediátricas, classificam a SR de acordo com a redução dos níveis séricos de fósforo, potássio e/ou magnésio em 10–20% (leve), 20–30% (moderada) ou >30% e/ou pela presença de disfunção orgânica relacionada a essas alterações ou à deficiência de tiamina, ocorrendo até cinco dias após a reintrodução calórica [10]. Entretanto, mesmo entre estudos que consideraram exclusivamente a hipofosfatemia como critério diagnóstico, os valores de referência utilizados variaram amplamente, de 0,49 mmol/L a 0,87 mmol/L [5,6]. A adequação dos critérios diagnósticos à proposta da ASPEN — definida como redução de pelo menos 10% de qualquer eletrólito — não resultou em alterações substanciais nas taxas de incidência da SR. Esses achados reforçam que a definição adotada influencia diretamente os dados epidemiológicos e que a gravidade clínica do paciente permanece o fator mais fortemente associado ao desenvolvimento da síndrome.

Tabela 1 – Principais definições diagnósticas e incidência da síndrome de realimentação.

Autor/ Diretriz	**Critério diagnóstico principal**	**População estudada**	**Incidência da SR**
Marik, 1996	Hipofosfatemia em até 72h: queda >0,16 mmol/L para <0,65 mmol/L	Pacientes críticos	34%
Olthof, 2017	Hipofosfatemia pós-realimentação (critérios semelhantes a Marik)	Pacientes críticos	36,8%
Williams, 2019	Hipofosfatemia pós-realimentação (critérios semelhantes a Marik)	Pacientes críticos	21,4%
Xiong, 2021	Hipofosfatemia pós-realimentação (critérios semelhantes a Marik)	Neurocríticos	17,1%
Zhang, 2023	Hipofosfatemia pós-realimentação (critérios semelhantes a Marik)	Neurocríticos	28,6%
Lew, 2022	Critérios de Marik	Pacientes críticos com SARS-CoV-2	6%

Friedli, 2020	Alterações eletrolíticas ± manifestações clínicas	Pacientes críticos	31,5%
Cioffi, 2021	Alterações eletrolíticas isoladas ou associadas a sinais clínicos	Pacientes hospitalizados	0–62%
Rio, 2012	Alterações eletrolíticas ± manifestações clínicas	Pacientes críticos	4,5%
ASPEN, 2020	Alterações eletrolíticas associadas a manifestações clínicas	Adultos e pediátricos	Variável

Fonte: Elaboração própria.

1.4 SÍNDROME DE REALIMENTAÇÃO: POPULAÇÃO EM RISCO

Algumas situações predispõem à ocorrência de SR, como perda ponderal significativa, desnutrição, condições psiquiátricas (principalmente transtornos alimentares restritivos, como a anorexia nervosa e a bulimia), etilismo crônico, doenças associadas à má absorção intestinal (doença celíaca, retocolite ulcerativa e doença de Crohn), neoplasias, jejum pré ou pós-operatório prolongados, hiperêmese gravídica, pacientes com histórico de cirurgia restritiva e/ou disabsortiva (cirurgia bariátrica, ressecção intestinal), refugiados e prisioneiros de guerra [5,6,8]. Qualquer paciente com pouca ou nenhuma ingestão nutricional por vários dias consecutivos, ou com estresse metabólico devido à doença crítica ou à cirurgia de grande porte, corre o risco de desenvolver a SR [6,8]. A avaliação de risco, o estabelecimento de um plano de cuidados e o monitoramento dos pacientes durante a terapia nutricional são importantes para reduzir a morbidade relacionada à síndrome [10].

Essa dissertação foca nas populações de doentes críticos independentes da faixa etária (neonatologia, pediatria ou adulto).

1.4.1 Síndrome de realimentação em pacientes críticos

Pacientes em estado crítico, definido por instabilidade dos sistemas vitais ou risco de instabilidade [12], apresentam diversos fatores que aumentam a suscetibilidade a distúrbios hidroeletrolíticos, particularmente a hipofosfatemia [6,12], como a insulinoterapia, uso de diuréticos, terapia de substituição renal contínua,

ventilação mecânica, sepse e outras complicações [6,8], não necessariamente relacionadas ao processo de realimentação. O jejum prolongado devido a procedimentos ou instabilidade hemodinâmica, associado ao hipermetabolismo relacionado à doença aguda, acelera a perda de nutrientes e aumenta o risco da SR [8].

Em revisão sistemática recente sobre a SR em pacientes críticos, Alencar et al. [12] encontraram taxas de mortalidade variando de 15,6% a 83,3% entre os estudos. A incidência da SR também apresentou alta heterogeneidade (de 10,3% a 100%), refletindo a variabilidade das definições adotadas pelos autores de cada estudo [12].

Em ECR realizado em 2015, Doig et al. [13] não identificaram problemas de segurança associados ao uso da restrição calórica protocolizada em adultos gravemente enfermos que desenvolveram SR. Contrariamente a isso, estudos recentes sugerem que a restrição calórica pode não ser necessária para adultos gravemente enfermos, considerando os riscos potenciais da desnutrição grave [14]. Isso ressalta a necessidade de mais pesquisas sobre estratégias nutricionais durante a fase de realimentação em pacientes críticos.

Pacientes gravemente enfermos são de extrema relevância no contexto da SR, e muitas lacunas relacionadas à identificação, fatores de risco e tratamento necessitam ser preenchidas.

1.4.2 Síndrome de realimentação em neonatos

O período neonatal é definido como os primeiros 28 dias após o nascimento, segundo a Organização Mundial da Saúde. Embora a maioria dos casos de SR afete crianças e adultos, estudos têm mostrado distúrbios metabólicos comparáveis na população neonatal. Durante décadas, as práticas de cuidados para recém-nascidos prematuros e/ou com peso muito baixo ao nascer se baseavam na restrição de fluidos e eletrólitos durante a transição para a vida extrauterina, até que a função renal estivesse adequadamente estabelecida [15]. Posteriormente, a nutrição parenteral com doses precoces e mais altas de aminoácidos e glicose na primeira semana de vida se tornou prática padrão, muitas vezes sem suplementação eletrolítica e vitamínica adequada. A partir disso, eventos metabólicos adversos começaram a ser percebidos nessa população. Diversos estudos têm se

concentrado na compreensão da fisiopatologia, das manifestações clínicas e do manejo da hipofosfatemia e da SR em neonatos [15]. Atualmente, diretrizes que abordam a nutrição parenteral em prematuros, como a da Sociedade Europeia de Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição Pediátrica (ESPGHAN), de 2018, recomendam a suplementação de sódio, fosfato e potássio em soluções de nutrição intravenosa desde o nascimento. O nível de evidência, entretanto, não é forte.

A incidência geral da SR não é clara em neonatos, e a maioria dos estudos se concentra em recém-nascidos internados em Unidades de terapia intensiva (UTI). Na literatura, a taxa de incidência varia de 15,6% [16] a 20% [17]. Outros avaliam a hipofosfatemia isoladamente, com índices de 30% [15]. Diversos artigos mostram que a SR está associada a piores desfechos, como a mortalidade e hemorragia intraventricular [17]. Lozano et al. [15] não encontraram associação significativa com aumento da mortalidade.

Em um dos poucos ensaios clínicos randomizados sobre o tema, Bloomfield et al. [16] avaliaram a ocorrência da SR em uma análise post-hoc, cujo objetivo primário era analisar se a administração parenteral extra de aminoácidos em recém-nascidos com peso extremamente baixo ao nascer aumentaria a sobrevida livre de deficiência neurológica. Autores encontraram maior incidência de SR no grupo intervenção (RR 1,64; IC 95%, 1,09 a 2,47).

Apesar das diretrizes da ASPEN não abordarem um tópico específico para bebês, os autores trazem como possíveis fatores de risco para SR a restrição de crescimento intrauterino, o peso extremamente baixo ao nascer, recém-nascidos pequenos para a idade gestacional, prematuridade extrema e elevado índice de resistência da artéria umbilical, fatores associados a baixas reservas de nutrientes essenciais, como cálcio, fosfato, ferro e vitaminas, e pouca ou nenhuma reserva de gordura subcutânea e glicogênio [10]. Pré-eclâmpsia materna tem tido associada à maior incidência de hipofosfatemia neonatal [10]. Sabe-se que flutuações fisiológicas nos níveis dos eletrólitos e minerais são esperadas devido a medidas dietéticas e terapêuticas frequentemente utilizadas na população neonatal em risco para SR.

A SR neonatal tem sido associada à acidose metabólica, hipernatremia, hipovolemia, isquemia, alcalose respiratória, atraso na alimentação enteral completa, sepse e doença pulmonar crônica [17]. Mais pesquisas são necessárias para determinar a incidência da síndrome e se ela impacta negativamente a saúde neonatal.

1.4.3 Síndrome de realimentação em crianças e adolescentes

Diversas condições aumentam o risco da SR em crianças: transtornos alimentares (anorexia nervosa, bulimia), fatores socioeconômicos, patologias disabsortivas e a doença crítica. A ausência de critérios diagnósticos consensuais e a elevada ocorrência de distúrbios eletrolíticos não associados à dieta tornam o diagnóstico da SR complexo, particularmente em crianças criticamente doentes [10]. São poucas e heterogêneas as evidências disponíveis sobre a SR na população pediátrica, principalmente em relação à incidência e desfechos clínicos associados. Além disso, diversos estudos informam apenas pacientes com hipofosfatemia ou em risco de SR, dificultando a comparabilidade dos resultados. No ambiente de cuidados intensivos, os dados são ainda mais escassos. As recomendações consensuais da ASPEN (2020) [10] incluíram critérios para a avaliação do risco de SR em pacientes pediátricos (Figura 2), além de propor critérios diagnósticos para a SR em crianças.

Figura 2 - Critérios de consenso da ASPEN para identificação de pacientes pediátricos em risco de síndrome de realimentação.

	Risco leve (pelo menos 3 critérios)	Risco moderado (pelo menos 2 critérios)	Risco significativo (pelo menos 1 critério)
Escore z peso-comprimento (1–24 meses) ou IMC-idade (2–20 anos)	z-score −1 a −1,9 com mudança em relação ao basal	z-score −2 a −2,9 com mudança em relação ao basal	z-score ≤ −3 com mudança em relação ao basal
Perda ponderal	< 75% do ganho ponderal esperado	< 50% do ganho ponderal esperado	< 25% do ganho ponderal esperado
Ingestão de energia	3–5 dias consecutivos com ingestão de proteína ou energia < 75% da necessidade estimada	5–7 dias consecutivos com ingestão < 75% da necessidade estimada	> 7 dias consecutivos com ingestão < 75% da necessidade estimada
Eletrólitos antes da realimentação (potássio, fósforo ou magnésio)	Levemente anormais ou até 25% abaixo do limite inferior da normalidade	Moderadamente ou significativamente anormais ou 25–50% abaixo do limite inferior	Moderadamente ou significativamente anormais ou >50% abaixo do limite inferior
Comorbidades de alto risco (conf. Tab. 4 do artigo original)	Doença leve	Doença moderada	Doença grave
Perda de gordura subcutânea	Evidências de perda leve, ou z-score da circunferência do braço médio-superior de −1 a *−1,9*	Evidências de perda moderada, ou z-score da circunferência do braço médio-superior de −2 a −2,9	Evidências de perda grave, ou z-score da circunferência do braço médio-superior maior ou igual a −3
Perda de massa muscular		Evidências de perda leve ou moderada, ou z-score da circunferência do braço médio-superior de −2 a −2,9	Evidências de perda grave, ou z-score da circunferência do braço médio-superior maior ou igual a −3

Adaptado de: da Silva, JS et al. ASPEN Consensus Recommendations for Refeeding Syndrome (2020).

Grande parte da literatura sobre a SR é baseada em pacientes com anorexia nervosa, um transtorno alimentar que acomete predominantemente adolescentes entre os 15 e 19 anos e se caracteriza por severas restrições alimentares que resultam em perda ponderal e desnutrição [18]. Ao longo de décadas, uma abordagem de baixa caloria para a realimentação de pacientes hospitalizados com anorexia nervosa tem sido recomendada, começando com aproximadamente 1200 kcal por dia [18] e aumentando lentamente, a fim de evitar a SR. Entretanto, alguns estudos têm evidenciado que essa prática pode estar relacionada à perda ponderal inicial, ao ganho de peso lento, à internação hospitalar prolongada e, consequentemente, a maiores custos de internação [18]. O ganho ponderal inicial no hospital tem se mostrado como fator preditivo positivo na recuperação do peso corporal em doze meses [18]. A realimentação de baixa caloria, ao interferir no ganho ponderal inicial, estaria associada ao ganho de peso futuro insuficiente [18]. O reconhecimento crescente de que a “subalimentação” causa desfechos desfavoráveis em pacientes com anorexia nervosa está contribuindo para uma mudança na prática clínica e na pesquisa em direção à realimentação com maior teor calórico. Desde 2010, estudos relataram abordagens para realimentação começando com 1400 kcal/dia ou mais, utilizando a via oral isolada ou combinada com sonda nasogástrica [18]. Abordagens com menor ingestão calórica e progressão lenta podem ter um papel importante em pacientes gravemente desnutridos e com doenças crônicas, enquanto abordagens com maior ingestão calórica são viáveis para a maior parte dos pacientes com anorexia nervosa moderadamente desnutridos e em fase aguda. Apesar disso, há heterogeneidade acentuada nas abordagens para realimentação com maior teor calórico, com grandes variações nos níveis calóricos iniciais, nas taxas de progressão e nos modos de administração. Outros autores sugerem que a gravidade da hipofosfatemia ou da SR pode não estar relacionada isoladamente com a ingestão calórica inicial ou total, e sim com a gravidade da desnutrição antes da internação [18].

1.5 NUTRIÇÃO ENTERAL VERSUS PARENTERAL E O RISCO DE SÍNDROME DE REALIMENTAÇÃO

No geral, a nutrição enteral (NE) é preferível à nutrição parenteral (NP) devido aos benefícios associados à manutenção da fisiologia e saúde intestinal, como função de barreira, preservação da mucosa gastrointestinal e redução do risco de translocação bacteriana, além de atenuar a resposta aguda ao estresse, ser menos complexa e ter menor custo, em comparação à NP [19]. Embora as diretrizes da ASPEN e da Sociedade de Medicina Intensiva (SCCM, 2016) sugiram que a SR é mais comum com a NP do que com a NE [10,19], evidências anteriores de Zeki et al. [20] sugerem o oposto, cujo mecanismo é explicado por um maior aumento nos níveis do peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1) e incretina em resposta à NE, elevando a insulina em níveis mais altos do que os observados com a NP. De modo geral, independentemente da via de alimentação, a SR pode ocorrer em qualquer paciente considerado de risco. Evitar a subalimentação ou a superalimentação é considerado mais importante do que tentar alterar o risco com a via de alimentação [6,10].

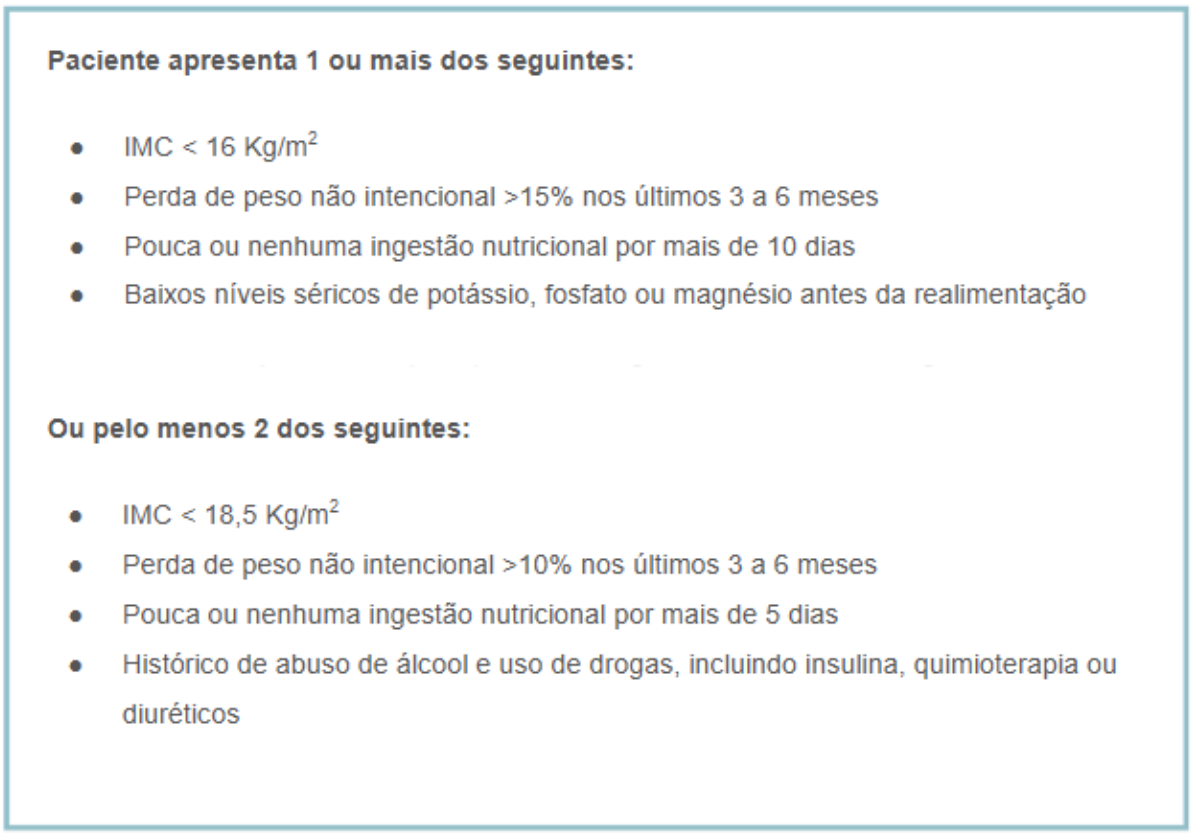
1.6 SÍNDROME DE REALIMENTAÇÃO: AVALIAÇÃO DE RISCO

Para identificar pacientes em risco de SR, é necessário analisar inicialmente o risco de desnutrição, para posteriormente avaliar o diagnóstico e classificar a gravidade da desnutrição. Em pacientes internados, a desnutrição deve estimada logo após a admissão, por meio de ferramentas de triagem validadas como a Triagem de Risco Nutricional 2002 (NRS-2002), a Mini Avaliação Nutricional-Formulário Curto (MNA-SF), a Ferramenta Universal de Triagem de Desnutrição (MUST) e o Questionário de Avaliação Nutricional Curto (SNAQ) [6,10,12]. Em pacientes gravemente doentes, são indicados o Nutrition Risk in Critically ill (NUTRIC) score e o NRS-2002 para avaliação nutricional [10].

Uma das principais ferramentas utilizadas para avaliação da SR são derivadas das diretrizes do NICE [11], adotadas por diversos estudos, que categorizam os pacientes em alto e baixo risco para desenvolver a síndrome. Um critério maior ou dois critérios menores, considerando o Índice de Massa Corporal (IMC), perda de peso não intencional nos últimos 3 a 6 meses, consumo nutricional

baixo ou ausente nos últimos dias e níveis baixos de eletrólitos antes da realimentação, são suficientes para identificar pacientes em risco da SR (Figura 3). Idealmente, essa avaliação de risco deve ser realizada antes do início do suporte nutricional. As recomendações do NICE derivam, em sua maioria, de estudos observacionais e de consensos baseados em opiniões de especialistas.

Figura 3 - Critérios de alto risco para a ocorrência da síndrome de realimentação

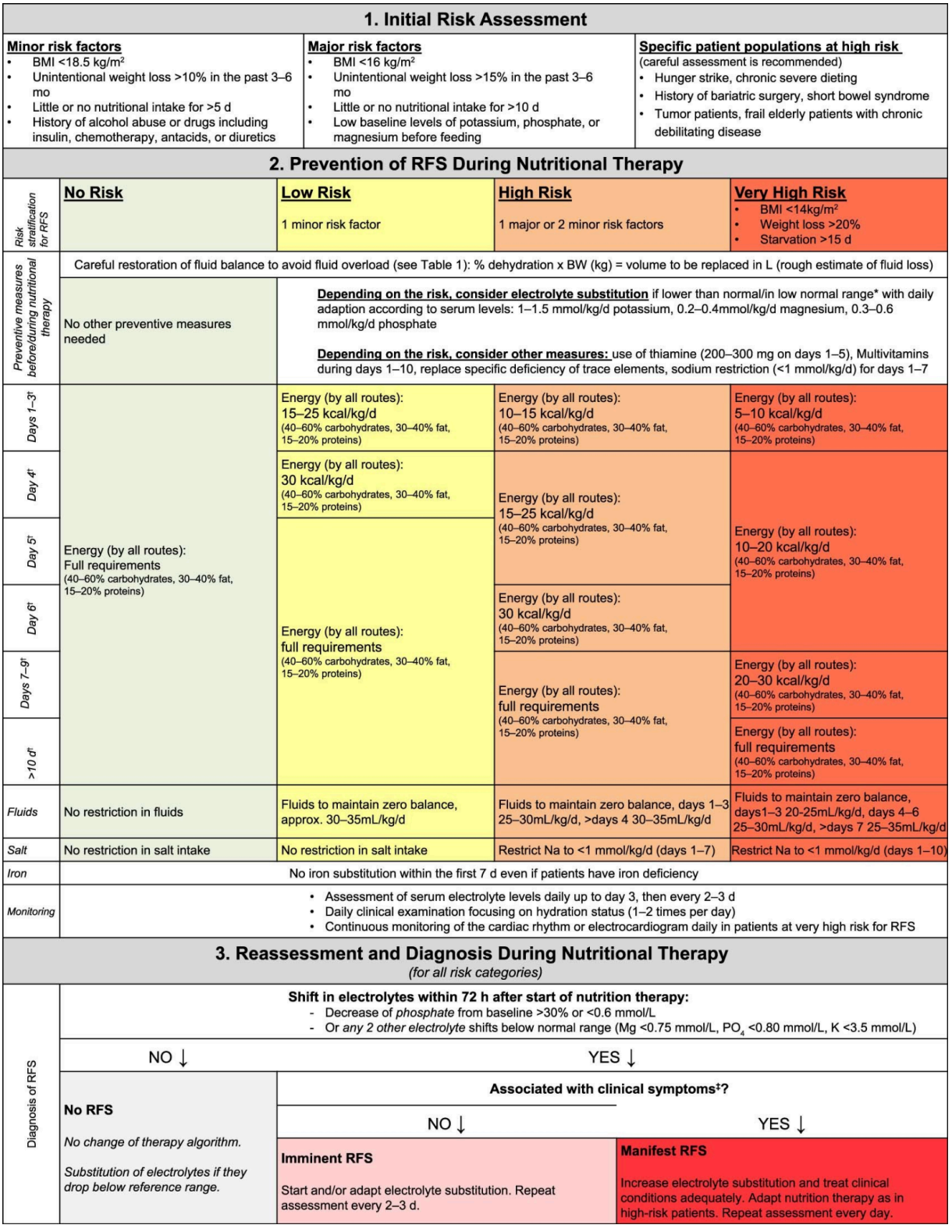


Adaptado de: Nutrition support for adults: oral nutrition support, enteral tube feeding and parenteral nutrition. NICE - *Clinical guideline* (2006).

Em 2018, com base em revisão sistemática publicada no ano anterior [6], Friedli et al. desenvolveram recomendações clínicas para a SR, incluindo a avaliação de risco e um algoritmo de tratamento e monitoramento de pacientes internados com a síndrome, baseados na literatura disponível e discussão com especialistas. Para classificar o risco da SR, os autores adaptaram as diretrizes do NICE e adicionaram critérios para a categoria de risco muito alto (Figura 4). Além disso, também sugeriram a diferenciação entre SR iminente e manifesta, baseada na ausência ou presença de sintomas clínicos, respectivamente, além das

alterações laboratoriais. Os critérios considerados para o diagnóstico da síndrome, bem como o algoritmo clínico, são apresentados abaixo (Figura 4).

Figura 4 - Diretrizes para o manejo e prevenção da síndrome de realimentação em pacientes internados em terapia nutricional.



Fonte: Friedli, N et al. Nutrition (2018).

Em 2020, a ASPEN emitiu novas recomendações para a identificação de pacientes com SR ou em risco de desenvolvê-la, bem como para a prevenção e o manejo dessa condição. O relatório foi formulado por meio de revisão narrativa e orientações consensuais de especialistas, direcionados a populações adultas e pediátricas hospitalizadas [10]. Os autores adicionaram a avaliação da gordura subcutânea e da massa muscular aos critérios para avaliação do risco da SR, em comparação às diretrizes do NICE. Em pacientes adultos, a ASPEN categoriza o risco de SR em moderado e significativo (Figura 5).

Figura 5 - Critérios de consenso da ASPEN para identificação de pacientes adultos em risco de síndrome de realimentação

	Risco moderado (pelo menos 2 critérios)	Risco significativo (pelo menos 1 critério)
IMC	16-18,5kg/m²	<16kg/m²
Perda ponderal	5% em 1 mês	7,5% em 1 mês, ou >10% em 6 meses
Ingestão calórica	Ingestão oral nula ou insignificante por 5 a 6 dias; ou <75% da necessidade energética estimada por >7 dias durante uma doença ou lesão aguda; ou <75% da necessidade energética estimada por >1 mês	Ingestão oral nula ou insignificante por mais de 7 dias; ou <50% da necessidade energética estimada por >5 dias durante uma doença ou lesão aguda; ou <50% da necessidade energética estimada por >1 mês
Eletrólitos antes da realimentação (potássio, fósforo ou magnésio)	Níveis minimamente baixos ou níveis atuais normais e níveis baixos recentes que necessitam de suplementação mínima ou em dose única	Níveis moderadamente/significativamente baixos ou níveis minimamente baixos ou normais e níveis baixos recentes que necessitam de suplementação significativa ou de múltiplas doses
Comorbidades de alto risco (conf. Tab. 4 do artigo)	Doença moderada	Doença grave
Perda de gordura subcutânea	Evidências de perda moderada	Evidências de perda grave
Perda de massa muscular	Evidências de perda leve ou moderada	Evidências de perda grave

Adaptado de: da Silva, JS et al. ASPEN Consensus Recommendations for Refeeding Syndrome (2020).

Não há uma recomendação consensual que especifique quais critérios devam ser usados. Os critérios do NICE, apesar de serem utilizados há anos, apresentaram baixa sensibilidade ou especificidade em análises de validação retrospectiva [6]. Os

critérios de risco da ASPEN [10], mais recentes, necessitam de mais estudos para comprovar seu valor preditivo na SR.

O uso de biomarcadores para triagem, avaliação de risco e monitoramento clínico de pacientes com SR é questionado e carece de evidências científicas. Valores laboratoriais de albumina, pré-albumina, leptina e fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1) são frequentemente usados na avaliação nutricional e, por consequência, estendidos à SR. Além de não validados, a variabilidade desses marcadores em estados inflamatórios compromete sua aplicação principalmente em pacientes gravemente enfermos [6,12].

1.7 SÍNDROME DE REALIMENTAÇÃO: MANEJO

Várias abordagens terapêuticas foram propostas para prevenir ou tratar a SR [6,10,12]. Grande parte dos estudos defendem que a identificação dos pacientes em risco para a SR é crucial para prevenir o aparecimento da síndrome, tendo em vista que as manifestações clínicas e laboratoriais são inespecíficas [6,10]. Após determinado o risco, a taxa de administração de fluidos e nutrição, a correção de desequilíbrios eletrolíticos e a suplementação de vitaminas e micronutrientes podem ser determinados. O suporte por uma equipe multidisciplinar qualificada impacta positivamente no prognóstico desses pacientes. Adaptar a terapia nutricional às necessidades individuais do paciente melhora os resultados clínicos e é considerado uma parte essencial do tratamento [19].

Grande parte dos estudos orientam o início gradual e lento da realimentação nos pacientes com alto risco de SR, associada à reposição cuidadosa de eletrólitos [6,10,11]. A administração de tiamina antes do início do suporte nutricional e/ou soluções à base de dextrose é recomendada, com a finalidade de evitar principalmente condições neurológicas. Normalmente, são indicadas suplementação de tiamina e outros multivitamínicos nos primeiros sete a dez dias do suporte nutricional, por via oral ou intravenosa, conforme aceitação do paciente [10,11]. As diretrizes da ASPEN e do NICE recomendam a avaliação sérica dos eletrólitos antes da realimentação e orientam a administração independente nos pacientes de alto risco, concomitante à terapia nutricional [10,11]. São indicadas suplementações orais, enterais ou parenterais de potássio, fosfato e magnésio, exceto se o paciente apresentar níveis plasmáticos elevados antes da nutrição. No consenso da ASPEN

[10], os autores consideram a suspensão da reposição nutricional até que os eletrólitos sejam corrigidos em pacientes de alto risco e com deficiências eletrolíticas graves. Também defendem que a alimentação deve ser adiada em pacientes com níveis gravemente baixos de potássio, fósforo ou magnésio, ou se dificuldade de correção. O monitoramento de sinais vitais, eletrólitos, balanço hídrico e a avaliação clínica devem ser realizados frequentemente nos primeiros dias do suporte nutricional. As indicações, objetivos, vias de administração, riscos e benefícios do suporte nutricional devem ser revisados em intervalos regulares, a depender do paciente, do ambiente de atendimento e da duração do suporte nutricional [10,11,19].

Defende-se que a reposição deva começar com no máximo 50% da necessidade energética diária recomendada, que pode ser estimada por meio de cálculos utilizando medidas antropométricas, por exemplo [6,11]. As diretrizes da ASPEN para reposição nutricional indicam a administração inicial de 10 a 20 kcal/kg de peso por dia e, posteriormente, aumentando lentamente para atender ou exceder as necessidades totais em quatro a sete dias [10]. Em pacientes de muito alto risco (IMC <14 kg/m ^{2} ou ingestão calórica insignificante por pelo menos duas semanas), a quantidade pode ser reduzida a ≤5 kcal/kg/dia [11]. Não são propostas recomendações para restrição de líquidos, sódio ou proteínas. Alguns autores defendem a redução da quantidade de calorias ou suspensão nutricional nos casos de sintomas evidentes de SR [5].

Apesar da relevância, a evidência disponível para o manejo da SR é amplamente baseada em estudos observacionais e retrospectivos. Poucos estudos informam a terapêutica utilizada na SR e raramente avaliam a sua eficácia. Na revisão sistemática de Friedli et al. [6], poucos estudos delinearam abordagens preventivas e terapêuticas para a SR. Entre eles, a maioria envolveu a reposição de eletrólitos, infusões de tiamina e nutrição hipocalórica, com benefícios inconsistentes entre os estudos.

Nos estudos de Doig et al. [13] e Olthof et al. [21], realizados em pacientes críticos e com definições muito semelhantes de SR, a alimentação hipocalórica inicial foi associada à melhora de alguns desfechos. Entretanto, esses estudos não são totalmente comparáveis. Doig et al realizaram um ECR multicêntrico em adultos criticamente doentes com SR para comparar suporte nutricional com restrição calórica versus suporte nutricional padrão, observando melhora na taxa de

mortalidade e de sobrevida global em 60 e 90 dias com a dieta hipocalórica inicial. Entretanto, tal medida aumentou a duração da internação hospitalar neste grupo. Os autores informam abordagens terapêuticas utilizadas, como a progressão de calorias conforme níveis séricos de fosfato, sendo um dos poucos ECRs sobre o tema [13]. Essas descobertas foram confirmadas no estudo retrospectivo de Olthof et al, realizado em pacientes críticos em ventilação mecânica. O grupo que recebeu menos calorias (<50% de sua meta energética) nos primeiros três dias de realimentação e teve aumento gradual da oferta experimentou um risco reduzido de mortalidade em seis meses (HR 0,39, IC 95% 0,16-0,95, p = 0,037). O grupo com baixa ingestão calórica também obteve um aumento no tempo de sobrevida global em 180 dias, em comparação aquele com ingestão calórica padrão [21]. Em revisão sistemática e metanálise posterior, Cioffi et al. relataram uma maior incidência de SR e de hipofosfatemia de realimentação nos pacientes críticos que receberam inicialmente mais de 20 kcal/Kg/dia, reforçando que uma ingestão inicial de baixa caloria pode ser protetora, especialmente em subgrupos específicos de pacientes, como os gravemente enfermos [14]. Em revisão sistemática publicada no mesmo ano, os autores não encontraram diferenças entre os grupos de adultos críticos recebendo ≤20 kcal/kg/dia e >20 kcal/kg/dia de suporte nutricional [22]. Também, a via de administração nutricional (oral, enteral ou parenteral) não pareceu impactar no risco da SR nesse estudo. Estudos recentes sugerem que a restrição calórica pode não ser necessária para adultos gravemente enfermos, considerando os riscos potenciais de desnutrição grave. Mais estudos são necessários para elucidar tais discordâncias.

1.8 PROGNÓSTICO DA SÍNDROME DE REALIMENTAÇÃO

A associação da SR com o aumento da mortalidade é controversa. Uma revisão sistemática recente encontrou grande variabilidade nas taxas de mortalidade relacionada à síndrome, de 15,6% a 83,3% [12]. Bioletto et al. não encontraram associação significativa no aumento da mortalidade a curto prazo em pacientes que desenvolveram a SR, em comparação com aqueles que não a desenvolveram [23]. Essa diferença tornou-se estatisticamente significativa aos 6 meses, sugerindo que pode haver um impacto da síndrome na mortalidade a médio ou longo prazo [23]. Coskun et al., em estudo retrospectivo que analisou adultos críticos, encontraram

associação positiva da SR com aumento da mortalidade (83,3% vs 66,7%, p=0,037) e do tempo de internação na UTI (12 dias vs 8,5 dias, p=0,025) [24]. Os autores compararam se a via de administração nutricional (enteral e parenteral isoladas ou em combinação) impactava na ocorrência da síndrome, não encontrando associação. Por outro lado, Olthof et al. não encontraram diferenças significativas nos desfechos clínicos, incluindo mortalidade (em 3 e 6 meses), duração da ventilação mecânica ou tempo de internação na UTI e no hospital, ao comparar pacientes críticos com e sem a síndrome, também em estudo retrospectivo [21]. Os autores comentam que as divergências podem ser atribuídas ao menor número de pacientes avaliados e com menos comorbidades crônicas, em comparação à população de Coskun et al. Além disso, os estudos adotaram pontos de corte diferentes da hipofosfatemia para determinar a SR, com valores menores em Olthof et al. Intuitivamente, um limite superior mais alto para os níveis de fosfato poderia causar menores diferenças nos desfechos clínicos. Entretanto, resultados opostos foram encontrados nos estudos de Olthof e de Coskun. As diferenças no risco de mortalidade observadas nestes estudos podem, pelo menos em parte, ser devidas a outras causas de hipofosfatemia que interferem no diagnóstico da SR. A hipofosfatemia grave isolada em pacientes críticos tem sido descrita por alguns autores como um preditor independente de mau prognóstico [8,13,21].

Poucos estudos avaliam a mortalidade da SR na população neonatal e pediátrica. Cormack et al., ao analisarem neonatos com extremo baixo peso ao nascer, encontraram uma incidência de 20% da síndrome e uma associação significativa com maior morbimortalidade neonatal [17]. A suplementação de fosfato e cálcio reduziu a ocorrência da síndrome e suas consequências. Veldscholte et al. não encontraram associação significativa entre SR e aumento da mortalidade em crianças gravemente enfermas [25]. Porém, aqueles que desenvolveram a síndrome apresentaram maior tempo de internação na UTI pediátrica e no hospital, em comparação às crianças sem SR. Blanc et al. encontraram associação positiva entre a SR e desfechos como o tempo de internação na UTI pediátrica e infecções adquiridas, comparado às crianças em risco da síndrome [26].

O prognóstico dos pacientes com SR é variável, dependendo da gravidade das alterações bioquímicas e eletrolíticas. Em pacientes com distúrbios eletrolíticos leves, os sintomas clínicos podem frequentemente estar ausentes [10]. É necessária a vigilância ativa dos pacientes em risco de desenvolver a síndrome, pois sua

instalação pode ser rápida e imprevisível. Igualmente importante é a conscientização dos profissionais da saúde sobre a SR.

1.9 SÍNDROME DE REALIMENTAÇÃO: O QUE SE SABE HOJE?

Apesar de ser reconhecida há décadas, a SR é frequentemente subdiagnosticada e a literatura relacionada é bastante heterogênea [5,6]. A ausência de uma definição universalmente aceita da SR implica na diversidade dos dados científicos, dificultando a identificação real da incidência e mortalidade, bem como o impacto em desfechos clínicos como o prolongamento do tempo de internação hospitalar e na UTI, e a duração da ventilação mecânica [10]. Ademais, a população afetada pela SR é diversa, incluindo neonatos, crianças e adultos, pacientes críticos e não críticos. Os sintomas, quando presentes, são variáveis e inespecíficos, afetando múltiplos sistemas, como os sistemas cardiovascular, respiratório, neurológico, hematológico e músculo esquelético. Esses sintomas normalmente acontecem dentro de dois a cinco dias após a realimentação [6]. A hipofosfatemia é considerada a alteração eletrolítica mais comum da SR [6,8].

Além disso, não há consenso em relação a forma mais eficaz de tratar esses pacientes. A identificação dos pacientes em risco de desenvolver a SR é crucial para garantir um suporte nutricional adequado, bem como o acompanhamento multidisciplinar durante a realimentação [10,11]. Algumas sociedades internacionais reuniram informações científicas e, com o apoio de especialistas, lançaram consensos e diretrizes para identificação, triagem e manejo da SR, como o National Institute for Health and Care Excellence (NICE), publicado em 2006 e atualizado em 2016, e a American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN), lançado em 2020 [10,11].

Apesar do reconhecimento de longa data da SR como uma complicação potencialmente grave da intervenção nutricional, faltam evidências científicas de alta qualidade sobre a síndrome clínica. A maior parte da evidência provém de estudos observacionais e retrospectivos que utilizam definições amplamente discordantes da SR, dificultando a comparabilidade dos dados.

2 JUSTIFICATIVA

A SR é uma condição potencialmente grave em pacientes criticamente doentes, que frequentemente apresentam jejum prolongado, ingestão reduzida de nutrientes, estado catabólico aumentado e resposta inflamatória exacerbada, aumentando a suscetibilidade a distúrbios hidroeletrolíticos, particularmente a hipofosfatemia [6,8].

Apesar da importância clínica, as taxas de incidência e mortalidade associadas à SR apresentam ampla variabilidade na literatura, atribuída principalmente à ausência de uma definição padronizada e à heterogeneidade das populações estudadas [6,8,12]. Além disso, não há consenso quanto às estratégias ideais de prevenção, monitoramento e tratamento da síndrome, o que limita a aplicação prática das evidências disponíveis.

A maior parte dos estudos sobre SR é observacional e retrospectiva, com escassez de revisões sistemáticas com metanálise voltadas especificamente para pacientes de UTI, sobretudo as com inclusão simultânea da população neonatal, pediátrica e adulta. Diante dessas lacunas e do impacto potencial da SR nos desfechos clínicos, esta dissertação propõe investigar as taxas de incidência e mortalidade da síndrome de realimentação em pacientes criticamente doentes de todas as faixas etárias, bem como avaliar sua associação com desfechos clínicos, como a duração da ventilação mecânica e o tempo de permanência na UTI e no hospital.

3 OBJETIVOS

3.1 Avaliar as taxas de incidência e mortalidade da síndrome de realimentação em pacientes criticamente doentes.

3.2 Avaliar as taxas de incidência e mortalidade da síndrome de realimentação em pacientes criticamente doentes ajustadas para faixa etária (neonatos, crianças e adultos).

3.3 Avaliar as diferentes definições da síndrome de realimentação em pacientes criticamente doentes.

3.4 Avaliar as abordagens terapêuticas da síndrome de realimentação.

3.5 Investigar a associação de desfechos clínicos em pacientes criticamente doentes com síndrome de realimentação, como a duração (em dias) da ventilação mecânica e o tempo de permanência na UTI e no hospital.

4 REFERÊNCIAS DA INTRODUÇÃO

1. SCHNITKER, M. A.; MATTMAN, P. E.; BLISS, T. L. A clinical study of malnutrition in Japanese prisoners of war. Annals of Internal Medicine, v. 35, n. 1, p. 69–96, 1951.

2. KEYS, A.; TOBEY, J. A. The Biology of Human Starvation. Minneapolis: University of Minnesota Press, 1950.

3. KALM, L. M.; SEMBA, R. D. They starved so that others be better fed: remembering Ancel Keys and the Minnesota experiment. The Journal of Nutrition, v. 135, n. 6, p. 1347–1352, 2005.

4. WEINSIER, R. L.; KRUMDIECK, C. L. Death resulting from overzealous total parenteral nutrition: the refeeding syndrome revisited. The American Journal of Clinical Nutrition, v. 34, n. 3, p. 393–399, 1981.

5. CROOK, M. A.; HALLY, V.; PANTELI, J. V. The importance of the refeeding syndrome. Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.), v. 17, n. 7–8, p. 632–637, 2001.

6. FRIEDLI, N. et al. Revisiting the refeeding syndrome: Results of a systematic review. Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.), v. 35, p. 151–160, 2017.

7. CAHILL, G. F. Fuel metabolism in starvation. Annual Review of Nutrition, v. 26, n. 1, p. 1–22, 2006.

8. MARIK, P. E.; BEDIGIAN, M. K. Refeeding hypophosphatemia in critically ill patients in an intensive care unit. A prospective study. Archives of Surgery (Chicago, Ill.: 1960), v. 131, n. 10, p. 1043–1047, 1996.

9. KRUTKYTE, G. et al. Refeeding syndrome: A critical reality in patients with chronic disease. Nutrients, v. 14, n. 14, p. 2859, 2022. doi: 10.3390/nu14142859.

10. DA SILVA, J. S. V. et al. ASPEN consensus recommendations for refeeding syndrome. Nutrition in Clinical Practice: Official Publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition, v. 35, n. 2, p. 178–195, 2020.

11. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE). Nutrition support for adults: oral nutrition support, enteral tube feeding and parenteral nutrition. London, 2006.

12. ALENCAR, L. O. et al. Nutritional therapy in intensive care unit inpatients at risk for refeeding syndrome: A systematic review. Nutrition, v. 128, n. 112562, p. 112562, 2024. doi: 10.1016/j.nut.2024.112562.

13. DOIG, G. S. et al. 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. The Lancet. Respiratory Medicine, v. 3, n. 12, p. 943–952, 2015.

14. CIOFFI, I. et al. The incidence of the refeeding syndrome. A systematic review and meta-analyses of literature. Clinical Nutrition, v. 40, n. 6, p. 3688–3701, 2021.

15. LOZANO, G. B. et al. Early hypophosphatemia in high-risk preterm infants: Efficacy and safety of sodium glycerophosphate from first day on parenteral nutrition. JPEN. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition, v. 43, n. 3, p. 419–425, 2019.

16. BLOOMFIELD, F. H. et al. Early amino acids in extremely preterm infants and neurodisability at 2 years. The New England Journal of Medicine, v. 387, n. 18, p. 1661–1672, 2022.

17. CORMACK, B. E. et al. Neonatal refeeding syndrome and clinical outcome in extremely low-birth-weight babies: Secondary cohort analysis from the ProVIDe Trial. JPEN. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition, v. 45, n. 1, p. 65–78, 2021.

18. GARBER, A. K. et al. Short-term outcomes of the study of refeeding to optimize inpatient gains for patients with anorexia nervosa: A multicenter randomized clinical

trial: A multicenter randomized clinical trial. JAMA Pediatrics, v. 175, n. 1, p. 19–27, 2021.

19. MCCLAVE, S. A. et al. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of critical care medicine (SCCM) and American society for parenteral and enteral nutrition (A.s.p.e.n.): Society of critical care medicine (SCCM) and American society for parenteral and enteral nutrition (A.s.p.e.n.). JPEN. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition, v. 40, n. 2, p. 159–211, 2016.

20. ZEKI, S. et al. Refeeding hypophosphataemia is more common in enteral than parenteral feeding in adult in patients. Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland), v. 30, n. 3, p. 365–368, 2011.

21. OLTHOF, L. E. et al. Impact of caloric intake in critically ill patients with, and without, refeeding syndrome: A retrospective study. Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland), v. 37, n. 5, p. 1609–1617, 2018.

22. MATTHEWS-RENSCH, K.; CAPRA, S.; PALMER, M. Systematic review of energy initiation rates and refeeding syndrome outcomes. Nutrition in Clinical Practice: Official Publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition, v. 36, n. 1, p. 153–168, 2021.

23. BIOLETTO, F. et al. Impact of refeeding syndrome on short- and medium-term all-cause mortality: A systematic review and meta-analysis. The American Journal of Medicine, v. 134, n. 8, p. 1009- 1018.e1, 2021.

24. COŞKUN, R. et al. Refeeding hypophosphatemia: a potentially fatal danger in the intensive care unit. Turkish Journal of Medical Sciences, v. 44, n. 3, p. 369–374, 2014.

25. VELDSCHOLTE, K. et al. Early hypophosphatemia in critically ill children and the effect of parenteral nutrition: A secondary analysis of the PEPaNIC RCT. Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland), v. 41, n. 11, p. 2500–2508, 2022.

26. BLANC, S. et al. Incidence of refeeding syndrome in critically ill children with nutritional support. Frontiers in Pediatrics, v. 10, p. 932290, 2022