

QUAL É A IMPORTÂNCIA CLÍNICA E NUTRICIONAL DA SÍNDROME DE REALIMENTAÇÃO?

Refeeding syndrome: clinical and nutritional relevance

Larissa de Andrade **VIANA**, Maria Goretti Pessoa de Araújo **BURGOS**, Rafaella de Andrade **SILVA**

Trabalho realizado no Departamento de Nutrição do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, Recife, PE, Brasil.

DESCRITORES - Síndrome de realimentação. Desnutrição. Hipofosfatemia. Terapia nutricional.

Correspondência:

Maria Goretti Pessoa de Araújo Burgos,
e-mail: gburgos@hotmail.com.br

Fonte de financiamento: não há
Conflito de interesses: não há

Recebido para publicação:
Aceito para publicação:

HEADINGS - Refeeding syndrome. Malnutrition. Hypophosphatemia. Nutritional therapy.

RESUMO - Introdução - A síndrome de realimentação caracteriza-se por alterações neurológicas, sintomas respiratórios, arritmias e falência cardíacas, poucos dias após a realimentação. Ocorre em consequência do suporte nutricional (oral, enteral ou parenteral) em pacientes severamente desnutridos. **Objetivo** - Avaliar de suas causas e a aplicação das medidas dietéticas profiláticas apropriadas visando a prevenção e diminuição da morbimortalidade desta condição. **Métodos** - Foi realizado levantamento bibliográfico na SciELO, LILACS, Medline/Pubmed, Biblioteca Cochrane e sites governamentais nos idiomas português, inglês e espanhol. Os levantamentos foram sobre os últimos 15 anos, selecionando os descritores: síndrome de realimentação, desnutrição, hipofosfatemia, hipocalemia, hipomagnesemia. **Conclusão** - O acompanhamento de parâmetros metabólicos e de níveis de eletrólitos antes do início do suporte nutricional e periodicamente durante a alimentação deve ser baseado em protocolos, no estado da doença subjacente e na duração da terapia. Equipe multidisciplinar de terapia nutricional pode orientar e educar outros profissionais de saúde na prevenção, diagnóstico e tratamento dessa síndrome.

ABSTRACT - Introduction - Feedback syndrome is characterized clinically by neurological alterations, respiratory symptoms, arrhythmias and heart failure few days after refeeding. It happens due to severe electrolyte changes, such as hypophosphatemia, hypomagnesemia and hypokalemia associated with metabolic abnormalities that may occur as a result of nutritional support (oral, enteral or parenteral) in severely malnourished patients. **Objective** - To evaluate its causes and the preventive dietary measures aiming to reduce the morbimortality. **Methods** - Was conducted literature review in SciELO, LILACS, Medline / Pubmed, Cochrane Library and government websites in Portuguese, English and Spanish. The survey was about the last 15 years, selecting the headings: refeeding syndrome, malnutrition, hypophosphatemia, hypokalemia, hypomagnesemia. **Conclusion** - The monitoring of metabolic parameters and electrolyte levels before starting nutritional support and periodically during feeding should be based on protocols and the duration of therapy. Patients at high risk and other metabolic complications should be followed closely, and depletion of minerals and electrolytes should be replaced before starting the diet. A multidisciplinary team of nutrition therapy can guide and educate other health professionals in prevention, diagnosis and treatment of the syndrome.

INTRODUÇÃO

A síndrome de realimentação foi inicialmente descrita em prisioneiros orientais da segunda guerra mundial, alimentados após períodos prolongados de jejum, onde se observou precipitação de falência cardíaca²⁹.

Esta condição potencialmente letal pode ser definida como manifestação clínica complexa, que abrange alterações hidroeletrólíticas associadas à anormalidades metabólicas que podem ocorrer em consequência do suporte nutricional (oral, enteral ou parenteral), em pacientes severamente desnutridos^{12,30}. Na atualidade tem-se observado quadros de desnutrição de difícil condução e correção após operações bariátricas, que não resultaram na evolução esperada. Caracteriza-se clinicamente por alterações neurológicas,

sintomas respiratórios, arritmias e falência cardíacas, poucos dias após a realimentação¹². Sua causa é decorrente de sobrecarga na ingestão calórica e reduzida capacidade do sistema cardiovascular^{9,22,26,31}.

Apesar de estudos prévios terem enfatizado a hipofosfatemia severa como fator predominante da síndrome de realimentação, torna-se claro que existem outras consequências metabólicas. As importantes são alterações do balanço hídrico, da glicose, de certas deficiências vitamínicas, hipocalcemia e hipomagnesemia⁹.

Sendo ela doença identificada recentemente, verifica-se que seu diagnóstico e tratamento ainda são limitados. A importância do controle dos níveis séricos de fosfato não é reconhecida²⁶.

Os protocolos previamente recomendados para o tratamento do hipofosfatemia severa foram desenvolvidos principalmente a partir da experiência em tratar um pequeno número de pacientes críticos. Usualmente, recomendam-se múltiplas infusões baseadas no peso, com monitoração frequente do fosfato sérico³².

O objetivo desta revisão foi avaliar as causas e a aplicação das medidas dietéticas profiláticas e terapêuticas apropriadas visando a prevenção e diminuição da morbimortalidade desta síndrome.

MÉTODO

O levantamento bibliográfico realizado selecionou os bancos de dados SciELO, LILACS, Medline/Pubmed, Biblioteca Cochrane e sites governamentais nos idiomas português, inglês e espanhol. A revisão foi feita sobre os últimos 15 anos, selecionando os descritores: síndrome de realimentação, desnutrição, hipofosfatemia, hipocalcemia, hipomagnesemia.

Grupos de risco e patogenia

A síndrome de realimentação é observada em: pacientes com marasmo ou kwashiorkor; naqueles com perda de peso superior a 10% em um período de dois meses; em pacientes em jejum por sete a 10 dias, na vigência de estresse e depleção; significativa perda de peso em obesos, inclusive após operações bariátricas disabsortivas; em pacientes em quimioterapia; idosos subnutridos em realimentação; pacientes em pós-operatório de operações de grande porte; alcoolismo crônico; prolongada repleção intravenosa de fluidos e transtornos alimentares; na anorexia nervosa^{8,4,13,14,17}.

Tem sido estabelecido que no jejum prolongado a secreção de insulina é diminuída e as concentrações de glucagon aumentadas. Mobilizam-se os estoques de gordura e proteína que são envolvidos para produção energética, via gliconeogênese. O tecido adiposo provê grandes quantidades de ácidos graxos e glicerol enquanto o tecido muscular degradado fornece aminoácidos. Nessas circunstâncias corpos cetônicos e

ácidos graxos livres substituem a glicose como maior fonte de energia. Esta mobilização energética resulta em perda de massa corporal e em perda intracelular dos eletrólitos, principalmente do fosfato cuja reserva intracelular em pacientes desnutridos pode estar esgotada apesar de concentrações plasmáticas normais^{7,8}.

No início da realimentação ocorre deslocamento do metabolismo lipídico ao glicídico com conseqüente aumento da secreção insulínica, o que estimula a migração de glicose, fosfato, potássio, magnésio, água e síntese proteica para o meio intracelular, podendo resultar em distúrbios metabólicos e hidroeletrólíticos⁸. Este fenômeno geralmente ocorre em até quatro dias após o início da realimentação¹⁷.

As anormalidades metabólicas, principalmente hidroeletrólíticas, resultantes da síndrome de realimentação podem afetar várias funções corporais do mesmo modo que a realimentação hiperglicídica pode reduzir a excreção de água e sódio. Realimentação hiperprotéica ou hiperlipídica pode resultar em perda de peso e excreção urinária de sódio, gerando balanço de sódio negativo^{8,15}.

Em pacientes críticos, dieta hiperproteica também poderá resultar em hipernatremia associada à desidratação hipertônica, azotemia e acidose metabólica¹⁰.

Sabe-se que tanto a infusão intravenosa quanto a ingestão dietética de glicídeos podem suprimir a gliconeogênese, resultando em redução da mobilização de aminoácidos (predominantemente alanina) e atenuando o balanço negativo de nitrogênio. No entanto, a infusão contínua pode ocasionar hiperglicemia cuja conseqüência metabólica inclui coma hiperosmolar não cetônico, cetoacidose e acidose metabólica, diurese osmótica e desidratação^{8,30,33}.

Sabe-se que a glicose pode ser convertida em gordura através da lipogênese, acarretando hipertrigliceridemia, esteatose hepática, alterações na função hepática e outras alterações sistêmicas⁸. É importante que a administração lipídica não exceda a capacidade máxima de eliminação de gordura de 3,8 g de lipídeos/kg de peso corporal por dia¹⁰.

É consenso na literatura que a deficiência de tiamina (vitamina B1) pode estar associada com a realimentação³⁰.

Pacientes desnutridos apresentam várias alterações vitamínicas, inclusive a hipotiaminemia. Em estágio avançado pode induzir distúrbios encefálicos, como a síndrome de Wernicke-Korsakoff²⁵, manifestação clínica também observada em obesos submetidos à operações bariátricas¹.

Na realimentação, a mobilização de carboidratos para o meio intracelular ocasiona utilização de tiamina como cofator em várias atividades enzimáticas. A provisão de tiamina intravenosa antes da realimentação pode reduzir os riscos de hipotiaminemia aguda e seus sintomas^{6,8,15,30}.

A manifestação predominante da síndrome de realimentação é a hipofosfatemia rapidamente progressiva^{9,12,20,30}.

Fósforo

O fosfato é o principal ânion intracelular e desloca-se entre os compartimentos intra e extracelulares. Este movimento transcelular pode resultar da ingestão de carboidratos, lipídeos e de alterações ácido-básicas²⁰.

O fosfato é essencial para a função celular e tem muitas ações fisiológicas. Dentre elas, atua nas rotas metabólicas de carboidrato, lipídio e proteína. Os componentes fosforilados de alta energia são responsáveis por toda produção e armazenamento de energia no organismo. São importantes também para a estrutura óssea, síntese de colágeno e homeostase do cálcio^{4,8}.

Além da desnutrição prévia, inúmeras outras condições têm sido relacionadas com a hipofosfatemia, tais como pós-operatório de operação bariátrica¹, alcoolismo¹⁵, fistulas gastrintestinais¹¹ e em pacientes críticos¹⁹.

A hipofosfatemia severa é geralmente considerada quando fosfato plasmático inorgânico tem concentração <1,5 mg/dl (normal: 2,5 a 3,5 mg/dl). Pode resultar em manifestações clínicas que, na maioria das vezes, são clinicamente não expressivas¹⁵. Contudo, ela pode produzir rabdomiólise aguda, disfunção hematológica, insuficiência respiratória, cardiopatia¹⁷ e alterações neurológicas^{8,11,15,18,30}.

Magnésio

O magnésio é cátion intracelular mais abundante e essencial para o bom funcionamento celular³. É metal envolvido como co-fator em aproximadamente 300 reações enzimáticas. Dessa forma, ele participa de inúmeros processos metabólicos, inclusive naqueles ligados ao metabolismo de carboidratos envolvidos na regulação da secreção e ação da insulina²⁸.

A síndrome de realimentação está associada com a hipomagnesemia por um mecanismo ainda não estabelecido e possivelmente multifatorial, resultado do movimento para o meio intracelular de íons decorrentes de dietas contendo alto teor de carboidratos e baixo deste cátion^{8,33}. Entretanto baixas concentrações séricas de magnésio prévias podem exacerbar o grau da hipomagnesemia³⁰.

Análoga à hipofosfatemia, muitos casos de hipomagnesemia não são clinicamente significantes, mas, quando severa, definida como Mg sérico <1,0 mEq/L poderá resultar em complicações clínicas cardíacas, abdominais, anorexia e eventos neuromusculares^{8,33}.

Potássio

É cátion intracelular monovalente essencial na manutenção da ação potencial da membrana celular. Sua concentração corporal total é regulada pelos rins, pelo aumento da aldosterona, na dieta hipercalêmica e

pelo aumento de sódio no túbulo distal⁸.

A hipocalemia severa pode ser considerada como concentração plasmática abaixo de 3,0 mEq/L, níveis em que as alterações clínicas podem se manifestar⁸. Assim como na hipomagnesemia e na hipofosfatemia, as manifestações clínicas são raras a menos que o déficit de eletrólitos seja severo⁸. Porém, esta tríade de alterações eletrolíticas presentes na síndrome apresenta riscos potenciais para a vida^{8,23}. As consequências dela são numerosas, sendo mais importantes a arritmia cardíaca e a hipomotilidade intestinal^{3,16}.

Prevenção e tratamento

Os eletrólitos plasmáticos, particularmente sódio, potássio, fosfato e magnésio, devem ser monitorados antes e durante a realimentação, pelo menos por quatro dias^{5,8}. A glicose plasmática e eletrólitos urinários também. Concentração urinária de sódio menor que 10 mmol/L indica depleção salina, enquanto a determinação de magnésio, fosfato e potássio urinário pode auxiliar na identificação das perdas corporais destes eletrólitos^{3,5,19}.

Antes da realimentação os distúrbios eletrolíticos devem ser corrigidos e o volume circulatório cuidadosamente restabelecido². Na prática clínica, estas medidas podem retardar o reinício da alimentação, mas geralmente podem ser completadas nas primeiras 12 a 24 horas²⁷.

Em relação à deficiência de vitaminas e elementos traço, é necessária correção antes da realimentação, especificamente tiamina deve ser administrada com doses intravenosas de 50 a 250mg pelo menos 30 minutos antes da dieta ser instituída¹⁶. Não há consenso sobre a dose exata de tiamina a ser ofertada, inicialmente a administração precisa ser realizada por via intravenosa até que o paciente tolere as doses por via oral com tabletes de 100 mg uma vez ao dia⁸. Alguns clínicos indicam folato (5 mg) diariamente, o que necessariamente não previne a síndrome de realimentação⁸.

No planejamento das necessidades energéticas, é importante considerar que a oferta calórica deve ser lenta por via oral, enteral ou parenteral em aproximadamente 20 Kcal/ kg/dia, ou em média, 1000 Kcal/dia inicialmente⁸, ou ainda 25% das necessidades calóricas diárias estimadas, avançando de três a cinco dias para o valor total^{16,21,27}. As necessidades diárias de proteínas devem ser de 1,2 a 1,5 g/kg/dia ou 0,17 g de nitrogênio/kg/dia, utilizando o peso ideal na desnutrição protéico-calórica e o peso ajustado nos indivíduos obesos³³.

Estudos sugerem que o tratamento da hipofosfatemia não é usualmente necessário a menos que a concentração plasmática de fosfato seja menor que 1,5 mg/dl ou que o paciente esteja sintomático. Sabe-se que a mensuração do fosfato sérico não é fidedigna por ser um íon predominantemente

intracelular. Sendo assim, não guarda relação com os estoques corporais totais⁸.

Recomendações atuais para o tratamento da hipofosfatemia severa sugere a administração de potássio intravenoso com 2 mg/kg em seis horas, associado a solução glicosada à 5%, com doses variando entre sete a 10 mg/kg, podendo atingir até 20mg/kg/dia, suspendendo-se sua infusão quando a concentração plasmática exceder 1,5 mg/dl^{8,33}.

Quanto ao tratamento da hipomagnesemia, preconiza-se a administração oral de sais de magnésio. No entanto eles são pouco absorvidos e ocasionam distúrbios gastrointestinais. Reposição venosa frequentemente é feita com sulfato de magnésio (solução a 50% contendo 2,1 mmol/ml). Este tratamento é um facilitador da correção de hipocalcemia refratária²⁶.

A hipocalcemia poderá ser corrigida pela cuidadosa administração intravenosa de potássio. A reposição não deve exceder 20 mmol/h e a concentração da solução não deve exceder 40 mmol/l^{26,33}.

CONCLUSÕES

A síndrome de realimentação é observada na prática clínica sendo relativamente pouco reconhecida ou entendida. O processo fisiopatológico inclui distúrbios da glicose, desequilíbrio de fluidos e desordens eletrolíticas que envolvem principalmente os íons intracelulares: fosfato, potássio e magnésio, com maior prevalência de hipofosfatemia.

Esta síndrome está associada ao suporte nutricional (oral, enteral ou parenteral) ofertado inadequadamente em pacientes com risco de desnutrição ou severamente desnutridos. Neste contexto, o suporte nutricional é de grande importância. Medidas preconizam oferta calórica inicialmente reduzida, progredindo de acordo com os resultados da monitorização diária de eletrólitos séricos, funções vitais e balanço de fluidos.

Equipes de nutrição podem orientar e educar outros profissionais de saúde no contorno da síndrome de realimentação, seguindo orientações de estudos atuais para o manejo da desnutrição. Entretanto, mais pesquisas são necessárias para fornecer informações detalhadas sobre essa síndrome, principalmente a respeito de protocolos preventivos e medidas terapêuticas.

REFERÊNCIAS

- Alvarez-Leite JI. Nutrient deficiencies secondary to bariatric surgery. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004;7:569.
- Bankhead R, Boullata J, Brantley S, Corkins M, Guenter P, Krenitsky J et al. and the A.S.P.E.N. Board of Directors. A.S.P.E.N. Enteral Nutrition Practice Recommendations. *JPEN* 2009;33(2):122-67.
- Brooks MJ, Melnik R. The refeeding syndrome: an approach to understanding its complications and preventing its occurrence. *Pharmacotherapy* 1995;15:713-26.
- Campos-Ferrer C, Cervera-Montes M, Romero A, Borrás S, Gómez E, Ricart C. Cardiogenic shock associated with inappropriate nutritional regimen: refeeding syndrome. *Nutr Hosp* 2004; 19(3):175-7.
- Carvalho APO, Coelho ATP, Rezende CD, Rocha JZD. Anorexia nervosa e síndrome de realimentação em adolescente: relato de caso. *Rev. méd. Minas Gerais*. 2010;20(1):128-130.
- Cho YP, Kim K, Han MS et al. Severe lactic acidosis and thiamine deficiency during total parenteral nutrition – case report. *Hepatology* 2004;51:253.
- Crook M, Swaminathan R. The measurement of serum phosphate. *Ann Clin Biochem* 1996; 33: 376-96.
- Crook MA, Hally V, Panteli JV. The importance of the refeeding syndrome. *Nutrition* 2001;17:632-7.
- Crook MA, Panteli JV. The refeeding syndrome and hypophosphataemia in the elderly. *J Intern Med* 2005; 257: 397-8.
- Crook MA. Lipid clearance and total parenteral nutrition: the importance of monitoring plasma lipids. *Nutrition* 2000;16(9):774-5.
- Fan CG, Ren JA, Wang XB et al. Refeeding syndrome in patients with gastrointestinal fistula. *Nutr* 2004;20:346.
- Ferreras JLT, Lesmes IB, Compés CC, Alvarez MC, Murillo AZ, Peris PG. Refeeding syndrome. A review. *Rev Clin Esp*. 2005;2:79-86.
- 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* 2005; 29(2):108-17.
- Frostad S. Somatic investigation and treatment of eating disorders. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2004;124(16):2121-5.
- Fung AT, Rimmer J. Hypophosphataemia secondary to oral refeeding syndrome in a patient with long-term alcohol misuse. *Med J Aust*. 2005;183(6):324-6.
- Gonzalez G, Fajardo-Rodriguez A, Gonzalez-Figueroa E. The incidence of the refeeding syndrome in cancer patients who receive artificial nutritional treatment. *Nutr Hosp*. 1996;11(2):98-101.
- Hearing SD. Refeeding syndrome: Is underdiagnosed and undertreated, but treatable. *BMJ* 2004; 7445: 908-909.
- Kaganski M, Levy S, Koren-Morag N, Berger D, Knobler H. Hypophosphatemia in the elderly is associated with the refeeding syndrome and reduced survival. *Journal of Internal Medicine* 2005;257:461-8.
- Klein CJ, Stanek GS, Wiles 3rd CE. Overfeeding macronutrients to critically ill adults: Metabolic complications. *J Am Diet Assoc* 1998;98:795.
- Knochel JP. The pathophysiology and clinical characteristics of severe hypophosphatemia. *Arch Intern Med*. 1977;137(2):203-20.
- Kraft MD, Btaiche IF, Sacks GS. Review of the refeeding syndrome. *Nutr Clin Pract*. 2005;20:625-633.
- Ladage E. Refeeding syndrome. *ORL Head Neck Nurs* 2003;21(3):18-20.
- Mallet M. Refeeding syndrome. *Age Ageing* 2002;31:65-6.
- Marinella MA. Refeeding syndrome: implication for the inpatient rehabilitation unit. *Am J Phys Med Rehabil* 2004;83:65-8.
- Martin PR, Singleton CK, Hiller-Sturmhofel S. The role of thiamine deficiency in alcoholic brain disease. *Alcohol Res Health* 2003;27:134.
- Perreault MM, Ostrop NJ, Tierney MG. Efficacy and safety of intravenous phosphate replacement in critically ill patients. *Crit Care* 1997; 31: 683-8.
- Pucci ND, Fontes B, Poggetti RS. Avaliação de um esquema de realimentação utilizado após 43 dias de jejum voluntário. *Rev. Nutr.* 2008;21(5):503-512.
- Reis MA, Alterações no metabolismo da glicose na deficiência de magnésio. *Rev Nutr* 2002;15:333-340.
- Schnitker MA, Mattman PE, Bliss TL. A clinical study of malnutrition in Japanese prisoners of war. *Ann Intern Med* 1951;35:69-96.
- Solomon SM, Kirby DF. The refeeding syndrome: a review. *JPEN* 1990;14:90.
- Stanga Z, Brunner A, Leuenberger M, Grimble RF, Shenkin A, Allison SP et al. Nutrition in clinical practice– the refeeding syndrome: illustrative cases and guidelines for prevention and treatment. *Eur J Clin Nutr*. 2008;62:687-94.
- Terlevich A, Hearing SD, Woltersdorf WW, Smyth C, Reid D, McCullagh E, et al. Refeeding syndrome: effective and safe treatment with phosphates polyfusor. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:1325-9
- Zaloga, GP. *Nutrition in Critical Care*. St. Louis: Mosby, 1994;42:765-78.