



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO

Elisa Lyra

**RELAÇÃO DA RESPOSTA INFLAMATÓRIA COM A DESNUTRIÇÃO
AVALIADA PELA *GLOBAL LEADERSHIP INITIATIVE ON MALNUTRITION* EM
ADULTOS E IDOSOS COM DISFAGIA OROFARÍNGEA**

Florianópolis
2023

Elisa Lyra

**RELAÇÃO DA RESPOSTA INFLAMATÓRIA COM A DESNUTRIÇÃO
AVALIADA PELA *GLOBAL LEADERSHIP INITIATIVE ON MALNUTRITION* EM
ADULTOS E IDOSOS COM DISFAGIA OROFARÍNGEA**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição da Universidade Federal de Santa Catarina para a obtenção do título de Mestre em Nutrição.

Orientadora: Profa. Dra. Daniela Barbieri Hauschild

Coorientadora: Profa. Dra. Emilia Addison Machado Moreira

Florianópolis

2023

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Lyra, Eliza

Relação da resposta inflamatória com a desnutrição avaliada pela Global Leadership Initiative on Malnutrition em adultos e idosos com disfagia orofaríngea. / Eliza Lyra ; orientadora, Daniela Barbisieri Hauschild, coorientadora, Emilia Addison Machado Moreira, 2023.

171 p.

2. Desnutrição. 3. Disfagia Orofaríngea. 4. Resposta inflamatória. I. Hauschild, Daniela Barbisieri. II. Moreira, Emilia Addison Machado. III. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Nutrição. IV. Título.

Elisa Lyra

Relação da resposta inflamatória com a desnutrição avaliada pela *Global Leadership Initiative on Malnutrition* em adultos e idosos com disfagia orofaríngea.

O presente trabalho em nível de mestrado foi avaliado e aprovado por banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Profa. Aline Ferla, Dr.
Universidade de Caxias do Sul

Profa. Carolina de Quadros Camargo, Dra.
Universidade Positivo

Profa. Elisabeth Wazlawik, Dra.
Universidade Federal de Santa Catarina

Certificamos que esta é a versão original e final do trabalho de conclusão que foi julgado adequado para obtenção do título de mestre em Nutrição.

Coordenação do Programa de Pós-Graduação

Profa. Daniela Barbieri Hauschild, Dra.
Orientadora

Florianópolis, 2023

RESUMO

Elisa Lyra. **Relação da resposta inflamatória com a desnutrição avaliada pela *Global Leadership Initiative on Malnutrition* em adultos e idosos com disfagia orofaríngea.** Dissertação (mestrado em Nutrição). Programa de Pós-Graduação em Nutrição, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2023.

Introdução: A disfagia orofaríngea (DO) se caracteriza pela dificuldade do alimento progredir de forma segura da boca até o esôfago, e está associada com a presença de doenças neurológicas, neurodegenerativas, câncer e traumatismos, além do envelhecimento. Na DO, ocorre alteração na resposta inflamatória, que pode provocar resposta metabólica capaz de conduzir ao estado de desnutrição subaguda e afetar a composição corporal, a funcionalidade, o estado nutricional e o prognóstico do indivíduo. A *Global Leadership Initiative on Malnutrition* (GLIM) tem como proposta a padronização do diagnóstico de desnutrição em condições clínicas, e considera aspectos fenotípicos como a redução no Índice de Massa Corporal (IMC) e na massa muscular, e aspectos etiológicos, como a presença de sintomas que afetam a ingestão alimentar e a resposta inflamatória. Porém, até o momento, não há estudos que relacionem a resposta inflamatória com os critérios GLIM na DO. **Objetivos:** Relacionar a resposta inflamatória com a desnutrição avaliada pelos critérios GLIM em adultos e idosos com DO. **Métodos:** Estudo transversal, com adultos e idosos com DO encaminhados para exame de videofluoroscopia. O grupo DO foi distribuído conforme o diagnóstico de desnutrição em Grupo DO Sem Desnutrição (GDO-Sem-Desnutrição; n = 36), que não preenche os critérios GLIM, e o Grupo DO com Desnutrição (GDO-Desnutrição; n = 15). O Grupo Sem Disfagia (G-Sem-Disfagia, n = 20) foi pareado ao GDO por sexo e idade, com eutrofia pelo IMC. Os critérios fenotípicos do GLIM foram: o IMC e a composição corporal por Absorciometria radiológica de dupla energia; enquanto que os critérios etiológicos foram a severidade da DO, pela *Dysphagia Outcome Severity Scale*, e o aumento da PCR. A avaliação da segurança da deglutição foi realizada com parâmetros clínicos em ambos os grupos, e por videofluoroscopia no GDO. A via oral de ingestão alimentar foi avaliada em níveis pela *Functional Oral Intake Scale* (FOIS). A deglutição foi classificada pela Escala de Severidade, e em Escala de Penetração e Aspiração laríngea. A ingestão alimentar foi obtida pelo Questionário de Frequência Alimentar (QFA), e a capacidade funcional pela *Functional Independence Measure* (FIM). A resposta inflamatória foi avaliada pela concentração sérica dos marcadores

inflamatórios (NO_x, MPO, PCR, IL-1 β , IL-6, IL-8 e IL-10). O desfecho primário foi a desnutrição pelos critérios GLIM. **Resultados:** Não houve diferença para as variáveis sexo, idade, condições clínicas, e ingestão de energia e proteína entre os grupos. O GDO-Desnutrição apresentou menor pontuação na escala FIM em relação ao GDO-Sem-Desnutrição (45,00 vs. 110,5 pontos, $p = 0,045$). A mediana de NO_x foi 35,6% menor no GDO-Desnutrição comparado ao GDO-Sem-Desnutrição ($p = 0,005$). Não houve diferença significativa entre os grupos para os marcadores MPO, IL-1 β , IL-6 e IL-10. Em ambos os grupos GDO a IL-8 foi maior tanto para GDO-Desnutrição como para a GDO-Sem-Desnutrição quando comparados ao G-Sem-Disfagia (24,05 vs. 22,38 vs. 12,00 pg/mL, respectivamente). A pontuação na escala FIM (OR 0,97, $p = 0,002$), na escala de penetração e aspiração (OR 1,32, $p = 0,024$) e na escala FOIS (OR 0,73, $p = 0,026$) foi associada significativamente com a desnutrição pelo GLIM. Entre os marcadores da resposta inflamatória, apenas a IL-1 β (OR 1,10; $p = 0,043$) foi associada com a desnutrição, na análise ajustada para presença de sobrepeso e de doença neurodegenerativa. **Conclusões:** A IL-1 β associou-se à desnutrição pelos critérios GLIM, ajustada para presença de sobrepeso e doença neurodegenerativa. Não houve associação com os demais marcadores inflamatórios avaliados. Maior dependência funcional e maior comprometimento da deglutição foram associados à desnutrição em participantes com DO. Estes achados contribuem para o diagnóstico de desnutrição em indivíduos com DO e direcionamento de intervenções que abrangem o estado nutricional, a funcionalidade e o manejo da deglutição.

Palavras-chave: Transtornos de Deglutição. Inflamação. Mieloperoxidase. Proteína C-Reativa. Interleucina-6. Interleucina-8. Interleucina-10. Estado Nutricional. Avaliação Nutricional. Desnutrição. *Global Leadership Initiative on Malnutrition. Functional Independence Measure. Functional Oral Intake Scale.*

ABSTRACT

Introduction: Oropharyngeal dysphagia (OD) is characterized by the difficulty of food progressing safely from the mouth to the esophagus, and is associated with the presence of neurological and neurodegenerative diseases, cancer and trauma, in addition to aging. In OD, there is an alteration in the inflammatory response, which can provoke a metabolic response that can lead to a state of subacute malnutrition and affect the body composition, functionality, nutritional status, and prognosis of the subject. With the increased concentration of cytokines, there is an increase in catabolism and energy and protein requirements, which contribute to the loss of muscle mass. The Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM) proposes to standardize the diagnosis of malnutrition in clinical conditions, and considers phenotypic aspects such as the reduction in Body Mass Index (BMI) and muscle mass, and etiological aspects such as the presence of symptoms that affect food intake and inflammatory response. However, to date, there are no studies that relate the inflammatory response to the GLIM criteria in OD. **Aim:** To relate the inflammatory response to malnutrition as assessed by GLIM criteria in adults and elderly with OD.

Methods: Cross-sectional study, with adults and elderly with OD referred for videofluoroscopy. The OD group was distributed according to the diagnosis of malnutrition into the OD Group with no Malnutrition (ODG-No-Malnutrition; n = 36), which does not meet GLIM criteria, and the OD Group with Malnutrition (ODG-Malnutrition; n = 15) which meets at least one of the phenotypic and etiologic criteria proposed by GLIM. The No-Dysphagia Group (G-Without-Dysphagia, n = 20) was matched to the ODG by sex and age, with eutrophy by BMI. The phenotypic criteria for GLIM were BMI and body composition by dual-energy X-ray absorptiometry; while the etiological criteria were severity of OD and increased CRP. The evaluation of swallowing safety was performed with clinical parameters in both groups, and by videofluoroscopy in the ODG. The oral route of food intake was assessed in levels by the Functional Oral Intake Scale (FOIS). Swallowing was classified by the Dysphagia Outcome Severity Scale, and in Laryngeal Penetration and Aspiration Scale. Food intake was obtained by the Food Frequency Questionnaire (FFQ), and functional capacity by the Functional Independence Measure (FIM). Inflammatory response was assessed by the serum concentration of inflammatory markers (NOx, MPO, CRP, IL-1 β , IL-6, IL-8, and IL-10). The primary endpoint was malnutrition by GLIM criteria. **Results:** There was no difference for the variables

sex, age, clinical conditions, and energy and protein intake between the groups. ODG-Malnutrition had lower FIM scale scores compared to ODG-No-Malnutrition (45.00 vs. 110.5 points, $p = 0.045$). The median NOx that was 35.6% lower in ODG-Malnutrition compared to ODG-No-Malnutrition ($p = 0.005$). There was no significant difference between the groups for MPO, IL-1 β , IL-6 and IL-10 markers. In both ODG groups IL-8 was higher for both ODG-Malnutrition and ODG-No-Malnutrition when compared to G-Without-Dysphagia (24.05 vs. 22.38 vs. 12.00 pg/mL, respectively). FIM scale (OR 0.97, $p = 0.002$), penetration and aspiration scale (OR 1.32, $p = 0.002$) and FOIS scale (OR 0.73, $p = 0.026$) were significantly associated with malnutrition by GLIM criteria. Among markers of the inflammatory response, only IL-1 β (OR 1.10, $p = 0.043$) was associated with malnutrition, in the adjusted analysis for overweight and neurodegenerative presence. **Conclusions:** IL-1 β concentration was associated with malnutrition by GLIM criteria, when adjusted by overweight and neurodegenerative disease. There was no association with the remaining inflammatory markers evaluated. Higher functional dependence and increased impairment of swallowing were associated with malnutrition in participants with OD. These findings contribute to the diagnosis of malnutrition in individuals with OD and guidance interventions that comprise nutritional status, functionality, and swallowing management.

Keywords: Swallowing disorders. Inflammation. Myeloperoxidase. C-reactive protein. Interleukin-6. Interleukin-8. Nutritional status. Nutritional assessment. Malnutrition. Global Leadership Initiative on Malnutrition. Functional Independence Measure. Functional Oral Intake Scale.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Disfagia Orofaríngea: conceito, sinais e sintomas, métodos diagnósticos, estratégias de tratamento, fatores de risco e complicações.....	27
Figura 2 - Inter-relação dos marcadores MPO, NOx, PCR, IL-1 β , IL-6, IL-8 e IL-10 durante a resposta inflamatória.....	35
Figura 3 - Relação da disfagia orofaríngea e fatores de risco com a resposta inflamatória.....	38
Figura 4 - Relação da resposta inflamatória com mecanismos de redução da massa muscular.....	48
Figura 5 - Relação da resposta inflamatória e desnutrição associada à doença aguda ou crônica.....	50
Figura 6 - Linha temporal das principais definições de desnutrição em adultos e idosos até a definição dos critérios da <i>Global Leadership Initiative on Malnutrition</i> (GLIM).	58
Figura 7 - Relação entre a disfagia orofaríngea, inflamação e desnutrição.....	62
Figura 8 - Critérios da <i>Global Leadership Initiative on Malnutrition</i> (GLIM) para diagnóstico de desnutrição.....	70
Figura 9 - Características referentes a população e fatores associados ao diagnóstico de desnutrição pela <i>Global Leadership Initiative on Malnutrition</i> (GLIM).....	75
Figura 10 – Disfagia orofaríngea e sua relação com a resposta inflamatória e a desnutrição pelos critérios da <i>Global Leadership Initiative on Malnutrition</i> (GLIM).....	76
Figura 11: Fluxograma da distribuição dos grupos Disfagia Orofaríngea (GDO) e Grupo Sem Disfagia.....	88
Figura 12: Fluxograma de distribuição dos grupos com disfagia orofaríngea (DO) e do Grupo Sem Disfagia.....	104
Figura 13: Caracterização dos marcadores da resposta inflamatória no Grupo Disfagia Orofaríngea Desnutrição (GDO-Desnutrição), Grupo Disfagia Orofaríngea Sem Desnutrição (GDO-Sem-Desnutrição) e Grupo Sem Disfagia (G-Sem-Disfagia) (Continua).....	109

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Estudos relacionados com alteração na resposta inflamatória na disfagia orofaríngea e clínica associada (continua).	39
Quadro 2: Estudos relacionados com alteração na resposta inflamatória com desnutrição e composição corporal (continua).	52
Quadro 3: Estudos que relacionam desnutrição e composição corporal com Disfagia Orofaríngea (DO) (continua).	64
Quadro 4: Critérios definidos pela <i>Global Leadership Initiative on Malnutrition</i> (GLIM) para diagnóstico e classificação da desnutrição.	67
Quadro 5: Composição dos critérios fenotípicos para diagnóstico de desnutrição pela <i>Global Leadership Initiative on Malnutrition</i> (GLIM).	78
Quadro 6: Composição dos critérios etiológicos para diagnóstico de desnutrição pela <i>Global Leadership Initiative on Malnutrition</i> (GLIM).	80
Quadro 7: Estudos de diagnóstico de desnutrição pelos critérios da <i>Global Leadership Initiative on Malnutrition</i> (GLIM) (continua).	82
Quadro 8: Fórmulas para cálculo do peso estimado para adultos e idosos segundo a altura do joelho (AJ) e circunferência do braço (CB).	91
Quadro 9: Fórmulas para cálculo da altura estimada para adultos e idosos segundo a altura do joelho (AJ).	91
Quadro 10: Escala Funcional de Ingestão por Via Oral (FOIS) (Do inglês: <i>Functional Oral Intake Scale</i>).	95
Quadro 11: Escala de Penetração e Aspiração.	95
Quadro 12: Escala de Severidade da Deglutição (DOSS) (Do inglês: <i>Dysphagia Outcome Severity Scale</i>).	96
Quadro 13: Pontos de corte utilizados no presente projeto para diagnóstico da desnutrição conforme os critérios da <i>Global Leadership Initiative on Malnutrition</i> (GLIM).	101

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Características demográficas, clínicas, da deglutição e nutricionais no Grupo Disfagia Orofaríngea Desnutrição (GDO-Desnutrição). Grupo Disfagia Orofaríngea Sem Desnutrição (GDO-Sem-Desnutrição) e Grupo Sem Disfagia (G-Sem-Disfagia).....	106
Tabela 2: Caracterização das variáveis que compõem os critérios GLIM no Grupo Disfagia Orofaríngea Desnutrição (GDO-Desnutrição), Grupo Disfagia Orofaríngea Sem Desnutrição (GDO-Sem-Desnutrição) e Grupo Sem Disfagia (G-Sem-Disfagia).....	108
Tabela 3: Características demográficas, clínicas, da deglutição e nutricionais, por presença ou ausência de critérios fenotípicos e etiológicos no Grupo Disfagia Orofaríngea.	112
Tabela 4: Caracterização dos marcadores da resposta inflamatória do Grupo Disfagia Orofaríngea (GDO) por presença e ausência dos critérios fenotípicos e etiológicos que compõem o GLIM.....	113
Tabela 5: Relação das características demográficas, clínicas, da deglutição e nutricionais do Grupo Disfagia Orofaríngea (GDO) por desnutrição pelos critérios GLIM e presença e ausência dos critérios fenotípicos e etiológicos.....	115
Tabela 6: Relação da resposta inflamatória do Grupo Disfagia Orofaríngea com a desnutrição pelos critérios GLIM e presença e ausência dos critérios fenotípicos e etiológicos.....	117
Tabela 7: Análise ajustada da relação da resposta inflamatória do Grupo Disfagia Orofaríngea (GDO) com a desnutrição pelos critérios GLIM.	117

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AJ	Altura do Joelho
Akt	Proteína quinase B
ALSFRS-R	Do inglês: <i>Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale Revised</i>
AMPK	Do inglês: <i>AMP-activated Protein Kinase</i>
ASED	Avaliação da Segurança de Deglutição
ASMI	Do inglês: <i>Appendicular Skeletal Muscle Index</i>
ASPEN	Do inglês: <i>American Society of Parenteral and Enteral Nutrition</i>
AVC	Acidente Vascular Cerebral
CB	Circunferência do Braço
CEPSH	Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina
ClNO ₂	Cloreto de Nitrila
ClONO	Nitrito de Cloro
COVID-19	Doença por Coronavírus-19
CP	Circunferência da Panturrilha
DAMPs	Do inglês: <i>Danger-Associated Molecular Patterns</i>
DCE	Deficiência Crônica de Energia
DEA	Deficiência Energética Aguda
DO	Disfagia Orofaríngea
DOSS	Do inglês: <i>Dysphagia Outcome and Severity Scale</i>
DP	Doença de Parkinson
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
DXA	Do inglês: <i>Dual-Energy X-ray Absorptiometry</i>
EAT-10	Do inglês: <i>Eating Assessment Tool -10</i>
EES	Esfíncter Esofágico Superior
EFFORT	Do inglês: <i>Effect of Early Nutritional Support on Frailty, Functional Outcomes, and Recovery of Malnourished Medical Inpatients Trial</i>
ELA	Esclerose Lateral Amiotrófica

eNOS	Do inglês: <i>Nitric Oxide Sintase endothelial</i>
ESPEN	Do inglês: <i>European Society of Clinical Nutrition and Metabolism</i>
FELANPE	Do espanhol: <i>Federación Latino Americana de Terapia Nutricional, Nutrición Clínica y Metabolismo</i>
FFMI	Do inglês: <i>Fat Free Mass Index</i>
FILS	Do inglês: <i>Food Intake Level Scale</i>
FIM	Do inglês: <i>Functional Independence Measure</i>
FMI	Do inglês: <i>Fat Mass Index</i>
FOIS	Do inglês: <i>Functional Oral Intake Scale</i>
GDO	Grupo Disfagia Orofaringea
GDO- Desnutrição	Grupo Disfagia Orofaringea com Desnutrição
GDO-Sem- Desnutrição	Grupo Disfagia Orofaringea Sem Desnutrição
G-Sem- Disfagia	Grupo Sem Disfagia
GLIM	Do inglês: <i>Global Leadership Initiative on Malnutrition</i>
Gp130	Glicoproteína 130
HOCl	Ácido Hipocloroso
HR	Do inglês: <i>Hazard Ratio</i>
HU	Hospital Universitário
IC	Intervalo de Confiança
IDDSI-FDS	Do inglês: <i>International Dysphagia Diet Standardization Initiative Functional Diet Scale</i>
IGF-1	Do inglês: <i>Insulin-like Growth Factor-1</i>
I κ B	Do inglês: <i>IkappaB kinase</i>
IKK α/β	Do inglês: <i>Inhibitor of Nuclear Factor Kappa-B Kinase subunit alpha/beta</i>
IL-1 β	Interleucina-1 <i>beta</i>
IL-6	Interleucina-6
IL-6R α	Receptor de IL-6 alfa

IL-8	Interleucina-8
IL-10	Interleucina-10
IL-10R	Receptor de Interleucina-10
IMC	Índice de Massa Corporal
iNOS	Do inglês: <i>Nitric Oxide Sintase inducible</i>
interRAI	Do inglês: <i>International Residential Assessment Instrument</i>
IQR	Do inglês: <i>Interquartile Range</i>
JAK	Do inglês: <i>Janus Kinase</i>
MLG	Massa Livre de Gordura
MNA	Do inglês: <i>Mini Nutritional Assessment</i>
MNA-SF	Do inglês: <i>Mini Nutritional Assessment Short-Form</i>
MPO	Mieloperoxidase
mTOR	Do inglês: <i>Mammalian Target of Rapamycin</i>
mTORC1	mTOR Complexo 1
mTORC2	mTOR Complexo 2
MuRF-1	Do inglês: <i>Muscle RING-Finger Protein-1</i>
N	Número
NDPCS	Do inglês: <i>Northwestern Dysphagia Patient Check Sheet</i>
NF-κB	Do inglês: <i>Nuclear Factor-kappa B</i>
NIHSS	Do inglês: <i>National Institutes of Health Stroke Scale</i>
nNOS	Do inglês: <i>Nitric Oxide Sintase neuronal</i>
NO	Óxido Nítrico
NOS	Do inglês: <i>Nitric Oxide Sintase</i>
NOx	Metabólitos do Óxido Nítrico
NO ₂ ⁻	Nitrito
NO ₃ ⁻	Nitrato
OR	Do inglês: <i>Odds Ratio</i>
%GC	Percentual de Gordura Corporal
PAMPs	Do inglês: <i>Pathogen-Associated Molecular Patterns</i>
PCR	Proteína C-Reativa
PENSA	Do inglês: <i>Parenteral and Enteral Nutrition Society of Asia</i>

PI3K	Phosphoinositide-3-Kinase
QFA	Questionário de Frequência Alimentar
RAPTOR	Do inglês: <i>Regulatory-Associated Protein of mTOR</i>
RICTOR	Do inglês: <i>Rapamycin-Insensitive Companion of mTOR</i>
SARA	Síndrome da Angústia Respiratória Aguda
SNAQ	Do inglês: <i>Simplified Nutritional Appetite Questionnaire</i>
SNC	Sistema Nervoso Central
STAT	Do inglês: <i>Signal Transducers and Activators of Transcription</i>
TACO	Tabela Brasileira de Composição de Alimentos
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TNF- α	Do inglês: <i>Tumor Necrosis Factor alpha</i>
UFSC	Universidade Federal de Santa Catarina
USDA	Do inglês: <i>United States Department of Agriculture</i>
V-VST	Do inglês: <i>Volume-Viscosity Swallow Test</i>
WHO	Do inglês: <i>World Health Organization</i>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	19
2	REFERENCIAL TEÓRICO	22
2.1	DISFAGIA OROFARÍNGEA	22
2.2	RESPOSTA INFLAMATÓRIA	28
2.2.1	Resposta inflamatória associada à disfagia orofaríngea	28
2.2.2	Relação entre resposta inflamatória e desnutrição	43
2.3	AVALIAÇÃO DA DESNUTRIÇÃO	54
2.3.1	Diagnóstico de desnutrição em adultos e idosos	54
2.3.2	Desnutrição em indivíduos com disfagia orofaríngea	59
2.4	<i>GLOBAL LEADERSHIP INITIATIVE ON MALNUTRITION</i> : UM CONSENSO INTERNACIONAL PARA O DIAGNÓSTICO DA DESNUTRIÇÃO	66
2.4.1	Caracterização dos critérios utilizados no diagnóstico da desnutrição pela <i>Global Leadership Initiative on Malnutrition</i>	66
2.4.2	Caracterização do uso dos critérios da <i>Global Leadership Initiative on Malnutrition</i> para diagnóstico de desnutrição na disfagia orofaríngea	70
3	JUSTIFICATIVA	86
4	HIPÓTESE	88
5	OBJETIVO	89
5.1	Objetivo Geral	89
5.2	Objetivos Específicos	89
6	METODOLOGIA	90
6.1	DELINEAMENTO DO ESTUDO	90
6.2	ASPECTOS ÉTICOS	90
6.3	PARTICIPANTES	90
6.3.1	Cálculo da Amostra	89
6.4	PROTOCOLO DE COLETAS DE DADOS	89

6.5	AVALIAÇÃO NUTRICIONAL	90
6.5.1	Índice de massa corporal	90
6.5.2	Avaliação da composição corporal por <i>Dual X-ray Absorciometry (DXA)</i>	91
6.5.3	Avaliação da ingestão alimentar	92
6.6	AVALIAÇÃO FUNCIONAL DA DEGLUTIÇÃO	93
6.6.1	Avaliação clínica da deglutição	93
6.6.2	Exame de videofluoroscopia para estudo da deglutição	94
6.7	MEDIDA DE INDEPENDÊNCIA FUNCIONAL.....	96
6.8	DETERMINAÇÕES BIOQUÍMICAS	97
6.8.1	Coleta e preparo da amostra	97
6.8.2	Metabólitos do óxido nítrico	97
6.8.3	Mieloperoxidase	98
6.8.4	Proteína C-Reativa	99
6.8.5	Interleucinas.....	99
6.9	DIAGNÓSTICO DA DESNUTRIÇÃO PELOS CRITÉRIOS DA <i>GLOBAL LEADERSHIP INITIATIVE ON MALNUTRITION</i>	100
6.10	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	101
7	RESULTADOS	103
8	DISCUSSÃO	118
8.1	DESNUTRIÇÃO PELOS CRITÉRIOS DA <i>GLOBAL LEADERSHIP INITIATIVE ON MALNUTRITION</i>	118
8.2	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, DA DEGLUTIÇÃO E NUTRICIONAIS ASSOCIADAS COM A DESNUTRIÇÃO PELOS CRITÉRIOS DA <i>GLOBAL LEADERSHIP INITIATIVE ON MALNUTRITION</i>	120
8.3	ASSOCIAÇÃO DA RESPOSTA INFLAMATÓRIA COM A DESNUTRIÇÃO PELOS CRITÉRIOS DA <i>GLOBAL LEADERSHIP INITIATIVE ON MALNUTRITION</i>	124
9	PONTOS FORTES E LIMITAÇÕES	129

10	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	130
11	NOTA DE IMPRENSA.....	133
	REFERÊNCIAS.....	134
	APÊNDICES.....	149
	APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	149
	APÊNDICE B - Protocolo de Coleta de Dados Clínicos.....	153
	ANEXOS.....	154
	ANEXO A - Aprovação do Comitê de Ética em Seres Humanos.....	154
	ANEXO B - Questionário de Frequência Alimentar.....	157
	ANEXO C - Protocolo de Avaliação Videofluoroscópica de Deglutição.....	161
	ANEXO D - Protocolo de Avaliação Clínica da Deglutição	164
	ANEXO E - Medida de Independência Funcional.....	167

1 INTRODUÇÃO

A disfagia é um sintoma caracterizado pela dificuldade em formar ou mover o bolo alimentar da boca até o estômago, que impede que a deglutição ocorra de forma segura, e pode ser causada por alterações estruturais e/ou funcionais (CLAVÉ; SHAKER, 2015).

Clavé *et al.* (2004) relatam que o processo de deglutição adequado apresenta quatro fases: preparatória, oral, faríngea e esofágica; e caracterizam a Disfagia Orofaríngea (DO) por alterações no funcionamento da faringe e do esfíncter esofágico superior.

A prevalência de DO varia conforme a população estudada e foi considerada como uma síndrome geriátrica, assim como o prejuízo intelectual e o declínio funcional (BAIJENS *et al.*, 2016). Em relação as doenças de base associadas, tem-se as variações de 18-84% em doenças neurodegenerativas e 25-81% após Acidente Vascular Cerebral (AVC) (BAIJENS *et al.*, 2016). Em casos de idosos institucionalizados a prevalência varia de 5% a 83% (XAVIER *et al.*, 2021), 55% em idosos hospitalizados (CABRE *et al.*, 2010) e 86% em idosos com demência (ESPINOSA-VAL *et al.*, 2020).

Entre os três principais grupos de risco para o desenvolvimento de DO estão os idosos, portadores de doenças neurológicas, neurodegenerativas e doenças na região de cabeça e pescoço. Além de impactar os hábitos de vida, a DO apresenta complicações no estado nutricional e complicações respiratórias, como a pneumonia aspirativa, e traz implicações no prognóstico e na mortalidade destes indivíduos (CLAVÉ; SHAKER, 2015).

Indivíduos com DO também apresentam aumento nos marcadores da resposta inflamatória. Em idosos hospitalizados, níveis elevados de Interleucina-6 (IL-6) foram associados a maior prevalência e incidência de DO (HANSEN *et al.*, 2021). Adicionalmente, valores elevados de Proteína C-Reativa (PCR), Mieloperoxidase (MPO) e Metabólitos do Óxido Nítrico (NOx) foram associados com DO em adultos e idosos, em estudo prévio do grupo de pesquisa (HOMEM *et al.*, 2020).

O aumento da concentração de marcadores da resposta inflamatória ocorre como reação do tecido à injúria, de forma aguda ou crônica. Na fase aguda, ocorre rápido aumento na concentração de citocinas e ativação de leucócitos. Quando não há resolução pelo organismo do agente causador do dano, o aumento da concentração destas citocinas se mantêm de forma crônica (FEGHALI; WRIGHT, 1997).

Como marcadores da resposta inflamatória, a Interleucina-1 *beta* (IL-1 β) atua na indução da cascata pró-inflamatória, a IL-6 proporciona a indução de proteínas de fase aguda, como a PCR, e a Interleucina-8 (IL-8) atua na ativação e recrutamento de neutrófilos para o local da inflamação. De outro modo, a Interleucina-10 (IL-10), por ter ação anti-inflamatória, atua na inibição da expressão de citocinas e receptores pró-inflamatórios (AKDIS *et al.*, 2016).

A PCR é um marcador inespecífico da resposta inflamatória, uma vez que sua concentração se eleva tanto em condições agudas (de forma rápida e em grandes proporções), como em condições crônicas (de forma leve a moderada, mantendo-se elevada ao longo do tempo) (LUAN; YAO, 2018). Adicionalmente, a MPO, liberada pelos neutrófilos, e NOx, proveniente da metabolização do óxido nítrico, contribuem para a propagação da resposta inflamatória, e o aumento da concentração de MPO foi associada com o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas (PRAVALIKA *et al.*, 2018).

A resposta inflamatória também se associa com a desnutrição. A desnutrição, como um estado de desequilíbrio entre as necessidades energéticas e a ingestão de nutrientes, perpassa aspectos como redução do peso corporal e da massa muscular, redução do apetite e da ingestão alimentar, e pode ainda apresentar resposta inflamatória associada. A desnutrição associada à doença e a intensidade em que seus componentes são afetados depende da natureza aguda ou crônica da doença de base do indivíduo (CEDERHOLM *et al.*, 2017).

A prevalência de desnutrição varia conforme o método utilizado para o diagnóstico, bem como condição clínica e população avaliada e, nas últimas décadas, a definição para o termo “desnutrição”, indicadores para sua mensuração e pontos de corte foram propostos por diferentes entidades ao redor do mundo (JENSEN, 2016).

O Índice de Massa Corporal (IMC) é amplamente utilizado para avaliação da desnutrição, tendo como ponto de corte o valor $< 18,5 \text{ kg/m}^2$, conforme a Organização Mundial de Saúde. Porém, a desnutrição não está associada apenas ao IMC reduzido, e indivíduos com excesso de peso pelo IMC podem apresentar desnutrição e maior risco de complicações em situação de doença (CORREIA, 2018; WHO 2006).

A classificação da desnutrição conforme sua etiologia foi proposta pela *European Society of Clinical Nutrition and Metabolism* (ESPEN), que estabeleceu as diferenças entre desnutrição que ocorre associada à inflamação aguda, como no caso de traumas e infecções; desnutrição associada à inflamação crônica, como no caso de câncer e doenças cardiovasculares; desnutrição não associada à inflamação, como no caso da disfagia associada

ao envelhecimento, sem presença de doença de base; e desnutrição associada à fatores socioeconômicos, como por exemplo a fome (CEDERHOLM *et al.*, 2017).

Os critérios da *Global Leadership Initiative on Malnutrition* (GLIM) foram publicados em 2019, com objetivo de padronizar os critérios diagnósticos de desnutrição de forma global, por meio de uma proposta que incluí critérios fenotípicos (perda de peso, redução do IMC e da massa muscular) e etiológicos (redução da ingestão alimentar ou assimilação e presença de inflamação), em que o diagnóstico de desnutrição necessita da presença de pelo menos um dos critérios: fenotípico e etiológico (CEDERHOLM *et al.*, 2019).

Na DO, a desnutrição é uma das principais complicações, em que a dificuldade da deglutição influencia na redução da ingestão alimentar e gera menor aporte nutricional. Além do fato de estar associada a doenças de base, como as doenças neurológicas e neurodegenerativas, e desta forma apresentar alteração da resposta inflamatória, que é critério etiológico da desnutrição (BAIJENS *et al.*, 2016).

Em revisão de escopo da literatura, com objetivo de identificar os principais componentes da avaliação nutricional em indivíduos com disfagia, foi observado que o IMC é o componente mais utilizado, além do uso de proteínas viscerais, como a albumina. A avaliação da ingestão alimentar, da composição corporal e de marcadores inflamatórios, como a PCR, também foi utilizada, porém em menor proporção (UESHIMA *et al.*, 2021).

Desta forma, pode-se observar que os principais componentes utilizados na avaliação de indivíduos com DO são incorporados no diagnóstico de desnutrição proposto pelo GLIM, que inclui nos critérios fenotípicos a redução da massa muscular, do peso e do IMC, e nos critérios etiológicos, a redução da ingestão alimentar e a presença de inflamação relacionada à doença. E, embora na revisão de escopo da literatura não tenham sido avaliados estudos que utilizassem os critérios GLIM em indivíduos com DO, a utilização do GLIM foi recomendada para o diagnóstico de desnutrição na DO (UESHIMA *et al.*, 2021).

Com base nos dados disponíveis na literatura observa-se que indivíduos com DO podem apresentar aumento da resposta inflamatória, e ainda a população avaliada apresenta a desnutrição como uma das principais complicações. Assim, este estudo tem como objetivo relacionar a desnutrição pelos critérios GLIM com a resposta inflamatória (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, MPO e NOx) em indivíduos com DO.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 DISFAGIA OROFARÍNGEA

O processo de deglutição compreende uma sequência de movimentos interdependentes, com o objetivo de transportar alimentos ou líquidos da cavidade oral até o estômago, sem deixar de proteger as vias aéreas superiores. Esse processo é influenciado por características do alimento a ser deglutido, como a viscosidade e o volume, bem como pela capacidade de controle voluntário individual (LOGEMANN, 2007; MARTIN-HARRIS; JONES, 2008).

Clavé *et al.* (2004) definiram quatro estágios da deglutição normal que podem ser afetados e ocasionar a disfagia, sendo eles a fase preparatória oral, a fase oral, a fase faríngea e a fase esofágica. As duas primeiras fases são voluntárias e se caracterizam pela mastigação e preparação do bolo alimentar, seguida da propulsão do bolo alimentar pela língua.

Na fase faríngea, inicia-se a parte involuntária da deglutição, caracterizada pela ativação de mecanorreceptores que ao pressionar a faringe enviam informação para o Sistema Nervoso Central (SNC) e desencadeiam o reflexo da deglutição. A deglutição então ocorre por meio de uma sequência ordenada de movimentos musculares que implica no fechamento das vias aéreas superiores e abertura do Esfíncter Esofágico Superior (EES), seguida da contração da musculatura faríngea para promover a passagem do bolo alimentar para o esôfago (CLAVÉ *et al.*, 2004).

A disfagia é definida como uma dificuldade em formar ou movimentar o bolo alimentar de forma segura da boca até o estômago, e pode ser de origem orofaríngea ou esofágica (CLAVÉ; SHAKER, 2015).

A DO se caracteriza pela dificuldade na deglutição, que compreende a progressão do bolo alimentar da boca até o esôfago, e está associada majoritariamente com doenças oncológicas e neurológicas em indivíduos com idade menor que sessenta anos, enquanto que em idosos (idade ≥ 60 anos) a DO está associada principalmente ao processo de envelhecimento, AVC ou doenças neurodegenerativas (BAIJENS *et al.*, 2016).

A prevalência de DO varia conforme a população, o local ou o método utilizado para diagnóstico, e foi avaliada em 55% em idosos com idade maior que 70 anos hospitalizados com pneumonia (CABRE *et al.*, 2010); 86% em pacientes com demência hospitalizados

(ESPINOSA-VAL *et al.*, 2020); 36% em pacientes com exacerbação de insuficiência cardíaca congestiva (YOKOTA *et al.*, 2016); e 15% em idosos da comunidade (MADHAVAN *et al.*, 2016).

Em idosos, a DO é caracterizada por redução na sensibilidade da orofaringe, aumento do tempo necessário para realizar a deglutição, devido atraso no fechamento do vestibulo laríngeo e na abertura do EES, bem como uma propulsão do bolo alimentar com força reduzida, que contribui para a ocorrência de aspirações e reduz a segurança e a eficácia da deglutição (ORTEGA; MARTÍN; CLAVÉ, 2017).

Rosenbek *et al.* (1996) definiram como penetração a passagem do material (sólido ou líquido) para a laringe, sem chegar ao nível das pregas vocais, enquanto que a aspiração corresponde à passagem do material abaixo das pregas vocais. A forma mais grave foi definida como aspiração silenciosa, que consiste na ausência de reflexo ou movimento voluntário para expelir o material aspirado.

O envelhecimento também exerce influências no processo de deglutição, como avaliado em estudo realizado com quatro grupos etários (idade média em anos de 25, 45 e 65 e > 70) para verificar as diferenças no processo de deglutição em indivíduos saudáveis pelos métodos de videofluoroscopia e manometria. Foi observado que os indivíduos mais idosos (idade média > 65 anos) apresentaram maior tempo para realizar o processo de deglutição em relação aos demais grupos etários, porém sem ocorrência de aspiração (ROBBINS *et al.*, 1992).

As alterações no processo de deglutição associadas à idade são referidas como presbifagia e estão relacionadas à fatores como o aumento da ocorrência de doenças associadas à disfagia com o envelhecimento, uso de medicamentos, redução da produção de saliva, alterações na percepção sensorial de sabores e temperaturas, redução da força de pressão da língua e da massa muscular (NEY *et al.*, 2009).

Baijens *et al.* (2016) propuseram que a DO fosse considerada uma síndrome geriátrica, por ser uma condição clínica prevalente em idosos, de origem multifatorial, além de estar associada a diversas doenças, e assim representar um prognóstico ruim, com necessidade de uma equipe multidisciplinar para o tratamento.

E, embora tenha alta prevalência em idosos, a DO ainda é uma condição clínica subdiagnosticada, e traz implicações tanto para a saúde física, como desnutrição, desidratação, aspiração e ocorrência de pneumonia aspirativa, como para a socialização e saúde psicológica,

além de representar fator de risco para readmissões hospitalares e institucionalização (BAIJENS *et al.*, 2016; WIRTH *et al.*, 2016).

Previamente ao diagnóstico de disfagia, a avaliação de deglutição inicia-se com a realização de triagem a fim de identificar os pacientes que apresentam maior risco (WIRTH *et al.*, 2016). Os métodos de triagem incluem questões sobre a ocorrência de tosse ou engasgos durante as refeições, dificuldade para engolir, aumento do tempo das refeições, sensação de resíduos na orofaringe, perda de peso prévia e uso de medicações (ORTEGA; MARTÍN; CLAVÉ, 2017).

O diagnóstico pode ser realizado por parâmetros da avaliação clínica propostos por Crary, Mann e Groher (2005). Estes autores desenvolveram a escala de avaliação da via oral da ingestão de alimentos e líquidos denominada do inglês: *Functional Oral Intake Scale* (FOIS). Esta escala é composta por sete itens, de forma ordinal, em que os níveis de 1 a 3 estão relacionados ao uso de via alternativa de alimentação e os níveis de 4 a 7 representam as variações da ingestão de alimentos e líquidos por via oral.

O diagnóstico da DO é confirmado pela avaliação da deglutição por via endoscópica ou pelo método da videofluoroscopia (ORTEGA; MARTÍN; CLAVÉ, 2017), e assim pode-se definir a escolha da estratégia adequada de tratamento (WIRTH *et al.*, 2016).

Três métodos de avaliação da deglutição foram comparados em 60 indivíduos com disfagia. Entre os métodos estavam a videofluoroscopia, a avaliação endoscópica da deglutição e a cintilografia orofaríngea-esofágica. Embora os três métodos tenham obtido resultados com boa sensibilidade e possam ser utilizados no diagnóstico de DO, a videofluoroscopia obteve o melhor resultado na avaliação de aspectos que envolvem a fase de pré-deglutição e a ocorrência de aspiração, e por isso é considerada como padrão-ouro para o diagnóstico de DO (FATTORI *et al.*, 2016).

Em adição, podem ser utilizadas de forma complementar da avaliação da disfagia a Escala de Severidade da Deglutição (DOSS) (Do inglês: *Dysphagia Outcome and Severity Scale*) desenvolvida por O'Neil *et al.* (1999), que classifica a disfagia em leve, moderada e grave; bem como a Escala de Penetração-Aspiração, desenvolvida por Rosenbek *et al.* (1996), que avalia a entrada do bolo alimentar ou líquido nas vias aéreas, as localizações afetadas e a ocorrência, ou não, de esforço para sua remoção.

Após o diagnóstico da DO, podem ser utilizadas estratégias como manobras para auxiliar o processo de deglutição, a mudança de postura, a modificação da textura da dieta, bem

como ajustes na temperatura que facilitem o manejo do alimento na cavidade oral pelo paciente. O tratamento para a DO tem como objetivo reduzir o déficit do estado nutricional, a ocorrência de desidratação e de aspirações e infecções respiratórias, como por exemplo a pneumonia aspirativa (WIRTH *et al.*, 2016).

Entre os fatores de risco para a pneumonia aspirativa, Mandell e Niederman (2019) elencaram os distúrbios da deglutição, a incapacidade de manter a consciência e o estado de alerta, a presença de refluxo, as alterações na microbiota do trato respiratório e o reflexo de tosse prejudicado. Essas condições de risco podem apresentar causas comuns como a presença de doenças neurológicas e neurodegenerativas, o uso de medicamentos (como agentes narcóticos, anestésicos e/ou antidepressivos), além do envelhecimento com ou sem alteração da função cognitiva, que também são fatores associados à ocorrência de DO (MANDELL; NIEDERMAN, 2019; ROMMEL; HAMDY, 2016).

Dados observados em um estudo com 2.359 idosos (com idade ≥ 70 anos) indicaram que o risco de readmissão hospitalar por pneumonia com a presença de DO (47,9%) foi preditor independente para hospitalização por pneumonia [*Hazard Ratio* (HR) 1,60; Intervalo de Confiança (IC) 95% 1,15 - 2,20], pneumonia aspirativa (HR 4,48; IC 95% 2,01 - 10,0), pneumonia não aspirativa (HR 1,44; IC 95% 1,02 - 2,03), e broncoaspiração (HR 3,02; IC 95% 1,73 - 5,27) (CABRE *et al.*, 2014).

Indivíduos com DO podem apresentar menor funcionalidade, como no estudo de Aquilani *et al.* (2014), que utilizou a Medida de Independência Funcional (FIM) (Do inglês: *Functional Independence Measure*) e observou que o grupo com DO obteve menor pontuação que o grupo sem DO ($39,68 \pm 21$ vs. 75 ± 22 pontos, $p < 0,001$). A medida FIM avalia o nível de dependência para realização de atividades diárias, em que quanto menor a pontuação, maior o nível de dependência (RIBERTO *et al.*, 2004).

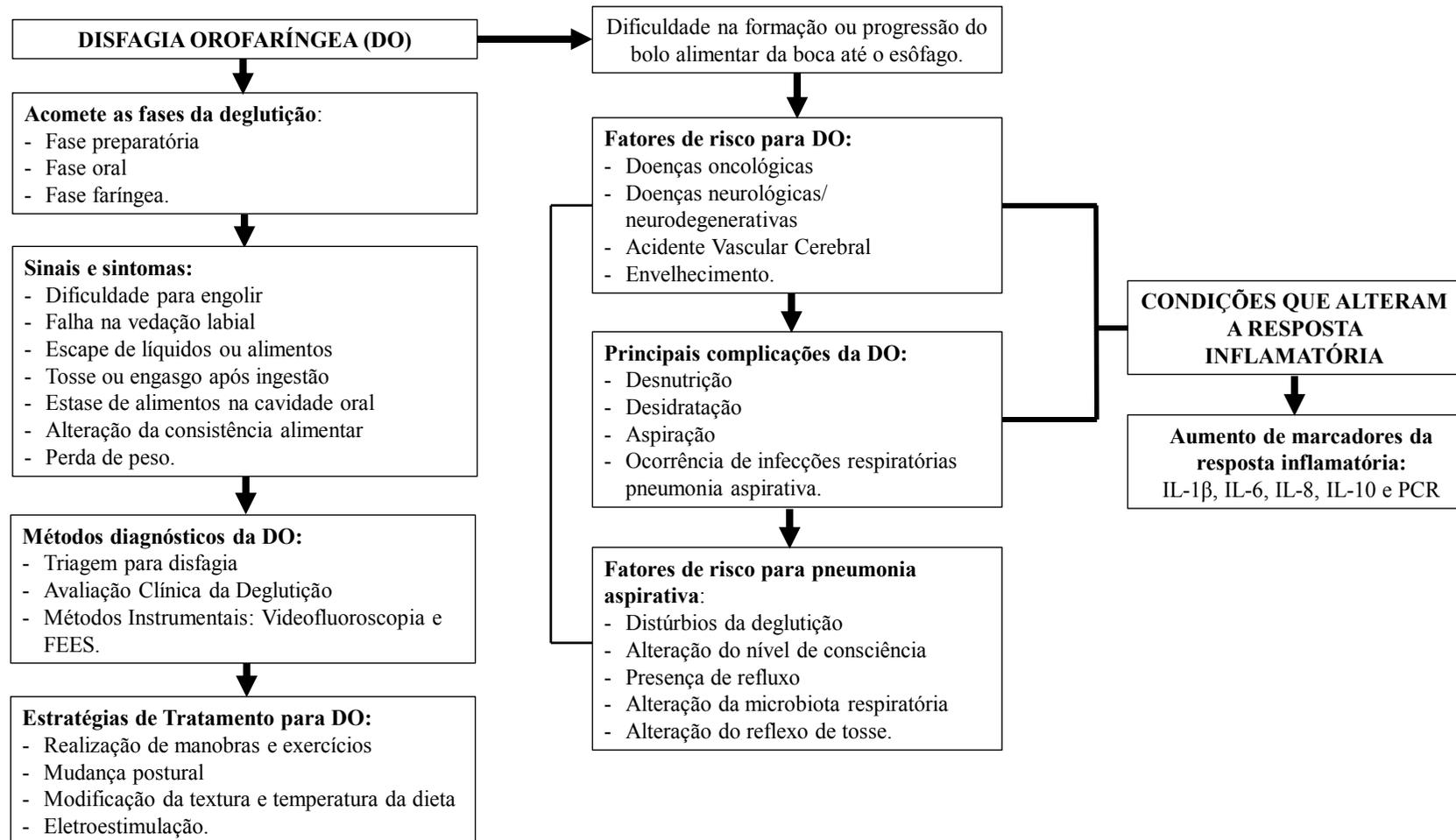
Adicionalmente, tanto no envelhecimento como nas doenças neurológicas e neurodegenerativas, há aumento na concentração sérica de marcadores da resposta inflamatória, como a PCR, IL-1 β , IL-6, e IL-8, que contribuem para a manutenção do estado de inflamação crônica (REA *et al.*, 2018; SCALA *et al.*, 2004).

Indivíduos com DO também apresentam alterações na resposta inflamatória, como avaliado por Hansen *et al.* (2021) ao acompanhar 65 idosos em dois momentos: na admissão na unidade de emergência e após 56 semanas de internação. Foi observado que níveis séricos

elevados de IL-6 no início do acompanhamento foram associados a maior prevalência e incidência de DO ao término do seguimento.

A figura 1 apresenta um compilado sobre a DO, seus sinais e sintomas, métodos diagnósticos, fatores de risco e principais complicações, assim como a relação entre os fatores de risco da DO e suas complicações, como condições que alteram a resposta inflamatória.

Figura 1 - Disfagia Orofaríngea: conceito, sinais e sintomas, métodos diagnósticos, estratégias de tratamento, fatores de risco e complicações.



Legenda: DO: Disfagia Orofaríngea. IL-1β: Interleucina 1 *beta*. IL-6: Interleucina-6. IL-8: Interleucina-8. IL-10: Interleucina 10. PCR: Proteína C-reativa.
Fonte: Adaptado de: BAIJENS *et al.*, 2016; CLAVÉ *et al.*, 2004; ORTEGA; MARTÍN; CLAVÉ, 2017; WIRTH *et al.*, 2016.

2.2 RESPOSTA INFLAMATÓRIA

2.2.1 Resposta inflamatória associada à disfagia orofaríngea

A inflamação ocorre como reação do tecido à uma injúria, de forma aguda ou crônica. A resposta de fase aguda é caracterizada pelo aumento do fluxo sanguíneo e da permeabilidade vascular, com liberação de citocinas e ativação de leucócitos. A fase crônica é caracterizada por respostas imunológicas específicas e sistêmicas ao agente causador da lesão tecidual (FEGHALI; WRIGHT, 1997).

A resposta inflamatória normalmente possui quatro componentes: agentes indutores, receptores ou sensores que detectam os agentes indutores, os mediadores inflamatórios induzidos pelos sensores e os tecidos-alvo que são afetados pelos mediadores inflamatórios (MEDZHITOV, 2010).

Entre os fatores indutores da resposta inflamatória, existem os agentes externos, que podem ser derivados de bactérias, associadas a padrões moleculares e a patógenos (do inglês: PAMPs - *Pathogen-Associated Molecular Patterns*), bem como a fatores de virulência, alérgenos e corpos estranhos. Os agentes internos são reconhecidos como padrões associados ao dano molecular (do inglês: DAMPs – *Danger-Associated Molecular Patterns*), identificado por meio de uma alteração no funcionamento celular (MEDZHITOV, 2008).

A partir da ativação da resposta inflamatória pelos fatores indutores, ocorre a liberação de mediadores inflamatórios, como as citocinas, e alteração na resposta celular de tecidos e órgãos (MEDZHITOV, 2008). As citocinas compreendem um grupo de polipeptídios que interagem entre si para modular a resposta inflamatória e possuem um papel sinérgico, ao compartilhar mecanismos de ação semelhantes (FEGHALI; WRIGHT, 1997).

Quando não há resolução por parte do organismo do fator causal da inflamação e/ou durante o processo de envelhecimento, esses marcadores da resposta inflamatória podem permanecer alterados em condição crônica (FEGHALI; WRIGHT, 1997; REA *et al.*, 2018).

Após a detecção de PAMPs e/ou DAMPs, bem como de IL-1 β e Fator de Necrose Tumoral- α (TNF- α) (Do inglês: *Tumor Necrosis Factor-alpha*), as células endoteliais e vasculares são ativadas e ocorre aumento das citocinas como a IL-6 e a IL-8 (SCHELLER *et al.*, 2011).

A IL-6 apresenta amplo espectro de funções no organismo, como a indução de proteínas de fase aguda pelos hepatócitos tais como a PCR, ativação de leucócitos e diferenciação de linfócitos. Enquanto a IL-8, atua principalmente na ativação e recrutamento de neutrófilos para o local da inflamação. Ambas interleucinas são homodímeros e podem ser secretadas por células endoteliais, monócitos, macrófagos e linfócitos, em resposta à estímulos como a secreção de IL-1 β e TNF- α (AKDIS *et al.*, 2016). De outro modo, a IL-10 está envolvida nos processos anti-inflamatórios, de modo a inibir a expressão de citocinas pró-inflamatórias e reduzir o dano causado pela inflamação e infecção (OUYANG *et al.*, 2011).

Entre as proteínas de fase aguda, a PCR é considerada um marcador inespecífico da resposta inflamatória, cuja principal função está associada à sua habilidade de reconhecer patógenos e células danificadas, e mediar a ativação de células do sistema complemento para a fagocitose. Sua concentração sérica pode se apresentar elevada tanto na inflamação aguda como na crônica, e tem sido associada ao aumento do risco de eventos cardiovasculares e de doenças neurodegenerativas (LUAN; YAO, 2018; VOLANAKIS, 2001).

Indivíduos com DO podem apresentar maiores concentrações de marcadores da resposta inflamatória, como no estudo de Aquilani *et al.* (2014), com 94 indivíduos encaminhados para reabilitação após AVC. O grupo com DO classificada pela escala DOSS (n = 30) apresentaram um aumento significativo da PCR na admissão, quando comparados ao grupo sem DO ($17,5 \pm 24,1 \text{ mg/L}^{-1}$ vs. $8,4 \pm 11,2 \text{ mg/L}^{-1}$, $p = 0,03$), e valores mais elevados de IL-6 ($20,7 \pm 26,4 \text{ pg/mL}^{-1}$ vs. $13,1 \pm 36,5 \text{ pg/mL}^{-1}$), porém sem diferença estatística. Ainda neste estudo, a melhora da gravidade da disfagia na escala DOSS durante o período de reabilitação foi associada significativamente com a redução da PCR e aumento da pontuação do instrumento FIM (AQUILANI *et al.*, 2014).

Níveis séricos elevados de PCR ($\geq 3 \text{ mg/L}$) também foram identificados no grupo com DO (n = 54) quando comparado ao sem DO, em estudo que avaliou indivíduos com AVC isquêmico e ocorrência de pequeno e único infarto subcortical (n = 308) (ZHANG *et al.*, 2022). Neste estudo, foram considerados fatores associados à ocorrência de DO pós-AVC a idade, maior gravidade do AVC e PCR $\geq 3 \text{ mg/L}$.

Resultados similares foram encontrados em estudo com 105 adultos e idosos que foram hospitalizados devido exacerbação da doença cardíaca congestiva, dos quais, 36% apresentaram DO determinada pela escala FOIS. O grupo com DO (FOIS nível ≤ 5) apresentou

maiores valores de PCR quando comparado ao grupo sem DO (37 mg/L vs. 16 mg/L, $p < 0,05$) (YOKOTA *et al.*, 2016).

Após AVC, indivíduos com FOIS \leq nível 2 (dependentes de via alternativa de alimentação) também apresentaram valores significativamente elevados de PCR quando comparados aos que se alimentavam por via oral (FOIS $>$ nível 2), tanto no momento da admissão (5,9 mg/L vs. 3,1 mg/L, $p < 0,001$) quanto no momento da alta (3,3 mg/L vs. 1,5 mg/L, $p < 0,001$) (AOYAGI *et al.*, 2021). Entre os fatores associados com o aumento da escala FOIS no momento da alta estavam o número de dentes funcionais e a melhora da severidade da disfagia.

Em estudo com 334 idosos com idade ≥ 65 anos hospitalizados, foi observado que o grupo com sinais de DO apresentou maior mortalidade em 30 dias (12,5% vs. 1,6%, $p < 0,001$) e maior frequência de readmissões devido fatores associados à DO, como pneumonia e desnutrição (6,9% vs. 1,6%, $p = 0,012$). Valores de PCR > 10 mg/L (HR 2,16; IC 95% 1,03 - 4,50; $p = 0,041$) foram associados significativamente com a mortalidade em 90 dias no grupo com sinais de DO, porém após análise multivariada, não houve diferença significativa (POULSEN *et al.*, 2021).

A presença de inflamação sistêmica na internação definida pelo Escore Prognóstico de Glasgow Modificado (PCR > 10 mg/L e albumina $< 3,5$ g/dL), também foi associada com presença de DO na alta hospitalar [*Odds Ratio* (OR) = 5,07; IC 95% 1,13 - 22,63; $p = 0,034$], em estudo com 184 indivíduos com insuficiência cardíaca aguda (MATSUO *et al.*, 2021).

Em adultos e idosos com AVC ($n = 889$), estratificados pela ocorrência ou não de pneumonia durante a internação, foi observado que a ocorrência de infecções pulmonares teve correlação significativa com valores de PCR na admissão superiores à 23,93 mg/L (OR 1,64; IC 95% 1,13 - 2,14; $p < 0,01$) e presença de DO, por meio da triagem - *Eating Assessment Tool-10* (EAT-10) (OR 1,35; IC 95% 0,82 - 1,88; $p < 0,01$) (ZHENG *et al.*, 2021).

Valores elevados de PCR também foram observados em estudo que avaliou 132 idosos com idade ≥ 65 anos com DO após AVC admitidos em uma unidade de reabilitação, em que os idosos com idade ≥ 85 anos apresentaram valores de PCR significativamente mais elevados, quando comparados aos idosos com até 84 anos de idade (397 ± 443 mg/L vs. $255 \pm 220,7$ mg/L, $p = 0,01$) (CASTAGNA *et al.*, 2020).

A probabilidade de ocorrência de pneumonia se elevou em 30% a cada elevação de 10 mg/L de PCR, em estudo com 60 adultos e idosos com AVC isquêmico agudo ou hemorrágico que necessitaram de sonda nasogástrica para alimentação (WARUSEVITANE *et al.*, 2016).

Níveis elevados de PCR também foram observados em doenças que representam fatores de risco para DO, como a Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA). Em análise de duas coortes de indivíduos com ELA, cuja gravidade foi avaliada pela *Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale Revised* (ALSFRS-R), indivíduos com PCR > 2,0 mg/L apresentaram redução da sobrevida em meses quando comparados aos com menores concentrações de PCR (19,79 meses *vs.* 22,94 meses, $p = 0,007$; e 29,52 meses *vs.* 37,03 meses, $p = 0,040$ respectivamente) (LUNETTA *et al.*, 2017).

Adicionalmente, valores elevados de IL-1 β , IL-6 e IL-8 também foram observados em indivíduos com ELA (n = 812) quando comparados ao grupo controle (n = 639) em revisão sistemática e meta-análise que compreendeu 25 artigos (Hedges'g = 0,29, $p = 0,038$; Hedges'g = 0,25, $p = 0,005$; Hedges'g = 0,449, $p < 0,001$, respectivamente), mas não para IL-10 (HU *et al.*, 2017).

Em estudo que comparou os níveis de citocinas plasmáticas derivadas de vesículas extracelulares em indivíduos com Doença de Parkinson (DP) (n = 101) e em grupo controle sem a doença (n = 45), não foi observada diferença para IL-1 β , IL-6 e IL-10 no início do estudo e após 1 ano. Porém, no grupo com DP foi observado que os níveis basais de IL-1 β , IL-6 e IL-10 foram significativamente associados com a severidade de sintomas como instabilidade postural e distúrbio de marcha (IL-1 β : β 0,337, $p = 0,001$; IL-6: β 0,306, $p = 0,002$; IL-10: β 0,334, $p = 0,001$) (CHAN *et al.*, 2023)

Foi observada associação positiva entre o maior quintil de IL-6 e o declínio funcional global após 1,66 anos em estudo de coorte com 303 idosos com idade ≥ 80 anos (OR 1,55; IC 95% 1,22 - 1,96; $p < 0,001$). O declínio funcional foi avaliado pela soma de quatro escalas binárias: atividades da vida diária, bateria de desempenho de curta duração, mini avaliação do estado mental e escala de depressão geriátrica. No mesmo estudo, não houve associação entre o declínio da funcionalidade e os marcadores da resposta inflamatória - IL-1 β , IL-8, IL-10 e PCR (ADRIAENSEN *et al.*, 2014).

Em idosos (idade ≥ 65 anos) internados em uma unidade de emergência (n = 65), valores elevados de IL-6 sérica na internação foram associados significativamente com a presença de sinais de DO (25%), avaliada pela EAT-10, após 56 semanas da alta hospitalar (OR

1,08; IC 95% 1,01 - 1,15; $p = 0,035$), porém não houve relação com a concentração sérica de PCR (HANSEN *et al.*, 2021).

A ocorrência de pneumonia após AVC foi associada com níveis séricos de IL-6 elevados em estudo com 484 adultos e idosos hospitalizados com diagnóstico de AVC isquêmico agudo (ocorrido a menos de 36 horas) (HOFFMANN *et al.*, 2017). Neste estudo, indivíduos que apresentaram valores de IL-6 coletada no primeiro dia de internação no menor quartil ($< 2,23$ pg/mL) não apresentaram pneumonia, mesmo na presença de DO. Enquanto que no maior quartil ($IL-6 \geq 8,68$ pg/mL), a prevalência de pneumonia foi de 10,3%, e na presença de DO 24,4%.

Em estudo que avaliou 133 idosos com idade ≥ 70 anos, estratificados em: Grupo com DO associada a doenças crônicas (condições neurológicas) ou envelhecimento ($n = 95$); Grupo DO com ocorrência de pneumonia adquirida na comunitária [(PAC), $n = 23$] e Grupo sem DO, composto por idosos ($n = 15$). Os valores significativamente elevados de PCR foram observados nos dois grupos com DO quando comparados ao grupo sem DO (Grupo DO + doença crônica/envelhecimento: $1,49$ mg/L \pm $0,47$ mg/L vs. Grupo DO + PAC: $16,64$ mg/L \pm $3,40$ mg/L vs. Grupo sem DO: $1,34$ mg/L \pm $0,61$ mg/L; $p < 0,001$) (CARRIÓN *et al.*, 2016).

No mesmo estudo, em ambos os grupos com DO, a prevalência de risco nutricional e desnutrição foi superior à 50%, avaliada pela Mini Avaliação Nutricional (MNA) (Do inglês: *Mini Nutritional Assessment*); enquanto que a prevalência de sarcopenia foi de 29,4% no grupo com DO e pneumonia, comparada a 16,7% no grupo com DO associada a condições crônicas, porém sem diferença significativa (CARRIÓN *et al.*, 2016).

Em estudo anterior realizado pelo nosso grupo de pesquisa, foi observado que no grupo com DO haviam valores significativamente elevados de marcadores da resposta inflamatória (PCR, MPO e NOx) quando comparados a controles saudáveis, mesmo após ajuste para sexo, idade e presença de comorbidades (HOMEM *et al.*, 2020).

A MPO é uma enzima liberada pelos neutrófilos e auxilia na defesa contra patógenos, com capacidade de gerar moléculas oxidantes e bactericidas como o ácido hipocloroso (HOCl). Porém, apesar de sua utilidade na defesa contra patógenos, tanto o HOCl quanto os demais metabólitos da MPO foram detectados em níveis elevados em doenças crônicas como as doenças respiratórias e as neurodegenerativas (HAWKINS; DAVIES, 2021).

Em estudo que avaliou 128 indivíduos hospitalizados com hemorragia cerebral espontânea após AVC foi observado níveis significativamente mais elevados de MPO em

comparação à controles saudáveis, inclusive após ajustes. Níveis elevados de MPO foram ainda associados com maior volume do hematoma, maior gravidade do AVC avaliada pela *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS), deterioração neurológica precoce e mortalidade em seis meses (ZHENG *et al.*, 2018).

O aumento na concentração sérica de MPO pode contribuir com a ocorrência do AVC de forma direta, pela promoção de oxidação, e indiretamente, por mecanismos como a depleção de óxido nítrico (NO), formação de placa aterosclerótica, ativação de metaloproteínases e estímulo à formação de trombos. Do mesmo modo, após a ocorrência do AVC, o aumento dos níveis de MPO contribui para o aumento da permeabilidade na barreira hemato-encefálica e da atividade de espécies reativas de oxigênio (WANG *et al.*, 2022).

Níveis elevados de MPO foram associados com doenças cardiovasculares e ocorrência de eventos cardiovasculares, como AVC, uma vez que sua atividade enzimática origina metabólitos altamente reativos, que podem levar à formação de lipoproteínas disfuncionais, redução da disponibilidade de NO e disfunção endotelial (NDREPEPA, 2019).

No organismo o NO apresenta funções diretas e indiretas, a depender de sua concentração, e ainda apresenta relação com a resposta inflamatória devido sua capacidade de inibir a função de enzimas como citocromo oxidase e catalase, promover danos ao material genético e peroxidação lipídica, além de reduzir a atividade antioxidante (GRISHAM; JOURD'HEUIL; WINK, 1999).

A partir da reação entre L-arginina e enzimas da família Óxido Nítrico Sintase (NOS) (Do inglês: *Nitric Oxide Sintase*), produz-se o NO. A enzima NOS pode ser classificada em neuronal (tipo 1 ou nNOS), induzível (tipo 2 ou iNOS) e endotelial (tipo 3 ou eNOS). A nNOS é encontrada principalmente em células neurais e a eNOS em células endoteliais, sendo ambas reguladas pelos níveis de cálcio e calmodulina intracelular. De outro modo, a iNOS é expressa em grande variedade de células, principalmente fagócitos mononucleares, hepatócitos e condrócitos, e sua ação é influenciada pelo aumento da concentração de citocinas inflamatórias, que gera rápido aumento na concentração de NO (EISERICH *et al.*, 1996; WEINBERG, 1998). Por sua vez o NO gera seus metabólitos como o nitrito (NO_2^-) e o nitrato (NO_3^-), que permitem avaliar sua produção, biodisponibilidade e metabolismo (BRYAN; GRISHAM, 2007).

Durante a resposta inflamatória, o HOCl derivado da MPO podem interagir com NOx para formar espécies intermediárias, como cloreto de nitrila (Cl^-NO_2) e nitrito de cloro (Cl^-ONO), com capacidade de interação com compostos fenólicos como a tirosina e atuação como

agente oxidante e antimicrobiano durante o processo inflamatório, que gera estresse nitrativo e clorativo (EISERICH *et al.*, 1996).

A combinação do estresse nitrativo e clorativo parece perpetuar efeitos que englobam a peroxidação lipídica, dano ao material genético, ativação de enzimas metaloproteínas de matriz e enzimas de células adjacentes, além de contribuir para a propagação da resposta inflamatória e estarem envolvidos no desenvolvimento de processos neurodegenerativos (PRAVALIKA *et al.*, 2018; RAY; KATYAL, 2016).

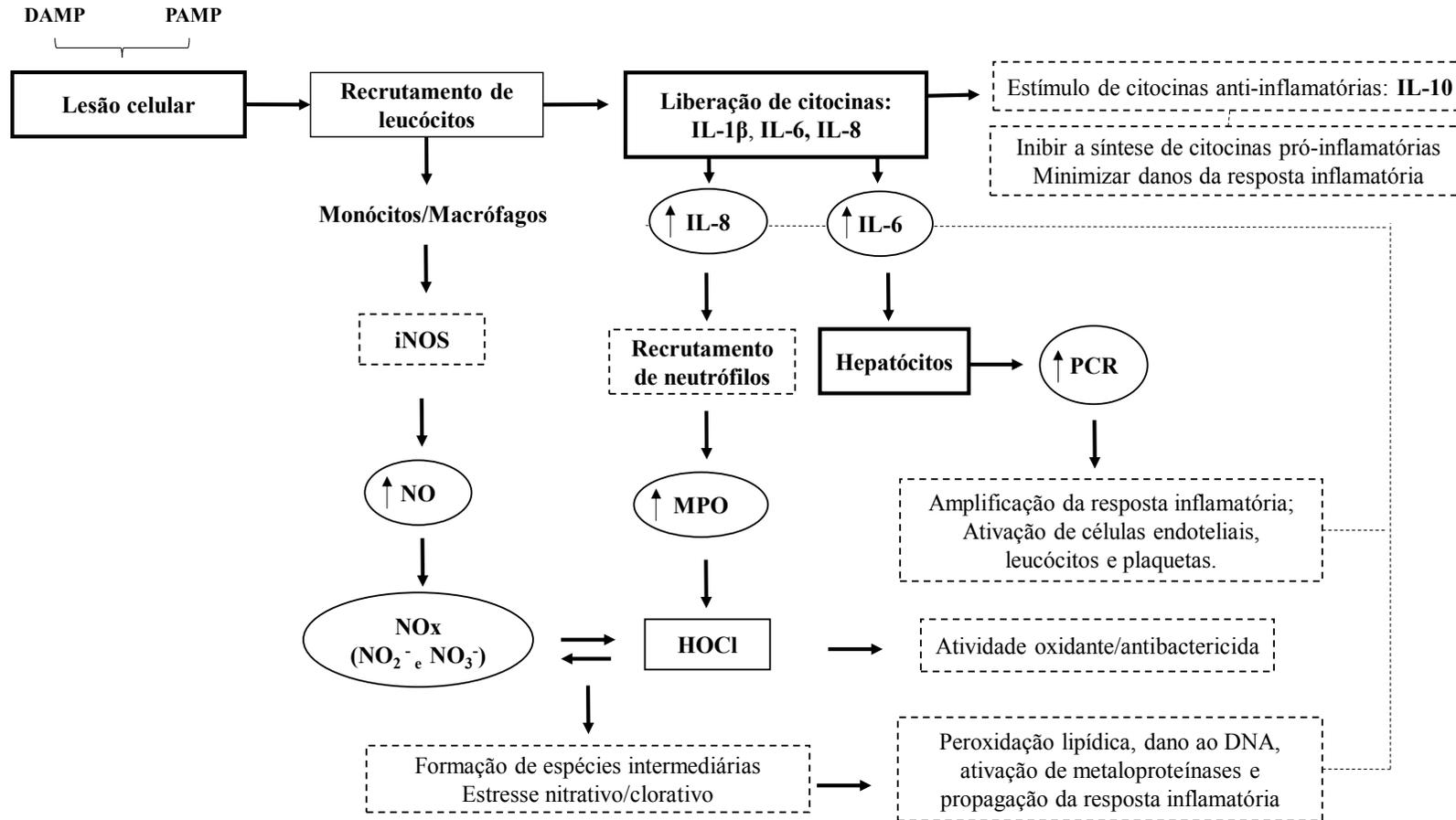
Na doença de Parkinson (n = 72), foram observados valores elevados de NOx, com maior concentração nos indivíduos com menor tempo de diagnóstico (1 a 3 anos), enquanto que aqueles com duração da doença > 3 anos apresentaram menores valores ($18,47 \pm 2,16 \mu\text{mol/L}$ vs. $15,26 \pm 5,27 \mu\text{mol/L}$, $p < 0,001$). Neste estudo, níveis séricos elevados de NOx foram significativamente associados à presença de tontura postural, enquanto que a menor concentração de NOx foi associada ao prejuízo cognitivo ($p < 0,001$) (RATHNAYAKE; CHANG; UDAGAMA, 2019).

Níveis elevados de NOx também foram encontrados em indivíduos com esclerose sistêmica progressiva (n = 46) quando comparados a controles saudáveis ($72,4 \pm 47,8 \mu\text{mol/L}$ vs. $37,1 \pm 13,5 \mu\text{mol/L}$), dos quais 46,5% relataram presença de disfagia. Não houve diferença entre os valores de NOx e as variáveis idade, gênero e tempo desde o início da doença (MOK *et al.*, 2008).

A figura 2 representa a relação entre os mediadores da resposta inflamatória que serão avaliados no presente estudo. A partir de um estímulo externo (PAMPs) ou interno (DAMPs) ocorre o recrutamento de leucócitos e a secreção de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 β e IL-6, que atuam no recrutamento de células do sistema imune, bem como na indução de proteínas de fase aguda como a PCR. A IL-8 atua no recrutamento de neutrófilos, que secretam a enzima MPO, capaz de gerar o HOCl. Com o aumento da secreção de citocinas, há um aumento da secreção da enzima iNOS por células como macrófagos, que gera um rápido aumento da produção de NO. Porém, a meia vida do NO é curta e gera metabólitos (NO₂⁻ e NO₃⁻). Os NOx podem interagir com o HOCl, que gera espécies intermediárias com capacidade oxidativa e antimicrobiana, e que contribuem para a propagação da resposta inflamatória.

O aumento das citocinas pró-inflamatórias estimula a liberação de citocinas anti-inflamatórias, como a IL-10, que atua na redução dos danos gerados durante a resposta inflamatória (OUYANG *et al.*, 2011).

Figura 2 - Inter-relação dos marcadores MPO, NO_x, PCR, IL-1β, IL-6, IL-8 e IL-10 durante a resposta inflamatória.



Legenda: DAMP: *Danger-associated molecular pattern*. DNA: *Deoxyribonucleic acid*. HOCl: Ácido Hipocloroso. IL-1β: Interleucina 1 *beta*. IL-6: Interleucina-6. IL-8: Interleucina-8. IL-10: Interleucina 10. iNOS: *Nitric Oxide Sintase inducible*. MPO: Mieloperoxidase. NO: Óxido Nítrico. NO_x: Metabólitos do Óxido Nítrico. NO₂⁻: Nitrito. NO₃⁻: Nitrato. PAMP: *Pathogen associated molecular pattern*. PCR: Proteína C-reativa. Fonte: Adaptado de: MEDZHITOV, 2008; AKDIS et al., 2016; OUYANG et al., 2011; HAWKINS; DAVIES, 2021.

O processo de deglutição está conectado de forma direta com a respiração e os mecanismos de proteção das vias aéreas, de forma a evitar a ocorrência de aspiração e provocar o reflexo de tosse caso necessário. Na DO, em que existe prejuízo na segurança e/ou eficácia da deglutição, as principais complicações são a ocorrência de desnutrição, desidratação, aspiração e infecções respiratórias, que afetam os índices de morbimortalidade (CLAVÉ; SHAKER, 2015).

Quando ocorre a aspiração, o conteúdo da cavidade oral ou gástrico adentra nas vias aéreas e chega até o pulmão, principalmente em indivíduos com o reflexo de tosse prejudicado. Doenças neurológicas e neurodegenerativas, além de serem fatores de risco para a DO, também apresentam maior risco para a ocorrência de pneumonia aspirativa (MANDELL; NIEDERMAN, 2019).

Entre os fatores de risco da DO estão as doenças neurológicas e neurodegenerativas como AVC, ELA, esclerose múltipla, Doença de Parkinson e Doença de Alzheimer, além do próprio envelhecimento (CLAVÉ; SHAKER, 2015).

No processo de envelhecimento e nas doenças associadas, relata-se um processo denominado “*inflammaging*”, que traduz as mudanças na regulação das citocinas e sua homeostase conforme o avançar da idade, em que predomina um estado de inflamação crônica, que não consegue ser resolvido de forma oportuna e eficaz pelo sistema imune (FRANCESCHI *et al.*, 2018; REA *et al.*, 2018).

Conforme ocorrem essas alterações da resposta inflamatória e do sistema imune de forma periférica, o mesmo processo ocorre no cérebro, com ativação da micróglia e aumento da produção de citocinas, que podem contribuir para o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas (DELEIDI; JÄGGLE; RUBINO, 2015).

Em estudo de coorte com 227 idosos da comunidade, com idade ≥ 70 anos, dos quais 27,2% apresentavam DO no início do acompanhamento, foi observado que aqueles com sinais de prejuízo na eficácia da deglutição, como redução do vedamento labial, presença de resíduo oral ou faríngeo e múltiplas deglutições por bolus, tinham maior risco de infecções do trato respiratório baixo durante o seguimento (OR 2,55; IC 95% 1,07 - 6,09; $p = 0,035$) (SERRA-PRAT *et al.*, 2012).

A presença de DO também foi associada a ocorrência de pneumonia em estudo de caso-controle com 36 idosos (idade ≥ 70 anos) com pneumonia adquirida na comunidade e 71 controles (idosos da comunidade sem pneumonia). Nos casos, houve maior prevalência de DO

que nos controles (91,7% vs. 40,3%, $p < 0,001$) e ter DO foi fator independente para o diagnóstico de pneumonia, mesmo após análise ajustada (OR 11,9; IC 95% 3,03 - 46,9; $p < 0,001$) (ALMIRALL *et al.*, 2013)

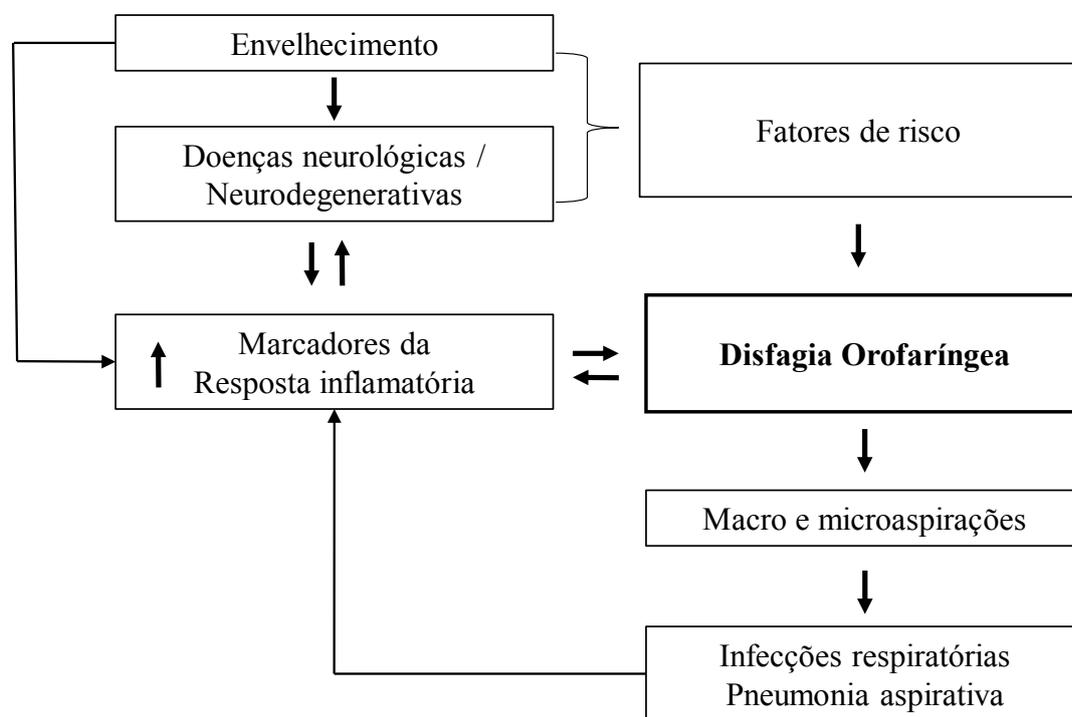
Em estudo que avaliou o lavado broncoalveolar de 67 indivíduos com injúria pulmonar aguda, foi observado que aqueles com pneumonia (com ou sem Síndrome da Angústia Respiratória Aguda - SARA) apresentaram maior concentração de IL-8 e MPO que os que não apresentavam infecção pulmonar (com ou sem SARA) (NYS *et al.*, 2003).

A pneumonia aspirativa pode ser desencadeada tanto em decorrência de repetidas microaspirações quanto de macro aspirações que envolvem a microbiota da orofaringe (MANDELL; NIEDERMAN, 2019). No estudo de Almirall *et al.* (2013), o grupo com pneumonia e prejuízo na segurança da deglutição apresentou atraso no fechamento do vestibulo laríngeo (0,240 segundos vs. 0,414 segundos, $p = 0,002$), que representa o intervalo de mudança da via aérea para a via digestiva. Quando há prejuízo na segurança da deglutição, não ocorre adequada depuração de patógenos, que implica na colonização da orofaringe e aumento do risco de infecções do trato respiratório.

Essa relação também foi abordada por Hoffmann *et al.*, (2017), que propuseram que a ocorrência de pneumonia após AVC é resultado da ação de dois mecanismos independentes: a aspiração que ocorre devido prejuízo na deglutição e a imunodepressão induzida após o AVC, que gera aumento da susceptibilidade à infecções do trato respiratório.

Deste modo, a figura 3 representa a relação entre a resposta inflamatória e a DO, em que a influência das doenças neurológicas e neurodegenerativas, bem como do envelhecimento, leva ao aumento dos marcadores da resposta inflamatória e são fatores de risco para a DO. Do mesmo modo, na DO podem ocorrer macro e microaspirações e aumento do risco de infecções respiratórias e pneumonia aspirativa, que elevam os níveis circulantes dos marcadores da resposta inflamatória.

Figura 3 - Relação da disfagia orofaríngea e fatores de risco com a resposta inflamatória.



Fonte: Adaptado de: CLAVÉ; SHAKER, 2015; MANDELL; NIEDERMAN, 2019.

O quadro 1 apresenta estudos que relacionam os marcadores da resposta inflamatória em adultos e idosos com DO e fatores de risco associados, como doenças neurológicas e neurodegenerativas, bem como o envelhecimento. Pode-se observar que os marcadores da resposta inflamatória na DO foram significativamente elevados em diferentes condições clínicas, tais como AVC (ZHANG *et al.*, 2022; AYOAGI *et al.*, 2021; WARUSEVITANE *et al.*, 2016), após internação hospitalar em emergência (HANSEN *et al.*, 2021) e insuficiência cardíaca congestiva (MATSUO *et al.*, 2021), em acompanhamento ambulatorial (HOMEM *et al.*, 2020) ou em ambiente de reabilitação (AQUILANI *et al.*, 2014). Além de estar associado com as complicações da DO, como a pneumonia (HOFFMANN *et al.*, 2017) e a desnutrição (CARRIÓN *et al.*, 2016). Observa-se ainda, que esses marcadores da resposta inflamatória se encontram elevados em doenças neurológicas e neurodegenerativas, como a Doença de Parkinson (CASTAGNA *et al.* 2020) e o AVC (ZHENG *et al.*, 2018), e no envelhecimento (ADRIAENSEN *et al.*, 2014), que são condições consideradas fatores de risco para DO.

Quadro 1: Estudos relacionados com alteração na resposta inflamatória na disfagia orofaríngea e clínica associada (continua).

Autor/Ano	Desenho do Estudo	Amostra	Grupos	Marcadores Resposta Inflamatória	Principais Resultados
Zhang <i>et al.</i> (2022)	Longitudinal Retrospectivo	Grupo AVC e infarto subcortical n = 308	<u>Disfagia pós-AVC</u> : n = 54, F: 31%, Idade ¹ : 67,54 ± 11,74 anos <u>Sem Disfagia pós-AVC</u> : n = 254, F: 31%. Idade ¹ : 61,00 ± 13,06 anos	PCR (mg/L)	-Grupo com DO após AVC tinha PCR ≥ 3 mg/L vs. grupo sem DO após AVC (63% vs. 28%, $p < 0,001$). -PCR ≥ 3 mg/L, a idade e > gravidade do AVC (<i>score</i> NIHSS) foram fatores de risco para ter DO após AVC.
Poulsen <i>et al.</i> (2021)	Coorte	Idosos - idade ≥ 65 anos de uma unidade médica aguda n = 334	<u>Sinais de Disfagia</u> : n = 144, F: 53,5% Idade ² : 79,5 [74 - 85] anos <u>Deglutição normal</u> : n = 190, F: 43,7% Idade ² : 77 [72 - 84] anos	PCR (mg/L)	-PCR > 10mg/L foi associada a mortalidade em 90 dias (HR 2,157; IC 95% 1,032 - 4,508; $p = 0,041$), porém perdeu significância após ajustes. Aqueles com sinais de disfagia tinham > mortalidade e > tempo hospitalizados.
Hansen <i>et al.</i> (2021)	Longitudinal observacional	Idosos - idade ≥ 65 anos de uma unidade de emergência n = 125 (admissão) n = 65 (após 56 semanas)	<u>Disfagia na admissão</u> : n = 42, F: 64,3% Idade ¹ : 78,5 ± 7,3 anos <u>Sem disfagia na admissão</u> : n = 83, F: 51,8%. Idade ¹ : 78,7 ± 8,7 anos	PCR (mg/L) IL-6 (pg/mL)	-Não houve diferença significativa para os valores de IL-6 e PCR entre a admissão, após 4 e 56 semanas entre o grupo com DO e sem DO. -Valores elevados de IL-6 foram associados com DO (persistente ou incidente) após 56 semanas (OR 1,08; IC 95% 1,01 - 1,15; $p = 0,035$).
Aoyagi <i>et al.</i> (2021)	Longitudinal	Hospitalização após AVC n = 216	<u>Grupo Via alternativa de Alimentação (FOIS ≤ 2)</u> : n = 68, F: 36,8%. Idade ¹ : 67,7 ± 13,4 anos <u>Grupo Alimentação Via Oral (FOIS ≥ 2)</u> : n = 148, F: 40,5% Idade ¹ : 61,9 ± 15,5 anos	PCR (mg/L)	-PCR na admissão (5,9 mg/L vs. 3,1 mg/L, $p < 0,001$) e na alta hospitalar (3,5 mg/L vs. 1,5 mg/L, $p < 0,001$) foram significativamente > no Grupo com via alternativa de alimentação.

Legenda: ¹média. ²mediana. AVC: Acidente Vascular Cerebral. DO: Disfagia Orofaríngea. F: Feminino. FOIS: *Functional Oral Intake Scale*. HR: *Hazard Ratio*. IC: Intervalo de Confiança. IL-6: Interleucina-6. PCR: Proteína C-Reativa. n: Número. NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale. OR: *Odds Ratio*.

Quadro 1: Estudos relacionados com alteração na resposta inflamatória na disfagia orofaríngea e clínica associada (continuação).

Autor/Ano	Desenho do Estudo	Amostra	Grupos	Marcadores Resposta Inflamatória	Principais Resultados
Matsuo <i>et al.</i> (2021)	Coorte prospectivo	Hospitalização por insuficiência cardíaca aguda n = 184	<u>Inflamação de alto grau</u> : n = 36 F: 69,4%. Idade ¹ : 82,6 ± 8,7 anos <u>Inflamação de baixo grau</u> : n = 148 F: 43,2%. Idade ¹ : 78,3 ± 11,9 anos	PCR (mg/L) Albumina (g/dL)	-O grupo inflamação de alto grau (PCR > 10 mg/L e albumina < 3,5 g/dL) teve < pontuação na escala FILS na admissão (7 vs. 9, $p < 0,001$). Inflamação na admissão foi associada com DO na alta hospitalar (OR 5,067; IC 95% 1,13 - 22,629; $p = 0,034$).
Homem <i>et al.</i> (2020)	Transversal	Adultos e idosos com DO, n = 47 Grupo controle sem DO, n = 22	<u>Com DO</u> : n = 47, F: 41,4% Idade ² : 62,8 (51 – 73) anos <u>Grupo Controle</u> : n = 22, F: 68,2% Idade ² : 57 (46 – 63,3) anos	PCR (mg/L) NOx (µmol/L) MPO (mU/mL) IL-6 (pg/mL)	-Grupo DO teve > PCR (2,0 mg/L vs. 0,6 mg/L, $p < 0,001$) ² , NOx (58,7 µmol/L vs. 28,4 µmol/L, $p < 0,001$) ² e MPO (828,6 vs. 631,6 mU/mL, $p < 0,001$) ² comparado ao GC -Após ajustes para idade, sexo e presença de comorbidades, a associação entre DO se manteve com NOx e MPO.
Castagna <i>et al.</i> (2020)	Longitudinal	Idosos - idade ≥ 65 anos com DO após AVC em um centro de reabilitação n = 139	<u>Idade < 85 anos</u> : n = 22, F: 50% Idade ¹ : 78,5 ± 4,6 anos <u>Idade ≥ 85 anos</u> : n = 57, F: 63%. Idade ¹ : 89,1 ± 3,1 anos	PCR (mg/L)	-PCR foi > no grupo com DO e idade ≥ 85 anos (397 mg/L vs. 255 mg/L, $p = 0,01$), porém perdeu significância após análise para verificar associação com melhora na escala DOSS, que indica reabilitação.
Rathnayake, Chang e Udagama (2019)	Caso-controle	Adultos e idosos com Doença de Parkinson (DP) n = 72	<u>< 1 ano de DP</u> : n = 12, F: 33,3% Idade ¹ : 61,4 ± 9,9 anos <u>1 - 3 anos de DP</u> : n = 30, F: 43,3% Idade ¹ : 66,5 ± 10,0 anos <u>≥ 3 anos de DP</u> : n = 30, F: 40% Idade ¹ : 63,9 ± 9,6 anos	NOx (µmol/L)	-NOx > no grupo 1 a 3 anos de DP comparado ao com tempo > 3 anos de DP (18,47 ± 2,2 µmol/L vs. 15,26 ± 5,3 µmol/L, $p < 0,001$). -A > concentração de NOx foi associada à presença de tontura postural, enquanto que a < concentração foi associada ao prejuízo cognitivo ($p < 0,001$).

Legenda: ¹média. ²mediana. AVC: Acidente Vascular Cerebral. DO: Disfagia Orofaringea. DOSS: *Dysphagia Outcome Severity Scale*. DP: Doença de Parkinson. F: Feminino. FILS: *Food Intake Level Scale*. IC: Intervalo de Confiança. IL-6: Interleucina-6. MPO: Mieloperoxidase. n: Número. NOx: Metabólitos do Óxido Nítrico. PCR: Proteína C-Reativa.

Quadro 1: Estudos relacionados com alteração na resposta inflamatória na disfagia orofaríngea e clínica associada (continuação).

Autor/Ano	Desenho do Estudo	Amostra	Grupos	Marcadores Resposta Inflamatória	Principais Resultados
Zheng <i>et al.</i> (2018)	Observacional prospectivo	Adultos com idade ≥ 18 anos com hemorragia cerebral espontânea após AVC n = 128	Total: n = 128, F: 39,8% Idade ¹ : 66,3 \pm 9,8 anos	MPO (ng/mL)	- > níveis séricos de MPO > volume do hematoma e gravidade do AVC pela NIHSS. -MPO foi associada à mortalidade em 6 meses após ajustada pelo volume do hematoma (AUC 0,900, IC 95% 0,834 - 0,946; $p = 0,034$) e NIHSS (AUC 0,912, IC 95% 0,849 - 0,955; $p = 0,019$).
Hoffmann <i>et al.</i> (2017)	Prospectivo multicêntrico	Hospitalização após AVC isquêmico agudo - idade ≥ 18 anos. n = 479	<u>Com pneumonia</u> : n = 25, F: 52% Idade ¹ : 74,8 \pm 9,6 anos <u>Sem pneumonia</u> : n = 454 F: 42% Idade ¹ : 69,6 \pm 11,9 anos	IL-6 (pg/mL)	-IL-6 na admissão foi > no grupo com pneumonia após AVC (13,7 vs. 7,4 pg/mL, $p = 0,016$). -Grupo com DO e pneumonia teve > proporção no > quartil de IL-6 (24,4% vs. 10,3%). -IL-6 foi associada com a ocorrência de pneumonia, mesmo após ajustada para presença de DO.
Yokota <i>et al.</i> (2016)	Transversal	Hospitalização após piora de ICC n = 105	<u>Disfagia</u> : n = 38, F: 53% Idade ¹ : 82,7 \pm 8,8 anos <u>Sem disfagia</u> : n = 67, F: 45% Idade ¹ : 75,9 \pm 10,8 anos	PCR (mg/L)	-PCR foi > grupo DO vs. grupo sem DO (37 \pm 52 vs. 16 \pm 35 mg/L, $p = 0,015$), porém após ajuste por idade e sexo, a associação não se manteve significativa.
Warusevitane <i>et al.</i> (2016)	Análise secundária de ensaio clínico	AVC com necessidade de alimentação via sonda nasogástrica n = 60	<u>Com pneumonia</u> : n = 33, F: 54% Idade ¹ : 78,12 \pm 10,54 anos <u>Sem pneumonia</u> : n = 27, F: 74% Idade ¹ : 77,96 \pm 8,54 anos	PCR (mg/L)	-PCR > no grupo com pneumonia (81,7 mg/L, IQR 30,5-130 vs. 22,0 mg/L, IQR 8,85-30,70). -A probabilidade de ocorrência de pneumonia se eleva em 30% a cada aumento de 10mg/L de PCR.

Legenda: ¹média, ²mediana. AUC: *Area under curve*. AVC: Acidente Vascular Cerebral. DO: Disfagia Orofaríngea. F: Feminino. FIM: *Functional Independence Measure*. ICC: Insuficiência Cardíaca Congestiva. IL-6: Interleucina-6. IQR: *Interquartile range*. MPO: Mieloperoxidase. n: Número. NIHSS: *National Institutes of Health Stroke*. PCR: Proteína C-Reativa.

Quadro 1: Estudos relacionados com alteração na resposta inflamatória na disfagia orofaríngea e clínica associada (conclusão).

Autor/Ano	Desenho do Estudo	Amostra	Grupos	Marcadores Resposta Inflamatória	Principais Resultados
Carrión <i>et al.</i> (2016)	Transversal	Idosos (≥ 70 anos) Grupo DO e Grupo controle sem DO n = 133	<u>DO + doença crônica</u> : n = 95 F: 48,4%; Idade ¹ : 79,1 \pm 0,6 anos <u>Grupo DO + PAC</u> : n = 23 F: 43,5%; Idade ¹ : 83,1 \pm 1,6 anos <u>Grupo sem DO</u> : n = 15, F: 33,3% Idade ¹ : 76 \pm 0,5 anos	PCR (mg/L)	-PCR > nos grupos com DO em relação ao controle (1,49 mg/L vs. 16,64 mg/L vs. 1,34 mg/L, $p < 0,001$). -Ambos os grupos com DO tiveram prevalência de risco nutricional e desnutrição > 50% pela Mini Avaliação nutricional.
Adriaensen <i>et al.</i> (2014)	Coorte prospectiva	Idosos com idade ≥ 80 anos. n = 303	<u>Declínio global</u> : n = 58, F: 36,2% Idade ¹ : 85,7 \pm 2,91 anos <u>Declínio limitado</u> : n = 105, F: 41,9% Idade ¹ : 84,7 \pm 3,39 anos <u>Estáveis</u> : n = 140, F: 34,3% Idade ¹ : 83,6 \pm 3,33 anos	IL-1 β (pg/mL) IL-6 (pg/mL) IL-8 (pg/mL) IL-10 (pg/mL) PCR (mg/L)	-IL-6 > nos grupos com declínio funcional (2,45 pg/mL vs. 2,08 pg/mL vs. 1,56 pg/mL, $p < 0,001$) ² . -Associação positiva entre o maior quintil de IL-6 e o declínio funcional global após 1,66 anos (OR 1,55; IC 95% 1,22 - 1,96; $p < 0,001$). Não houve associação entre o declínio da funcionalidade e IL-1 β , IL-8, IL-10 e PCR.
Aquilani <i>et al.</i> (2014)	Longitudinal	Admissão em centro de reabilitação até 90 dias após AVC n = 94	<u>Disfagia</u> : n = 30 Idade ¹ : 66,74 \pm 13,6 anos <u>Sem disfagia</u> : n = 64 Idade ¹ : 67,17 \pm 14,7 anos	IL-6 (pg/mL ⁻¹) PCR (mg/L ⁻¹)	-PCR foi > grupo DO na admissão (17,5 mg/L ⁻¹ vs. 8,4 mg/L ⁻¹ , $p = 0,03$). -IL-6 foi > grupo DO, porém não significativo (20,7 mg/L ⁻¹ vs. 13,1 pg/mL ⁻¹). -Melhora da severidade da DO pela escala DOSS foi associada com < PCR e > pontuação da medida FIM.

Legenda: ¹média. ²mediana. DO: Disfagia Orofaríngea. DOSS: *Dysphagia Outcome Severity Scale*. F: Feminino. FIM: *Functional Independence Measure*. IC: Intervalo de Confiança. IL-1 β : Interleucina-1 *beta*. IL-6: Interleucina-6. IL-8: Interleucina-8. IL-10: Interleucina-10. MNA: *Mini Nutritional Assessment*. n: Número. PAC: Pneumonia adquirida na comunidade. PCR: Proteína C-Reativa.

2.2.2 Relação entre resposta inflamatória e desnutrição

A desnutrição associada à doença pode ser entendida como uma combinação de vários níveis de subnutrição acompanhada de resposta inflamatória, seja ela aguda ou crônica (JENSEN *et al.*, 2010). A resposta inflamatória induzida pela doença coexistente induz ao catabolismo, que pode incluir redução do apetite e da ingestão alimentar, bem como perda de peso e redução da massa muscular (CEDERHOLM *et al.*, 2017).

Durante a fase aguda da resposta inflamatória, o aumento da concentração de citocinas promove o catabolismo muscular, inibição da síntese proteica e do reparo muscular, além de desencadear apoptose celular e influenciar a capacidade de contração e função muscular (JENSEN *et al.*, 2009). Nesta fase, ocorre ainda aumento do gasto energético e da excreção de nitrogênio, com conseqüente aumento das necessidades energéticas e proteicas. Além disso, o aumento da concentração de citocinas leva à anorexia e a redução da ingestão alimentar, que contribuem para a perda rápida de massa muscular (JENSEN *et al.*, 2010).

De outro modo, na fase crônica, o comprometimento do estado nutricional depende da extensão e progressão da doença de base, e a perda de massa muscular pode ocorrer lentamente durante longos períodos (JENSEN *et al.*, 2010).

Em doenças que apresentam resposta inflamatória crônica, como a Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) e as doenças autoimunes, é possível observar níveis elevados de marcadores da resposta inflamatória, como a IL-6 e a IL-8, concomitantes à perda de massa muscular (LONDHE; GUTTRIDGE, 2015).

Em revisão sistemática com meta-análise de 132 artigos para avaliar as associações entre marcadores da resposta inflamatória e parâmetros de força e massa muscular, foi observado que valores elevados de PCR e IL-6 estavam inversamente relacionados com parâmetros de força e massa muscular em estudos transversais. E, embora possa haver uma redução da massa muscular antes do aumento da resposta inflamatória, os autores sugerem que a resposta inflamatória e a redução de massa muscular estejam relacionadas à presença de doenças de base (TUTTLE; THANG; MAIER, 2020).

Em estudo de coorte com 115 idosos de ambos os sexos, foi observado que, após cinco anos, os indivíduos que tiveram redução da massa muscular esquelética apendicular total apresentaram maiores valores de IL-6 no início do acompanhamento (2,71 pg/mL *vs.* 1,60 pg/mL, *p.* 0,018). Após ajustes para sexo, idade e perda de peso no período, foi observado maior

risco de perda de massa muscular esquelética para os indivíduos que apresentavam IL-6 maior que 2,71 pg/mL (OR 4,85; IC 95% 1,24 - 18,97; $p = 0,02$) e PCR maior que 3,74 mg/L (OR 3,97; IC 95% 1,09 - 14,39; $p = 0,03$) (ALEMAN *et al.*, 2011).

Em estudo transversal com 83 adultos (idade ≥ 18 anos), encaminhados para acompanhamento ambulatorial, foram distribuídos em três grupos (bem nutrido, desnutrição associada à doença com inflamação e desnutrição associada à doença sem inflamação) conforme os critérios de desnutrição da *American Society of Parenteral and Enteral Nutrition* (ASPEN). O grupo com desnutrição e inflamação apresentou valores significativamente elevados de PCR, IL-6 e TNF- α em relação aos grupos bem nutrido e com desnutrição sem inflamação. O percentual de perda de peso foi correlacionado positivamente com a PCR ($r = 0,451$; $p < 0,001$), a IL-6 ($r = 0,575$; $p < 0,001$), e ao TNF- α ($r = 0,517$; $p < 0,001$) (BAÑULS *et al.*, 2019).

Em estudo com 64 adultos e idosos com doença cerebrovascular hospitalizados, que foram estratificados em: um grupo que conseguiu progredir da dieta enteral para dieta via oral no momento da alta ($n = 17$), e outro grupo que manteve nutrição enteral ou parenteral no momento da alta, ainda que de forma parcial ($n = 47$). O grupo que não conseguiu progredir para dieta via oral apresentou aumento significativo na PCR da admissão até a alta (22 mg/L vs. -22 mg/L, $p = 0,017$) e maior perda de peso (-3,8 kg vs. -1,5 kg, $p = 0,037$). Na análise ajustada, a manutenção da nutrição enteral ou parenteral foi associada com o aumento da PCR durante a internação (OR 1,231; IC 95% 1,018 - 1,680; $p = 0,028$) (KOSE; TOYOSHIMA; HAYASHI, 2016).

Valores elevados de PCR também foram associados com redução do apetite e da ingestão alimentar em estudo com 200 idosos (idade ≥ 65 anos) admitidos em unidade geriátrica de cuidado agudo. Os participantes foram estratificados em sem inflamação (25,5% com a PCR $< 5,0$ mg/L), inflamação leve (44% com a PCR entre 5,0 mg/L e 30 mg/L) e inflamação moderada/grave (30,5% com a PCR > 30 mg/L). Houve diferença significativa entre a pontuação no questionário nutricional de apetite simplificado (SNAQ) (Do inglês: *Simplified Nutritional Appetite Questionnaire*) para os grupos sem inflamação e inflamação moderada/grave ($p = 0,010$) e para os grupos com inflamação leve e inflamação moderada/grave ($p = 0,009$). O grupo com inflamação moderada/grave também apresentou menor ingestão alimentar, avaliada pelo método de diagrama do prato de todas as refeições de um dia (58% vs. 75% vs. 83%, $p < 0,001$) (SIESKE *et al.*, 2019).

De outro modo, IL-6 e PCR não foram associadas com o risco de desnutrição em estudo transversal com 76 idosos (idade ≥ 60 anos). Neste estudo, foi utilizada a MNA, com estratificação entre grupo bem nutrido (MNA ≥ 24 pontos) e grupo com risco de desnutrição (MNA < 24 pontos). Não houve diferença entre as medianas de IMC e massa muscular apendicular entre os grupos. Entretanto, o risco de desnutrição foi associado ao aumento da concentração de IL-8 (OR 1,09; IC 95% 1,00 - 1,18; $p = 0,04$), além da presença de maior número de comorbidades, sexo feminino e prejuízo cognitivo (FATYGA *et al.*, 2020).

Em ensaio clínico com 21 homens idosos (idade entre 65 e 75 anos), alocados em grupo controle, com PCR < 1 mg/L ($n = 11$) e grupo inflamação de baixo grau, com PCR > 1 mg/L ($n = 10$), ambos os grupos realizaram coleta sanguínea e biópsia do músculo vasto lateral antes e após a realização de treino de resistência, seguido de suplementação de bebida com 0,4 g de proteína isolada. Foi observado que o grupo com PCR > 1 mg/L apresentou aumento de 37% da concentração do inibidor do fator nuclear *kappa*-B Quinase alfa/beta (IKK α/β) (Do inglês: *Inhibitor of Nuclear Factor Kappa-B Kinase subunit alpha/beta*) em relação ao grupo controle ($p = 0,027$), que indica aumento da degradação do complexo *IkappaB kinase* (I κ B) que gera translocação do fator de transcrição nuclear *kappa*-B (NF- κ B) (Do inglês: *Nuclear Factor-kappa B*) no núcleo (DRAGANIDIS *et al.*, 2021).

O NF- κ B é um fator de transcrição que regula genes de citocinas, como TNF- α , IL-6 e IL-8, moléculas de adesão, proteínas de fase aguda e enzimas induzíveis, como iNOS (GHOSH; KARIN, 2002). Citocinas inflamatórias, como o TNF- α , são capazes de ativar o NF- κ B expresso em células do músculo esquelético. O NF- κ B se mantém inativo pela ligação com proteínas inibitórias denominadas I κ B, porém com o aumento dos níveis de TNF- α , ocorre a ativação da enzima IKK β , que fosforila I κ B e gera sua ubiquitinação e degradação. Desta forma, ocorre a translocação nuclear do NF- κ B e ativação da transcrição gênica mediada por NF- κ B, como o fator *Muscle RING-Finger protein-1* (MuRF-1), associado à atrofia muscular (PETERSON; BAKKAR; GUTTRIDGE, 2011; SCHIAFFINO *et al.*, 2013). Em contraste, a IL-10 ao se ligar ao Receptor de IL-10 (IL-10R), forma um complexo capaz de inibir a translocação nuclear de NF- κ B, bem como sua capacidade de ligação ao DNA, o que limita o processo de transcrição de proteínas e citocinas pró-inflamatórias (SAXENA *et al.*, 2015; SCHOTTELIUS *et al.*, 1999).

Também participam do processo de redução da síntese proteica e atrofia muscular a enzima *AMP-activated Protein Kinase* (AMPK) e receptor de rapamicina de mamíferos

(mTOR) (Do inglês: *mammalian Target of Rapamycin*). A enzima AMPK tem como função a fosforilação e ativação de proteínas envolvidas em vias catabólicas e inativação de proteínas relacionadas às vias anabólicas, em resposta à redução de energia disponível. De outro modo, mTOR monitora a oferta de nutrientes, principalmente aminoácidos, para promoção de crescimento celular. A partir de mTOR são formados 2 complexos de multiproteínas denominados mTOR Complexo 1 (mTORC1), definido pela presença da proteína associada a regulação de mTOR (RAPTOR) (Do inglês: *Regulatory-Associated Protein of mTOR*) e mTOR Complexo 2 (mTORC2), definido pela presença de mTOR associado não-sensível à rapamicina (RICTOR) (Do inglês: *Rapamycin-Insensitive Companion of mTOR*) (GONZÁLEZ *et al.*, 2020; TAN; ANG; TSAI, 2020).

Quando há redução da oferta de nutrientes, AMPK estimula o aumento da captação de glicose e oxidação de ácidos graxos, além de inativar mTORC1, por fosforilação do componente RAPTOR, com consequente redução da síntese proteica. E quando ocorre aumento de nutrientes, principalmente aminoácidos, há o estímulo da translocação de mTORC1 do citosol para o lisossomo, com consequente promoção de síntese proteica (GONZÁLEZ *et al.*, 2020).

Em estudo com 118 mulheres idosas (idade ≥ 65 anos), foi observada uma relação inversa entre a concentração de PCR e massa muscular esquelética ($\beta = -0,646$; IC 95% $-0,888$ a $-0,405$, $p < 0,05$), acessada por bioimpedância elétrica. As mulheres com baixa massa muscular, representado por índice de massa muscular esquelética menor que 28%, apresentaram maiores médias de peso (79,6 kg vs. 67,3 kg, $p < 0,05$) e IMC (29,6 kg/m² vs. 24,7 kg/m², $p < 0,05$) (WÅHLIN-LARSSON *et al.*, 2017).

No mesmo estudo, foi realizada biópsia do musculo vasto lateral de 7 mulheres e realizada subculturas com e sem exposição à PCR por 72 horas. O tamanho dos miotubos e a taxa sintética fracionada de proteína muscular foram significativamente menores nas células expostas à PCR, e houve aumento da fosforilação de AMPK. Desta forma, a PCR tem seus efeitos na redução da massa muscular pela supressão da via de síntese de proteína muscular (WÅHLIN-LARSSON *et al.*, 2017).

A relação significativa entre a massa muscular pelo Índice de Massa Muscular Esquelética Apendicular (ASMI) (Do Inglês: *Appendicular Skeletal Muscle Index*) com a maior concentração de IL-6 ($r = -0,42$, $p < 0,001$) e com maior IL-10 ($r = -0,32$, $p = 0,004$) foi

observada em estudo que avaliou 73 idosos com DPOC estável, em que 38% apresentaram sarcopenia (LIN *et al.*, 2021).

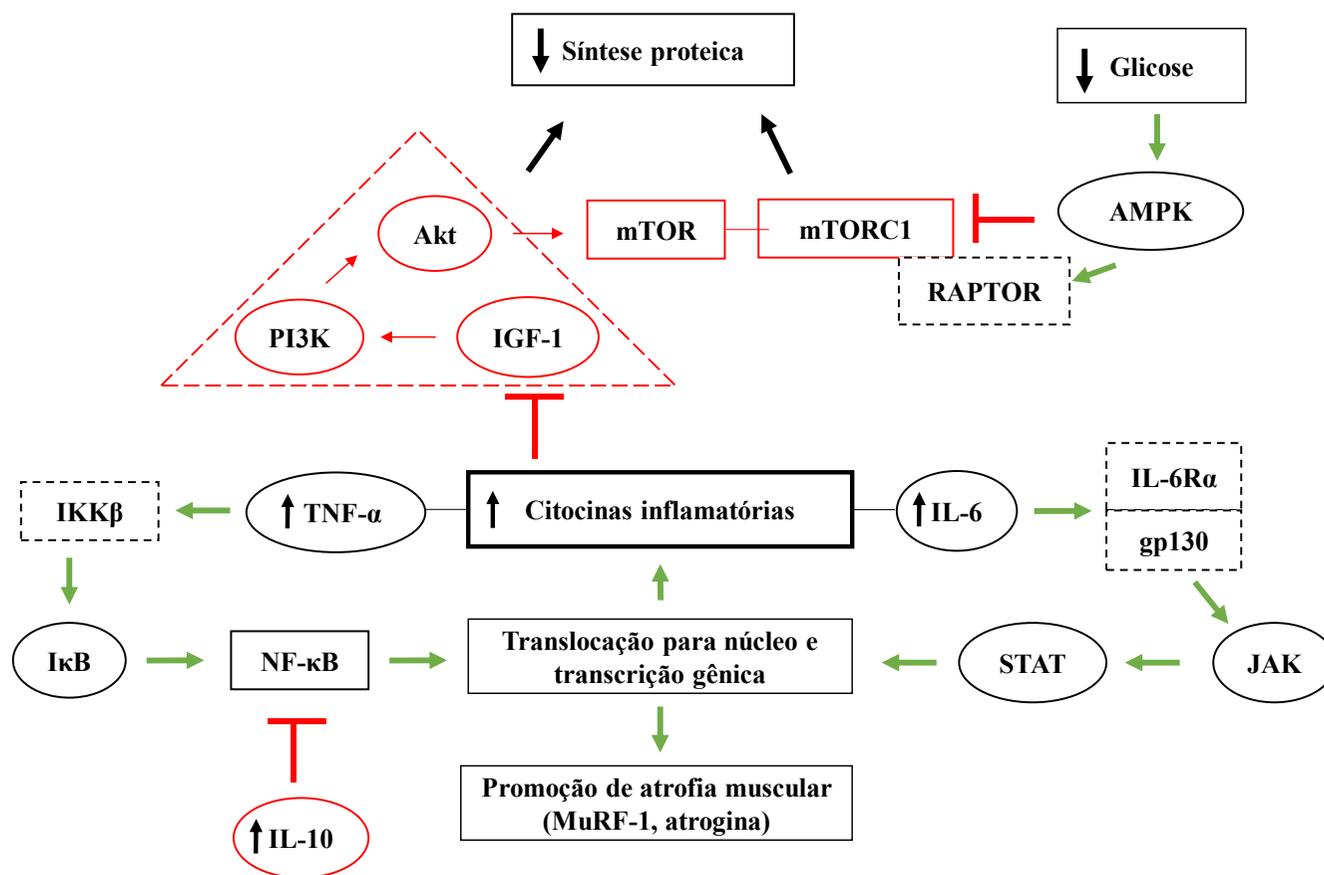
Em estudo com ratos *Sprague-Dawley*, a infusão de IL-6 intramuscular levou à atrofia do músculo tibial anterior, com redução de 9% do conteúdo total de proteínas (168,4 mg vs. 152,1 mg, $p < 0,05$), além de um aumento na fosforilação de transdutores de sinal e ativadores de transcrição (STAT) 3 (Do inglês: *Signal Transducers and Activators of Transcription*) e redução na fosforilação de STAT5. A infusão de IL-6 ativou mecanismos de feedback negativo, com alteração da fosforilação da proteína STAT e geração de um perfil catabólico (HADDAD *et al.*, 2005).

A via *Janus kinase*/STAT (JAK/STAT) é ativada não só pela IL-6, mas também por outras citocinas, como TNF- α e IL-1. A IL-6 se liga ao receptor de IL-6 alfa (IL-6R α), que leva ao recrutamento e homodimerização da glicoproteína 130 (gp130) e consequente fosforilação de STAT, que se transloca para o núcleo para se ligar aos promotores dos genes alvo, como os associados à regulação da proliferação celular, para iniciar a transcrição dos mesmos (BELIZÁRIO *et al.*, 2016; SCHIAFFINO *et al.*, 2013).

Adicionalmente, o aumento de citocinas inflamatórias gera resistência à insulina e supressão da via do fator de crescimento similar à insulina (IGF-1) (Do inglês: *Insulin-like Growth Factor-1*) e proteína quinase B (Akt), que regula positivamente o crescimento muscular. IGF-1 ativa Akt via fosfoinosítide-3-quinase (PI3K), que ativa mTOR e consequente síntese proteica (SCHIAFFINO *et al.*, 2013).

Uma vez que a redução da massa muscular é um dos componentes que estão associados à desnutrição, e por sua vez, o tecido muscular recebe influência do aumento da resposta inflamatória. A figura 4 apresenta quatro mecanismos que influenciam o processo de redução de massa muscular. O aumento da concentração de citocinas pró-inflamatórias leva a ativação das vias NF- κ B e JAK/STAT, com consequente promoção da transcrição gênica de proteínas associadas à atrofia muscular, como MuRF-1 e atrogina, bem como de citocinas pró-inflamatórias. Do mesmo modo que é inibida a via IGF-1/PI3K/Akt, a qual gera redução da síntese proteica, por não ativar a via de mTOR. Quando há redução da disponibilidade de nutrientes, como a glicose, ocorre a ativação da AMPK, que também inativa mTORC1 e inibe a síntese proteica. De outra forma, a IL-10 pode atuar na inibição da via do NF- κ B, de modo a inibir a expressão de citocinas pró-inflamatórias (OUYANG *et al.*, 2011).

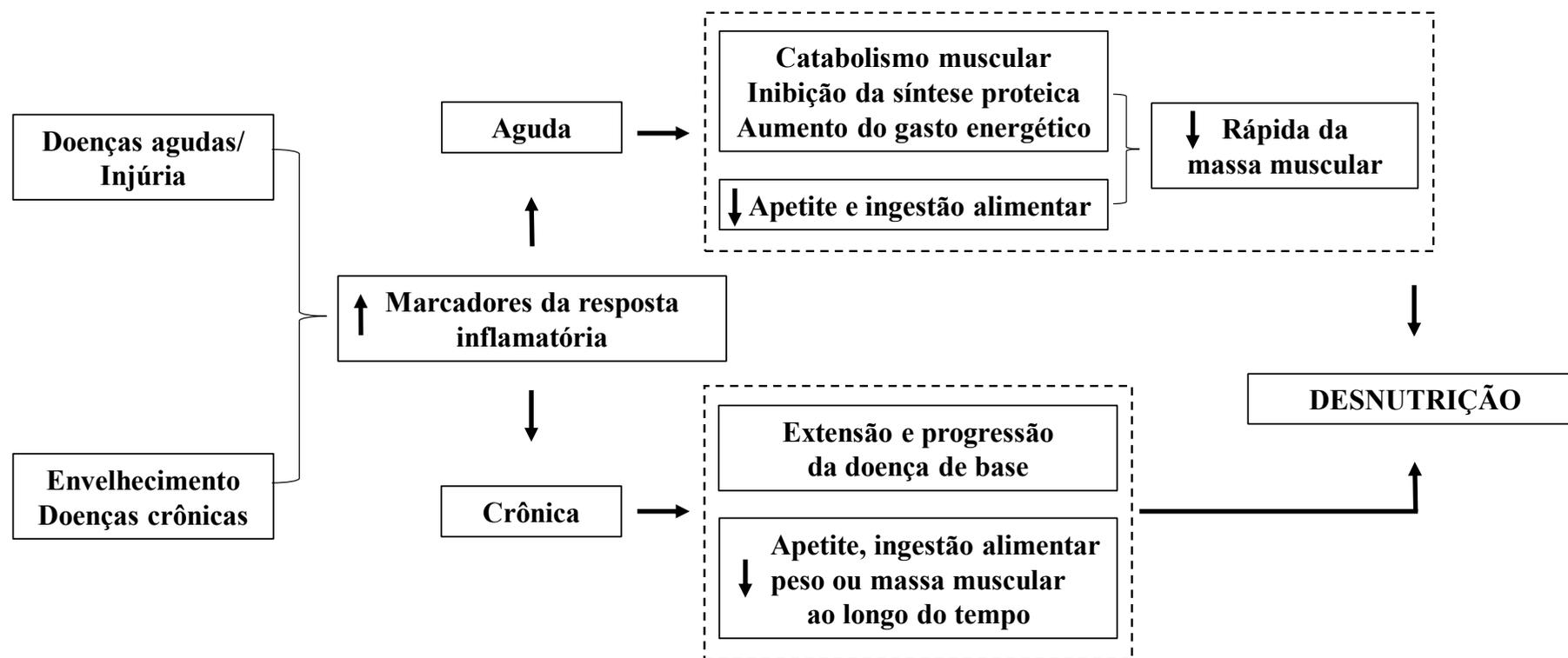
Figura 4 - Relação da resposta inflamatória com mecanismos de redução da massa muscular.



Legenda: Akt: proteína quinase B. AMPK: AMP-activated protein kinase. gp130: glicoproteína 130. IGF-1: insulin-like growth factor 1. IκB: IkappaB kinase. IKKβ: Inhibitor of nuclear factor kappa-B kinase subunit beta. IL-6: Interleucina-6. IL-6Rα: receptor de IL-6 alfa. IL-10: Interleucina-10. JAK: Janus kinase. mTOR: mammalian target of rapamycin. mTORC1: mTOR complex 1. MuRF-1: muscle RING-finger protein-1. NF-κB: Nuclear Factor-kappa B. PI3K: phosphoinositide-3-kinase. STAT: Signal transducers and activators of transcription. TNF-α: Tumor necrosis factor alpha. RAPTOR: Regulatory-associated protein of mTOR. Setas em verde sinalizam ativação. Setas em vermelho sinalizam inibição. Fonte: Adaptado de: DRAGANADIS *et al.*, 2021; SCHIAFFINO *et al.*, 2013; GONZÁLEZ *et al.*, 2020.

A figura 5 apresenta a relação de interação entre o aumento da resposta inflamatória e o desenvolvimento da desnutrição, que embora tenha fatores em comum, se diferencia em relação à inflamação aguda ou crônica. Na desnutrição associada à doença aguda, ocorre um rápido aumento de citocinas inflamatórias que promovem o catabolismo muscular, inibição da síntese proteica e aumento do gasto energético, além de redução do apetite e da ingestão alimentar, com redução rápida da massa muscular. Enquanto que na desnutrição associada à doença crônica, a extensão e a progressão destes fatores vão depender da extensão e progressão da doença de base, e seu efeito, como a redução da massa muscular, pode ser perceptível apenas com o passar de meses ou anos.

Figura 5 - Relação da resposta inflamatória e desnutrição associada à doença aguda ou crônica.



Fonte: Adaptado de: CEDERHOLM *et al.*, 2017; JENSEN *et al.*, 2010; SCHIAFFINO *et al.*, 2013.

O quadro 2 apresenta um compilado de estudos que relacionam os marcadores da resposta inflamatória com desnutrição e seus componentes, como redução do apetite e composição corporal. Pode-se observar que os marcadores da resposta inflamatória se encontram elevados e foram associados ao risco de desnutrição, perda de peso, redução do apetite e da ingestão alimentar, além de redução de massa muscular. Ressalta-se que nem sempre foi observada redução do peso ou do IMC associadas ao aumento da resposta inflamatória, enquanto que a redução da massa muscular foi mais perceptível.

Quadro 2: Estudos relacionados com alteração na resposta inflamatória com desnutrição e composição corporal (continua).

Autor/Ano	Desenho do Estudo	Amostra	Grupos	Marcadores Resposta Inflamatória	Principais Resultados
Draganidis <i>et al.</i> (2021)	Ensaio clínico	Homens idosos (idade entre 65 e 75 anos) saudáveis n = 21	<u>Controle</u> : n = 11 Idade ¹ : 67,9 ± 2,7 anos <u>Inflamação baixo grau</u> : n = 10 Idade ¹ : 68,2 ± 3,4 anos	PCR (mg/L)	-PCR > no grupo com inflamação em relação ao grupo controle (2,3 mg/L vs. 0,6 mg/L, $p < 0,009$). -Grupo com inflamação teve aumento de 37% de IKK α / β em relação ao grupo controle ($p = 0,027$), mas sem diferença para IMC, MG, MLG entre os grupos.
Fatyga <i>et al.</i> (2020)	Transversal	Idosos com idade \geq 60 anos em acompanhamento ambulatorial geriátrico. n = 76	<u>Bem nutrido</u> : n = 54, F: 35,2% Idade ² : 70,5 [67,76] anos <u>Risco de desnutrição</u> : n = 22, F: 54,6% Idade ² : 71,5 [69, 77] anos	IL-6 (pg/mL) IL-8 (pg/mL) PCR (mg/L)	-Sem diferença entre grupos para as medianas de PCR (1,76 mg/L vs. 1,46 mg/L, $p = 0,99$), IL-6 (3,61 pg/mL vs. 3,51 pg/mL, $p = 0,57$) e IL-8 (11,6 pg/mL vs. 13,97 pg/mL, $p = 0,57$). -Risco de desnutrição foi associado à > IL-8 (OR 1,09; IC 95% 1,00 - 1,18; $p = 0,04$), além da presença de > número de comorbidades, sexo feminino e prejuízo cognitivo.
Bañuls <i>et al.</i> (2019)	Transversal	Adultos com idade \geq 18 anos em acompanhamento ambulatorial. n = 83	<u>Nutrido (N)</u> : n = 34, F: 76,5% Idade ¹ : 60 ± 16,2 anos <u>DRM-I</u> : n = 21, F: 85,7% Idade ¹ : 51,1 ± 23,5 anos <u>DRM+I</u> : n = 28, F: 42,9%. Idade ¹ : 65,8 ± 13,4 anos	PCR (mg/L) IL-6 (pg/mL) TNF- α (pg/mL)	-Grupos DRM-I e DRM+I < peso e IMC e > %PP. -DRM+I > PCR e IL-6 em relação aos grupos DRM-I e N. -TNF- α > nos grupos DRM-I e DRM+I em relação ao N. -%PP foi correlacionado com PCR ($r = 0,451$; $p < 0,001$), IL-6 ($r = 0,575$; $p < 0,001$), e TNF- α ($r = 0,517$; $p < 0,001$).
Sieske <i>et al.</i> (2019)	Transversal	Idosos com idade \geq 65 anos hospitalizados em unidade geriátrica aguda. n = 200	<u>Total</u> : n = 200, F: 62,5%, Idade ¹ : 81,4 ± 6,6 anos	PCR (mg/L)	-25,5% sem inflamação (PCR < 0,5 mg/L); 44% com inflamação leve (PCR entre 5,0 - 30,0 mg/L) e 30,5% com inflamação moderada/grave (PCR > 30 mg/L). - < pontuação de apetite na escala SNAQ foi associada com inflamação moderada/grave em relação ao grupo sem inflamação ($p = 0,010$) e inflamação leve ($p = 0,009$). -Inflamação moderada/grave com < ingestão alimentar (58% vs. 75% vs. 83%, $p < 0,001$), pelo método de diagrama do prato.

Legenda: ¹média. ²mediana. DRM-I: *Disease related malnutrition without inflammation*. DRM+I: *Disease related malnutrition with inflammation*. F: Feminino. IKK α / β : *Inhibitor of nuclear factor kappa-B kinase subunit alpha/beta*. IL-6: Interleucina-6. IL-8: interleucina-8. IMC: Índice de Massa Corporal. MG: Massa gordurosa. MLG: Massa livre de gordura. n: Número. OR: *Odds Ratio*. %PP: Percentual de perda de peso. PCR: Proteína C-Reativa. SNAQ: *Simplified Nutritional Appetite Questionnaire*. TNF- α : Tumor Necrosis Factor-*alpha*.

Quadro 2: Estudos relacionados com alteração na resposta inflamatória com desnutrição e composição corporal (conclusão).

Autor/Ano	Desenho do Estudo	Amostra	Grupos	Marcadores Resposta Inflamatória	Principais Resultados
Wählin-Larsson <i>et al.</i> (2017)	Transversal	Mulheres idosas com idade ≥ 65 anos saudáveis. n = 118.	<u>Baixa massa muscular</u> : n = 28, Idade ¹ : 67 ± 1 anos <u>Massa muscular normal</u> : n = 90. Idade ¹ : 68 ± 2 anos	PCR (mg/L)	-PCR > no grupo com baixa massa muscular (2,3 mg/L vs. 1,2 mg/L, $p < 0,05$), com relação inversa entre a concentração de PCR e massa muscular esquelética ($\beta = -0,646$; IC 95% -0,888 a -0,405; $p < 0,05$). -Grupo com baixa massa muscular teve > médias de peso (79,6 kg vs. 67,3 kg, $p < 0,05$) e IMC (29,6 kg/m ² vs. 24,7 kg/m ² ; $p < 0,05$). - <i>In vitro</i> , o tamanho dos miotubos e a taxa sintética fracionada de proteína muscular foram < nas células expostas à PCR, e houve aumento da fosforilação de AMPK.
Kose, Toyoshima e Hayashi (2016)	Coorte Retrospectivo	Adultos e idosos com doença cerebrovascular e uso de nutrição enteral ou parenteral n = 64.	<u>Manteve dieta enteral/parenteral</u> : n = 47, F: 38,3% Idade ¹ : $73,1 \pm 17,5$ anos <u>Progrediu para dieta via oral</u> : n = 17, F: 35,3% Idade ¹ : $69,2 \pm 12,7$ anos	PCR (mg/L)	-Grupo que manteve dieta enteral/parenteral apresentou aumento de PCR da admissão até a alta (22 vs. -22 mg/L, $p = 0,017$) e maior perda de peso (-3,8 vs. -1,5 kg; $p = 0,037$). -Aumento da PCR foi associado com a manutenção da nutrição enteral ou parenteral (OR 1,231; IC 95% 1,018 - 1,680; $p = 0,028$), assim como a < perda de peso (OR 0,776; IC 95% 0,577 - 0,988; $p = 0,039$).
Aleman <i>et al.</i> (2011)	Coorte Prospectivo	Idosos com idade ≥ 60 anos da comunidade. n = 115.	<u>Com perda de massa muscular apendicular</u> : n = 16, F: 56,3% Idade ¹ : $72,8 \pm 6,9$ anos <u>Sem perda de massa muscular apendicular</u> : n = 99, F: 56,6% Idade ¹ : $67,9 \pm 5,5$ anos	IL-6 (pg/mL) PCR (mg/L)	-IL-6 inicial foi > no grupo com perda de massa muscular [2,71 pg/mL (1,83 - 4,01) vs. 1,60 pg/mL (1,35 - 1,89), $p = 0,018$]. -Sem diferença para PCR entre os grupos [3,66 mg/L (2,32 - 5,76) vs. 2,48 mg/L (2,14 - 2,87), $p = 0,05$]. - > risco de perda de massa muscular esquelética para os participantes que apresentavam IL-6 > 2,71 pg/mL (OR 4,85; IC 95% 1,24 - 18,97; $p = 0,02$) e PCR > 3,74 mg/L (OR 3,97; IC 95% 1,09 - 14,39; $p = 0,03$).

Legenda: ¹média. ²mediana. AMPK: *AMP-activated protein kinase*. IC: Intervalo de Confiança. IL-6: Interleucina-6. IMC: Índice de Massa Corporal. OR: *odds ratio*. PCR: Proteína C-reativa.

2.3 AVALIAÇÃO DA DESNUTRIÇÃO

2.3.1 Diagnóstico de desnutrição em adultos e idosos

Nas últimas décadas, a definição para o termo “desnutrição”, indicadores para sua mensuração e pontos de corte foram propostos por diferentes entidades em todo o mundo. Ainda que essas diferentes definições compartilhem elementos comuns, como o baixo IMC, a perda de peso não intencional e a redução da ingestão alimentar; a avaliação da inflamação e impacto da doença de base, a composição corporal e a funcionalidade foram sugeridas como variáveis importantes para o diagnóstico de desnutrição devido sua associação com o estado nutricional (JENSEN, 2016).

Uma análise histórica e retrospectiva referente à desnutrição em adultos é prejudicada devido à variedade de termos utilizados para descrever a desnutrição, como marasmo, caquexia, subnutrição ou desnutrição; bem como pelo fato de que, inicialmente, sua investigação em adultos se baseava nas síndromes pediátricas associadas à desnutrição, sem o uso de critérios validados, e com baixa especificidade e sensibilidade (JENSEN *et al.*, 2009)

A Organização Mundial de Saúde utiliza a classificação do IMC, em que o termo “baixo peso” se refere à indivíduos com baixo peso em relação a sua altura e adotam o conceito de Deficiência Crônica de Energia (DCE) proposto pelo *International Dietary Energy Consultative Group* (WHO, 1995).

Definida como um “estado estável”, a DCE era considerada um estado em que o indivíduo se encontrava em equilíbrio energético, porém com um maior risco à saúde ou com comprometimentos funcionais. Enquanto que a Deficiência Energética Aguda (DEA) correspondia à um estado de balanço energético negativo. Quatro critérios compunham a DCE: a ingestão energética, o gasto energético, o $IMC < 18,5 \text{ kg/m}^2$ e o teste terapêutico, que representa o ato de avaliar a melhora em aspecto funcional quando se aumentava a oferta energética (JAMES; FERRO-LUZZI; WATERLOW, 1988).

Desta forma, indivíduos com $IMC < 18,5 \text{ kg/m}^2$ são considerados abaixo do peso, e a magreza pode ser classificada em leve, moderada ou grave (WHO, 2006). Entre os fatores que influenciam na redução do peso corporal, e conseqüentemente o IMC, são considerados as mudanças na ingestão alimentar e no nível de atividade física, bem como fatores associados à presença de doença que desencadeie anorexia ou aumento do metabolismo (WHO, 1995).

Roubenoff *et al.* (1997) definiram uma padronização na nomenclatura dos distúrbios de composição corporal e perda de peso, diferenciando-as em “*wasting*”, que representava a perda de peso não intencional; caquexia, quando há redução da massa celular corporal involuntária, com ou sem perda de peso; e sarcopenia, que indicava a perda involuntária e específica de massa muscular.

Jensen *et al.* (2009) propuseram a atualização destes critérios diagnósticos, com o reconhecimento da importância da resposta inflamatória na etiologia da mesma, diferenciando-a em caquexia, subnutrição energético-proteica e marasmo. Desta forma, o marasmo representa a redução da ingestão alimentar sem a presença de uma condição inflamatória prévia, enquanto que a caquexia e a subnutrição energético-proteica se diferenciam pela presença de resposta inflamatória mediada por citocinas de leve a moderado grau que se mantêm conforme a doença de base na primeira, enquanto que a subnutrição está associada à uma resposta inflamatória de moderado a alto grau, porém autolimitada.

Em 2010 foi publicada uma proposta de diagnóstico de desnutrição baseada em sua etiologia, que classificava a desnutrição em: relacionada à fome; relacionada à doença crônica e relacionada à doença aguda ou injúria. As duas últimas categorias foram associadas à inflamação, porém os critérios para sua definição não foram explorados (JENSEN *et al.*, 2010).

Em 2012 a ASPEN, definiu a desnutrição em adultos como um contínuo de ingestão alimentar inadequada e/ou aumento das necessidades, prejuízo na absorção, transporte ou utilização de nutrientes. Foi proposta a classificação da desnutrição segundo a sua etiologia em: no contexto de doença aguda ou injúria, no contexto de doença crônica, e no contexto de circunstâncias sociais ou comportamentais (WHITE *et al.*, 2012).

Para o diagnóstico de desnutrição, segundo os critérios da ASPEN, é necessário a presença de duas ou mais das seguintes características clínicas: ingestão energética insuficiente, perda de peso, perda de massa muscular, perda de gordura subcutânea, acúmulo de fluídos de forma localizada ou generalizada e/ou redução da funcionalidade (WHITE *et al.*, 2012).

Ao seguir a definição da desnutrição por estes critérios, deve-se avaliar a presença de inflamação, uma vez que a resposta inflamatória influencia na desnutrição associada à doença. Para tal, pode-se utilizar, de forma complementar, a avaliação de parâmetros laboratoriais, como a redução de albumina, pré-albumina e transferrina, ou aumento de PCR; além de aspectos clínicos como febre, hipotermia, infecção ou abscesso. Na sequência, a desnutrição seria classificada conforme a doença de base em aguda (como no caso de sepse, grandes

queimados e trauma) ou crônica (quando duração maior que três meses, como doenças cardiovasculares e neurológicas, ou tumores sólidos) (MALONE; HAMILTON, 2013)

Em 2015 foram publicados os critérios da ESPEN para definir desnutrição. Este critério considera duas alternativas de diagnóstico: a primeira, baseada no IMC $< 18,5 \text{ kg/m}^2$, e a segunda, baseada na combinação de perda de peso não intencional ($> 5\%$ em três meses ou $> 10\%$ em tempo indeterminado) com IMC ($< 20 \text{ kg/m}^2$ se idade < 70 anos ou $< 22 \text{ kg/m}^2$ se idade ≥ 70 anos) ou Índice de Massa Livre de Gordura (FFMI) (Do inglês: *Fat Free Mass Index*) ($< 15 \text{ kg/m}^2$ para mulheres e $< 17 \text{ kg/m}^2$ para homens). Neste consenso, não foi proposta a utilização de critérios etiológicos (CEDERHOLM *et al.*, 2015).

Em 2016 foi oficialmente iniciado o grupo de trabalho para a construção dos critérios GLIM, com dois representantes das quatro principais sociedades de nutrição enteral e parenteral: ASPEN, ESPEN, *Federación Latino Americana de Terapia Nutricional, Nutrición Clínica y Metabolismo* (FELANPE) e *Parenteral and Enteral Nutrition Society of Asia* (PENSA), para compor o grupo de trabalho principal, além da formação de um grupo de suporte (CEDERHOLM; JENSEN, 2016).

Posteriormente, foi definido um guia para a definição de terminologias na nutrição clínica, que conceituou os principais distúrbios nutricionais e condições associadas, como desnutrição, sobrepeso e obesidade, deficiências de micronutrientes, sarcopenia e fragilidade. Neste consenso de 2015, acima mencionado, foi redefinida a classificação de desnutrição conforme sua etiologia em: desnutrição relacionada à doença com inflamação, que pode ser aguda ou crônica; desnutrição relacionada à doença sem inflamação; e desnutrição sem a presença de doença, associada à fome, fatores psicológicos ou socioeconômicos (CEDERHOLM *et al.*, 2017).

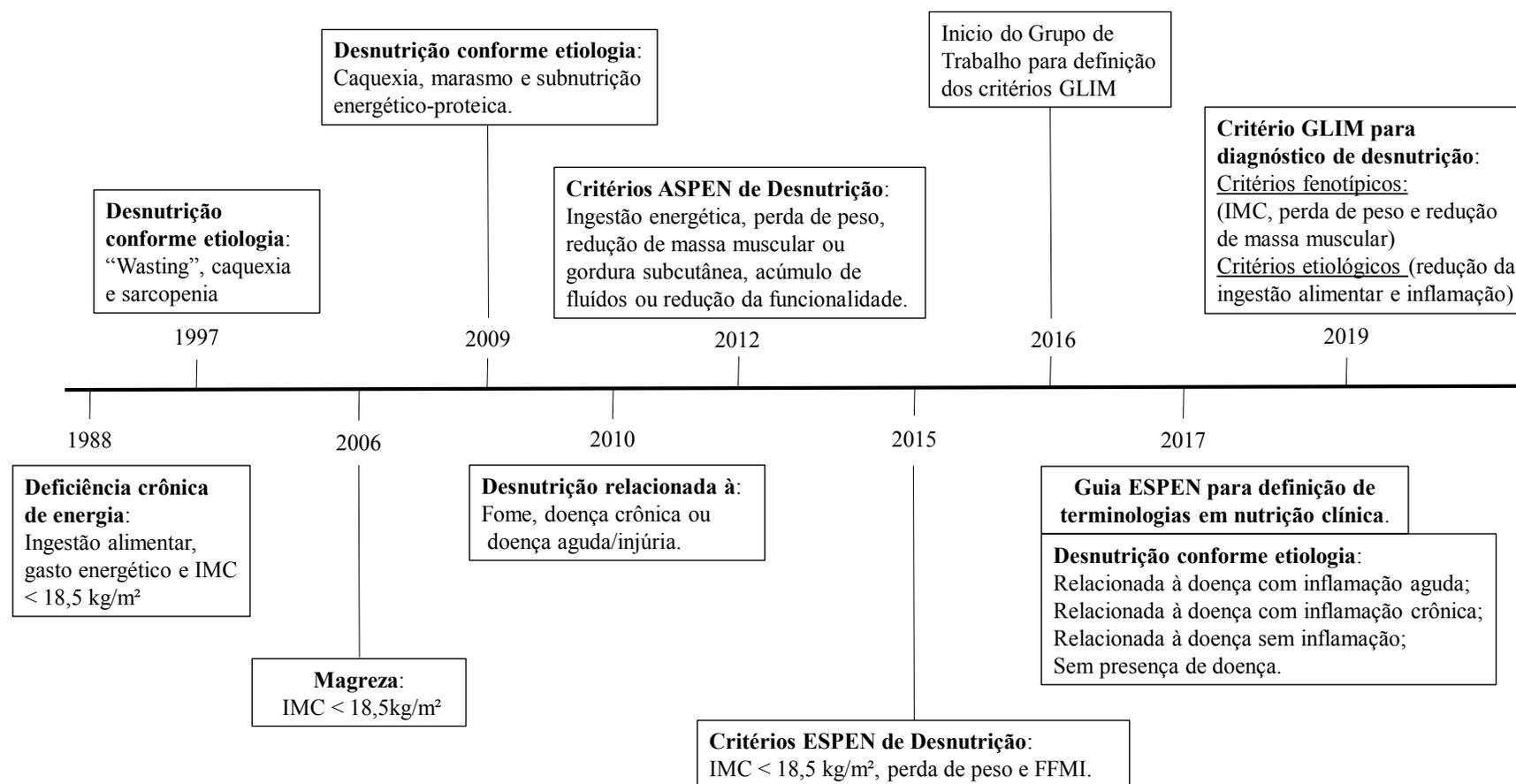
Um ponto comum que se observa em ambas as discussões para o diagnóstico da desnutrição (ASPEN e ESPEN) é o fato de que a desnutrição não está associada apenas ao IMC reduzido, com o reconhecimento de que a resposta inflamatória e doenças agudas ou crônicas possuem influência no estado nutricional do indivíduo, além da necessidade de se estabelecer critérios que avaliem a desnutrição em portadores de sobrepeso e obesidade, visto o aumento mundial de sua prevalência (CEDERHOLM *et al.*, 2015; WHITE *et al.*, 2012).

Os critérios GLIM foram então publicados em 2019, como resultado de uma iniciativa global para padronização dos critérios diagnósticos de desnutrição, com a proposta de critérios fenotípicos (perda de peso, redução do IMC e da massa muscular) e etiológicos (redução da

ingestão alimentar ou assimilação e inflamação), além de manter a classificação de desnutrição de acordo com a etiologia conforme apresentadas pelos critérios ASPEN e ESPEN (CEDERHOLM *et al.*, 2019).

Na figura 6 visualiza-se uma linha do tempo que sintetiza as principais publicações relacionadas ao diagnóstico de desnutrição em adultos e idosos e a definição de seus critérios e classificação. Pode-se observar que a definição de desnutrição em adultos e idosos teve diferentes etapas ao longo dos anos, bem como a crescente percepção do papel da resposta inflamatória e da doença associados à desnutrição. A construção dos critérios GLIM surgiu da necessidade de se ter uma padronização para o diagnóstico de desnutrição e ainda ter-se critérios que tivessem acurácia, e fossem acessíveis para a prática clínica em diferentes condições clínicas e países.

Figura 6 - Linha temporal das principais definições de desnutrição em adultos e idosos até a definição dos critérios da *Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM)*.



Legenda: ASPEN: *American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*. ESPEN: *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism*. FFMI: *Fat Free Mass Index*. IMC: Índice de Massa Corporal. Fonte: Adaptado de: WHO, 1995; ROUBENOFF *et al.*, 1997; JENSEN *et al.*, 2019; WHITE *et al.*, 2012; CEDERHOLM *et al.*, 2015; CEDERHOLM *et al.*, 2019.

2.3.2 Desnutrição em indivíduos com disfagia orofaríngea

A desnutrição é uma das complicações frequentes na DO, visto que a dificuldade da deglutição pode levar à uma ingestão insuficiente de nutrientes. A DO pode estar associada à três tipos de desnutrição: desnutrição associada à redução da ingestão alimentar, sem presença de doença; desnutrição associada à doença crônica, como em casos de doenças neurológicas e neurodegenerativas; e desnutrição associada à doença aguda, como no caso de pneumonia aspirativa (BAIJENS *et al.*, 2016).

A presença de DO foi associada de forma independente com a desnutrição (OR 4,0; IC 95% 1,9 - 8,2; $p < 0,001$) em estudo transversal com 320 idosos que viviam na comunidade. Destes, 29,1% apresentaram desnutrição (0 a 7 pontos) ou risco nutricional (8 a 11 pontos) avaliada pela forma curta da MNA (MNA-SF) (Do inglês: *Mini Nutritional Assessment Short-Form*). A presença de DO foi avaliada pela EAT-10 (≥ 3 pontos), com maior prevalência de DO no grupo com desnutrição comparado ao grupo sem desnutrição (24,7% vs. 6,6%, $p < 0,001$) (NISHIDA; YAMABE; HONDA, 2021).

Em estudo de coorte com 1.662 idosos com idade ≥ 70 anos hospitalizados por doença aguda, foi encontrada prevalência de 47,4% de sinais de DO pelo teste de deglutição de volume-viscosidade (V-VST) (Do inglês: *Volume-Viscosity Swallow Test*), e 30,6% de desnutrição (em amostra menor, com $n = 1.056$), pela MNA. A prevalência de desnutrição foi maior no grupo com sinais de DO (45,3% vs. 18%, $p < 0,001$) e a presença de DO foi fator de risco para desnutrição (OR 2,31; IC 95% 1,70 - 3,14; $p < 0,05$) após análise ajustada (CARRIÓN *et al.*, 2014).

O estado nutricional e a presença de risco de DO também foram associados em estudo transversal, realizado com 773 idosos com idade ≥ 70 anos encaminhados para reabilitação geriátrica. O risco de DO foi avaliado pela EAT-10, com prevalência de 30,14%, e a desnutrição foi avaliada pela MNA-SF, em que 46,18% se encontravam com risco de desnutrição e 16,04% com desnutrição. A pontuação da MNA-SF foi negativamente associada com a pontuação da EAT-10 ($\beta -0,28 \pm 0,07$; $p < 0,001$), após análise ajustada se manteve associado com o risco de DO pela EAT-10 (OR 0,91; IC 95% 0,83 - 0,99; $p = 0,030$) (TAGLIAFERRI *et al.*, 2018).

Em estudo com 253 idosos, com AVC isquêmico hospitalizados (idade ≥ 65 anos), foi avaliada a desnutrição pela MNA, em que 42,2% estavam em risco de desnutrição e 34,3% estavam desnutridos. Do total, 29,2% utilizaram sonda nasogástrica e 30,8% nutrição

parenteral. Ambos os grupos com desnutrição e com risco de desnutrição apresentaram menor média de peso (61,49 kg vs. 65,65 kg vs. 77,23 kg, $p < 0,001$), menor circunferência muscular do braço (27,36 cm vs. 28,91 cm vs. 30,57 cm, $p = 0,002$), maior pontuação na ficha de verificação do paciente com disfagia do Noroeste (NDPCS) (Do inglês: *Northwestern Dysphagia Patient Check Sheet*) (7,25 pontos vs. 5,55 pontos vs. 3,75 pontos, $p < 0,001$), e maior mediana de PCR (5,30 mg/L vs. 4,5 mg/L vs. 3,5 mg/L, $p < 0,001$) em relação ao grupo bem nutrido. Além disso, o grupo com desnutrição apresentou menor IMC em relação ao grupo bem nutrido, embora com média ainda classificada como eutrofia (24,44 kg/m² vs. 27,23 kg/m², $p = 0,009$) (ALIASGHARI *et al.*, 2018).

Em estudo transversal que comparou adultos e idosos com ELA no início do acompanhamento ambulatorial (n = 26) e controles sem ELA (n = 26), foi observado que 46% apresentaram DO avaliada pela escala EAT-10 (≥ 3 pontos), além de menor IMC (24,3 kg/m² vs. 27,4 kg/m², $p = 0,024$) e menor FFMI (15,9 kg/m² vs. 19,3 kg/m², $p < 0,001$), porém sem diferença para Índice de Massa Gordurosa (FMI) (Do inglês: *Fat Mass Index*) (8,5 kg/m² vs. 8,1 kg/m², $p = 0,725$) em relação ao grupo controle. Não houve relação significativa entre a DO e as variáveis IMC, FFMI, FMI, e os autores sugerem que seja devido aos indivíduos estarem na fase inicial da doença, e os efeitos deletérios da dificuldade na deglutição ainda não tinham impactado de forma grave o estado nutricional (SCHIMMEL *et al.*, 2021).

Em estudo de coorte com 254 idosos da comunidade (idade ≥ 70 anos), com prevalência de 27% de DO no início do acompanhamento, a DO foi considerada fator de risco para desnutrição e risco nutricional, aferida pela MNA (OR 2,72; IC 95% 1,25 - 5,95; $p = 0,010$), e para infecções do trato respiratório inferior (OR 2,39; IC 95% 1,07 - 5,34; $p = 0,030$). Houve maior prevalência de desnutrição após um ano de acompanhamento em indivíduos com DO no início do estudo (26% vs. 11,4%, $p = 0,010$), bem como redução da funcionalidade. Os autores sugerem que a DO contribui para a ocorrência de: desnutrição, declínio funcional e debilitação muscular. E que a debilitação muscular por sua vez favorece a disfagia, o que forma um ciclo vicioso, em que a DO se torna um dos fatores iniciadores da Síndrome da Fragilidade (SERRA-PRAT *et al.*, 2012).

Em estudo anterior do grupo de pesquisa, com adultos e idosos com DO (n = 47) e grupo controle sem DO (n = 22), não foi observada diferença entre os grupos entre IMC (23,6 kg/m² vs. 22,9 kg/m², $p = 0,09$), massa livre de gordura (42,6 kg vs. 39,5 kg, $p = 0,25$) e gordura corporal (34,7% vs. 33,5%, $p = 0,30$). Porém, quando grupo DO foi estratificado conforme a

severidade da DO em leve, moderada ou grave, foi observado menor IMC (22,8 kg/m² vs. 22,1 kg/m² vs. 28,6 kg/m², $p = 0,02$) e menor percentual de gordura corporal (31,8% vs. 21,0% vs. 43,2%, $p = 0,004$) nos grupos com DO moderada e grave, em relação ao grupo com DO leve (HOMEM *et al.*, 2020).

Adicionalmente, não foi observada relação significativa entre a classificação do IMC (baixo peso, eutrofia, sobrepeso e obesidade) e o Índice de Comorbidade de Charlson em estudo com 110 adultos e idosos com DO. Porém, quando avaliada a via de alimentação, foi observado que o grupo com DO e alto índice de comorbidade ($n = 46$) apresentou maior risco de alimentação via nasogástrica (OR 3,39; IC 95% 1,21 - 9,51; $p = 0,021$) e menor risco de uso da via oral para alimentação (OR 0,20; 0,07 - 0,56; $p = 0,002$), mesmo após ajuste para sexo, idade, número de medicações em uso e número de hospitalizações (da SILVA *et al.*, 2020).

A modificação da consistência da dieta e de líquidos é a principal intervenção em indivíduos com DO, em conjunto com as estratégias fonoaudiológicas, com o objetivo de propiciar uma deglutição mais segura e reduzir o risco de aspiração. Desta forma, se faz necessário o aconselhamento nutricional para que ocorra uma adaptação dos alimentos a serem ofertados, para que sejam alcançadas as necessidades nutricionais na consistência indicada ao caso, além da oferta de suplementos nutricionais orais ou uso de via alternativa de alimentação quando indicado (WIRTH *et al.*, 2016).

Em indivíduos com doenças neurodegenerativas, como ELA, Doença de Parkinson e após AVC, recomenda-se a realização de triagem para DO e risco nutricional por profissionais capacitados ao diagnóstico e reavaliados periodicamente, visto que são considerados grupo de risco para tais condições, e a implementação de dietas com textura adaptada pode reduzir o risco de complicações, como a broncoaspiração (ALVES *et al.*, 2022).

Na admissão hospitalar a presença de desnutrição (OR 10,59; IC 95% 3,17 - 35,36; $p < 0,001$), e de disfagia (OR 2,60; IC 95% 2,24 - 3,03; $p < 0,001$) foram fatores de risco associados à desnutrição em indivíduos com AVC em revisão da literatura e meta-análise que incluiu 29 estudos observacionais (CHEN *et al.*, 2017). Porém, os autores reforçam a não existência de critérios padronizados para o diagnóstico de desnutrição, o que interfere na determinação da prevalência, bem como na heterogeneidade das análises.

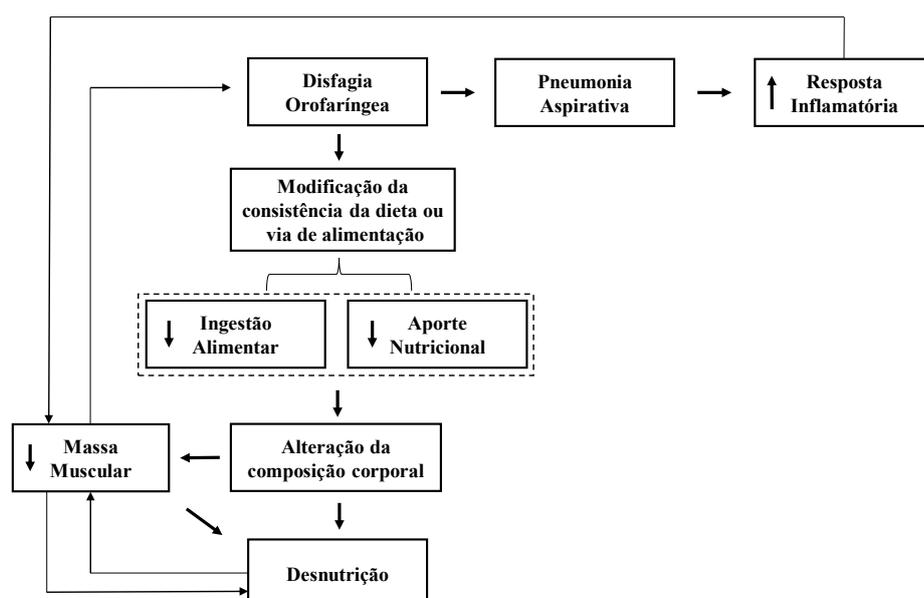
Adicionalmente, em revisão de escopo da literatura, Ueshima *et al.* (2021) avaliaram 22 estudos e identificaram que os métodos: triagem nutricional, medidas antropométricas e de composição corporal, avaliação dietética e marcadores bioquímicos, foram os principais

componentes da avaliação nutricional de indivíduos com disfagia. Dentre estes, o IMC foi o componente mais utilizado, seguido da avaliação de proteínas viscerais, como a albumina.

Embora, não tenham sido avaliados estudos que utilizassem os critérios GLIM em indivíduos com DO, os autores sugerem sua utilização, uma vez que o GLIM é composto pelos principais componentes da avaliação nutricional identificados na revisão, como o IMC e a redução da massa muscular nos critérios fenotípicos, e a redução da ingestão alimentar e a presença de inflamação relacionada à doença nos critérios etiológicos (UESHIMA *et al.*, 2021).

A figura 7 apresenta de forma esquemática a relação entre a DO e a desnutrição, em que a dificuldade na deglutição leva à redução da ingestão alimentar e conseqüentemente de adequado aporte nutricional. O que leva a necessidade de adaptação da consistência da dieta ou uso de via alternativa de alimentação. A redução da ingestão alimentar e do aporte nutricional levam a alterações da composição corporal, com redução da massa muscular, e propiciam a desnutrição. A desnutrição por sua vez, com presença de redução da massa muscular e funcionalidade, favorece a DO e o risco de infecções respiratórias, como a pneumonia aspirativa, com conseqüente aumento da resposta inflamatória. O aumento da resposta inflamatória favorece a redução da massa muscular, com conseqüente perpetuação de um estado de desnutrição.

Figura 7 - Relação entre a disfagia orofaríngea, a resposta inflamatória e desnutrição.



Fonte: Adaptado de: BAIJENS *et al.*, 2016; CARRIÓN *et al.*, 2014; SERRA-PRAT *et al.*, 2012; WIRTH *et al.*, 2016.

O quadro 3 apresenta um compilado dos estudos que relacionam a desnutrição com a DO. Pode ser observado que os critérios e instrumentos para avaliar a presença de desnutrição em indivíduos com DO são diversos, em que alguns estudos utilizam indicadores como o IMC e a composição corporal, enquanto outros estudos utilizam instrumentos como a MNA. A presença de DO foi fator de risco independente para desnutrição em três estudos (NISHIDA, YAMABE, HONDA, 2021; CARRIÓN *et al.*, 2014; SERRA-PRAT *et al.*, 2012) e, embora a redução do IMC não tenha sido significativa em todas as análises, pode-se observar a presença de alterações na composição corporal e redução da massa muscular em indivíduos com DO.

Quadro 3: Estudos que relacionam desnutrição e composição corporal com Disfagia Orofaringea (DO) (continua).

Autor/Ano	Desenho do Estudo	Amostra	Grupos	Parâmetros avaliados	Principais Resultados
Nishida, Yamabe e Honda (2021)	Transversal	Idosos com idade \geq 65 anos da comunidade n = 320	<u>Desnutrido</u> : n = 93, F: 84,9 % <u>Bem nutrido</u> : n = 227, F: 83,3% Idade ¹ : 77,3 \pm 6,6 anos	EAT-10 MNA-SF	- 29,1% apresentaram desnutrição ou risco de desnutrição. - 11,9% apresentaram DO pela EAT-10 (\geq 3 pontos). -Prevalência de DO foi $>$ no grupo com desnutrição (24,7% vs. 6,6%, $p < 0,001$) e DO foi associada de forma independente com desnutrição (OR 4,0; IC 95% 1,9 - 8,2; $p < 0,001$).
da Silva <i>et al.</i> (2020)	Longitudinal	Adultos e idosos com DO. n = 110	<u>Total</u> : n = 110, F: 41,8% Idade ² : 61,3 (58,4 - 64,2) anos	FOIS ICC IMC	-Mediana para FOIS foi de 5,1 pontos; para ICC 2,3 pontos e IMC 24,1 kg/m ² , sem relação significativa entre a classificação do IMC [baixo peso (11,8%), eutrofia (49,1%), sobrepeso (25,5%) e obesidade (13,5%)] e o ICC. -Via alimentar: oral (76,4%), SNG (24,5%) e gastrostomia (5,6%). -DO e alto ICC (n = 46) apresentaram $>$ risco de alimentação via SNG (OR 3,39; IC 95% 1,21 - 9,51; $p = 0,021$) e $<$ risco de uso da via oral para alimentação (OR 0,20; 0,07 - 0,56; $p = 0,002$).
Homem <i>et al.</i> (2020)	Transversal	Adultos e idosos com DO, n = 47 Grupo controle sem DO, n = 22	<u>Com DO</u> : n = 47, F: 41,4%. Idade ² : 62,8 (51 - 73) anos <u>Grupo Controle</u> : n = 22, F: 68,2%. Idade ² : 57 (46 - 63,3) anos	IMC %GC MLG	-Sem diferença para IMC (23,6 kg/m ² vs. 22,9 kg/m ² , $p = 0,09$), MLG (42,6 kg vs. 39,5 kg, $p = 0,25$) e %GC (34,7% vs. 33,5%, $p = 0,30$) entre grupos. - $<$ IMC (22,8 kg/m ² vs. 22,1 kg/m ² vs. 28,6 kg/m ² , $p = 0,02$) e $<$ %GC (31,8% vs. 21,0% vs. 43,2%, $p = 0,004$) nos grupos com DO moderada (46,8%) e grave (23,5%), em relação ao grupo com DO leve (29,8%).
Schimmel <i>et al.</i> (2018)	Transversal	Adultos e idosos com ELA acompanhados em ambulatório e controles sem ELA. n = 52	<u>ELA</u> : n = 26, F: 42,3% Idade ¹ : 65,0 \pm 15,7 anos <u>Controle</u> : n = 26, F: 42,3% Idade ¹ : 59,5 \pm 20,3 anos	EAT-10 FFMI FMI IMC	- 46% de DO pela EAT-10 (\geq 3 pontos) no grupo ELA. -Grupo ELA com $<$ IMC (24,3 kg/m ² vs. 27,4 kg/m ² , $p = 0,024$) e $<$ FFMI (15,9 k/m ² vs. 19,3 kg/m ² , $p < 0,001$) em relação ao grupo controle. Não houve diferença para FMI entre os grupos (8,5 kg/m ² vs. 8,1 kg/m ² , $p = 0,725$). -Não houve relação significativa entre a pontuação no EAT-10 e variáveis antropométricas (IMC, FFMI, FMI).

Legenda: ¹ média. ² mediana. EAT-10: *Eating Assessment Tool*. ELA: Esclerose Lateral Amiotrófica. F: Feminino. FFMI: *Fat Free Mass Index*. FMI: *Fat Mass Index*. FOIS: *Functional Oral Intake Scale*. IC: Intervalo de Confiança. ICC: Índice de Comorbidades de Charlson. IMC: Índice de Massa Corporal. MLG: Massa Livre de Gordura. MNA-SF: *Mini Nutritional Assessment Short Form*. n: Número. OR: *odds ratio*. %GC: Percentual de Gordura Corporal. SNG: Sonda nasogástrica.

Quadro 3: Estudos que relacionam desnutrição e composição corporal com Disfagia Orofaringea (DO) (conclusão).

Autor/Ano	Desenho do Estudo	Amostra	Grupos	Parâmetros avaliados	Principais Resultados
Tagliaferri <i>et al.</i> (2018)	Transversal	Idosos com idade \geq 70 anos admitidos em centro de reabilitação geriátrico. n = 773	<u>Total</u> : n = 773. F: 61,3% Idade ¹ : 86,97 \pm 7,10 anos	EAT-10 MNA-SF	-Risco de DO em 30,14% dos participantes, enquanto 46,18% estavam em risco de desnutrição e 16,04% estavam desnutridos. -MNA-SF foi negativamente associada com a EAT-10 (β -0,28 \pm 0,07; p < 0,001) em análise ajustada e preditor independente para EAT-10 (OR 0,91; IC 95% 0,83 - 0,99; p = 0,03).
Aliasghari <i>et al.</i> (2018)	Transversal	Idosos com idade \geq 65 anos com AVC isquêmico hospitalizados. n = 253	<u>Desnutrido</u> : n = 162 Idade ¹ : 74,98 \pm 7,69 anos <u>Risco desnutrição</u> : n = 102 Idade ¹ : 74,10 \pm 7,82 anos <u>Nutrido</u> : n = 26 Idade ¹ : 72,96 \pm 7,57 anos	CMB MNA NDPCS	-Grupos Desnutrido e com Risco de desnutrição apresentaram < peso (61,49 kg vs. 65,65 kg vs. 77,23 kg, p < 0,001), < CMB (27,36 cm vs. 28,91 cm vs. 30,57 cm, p = 0,002), > NDPCS (7,25 pontos vs. 5,55 pontos vs. 3,75 pontos, p < 0,001) e > PCR (5,3 mg/L vs. 4,5 mg/L vs. 3,5 mg/L, p < 0,001) em relação ao grupo nutrido. -Grupo Desnutrido com < IMC que o grupo Nutrido (24,44 kg/m ² , vs. 27,23 kg/m ² , p = 0,009).
Carrión <i>et al.</i> (2014)	Coorte	Idosos com idade \geq 70 anos hospitalizados com doenças agudas. n = 1662	<u>Sinais de disfagia</u> : n = 788. F: 61,5% Idade ¹ : 86,1 \pm 6,28 anos <u>Sem Disfagia</u> n = 874 F: 62%. Idade ¹ : 84,2 \pm 6,05 anos	MNA V-VST	- 47,4% com sinais de DO e 30,6% com desnutrição (n = 1056). Grupo DO com > prevalência de desnutrição que Grupo sem DO (45,3% vs. 18%, p < 0,001). DO foi fator de risco independente para desnutrição (OR 2,3; IC 95% 1,7 - 3,1; p < 0,05). DO e desnutrição como fatores de risco para mortalidade em 1 ano (OR 1,7; IC 95% 1,2 - 2,3; OR 1,7; IC 95% 1,2 - 2,4, p < 0,05).
Serra-Prat <i>et al.</i> (2012)	Coorte	Idosos com idade \geq 70 anos da comunidade. n = 154	<u>DO</u> : n = 69 F: 49,3%. Idade ¹ : 80,3 \pm 6,4 anos <u>Sem DO</u> : n=185, F: 45,4% Idade ¹ : 77,4 \pm 5,0 anos	MNA V-VST	- Risco de desnutrição/desnutrição não diferiu no início do acompanhamento entre os grupos (21,7% vs. 12,4%, p = 0,064). -> prevalência de desnutrição/risco de desnutrição no grupo DO (26% vs. 11%, p = 0,01), OR 2,72 (IC 95% 1,25 - 5,95, p = 0,01) em 1 ano.

Legenda: ¹ média. ² mediana. AVC: Acidente Vascular Cerebral. CMB: Circunferência Muscular Braquial. EAT-10: *Eating Assessment Tool*. F: Feminino. FFMI: *Fat Free Mass Index*. FMI: *Fat Mass Index*. IC: Intervalo de Confiança. MNA: *Mini Nutritional Assessment*. MNA-SF: *Mini Nutritional Assessment Short Form*. n: Número. NDPCS: *Northwestern Dysphagia Patient Check Sheet*. OR: *odds ratio*. PCR: Proteína C-Reativa. V-VST: *Volume-viscosity swallow test*.

2.4 GLOBAL LEADERSHIP INITIATIVE ON MALNUTRITION: UM CONSENSO INTERNACIONAL PARA O DIAGNÓSTICO DA DESNUTRIÇÃO

2.4.1 Caracterização dos critérios utilizados no diagnóstico da desnutrição pela *Global Leadership Initiative on Malnutrition*

A desnutrição é uma variável que perpassa diversas condições de saúde em todo o mundo e interfere nos desfechos de saúde e nos sistemas de saúde, e sua prevalência varia devido ao uso de diferentes instrumentos e critérios diagnósticos (de van der SCHUEREN *et al.*, 2020).

Com o objetivo de estabelecer critérios diagnósticos para a desnutrição que pudessem ser padronizado mundialmente, representantes das principais sociedades internacionais de nutrição clínica tais como a ASPEN, a ESPEN, a FELANPE e a PENZA se reuniram para estabelecer um consenso (CEDERHOLM *et al.*, 2019).

Os critérios GLIM para diagnóstico da desnutrição compreendem um modelo de dois passos, sendo que o primeiro consiste na triagem do risco nutricional. Nesta avaliação utiliza-se de uma ferramenta validada, e após o diagnóstico por meio dos critérios fenotípicos e etiológicos. Para que o indivíduo seja diagnosticado com desnutrição, ele deve apresentar pelo menos um critério referente ao fenótipo e outro critério etiológico. A gravidade da desnutrição é classificada de acordo com os critérios fenotípicos em: a) Estágio 1 (moderada) e b) Estágio 2 (grave) (CEDERHOLM *et al.*, 2019).

Os critérios fenotípicos incluem: perda de peso não intencional, baixo IMC e redução da massa muscular; enquanto os critérios etiológicos compreendem a presença de doença e resposta inflamatória, e a redução da ingestão alimentar ou da assimilação dos nutrientes (CEDERHOLM *et al.*, 2019), em que os pontos de corte estão apresentados no quadro 4.

Quadro 4: Critérios definidos pela *Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM)* para diagnóstico e classificação da desnutrição.

Critérios Fenotípicos				Critérios Etiológicos	
Estágios	Perda de peso	IMC	Massa Muscular	Ingestão alimentar ou assimilação	Inflamação e/ou doença
<u>1. Desnutrição moderada</u>	> 5-10% nos últimos 6 meses ou > 10-20% em mais de 6 meses	< 20 kg/m ² se < 70 anos ou < 22 kg/m ² se ≥ 70 anos	Déficit leve a moderado ASMI: F < 5,50 kg/m ² e M < 7,00 kg/m ²	- < 50% da necessidade energética por mais de 1 semana ou qualquer redução por mais de 2 semanas ou condições crônicas que afetem o trato gastrointestinal e tenham impacto na assimilação ou absorção de nutrientes.	- Presença de doença ou injúria aguda ou crônica. <i>Exemplos:</i> Queimados, grandes infecções, trauma, insuficiência cardíaca congestiva, doença pulmonar obstrutiva crônica, artrite reumatoide, doença renal crônica ou câncer.
<u>2. Desnutrição Grave</u>	> 10% nos últimos 6 meses ou > 20% em mais de 6 meses	< 18,5 kg/m ² se < 70 anos ou < 20 kg/m ² se ≥ 70 anos	Déficit grave	<i>Exemplos:</i> Síndrome do intestino curto, pós-cirurgia bariátrica, disfagia, gastroparesia, dor abdominal, náusea, vômito, diarreia ou constipação.	

Legenda: ASMI: *Appendicular Skeletal Muscle Index*. IMC: Índice de Massa Corporal. M: masculino. F: feminino.

Fonte: Adaptada de CEDERHOLM *et al.*, 2019.

Uma vez que os critérios GLIM foram definidos por meio de um consenso de especialistas, faz-se necessária a realização de estudos de validação em diferentes condições clínicas para avaliar fatores como confiabilidade, especificidade, reprodutibilidade e as melhores combinações de critérios, bem como a necessidade de reavaliar pontos de corte (de van der SCHUEREN *et al.*, 2020).

Após um ano da publicação dos critérios GLIM, Cederholm e Barazzoni (2021) fizeram uma revisão narrativa do uso dos critérios GLIM para diagnóstico de desnutrição em idosos com diferentes cenários (clínicas de reabilitação, hospitalizados, ambulatório e comunidade). Foram avaliados 14 estudos, em que se observou diversidade nos métodos utilizados dentro dos critérios estabelecidos pelo GLIM, o que dificulta a comparação entre os estudos.

Para avaliação dos critérios etiológicos, a avaliação da ingestão alimentar e a presença de inflamação foram propostos, porém sem ter sido detalhados os métodos e os pontos de corte no documento de descrição do GLIM, visto que ainda não havia um consenso, quanto aos valores e métodos a serem utilizados (de van der SCHUEREN *et al.*, 2020).

Posteriormente foi publicado um guia para avaliação do critério fenotípico relacionado à redução de massa muscular, com orientações para que os métodos Absorciometria Radiológica de Dupla Energia (DXA) (do inglês *Dual-Energy X-ray Absorptiometry*), impedância bioelétrica e tomografia computadorizada fossem preferencialmente utilizados quando disponíveis. Porém, uma vez que os critérios GLIM foram instituídos com o objetivo de serem aplicáveis em diferentes contextos clínicos, como ambiente hospitalar e ambulatorial, e em países com diferentes níveis de desenvolvimento econômico, o uso de medidas antropométricas como a Circunferência de Panturrilha (CP) poderia ser incluído entre os critérios (BARAZZONI *et al.*, 2022).

Em revisão de literatura sobre o uso dos critérios GLIM, que incluiu 79 estudos com indivíduos com idade ≥ 18 anos foi observado que 32% destes foram realizados com indivíduos com idade ≥ 65 anos e 67% foram realizados em ambiente hospitalar. O uso de instrumentos de triagem, como etapa anterior ao GLIM, foi reportado em 62% das publicações, enquanto que 27% relataram a comparação com outros métodos de avaliação nutricional (CORREIA *et al.*, 2022).

Quanto ao uso dos critérios fenotípicos e etiológicos, a redução do IMC foi o critério mais utilizado (92%), a redução de massa muscular e a redução da ingestão alimentar foram ambas avaliadas em 72% dos estudos, e que o uso de DXA foi relatado apenas em 9% destes.

Quanto à presença de inflamação, 85% dos estudos relataram o uso deste critério, porém, apenas 25% utilizaram a PCR como marcador, enquanto que a maioria dos estudos (67%) relatou somente a presença de doença de base como critério (CORREIA *et al.*, 2022).

Embora os critérios etiológicos do GLIM incluam a presença de sintomas gastrointestinais que possam levar à redução da assimilação dos nutrientes, como a DO, e a presença de inflamação, que considera diagnósticos inflamatórios, apenas a presença de uma doença de base ou condição que afete a ingestão alimentar não é suficiente para representar um critério etiológico. É necessário que sejam consideradas fatores como a severidade da doença ou sintoma, aferida de forma confiável e válida (de van der SCHUEREN *et al.*, 2020).

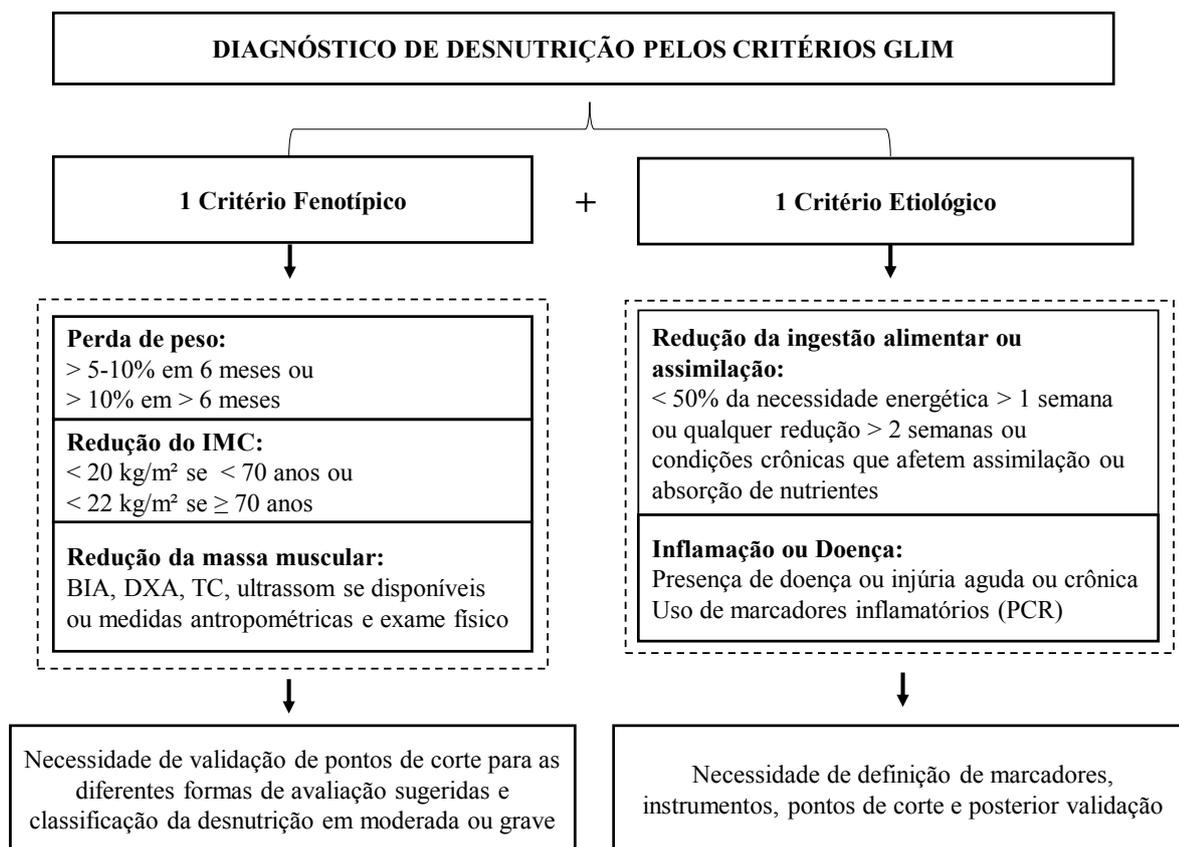
O uso do ponto de corte de ≥ 30 mg/L para PCR foi sugerido para identificação de inflamação aguda em estudo com 377 idosos hospitalizados em uma unidade geriátrica. Foi observado que indivíduos com ingestão alimentar menor que 50% das necessidades apresentaram valores de PCR significativamente elevados quando comparados aqueles com ingestão alimentar maior que 75% das necessidades (23 mg/L *vs.* 7 mg/L, $p < 0,001$). Adicionalmente, níveis de PCR ≥ 30 mg/L foram associados significativamente a maior proporção de indivíduos com redução da ingestão alimentar (POURHASSAN *et al.*, 2022).

Entretanto, se mantêm a necessidade da realização de estudos que avaliem a categorização do critério etiológico referente à inflamação. Visto que os marcadores da resposta inflamatória e pontos de corte na presença de doença aguda ou crônica não foram definidos pelo consenso, assim como o critério de redução da ingestão alimentar ou assimilação. Desta forma, existe orientação para a realização de estudos que utilizem os critérios GLIM e assim possam contribuir para sua validação e identificação da combinação de seus componentes com maior sensibilidade e especificidade para os desfechos clínicos avaliados (de van der SCHUEREN *et al.*, 2020; CORREIA *et al.*, 2022).

A figura 8 representa de forma esquemática o processo de diagnóstico de desnutrição pelos critérios GLIM, que se dá pela presença de pelo menos um critério fenotípico e um critério etiológico. Os critérios fenotípicos englobam o IMC reduzido, a perda de peso e/ou a redução de massa muscular, que pode ser avaliada de forma direta por DXA, impedância bioelétrica ou tomografia computadorizada, quando disponíveis, ou por métodos indiretos como o uso de medidas antropométricas e exame físico. Reforça-se a necessidade de estudos que validem os pontos de corte sugeridos para os diferentes métodos em combinação com os critérios etiológicos, bem como para a classificação de desnutrição moderada ou grave. Quanto aos critérios etiológicos, há necessidade de definição dos instrumentos utilizados para a avaliação

da redução da ingestão alimentar ou assimilação, e dos marcadores da resposta inflamatória, além da determinação dos pontos de corte e posterior validação.

Figura 8 - Critérios da *Global Leadership Initiative on Malnutrition* (GLIM) para diagnóstico de desnutrição.



Legenda: BIA: *Bioelectrical Impedance Analysis*. DXA: *Dual-Energy X-ray absorptiometry*. IMC: Índice de Massa Corporal. PCR: Proteína C-Reativa. TC: Tomografia Computadorizada.

Fonte: Adaptado de: CEDERHOLM *et al.*, 2019; de van der SCHUEREN *et al.*, 2020; CORREIA *et al.*, 2022.

2.4.2 Caracterização do uso dos critérios da *Global Leadership Initiative on Malnutrition* para diagnóstico de desnutrição na disfagia orofaríngea

Os critérios GLIM abrangem os principais componentes da avaliação nutricional de indivíduos com DO, como IMC, redução da massa muscular, perda de peso, redução da ingestão alimentar ou assimilação e presença de inflamação. Adicionalmente, a DO pode ser associada à desnutrição sem presença de inflamação, em que apenas implica na redução da ingestão alimentar; ou estar associada a doenças agudas ou crônicas, que apresentam aumento da resposta inflamatória (BAIJENS *et al.*, 2016; UESHIMA *et al.*, 2021).

O diagnóstico de desnutrição pelos critérios GLIM na admissão de idosos com DO após AVC em um centro de reabilitação (n = 188) foi associado significativamente a maior comprometimento do processo de deglutição, avaliada pela escala *International Dysphagia Diet Standardization Initiative Functional Diet Scale* (IDDSI-FDS) e da capacidade funcional avaliada pela medida FIM. No momento da alta, o grupo desnutrido pelo GLIM manteve a escala IDDSI-FDS e a medida FIM significativamente reduzidas quando comparado ao grupo sem desnutrição (SHIMIZU *et al.*, 2019). Porém, embora tenha considerado os critérios GLIM para diagnóstico de desnutrição em indivíduos com DO, esse estudo utilizou apenas a escala IDDSI-FDS para classificar a DO, sem realizar avaliação por métodos considerados padrão-ouro, como a videofluoroscopia (SHIMIZU *et al.*, 2019).

Em estudo com 60 idosos hospitalizados (idade ≥ 70 anos) não foi observada relação entre a desnutrição moderada (18%) e grave (28%) pelos critérios GLIM e a hipofunção oral (88%), avaliada pela presença de prejuízo em três ou mais das seguintes condições: higiene oral, umidade da cavidade oral, força de oclusão, força da língua e lábios, mastigação e deglutição. A hipofunção oral também não foi associada à PCR ≥ 10 mg/L (48%) e albumina $< 3,5$ mg/dL (24%) (OHTA *et al.*, 2022).

Em estudo com 146 indivíduos com disfagia sarcopênica admitidos para reabilitação (idade ≥ 65 anos), a prevalência de desnutrição foi de 82,2%. A disfagia sarcopênica foi caracterizada por presença de sarcopenia generalizada (redução de força e massa muscular), etiologia da DO e redução da força da língua, enquanto que a DO foi avaliada pela *Food Intake Level Scale* (FILS) ≤ 8 pontos. A sarcopenia provável foi associada com a desnutrição moderada (OR 3,30; IC 95% 1,04 - 11,00; $p = 0,042$) e grave (OR 3,66; IC 95% 1,28 - 10,46; $p = 0,015$) (SHIMIZU *et al.*, 2021).

A desnutrição pelos critérios GLIM foi associada com menor volume muscular (OR 0,60; erro padrão 0,20; $p = 0,01$) e maior concentração de gordura no tecido muscular da língua (OR 3,31; erro padrão 0,46; $p = 0,01$), avaliada por ressonância magnética, em estudo de coorte com 65 idosos com diagnóstico de demência. A prevalência de desnutrição no início do acompanhamento foi de 23,7% e a redução da massa muscular da língua foi inversamente associada com o aumento da gordura intramuscular. Quando excluídos os indivíduos com desnutrição no início do acompanhamento, apenas a massa muscular da língua se manteve significativa para predizer a ocorrência de desnutrição em cinco anos (OR 0,63; erro padrão 0,21; $p = 0,027$) (BORDA *et al.*, 2022). Porém, ressalta-se como limitações do estudo o uso

apenas do IMC como critério fenotípico e o diagnóstico de demência como critério etiológico para todos os participantes.

A desnutrição teve impacto negativo na recuperação do controle do tronco em estudo longitudinal com 183 idosos (idade ≥ 65 anos), hospitalizados para reabilitação após AVC. A prevalência de desnutrição pelos critérios GLIM foi de 43% e o grupo com desnutrição apresentava mais idosos (81,6 anos vs. 78,2 anos, $p = 0,003$), menor IMC (22,0 kg/m² vs. 24,2 kg/m², $p < 0,001$) e menor pontuação na escala FIM (49,0 pontos vs. 65,7 pontos, $p < 0,001$), além de menor pontuação na avaliação funcional de controle do tronco (7,7 pontos vs. 11,9 pontos, $p < 0,001$). No momento da alta, os indivíduos desnutridos mantiveram menor pontuação na escala FIM (74,4 pontos vs. 97,2 pontos, $p < 0,001$) e menor controle do tronco (8,0 pontos vs. 13,3 pontos, $p < 0,001$) (SATO *et al.*, 2022).

Em estudo com adultos e idosos hospitalizados, após AVC ($n = 115$), foi avaliada a prevalência de desnutrição pelos critérios GLIM e pelos critérios propostos pela ESPEN. Houve maior prevalência de desnutrição pelos critérios GLIM (28,7% vs. 16,5%), em que estes apresentavam maior prevalência de AVC hemorrágico e ocorrência de AVC prévio ($p < 0,01$). No momento da alta, os indivíduos com desnutrição pelos critérios GLIM apresentavam menor IMC, maior perda de peso, maior dependência funcional, avaliada pela menor pontuação na escala FIM e maior tempo de hospitalização, em relação ao grupo sem desnutrição ($p < 0,01$). A desnutrição por ambos os critérios foi associada negativamente à escala FIM (GLIM: $\beta - 0,238$; $p < 0,001$ e ESPEN: $\beta - 0,118$; $p = 0,04$), e apenas a desnutrição pelos critérios GLIM foi associada com maior institucionalização (OR 0,08; IC 95% 0,01 - 0,69; $p = 0,02$) (NOZOE *et al.*, 2021).

A presença de disfagia apresentou-se como maior fator de risco para desnutrição avaliada pelos critérios GLIM (OR 2,17; IC 95% 1,50 - 3,15; $p < 0,001$) em estudo que incluiu 6.334 idosos frágeis (idade ≥ 65 anos). No seguimento de um ano, a incidência de desnutrição pelos critérios GLIM foi de 2,4% e o estudo utilizou os dados disponíveis pelo conjunto de instrumentos denominado *International Residential Assessment Instrument* (interRAI), que padroniza as escalas utilizadas no diagnóstico clínico e funcional no cuidado domiciliar na Bélgica (MELLO *et al.*, 2020). Porém, o estudo não relatou a utilização de critérios etiológicos no diagnóstico da desnutrição, apenas a combinação de critérios fenotípicos (IMC e perda de peso), o que limita a extrapolação dos seus resultados.

Como critério etiológico do GLIM, níveis de PCR ≥ 10 mg/L foram associados com ocorrência de desfecho clínico adverso em 30 dias (OR 1,9; IC 95% 1,45 - 2,51; $p < 0,001$),

mortalidade por todas as causas em 30 dias (OR 3,16; IC 95% 1,88 - 5,33; $p < 0,001$), declínio da funcionalidade $\geq 10\%$ (OR 2,22; IC 95% 1,50 - 3,28; $p < 0,001$), mortalidade em 180 dias (OR 2,61; IC 95% 1,90 - 3,57; $p < 0,001$) e mortalidade em 5 anos (OR 1,90; IC 95% 1,48 - 2,45; $p < 0,001$) em indivíduos com desnutrição em análise secundária do ensaio clínico: *Effect of Early Nutritional Support on Frailty, Functional Outcomes, and Recovery of Malnourished Medical Inpatients Trial* (EFFORT), que avaliou o efeito do suporte nutricional precoce em desfechos de funcionalidade e fragilidade. Do total de 1.917 indivíduos (idade ≥ 18 anos), 61,6% apresentaram desnutrição pelos critérios GLIM, os quais apresentaram níveis de PCR ≥ 10 mg/L em maior proporção em relação ao grupo sem desnutrição (80,1% vs. 58,4%, $p < 0,001$) (KAEGI-BRAUN *et al.*, 2022).

Em idosos admitidos na emergência ($n = 165$; idade ≥ 65 anos), a prevalência de desnutrição pelos critérios GLIM foi de 50,3%, sendo 21,2% desnutrição moderada e 29,1% desnutrição grave. Como critério etiológico para inflamação foi utilizado o ponto de corte para PCR > 5 mg/L. A mediana de PCR foi maior no grupo com desnutrição, embora sem diferença significativa (36,6 mg/L vs. 15,2 mg/L). Após análise ajustada, o aumento da PCR no grupo com desnutrição foi associado com maior tempo de internação (OR 2,71; IC 95% 1,13 - 6,49; $p = 0,024$) e os autores testaram a combinação da PCR > 5 mg/L com os critérios fenotípicos, em que a combinação com perda de peso não intencional e baixo IMC foi significativamente associada a maior tempo de internação (OR 2,31; IC 95% 1,06 - 5,03; $p = 0,035$ e OR 2,94; IC 95% 1,15 - 7,55; $p = 0,024$, respectivamente) (FERNANDEZ *et al.*, 2021).

Adicionalmente, o grupo com desnutrição pelos critérios GLIM apresentou maior mediana de IL-6 (3,16 pg/mL vs. 1,46 pg/mL, $p = 0,010$) em relação ao grupo sem desnutrição em estudo de coorte com 411 idosos (idade ≥ 65 anos) da comunidade, além de menor IMC (23,9 kg/m² vs. 27,7 kg/m², $p < 0,001$), menor FFMI (15,2 kg/m² vs. 17,7 kg/m², $p < 0,001$) e menor ASMI (6,03 kg/m² vs. 7,18 kg/m², $p < 0,001$). A prevalência de desnutrição pelos critérios GLIM foi de 23,4%, e os autores aplicaram também os critérios estabelecidos pela ESPEN para diagnóstico de desnutrição, com menor prevalência (7,3%). A desnutrição em ambos os critérios foi associada com a mortalidade em quatro anos [(GLIM: HR 4,41; IC 95% 2,17 - 8,97; $p < 0,05$) e (ESPEN: HR 2,76; IC 95% 1,16 - 6,58; $p < 0,05$)] (SANCHEZ-RODRIGUEZ *et al.*, 2020a). Na mesma coorte, em análise dos dados de 373 idosos, foi observada prevalência de 24,4% de desnutrição pelos critérios GLIM no início do acompanhamento. A presença de desnutrição foi associada com maior risco de mortalidade em

5 anos (HR 3,38; IC 95% 1,89 - 6,04; $p < 0,05$) após análise ajustada (SANCHEZ-RODRIGUEZ *et al.*, 2020b).

Os autores realizaram ainda, sete análises com diferentes combinações de critérios GLIM, como por exemplo, a retirada dos indicadores de redução de massa muscular, inclusão da CP ou da medida de força de preensão palmar. Embora as sete combinações diferentes tenham apresentado forte concordância com o diagnóstico pelos critérios GLIM, a prevalência de desnutrição variou entre 13,9% e 20,9%, com pior desempenho na análise de sensibilidade quando excluídos os critérios de redução da massa muscular (SANCHEZ-RODRIGUEZ *et al.*, 2020b).

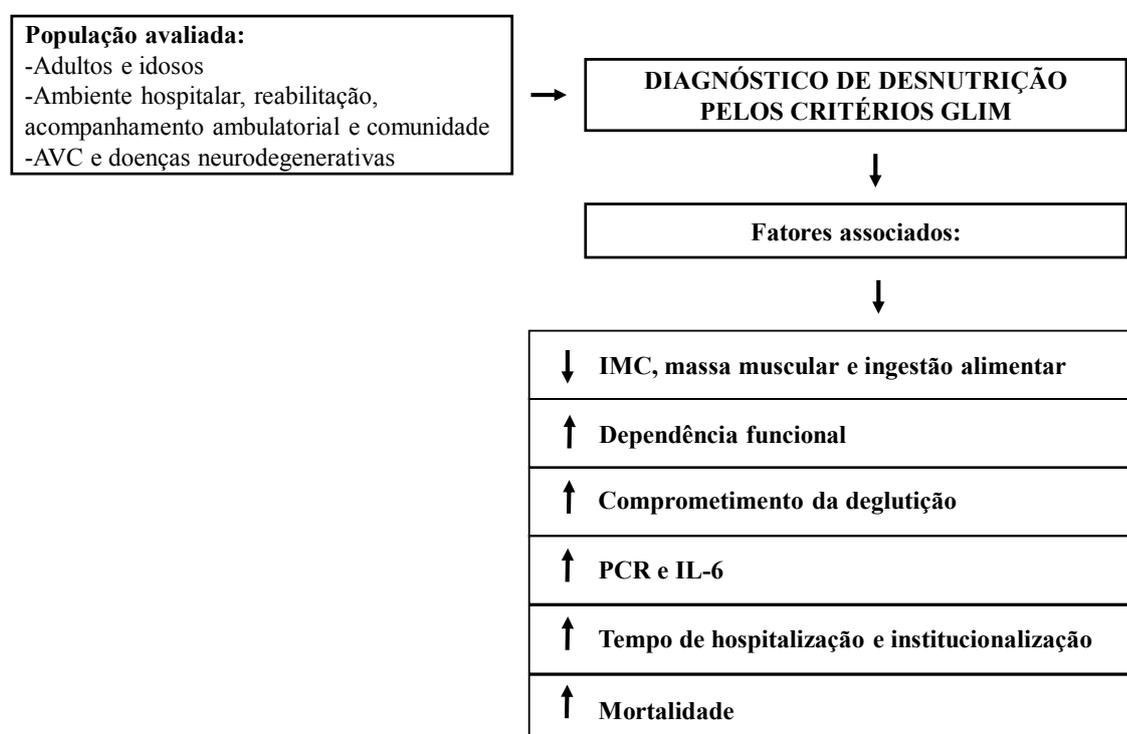
Em relação à ingestão energética e gasto energético, foi observado que o grupo com desnutrição pelos critérios GLIM ($n = 21$) apresentava maior gasto energético de repouso (19,8 kcal/kg/dia vs. 17,1 kcal/kg/dia, $p = 0,002$) e maior gasto energético total (28,4 kcal/kg/dia vs. 24,4 kcal/kg/dia, $p = 0,002$), avaliado por calorimetria indireta, em comparação ao grupo sem desnutrição, em estudo de coorte com 79 idosos hospitalizados em unidade geriátrica. O grupo com desnutrição apresentou valores menores tanto pelo IMC (20 kg/m² vs. 26 kg/m², $p < 0,001$) como pelos critérios da ASMI (6,7 kg/m² vs. 8,3 kg/m², $p < 0,001$), mas sem diferença estatística em relação à ingestão calórica, que foi avaliada pelo método de recordatório alimentar de 3 dias (34,6 kcal/kg/dia vs. 30,7 kcal/kg/dia, $p = 0,094$). No seguimento de 1 ano, a desnutrição foi fator independente associado com a mortalidade (OR 7,29; IC 95% 1,87 - 28,4; $p = 0,004$) (ALLEPAERTS *et al.*, 2020).

Idosos em acompanhamento ambulatorial e desnutrição classificada como moderada ou grave pelo GLIM ($n = 82$) também apresentaram menor mediana de ingestão energética, obtida por recordatório de 24 horas de um dia, em relação aos idosos sem desnutrição pelos critérios GLIM ($n = 170$) (1026,1 kcal vs. 864,2 kcal vs. 775,5 kcal, $p < 0,001$). Para a mediana da ingestão de proteínas, foi observada diferença significativa apenas entre o grupo com desnutrição moderada e o grupo sem desnutrição (35,0 gramas vs. 42,5 gramas, $p < 0,001$). Adicionalmente, os grupos com desnutrição moderada e grave apresentaram menor IMC (27,4 kg/m² vs. 24,2 kg/m² vs. 32,4 kg/m², $p < 0,001$) e menor FFMI (15,4 kg/m² vs. 13,2 kg/m² vs. 17,4, $p < 0,001$). Não houve diferença significativa para a mediana de PCR entre os grupos (4,3 mg/L vs. 5,1 mg/L vs. 2,8 mg/L, $p = 0,507$), porém ressalta-se que a PCR $> 5,0$ mg/L foi utilizada como critério etiológico de inflamação na composição do GLIM (OZER *et al.*, 2021).

A figura 9 apresenta as principais características das populações em que foi realizado o diagnóstico de desnutrição pelos critérios GLIM, que incluíram adultos e idosos, em ambiente

hospitalar, de reabilitação, em acompanhamento ambulatorial e na comunidade, em que os principais diagnósticos foram AVC e doenças neurodegenerativas, além de indivíduos saudáveis da comunidade. Os principais fatores associados com a desnutrição pelos critérios GLIM foram redução do IMC, da massa muscular e da ingestão alimentar, além de aumento de marcadores inflamatórios como PCR e IL-6, que são critérios do próprio instrumento. Além de redução da independência funcional, comprometimento da deglutição, aumento do tempo de hospitalização, institucionalização e da mortalidade.

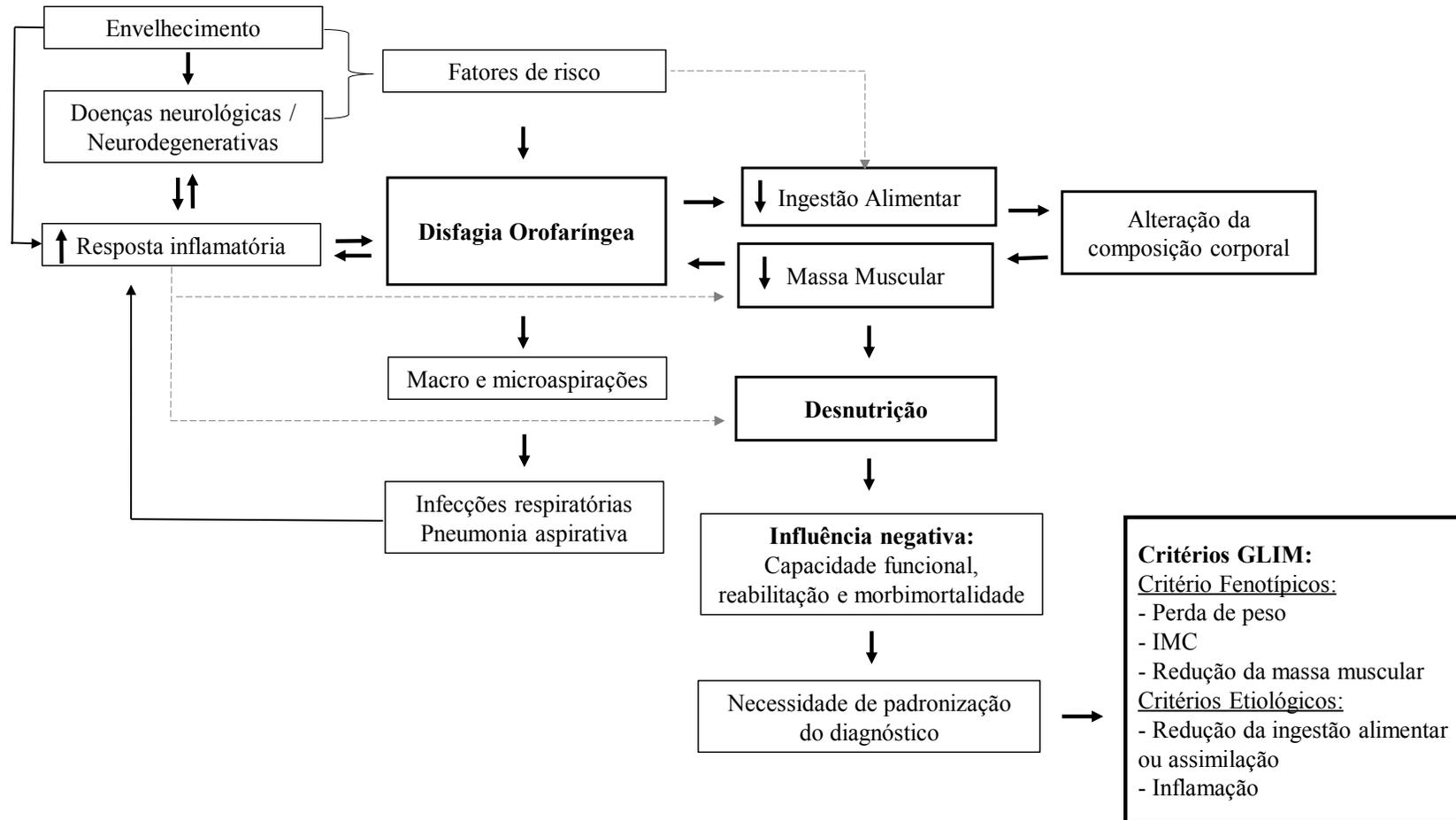
Figura 9 - Características referentes a população e fatores associados ao diagnóstico de desnutrição pela *Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM)*.



Legenda: AVC: Acidente Vascular Cerebral. IL-6: Interleucina-6. IMC: Índice de Massa Corporal. PCR: Proteína C-Reativa. Fonte: Adaptado de: SATO *et al.*, 2022; KAEGI-BRAUN *et al.*, 2022; SANCHEZ-RODRIGUEZ *et al.*, 2020b.

A figura 10 apresenta as relações entre a DO, a resposta inflamatória e a desnutrição diagnosticada pelo GLIM, que abrange em seus critérios fenotípicos e etiológicos os componentes de redução da ingestão alimentar, alteração da composição corporal e da resposta inflamatória presentes em indivíduos com DO. Do mesmo modo, a resposta inflamatória, a DO e a desnutrição se relacionam entre si de forma que a presença de uma dessas condições pode ter influência na perpetuação de uma delas.

Figura 10 – Disfagia orofaríngea e sua relação com a resposta inflamatória e a desnutrição pelos critérios da *Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM)*.



Legenda: IMC: Índice de Massa Corporal. Fonte: Adaptado de: BAIJENS *et al.*, 2016; CLAVÉ *et al.*, 2004; CEDERHOLM *et al.*, 2015; CEDERHOLM *et al.*, 2019.

O quadro 5 apresenta as diferenças na composição dos critérios fenotípicos para diagnóstico de desnutrição pelos critérios GLIM. Pode-se observar que dos 13 estudos apresentados, todos utilizaram o critério de redução do IMC, diferindo os pontos de corte principalmente em estudos com população de origem asiática em relação à ocidental. Em um estudo a perda de peso não foi avaliada. A redução de massa muscular foi acessada por diferentes técnicas (medidas antropométricas, bioimpedância elétrica, DXA e força de preensão palmar) nos estudos.

Quadro 5: Composição dos critérios fenotípicos para diagnóstico de desnutrição pela *Global Leadership Initiative on Malnutrition* (GLIM).

Critérios Fenotípicos	Kaegi-Braun <i>et al.</i> (2022)	Sato <i>et al.</i> (2022)	Borda <i>et al.</i> (2022)	Fernandez <i>et al.</i> (2021)	Nozoe <i>et al.</i> (2021)	Ohta <i>et al.</i> (2022)	Ozer <i>et al.</i> (2021)	Shimizu <i>et al.</i> (2021)	Allepaerts <i>et al.</i> (2020)	Mello <i>et al.</i> (2020)	Sanchez-Rodrigues <i>et al.</i> (2020 ^a)	Sanchez-Rodrigues <i>et al.</i> (2020b)	Shimizu <i>et al.</i> (2019)
IMC reduzido													
< 20 kg/m ² (< 70 anos) / < 22 kg/m ² (>70 anos)	X	X	X	X			X		X	X	X	X	
< 18,5 kg/m ² (< 70 anos) / < 20 kg/m ² (> 70 anos)					X	X		X					X
Perda de peso													
> 5% (6 meses) / > 10% (> 6 meses)	X	X		X	X	X	X	X	X				X
≥ 4,5 kg no último ano											X	X	
> 5% (1 mês) / > 10% (3 meses)										X			
Redução de massa muscular													
ASMI (equações preditivas) M: < 6,70 kg/m ² / F: < 4,75 kg/m ²		X											X
ASMI (BIA) M: < 7,00 kg/m ² / F: < 5,70 kg/m ²					X			X	X				
ASMI (DXA) M: < 7 kg/m ² / F: < 5,5 kg/m ²											X	X	
FFMI (BIA/DXA) M: < 17 kg/m ² / F: < 15 kg/m ²						X	X				X	X	
CP < 31 cm				X									
FPP: M: 16 kg / F: 8 kg	X												

Legenda: ASMI: *Appendicular Skeletal Muscle Index*. BIA: *Bioelectrical Impedance Analysis*. CP: Circunferência da Panturrilha. DXA: F: Feminino. FFMI: *Fat Free Mass Index*. FPP: Força de Preensão Palmar. IMC: Índice de Massa Corporal. M: Masculino.

O quadro 6 apresenta os diferentes pontos de corte e instrumentos utilizados na composição dos critérios etiológicos para diagnóstico de desnutrição pelo GLIM. Pode-se observar que dos 13 estudos apresentados, há grande variedade na forma como a redução da ingestão alimentar é obtida, pois ocorre que existe uma variação entre a aplicação de recordatórios alimentares, resposta positiva à pergunta referente à redução da ingestão alimentar em instrumentos de triagem nutricional e história dietética. Além de se considerar a presença de sintomas do trato gastrointestinal ou que afetem a ingestão alimentar ou assimilação de nutrientes. Porém, os critérios considerados na avaliação destes sintomas não são especificados.

Adicionalmente, para o critério que se refere à inflamação, 7 dos 13 estudos referem considerar a presença de diagnóstico associado à condição inflamatória, seja aguda ou crônica, e os demais artigos, que utilizam marcadores da resposta inflamatória, como a IL-6 e a PCR, apresentam divergências em relação aos pontos de corte.

Quadro 6: Composição dos critérios etiológicos para diagnóstico de desnutrição pela *Global Leadership Initiative on Malnutrition* (GLIM).

Crítérios Etiológicos	Kaegi-Braun et al. (2022)	Sato et al. (2022)	Borda et al. (2022)	Fernandez et al. (2021)	Nozoe et al. (2021)	Ohta et al. (2022)	Ozer et al. (2021)	Shimizu et al. (2021)	Allepaerts et al. (2020)	Mello et al. (2020)	Sanchez-Rodrigues et al. (2020^a)	Sanchez-Rodrigues et al. (2020b)	Shimizu et al. (2019)
Redução da Ingestão Alimentar ou Assimilação													
Resposta positiva em instrumento de triagem						X	X				X	X	
Recordatórios alimentares	X				X								X
História dietética				X									
Presença de sintomas de impacto nutricional	X						X	X	X		X	X	X
Não especificado		X							X				
Inflamação													
Presença de diagnóstico associado à condição inflamatória		X	X	X	X			X	X				X
IGF-1 (M: ≤ 88 ng/ml/ F: ≤ 82 ng/ml)											X	X	
IL-6 (M: > 3,84 pg/ml / F: > 2,99 pg/ml)											X	X	
PCR > 5 mg/L				X			X						
PCR > 10 mg/L	X					X							

Legenda: F: Feminino. IGF-1: *Insulin-like growth factor-1*. IL-6: Interleucina-6. M: Masculino. PCR: Proteína C-reativa.

O quadro 7 apresenta um compilado dos estudos que utilizam os critérios GLIM para diagnóstico de desnutrição em adultos e idosos com DO e em condições clínicas que representam fatores de risco para DO, como doenças neurológicas e neurodegenerativas e o envelhecimento. Pode-se observar que a prevalência de desnutrição pelos critérios GLIM variou entre 23,2% a 82,2%, a depender da população estudada e da combinação dos critérios considerados na definição da desnutrição pelo GLIM.

A desnutrição pelo GLIM foi associada à redução da massa muscular e do IMC, menor ingestão alimentar e níveis elevados de marcadores inflamatórios, além de maior dependência funcional, comprometimento da deglutição, maior tempo de hospitalização e maior mortalidade.

Quadro 7: Estudos de diagnóstico de desnutrição pelos critérios da *Global Leadership Initiative on Malnutrition* (GLIM) (continua).

Autor/ Local	Desenho do estudo	População	Categorização	Parâmetros Avaliados	Principais Resultados
Kaegi-Braun <i>et al.</i> (2022) Suíça	Análise secundária de ensaio clínico (EFFORT)	Adultos (idade ≥ 18 anos) hospitalizados e com risco nutricional n = 1917	<u>Desnutrição:</u> n = 1.181, F: 47,3% Idade ¹ : 72,6 \pm 13,9 anos <u>Sem desnutrição:</u> n = 736, F: 48,1% Idade ¹ : 72,1 \pm 14,2 anos	-GLIM -Índice de Barthel -PCR (mg/L)	-61,6% apresentaram desnutrição pelos critérios GLIM. - < IMC (23,6 kg/m ² vs. 26,4 kg/m ² , $p < 0,001$) e > proporção de participantes com PCR ≥ 10 mg/L (80,1% vs. 58,4%, $p < 0,001$) no grupo com desnutrição. -PCR ≥ 10 mg/L como componente do GLIM foi associado com desfecho clínico adverso em 30 dias (OR 1,9; IC 95% 1,45 – 2,51; $p < 0,001$), mortalidade por todas as causas em 30 dias (OR 3,16; IC 95% 1,88 – 5,33; $p < 0,001$), declínio da funcionalidade $\geq 10\%$ pelo Índice de Barthel (OR 2,22; IC 95% 1,50 – 3,28; $p < 0,001$), mortalidade em 180 dias (OR 2,61; IC 95% 1,90 – 3,57; $p < 0,001$) e mortalidade em 5 anos (OR 1,90; IC 95% 1,48 – 2,45; $p < 0,001$).
Sato <i>et al.</i> (2022) Japão	Observacional retrospectivo	Idosos (idade ≥ 65 anos) em reabilitação após AVC n = 183	<u>Desnutrição:</u> n = 79, F: 54,4% Idade ¹ : 81,6 \pm 7,4 anos <u>Sem desnutrição:</u> n = 104, F: 35,6% Idade ¹ : 78,2 \pm 7,3 anos	-Controle do tronco -FIM -GLIM	-Prevalência de 43% desnutrição pelo GLIM. -Desnutrição associada com > idade (81,6 anos vs. 78,2 anos, $p = 0,003$), < IMC (22,0 kg/m ² vs. 24,2 kg/m ² , $p < 0,001$), < pontuação na escala FIM. (49,0 pontos vs. 65,7 pontos, $p < 0,001$), e < controle do tronco (7,7 pontos vs. 11,9 pontos, $p < 0,001$). -Na alta, os participantes desnutridos mantiveram < pontuação na escala FIM (74,4 pontos vs. 97,2 pontos, $p < 0,001$) e < controle do tronco (8,0 pontos vs. 13,3 pontos, $p < 0,001$).
Borda <i>et al.</i> (2022) Noruega	Coorte	Idosos com diagnóstico de demência n = 65	<u>Alzheimer:</u> n = 45, F: 75,6% Idade ¹ : 76,6 \pm 7,0 anos <u>Demência com corpos de Lewy:</u> n = 20, F: 20% Idade ¹ : 75,6 \pm 6,1 anos	-GLIM -RM: Massa muscular e gordura intramuscular da língua	- 23,7% de desnutrição no início do acompanhamento. -A desnutrição pelos critérios GLIM foi associada com < volume muscular (OR 0,60; SE 0,20; $p = 0,01$) e > concentração de gordura muscular na língua (OR 3,31; SE 0,46, $p = 0,01$). - < massa muscular da língua foi inversamente associada com > gordura intramuscular. -Excluídos os participantes com desnutrição no início, a massa muscular da língua se manteve significativa para predizer a ocorrência de desnutrição em 5 anos (OR 0,63; SE 0,21, $p = 0,027$).

Legenda: ¹Média. ²Mediana. AVC: Acidente Vascular Cerebral. EFFORT: *Effect of Early Nutritional Support on Frailty, Functional Outcomes, and Recovery of Malnourished Medical Inpatients Trial*. F: feminino. FIM: *Functional Independence Measure*. IC: Intervalo de Confiança. IMC: Índice de Massa Corporal. N: Número. OR: *Odds Ratio*. PCR: Proteína C-Reativa. RM: Ressonância Magnética. SE: *Standard Error*.

Quadro 7: Estudos de diagnóstico de desnutrição pelos critérios da *Global Leadership Initiative on Malnutrition* (GLIM) (continuação).

Autor/ Local	Desenho do estudo	População	Categorização	Parâmetros Avaliados	Principais Resultados
Fernandez <i>et al.</i> (2021) Brasil	Coorte	Idosos (idade ≥ 65 anos) admitidos na emergência n = 165	<u>Bem nutrido:</u> n = 82, F: 18,8% Idade ² : 73 [65 – 85] anos <u>Desnutrido:</u> n = 83, F: 21,2% Idade ² : 73 [65 – 102] anos	-GLIM -Mortalidade em 1 ano -PCR mg/L	-Prevalência de desnutrição moderada foi de 21,2% e grave de 29,1%. -Mediana de PCR ^{>} no grupo desnutrido, porém sem diferença significativa (36,6 mg/L vs. 15,2 mg/L). Em análise ajustada, o aumento da PCR no grupo com desnutrição foi associado com $>$ tempo de internação (OR 2,71; IC 95% 1,13 – 6,49; $p = 0,024$). -Desnutrição grave foi associada com mortalidade em 1 ano (HR 4,23; IC 95% 1,2 – 4,89; $p = 0,02$). -Combinação de PCR > 5 mg/L com perda de peso não intencional (OR 2,31; IC 95% 1,06 – 5,03; $p = 0,035$) e de PCR > 5 mg/L com baixo IMC (OR 2,94; IC 95% 1,15 – 7,55; $p = 0,024$) para diagnóstico de desnutrição foram significativamente associados com maior tempo de internação.
Nozoe <i>et al.</i> (2021) Japão	Longitudinal	Adultos (idade ≥ 20 anos) com AVC n = 115	<u>Desnutrição (GLIM):</u> n = 33, F: 36% Idade ² : 74 [13] anos <u>Sem desnutrição:</u> n = 82, F: 33% Idade ² : 71 [16] anos	-ESPEN -GLIM -FIM	-Desnutrição pelos critérios GLIM $>$ pelos critérios ESPEN (28,7% vs. 16,5%). Grupo com desnutrição pelo GLIM tinham $>$ prevalência de AVC hemorrágico e AVC prévio ($p < 0,01$). -Na alta, desnutrição pelo GLIM apresentou $<$ IMC, $>$ perda de peso, $<$ pontuação na escala FIM e $>$ tempo de hospitalização ($p < 0,01$) em relação ao grupo sem desnutrição. -Desnutrição por ambos os critérios foi associada negativamente à dependência funcional pela escala FIM (GLIM: $\beta -0,238$; $p < 0,001$; ESPEN: $\beta -0,118$; $p = 0,04$), e apenas desnutrição pelo GLIM foi associada com menor alta para casa (OR 0,08; IC 95% 0,01 – 0,69; $p = 0,02$).
Ohta <i>et al.</i> (2022) Suíça	Transversal	Idosos (idade ≥ 70 anos) hospitalizados n = 60	<u>Total:</u> n = 60, F: 63,3% Idade ² : 82 [11,0] anos	-GLIM -Hipofunção oral -MNA-SF	- 18,3% de desnutrição moderada e 28,3% de desnutrição grave pelos critérios GLIM. - 18,3% com desnutrição pela MNA-SF e 50,0% em risco de desnutrição. - Hipofunção oral não foi associada com a desnutrição pelo GLIM, porém foi associada com risco de desnutrição pela MNA-SF ($p = 0,284$).

Legenda: ¹Média. ²Mediana. AVC: Acidente Vascular Cerebral. ESPEN: *European Society of Clinical Nutrition and Metabolism*. F: feminino. FIM: *Functional Independence Measure*. HR: *Hazard Ratio*. IC: Intervalo de Confiança. IMC: Índice de Massa Corporal. MNA-SF: *Mini Nutritional Assessment Short Form*. N: Número. OR: *Odds Ratio*. PCR: Proteína C-Reativa.

Quadro 7: Estudos de diagnóstico de desnutrição pelos critérios da *Global Leadership Initiative on Malnutrition* (GLIM) (continuação).

Autor/ Local	Desenho do estudo	População	Categorização	Parâmetros Avaliados	Principais Resultados
Ozer <i>et al.</i> (2021) Turquia	Transversal	Idosos atendidos em ambulatório n = 252	<u>Bem nutrido:</u> n = 170, F: 58,2% Idade ² : 66 [60 – 85] anos <u>Desnutrição moderada:</u> n = 58, F: 65,5% Idade ² : 70 [60 – 86] anos <u>Desnutrição grave:</u> n = 24, F: 70,8% Idade ² : 70 [60 – 86] anos	-BIA -GLIM -PCR (mg/L) -Recordatório de 24 horas	-Grupos com desnutrição moderada e grave apresentaram < IMC (27,4 kg/m ² vs. 24,2 kg/m ² vs. 32,4 kg/m ² , <i>p</i> < 0,001) e < FFMI (15,4 kg/m ² vs. 13,2 kg/m ² vs. 17,4 kg/m ² , <i>p</i> < 0,001) em relação ao grupo bem nutrido, porém mediana de PCR não diferiu entre os grupos (4,3 mg/L vs. 5,1 mg/L vs. 2,8 mg/L, <i>p</i> = 0,507). -A mediana da ingestão energética avaliada pelo recordatório de 24 horas foi > no grupo bem nutrido comparado à ambos os grupos com desnutrição (1026,1 kcal vs. 864,2 kcal vs. 775,5 kcal, <i>p</i> < 0,001) e a mediana da ingestão de proteínas foi < apenas entre o grupo desnutrição moderada e bem nutrido (35,0 g vs. 42,5 g, <i>p</i> < 0,001).
Shimizu <i>et al.</i> (2021) Japão	Coorte prospectivo	Idosos (idade ≥ 65 anos) com disfagia sarcopênica. N = 146	<u>Disfagia sarcopênica provável:</u> n = 83, F: 40,4% Idade ¹ : 85,4 ± 7,3 anos <u>Disfagia sarcopênica possível:</u> n = 63, F: 65,1% Idade ¹ : 85,4 ± 7,3 anos	-Disfagia sarcopênica -GLIM	- Desnutrição pelo GLIM em 82,2% dos participantes, em que 23,6% com desnutrição moderada e 58,9% com desnutrição grave. -Disfagia sarcopênica provável foi associada com a desnutrição moderada (OR 3,30; IC 95% 1,04 – 11,00; <i>p</i> = 0,042) e grave (OR 3,66; IC 95% 1,28 – 10,46; <i>p</i> = 0,015).
Allepaerts <i>et al.</i> (2020) Bélgica	Coorte	Idosos hospitalizados em unidade geriátrica n = 79	<u>Bem nutrido:</u> n = 58, F: 77,6% Idade ¹ : 84,4 ± 5,0 anos <u>Desnutrido:</u> n = 21, F: 76,2% Idade ¹ : 86,4 ± 5,8 anos	-Calorimetria indireta -GLIM -Ingestão calórica -Mortalidade em 1 ano	-Grupo desnutrido com < IMC (20 kg/m ² vs. 26 kg/m ² , <i>p</i> < 0,001), < ASMI (6,7 kg/m ² vs. 8,3 kg/m ² , <i>p</i> < 0,001), > REE (19,8 kcal/kg/dia vs. 17,1 kcal/kg/dia, <i>p</i> = 0,002) e > TEE (28,4 kcal/kg/dia vs. 24,4 kcal/kg/dia, <i>p</i> = 0,002) avaliadas por calorimetria indireta, sem diferença para a ingestão calórica (34,6 kcal/kg/dia vs. 30,7 kcal/kg/dia, <i>p</i> = 0,094). -Desnutrição foi associada com mortalidade em 1 ano (OR 7,29, IC 95% 1,87 – 28,4, <i>p</i> = 0,004).
Mello <i>et al.</i> (2020) Bélgica	Longitudinal	Idosos (idade ≥ 65 anos) em cuidado domiciliar. N = 6.334	Total: n = 6.334, Idade ¹ : 80,6 ± 6,9 anos	-Disfagia -GLIM	- Presença de disfagia foi o maior fator de risco para desnutrição pelo GLIM (OR 2,17; IC 95% 1,50 – 3,15; <i>p</i> < 0,001). - Incidência de desnutrição pelos critérios GLIM foi de 2,4% no seguimento de um ano.

Legenda: ¹Média. ²Mediana. ASMI: *Appendicular Skeletal Muscle Index*. BIA: *Bioelectrical Impedance Analysis*. F: feminino. IC: Intervalo de Confiança. IMC: Índice de Massa Corporal. N: Número. OR: *Odds Ratio*. PCR: Proteína C-Reativa. REE: *Resting Energy Expenditure*. TEE: *Total Energy Expenditure*.

Quadro 7: Estudos de diagnóstico de desnutrição pelos critérios da *Global Leadership Initiative on Malnutrition* (GLIM) (conclusão).

Autor/ Local	Desenho do estudo	População	Categorização	Parâmetros Avaliados	Principais Resultados
Sanchez-Rodrigues <i>et al.</i> (2020 ^a) Bélgica	Coorte prospectivo	Idosos (idade ≥ 65 anos) da comunidade n = 411	<u>Sem desnutrição:</u> n = 315, F: 53,0% Idade ¹ : 72,9 ± 5,8 anos <u>Desnutridos (GLIM):</u> n = 96, F: 64,5% Idade ¹ : 73,9 ± 6,8 anos	-ESPEN -GLIM -IL-6 (pg/MI)	-Prevalência de desnutrição foi > pelo GLIM em relação aos critérios ESPEN (23,4% vs. 7,3%). -Desnutridos pelo GLIM apresentaram < IMC (23,9 kg/m ² vs. 27,7 kg/m ² , <i>p</i> < 0,001), < FFMI (15,2 kg/m ² vs. 17,7 kg/m ² , <i>p</i> < 0,001), < ASMI (6,03 kg/m ² vs. 7,18 kg/m ² , <i>p</i> < 0,001) e > IL-6 (3,16 pg/MI vs. 1,46 pg/MI, <i>p</i> = 0,01) em relação ao grupo sem desnutrição. -Desnutrição foi associada com mortalidade em 4 anos pelos critérios GLIM (HR 4,41; IC 95% 2,17 – 8,97; <i>p</i> < 0,05) e pelos critérios ESPEN (HR 2,76; IC 95% 1,16 – 6,58; <i>p</i> < 0,05).
Sanchez-Rodrigues <i>et al.</i> (2020 ^b) Bélgica	Coorte	Idosos (≥ 65 anos) da comunidade n = 373	<u>Total:</u> n = 373, F: 56% Idade ¹ : 73,1 ± 5,9 anos	-GLIM -MNA-SF -Mortalidade em 5 anos	-Prevalência de desnutrição pelo GLIM de 24,4%. -Risco de mortalidade em 5 anos foi > para os desnutridos (HR 3,38; IC 95% 1,89 – 6,04; <i>p</i> < 0,05), mesmo após análise ajustada. - < prevalência de desnutrição quando excluída a redução de massa muscular como critério fenotípico (13,9%) e < associação com mortalidade em 5 anos.
Shimizu <i>et al.</i> (2019) Japão	Coorte retrospectivo	Idosos (≥ 65 anos) com DO em reabilitação após AVC n = 188	<u>Desnutridos:</u> n = 122, F: 36,9% Idade ¹ : 79,9 ± 7,6 anos <u>Não-desnutridos:</u> n = 66, F: 4,8% Idade ¹ : 77,2 ± 7,6 anos	-FIM -GLIM -IDDSI-FDS	-65% eram desnutridos na admissão pelos critérios GLIM. -A desnutrição na admissão foi associada com > dependência funcional pela escala FIM e > alteração de deglutição pela IDDSI-FDS. -Na alta hospitalar, a desnutrição foi associada com < pontuação da IDDSI-FDS, que indica < capacidade de reabilitação da deglutição.

Legenda: ¹Média. ²Mediana. ASMI: *Appendicular Skeletal Muscle Index*. AVC: Acidente Vascular Cerebral. DO: Disfagia Orofaringea. ESPEN: *European Society of Clinical Nutrition and Metabolism* F: feminino. FFMI: *Fat Free Mass Index*. FIM: *Functional Independence Measure*. HR: *Hazzard Ratio*. IC: Intervalo de Confiança. IDDSI-FDS: *International Dysphagia Diet Standardization Initiative Functional Diet Scale*. IL-6: Interleucina-6. IMC: Índice de Massa Corporal. N: Número.

3 JUSTIFICATIVA

Doenças neurodegenerativas, neurológicas, câncer e o envelhecimento são responsáveis por elevadas taxas de DO, condições essas associadas a alterações da ingestão alimentar e da composição corporal, bem como, alterações na resposta inflamatória (FRANCESCHI *et al.*, 2018; ORTEGA; MARTÍN; CLAVÉ, 2017).

Em doenças crônicas, a resposta inflamatória de baixo ou moderado grau se mantém conforme sua progressão e severidade, o que provoca uma resposta metabólica capaz de conduzir a um estado de desnutrição subaguda e afetar a composição corporal, a funcionalidade e o prognóstico do indivíduo (CEDERHOLM *et al.*, 2017; JENSEN *et al.*, 2010).

Quando associada à doença, a desnutrição pode se apresentar na forma de redução da ingestão alimentar e aumento da resposta inflamatória, que contribuem tanto para a perpetuação da anorexia e redução da ingestão alimentar, como para o aumento do catabolismo muscular e alterações do gasto energético (CEDERHOLM *et al.*, 2017).

A redução de massa muscular, presente em doenças crônicas pode estar associada à resposta inflamatória de baixo ou moderado grau, conforme evidenciado em revisão sistemática e meta-análise realizada por Tuttle, Thang e Maier (2020), em que o aumento de marcadores pró-inflamatórios IL-6, PCR e TNF- α foram associados a menor massa muscular em adultos e idosos.

Atualmente, a identificação e determinação da prevalência de desnutrição, bem como a comparação e avaliação da eficácia de estratégias de terapia nutricional que sejam aceitas globalmente são dificultadas pela falta de critérios estabelecidos para o diagnóstico da desnutrição. Ainda, o aumento da prevalência de sobrepeso e obesidade, avaliados pelo IMC, pode mascarar a evidência da perda de peso e/ou de massa muscular associada à doença (CEDERHOLM *et al.*, 2015).

Em indivíduos com DO, em que a desnutrição é considerada uma das principais complicações associadas, a prevalência de desnutrição varia de acordo com o método diagnóstico utilizado, em que o IMC foi considerado o principal componente da avaliação nutricional em revisão de escopo da literatura (UESHIMA *et al.*, 2021).

Porém, a desnutrição não está associada apenas ao baixo peso, e pode inclusive estar presente em indivíduos com obesidade pelo IMC. Desta forma, é necessária uma avaliação abrangente do estado nutricional, que inclua não apenas o peso corporal, mas também a quantidade da massa muscular, a ingestão alimentar e o impacto da doença de base e a presença

de inflamação (aguda e/ou crônica), para o diagnóstico de desnutrição (CEDERHOLM *et al.*, 2019).

Desta forma foram propostos os critérios da *Global Leadership Initiative on Malnutrition* (GLIM), como um consenso global, com o objetivo de padronizar o diagnóstico de desnutrição e realizar a comparação dos dados de diagnóstico e de intervenções nutricionais realizadas em diferentes doenças e/ou populações (CEDERHOLM *et al.*, 2019).

A utilização dos critérios GLIM para o diagnóstico de desnutrição na DO foi ainda endossado, após revisão de escopo da literatura dos principais métodos utilizados para a avaliação do estado nutricional em indivíduos com DO, uma vez que os critérios GLIM englobam os aspectos mais utilizados nos artigos avaliados (UESHIMA *et al.*, 2021). Adicionalmente, a DO é um sintoma de impacto nutricional que deve ser considerado como critério etiológico do GLIM e pode estar associado à desnutrição com ou sem presença de doença aguda ou crônica (BAIJENS *et al.*, 2016; CEDERHOLM *et al.*, 2019).

A desnutrição quando associada a redução da massa muscular, pode influenciar negativamente a funcionalidade e a reabilitação da deglutição. E ainda, a resposta inflamatória também pode apresentar-se alterada na DO e na desnutrição. Assim, estudos têm considerado que utilizar os critérios GLIM para o diagnóstico de desnutrição em indivíduos com DO pode conseguir abranger os componentes de redução da ingestão alimentar, alteração da composição corporal e da resposta inflamatória presentes em seus critérios fenotípicos e etiológicos.

Portanto, indivíduos com DO podem apresentar alterações na resposta inflamatória quando com diagnóstico de desnutrição pelos critérios GLIM. Além disso, é evidente pelo levantamento científico realizado a ausência de estudos que avaliem essa relação na DO. Assim esta pesquisa torna-se inovadora por contribuir com tal relação.

A pesquisa foi desenvolvida a partir da pergunta de partida: Qual é a relação da resposta inflamatória e a desnutrição avaliada pelos critérios GLIM em adultos e idosos com disfagia orofaríngea (DO)?

4 HIPÓTESE

A partir das informações apresentadas no referencial teórico as hipóteses foram construídas para serem aceitas ou rejeitadas:

H_{nula} = Não há relação da resposta inflamatória (NOx, MPO, IL-1 β , IL-6, IL-8 e IL-10) com a desnutrição pelos critérios GLIM em adultos e idosos com disfagia orofaríngea.

$H_{alternativa}$ = Há relação da resposta inflamatória (NOx, MPO, IL-1 β , IL-6, IL-8 e IL-10) com a desnutrição pelos critérios GLIM em adultos e idosos com disfagia orofaríngea.

5 OBJETIVO

5.1 OBJETIVO GERAL

Relacionar a resposta inflamatória [Metabólitos do Oxido Nítrico (NO_x), Mieloperoxidase (MPO), Interleucinas (IL-1 β , IL-6, IL-8 e IL-10)] com a desnutrição, avaliada pelos critérios da *Global Leadership Initiative on Malnutrition* (GLIM) em adultos e idosos com DO.

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar o estado nutricional pelos seguintes critérios: Índice de Massa Corporal (IMC), composição corporal por Absorciometria Radiológica de Dupla Energia - DXA (Do inglês: *Dual-Energy X-ray absorptiometry*) e ingestão alimentar por meio do Questionário de Frequência Alimentar (QFA);
- Avaliar a deglutição por meio de avaliação clínica e pelo método de videofluoroscopia;
- Classificar os achados da avaliação da deglutição pela via oral de ingestão alimentar em níveis pela *Functional Oral Intake Scale* (FOIS), a deglutição pela Escala de Severidade da Deglutição e pela Escala de Penetração e Aspiração laríngea;
- Avaliar a capacidade funcional pela *Functional Independence Measure* (FIM);
- Avaliar os níveis séricos de marcadores inflamatórios (NO_x, MPO, PCR, IL-1 β , IL-6, IL-8 e IL-10);
- Diagnosticar a desnutrição pela *Global Leadership Initiative on Malnutrition* (GLIM);
- Avaliar fatores associados à desnutrição pelos critérios GLIM.

6 METODOLOGIA

6.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo transversal realizado no Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina (HU/UFSC), denominado Professor Polydoro Ernani de São Thiago, localizado em Florianópolis, SC, com adultos e idosos submetidos à avaliação da deglutição por videofluoroscopia. A coleta de dados ocorreu entre abril/2014 e dezembro/2018.

6.2 ASPECTOS ÉTICOS

Para a realização deste estudo foram observados os princípios éticos dispostos na Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (BRASIL, 2012), que regulamenta a pesquisa com seres humanos no Brasil.

Este estudo é um subprojeto do projeto intitulado: “Deglutição e suas implicações no estado nutricional e marcadores inflamatórios”, submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina (CEPSH) (CAAE: 24862813.8.0000.0121) e cadastrado na plataforma Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (RBR-2FBQP5 e UTN: U1111-1161-5468) (ANEXO A).

Os participantes foram informados sobre os procedimentos da pesquisa, a confidencialidade de seus dados, e a devolutiva dos resultados, com a orientação nutricional e fonoaudiológica. Foram informados ainda que a recusa não implicaria em prejuízos ao seu atendimento junto ao HU/UFSC. Todos assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), antes do início da coleta (APÊNDICE A).

6.3 PARTICIPANTES

A seleção dos participantes foi realizada após o encaminhamento para realização do exame da videofluoroscopia, com a indicação de queixa ou suspeita de alterações na deglutição. Os encaminhamentos se originaram da equipe médica dos: serviços de internação e/ou de ambulatórios de otorrinolaringologia do HU/UFSC, e ainda de serviços de saúde externos ao HU/UFSC.

Foram incluídos no estudo os participantes, adultos com idade ≥ 19 anos e < 60 anos, e idosos com idade ≥ 60 anos (WHO, 1995) de ambos os sexos.

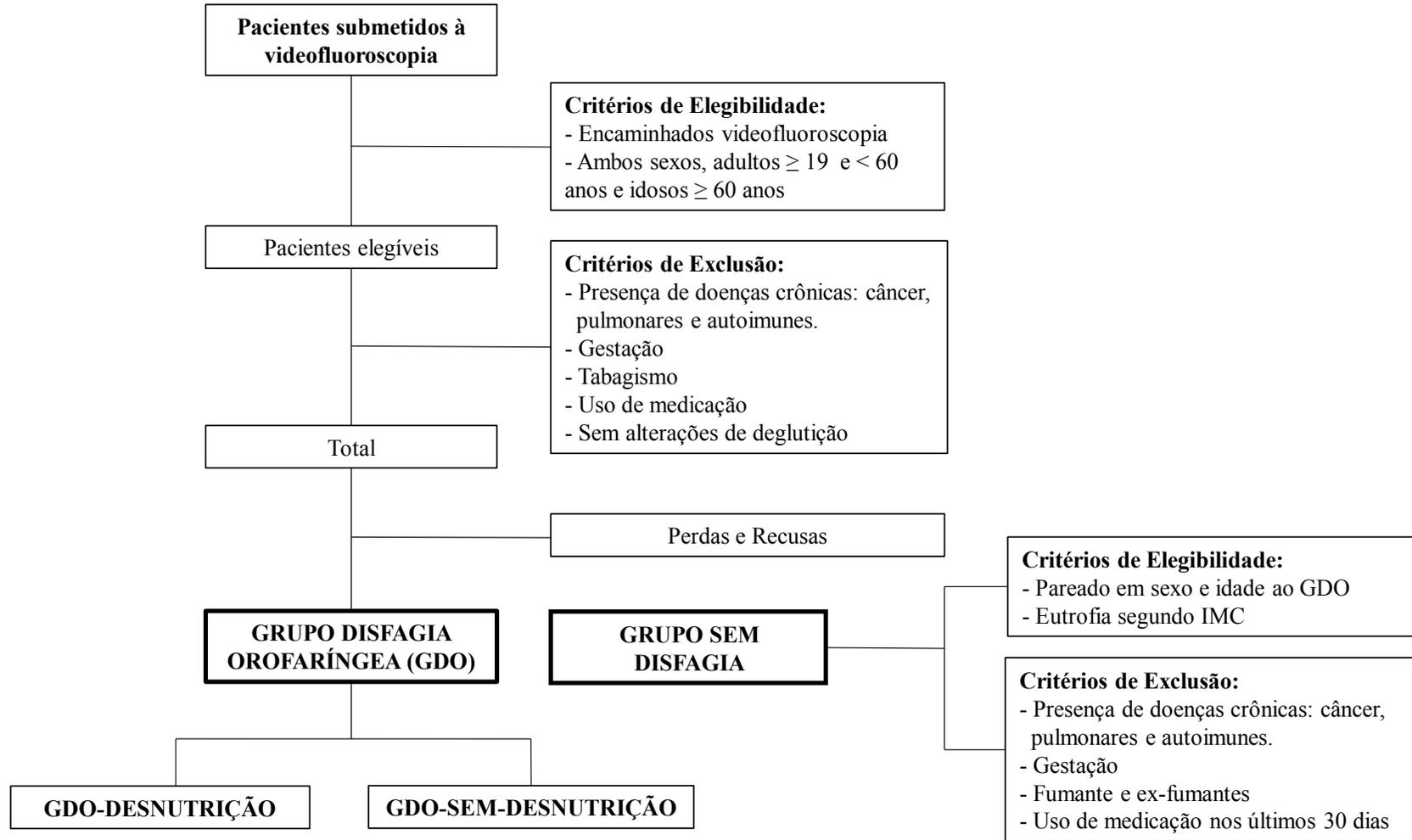
A amostra foi composta pelos grupos: Grupo Disfagia Orofaríngea (GDO) e Grupo Sem Disfagia (G-Sem-Disfagia). O GDO foi distribuído em dois grupos conforme o diagnóstico de desnutrição pelos critérios GLIM: Grupo Disfagia Orofaríngea - Desnutrição (GDO-Desnutrição) (apresentaram pelo menos 1 critério fenotípico e 1 critério etiológico pela GLIM) e Grupo Disfagia Orofaríngea - Sem Desnutrição (GDO-Sem-Desnutrição) (não apresentaram critério fenotípico e etiológico pelo GLIM). O G-Sem-Disfagia foi incluído para efeito comparativo dos valores dos marcadores inflamatórios avaliados: NOx, MPO, PCR, IL-1 β , IL-6, IL-8 e IL-10, que até o presente momento não têm valor de referência estabelecidos pela literatura.

Para o GDO os critérios de inclusão foram: ter sido encaminhado para o exame de videofluoroscopia, e após realiza-lo, a confirmação do diagnóstico de DO, segundo a Escala de Severidade da Deglutição (O'NEIL *et al.*, 1999); e os critérios de exclusão: ser gestante, fumante ou ex-fumante, febre e/ou edema no momento da coleta de dados; portadores de: câncer, doenças pulmonares e doenças autoimunes; estar em uso de medicamentos como: antibióticos, anti-inflamatórios não hormonais, imunossupressores, anti-histamínicos e corticoesteroides até 30 dias antes da coleta dos dados.

Os participantes do G-Sem-Disfagia eram eutróficos, segundo o IMC (WHO, 2006) e pareados ao GDO em relação ao sexo e a idade. A seleção foi aleatória na comunidade acadêmica da UFSC, por meio de divulgação pessoal, digital e impressa, e ainda, em centros de saúde e centros comunitários. Foram excluídos aqueles que eram portadores de doenças: pulmonares, cardiovasculares, degenerativas, neurológicas, reumáticas, câncer, diabetes mellitus, com sintomas de refluxo gastroesofágico, e ainda gestantes, mulheres no período menstrual, fumantes e ex-fumantes. Além disso, os participantes não poderiam ter consumido medicamentos até 30 dias antes da coleta de dados e nem suplemento vitamínico (até 90 dias anteriores à coleta).

Os critérios de inclusão e exclusão, e a composição amostral estão na Figura 11.

Figura 11: Fluxograma da distribuição dos grupos Disfagia Orofaríngea (GDO) e Grupo Sem Disfagia.



Fonte: A autora (2022). GDO-Desnutrição: Apresenta pelo menos 1 critério fenotípico e 1 critério etiológico do GLIM. GDO-Sem-Desnutrição: Não apresenta critério fenotípico e critério etiológico do GLIM. IMC: Índice de Massa Corporal.

6.3.1 Cálculo da Amostra

O cálculo amostral foi realizado baseado na PCR porque este marcador foi incluído no GLIM como um dos seus critérios etiológicos. O poder do teste foi determinado pelo programa G*Power[®] versão 3.1.9.7, utilizado para o cálculo amostral, e considerou-se aqueles com AVC e DO, dependentes de via alternativa de alimentação ou com alimentação via oral (AOYAGI *et al.*, 2021). A diferença de médias entre grupos foi igual a $1,8 \text{ mg/L} \pm 3,0 \text{ mg/L}$ para PCR, poder do teste de 80%, com intervalo de confiança de 95%, a razão 1:1 entre os grupos e 10% para perdas e recusas. Assim, a amostra para o GDO deveria ser composta por 55 indivíduos.

6.4 PROTOCOLO DE COLETAS DE DADOS

Após a avaliação da deglutição por videofluoroscopia foi observado se o participante atendia aos critérios de inclusão e a seguir foram convidados para participar do estudo. Os dados foram coletados por meio da avaliação presencial, entrevistas e consulta a prontuários médicos e fonoaudiológicos.

A coleta da amostra de sangue, para avaliação dos marcadores inflamatórios, foi realizada antes da avaliação clínica da deglutição. Em seguida foram coletados: dados da ingestão alimentar com a aplicação do QFA, dados antropométricos (peso e altura) e da composição corporal por meio do DXA.

Foi desenvolvida uma ficha de coleta de dados (APÊNDICE B) para as variáveis de identificação (nome, sexo, idade, raça, tipo de acompanhamento e datas dos procedimentos), histórico clínico (motivo do encaminhamento, comorbidades prévias e uso de medicamentos), e foram incluídos os dados da avaliação antropométrica e da composição corporal, os valores dos marcadores bioquímicos e os dados referentes à ingestão alimentar.

Os critérios utilizados para realização do QFA (ANEXO B), a avaliação da deglutição por videofluoroscopia (ANEXO C), a Avaliação da Segurança de Deglutição (ASED) (ANEXO D), e a medida FIM (ANEXO E) foram registrados conforme os protocolos de Henn *et al.* (2010), Furkim *et al.* (2014a) e Granger *et al.* (1986), respectivamente.

Para as determinações bioquímicas, foram coletadas amostras biológicas de sangue por profissionais da área da enfermagem treinados no Laboratório de Análises Clínicas do HU/UFSC.

O G-Sem-Disfagia foi avaliado pela avaliação clínica da deglutição por fonoaudiólogo

treinado, para confirmar a ausência de sinais clínicos de DO, e sem indicação médica para a realização do exame de videofluoroscopia. Portanto o G-Sem-Disfagia foi avaliado apenas para a definição de parâmetros dos valores de marcadores de resposta inflamatória, já que estes parâmetros não têm ainda pontos de corte definidos na literatura como referência.

6.5 AVALIAÇÃO NUTRICIONAL

A avaliação antropométrica foi realizada no Laboratório de Antropometria do Centro de Ciências da Saúde da UFSC, por profissionais treinados e em equipamentos calibrados, seguindo as orientações de aferição conforme preconizado pelo fabricante e pela WHO (1995).

6.5.1 Índice de massa corporal

O IMC foi calculado a partir das medidas de peso e altura, apresentado pela relação entre o peso em quilogramas (kg) e a altura em metros quadrados (m²). O diagnóstico do estado nutricional foi realizado por meio da classificação definida pela WHO (2006), em que o excesso de peso foi considerado quando $IMC \geq 25,00 \text{ kg/m}^2$.

O peso foi aferido por meio da balança Marte[®] (Marte Balanças e Aparelhos de Precisão Ltda., Santa Rita do Sapucaí, Minas Gerais, Brasil), modelo LC200-PP, com capacidade máxima de 199,95 kg e sensibilidade de 50 g. O indivíduo foi orientado a permanecer descalço ou com meias finas e roupas leves, em pé, parado, no centro da plataforma, com o peso do corpo distribuído de forma uniforme entre os pés. O peso foi quantificado em quilos (kg) e gramas (g), com precisão de 100 g.

Os participantes que não deambulavam, tiveram o peso estimado por equações que considerou a altura do joelho (AJ), e a circunferência do braço (CB) propostas por Chumlea *et al.* (1988) (Quadro 8). Na perna esquerda foi aferida a AJ na posição de formato em ângulo de 90° com o joelho e o tornozelo, e com o indivíduo na posição supina (CHUMLEA; ROCHE; MUKHERJEE, 1987). A CB foi aferida após localização do ponto médio entre o acrômio e o olecrano com o braço flexionado a 90°. Após a localização do ponto, o braço foi posicionado estendido ao longo do corpo e contornado com uma fita métrica flexível no ponto marcado de forma a evitar a compressão da pele ou folga (WHO, 1995).

Quadro 8: Fórmulas para cálculo do peso estimado para adultos e idosos segundo a altura do joelho (AJ) e circunferência do braço (CB).

Adultos (≥ 19 e < 60 anos de idade)
Peso (branco/homem) = $(AJ \times 1,19) + (CB \times 3,21) - 86,82$
Peso (negro/homem) = $(AJ \times 1,09) + (CB \times 3,14) - 83,72$
Peso (branco/mulher) = $(AJ \times 1,01) + (CB \times 2,81) - 60,04$
Peso (negro/mulher) = $(AJ \times 1,24) + (CB \times 2,97) - 82,48$
Idosos (≥ 60 anos de idade)
Peso (branco/homem) = $(AJ \times 1,10) + (CB \times 3,07) - 75,81$
Peso (negro/homem) = $(AJ \times 0,44) + (CB \times 2,86) - 39,21$
Peso (branco/mulher) = $(AJ \times 1,09) + (CB \times 2,68) - 65,51$
Peso (negro/mulher) = $(AJ \times 1,50) + (CB \times 2,58) - 84,22$

Fonte: Chumlea *et al.* (1988).

A altura foi aferida com um estadiômetro de marca Alturaexata[®] (Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil) com escala de precisão de 0,1 cm e capacidade de 0,35 a 2,13 m. O indivíduo foi orientado a ficar descalço ou com meias finas, peso distribuído em ambos os pés, em uma superfície plana, com a cabeça posicionada de forma que a linha de visão esteja perpendicular ao corpo, com a cabeça, costas, nádegas e calcanhares encostados na tábua vertical de medida. Foi solicitada uma respiração profunda e em apneia inspiratória, a altura foi mensurada a partir do ponto mais alto da cabeça com pressão suficiente para comprimir o cabelo (WHO, 1995). Para indivíduos que por algum motivo não conseguiram permanecer na posição para aferição da medida, a altura estimada foi calculada seguindo as recomendações de Chumlea, Guo e Steinbaugh (1994) (Quadro 9).

Quadro 9: Fórmulas para cálculo da altura estimada para adultos e idosos segundo a altura do joelho (AJ).

Adultos (≥ 19 e < 60 anos de idade)
Altura (branco/homem) = $71,85 + (1,88 \times AJ)$
Altura (negro/homem) = $73,42 + (1,79 \times AJ)$
Altura (branco/mulher) = $70,25 + (1,87 \times AJ) - (0,06 \times \text{idade})$
Altura (negro/mulher) = $68,10 + (1,86 \times AJ) - (0,06 \times \text{idade})$
Idosos (≥ 60 anos de idade)
Altura (homem) = $64,19 + (2,04 \times AJ) - (0,04 \times \text{idade})$
Altura (mulher) = $84,88 + (1,83 \times AJ) - (0,24 \times \text{idade})$

Fonte: Chumlea, Guo e Steinbaugh (1994)

6.5.2 Avaliação da composição corporal por *Dual X-ray Absorciometry* (DXA)

A avaliação da composição corporal foi realizada por meio da medida de DXA, realizada por meio do equipamento Prodigy Advance[®] (General Electric, São Paulo, São Paulo,

Brasil), seguidas as recomendações do fabricante. Este equipamento trabalha com níveis muito baixos de radiação (0,4 μ gray). Previamente à utilização do equipamento foram realizadas as calibrações diárias e semanais, quando apropriadas.

Esta avaliação pelo DXA consiste em um método que mede a composição corporal em três compartimentos: a gordura corporal total, a massa livre de gordura e conteúdo mineral ósseo, por meio da emissão de raios-X com altas e baixas energias de fótons. Este método é recomendado para avaliação da composição corporal com a confirmação da redução da massa muscular no âmbito da pesquisa e da prática clínica (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2019; KURIYAN, 2018). Para realização do exame, o indivíduo permaneceu em decúbito dorsal, posicionado na área de escaneamento do equipamento, de modo que a linha sagital demarcada nessa área passasse sob o centro de alguns pontos anatômicos, como o crânio, a coluna vertebral, a pélvis e as pernas. Foi solicitado ao participante que retirasse todos os objetos de metais e acessórios, como fechos de correr, molas, brincos, botões e fivelas, que podem interferir na emissão dos feixes de Raios-X.

Os dados foram registrados na forma de percentual de gordura corporal (%GC) e da massa livre de gordura (MLG) expresso em quilogramas, por meio do software Lunar enCORE GE Healthcare, GE MEDICAL SYSTEMS LUNAR (General Electric[®], Madison, Wisconsin, USA).

6.5.3 Avaliação da ingestão alimentar

Para avaliar a ingestão alimentar, foi utilizado o QFA para uma população de que inclui adultos e idosos do Sul do Brasil, composto por 135 itens que se referem aos últimos doze meses de ingestão alimentar, proposto e validado por Henn *et al.* (2010).

Para os participantes em uso de via alternativa de alimentação total, foi realizada a análise das informações contidas nos rótulos da fórmula utilizada. E para os participantes com via alternativa de alimentação parcial, foi somado a ingestão alimentar por via oral obtida por meio do QFA. Foi considerada também a ingestão de suplementos alimentares referida pelo participante.

O QFA foi aplicado por profissional treinado. Na aplicação do QFA foi utilizado um álbum fotográfico com o objetivo do participante identificar corretamente o tamanho das porções referidas em medidas caseiras (GALEAZZI *et al.*, 1996), as quais foram convertidas em gramas com auxílio de uma tabela de medidas caseiras (PINHEIRO *et al.*, 2008). O cálculo

da ingestão de energia total diária foi obtido pela média da quantidade e da frequência de cada alimento ingerido por dia, com o auxílio do programa Microsoft Office Excel 2010®

Para cálculo da composição energética dos alimentos foi utilizada a Tabela Brasileira de Composição de Alimentos (TACO) (TACO, 2011) e a tabela de alimentos *United States Department of Agriculture* (USDA) (USDA, 2017).

A ingestão alimentar de energia e de proteína foram usadas como variável de ajuste nas análises referentes à desnutrição pelos critérios GLIM.

6.6 AVALIAÇÃO FUNCIONAL DA DEGLUTIÇÃO

6.6.1 Avaliação clínica da deglutição

A avaliação clínica da deglutição foi realizada para verificar a ausência de sinais de DO no G-Sem-Disfagia e no GDO, por fonoaudiólogo capacitado, conforme o protocolo de Avaliação da Segurança da Deglutição (ASED) (FURKIM *et al.*, 2014a) (ANEXO C), que considera os seguintes critérios com o participante em repouso: o controle cervical, a respiração, o vedamento labial; a presença de sialorreia, estase de saliva em cavidade oral e de refluxo nasal; a postura de língua e da mandíbula; a oximetria e a ausculta cervical.

A deglutição espontânea foi avaliada por sinais clínicos de aspiração (tosse, voz molhada e dispneia), além de aspectos na estrutura oral como dentição e condições de higiene oral. Foram avaliados: a sensibilidade a partir do toque em regiões da face e língua, além de reflexos orais como de vômito e palatal (presença, ausência ou exacerbação); a eficiência da mobilidade, velocidade, amplitude, força e precisão da língua, lábios, bochechas e mandíbula. A avaliação da voz foi realizada por meio de tempos máximos de fonação para /a/ e relação s/z, com qualidade vocal classificada em normal, soprosa, voz molhada ou rugosa, e a intensidade vocal foi classificada em normal, reduzida ou aumentada.

Para avaliação funcional da deglutição dos alimentos, foi observada a posição e o tipo de consistências ofertadas (líquido, néctar, mel, pudim, sólido) e os utensílios que foram utilizados (copo, canudo, colher, seringa). Durante a oferta foi realizada ausculta cervical com o estetoscópio Littmann® modelo Classic II (3M do Brasil, Sumaré, São Paulo, Brasil), para verificar a presença de secreção e/ou resíduos laringotraqueais, indicativos de penetração/aspiração laríngea. O estetoscópio foi localizado na parte lateral da cartilagem cricoide, na

junção da laringe e traqueia, anterior à carótida; e a ausculta foi classificada como negativa quando normal e positiva quando alterada (TAKAHASHI; GROHER; MICHI, 1994).

Foi monitorada ainda a saturação de oxigênio periférica com o oxímetro de pulso Nonnim[®] (Plymouth, Minnessota, Estados Unidos da América). Foi considerada penetração/aspiração laríngea quando houve queda da saturação de oxigênio maior ou igual a 2% durante e logo após a deglutição (SMITH, 2000).

6.6.2 Exame de videofluoroscopia para estudo da deglutição

O exame de videofluoroscopia da deglutição foi realizado nos participantes encaminhados, pelo médico responsável, com queixas relacionadas aos distúrbios da deglutição, no setor de radiologia do HU, seguindo protocolo do Serviço de Fonoaudiologia do HU/UFSC (FURKIM *et al.*, 2014b). O exame foi realizado por fonoaudiólogo e médico radiologista treinados e foi utilizado o equipamento Precision RXi[®] (General Electric, São Paulo, SP, Brasil), com captação da imagem de resolução 1.024 x 1.024, reprodução da imagem a 15 frames por segundo. Para realizar o exame, o paciente foi posicionado a 90° na posição perfil e observado nas incidências de perfil, anteroposterior e oblíqua esquerda.

Durante o exame a saturação de oxigênio foi monitorada com oxímetro de pulso Nonnim[®] (Plymouth, Minnessota, USA). Foi utilizado contraste baritado a 66,7%, da marca Opti-Bar[®] (Alko, Taquara, RJ, Brasil), diluído em água filtrada e acrescentado espessante para obtenção das consistências (líquidas, néctar, mel, pudim e sólido). Foram ofertadas em quatro diferentes volumes: gole livre, 5 mL, 10 mL e 20 mL. As consistências foram obtidas por meio de preparo padronizado. Para a consistência líquida foram diluídos 20 mL de água e 30 mL de bário; para a consistência de néctar foi ofertado bário puro; para a consistência de mel foram diluídos 15 mL de água, 20 mL de bário e meia medida do espessante; para a consistência de pudim, foram diluídos 15 mL de água, 20 mL de bário e uma medida do espessante; e para a consistência sólida foi utilizado a bolacha cream-cracker (Isabela[®], Bento Gonçalves, RS, Brasil) embebida em bário puro ou a bolacha cream cracker picada e acrescentada ao pudim.

A ingestão por via oral foi classificada conforme a Escala Funcional de Ingestão por Via Oral (FOIS) (Do inglês: *Functional Oral Intake Scale*) (CRARY; MANN; GROHER, 2005), apresentada no quadro 10.

Quadro 10: Escala Funcional de Ingestão por Via Oral (FOIS) (Do inglês: *Functional Oral Intake Scale*).

Nível	Ingestão por Via Oral
1	Nada por via oral
2	Dependente de via alternativa e mínimas tentativas de ingestão de alimento ou líquido
3	Dependente de via alternativa com consistente ingestão via oral de alimento ou líquido
4	Via oral total de uma única consistência
5	Via oral total com múltiplas consistências, porém com necessidade de preparo especial/compensações
6	Via oral total com múltiplas consistências, sem necessidade de preparo especial/compensações, porém com restrições alimentares
7	Via oral total sem restrições

Fonte: Crary, Man e Groher (2005).

A ocorrência de penetração e aspiração laríngea foi avaliada pela escala de Penetração e Aspiração laríngea proposta por Rosenbek *et al.*, (1996) (Quadro 11).

Quadro 11: Escala de Penetração e Aspiração.

Categoria	Pontuação	Descrição
Penetração	1	Contraste não entra em via aérea
	2	Contraste entra até acima das pregas vocais, sem resíduo
	3	Contraste permanece acima de pregas vocais, com resíduo visível
	4	Contraste atinge pregas vocais, sem resíduo
	5	Contraste atinge pregas vocais, com resíduo visível
Aspiração	6	Contraste passa o nível glótico, mas não há resíduos no nível subglótico
	7	Contraste passa o nível glótico com resíduo no subglótico apesar do paciente apresentar resposta
	8	Contraste passa a glote com resíduo na subglote, mas o paciente não responde

Fonte: (ROSENBEK *et al.*, 1996).

A deglutição foi classificada pela Escala de Severidade da Deglutição (DOSS) proposta por O' Neil *et al.* (1999) (Quadro 12).

Quadro 12: Escala de Severidade da Deglutição (DOSS) (Do inglês: *Dysphagia Outcome Severity Scale*).

Dieta Via Oral Normal	
Nível 7	Deglutição normal Normal para todas as consistências e em todos os itens avaliados. Nenhuma estratégia ou tempo extra é necessário. A alimentação via oral completa é recomendada.
Nível 6	Deglutição funcional Pode estar anormal ou alterada, mas não resulta em aspiração ou redução da eficiência da deglutição, sendo possível manter adequada nutrição e hidratação por via oral. São esperadas compensações espontâneas de dificuldades leves, em pelo menos uma consistência, com ausência de sinais de risco de aspiração. A alimentação via oral completa é recomendada, mas pode ser necessário despende tempo adicional para esta tarefa.
Dieta Via Oral Modificada	
Nível 5	Disfagia orofaríngea leve Distúrbio de deglutição presente, com necessidade de orientações específicas dadas pelo fonoaudiólogo durante a deglutição. Necessidade de pequenas modificações na dieta; tosse e/ou pigarro espontâneos e eficazes; leves alterações orais com compensações adequadas.
Nível 4	Disfagia orofaríngea leve a moderada Risco de aspiração, porém reduzido com o uso de manobras e técnicas terapêuticas. Necessidade de supervisão esporádica para realização de precauções terapêuticas; sinais de aspiração e restrição de uma consistência; tosse reflexa fraca e voluntária forte. O tempo para a alimentação é significativamente aumentado e a suplementação nutricional é indicada.
Nível 3	Disfagia orofaríngea moderada Risco significativo de aspiração. Alimentação oral suplementada por via alternativa, sinais de aspiração para duas consistências. O paciente pode se alimentar de algumas consistências, utilizando técnicas específicas para minimizar o potencial de aspiração e/ou facilitar a deglutição, com necessidade de supervisão. Tosse reflexa fraca ou ausente.
Dieta Via Oral Suspensa	
Nível 2	Disfagia orofaríngea moderada a grave Tolerância de apenas uma consistência, com máxima assistência para utilização de estratégias, sinais de aspiração com necessidade de múltiplas solicitações de clareamento, aspiração de duas ou mais consistências, ausência de tosse reflexa, tosse voluntária fraca e ineficaz. Se o estado pulmonar do paciente estiver comprometido, é necessário suspender a alimentação por via oral.
Nível 1	Disfagia orofaríngea grave Impossibilidade de alimentação via oral. Engasgo com dificuldade de recuperação; presença de cianose ou broncoespasmos; aspiração silente para duas ou mais consistências; tosse voluntária ineficaz; inabilidade de iniciar deglutição.

Fonte: (O'NEIL *et al.*, 1999).

6.7 MEDIDA DE INDEPENDÊNCIA FUNCIONAL

O instrumento FIM foi adaptado de Granger *et al.* (1986) desenvolvido pelos autores com o objetivo de mensurar as características de pessoas que apresentavam restrições funcionais e sua evolução no processo de reabilitação, bem como a demanda de cuidados; e

classifica em quatro níveis de dependência, desde totalmente independente até a completa dependência.

Riberto *et al.* (2004) realizaram a validação da versão brasileira do FIM em pacientes em acompanhamento ambulatorial e encontraram sensibilidade do instrumento aos ganhos funcionais adquiridos durante a reabilitação, bem como sua validade.

A escala FIM é composta por 18 categorias referentes a itens de autocuidado, controle de esfíncteres, transferências, locomoção, comunicação e cognição social, em que cada item é pontuado de um a sete, sendo que quanto menor soma da pontuação, maior o nível de dependência (GRANGER *et al.*, 1986; RIBERTO *et al.*, 2004). A pontuação varia de um ponto a 126 pontos. Para classificar a pontuação da escala FIM foi considerada a pontuação ≤ 60 pontos, que indica necessidade de assistência em 50% ou mais realização da tarefa ou dependência completa; enquanto que uma pontuação > 60 pontos, indica necessidade de assistência em até 25% da tarefa ou independência completa (RICCI; KUBOTA; CORDEIRO, 2005). O Anexo E apresenta o instrumento FIM, que foi aplicado na forma de entrevista.

6.8 DETERMINAÇÕES BIOQUÍMICAS

6.8.1 Coleta e preparo da amostra

A coleta de sangue foi realizada no Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário entre as 08:00 e 10:00, por profissionais treinados, seguindo os protocolos institucionais. Todos os participantes receberam orientação sobre a necessidade de jejum prévio de dez horas. A coleta foi realizada por meio de punção da veia intermédica do antebraço e uso de tubos com gel separador, para obtenção de 10 mL de sangue, que foi posteriormente centrifugado a 2.500 rpm, por 10 minutos, e após foram transferidas as amostras de soro para *ependorfs* ou criotubos e submetidas ao congelamento em freezer a -80°C . Posteriormente, as análises dos marcadores da resposta inflamatória: NOx, MPO, PCR, IL-1 β , IL-6, IL-8 e IL-10 foram realizadas em temperatura ambiente.

6.8.2 Metabólitos do óxido nítrico

Para quantificação do óxido nítrico foi utilizada a reação de Griess, conforme a metodologia descrita por Green *et al.* (1982), por meio da análise da formação de seus

metabólitos nitrito (NO_2^-) e nitrato (NO_3^-). Para preparo da amostra, 300 μL de soro de cada participante foram submetidos à desproteïnização, adicionando, para cada amostra, 30 μL de solução de sulfato de zinco (20%), agitada em vórtex e incubada em banho de gelo (4°C) por 45 minutos. As amostras foram centrifugadas (2.500 rpm por 15 minutos) e o resultado final desta primeira etapa foi a obtenção de um sobrenadante que foi utilizado para reação de conversão com vanádio. Posteriormente, 100 μL do sobrenadante foram transferidos para uma cubeta e diluídos em solução contendo 200 μL de solução saturada de cloreto de vanádio (0,8%) (p/v) e ácido clorídrico (3%) (p/v). Nesta mesma cubeta foram adicionados 200 μL de solução de Griess, reagente 1 [sulfanilamida (1%) (v/v), ácido fosfórico (5%) (v/v)] e reagente 2 [alfa-naftil-etilenodiamina (0,1%) (p/v)] e incubada durante 40 minutos, à 37°C . Pela reação de NO_2^- com o reagente se produz uma coloração rósea, que foi quantificada por meio da leitura das densidades óticas em leitor ELISA (Organon-Technica[®], Roseland, New Jersey, Estados Unidos da América) em 540 nm. Também foram determinadas as densidades óticas das concentrações padrões de NO_2^- (0-150 $\mu\text{mol/L}$), permitindo a quantificação dos valores de nitrito/nitrato na amostra, em $\mu\text{mol/L}$, com auxílio da equação da reta, e foi considerado aceitável um valor de “R” acima de 0,9.

6.8.3 Mieloperoxidase

Para avaliação da atividade da MPO foi utilizado o método desenvolvido por Rao *et al.* (1993). Segundo o mesmo autor, uma unidade de MPO é considerada como a atividade da enzima que oxida 1 μmol de peróxido de hidrogênio por minuto à 25°C . Alíquotas de 20 μL do soro dos participantes ou do padrão [MPO de neutrófilos humanos (0,7 - 140 mU/mL)] foram transferidas para placas com 96 poços de fundo chato (placas de ELISA) e a reação bioquímica iniciada com a adição de 180 μL de solução tampão (0,167 mg/mL de o-dianisidina 2HCl e 0,0005% de H_2O_2). Após 15 minutos de incubação, à temperatura ambiente, a reação enzimática foi interrompida para a adição de 30 μL de azida sódica (1%). Após a centrifugação (3.000 rpm por 5 minutos), os sobrenadantes e as concentrações padrões de MPO foram mensurados pela medida colorimétrica (450 nm), em espectrofotômetro - leitor ELISA (Organon-Technica[®], Roseland, New Jersey, USA). Os valores foram expressos em mU/mL, com o auxílio da equação da reta, foi considerado aceitável um valor de “R” acima de 0,9.

6.8.4 Proteína C-Reativa

Para mensuração dos valores séricos PCR ultrasensível foi utilizado o método de nefelometria, com o reagente CardioPhase[®] hsPCR e o equipamento BN[®] II, ambos fabricados pela Siemens Healthcare Diagnostics (Tarrytown, New York, USA). Esse método consiste na determinação do movimento das partículas numa solução formada pelo complexo antígeno-anticorpo (PCR ligada ao anticorpo monoclonal anti-PCR), em que as partículas de poliestireno revestidas com o anticorpo monoclonal anti-PCR humana formam complexos aglutinados quando colocados frente a uma amostra que contenha PCR. Na cubeta onde ocorre a reação antígeno-anticorpo, um feixe de luz incidente gera uma dispersão proporcional à concentração de aglutinados no tubo. Essa dispersão pelo feixe de luz foi detectada por sensores e transformada em sinal, que foi plotado na curva de calibração, que determinou a concentração da PCR da amostra. Foram seguidas as recomendações do fabricante quanto ao preparo do reagente e o protocolo do ensaio contido no manual de utilização do equipamento. Os resultados foram expressos em mg/L.

6.8.5 Interleucinas

As concentrações das citocinas IL-1 β , IL-6, IL-8 e IL-10 foram avaliadas pelo método de citometria de fluxo, com sistema comercial para mensuração de citocinas Cytometric Beads Array (CBA), ensaio citométrico de esferas ordenadas, kit Human cytokine (BD Biosciences[®], San Jose, Califórnia, USA) conforme as instruções do fabricante. Para aquisição dos dados foi utilizado o citômetro de fluxo FACS Canto II (BD Biosciences, Califórnia, USA) através do software CellQuest-Pro. Curvas padrões para cada citocina foram plotadas e as concentrações de cada amostra foram calculadas usando o software FCAP *array* v.1.0.2 (BD-Biosciences[®], Osasco, São Paulo, Brasil). A curva da concentração foi calculada a partir da curva padrão e os resultados das citocinas foram expressos em pg/mL.

6.9 DIAGNÓSTICO DA DESNUTRIÇÃO PELOS CRITÉRIOS DA *GLOBAL LEADERSHIP INITIATIVE ON MALNUTRITION*

Os pontos de corte que foram adotados no presente estudo para determinação do estado nutricional conforme os critérios *Global Leadership Initiative on Malnutrition* (GLIM) estão demonstrados no quadro 13.

Para o diagnóstico de desnutrição faz-se necessário o preenchimento de um critério fenotípico e um critério etiológico (CEDERHOLM *et al.*, 2019).

Na composição dos critérios fenotípicos foram consideradas as variáveis: Índice de Massa Corporal (IMC) e redução da massa muscular. A perda de peso não foi avaliada na presente amostra.

A redução da massa muscular foi avaliada pelo indicador *Appendicular Skeletal Muscle Index* (ASMI), que consiste na soma da massa muscular em quilos dos braços e pernas de ambos os lados, e sua divisão pela altura em metros ao quadrado; e o *Fat Free Mass Index* (FFMI), que consiste na divisão do total de massa livre de gordura em quilogramas pela altura em metros ao quadrado. Foram considerados os pontos de corte sugeridos na publicação original dos critérios GLIM (CEDERHOLM *et al.*, 2019), e posteriormente confirmados no guia para avaliação da redução de massa muscular como critério fenotípico (BARAZZONI *et al.*, 2022). Para tanto, a redução da massa muscular pelo índice ASMI foi determinada a partir de valores menores que 7 kg/m² para homens e 5,5 kg/m² para mulheres; e pelo índice FFMI, a partir de valores menores que 17kg/m² para homens e 15 kg/m² para mulheres.

O uso dos indicadores ASMI e FMMI em detrimento ao valor isolado da massa muscular se justifica pelo fato de que a composição corporal é afetada pelo tamanho corporal, necessitando de ajustes para variáveis como altura, peso ou IMC (KIM; JANG; LIM, 2016).

Os critérios etiológicos foram acessados por meio da determinação da PCR, como marcador da resposta inflamatória, tendo como ponto de corte valor ≥ 5 mg/L, sugerido como um limiar para identificação de inflamação relevante em indivíduos com doenças crônicas (CEDERHOLM *et al.*, 2017) e pelo nível ≤ 4 na escala *Dysphagia Outcome Severity Scale* (DOSS), que classifica a severidade da DO (O'NEIL *et al.*, 1999).

Quadro 13: Pontos de corte utilizados no presente projeto para diagnóstico da desnutrição conforme os critérios da *Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM)*.

Critérios Fenotípicos	Critérios Etiológicos			
	Índice de Massa Corporal ¹ :	Massa Muscular ¹ :	Ingestão alimentar ou assimilação:	Inflamação e /ou doença:
Desnutrição	< 20 kg/m ² se < 70 anos ou < 22 kg/m ² se ≥ 70 anos	ASMI M: < 7,0 kg/m ² F: < 5,5 kg/m ² FFMI M: < 17,0 kg/m ² F: < 15,0 kg/m ²	- Presença de disfagia moderada ou grave, pela Escala de Severidade da Deglutição (nível ≤ 4) ²	- PCR ≥ 5 mg/L ³

Legenda: ASMI: *Appendicular Skeletal Muscle Mass Index*. F: feminino. FFMI: *Fat Free Mass Index*. M: masculino. PCR: Proteína C Reativa. ¹ CEDERHOLM *et al.* (2019), ² O'NEIL *et al.* (1999), ³ CEDERHOLM *et al.* (2017).

6.10 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados coletados foram compilados em um banco de dados no programa Microsoft office Excel 2010[®] e posteriormente analisados por meio do software STATA[®] MP - Parallel Edition Versão 13.0 (Stata Inc, 2015, College Station, Texas, USA). Os dados foram verificados quanto a normalidade por meio do teste de Shapiro-Wilk e a homogeneidade das variâncias pelo teste “F” de Levene. Às variáveis que apresentaram distribuição assimétrica, foi aplicada a transformação dos dados, com objetivo de alcançar a normalidade da distribuição. As variáveis quantitativas foram descritas em média e desvio padrão quando apresentaram distribuição simétrica e, em mediana e intervalo interquartil, quando a distribuição foi assimétrica. Para as variáveis qualitativas, a apresentação dos dados foi feita em categorias de frequência absoluta e relativa. Para análise dos dados foram consideradas as variáveis NOx, MPO, IL-1β, IL-6, IL-8 e IL-10 referentes à exposição e a desnutrição pelos critérios GLIM como desfecho. As demais variáveis foram utilizadas como descritivas da amostra e para ajustes nos modelos estatísticos. Os indivíduos foram categorizados nos grupos Disfagia Orofaríngea - Desnutrição (GDO-Desnutrição), Disfagia Orofaríngea Sem Desnutrição (GDO-Sem-Desnutrição), e Grupo Sem Disfagia (G-Sem-Disfagia). Para comparação dos resultados entre GDO-Desnutrição e GDO-Sem-Desnutrição, foram utilizados: o teste *t-Student*, para avaliar a diferença de médias quando as variáveis foram simétricas; e o teste *U de Mann-Whitney*, para as medianas quando as variáveis foram assimétricas. Para comparação entre os três grupos (GDO-Desnutrição), GDO-Sem-Desnutrição e G-Sem-Disfagia foi realizada análise de variância ANOVA para variáveis com distribuição simétrica, seguido do teste *pos hoc*

Bonferroni e o teste de *Kruskal-Wallis* para variáveis com distribuição assimétrica, seguido do teste *pos hoc* Mann-Whitney. Para as variáveis categóricas, foi utilizado o teste Qui-quadrado de Pearson ou Teste exato de Fisher, quando apropriado.

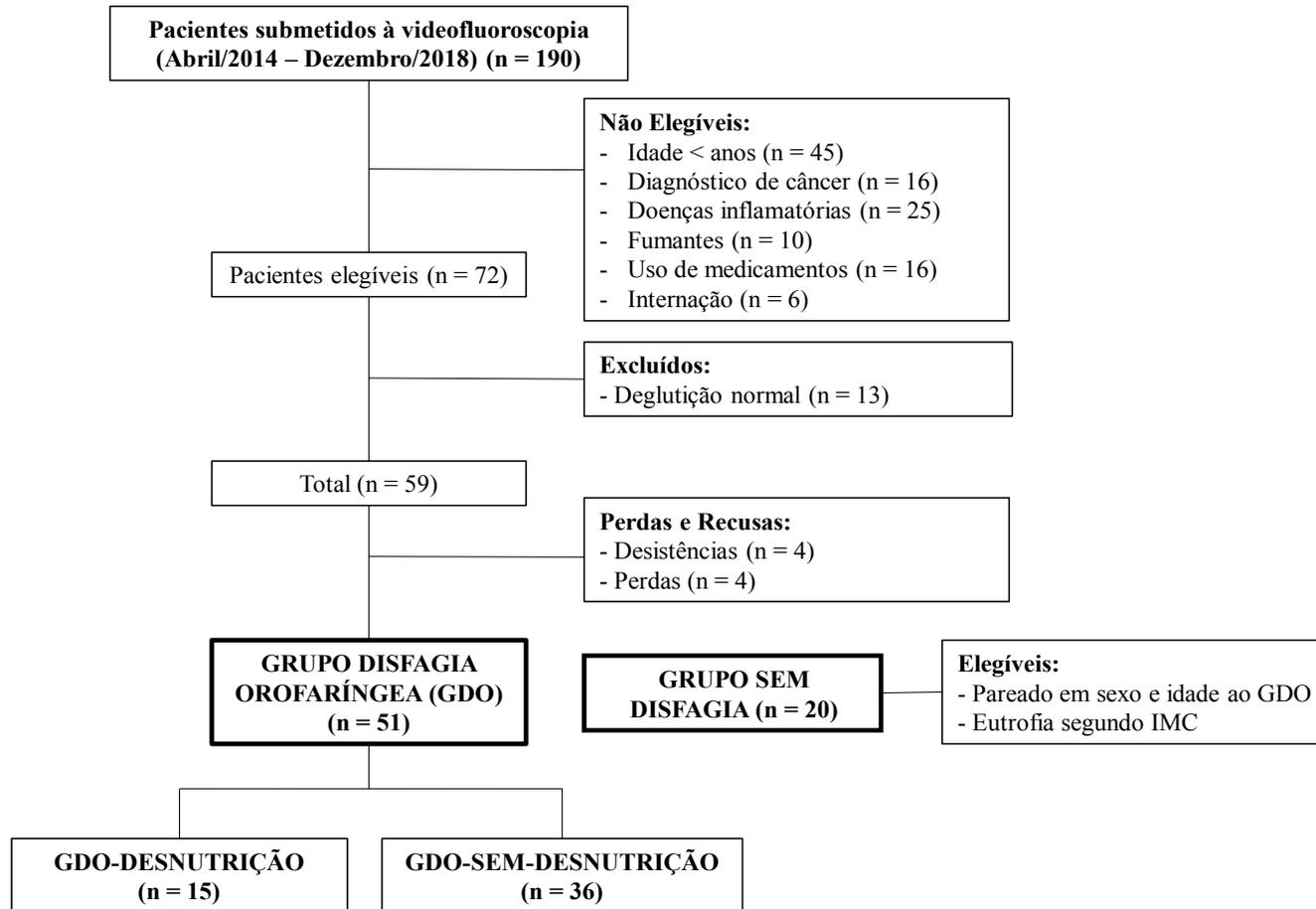
Foi realizada a análise de regressão logística binária univariada e multivariada para avaliar as associações entre os marcadores da resposta inflamatória (MPO, NO_x, IL-1 β , IL-6, IL-8 e IL-10) e a desnutrição pelos critérios GLIM. Foram incluídas no modelo as variáveis que foram associadas ao desfecho na análise univariada, com $p < 0,20$ se apropriado. Os resultados foram expressos como *Odds Ratio* (OR) e intervalo de confiança de 95% (IC 95%).

Para a significância estatística dos resultados foi considerado valor de $p < 0,05$.

7 RESULTADOS

Durante o período de abril/2014 a dezembro/2018, após a avaliação clínica para DO foram encaminhados 190 participantes do GDO para realização do exame de videofluoroscopia da deglutição no HU/UFSC. Após considerados os critérios de elegibilidades, perdas e recusas, a amostra final foi composta por 51 participantes no GDO, que foi distribuído em Grupo Disfagia Orofaríngea Desnutrição (GDO-Desnutrição) (n = 15) e Grupo Disfagia Orofaríngea Sem Desnutrição (GDO-Sem-Desnutrição) (n = 36), conforme os critérios GLIM. O G-Sem-Disfagia foi composto por 20 participantes após a avaliação clínica para DO e atendido os critérios de inclusão. A figura 12 representa graficamente o fluxograma de distribuição dos grupos

Figura 12: Fluxograma de distribuição dos grupos com disfagia orofaríngea (DO) e do Grupo Sem Disfagia.



Fonte: A autora (2023). Legenda: GDO-Desnutrição: Apresenta pelo menos 1 critério fenotípico e 1 critério etiológico do GLIM. GDO-Sem-Desnutrição: Não apresenta critério fenotípico e critério etiológico do GLIM. IMC: Índice de Massa Corporal.

A prevalência de desnutrição pelos critérios GLIM no GDO foi de 29,4%. Entre as doenças de base dos indivíduos com DO, estas foram categorizadas em: doenças neurodegenerativas, que inclui Parkinson, ELA e Alzheimer ($n = 22$); doenças neurológicas, como AVC, neuropatia trigeminal, paralisia e doença de Machado-Joseph ($n = 17$); e outros, que abrange causas como traumas, síndromes e presbifagia ($n = 12$).

A tabela 1 apresenta a caracterização demográfica, clínica, da deglutição e nutricional dos grupos GDO-Desnutrição, GDO-Sem-Desnutrição e G-Sem-Disfagia. Não foi observada diferença entre os grupos com relação a mediana de idade ($p = 0,117$) e sexo ($p = 0,675$). Não foi observada diferença quando se compara a causa da DO ($p = 0,281$) e a presença de comorbidade ($p = 0,406$) entre os GDO. Em ambos os grupos com DO, não se observou diferença no início do aparecimento dos sinais clínicos para DO há mais de um ano [73% (GDO-Desnutrição) vs. 64% (GDO-Sem-Desnutrição), $p = 0,378$].

A mediana da pontuação na escala FIM do GDO-Desnutrição foi 59,3% menor que o GDO-Sem-Desnutrição (45,00 pontos vs. 110,5 pontos, $p = 0,046$). Adicionalmente, o GDO-Desnutrição apresentou uma proporção de participantes com maior necessidade de auxílio para a realização de tarefas (pontuação ≤ 60 pontos na escala FIM) em relação ao GDO-Sem-Desnutrição (53% vs. 6%, $p < 0,001$).

Quanto a avaliação da deglutição, o GDO-Desnutrição apresentou mediana da pontuação na escala de penetração e aspiração 3 vezes maior que o GDO-Sem-Desnutrição ($p = 0,015$). O GDO-Desnutrição também apresentou maior percentual de participantes com disfagia de alto risco (≥ 4 pontos na escala de penetração e aspiração), em relação ao GDO-Sem-Desnutrição (47% vs. 17%, $p < 0,001$). De forma complementar, a pontuação na escala FOIS foi menor no GDO-Desnutrição em relação ao GDO-Sem-Desnutrição (5 pontos vs. 6 pontos, $p = 0,015$), mas na estratificação pela via de alimentação (oral ou alternativa) esta diferença não se manteve ($p = 0,073$).

Na avaliação antropométrica e da composição corporal, não houve diferença entre os três grupos para a mediana de MLG e %GC. O GDO-Desnutrição apresentou menor proporção de participantes com excesso de peso ($\text{IMC} \geq 25 \text{ kg/m}^2$) em relação ao GDO-Sem-Desnutrição (13% vs. 58%, $p = 0,003$). Quanto à ingestão alimentar, não houve diferença entre a mediana de ingestão de energia e de proteína entre os grupos.

Tabela 1: Características demográficas, clínicas, da deglutição e nutricionais no Grupo Disfagia Orofaringea Desnutrição (GDO-Desnutrição). Grupo Disfagia Orofaringea Sem Desnutrição (GDO-Sem-Desnutrição) e Grupo Sem Disfagia (G-Sem-Disfagia).

Variável	GDO-Desnutrição (n = 15)	GDO-Sem-Desnutrição (n = 36)	G-Sem-Disfagia (n = 20)	p valor
Idade (anos)	60,0 [38,0 - 73,0]	62,5 [54,5 - 72,0]	59,5 [40,5 - 63,5]	0,117 ^{1,2}
Sexo [n (%)]				
Masculino/Feminino	9 (60) / 6 (40)	19 (53) / 17 (47)	9 (45) / 11 (55)	0,675 ³
Causas da DO [n (%)]				
Doença neurodegenerativa	4 (27)	18 (50)	-	0,281 ⁴
Doença neurológica	6 (40)	11 (31)	-	
Outro	5 (33)	7 (19)	-	
Comorbidades [n (%)]	6 (40)	19 (53)	-	0,406 ³
Tempo Sinais Clínicos DO				0,378 ⁴
< 1 ano [n (%)]	4 (27)	13 (36)	-	
≥ 1 ano [n (%)]	11 (73)	23 (64)	-	
FIM total (pontos) [§]	45,0 [24,0 - 122,0]	110,5 [97,0 - 121,0]	126 [126 - 126]	0,046⁵
Dependência completa/modificada [n (%)]	8 (53)	2 (6)	-	<0,001⁴
Independência completa/modificada [n (%)]	7 (47)	34 (94)	20 (100)	
Penetração/Aspiração (escore) ^é	3 [2 - 8]	1 [1 - 3]	1 [1 - 1]	0,015⁵
Disfagia de alto risco [n (%)]	7 (47)	6 (17)	-	<0,001³
Ingestão por Via Oral - FOIS (níveis) ^é	5 [2 - 6]	6 [5 - 7]	7 [7 - 7]	0,015⁵
Via oral (nível 7 a 4)	6 (40)	30 (83)	20 (100)	0,073 ³
Com via alternativa de alimentação (níveis 3-1)	9 (60)	6 (17)	.	
Avaliação Nutricional				
Excesso de peso pelo IMC	2 (13)	21 (58)	0 (0)	0,003⁴
MLG (kg)	40,78 [35,27 - 43,64]	43,66 [38,30 - 49,68]	40,72 [34,17 - 51,41]	0,235 ¹
GC (%)	28,85 [19,90- 37,50]	36,80 [22,65 - 44,60]	33,00 [22,80 - 37,50]	0,223 ¹
Ingestão alimentar (QFA)				
Energia (kcal/dia)	2.037,78 [1.811,96 - 2.927,12]	2.227,90 [1.930,98 - 3.215,89]	2.119,47 [1.795,04 - 2.552,32]	0,315 ¹
Proteínas (g/dia)	86,14 [69,19 - 110,87]	85,96 [77,33 - 113,26]	87,35 [74,82 - 105,99]	0,566 ¹

Legenda: Comorbidades: Diabetes mellitus, hipertensão, dislipidemia, e doença cardiovascular. DO: Disfagia Orofaringea. FIM: *Functional Independence Measure* (§Riberto *et al.*, 2004) - Classificação da FIM: Dependência completa ou modificada (≤60 pontos), Independência completa ou modificada (> 60 pontos). Penetração/aspiração: Escala de Penetração e Aspiração - Disfagia de alto risco (≥4 pontos) (éRosenbek *et al.*, 1996). FOIS: *Functional Oral Intake Scale* - Classificação: nível: 1-7 (éCrary, Man e Groher, 2005). IMC: Índice de Massa Corporal - Excesso de peso (IMC ≥ 25 kg/m²). MLG: Massa Livre de Gordura. %GC: Percentual de Gordura Corporal. QFA: Questionário de Frequência Alimentar. Variáveis apresentadas em Mediana [Intervalo interquartil mínimo - Intervalo interquartil máximo]. ¹Teste de ANOVA com *pos hoc Bonferroni* entre G-Sem-Disfagia vs. GDO-Sem-Desnutrição vs. GDO-Desnutrição - ²Dados transformados em *square*. ³Teste Qui-Quadrado entre os grupos GDO-Sem-Desnutrição vs. GDO-Desnutrição ⁴Teste Exato de Fischer entre os grupos GDO-Sem-Desnutrição vs. GDO-Desnutrição. ⁵Teste U de Mann Whitney entre os grupos GDO-Sem-Desnutrição vs. GDO-Desnutrição

A tabela 2 apresenta a caracterização das variáveis que compõem os critérios fenotípicos e etiológicos do GLIM. Quanto ao IMC, os grupos GDO-Desnutrição e G-Sem-Disfagia apresentaram menor mediana em relação ao GDO-Sem-Desnutrição ($p = 0,002$).

Em relação as variáveis que caracterizam a redução de massa muscular, não houve diferença significativa entre os grupos para o valor absoluto da mediana para o FFMI. Porém se estratificado pelo sexo, o GDO-Desnutrição e o G-Sem-Disfagia têm menor mediana em relação ao GDO-Sem-Desnutrição para o sexo feminino ($p = 0,032$). Na avaliação da massa esquelética pelo ASMI, GDO-Desnutrição apresentou menor mediana em relação ao GDO-Sem-Desnutrição tanto em valores absolutos ($p < 0,001$), como quando estratificado para o sexo masculino ($p = 0,004$) (Tabela 2).

Quando avaliados os critérios etiológicos, a pontuação da escala de severidade da deglutição foi diferente significativamente ($p < 0,001$) entre os três grupos, sendo que o GDO-Desnutrição apresentou a menor mediana de pontuação. Adicionalmente, quando avaliada a proporção de participantes com pontuação ≤ 4 pontos na escala de severidade da deglutição, o GDO-Desnutrição apresentou maior prevalência em relação ao GDO-Sem-Desnutrição (87% vs. 33%, $p < 0,001$). Quanto a mediana da PCR, ambos os grupos GDO-Desnutrição e GDO-Sem-Desnutrição apresentaram maiores valores em relação ao G-Sem-Disfagia, sendo o percentual de 47% no GDO-Desnutrição (PCR ≥ 5 mg/L), e de 18% no GDO-Sem-Desnutrição ($p = 0,034$) (Tabela 2).

Tabela 2: Caracterização das variáveis que compõem os critérios GLIM no Grupo Disfagia Orofaringea Desnutrição (GDO-Desnutrição), Grupo Disfagia Orofaringea Sem Desnutrição (GDO-Sem-Desnutrição) e Grupo Sem Disfagia (G-Sem-Disfagia).

Variável	GDO-Desnutrição (n = 15)	GDO-Sem-Desnutrição (n = 36)	G-Sem-Disfagia (n = 20)	p valor
Critérios Fenotípicos				
IMC (kg/m ²)	20,54 [18,81 - 24,52] ^a	26,27 [22,21 - 28,61] ^b	23,05 [21,21 - 24,33] ^a	0,002 ¹
FFMI (kg/m ²)	15,65 [14,85 - 16,21]	16,52 [15,53 - 18,11]	15,60 [14,38 - 17,51]	0,076 ¹
Masculino	15,69 [15,20 - 16,71]	17,63 [16,25 - 18,91]	18,05 [15,99 - 18,07]	0,135 ¹
Feminino	14,31 [12,86 - 15,93] ^a	15,87 [15,11 - 16,46] ^b	14,80 [13,74 - 16,09] ^a	0,032 ²
ASMI (kg/m ²)	5,74 [5,12 - 6,07] ^a	6,84 [6,04 - 7,71] ^b	6,63 [5,57 - 7,16] ^b	<0,001 ²
Masculino	5,97 [5,48 - 6,26] ^a	7,31 [6,75 - 8,29] ^b	7,55 [6,79 - 8,25] ^b	0,004 ¹
Feminino	5,11 [4,78 - 5,82] ^a	6,20 [5,95 - 6,85] ^b	5,75 [5,40 - 6,49] ^{a,b}	0,002 ¹
Critérios Etiológicos				
Severidade da Deglutição (DOSS)	3 [2 - 4] ^a	5 [4 - 6] ^b	7 [7 - 7] ^c	<0,001 ²
DOSS ≤ 4 pontos	13 (87)	12 (33)	0 (0)	<0,001 ³
PCR (mg/L)	3,19 [0,99 - 11,20] ^a	1,88 [0,82 - 3,00] ^a	0,84 [0,37 - 1,51] ^b	0,001 ^{2,4}
PCR ≥ 5 mg/L	7 (47)	6 (18)	0 (0)	0,034 ³

Legenda:

ASMI: *Appendicular Skeletal Muscle Index* - Classificação: Redução de massa muscular se sexo masculino < 7,0 kg/m² e feminino < 5,5 kg/m² (CEDERHOLM *et al.*, 2019).

DOSS: *Dysphagia Outcome Severity Scale* Classificação: Deglutição: Deglutição normo-funcional e disfagia leve (nível: 7-5), DO moderada a grave (nível: ≤4 pontos) (O'Neill, *et al.*, 1999).

FFMI: *Fat Free Mass Index* - Classificação: Redução de massa muscular se sexo masculino < 17,0 kg/m² e feminino < 15,0 kg/m² (CEDERHOLM *et al.*, 2019).

IMC: Índice de Massa Corporal - Classificação: Redução do IMC se < 20 kg/m² e idade < 70 anos ou IMC < 22 kg/m² e idade > 70 anos (CEDERHOLM *et al.*, 2019).

PCR: Proteína C Reativa - Classificação: ≥5 mg/L (CEDERHOLM *et al.*, 2015).

Variáveis apresentadas em Mediana [Intervalo interquartil mínimo - Intervalo interquartil máximo].

¹Teste Kruskal-Wallis com *pos hoc Mann Whitney* entre os grupos G-Sem-Disfagia vs. GDO-Sem-Desnutrição vs. GDO-Desnutrição.

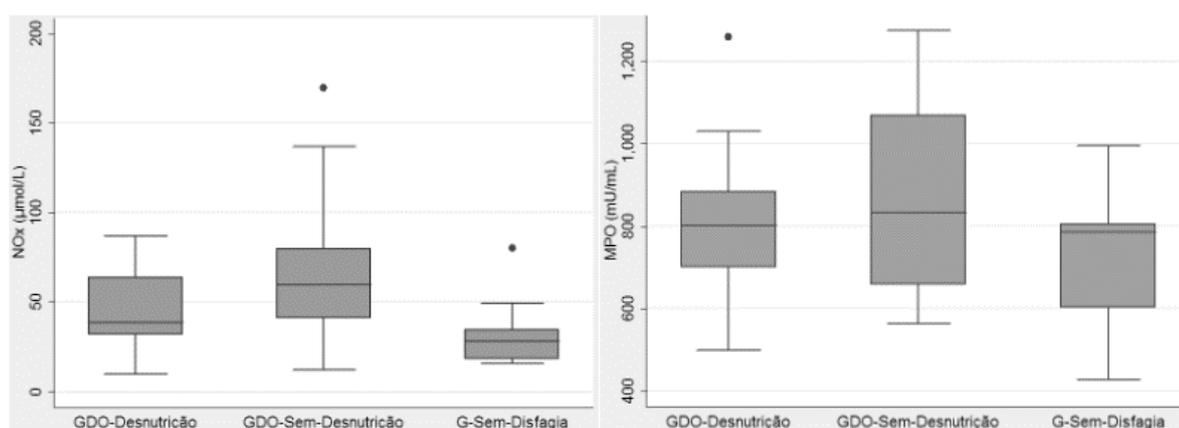
²Teste de ANOVA com *pos hoc Bonferroni* entre G-Sem-Disfagia vs. GDO-Sem-Desnutrição vs. GDO-Desnutrição

³Teste Exato de Fischer entre os grupos GDO-Sem-Desnutrição vs. GDO-Desnutrição.

⁴Dados transformados em 1/raiz quadrada. Letras diferentes indicam diferença significativa entre os grupos.

A Figura 13 apresenta os resultados da caracterização da resposta inflamatória entre os grupos. O GDO-Desnutrição apresentou a mediana de NOx 35,6% menor que o GDO-Sem-Desnutrição e 36,7% maior que o G-Sem-Disfagia ($p = 0,005$). Não houve diferença significativa entre os grupos para os marcadores MPO ($p = 0,064$), IL-1 β ($p = 0,206$), IL-6 ($p = 0,330$) e IL-10 ($p = 0,181$). A IL-8 pela mediana foi 2 vezes e 1,8 vezes maior respectivamente para os grupos: GDO-Desnutrição e GDO-Sem-Desnutrição em comparação ao G-Sem-Disfagia ($p = 0,003$).

Figura 13: Caracterização dos marcadores da resposta inflamatória no Grupo Disfagia Orofaríngea Desnutrição (GDO-Desnutrição), Grupo Disfagia Orofaríngea Sem Desnutrição (GDO-Sem-Desnutrição) e Grupo Sem Disfagia (G-Sem-Disfagia) (Continua).

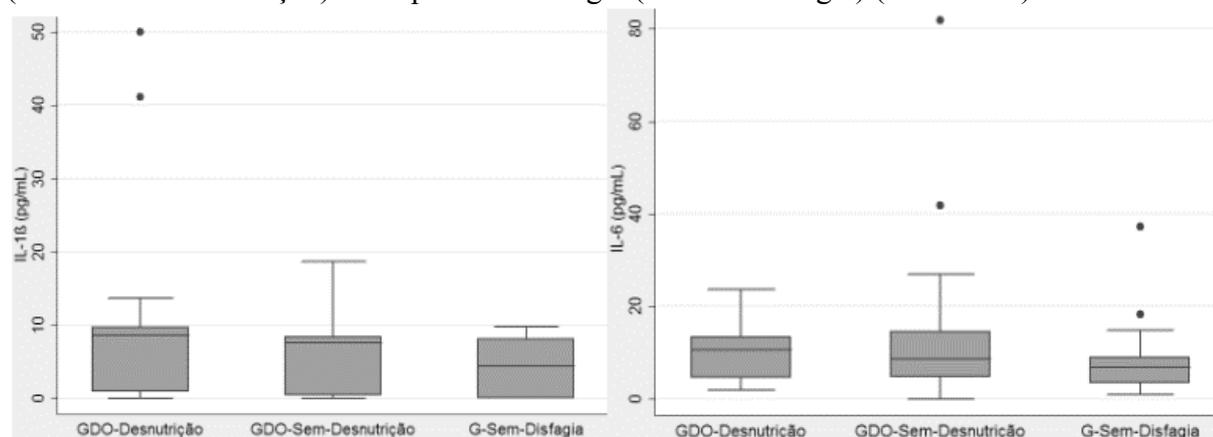


Variável	GDO-Desnutrição (n = 15)	GDO-Sem-Desnutrição (n = 36)	G-Sem-Disfagia (n = 20)	p valor
Marcadores Inflamatórios				
NOx ($\mu\text{mol/L}$)	38,57 [31,90 - 63,85] ^a	59,96 [41,07 - 79,54] ^b	28,20 [18,15 - 34,45] ^a	0,005^{1,2}
MPO (mU/mL)	802,37 [700,74 - 884,09]	833,27 [657,79 - 1.069,52]	785,61 [602,26 - 804,46]	0,064 ¹

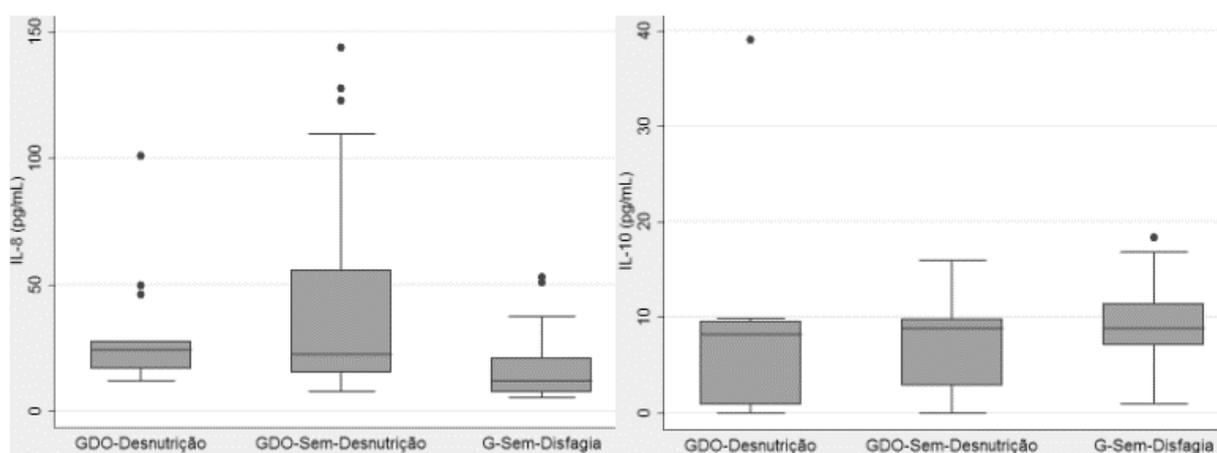
Legenda: NOx: Metabólitos do Óxido Nítrico. MPO: Mieloperoxidase. Variáveis apresentadas em Mediana [Intervalo interquartil mínimo - Intervalo interquartil máximo].

¹Teste de ANOVA com *pos hoc Bonferroni*. ²Dados transformados em 1/raiz quadrada. •Representam *outliers*.

Figura 14: Caracterização dos marcadores da resposta inflamatória no Grupo Disfagia Orofárea Desnutrição (GDO-Desnutrição), Grupo Disfagia Orofárea Sem Desnutrição (GDO-Sem-Desnutrição) e Grupo Sem Disfagia (G-Sem-Disfagia) (Conclusão).



Variável	GDO-Desnutrição (n = 15)	GDO-Sem-Desnutrição (n = 36)	G-Sem-Disfagia (n = 20)	p valor
Marcadores Inflamatórios				
IL-1 β (pg/mL)	8,56 [0,87 - 9,63]	7,53 [0,39 - 8,36]	4,42 [0,00 - 8,12]	0,206 ³
IL-6 (pg/mL)	10,65 [4,53 - 13,34]	8,56 [4,78 - 14,50]	6,79 [3,46 - 8,97]	0,330 ³



Variável	GDO-Desnutrição (n = 15)	GDO-Sem-Desnutrição (n = 36)	G-Sem-Disfagia (n = 20)	p valor
Marcadores Inflamatórios				
IL-8 (pg/mL)	24,05 [16,80 - 27,54] ^a	22,38 [15,33 - 55,70] ^a	12,00 [7,50 - 20,74] ^b	0,003^{1,4}
IL-10 (pg/mL)	8,23 [0,85 - 9,52]	8,81 [2,86 - 9,79]	8,83 [7,05 - 11,4]	0,181 ³

Legenda: IL-1 β : Interleucina 1 *beta*. IL-6: Interleucina 6. IL-8: Interleucina 8. IL-10: Interleucina 10. Variáveis apresentadas em Mediana [Intervalo interquartil mínimo - Intervalo interquartil máximo].

¹Teste de ANOVA com *pos hoc Bonferroni*. ²Dados transformados em 1/raiz quadrada. ³Teste Kruskal-Wallis com *pos hoc Mann Whitney*. ⁴Dados transformados em log. *Representam *outliers*.

Na tabela 3 observa-se os resultados da caracterização demográfica, clínica, da deglutição, antropométrica e de composição corporal, estratificada para presença ou ausência de critérios fenotípicos e etiológicos no GDO. No GDO, 52,9% dos participantes apresentavam pelo menos 1 critério fenotípico, e 58,8% apresentavam pelo menos 1 critério etiológico.

Não houve diferença significativa entre os participantes com presença e ausência de critérios fenotípicos para as características: demográficas (idade e sexo), clínicas e da deglutição.

Quanto a avaliação pela escala FIM não houve diferença significativa pelo escore (pontuação) entre os participantes com ausência e presença de critérios fenotípicos. Entretanto, houve maior proporção de participantes com pontuação ≤ 60 pontos entre aqueles com presença de critérios fenotípicos (30% vs. 8%, $p = 0,009$).

Quanto à caracterização da avaliação antropométrica e da composição corporal, houve maior proporção de participantes com excesso de peso entre os indivíduos que não apresentaram critérios fenotípicos (71% vs. 22%, $p < 0,001$). Não houve diferença para as variáveis: MLG, %GC, ingestão de energia e proteínas (Tabela 3).

Quanto à presença de critério etiológico, não houve diferença significativa para a idade e sexo. Houve maior proporção de participantes com doenças neurodegenerativas no grupo que não apresentou critérios etiológicos (67% vs. 27%, $p = 0,017$) (Tabela 3). Na escala FIM, não houve diferença significativa entre os grupos, porém aqueles com presença de critério etiológico apresentaram maior dependência funcional (≤ 60 pontos na escala FIM) em relação aos participantes com ausência de critério etiológico (33% vs. 0%, $p = 0,002$), em que 100% dos participantes apresentaram pontuação na escala FIM > 60 pontos (Tabela 3).

Na avaliação da deglutição, os participantes com presença de critério etiológico apresentaram maior comprometimento da deglutição, que se evidencia pela mediana 3 vezes maior da pontuação na escala de penetração e aspiração ($p < 0,001$); maior proporção de participantes com disfagia de alto risco (40% vs. 5%, $p = 0,004$); menor mediana da escala FOIS ($p < 0,001$); e maior proporção de participantes em uso de via alternativa de alimentação (37% vs. 5%, $p = 0,008$) (Tabela 3).

Na avaliação antropométrica e da composição corporal, observa-se que não houve diferença significativa para excesso de peso ($p = 0,148$), MLG ($p = 0,303$), %GC ($p = 0,105$) e ingestão energética. Em relação a ingestão de proteínas observou-se que os participantes com presença de critério etiológico apresentaram a ingestão 14,4% menor que aqueles sem critério etiológico ($p = 0,046$). E ainda uma redução de 6% para a ingestão de energia, porém sem diferença ($p = 0,371$).

Tabela 3: Características: demográficas, clínicas, deglutição e nutricionais, na presença ou ausência de critérios fenotípicos e etiológicos no GDO.

Variáveis	Critério Fenotípico			Critério Etiológico		
	Ausência (n = 24)	Presença (n = 27)	p-valor	Ausência (n = 21)	Presença (n = 30)	p-valor
Idade (anos)	61,50 (54,50 - 69,50)	62,00 (46,00 - 73,00)	0,531 ^{1,5}	63,00 [57,00 - 73,00]	60,50 [47,00 - 73,00]	0,513 ^{1,5}
Sexo Masculino/Feminino [n (%)]	11 (46) / 13 (54)	17 (63) / 10 (37)	0,220 ²	12 (57) / 9 (43)	16 (53) / 14 (47)	0,788 ²
Causas da DO [n (%)]						
Doença neurodegenerativa	10 (42)	12 (44)	1,000 ⁴	14 (67)	8 (27)	0,017⁴
Doença neurológica	8 (33)	11 (41)		5 (24)	12 (40)	
Outros	6 (25)	4 (15)		2 (9)	10 (33)	
Comorbidades [n (%)]	4 (17)	3 (11)	0,693 ⁴	11 (52)	14 (47)	0,688 ²
Tempo Sinais Clínicos DO						
<1 ano [n (%)]	8 (33)	9 (33)	1,000 ²	6 (35)	15 (44)	0,546 ²
≥1 ano [n (%)]	16 (67)	18 (67)		11 (65)	19 (56)	
FIM total (pontos)[§]	107,00 (92,50 - 120,50)	109,00 (38,00 - 122,00)	0,527 ³	114,00 [103,00 - 121,00]	100,50 [37,00 - 122,00]	0,103 ³
≤ 60 pontos [n (%)]	2 (8)	8 (30)	0,009⁴	0 (0)	10 (33)	0,002⁴
> 60 pontos [n (%)]	22 (92)	19 (70)		21 (100)	20 (67)	
Penetração/Aspiração (escore) [¶]	2,50 (1,00 - 3,00)	2,00 (1,00 - 4,00)	0,919 ³	1,00 [1,00 - 1,00]	3,00 [2,00 - 8,00]	<0,001³
Disfagia de alto risco [n (%)]	5 (21)	8 (30)	0,472 ²	1 (5)	12 (40)	0,004⁴
FOIS (níveis)[‡]	6,00 (4,50 - 7,00)	6,00 (3,00 - 7,00)	0,876 ³	7,00 [6,00 - 7,00]	5,00 [2,00 - 6,00]	<0,001³
Via oral (nível 7 a 4)	19 (79)	20 (74)	0,463 ²	20 (95)	19 (63)	0,008⁴
Com via alternativa de alimentação (níveis 3 a 1)	5 (21)	7 (26)		1 (5)	11 (37)	
Excesso de peso pelo IMC	17 (71)	6 (22)	<0,001²	12 (57)	11 (37)	0,148
MLG (kg)	43,66 [38,30 - 52,43]	41,70 [35,83 - 44,62]	0,103 ¹	44,21 [39,90 - 48,84]	42,04 [36,18 - 45,39]	0,303 ¹
GC (%)	36,90 [22,10 - 43,85]	33,00 [22,80 - 37,50]	0,398 ³	37,50 [27,9 - 45,10]	31,80 [20,80 - 38,90]	0,105 ³
Ingestão alimentar por QFA						
Energia (kcal/dia)	2.278,20 [1.887,30 - 3.215,89]	2.173,15 [1.935,35 - 3.147,37]	0,985 ³	2.249,75 [2.066,40 - 3.147,37]	2.114,37 [1.813,48 - 3.214,77]	0,371 ³
Proteínas (g/dia)	85,01 [73,00 - 113,26]	86,42 [77,20 - 110,87]	0,734 ³	92,91 [84,16 - 113,52]	79,50 [64,00 - 107,45]	0,046³

Legenda: Comorbidades: Diabetes mellitus, hipertensão, dislipidemia, e doença cardiovascular. GDO: Grupo Disfagia Orofaringea. FIM: *Functional Independence Measure*. Classificação FIM: Dependência completa ou modificada (≤60 pontos), Independência completa ou modificada (>60 pontos) (Riberto *et al.*, 2004). Penetração/aspiração: Escala de Penetração e Aspiração - Disfagia de alto risco (≥4 pontos) (Rosenbek *et al.*, 1996). FOIS: *Functional Oral Intake Scale* - Classificação: nível: 1-7 (Crary, Man e Groher, 2005). IMC: Índice de Massa Corporal - Excesso de peso (IMC ≥25 kg/m²). MLG: Massa Livre de Gordura. %GC: Percentual de Gordura Corporal. QFA: Questionário de Frequência Alimentar. Variáveis apresentadas em Mediana [Intervalo interquartil mínimo - Intervalo interquartil máximo]. ¹Teste T de Student. ²Teste Qui-quadrado. ³Teste U de Mann Whitney. ⁴Teste Exato de Fischer. ⁵Dados transformados em square.

As variáveis que descrevem a resposta inflamatória estão na tabela 4. Não houve diferença estatística para os marcadores da resposta inflamatória quando avaliadas a presença e ausência de critério fenotípico ou etiológico.

Tabela 4: Caracterização dos marcadores da resposta inflamatória do Grupo Disfagia Orofaringea (GDO) por presença e ausência dos critérios fenotípicos e etiológicos que

Critério Fenotípico			
Variáveis Marcadores da Resposta Inflamatória	Ausência (n = 24)	Presença (n = 27)	p-valor
NOx (µmol/L)	59,48 (33,77 - 80,65)	51,21 (32,32 - 75,24)	0,949 ^{1,3}
MPO (mU/mL)	833,27 (657,79 - 1,003,52)	806,56 (670,36 - 972,09)	0,393 ¹
IL-1β (pg/mL)	5,25 (0,25 - 8,32)	8,12 (0,87 - 9,46)	0,153 ²
IL-6 (pg/mL)	8,78 (5,04 - 16,20)	9,02 (4,53 - 12,73)	0,683 ²
IL-8 (pg/mL)	23,32 (13,70 - 61,65)	22,70 (16,80 - 28,06)	0,880 ^{1,3}
IL-10 (pg/mL)	8,71 (2,86 - 9,96)	8,70 (1,87 - 9,52)	0,741 ²
Critério Etiológico			
Variáveis Marcadores da Resposta Inflamatória	Ausência (n = 21)	Presença (n = 30)	p-valor
NOx (µmol/L)	59,68 [41,07 - 75,24]	52,12 [32,32 - 77,60]	0,969 ^{1,3}
MPO (mU/mL)	883,04 [670,36 - 1.086,29]	804,47 [657,79 - 952,1]	0,247 ¹
IL-1β (pg/mL)	2,39 [0,00 - 8,34]	8,07 [0,87 - 9,46]	0,116 ²
IL-6 (pg/mL)	8,69 [4,34 - 11,3]	9,81 [5,30 - 14,50]	0,476 ²
IL-8 (pg/mL)	22,70 [15,74 - 49,21]	23,06 [16,23 - 46,23]	0,873 ^{1,3}
IL-10 (pg/mL)	8,62 [1,87 - 9,25]	8,75 [2,83 - 9,91]	0,559 ²

compõem o GLIM.

Legenda: IL-1β: Interleucina 1 *beta*. IL-6: Interleucina 6. IL-8: Interleucina 8. IL-10: Interleucina 10. MPO: Mieloperoxidase. NOx: Metabólitos do Óxido Nítrico. Variáveis apresentadas em Mediana [Intervalo interquartil mínimo - Intervalo interquartil máximo].

¹Teste T de Student. ²Teste U de Mann Whitney. ³Dados transformados em log.

A pontuação na escala FIM foi associada significativamente com a presença de desnutrição pelos critérios GLIM e com a presença de critérios etiológicos, mas não com a presença de critérios fenotípicos (Tabela 5). Desta forma, o aumento de um ponto na escala FIM reduziu em 3% a chance de desnutrição pelos critérios GLIM (OR 0,97; IC 95% 0,96 - 0,99; $p = 0,002$) e a chance de ter presença de critérios etiológicos (OR 0,97; IC 95% 0,95 - 0,99; $p = 0,005$) (Tabela 5).

A disfagia orofaríngea foi associada à presença de desnutrição pelos critérios GLIM, quando avaliada pela Escala de Penetração e Aspiração, pois o aumento de um ponto na Escala de Penetração e Aspiração aumentou a chance de desnutrição pelos critérios GLIM em 32% (OR 1,32; IC 95% 1,03 - 1,68; $p = 0,024$), assim como a chance de ter presença de critério etiológico (OR 1,96; IC 95% 1,18 - 3,28; $p < 0,001$). A presença de disfagia orofaríngea de alto

risco foi associada à desnutrição pelos critérios GLIM (OR 4,38; IC 95% 1,14 - 16,72; $p = 0,030$) e presença de critério etiológico (OR 13,33; IC 95% 1,57 - 112,99; $p = 0,002$) (Tabela 5).

O aumento da pontuação na escala FOIS também foi associado com a redução do risco de desnutrição (OR 0,73; IC 95% 0,55 - 0,97; $p = 0,026$) e redução do risco de ter presença de critério etiológico (OR 0,48; IC 95% 0,28 - 0,81; $p < 0,001$). O uso de via alternativa de alimentação foi associado com a presença de critério etiológico (OR 11,58; IC 95% 1,36 - 98,54; $p = 0,004$) (Tabela 5).

Quanto as variáveis relacionadas à avaliação antropométrica e da composição corporal, apenas a presença de excesso de peso pelo IMC foi associada como fator de proteção para a desnutrição pelos critérios GLIM (OR 0,11; IC 95% 0,02 - 0,56; $p = 0,002$) e para a presença de critério fenotípico (OR 0,12; IC 95% 0,03 - 0,042; $p = 0,002$). Não houve associação entre as variáveis de avaliação antropométrica e da composição corporal, e ingestão alimentar (energia e proteína) com a presença de critério etiológico (Tabela 5).

Não houve relação entre as variáveis sexo, idade, presença de comorbidades e tempo de sinais clínicos da DO e a presença de desnutrição pelos critérios GLIM, presença de critérios fenotípicos ou etiológicos. Quanto à causa da DO, a presença de doença neurodegenerativa se apresentou como fator de proteção para a presença de critério etiológico (OR 0,18; IC 0,05 - 0,61; $p = 0,004$). Não houve relação entre as causas da DO e a presença de desnutrição pelos critérios GLIM ou presença de critério fenotípico (Tabela 5).

Tabela 5: Relação das características: demográficas, clínicas, deglutição e nutricionais do GDO por desnutrição pelos critérios GLIM e presença e ausência dos critérios fenotípicos e etiológicos.

Variáveis	Presença de desnutrição pelo GLIM		Presença de Critério fenotípico		Presença de Critério etiológico	
	OR (95% IC)	p-valor	OR (95% IC)	p-valor	OR (95% IC)	p-valor
Idade (anos)	0,98 (0,94 - 1,02)	0,271	0,99 (0,95 - 1,02)	0,416	0,99 (0,95 - 1,02)	0,430
Sexo Masculino	1,34 (0,40 - 4,56)	0,637	2,01 (0,66 - 6,16)	0,219	0,86 (0,28 - 2,64)	0,787
Causas da DO						
Doença neurodegenerativa	0,36 (0,10 - 1,36)	0,119	1 (0,31 - 3,21)	1,00	0,18 (0,05 - 0,61)	0,004
Doença neurológica	1,56 (0,43 - 5,30)	0,518	1,12 (0,37 - 3,40)	0,842	2,13 (0,62 - 7,38)	0,221
Outros	2,07 (0,53 - 8,02)	0,297	0,86 (0,23 - 3,13)	0,815	4,75 (0,92 - 24,56)	0,039
Comorbidades	0,60 (0,18 - 2,03)	0,404	0,49 (0,16 - 1,50)	0,209	0,80 (0,26 - 0,43)	0,688
Tempo Sinais Clínicos DO < 1 ano	1	0,510	1	1,00	1	0,544
Tempo Sinais Clínicos DO ≥ 1 ano	1,55 (0,41 - 5,88)		1,00 (0,31 - 3,21)		0,69 (0,21 - 2,30)	
FIM total (pontos)[§]	0,97 (0,96 - 0,99)	0,002	0,99 (0,97 - 1,01)	0,164	0,97 (0,95 - 0,99)	0,005
Penetração/aspiração (pontos)[§]	1,32 (1,03 - 1,68)	0,024	1,04 (0,83 - 1,30)	0,731	1,96 (1,18 - 3,28)	<0,001
Disfagia de alto risco	4,38 (1,14 - 16,72)	0,030	1,60 (0,44 - 5,79)	0,470	13,33 (1,57 - 112,99)	0,002
FOIS (níveis)[£]	0,73 (0,55 - 0,97)	0,026	0,99 (0,76 - 1,28)	0,919	0,48 (0,28 - 0,81)	<0,001
Via oral (nível 7 a 4)	1	0,082	1	0,668	1	0,004
Com via alternativa de alimentação (níveis 3 a 1)	3,33 (0,86 - 12,91)		1,33 (0,36 - 4,92)		11,58 (1,36 - 98,54)	
Avaliação Nutricional						
Excesso de peso pelo IMC	0,11 (0,02 - 0,56)	0,002	0,12 (0,03 - 0,42)	<0,001	0,43 (0,14 - 1,36)	0,148
MLG (kg)	0,93 (0,85 - 1,01)	0,072	0,94 (0,87 - 1,01)	0,094	0,96 (0,90 - 1,03)	0,291
GC (%)	0,96 (0,91 - 1,02)	0,141	0,98 (0,93 - 1,03)	0,407	0,96 (0,91 - 1,01)	0,140
Ingestão alimentar por QFA						
Energia (kcal/dia)	0,99 (0,99 - 1,00)	0,547	0,99 (0,99 - 1,00)	0,454	0,99 (0,99 - 1,00)	0,449
Proteínas g/dia)	0,99 (0,98 - 1,01)	0,467	0,99 (0,98 - 1,01)	0,412	0,99 (0,97 - 1,00)	0,086

Legenda: Comorbidades: Diabetes mellitus, hipertensão, dislipidemia, e doença cardiovascular. GDO: Grupo Disfagia Orofaringea. Excesso de peso (Índice de Massa Corporal ≥ 25 kg/m²). FIM: *Functional Independence Measure*. (Riberto *et al.*, 2004[§]). FOIS: *Functional Oral Intake Scale* - Classificação: nível: 1-7 (Crary, Man e Groher, 2005[£]). MLG: Massa Livre de Gordura. Penetração/aspiração: Escala de Penetração e Aspiração - Disfagia de alto risco (≥ 4 pontos) (Rosenbek *et al.*, 1996[£]). %GC: Percentual de Gordura Corporal. QFA: Questionário de Frequência Alimentar. Variáveis apresentadas em Odds Ratio (OR) (Intervalo de Confiança de 95% - IC 95%). Regressão Logística Univariada.

Na tabela 6 observa-se que não houve associação significativa entre os marcadores da resposta inflamatória - NOx, MPO, IL-1 β , IL-6 e IL-8 - com a desnutrição pelos critérios GLIM, presença de critérios fenotípicos ou etiológicos.

Na análise ajustada para presença de doença neurodegenerativa e sobrepeso pelo IMC, apenas a IL-1 β foi associada ($p = 0,043$) com a presença de desnutrição pelos critérios GLIM, em que o aumento de 1 pg/mL de IL-1 β aumentou o risco de desnutrição pelos critérios GLIM em 10% (Tabela 7). Não houve associação entre os marcadores da resposta inflamatória - NOx, MPO, IL-1 β , IL-6 e IL-8 e a presença de critérios fenotípicos ou etiológicos na análise ajustada, (Tabela 7).

Tabela 6: Relação da resposta inflamatória do Grupo Disfagia Orofaringea (GDO) com a desnutrição pelos critérios GLIM e presença e ausência dos critérios fenotípicos e etiológicos.

Variáveis Marcadores da Resposta Inflamatória	Presença de desnutrição pelo GLIM		Presença de Critério Fenotípico		Presença de Critério Etiológico	
	OR (95% IC)	p-valor	OR (95% IC)	p-valor	OR (95% IC)	p-valor
NOx (µmol/L)	0,98 (0,96 - 1,01)	0,139	0,99 (0,97 - 1,01)	0,324	1,00 (0,98 - 1,02)	0,797
MPO (mU/mL)	0,99 (0,99 - 1,00)	0,418	0,99 (0,99 - 1,00)	0,999	0,99 (0,99 - 1,00)	0,237
IL-1β (pg/mL)	1,06 (0,99 - 1,14)	0,070	1,05 (0,97 - 1,13)	0,163	1,08 (0,98 - 1,18)	0,077
IL-6 (pg/mL)	0,98 (0,92 - 1,04)	0,443	0,96 (0,90 - 1,02)	0,145	0,99 (0,95 - 1,04)	0,779
IL-8 (pg/mL)	0,98 (0,97 - 1,01)	0,239	0,99 (0,97 - 1,01)	0,431	0,99 (0,98 - 1,01)	0,999
IL-10 (pg/mL)	1,02 (0,93 - 1,12)	0,716	1,02 (0,93 - 1,13)	0,613	1,04 (0,94 - 1,15)	0,468

Legenda: GLIM: *Global Leadership Initiative on Malnutrition*. IL-1β: Interleucina 1 beta. IL-6: Interleucina 6. IL-8: Interleucina 8. IL-10: Interleucina 10. MPO: Mieloperoxidase. NOx: Metabólitos do Óxido Nítrico.

Variáveis apresentadas em *Odds Ratio* (OR) (Intervalo de Confiança de 95% - IC 95%). Regressão Logística Univariada.

Tabela 7: Análise ajustada da relação da resposta inflamatória do Grupo Disfagia Orofaringea (GDO) com a desnutrição pelos critérios GLIM.

Variáveis Marcadores da Resposta Inflamatória	Presença de desnutrição pelo GLIM			Presença de Critério Fenotípico			Presença de Critério Etiológico		
	OR (95% IC)	p-valor	R ²	OR (95% IC)	p-valor	R ²	OR (95% IC)	p-valor	R ²
NOx (µmol/L)	0,98 (0,95 - 1,00)	0,082	0,277	0,99 (0,97 - 1,01)	0,322	0,163	1,00 (0,98 - 1,02)	0,738	0,152
MPO (mU/mL)	1,00 (0,99 - 1,00)	0,811	0,207	1,00 (0,99 - 1,01)	0,390	0,159	1,00 (0,99 - 1,00)	0,766	0,165
IL-1β (pg/mL)	1,10 (1,01 - 1,21)	0,043	0,284	1,07 (0,98 - 1,18)	0,135	0,224	1,13 (0,98 - 1,29)	0,088	0,220
IL-6 (pg/mL)	1,01 (0,95 - 1,09)	0,691	0,185	0,98 (0,92 - 1,05)	0,634	0,219	1,01 (0,96 - 1,06)	0,601	0,160
IL-8 (pg/mL)	0,98 (0,95 - 1,00)	0,106	0,245	0,99 (0,97 - 1,01)	0,253	0,203	0,99 (0,98 - 1,01)	0,627	0,147
IL-10 (pg/mL)	1,06 (0,95 - 1,18)	0,311	0,206	1,05 (0,92 - 1,21)	0,465	0,193	1,09 (0,96 - 1,24)	0,188	0,177

Legenda: GLIM: *Global Leadership Initiative on Malnutrition*. IL-1β: Interleucina 1 beta. IL-6: Interleucina 6. IL-8: Interleucina 8. IL-10: Interleucina 10. MPO: Mieloperoxidase. NOx: Metabólitos do Óxido Nítrico.

Variáveis apresentadas em *Odds Ratio* (OR) (Intervalo de Confiança de 95% - IC 95%). Regressão Logística Ajustada.

Variáveis de ajuste: Presença de doença neurodegenerativa e presença de sobrepeso.

8 DISCUSSÃO

No presente estudo, a desnutrição, avaliada pelos critérios GLIM, foi associada com a menor capacidade funcional pela escala FIM; maior comprometimento da deglutição, avaliadas pela escala de penetração e aspiração e escala FOIS; e menor proporção de excesso de peso, em participantes com DO. Adicionalmente, o aumento da IL-1 β foi associado com o diagnóstico de desnutrição pelos critérios GLIM na análise ajustada para presença de sobrepeso e doença neurodegenerativa. Não houve associação entre os demais marcadores avaliados e a desnutrição.

8.1 DESNUTRIÇÃO AVALIADA PELOS CRITÉRIOS DA *GLOBAL LEADERSHIP INITIATIVE ON MALNUTRITION*

Entre os participantes com DO, foi encontrada prevalência de desnutrição pelos critérios GLIM de 29,4%. Na literatura, a prevalência de desnutrição pelos critérios GLIM em participantes com DO apresenta variação de acordo com os critérios utilizados na composição do GLIM, sendo de 22,1% em idosos com DO que foram acompanhados ambulatoriamente (PELADIC *et al.*, 2023); 64% em adultos e idosos com disfagia sarcopênica hospitalizados (ABE *et al.*, 2023); e 65% em idosos com DO em reabilitação após AVC (SHIMIZU *et al.*, 2019). Na população em geral, a prevalência de desnutrição pelos critérios GLIM variou de 23,4% em idosos da comunidade (SANCHEZ-RODRIGUEZ *et al.*, 2020a) a 61,6% em adultos e idosos hospitalizados (KAEGI-BRAUM *et al.*, 2022).

Essa variação pode ser explicada pela heterogeneidade de metodologias que podem ser utilizadas nos critérios fenotípicos e etiológicos que compõem o GLIM, o que dificulta a comparação entre os estudos, além de induzir à sub ou superestimação da desnutrição, conforme a combinação dos critérios utilizados (MILANEZ *et al.*, 2023).

No presente estudo foram utilizados como critérios fenotípicos o IMC e a redução da massa muscular, avaliada por DXA (BARAZZONI *et al.*, 2022). A redução de massa muscular foi utilizada como critério fenotípico em 72% dos estudos, porém apenas 9% usou o DXA, conforme a recente revisão de escopo da literatura que incluiu 79 estudos que utilizaram o GLIM para o diagnóstico de desnutrição em adultos e idosos (CORREIA *et al.*, 2022).

Sanchez-Rodriguez *et al.* (2020b) demonstram esta variação quando comparam sete diferentes metodologias para avaliação de massa muscular como critério fenotípico do GLIM.

Quando utilizada a DXA para avaliar a redução da massa muscular, a prevalência de desnutrição pelos critérios GLIM foi de 24,4%. No entanto, ao utilizar outros sete critérios, como a circunferência da panturrilha, força de prensão palmar ou circunferência braquial média, a prevalência de desnutrição pelos critérios GLIM variou entre 13,9% a 20,9% na mesma amostra.

A variabilidade na definição dos critérios etiológicos que compõem o GLIM também representa desafio que impacta na prevalência e comparabilidade entre os estudos. Embora a presença de inflamação seja o critério etiológico mais frequentemente utilizado, 34% dos estudos em pacientes hospitalizados utilizaram apenas a presença de doença de base como critério etiológico do GLIM (MILANEZ *et al.*, 2023). Matsumoto *et al.* (2022) demonstraram essa diferença ao utilizar três diferentes instrumentos como critérios etiológicos de inflamação no GLIM em pacientes com artrite reumatoide: escore de atividade da doença (39%), PCR \geq 5 mg/L (30%) ou presença de artrite reumatoide (71%).

Em uma pesquisa, que utilizou o mesmo ponto de corte que o presente estudo para o critério etiológico (PCR \geq 5 mg/L) em idosos hospitalizados por condições agudas, não foi observada diferença significativa para a mediana de PCR entre os grupos com e sem desnutrição pelos critérios GLIM (3,66 mg/L *vs.* 1,52 mg/L, $p =$ não significativo) (MUNOZ-FERNANDEZ *et al.*, 2021). Resultados similares foram observados no presente estudo, em que a mediana de PCR para o grupo com DO e desnutrição foi de 3,19 mg/L *vs.* 1,88 para o grupo com DO e sem desnutrição.

Ozer *et al.* (2022) encontraram achados semelhantes em estudo com idosos acompanhados em ambulatório, em que embora sem diferença significativa entre os participantes com e sem desnutrição, foi observado um aumento da PCR nos grupos com desnutrição moderada e grave pelo GLIM (Desnutrição moderada: 4,26 mg/L *vs.* Desnutrição grave: 5,10 mg/L *vs.* Sem Desnutrição: 2,81 mg/L).

Em estudo com 205 pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus 2019 (COVID-19), foi utilizado PCR \geq 5 mg/L como critério etiológico do GLIM, dos quais 45,5% apresentavam desnutrição e 51,7% apresentavam DO. Não houve diferença para PCR entre os participantes com DO e sem DO (105 mg/L *vs.* 100 mg/L, $p = 0,552$), porém a concentração de PCR foi maior entre os participantes com desnutrição pelos critérios GLIM (116 mg/L *vs.* 93 mg/L, $p = 0,037$). Neste estudo, ter DO na admissão foi associado ao maior risco de desnutrição pelos critérios GLIM (OR 3,96, IC 95% 1,45 - 10,76; $p = 0,007$) (MARTIN-MARTINEZ *et al.*, 2022).

Embora a PCR seja o marcador da resposta inflamatória mais comumente utilizado (MILANEZ *et al.*, 2023), podemos observar esta variação, com estudos que utilizam a PCR > 5 mg/L para idosos admitidos na emergência (FERNANDEZ *et al.*, 2021) e idosos acompanhados em ambulatório (OZER *et al.*, 2021); PCR \geq 10 mg/L para adultos e idosos hospitalizados com desnutrição (KAEGI-BRAUM *et al.*, 2022) e idosos hospitalizados (OHTA *et al.*, 2021), enquanto que Pourhassam *et al.* (2022) sugeriram o ponto de corte para PCR \geq 30 mg/L para condições agudas, em estudo com idosos hospitalizados. Desta forma, pode-se observar que mesmo quando utilizado o mesmo marcador da resposta inflamatória como critério etiológico, ainda existem divergências quanto ao ponto de corte a ser utilizado.

8.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, DA DEGLUTIÇÃO E NUTRICIONAIS ASSOCIADAS COM A DESNUTRIÇÃO PELOS CRITÉRIOS DA *GLOBAL LEADERSHIP INITIATIVE ON MALNUTRITION*

A desnutrição pelos critérios GLIM não foi associada com as variáveis idade, sexo e presença de comorbidades. Estes resultados estão de acordo com os de Peladic *et al.* (2023), em que não houve diferença para sexo e idade entre os participantes com DO avaliados para desnutrição pelos critérios GLIM. Em contrapartida, em outro estudo, a desnutrição pelos critérios GLIM foi associada à idade, quando comparados participantes com disfagia sarcopênica com e sem desnutrição (ABE *et al.*, 2023). Esses participantes, apresentaram maior média de idade (81,8 anos *vs.* 77,3 anos, $p < 0,001$) e estavam hospitalizados, diferentemente dos participantes do presente estudo (60,0 anos *vs.* 62,50 anos, $p = 0,117$), e que eram acompanhados ambulatorialmente.

Entre as causas da DO, a presença de doença neurodegenerativa, como DP, Alzheimer e ELA, parece atuar como fator de proteção para a presença de critério etiológico do GLIM. A prevalência de desnutrição pelo GLIM em doenças neurológicas e neurodegenerativas não foi sumarizada nas revisões de escopo publicadas até o presente momento (CORREIA *et al.*, 2022; MILANEZ *et al.*, 2023), uma vez que esses pacientes estão incluídos em outras classificações não específicas para o tipo de doença. Munoz-Fernandez *et al.* (2021) não encontraram diferença para a prevalência de desnutrição pelos critérios GLIM entre idosos hospitalizados com emergências neurológicas e as demais doenças de base.

Na análise secundária dos dados do EFFORT (adultos e idosos hospitalizados com risco nutricional), ao comparar os participantes com e sem desnutrição pelos critérios GLIM, o percentual de participantes admitidos por doenças neurológicas foi menor no grupo com desnutrição em relação ao sem desnutrição (3,1% vs. 7,3%, $p < 0,001$) (KAEGI-BRAUM *et al.*, 2022).

Em contraste, na análise de fatores associados com a desnutrição pelos critérios GLIM realizada por Mello *et al.* (2020), a presença de DP e de demências (exceto Alzheimer) foram significativamente associadas com a desnutrição na análise bruta (DP: OR 1,72; IC 95% 1,03 - 2,88; $p = 0,037$; Demências: OR 2,23; IC 95% 1,49 - 3,34; $p < 0,001$), porém perderam significância na análise ajustada. No presente estudo, essa relação pode estar associada com o número amostral, em que 67% dos participantes com doenças neurodegenerativas não apresentavam critérios etiológicos.

O excesso de peso também foi associado negativamente com a desnutrição pelos critérios GLIM. A proporção de participantes com excesso de peso foi menor no grupo com desnutrição pelos critérios GLIM em estudo com idosos hospitalizados, em que a prevalência de desnutrição pelos critérios GLIM foi de 26,6% (ALLEPAERTS *et al.*, 2020). Neste estudo de Allepaerts *et al.* (2020), a prevalência de excesso de peso no grupo sem desnutrição foi de 53%, enquanto que no presente estudo, o GDO-Sem-Desnutrição apresentou prevalência de 58%.

Esses achados reforçam a importância de se utilizar critérios fenotípicos que avaliem a composição corporal além do IMC no diagnóstico da desnutrição, uma vez que indivíduos com obesidade podem apresentar redução da massa muscular e alteração da resposta inflamatória (BARAZZONI *et al.*, 2022; CEDERHOLM *et al.*, 2019).

Entre as manifestações clínicas da DO observam-se sinais diretos como falha na vedação labial e escape de líquidos ou sólidos, regurgitação nasal, tosse ou engasgo após ingestão de alimentos ou líquidos, e estase de alimentos na cavidade oral, o que pode levar ao aumento do tempo de refeição e mudanças posturais, bem como receio de consumir alguns alimentos ou consistências alimentares (ROMMEL; HAMDY, 2016).

A desnutrição pelos critérios GLIM não foi associada com a ingestão de energia e de proteínas, porém foi observado menor consumo de proteínas na presença de critérios etiológicos do GLIM no presente estudo. Em contrapartida, Allepaerts *et al.* (2020) observaram que os idosos com desnutrição pelos critérios GLIM apresentaram ingestão energética 13,8% menor que aqueles sem desnutrição, quando avaliado o consumo alimentar no período de 3 dias.

Esta redução na ingestão proteica pode estar relacionada com a necessidade de modificação da dieta via oral que ocorre na DO, visto que um dos critérios etiológicos considerados no presente estudo foi a pontuação na escala DOSS ≤ 4 pontos. No estudo de Peladic *et al.* (2023), 77,4% dos idosos com DO necessitaram de dietas com textura modificada e 50% necessitaram aumentar a ingestão proteica. A ingestão de energia e proteína também foi menor em idosos hospitalizados que receberam dieta com textura modificada devido DO em relação aos idosos recebendo a dieta hospitalar padrão (Energia: 926,60 kcal vs. 1.461,52, $p < 0,001$; Proteína: 40 g vs. 60 g, $p = 0,030$) (WRIGHT *et al.*, 2005). Adicionalmente, idosos com menor quartil de ingestão proteica tiveram maior risco de ter baixa massa muscular avaliada por BIA (OR 3,03; IC 95% 1,37 - 6,72; $p = 0,006$) (HUANG *et al.*, 2016).

Ressalta-se que no presente estudo foi utilizado o QFA de um ano para avaliação da ingestão de energia e proteica, e desta forma não foi utilizado como um componente etiológico dos critérios GLIM, visto a recomendação de que a avaliação da ingestão alimentar utilizada no GLIM seja um reflexo da ingestão alimentar atual dos participantes, aferida por meio de recordatórios de 24 horas ou diários alimentares (de van der SCHUEREN *et al.*, 2020).

A desnutrição pelos critérios GLIM foi negativamente associada com a pontuação na escala FIM, em que, quanto maior o nível de independência, menor o risco de desnutrição. Em contraste, ter necessidade de auxílio na realização de tarefa em mais de 50%, aumentou o risco de desnutrição e de presença de critério etiológico.

Estes resultados estão de acordo com os de Sato *et al.* (2022), que avaliou idosos em reabilitação após AVC, dos quais 43% apresentavam desnutrição pelos critérios GLIM. O grupo com desnutrição apresentou menor pontuação na escala FIM quando comparados ao grupo sem desnutrição (74,4 pontos vs. 97,2 pontos, $p < 0,001$ respectivamente) e menor alteração da pontuação na escala FIM do momento da admissão até o momento da alta (25,3 pontos vs. 31,4 pontos, $p = 0,009$ respectivamente).

Observa-se que, no presente estudo, a mediana da pontuação na escala FIM do grupo com desnutrição (FIM = 45,0 pontos) foi menor quando comparada ao grupo com desnutrição (FIM = 74,4 pontos) no estudo de Sato *et al.* (2022).

A pontuação do domínio motor na escala FIM foi negativamente associada com a desnutrição pelos critérios GLIM ($\beta = -0,238$, $p < 0,001$) em estudo com adultos e idosos hospitalizados após AVC, dos quais 28,7% apresentavam desnutrição pelos critérios GLIM (NOZOE *et al.*, 2021). A pontuação total da escala FIM na admissão também foi associada com

a melhora da deglutição na alta hospitalar, em pacientes com disfagia em reabilitação após AVC (OR 1,033; IC 95% 1,014 - 1,052, $p < 0,001$) (SHIMIZU *et al.*, 2019).

Maior dependência funcional pela escala FIM foi observada em idosos com DO quando comparados a idosos sem DO em um centro de reabilitação pós-AVC (39,68 pontos *vs.* 75,00, $p < 0,001$, respectivamente). Os idosos com DO também apresentavam maior concentração de PCR em relação aos sem DO (AQUILANI *et al.*, 2014). A melhora da pontuação na escala FIM, quando comparados os momentos de admissão e de alta hospitalar, também foi menor em pacientes com DO que permaneceram em uso de via alternativa de alimentação, do que aqueles que progrediram a dieta para VO exclusiva (5,3 pontos *vs.* 26,7 pontos, $p < 0,001$) (KOSE; TOYOSHIMA e HAYASHI; 2015).

Estes resultados reforçam a importância do adequado diagnóstico da desnutrição e posterior acompanhamento nutricional. Shimazu *et al.* (2021) observaram que ter maior número de prescrições dietéticas - seja para ajuste de consistência, volume ou alteração da composição nutricional - foi associado ao aumento da pontuação na escala FIM entre a admissão e a alta (β 0,116, $p = 0,041$), menor tempo de internação (β -0,056, $p = 0,019$) e menor risco de DO na alta (OR 0,94, IC 95% 0,83 - 0,99, $p = 0,032$), em estudo que avaliou adultos e idosos com AVC em um hospital de reabilitação.

A desnutrição pelos critérios GLIM foi associada à presença de disfagia de alto risco e maior necessidade de adaptação da ingestão via oral. O uso de via alternativa de alimentação foi associado à presença de critérios etiológicos. Dados similares foram observados por Shimizu *et al.* (2019), em que os participantes com desnutrição apresentaram maior severidade da DO avaliada pela escala IDDSI-FDS, e a desnutrição pelos critérios GLIM foi associada com menor reabilitação da deglutição em pacientes com DO após AVC na alta (OR 0,44; IC 95% 0,20 - 0,97, $p = 0,042$). De modo similar, no presente estudo, a presença de penetração e aspiração foi associada positivamente com a desnutrição pelo GLIM (OR 1,32; IC 95% 1,03 - 1,68, $p = 0,024$).

A disfagia foi o fator de maior associação com a desnutrição pelos critérios GLIM em idosos frágeis na comunidade (OR 2,77; IC 95% 1,98 - 3,89; $p < 0,001$) (MELLO *et al.*, 2020). Adicionalmente, a desnutrição pelos critérios GLIM foi associada à pior capacidade de reabilitação da deglutição, avaliada pela escala FILS em adultos e idosos com disfagia sarcopênica (β -0,633; $p = 0,008$) (ABE *et al.*, 2023).

Embora no presente estudo a presença de critérios fenotípicos não tenha sido associada com pior pontuação nas escalas que avaliaram a deglutição, em outro estudo a desnutrição pelos

critérios GLIM foi associado significativamente com menor volume muscular da língua em idosos com demência (BORDA *et al.*, 2021). Neste mesmo estudo, o volume muscular da língua foi preditor do desenvolvimento de desnutrição pelos critérios GLIM no seguimento de 5 anos (OR 0,63; $p = 0,027$).

No estudo de Carrión *et al.* (2016), a prevalência de desnutrição em idosos com DO, avaliada pela MNA, também foi influenciada pelo tipo de doença associada. O Grupo com DO e doenças crônicas (condições neurológicas) ou envelhecimento ($n = 95$) apresentou maior prevalência de desnutrição em relação ao Grupo sem DO ($n = 15$) (17,4% vs. 0,0%, $p = 0,006$ respectivamente). Observou-se ainda, pela avaliação por bioimpedância elétrica, menor quantidade de massa muscular para ambos os sexos (Masculino: 29,7 kg vs. 34,6 kg, $p = 0,020$; Feminino: 21,6 kg vs. 25,1 kg, $p = 0,040$).

A desnutrição foi ainda associada com o risco de DO quando avaliada por outros instrumentos de avaliação nutricional, como a MNA-SF (OR 0,91; IC 95% 0,83 - 0,99; $p = 0,030$) em idosos com acompanhamento em ambulatório (TAGLAFIERRE *et al.*, 2018). Serraprat *et al.* (2012) também observaram maior prevalência de desnutrição, avaliada pela MNA, no acompanhamento de um ano, em estudo com idosos da comunidade com DO no início do estudo.

Desta forma, estes resultados podem contribuir para o estudo de metodologias e pontos de corte para a avaliação da DO como critério etiológico do GLIM, uma vez que a disfagia é uma condição que afeta a ingestão alimentar, porém necessita ser avaliada com adequados instrumentos - tecnológicos ou clínicos - quanto sua severidade, frequência, tempo de sintoma ou impacto na ingestão oral, para ser considerada como critério etiológico (CEDERHOLM *et al.*, 2019). Até o momento, este é o primeiro estudo que se tem conhecimento, que avaliou todos os participantes do GDO com método de videofluoroscopia, para composição do critério etiológico do GLIM, considerado padrão-ouro para o diagnóstico da DO.

8.3 ASSOCIAÇÃO DA RESPOSTA INFLAMATÓRIA COM A DESNUTRIÇÃO PELOS CRITÉRIOS DA *GLOBAL LEADERSHIP INITIATIVE ON MALNUTRITION*

No presente estudo, o aumento da IL-1 β foi associado com maior chance de desnutrição pelos critérios GLIM em participantes com DO quando ajustada para presença de sobrepeso e de doenças neurodegenerativas. Não houve associação para as demais citocinas e

a desnutrição pelos critérios GLIM na análise ajustada. A IL-1 β é uma das principais citocinas produzidas na inflamação aguda, embora esteja presente na inflamação crônica, e atua na ativação de leucócitos, além de contribuir para o aumento da concentração das demais citocinas pró-inflamatórias (FEGHALI *et al.*, 1997; SCHELLER *et al.*, 2011). Em estudo prévio do grupo de pesquisa, não foi observada relação significativa entre a IL-1 β e a DO (HOMEM *et al.*, 2020). Entretanto, níveis elevados de IL-1 β foram observados em doenças neurológicas e neurodegenerativas, como ELA (HU *et al.*, 2017) e na DP, em que os níveis basais de IL-1 β foram significativamente associados com a severidade de sintomas, como instabilidade postural e distúrbio de marcha (CHAN *et al.*, 2023). Doenças neurológicas e neurodegenerativas são doenças de base associadas à ocorrência de DO (CLAVÉ; SHAKER, 2015).

Pourhassan *et al.* (2021) observaram que maiores níveis de IL-1 β foram associados com menor apetite e menor ingestão alimentar em estudo com 191 idosos (idade \geq 65 anos) hospitalizados. Nesses pacientes, aqueles que consumiram $< 75\%$ das refeições em quantidade, tiveram maior concentração de IL-1 β (7,50 pg/mL vs. 4,10 pg/mL, $p = 0,038$) comparados aqueles com maior ingestão alimentar, em que o aumento de IL-1 β foi preditor independente para menor ingestão alimentar ($p = 0,039$). Os valores de IL-1 β do grupo com redução da ingestão alimentar (7,50 pg/mL) são similares aos encontrados em ambos os grupos com DO no presente estudo (GDO-Desnutrição: 8,56 pg/mL e GDO-Sem-Desnutrição: 7,53 pg/mL).

Menor ingestão alimentar também foi observada após 2 horas de administração de IL-1 β no córtex orbitofrontal e intraperitoneal em um modelo experimental (LUKÁTS *et al.*, 2005). Adicionalmente, a IL-1 β foi associada negativamente com a alteração da massa muscular magra em estudo longitudinal que incluiu 172 homens infectados com o vírus da imunodeficiência humana (β -130; $p = 0,002$) (ROUBENOFF *et al.*, 2002).

Em um modelo experimental de inflamação pulmonar em ratos, foi observado significativo aumento na concentração de IL-1 β nas primeiras 72 horas ($p < 0,001$), mas não para TNF- α . Ambas as citocinas - TNF- α e IL-1 β - levam à indução de NF- κ B no tecido muscular (LANGEN *et al.*, 2012). Neste modelo, a ativação de NF- κ B contribuiu para a redução da massa muscular e da ingestão alimentar dos animais, enquanto que a inibição da via do NF- κ B no tecido muscular preveniu a sinalização de genes associados à atrofia muscular, como MuRF-1 e atrogina (LANGEN *et al.*, 2012). A ativação do NF- κ B também regula a transcrição de genes de interleucinas, como a IL-6 e IL-8, moléculas de adesão, proteínas de fase aguda e enzimas induzíveis, como iNOS (GHOSH; KARIN, 2002).

Não foi observada diferença significativa para a IL-6 entre os grupos. Sanchez-Rodríguez *et al.* (2020a) utilizaram a IL-6 como critério etiológico do GLIM, em que o menor quartil por sexo foi utilizado como ponto de corte. Neste estudo, a mediana de IL-6 entre os idosos com desnutrição pelo GLIM foi significativamente maior do que nos idosos sem desnutrição (3,16 pg/mL vs. 1,46 pg/mL, $p = 0,010$) (SANCHEZ-RODRÍGUEZ *et al.*, 2020a). Ao contrário, no presente estudo, a mediana de IL-6 foi 3,37 vezes maior para o grupo GDO-Desnutrição (10,65 pg/mL) e 5,86 vezes maior para o GDO-Sem-Desnutrição (8,56 pg/mL), quando comparados aos respectivos grupos no estudo de Sanchez-Rodríguez *et al.* (2020a).

O aumento de IL-6 foi associado previamente à maior perda de massa muscular em idosos da comunidade (OR 4,85; IC 95% 1,24 - 18,97; $p = 0,020$) (ALEMAN *et al.*, 2011) e ao maior percentual de perda de peso em adultos e idosos em acompanhamento ambulatorial ($r = 0,575$; $p < 0,001$) (BANULS *et al.*, 2019), dentre os quais a prevalência de desnutrição foi de 59% pelos critérios ASPEN. De outro modo, não houve associação entre os níveis de IL-6 e o risco de desnutrição, avaliada pela MNA, em idosos acompanhados em ambulatório (FATYGA *et al.*, 2020).

A associação entre os níveis de IL-6 e a DO foi avaliada previamente, como no estudo de Hansen *et al.* (2021), em que o aumento da IL-6 foi associado à DO persistente ou incidente em idosos hospitalizados (OR 1,08; IC 95% 1,01 - 1,15; $p = 0,035$); além de estar associada com a ocorrência de pneumonia após AVC em idosos (HOFFMAN *et al.*, 2016); e ao declínio funcional global em idosos com idade ≥ 80 anos (OR 1,55; IC 95% 1,22 - 1,96; $p < 0,001$) (ADRIAENSEN *et al.*, 2014).

Em ambos os grupos com DO foi observado aumento da IL-8, independente do diagnóstico de desnutrição. A DO é considerada fator de risco para infecções do trato respiratório baixo (OR 2,55; IC 95% 1,07 - 6,09; $p = 0,035$) (SERRA-PRAT *et al.*, 2012) e ocorrência de pneumonia OR 11,9; IC 95% 3,03 - 46,9; $p < 0,001$) (ALMIRALL *et al.*, 2013) em idosos da comunidade. Quando avaliado o lavado broncoalveolar de adultos e idosos com broncopneumonia e síndrome da dificuldade respiratória aguda, foi observado que estes participantes apresentavam concentração de IL-8 quatro vezes maior, quando comparados aos participantes sem infecções respiratórias (NYS *et al.*, 2003).

Embora no presente estudo, a IL-8 não tenha sido associada com a desnutrição pelos critérios GLIM (OR 0,98; IC 95% 0,95 - 1,00, $p = 0,106$), em estudo prévio que avaliou o risco nutricional pelo instrumento MNA-SF, a IL-8 foi preditor independente de desnutrição em idosos em acompanhamento ambulatorial (OR 1,090; IC 95% 1,00 - 1,18; $p = 0,004$) (FATYGA

et al., 2020). Do mesmo modo, Westbury *et al.* (2018) observaram correlação negativa entre a concentração de IL-8 e ASMI avaliado por DXA [β -0,19, IC 95% (-0,32) - (-0,06), $p = 0,005$] em uma coorte com 336 idosos da comunidade.

Não foi observada relação entre os marcadores da resposta inflamatória - IL-10, NOx e MPO e a desnutrição pelos critérios GLIM no presente estudo, porém a concentração de NOx foi significativamente maior nos indivíduos com DO e sem desnutrição (59,96 $\mu\text{mol/L}$ vs. 38,57 $\mu\text{mol/L}$, $p = 0,005$ respectivamente). Estes indivíduos (GDO-Sem-Desnutrição) apresentaram maior prevalência de sobrepeso que o grupo com desnutrição. Níveis elevados de NOx foram correlacionados com o IMC em indivíduos aparentemente saudáveis ($r = 0,585$; $p < 0,001$), em que os valores de NOx foram três vezes maiores no grupo com $\text{IMC} \geq 25 \text{ kg/m}^2$ em relação ao grupo com $\text{IMC} < 25 \text{ kg/m}^2$ (68,94 $\mu\text{mol/L}$ vs. 22,65 $\mu\text{mol/L}$, $p = 0,024$) (FOROUMANDI *et al.*, 2019).

A DO foi associada positivamente com níveis elevados dos marcadores MPO (β 0,344; $p = 0,008$) e NOx (β 0,581; $p = 0,011$) (HOMEM *et al.*, 2020); assim como maior concentração de NOx também foi observada em indivíduos com esclerose sistêmica progressiva, dos quais 46,5% relataram presença de disfagia, em relação a controles saudáveis ($72,4 \pm 47,8 \mu\text{mol/L}$ vs. $37,1 \pm 13,5 \mu\text{mol/L}$), (MOK *et al.*, 2008). Adicionalmente, foi observado um aumento da concentração de NOx e IL-10 nos anos iniciais da DP, quando comparado à indivíduos saudáveis (RATHNAYAKE; CHANG e UDAGAMA, 2019); enquanto que a concentração de MPO foi associada significativamente com pior prognóstico em pacientes com hemorragia intracerebral (ZHENG *et al.*, 2018). Desta forma, tanto a prevalência de sobrepeso, quanto a heterogeneidade das doenças de base podem ter influenciado no aumento da concentração de NOx no grupo sem desnutrição.

Desta forma, os resultados do presente estudo indicam que a resposta inflamatória, pelo aumento da IL-1 β , foi associada com a desnutrição pelos critérios GLIM em indivíduos com DO, além de estes indivíduos apresentarem maior dependência funcional e maior comprometimento da deglutição. Estes achados reforçam a interligação entre a resposta inflamatória e a desnutrição, DO e dependência funcional, proposta anteriormente por Serra-Prat *et al.* (2012), que observou que indivíduos com DO apresentavam maior chance de apresentarem risco de desnutrição, declínio na funcionalidade e ocorrência de infecções respiratórias.

Na DO, a ocorrência de infecções respiratórias, como a pneumonia aspirativa, leva ao aumento de marcadores da resposta inflamatória, como a PCR e IL-6 (POULSEN *et al.*, 2021;

HOFFMANN *et al.*, 2017). O aumento desses marcadores foi associado à menor ingestão alimentar (SIESKE *et al.*, 2019), redução da massa muscular (ALEMAN *et al.*, 2011) e perda de peso (BAÑULS *et al.*, 2019), favorecendo a ocorrência de desnutrição. A redução da massa muscular presente na desnutrição por sua vez favorece a perpetuação da DO e do declínio da funcionalidade (CARRIÓN *et al.*, 2016; SERRA-PRAT *et al.*, 2012), que favorece a ocorrência de infecções respiratórias, de modo a formar um ciclo em que a presença de uma das condições - DO, desnutrição, declínio da funcionalidade e alteração da resposta inflamatória - favorece a coexistência das demais.

Deste modo, o presente estudo traz contribuições para o atual momento em que os critérios etiológicos utilizados no diagnóstico da desnutrição pelos critérios GLIM ainda não foram definidos quanto ao tipo e pontos de corte para os marcadores da resposta inflamatória, em que a desnutrição foi associada com a IL-1 β , bem como para a avaliação de sintomas relacionados à redução da ingestão alimentar, como a DO, em que a desnutrição foi associada positivamente com a presença de penetração e aspiração, e negativamente com a escala FOIS. Adicionalmente, a associação entre desnutrição e a dependência funcional pela escala FIM ressaltam a necessidade da avaliação da desnutrição em indivíduos com redução da independência funcional e pode contribuir para a investigação do uso da escala FIM como critério que compõe o diagnóstico de desnutrição pelo GLIM.

9 PONTOS FORTES E LIMITAÇÕES

Entre as limitações deste estudo, pode-se citar o delineamento transversal, por não ser possível estabelecer uma relação de causalidade; e o tamanho amostral, que pode ocasionar erro do tipo β . Adicionalmente, os marcadores da resposta inflamatória podem ser influenciados pela presença da doença de base existentes, e os critérios utilizados na composição do GLIM foram limitados aos dados coletados previstos no estudo.

Destaca-se, entretanto, que a avaliação da deglutição foi realizada por método de referência para diagnóstico de DO e por técnica padronizada; assim como a coleta e análise dos marcadores da resposta inflamatória foram realizadas com rigor metodológico. O recrutamento também ocorreu em um hospital referência no estado, e, embora a amostra tenha doenças de base diversificadas, por este fato, se torna representativa da população com DO.

10 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O objetivo do presente estudo foi relacionar a resposta inflamatória [Metabólitos do Oxido Nítrico (NOx), Mieloperoxidase (MPO), Interleucinas (IL-1 β , IL-6, IL-8 e IL-10)] com a desnutrição, avaliada pelos critérios da *Global Leadership Initiative on Malnutrition* (GLIM) em adultos e idosos com DO. Foi observada associação positiva entre a IL-1 β e a desnutrição pelos critérios GLIM na análise ajustada para presença de sobrepeso e de doença neurodegenerativa. Não foi observada associação entre os demais marcadores da resposta inflamatória - NOx, MPO, IL-6, IL-8 e IL-10 - e a desnutrição.

Quanto a avaliação antropométrica e da composição corporal, o GDO-Sem-Desnutrição apresentou maior prevalência de excesso de peso pelo IMC. Não houve diferença entre os grupos para a composição corporal para as variáveis MLG e %GC, porém o GDO-Desnutrição apresentou menor massa muscular pelo ASMI. Não houve diferença entre os grupos para a ingestão energética e proteica.

Pela avaliação da deglutição, o GDO-Desnutrição apresentou maior comprometimento da deglutição, que se evidencia pela maior pontuação na Escala de Penetração e Aspiração, maior proporção de participantes com disfagia de alto risco e menor pontuação na escala FOIS, em relação ao GDO-Sem-Desnutrição.

O GDO-Desnutrição apresentou maior dependência funcional, evidenciada pela menor pontuação na escala FIM e maior proporção de participantes que necessitam de auxílio para 50% ou mais das atividades.

Quanto à avaliação da resposta inflamatória, o GDO-Desnutrição e o G-Sem-Disfagia apresentaram menor concentração de NOx em relação ao GDO-Sem-Desnutrição. A IL-8 foi maior no GDO-Desnutrição e no GDO-Sem-Desnutrição em relação ao G-Sem-Disfagia.

A prevalência de desnutrição pelos critérios GLIM foi de 29,4% no GDO. A desnutrição pelos critérios GLIM foi associada positivamente com a pontuação na Escala de Penetração e Aspiração e presença de disfagia de alto risco; e inversamente com a pontuação na escala FIM; com o valor medido em nível, que é usado na avaliação da deglutição pela escala FOIS, e a presença de excesso de peso pelo IMC. Estes achados ressaltam a importância do diagnóstico de desnutrição em indivíduos com DO, de forma a direcionar a adequação de intervenções que visem a reabilitação da deglutição e da independência funcional.

Os resultados do presente estudo podem contribuir com o embasamento para a realização de novas pesquisas sobre a relação da resposta inflamatória com a desnutrição

diagnosticada pelos critérios GLIM, visto que houve relação entre a citocinas inflamatória IL-1 β e a presença de desnutrição nos participantes com DO. Adicionalmente, o presente estudo contribui ao mostrar a relação das escalas de avaliação da deglutição - DOSS, FOIS e Escala de Penetração e Aspiração - com a desnutrição pelos critérios GLIM.

Desta forma, ressalta-se a necessidade da definição e padronização de marcadores e seus respectivos pontos de corte para os componentes dos critérios etiológicos do GLIM, tanto da resposta inflamatória como de condições que levam à redução da ingestão alimentar, como a DO.

Sugere-se a realização de estudos adicionais que abordem a relação da resposta inflamatória com o diagnóstico de desnutrição pelos critérios GLIM, realizadas com amostras probabilísticas, e inclusão de critérios do GLIM não abordados nesta pesquisa, como a perda de peso e a ingestão alimentar recente, para a elucidação dos mecanismos envolvidos nesta relação.

11 NOTA DE IMPRENSA

Esta pesquisa foi desenvolvida no Programa de Pós Graduação em Nutrição da UFSC (PPGN/UFSC) e teve como objetivo - relacionar a resposta inflamatória [(metabólitos do Oxido Nítrico (NOx), Mieloperoxidase (MPO) Interleucina- 1 Beta (IL-1 β), Interleucina-6 (IL-6), Interleucina-8 (IL-8) e Interleucina-10 (IL-10)] com a desnutrição avaliada pela *Global Leadership Initiative on Malnutrition* (GLIM) em adultos e idosos com disfagia orofaríngea encaminhados para o exame de videofluoroscopia da deglutição para diagnóstico no Hospital Universitário da UFSC.

O estudo foi conduzido pela mestrandia, Elisa Lyra (Bolsista UNIEDU/SED-SC), com orientação da Profa. Daniela Barbieri Hauschild e coorientação da Profa. Dra. Emilia Addison Machado Moreira.

Na disfagia orofaríngea se observa dificuldade em realizar o transporte de alimentos líquidos e/ou sólidos, de forma segura, da boca ao estômago. Entre as doenças de base da disfagia orofaríngea estão doenças neurológicas e neurodegenerativas, como Doença de Parkinson e Doença de Alzheimer, além do envelhecimento.

Indivíduos com disfagia orofaríngea podem apresentar alteração da composição corporal e da consistência dos alimentos, que contribui para redução da ingestão alimentar de energia e proteína, que contribui para a deterioração do estado nutricional. Adicionalmente, a disfagia orofaríngea aumenta o risco de broncoaspiração e infecções respiratórias, que levam a alteração da resposta inflamatória. A resposta inflamatória por sua vez, contribui para a redução da massa muscular e contribui para a instalação da desnutrição.

Os critérios GLIM surgiram como uma proposta de padronização do diagnóstico de desnutrição ao redor do mundo, e consideram critérios fenotípicos como o Índice de Massa Corporal (IMC) e a redução de massa muscular; e critérios etiológicos, como a presença de sintomas que levem a redução da ingestão alimentar, como a disfagia orofaríngea, e a presença de inflamação.

No presente estudo, foram avaliados os valores séricos de marcadores da resposta inflamatória - MPO, NOx, IL-1 β , IL-6, IL-8 e IL-10. Entre os resultados, observou-se associação entre a IL-1 β e a desnutrição pelos critérios GLIM. Além disso, maior dependência funcional pela escala *Functional Independence Measure* e maior comprometimento da deglutição, pelas escalas de Penetração e Aspiração e pela *Functional Oral Intake Scale*, foram associadas com a desnutrição pelos critérios GLIM.

Os resultados do presente estudo contribuem para a padronização do diagnóstico de desnutrição em pacientes com disfagia orofaríngea, que auxilia no direcionamento de intervenções que propiciem melhora da funcionalidade e manejo da deglutição. A utilização dos critérios GLIM para o diagnóstico de desnutrição engloba critérios fenotípicos e etiológicos, que identificam fatores associados tanto à composição corporal, sintomas que alteram a ingestão alimentar, como aspectos associados à presença de doença de base; desta forma, o diagnóstico de desnutrição vai além da utilização de apenas um parâmetro, como avaliação antropométrica pelo IMC ou pela composição corporal.

Sugere-se a realização de estudos adicionais que abordem a relação da resposta inflamatória com o diagnóstico de desnutrição pelos critérios GLIM, realizadas com amostras probabilísticas, e inclusão de critérios do GLIM não abordados nesta pesquisa, como a perda de peso e a ingestão alimentar recente, para a elucidação dos mecanismos envolvidos nesta relação.

REFERÊNCIAS

- ABE, S.; KOKURA, Y.; MAEDA, K.; NISHIOKA, S.; MOMOSAKI, R.; MATSUOKA, Y.; TOMII, Y.; SUGITA, S.; SHIMIZU, K.; ESASHI, N.; WAKABAYASHI, N. Effects of undernutrition on swallowing function and activities of daily living in hospitalized patients: Data from the Japanese sarcopenic dysphagia database. **Nutrients**, [s. l.], v. 15, n. 1291, p. 1 - 10, 2023.
- ADRIAENSEN, W.; MATHEÏ, C.; VAES, B.; van POTTELBERGH, G.; WALLEMACQ, P.; DEGRYSE, J. Interleukin-6 predicts short-term global functional decline in the oldest old: Results from the BELFRAIL study. **Age**, [s. l.], v. 36, n. 6, v. 9.723, p. 1 - 14, 2014.
- AKDIS, M.; AAB, A.; ALTUNBULAKLI, C.; AZKUR, R.; COSTA, R. A.; CRAMERI, R.; DUAN, S.; EIWEGGER, E.; ELJASZEWICZ, A.; FERSTL, R.; FREI, R.; GARBANI, M.; GLOBINSKA, A.; HESS, L.; HUITEMA, C.; KUBO, T.; KOMLOSI, Z.; KONIECZNA, P.; KOVACS, N.; KUCUKSEZER, U.C.; MEYER, N.; MORITA, H.; OLZHAUSEN, J.; O'MAHONY, L.; PEZER, M.; PRATI, M.; REBANE, A.; RHYNER, C.; RINALDI, A.; SOKOLOWSKA, M.; STANIC, B.; SUGITA, K.; TREIS, A.; van de VEEN, W.; WANKE, K.; WAWRZYNIAK, M.; WAWRZYNIAK, P.; WIRZ, O.F.; ZAKZUK, J. S.; AKDIS, C. A. Interleukins (from IL-1 to IL-38), interferons, transforming growth factor β , and TNF- α : Receptors, functions, and roles in diseases. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, [s. l.], v. 138, n. 4, p. 984 - 1010, 2016.
- ALEMAN, H.; ESPARZA, J.; RAMIREZI, F. A.; ASTIAZARAN, H.; PAYETTE, H. Longitudinal evidence on the association between interleukin-6 and C-reactive protein with the loss of total appendicular skeletal muscle in free-living older men and women. **Age and Ageing**, [s. l.], v. 40, n. 4, p. 469 - 475, 2011.
- ALIASGHARI, F.; IZADI, A.; KHALILI, M.; FARHOUDI, M.; AHMADIYAN, S.; DELJAVAN, R. Impact of premorbid malnutrition and dysphagia on ischemic stroke outcome in elderly patients: A community-based study. **Journal of the American College of Nutrition**, [s. l.], v. 38, n. 4, p. 318 - 326, 2018.
- ALLEPAERTS, S.; BUCKINX, F.; BRUYÈRE, O.; REGINSTER, J. Y.; PAQUOT, N.; GILLAIN, S. Clinical impact of nutritional status and energy balance in elderly hospitalized patients. **The Journal of Nutrition, Health & Aging**, [s. l.], v. 24, n. 10, p. 1073 - 1079, 2020.
- ALMIRALL, J.; ROFES, L.; SERRA-PRAT, M.; ICART, R.; PALOMERA, E.; ARREOLA, V.; CLAVE, P. Oropharyngeal dysphagia is a risk factor for community-acquired pneumonia in the elderly. **European Respiratory Journal**, [s. l.], v. 41, n. 4, p. 923 - 928, 2013.
- ALVES, J. T. P.; GONÇALVES, T. J. M.; RIBEIRO, P. C.; ALBUQUERQUE, C. L.; ALVITE, M. F. L.; ASSIS, T.; ARAÚJO, G. T.; CENICCOLA, G. D.; CORADELLI, A. C. P.; DIAS, M. C. G.; MATOS, L. B. N.; PEXE-MACHADO, P.; VARTANIAN, I. P. N.; SILVA, M. L. T.; WAITZBERG, D. L.; ZAMBELLI, C. M. S. F.; CASTRO, M. G. Diretriz BRASPEN de terapia nutricional no paciente com doenças neurodegenerativas, **BRASPEN Journal**, v. 37, n. 2, Supl. 2, p. 2 - 34, 2022.

AOYAGI, M.; FURUYA, J.; MATSUBARA, C.; YOSHIMI, K.; NAKANE, A.; NAKAGAWA, K.; INAJI, M.; SATO, Y.; TOHARA, H.; MINAKUCHI, S.; MAEHARA, T. Association between improvement of oral health, swallowing function, and nutritional intake method in acute stroke patients. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, [s. l.], v. 18, n. 11.379, p. 1 - 11, 2021.

AQUILANI, R.; BOSELLI, M.; PAOLA, B.; PASINI, E.; IADAROLA, P.; VERRI, M.; VIGLIO, S.; CONDINO, A.; BOSCHI, F. Is stroke rehabilitation a metabolic problem? **Brain Injury**, [s. l.], v. 28, n. 2, p. 161 - 173, 2014.

BAIJENS, L. W.; CLAVÉ, P.; CRAS, P.; EKBERG, O.; FORSTER, A.; KOLB, G. F.; LENEERS, J.; MASIERO, S.; MATEOS-NOZAL, J.; ORTEGA, O.; SMITHARD, D. G.; SPEYER, R.; WALSHE, M. W. European Society for Swallowing Disorders - European Union Geriatric Medicine Society white paper: Oropharyngeal dysphagia as a geriatric syndrome. **Clinical Interventions in Ageing**, [s. l.], v. 11, p. 1.403 - 1.428, 2016.

BAÑULS, C.; de MARAÑÓN, A. M.; VESES, S.; CASTRO-VEGA, I.; LÓPEZ-DOMÈNECH, S.; SALOM-VENDRELL, C.; ORDEN, S.; ÁLVAREZ, A.; ROCHA, M.; VÍCTOR, V. M.; HERNÁNDEZ-MIJARES, A. Malnutrition impairs mitochondrial function and leukocyte activation. **Nutrition Journal**, [s. l.], v. 18, n. 89, p. 1 - 9, 2019.

BARAZZONI, R.; JENSEN, G. L.; CORREIA, M. I. T. D.; GONZALEZ, M. C.; HIGASHIGUCHI, T.; SHI, H. P.; BISCHOFF, S. C.; BOIRIE, Y.; CARRASCO, F.; CRUZ-JENTOFT, A.; FUCHS-TARLOVSKY, V.; FUKUSHIMA, R.; HEYMSFIELD, S.; MOURTZAKIS, M.; MUSCARITOLI, M.; NORMAN, K.; NYULASI, I.; PISPRASERT, V.; PRADO, C.; de van der SCHUREN, M.; YOSHIDA, S.; YU, Y.; CEDERHOLM, T.; COMPHER, C. Guidance for assessment of the muscle mass phenotypic criterion for the Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM) diagnosis of malnutrition. **Clinical Nutrition**, [s. l.] v. 41, n. 6, p. 1.425 - 1.433, 2022.

BELIZÁRIO, J. E.; FONTES-OLIVEIRA, C. C.; BORGES, J. P.; KASHIABARA, J. A.; VANNIER, E. Skeletal muscle wasting and renewal: A pivotal role of myokine IL-6. **Springer Plus**, [s. l.], v. 5, n. 619, p. 1 - 15, 2016.

BORDA, M. G.; HASSAN, E. B.; WEON, J. H.; WAKABAYASHI, H.; TOVAR-RIOS, D. A.; OPPEDAL, K.; AARSLAND, D.; DUQUE, G. Muscle volume and intramuscular fat of the tongue evaluated with MRI predict malnutrition in people living with dementia: A 5-year follow-up study. **Journals of Gerontology**, [s. l.], v. 77, n. 2, p. 238 - 234, 2022.

BRASIL. **Ministério da Saúde**. Conselho Nacional de Saúde. Diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Resolução nº 466 de 12 de dezembro de 2012. Brasília, 2012.

BRYAN, N. S.; GRISHAM, M. B. Methods to detect nitric oxide and its metabolites in biological samples. **Free Radical Biology and Medicine**, [s. l.], v. 43, n. 5, p. 645 - 657, 2007.

CABRE, M.; SERRA-PRAT, M.; PALOMERA, E.; ALMIRALL, J.; PALLARES, R.; CLAVÉ, P. Prevalence and prognostic implications of dysphagia in elderly patients with pneumonia. **Age and Ageing**, [s. l.], v. 39, n. 1, p. 39 - 45, 2010.

CABRE, M.; SERRA-PRAT, M.; FORCE L. L.; ALMIRALL, J.; PALOMERA, E.; CLAVÉ, P. Oropharyngeal dysphagia is a risk factor for readmission for pneumonia in the very elderly persons: Observational prospective study. **The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences**, [s. l.], v. 69, n. 3, p. 330 - 337, 2014.

CARRIÓN, S.; CABRÉ, M.; MONTEIS, R.; ROCA, M.; PALOMERA, E.; SERRA-PRAT M.; ROFES, L.; CLAVÉ, P. Oropharyngeal dysphagia is a prevalent risk factor for malnutrition in a cohort of older patients admitted with an acute disease to a general hospital. **Clinical Nutrition**, [s. l.], v. 34, n. 3, p. 436 - 442, 2014.

CARRIÓN, S.; ROCA, M.; COSTA, A.; ARREOLA, V.; ORTEGA, O.; PALOMERA, E.; SERRA-PRAT, M.; CABRÉ, M.; CLAVÉ, P. Nutritional status of older patients with oropharyngeal dysphagia in a chronic *versus* an acute clinical situation. **Clinical Nutrition**, [s. l.], v. 36, n. 4, p. 1.110 - 1.116, 2016.

CASTAGNA, A.; FERRARA, L.; ASNAGHI, E.; COLOMBO, V.; REGA, V.; FIORINI, G. Post-stroke dysphagia rehabilitation in the old and oldest old: Outcome and relevance for discharge home. **International Journal of Rehabilitation Research**, [s. l.], v. 43, n. 1, p. 55 - 61, 2020.

CEDERHOLM, T.; BOSAEUS, I.; BARAZZONI, R.; BAUER, J.; GOSSUM, A. V.; KLEK, S.; MUSCARITOLI, M.; NYULASI, I.; OCKENGA, J.; SCHNEIDER, S. M.; de van der SCHUEREN, M. A. E.; SINGER, P. Diagnostic criteria for malnutrition - An ESPEN consensus statement. **Clinical Nutrition**, [s. l.], v. 34, n. 3, p. 335 - 340, 2015.

CEDERHOLM, T.; JENSEN, G. L. To create a consensus on malnutrition diagnostic criteria: A report from the Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM) meeting at the ESPEN Congress 2016. **Clinical Nutrition**, [s. l.], v. 15, p. 1 - 4, 2016.

CEDERHOLM, T.; BARAZZONI, R.; AUSTIN, P.; BALLMER, P.; BIOLO, G.; BISCHOFF, S. C.; COMPHER, C.; CORREIA, I.; HIGASHIGUCHI, T.; HOLST, M.; JENSEN, G. L.; MALONE, A.; MUSCARITOLI, M.; NYULASI, I.; PIRLICH, M.; ROTHENBERG, E.; SCHINDLER, K.; SCHNEIDER, S. M.; de van der SCHUEREN, M. A. E.; SIEBER, C.; VALENTINI, L.; YU, J. C.; GOSSUM, A. V.; SINGER, P. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. **Clinical Nutrition**, [s. l.], v. 36, n. 1, p. 49 - 64, 2017.

CEDERHOLM, T.; JENSEN, G. L.; CORREIA, M. I. T. D.; GONZALEZ, M. C.; FUKUSHIMA, R.; HIGASHIGUCHI, T.; BAPTISTA, G.; BARAZZONI, R.; BLAAUW, R.; COATS, A.; CRIVELLI, A.; EVANS, D. C.; GRAMLICH, L.; FUCHS-TARLOVSKY, V.; KELLER, H.; LLIDO, L.; MALONE, A.; MOGENSEN, K. M.; MORLEY, J. E.; MUSCARITOLI, M.; NYULASI, I.; PIRLICH, M.; PISPRASERT, V.; de van der SCHUEREN M. A. E.; SILTHARM, S.; SINGER, P.; TAPPENDEN, K.; VELASCO, N.; WAITZBERG, D.; YAMWONG, P.; YU, J.; GOSSUM, A. V.; COMPHER, C.; GLIM core leadership committee; GLIM working group. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition - A consensus report from the global clinical nutrition community. **Clinical Nutrition**, [s. l.], v. 38, n. 1, p. 1 - 9, 2019.

CEDERHOLM, T.; BARAZZONI, R. A year with the GLIM diagnosis of malnutrition - does it work for older persons? **Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care**, [s. l.], v. 24, n. 1, p. 4 - 9, 2021.

CHAN, L.; CHUNG, C.; YU, R.; HONG, C. Cytokine profiles of plasma extracellular vesicles as progression biomarkers in Parkinson's disease. **Aging**, [s. l.], v. 15, n.5, p. 1 - 12, 2023.

CHEN, N.; LI, Y.; FANG, J.; LU, Q.; HE, L. Risk factors for malnutrition in stroke patients: A meta-analysis. **Clinical Nutrition**, [s. l.], v. 38, n. 1, p. 127 - 135, 2017.

CHUMLEA, W. C.; GUO, S.; ROCHE, A. F.; STEINBAUGH, M. L. Prediction of body weight for the ambulatory elderly from anthropometry. **Journal of American Dietetic Association**, [s. l.], v. 88, p. 564 - 568, 1988.

CHUMLEA, W. C.; ROCHE, A. F.; MUKHERJEE, D. **Nutritional assessment of the elderly through anthropometry**, Columbus (OH): Ross Laboratories, 1987. 46 p.

CHUMLEA, W. M. C.; GUO, S. S.; STEINBAUGH, M. L. Prediction of stature from knee height for black and white adults and children with application to mobility-impaired or handicapped persons. **Journal of the American Dietetic Association**, [s. l.], v. 94, n. 12, p. 1.385 - 1.391, 1994.

CLAVÉ, P.; TERRÉ, R.; de KRAA, M.; SERRA, M. Approaching oropharyngeal dysphagia. **Revista Española de Enfermedades Digestivas**, [s. l.], v. 96, n. 2, p. 119 - 131, 2004.

CLAVÉ, P.; SHAKER, R. Dysphagia: Current reality and scope of the problem. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, [s. l.], v. 12, n. 5, p. 259 - 270, 2015.

CORREIA, M. I. T. D. Nutrition screening vs. nutrition assessment: What's the difference? **Nutrition in Clinical Practice**, [s. l.], v. 33, n. 1, p. 62 - 72, 2018.

CORREIA, M. I. T. D.; TAPPENDEN, K. A.; MALONE, A.; PRADO, C. M.; EVANS, D. C.; SAUER, A. C.; HEGAZI, R.; GRAMLICH, L. Utilization and validation of the Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM): A scoping review. **Clinical Nutrition**, [s. l.], v. 41, n. 3, p. 687 - 697, 2022.

CRARY, M. A.; MANN, G. D. C.; GROHER, M. E. Initial psychometric assessment of a functional oral intake scale for dysphagia in stroke patients. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, [s. l.], v. 86, n. 8, p. 1.516 - 1.520, 2005.

CRUZ-JENTOFT, A. J.; BAHAT, G.; BAUER, G.; BOIRIE, Y.; BRUYÈRE, O.; CEDERHOLM, T.; COOPER, C.; LANDI, F.; ROLLAND, Y.; SAYER, A. A.; SCHNEIDER, S. M.; SIEBER, C. C.; TOPINKOVA, E.; VANDEWOUDE, M.; VISSER, M.; ZAMBONI, M.; WRITING GROUP for the EUROPEAN WORKING GROUP ON SARCOPENIA IN OLDER PEOPLE 2 (EWGSOP2); the EXTENDED GROUP FOR EWGSOP2. Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis. **Age and Ageing**, [s. l.], v. 48, n. 1, p. 16 - 31, 2019.

da SILVA, A. F.; MOREIRA E. A. M.; BARNI, G. C.; PANZA, V. S. P.; FURKIM, A. M.; MORENO, Y. M. F. Relationships between high comorbidity index and nutritional parameters in patients with oropharyngeal dysphagia. **Clinical Nutrition ESPEN**, [s. l.], v. 38, p. 218 - 222, 2020.

de van der SCHUEREN, M. A. E.; KELLER, H.; for the GLIM CONSORTIUM; CEDERHOLM, T.; BARAZZONI, R.; COMPHER, C.; CORREIA, M. I. T. D.; GONZALEZ, M. C.; JAGER-WITTENAAR, H.; PIRLICH, M.; STEIBER, A.; WAITZBERG, D.; JENSEN, G. L. Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM): Guidance on validation of the operational criteria for the diagnosis of protein-energy malnutrition in adults. **Clinical Nutrition**, [s. l.], v. 39, n. 9, p. 2.872 - 2.880, 2020.

DELEIDI, M.; JÄGGLE, M.; RUBINO, G. Immune aging, dysmetabolism, and inflammation in neurological diseases. **Frontiers in Neuroscience**, [s. l.], v. 9, n. 172, p. 1 - 14, 2015.

DRAGANIDIS, D.; JAMURTAS, A. Z.; CHONDROGIANNI, N.; MASTORAKOS, G.; JUNG, T.; GRUNE, T.; PAPADOPOULOS, C.; PAPANIKOLAOU, K.; PAPASSOTIRIOU, I.; PAPAЕVGENIOU, N.; POULIOS, A.; BATRAKOULIS, A.; DELI, C. K.; GEORGAKOULI, K.; CHATZINIKOLAOU, A.; KARAGOUNIS, L. G.; FATOUROS, J. G. Low-grade systemic inflammation interferes with anabolic and catabolic characteristics of the aged human skeletal muscle. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, [s. l.], v. 2.021, p. 1 - 14, 2021.

EISERICH, J. P.; CROSS, C. E.; JONES, A. D.; HALLIWELL, B.; van der VLIET, A. Formation of nitrating and chlorinating species by reaction of nitrite with hypochlorous acid. **Journal of Biological Chemistry**, [s. l.], v. 271, n. 32, p. 19.199 - 19.208, 1996.

ESPINOSA-VAL, M. C.; MARTÍN-MARTÍNEZ, A.; GRAUPERA, M.; ARIAS, A.; ELVIRA, A.; CABRÉ, M.; PALOMERA, E.; BOLÍVAR-PRADOS, M.; CLAVÉ, P.; ORTEGA, O. Prevalence, risk factors, and complications of oropharyngeal dysphagia in older patients with dementia. **Nutrients**, [s. l.], v. 12, n. 3, p. 863 - 878, 2020.

FATTORI, B.; GIUSTI, P.; MANCINI, V.; GROSSO, M.; BARILLARI, M. R.; BASTIANI, L.; MOLINARO, S.; NACCI, A. Comparison between videofluoroscopy, fiberoptic endoscopy and scintigraphy for diagnosis of oropharyngeal dysphagia. **Acta Otorhinolaryngologica Italica**, [s. l.], v. 36, p. 395 - 402, 2016.

FATYGA, P.; PAC, A.; FEDYK-ŁUKASIK, M.; GRODZICKI, T.; SKALSKA, A. The relationship between malnutrition risk and inflammatory biomarkers in outpatient geriatric population. **European Geriatric Medicine**, [s. l.], v. 11, n. 3, p. 383 - 391, 2020.

FEGHALI, C. A.; WRIGHT, T. M. Cytokines in acute and chronic inflammation. **Frontiers in Bioscience**, [s. l.], v. 2, n. 4, p. 12 - 26, 1997.

FERNANDEZ, S. S. M.; GARCEZ, F. B.; ALENCAR, J. C. G.; CEDERHOLM, T.; APRAHAMIAN, I.; MORLEY, J. E.; SOUZA, H. P.; SILVA, T. T. A.; RIBEIRO, S. M. L. Applicability of the GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition in older adults in the emergency ward: A pilot validation study. **Clinical Nutrition**, [s. l.], v. 40, n. 11, p. 5.447 - 5.456, 2021.

- FOROUMANDI, E.; ALIZADEH, M.; KHEIROURI, S.; JAFARABADI, M. A. Exploring the role of body mass index in relationship of serum nitric oxide and advanced glycation end products in apparently healthy subjects. **Public Library of Science One**, [s. l.] v. 2019, p. 1 - 11, 2019.
- FRANCESCHI, C.; GARAGNANI, P.; PARINI, P.; GIULIANI, C.; SANTORO, A. Inflammaging: A new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases. **Nature Reviews Endocrinology**, [s. l.], v. 14, n. 10, p. 576 - 590, 2018.
- FURKIM, A. M.; DUARTE, S. T.; SÓRIA, F. S.; SAMPAIO, R. S.; NUNES, M. C. N.; WOLFF, G. S.; SILVEIRA, F. R. Evaluación clínica de las disfagias orofaríngeas. *In*: SUSANIBAR, F.; PARRA, D.; DIOSES, A (Org.). **Tratado de evaluación de motricidad orofacial y áreas afines**. 1ª edição ed. Madri: GIUNTIEOS Psychometrics SL., 2014a. p. 233 - 246.
- FURKIM, A. M.; GUEDES, R. L.; DUARTE, S. T.; SACCO, A. B. F.; NASCIMENTO JUNIOR, J. R.; VIANNA, J. M.; WOLFF, G. S.; SILVEIRA, F. R. Protocolo de videofluoroscopia de la deglución. *In*: SUSANIBAR, F.; MARCHESAN, I.; PARRA, D.; DIOSES, A. (Org.). **Tratado de evaluación de motricidad orofacial y áreas afines**. 1ª ed. Madri: GIUNTIEOS Psychometrics SL., 2014b. p. 225 - 231.
- GALEAZZI, M. A.; MEIRELES A. J. A.; VIANA, R. P. T.; ZABOTTO, C. B.; DOMENE, S. A. M.; CUNHA, D. T. O. **Registro fotográfico para inquéritos dietéticos: Utensílios e porções**. Goiânia: NEPA (Unicamp) e DNUT (UFG), 1996. 71p.
- GHOSH, S.; KARIN, M. Missing pieces in the NF- κ B puzzle. **Cell**, [s. l.], v. 109, Suppl: S81-96, 2002.
- GONZÁLEZ, A.; HALL, M. N.; LIN, S.; HARDIE, D. G. AMPK and TOR: The Yin and Yang of cellular nutrient sensing and growth control. **Cell Metabolism**, [s. l.], v. 31, n. 3, p. 472 - 492, 2020.
- GRANGER, C. V.; HAMILTON, B. B.; KEITH, R. A.; ZIELEZNY, M.; SHERWIN, F. S. Topics in geriatric rehabilitation. **Advances in Functional Assessment for Medical Rehabilitation**, [s. l.], v.1, n.3, p. 59 - 74, 1986.
- GREEN, L. C.; WAGNER, D. A.; GLOGOWSKI, J.; SKIPPER, P. L.; WISHNOK, J. S.; TANNENBAUM, S. R. Analysis of nitrate, nitrite, and [15 N] nitrate in biological fluids. **Analytical Biochemistry**, [s. l.], v. 126, n. 1, p. 131 - 138, 1982.
- GRISHAM, M. B.; JOURD'HEUIL, D.; WINK, D. A. I. Physiological chemistry of nitric oxide and its metabolites: Implications in inflammation. **American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology**, [s. l.], v. 276, n. 2, p. G315 - G321, 1999.
- HADDAD, F.; ZALDIVAR, F.; COOPER, D. M.; ADAMS, G. R. IL-6-induced skeletal muscle atrophy. **Journal of Applied Physiology**, [s. l.], v. 98, n. 3, p. 911 - 917, 2005.
- HANSEN, T.; NIELSEN, R. L.; HOULIND, M. B.; TAVENIER, J.; RASMUSSEN, L. J. H.; JORGENSEN, L. M.; TRELDALE, C.; BECK, A. M.; M. M.; ANDERSEN, O.; PETERSEN, J.; ANDERSEN, A. L. Dysphagia prevalence, time course, and association with probable sarcopenia, inactivity, malnutrition, and disease status in older patients admitted to an

emergency department: A secondary analysis of cohort study data. **Geriatrics**, [s. l.], v. 6, n. 46, p. 1 - 14, 2021.

HAWKINS, C. L.; DAVIES, M. J. Role of myeloperoxidase and oxidant formation in the extracellular environment in inflammation-induced tissue damage. **Free Radical Biology and Medicine**, [s. l.], v. 172, p. 633 - 651, 2021.

HENN, R. L.; FUCHS, S. C.; MOREIRA, L. B.; FUCHS, F. D. Development and validation of a food frequency questionnaire (FFQ-Porto Alegre) for adolescent, adult and elderly populations from Southern Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, [s. l.], v. 26, n. 11, p. 2068 - 2079, 2010.

HOFFMANN, S.; HARMS, H.; ULM, L.; NABAVI, D. G.; MACKERT, B.; SCHMEHL, I.; JUNGEHULSING, G. J.; MONTANER, J.; BUSTAMANTE, A.; HERMANS, M.; HAMILTON, F.; HLER, J. G.; MALZAHN, U.; MALSCH, C.; HEUSCHMANN, P. U.; MEISEL, C.; MEISEL, A. Stroke-induced immunodepression and dysphagia independently predict stroke-associated pneumonia - The PREDICT study. **Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism**, [s. l.], v. 37, n. 12, p. 3.671 - 3.682, 2017.

HOMEM, S. G.; MOREIRA, E. A. M.; da SILVA, A. F.; BARNI, G. C.; ROSA, J. S.; OLIVEIRA, D. L.; TOMIO, C.; FREITAS, M. B.; PORTARI, G. V.; FURKIM, A. M.; MORENO, Y. M. F.; FRODE, T. S. Relationship between oropharyngeal dysphagia, nutritional status, antioxidant vitamins and the inflammatory response in adults and elderly: A cross-sectional study. **Clinical Nutrition ESPEN**, [s. l.], v. 38, p. 211 - 217, 2020.

HU, Y.; CAO, C.; QIN, S.; YU, Y.; YUAN, J.; ZHAO, Y.; CHENG, Y. Increased peripheral blood inflammatory cytokine levels in amyotrophic lateral sclerosis: A meta-analysis study. **Scientific Reports**, [s. l.], v. 7, n. 1, n. 9.094, p. 1 - 9, 2017.

HUANG, R.; YANG, K.; CHANG, H.; LEE, L.; LU, C.; HUANG, K. The association between total protein and vegetable protein intake and low muscle mass among the community-dwelling elderly population in Northern Taiwan. **Nutrients**, [s. l.], v. 8, n. 373, p. 1 - 10, 2016.

JAMES, W. P. T.; FERRO-LUZZI, A.; WATERLOW, J. C. Definition of chronic energy deficiency in adults. Report of a Working Party of the International Dietary Energy Consultative Group. **European Journal of Clinical Nutrition**, [s. l.], v. 42, p. 969 - 981, 1988.

JENSEN, G. L.; BISTRAN, B.; ROUBENOFF, R.; HEIMBURGER, D. C. Malnutrition syndromes: A conundrum vs. continuum. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, [s. l.], v. 33, n. 6, p. 710 - 716, 2009.

JENSEN, G. L.; MIRTALLO, J.; COMPHER, C.; DHALIWAL, R.; FORBES, A.; GRIJALBA, R. F.; HARDY, G.; KONDRUP, J.; LABADARIOS, D.; NYULASI, I.; PINEDA, J. C. C.; WAITZBERG, D. Adult starvation and disease-related malnutrition: A proposal for etiology-based diagnosis in the clinical practice setting from the International Consensus Guideline Committee. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, [s. l.], v. 34, n. 2, p. 156 - 159, 2010.

JENSEN, G. L. Global leadership conversation: Addressing malnutrition. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, [s. l.], v. 40, n. 4, p. 455 - 457, 2016.

KAEGI-BRAUN, N.; BOESIGER, F.; TRIBOLET, P.; GOMES, F.; KUTZ, A.; HOESS, C.; PAVLICEK, V.; BILZ, S.; SIGRIST, S.; BRANDLE, M.; HENZEN, C.; THOMANN, R.; RUTISHAUSER, J.; AUJESKY, D.; RODONDI, N.; DONZE, J.; STANGA, Z.; LOBO, D. N.; CEDERHOLM, T.; MUELLER, B.; SCHUETZ, P. Validation of modified GLIM criteria to predict adverse clinical outcome and response to nutritional treatment: A secondary analysis of a randomized clinical trial. **Clinical Nutrition**, [s. l.], v. 41, p. 795 - 804, 2022.

KIM, K. M.; JANG, H. C.; LIM, S. Differences among skeletal muscle mass indices derived from height-, weight-, and body mass index-adjusted models in assessing sarcopenia. **The Korean Journal of Internal Medicine**, [s. l.], v. 31, n. 4, p. 643 - 650, 2016.

KOSE, E.; TOYOSHIMA, M.; HAYASHI, H. Increased C-reactive protein and weight loss are associated with the inability to switch from tube feeding to oral intake in patients with cerebrovascular disease. **International Journal of Clinical Nutrition & Dietetics**, [s. l.], v. 2, n. 107, p. 1 - 6, 2016.

KURIYAN, R. Body composition techniques. **The Indian Journal of Medical Research**, [s. l.], v. 148, n. 5, p. 648 - 658, 2018.

LANGEN, R. C. J.; HAEGENS, A.; VERNOOY, J. H. J.; WOUTERS, E. F. M.; WINTHER, M. P. J.; CARLSEN, H.; STEELE, C.; SHOELSON, S. E.; SCHOLS, A. M. W. J. NF- κ B activation is required for the transition of pulmonary inflammation to muscle atrophy. **American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology**, [s. l.], v. 43, n. 3, p. 288 - 297, 2012.

LIN, B.; BAI, L.; WANG, S.; LIN, H. The association of systemic interleukin 6 and interleukin 10 levels with sarcopenia in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. **International Journal of General Medicine**, [s. l.], v. 14, p. 5.893 - 5.902, 2021.

LOGEMANN, J. A. Swallowing disorders. **Best Practice & Research Clinical Gastroenterology**, [s. l.], v. 21, n. 4, p. 563 - 573, 2007.

LONDHE, P.; GUTTRIDGE, D. C. Inflammation induced loss of skeletal muscle. **Bone**, [s. l.], v. 80, p. 131 - 142, 2015.

LUAN, Y.; YAO, Y. The clinical significance and potential role of C-reactive protein in chronic inflammatory and neurodegenerative diseases. **Frontiers in Immunology**, [s. l.], v. 9, n. 1.302, p. 1 - 8, 2018.

LUKÁTS, B.; EGYED, R.; LÉNÁRD, L.; KARÁDI, Z. Homeostatic alterations induced by interleukin-1 β microinjection into the orbitofrontal cortex in the rat. **Appetite**, [s. l.], v. 45, p. 137 - 147, 2005.

LUNETTA, C.; LIZIO, A.; MAESTRI, E.; SANSONE, V. A.; MORA, G.; MILLER, R. G.; APPEL, S. H.; CHIÒ, A. Serum C-reactive protein as a prognostic biomarker in amyotrophic lateral sclerosis. **Journal of American Medical Association Neurology**, [s. l.], v. 74, n. 6, p. 660 - 667, 2017.

- MADHAVAN, A.; LAGORIO, L. A.; CRARY, M. A.; DAHL, W. J.; CARNABY, G. D. Prevalence of and risk factors for dysphagia in the community dwelling elderly: A systematic review. **The Journal of Nutrition, Health & Aging**, [s. l.], v. 20, n. 8, p. 806 - 815, 2016.
- MALONE, A.; HAMILTON, C. The Academy of Nutrition and Dietetics/The American Society for Parenteral and Enteral Nutrition Consensus Malnutrition Characteristics: Application in practice. **Nutrition in Clinical Practice**, [s. l.], v. 28, n. 6, p. 639 - 650, 2013.
- MANDELL, L. A.; NIEDERMAN, M. S. Aspiration pneumonia. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 380, n. 7, p. 651 - 663, 2019.
- MARTIN-HARRIS, B.; JONES, B. The videofluorographic swallowing study. **Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America**, [s. l.], v. 19, n. 4, p. 769 - 785, 2008.
- MARTIN-MARTINEZ, A.; ORTEGA, O.; VINAS, P.; ARREOLA, V.; NASCIMENTO, W.; COSTA, A.; RIERA, S.; ALARCON, C.; CLAVÉ, P. COVID-19 is associated with oropharyngeal dysphagia and malnutrition in hospitalized patients during the spring 2020 wave of the pandemic. **Clinical Nutrition**, [s. l.], v. 41, p. 2.906 - 3.006, 2022.
- MATSUMOTO, Y.; SUGIOKA, Y.; TADA, M.; OKANO, M.; MAMOTO, K.; INUI, K.; HABU, D.; KOIKE, T. Impact of disease burden or inflammation on nutritional assessment by the GLIM criteria in female patients with rheumatoid arthritis. **Clinical Nutrition ESPEN**, [s. l.], v. 52, p. 353 - 359, 2022.
- MATSUO, H.; YOSHIMURA, Y.; FUJITA, S.; MAENO, Y.; TANAKA, S. Role of systemic inflammation in functional recovery, dysphagia, and 1-year mortality in heart failure: A prospective cohort study. **Nutrition**, [s. l.], v. 91-92, n. 111.465, p. 1 - 14, 2021.
- MEDZHITOV, R. Origin and physiological roles of inflammation. **Nature**, [s. l.], v. 454, n. 24, p. 428 - 435, 2008.
- MEDZHITOV, R. Inflammation 2010: New adventures of an old flame. **Cell**, [s. l.], v. 140, n. 6, p. 771 - 776, 2010.
- MELLO, J. A.; FÁVARO-MOREIRA, N. C.; KRAUSCH-HOFMANN, S.; VANNESTE, D.; MATTHYS, C.; DECLERCQ, A.; DUYCK, J. Can the interRAI home care instrument be applied to the definition criteria of the Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM)? A longitudinal study. **Clinical Nutrition**, [s. l.], v. 39, n. 11, p. 3.477 - 3.482, 2020.
- MILANEZ, D. S. J.; RAZZERA, E. L.; KNOBLOCH, I. S.; LIMA, J.; BERNARDES, S.; SILVA, F. M. A scoping review on the GLIM criteria for malnutrition diagnosis: Understanding how and for which purpose it has been applied in studies on hospital settings. **Clinical Nutrition**, [s. l.], v. 49, p. 29 - 44, 2023.
- MOK, M. Y.; FUNG, P. C. W.; OOI, C.; TSE, H. F.; WONG, Y.; LAM, Y. M.; WONG, W. S.; LAU, C. S. Serum nitric oxide metabolites and disease activity in patients with systemic sclerosis. **Clinical Rheumatology**, [s. l.], v. 27, n. 3, p. 315 - 322, 2008.

MUÑOZ-FERNANDEZ, S. S.; GARCEZ, F. B.; ALENCAR, J. C. G.; CEDERHOLM, T.; APRAHAMIAN, I.; MORLEY, J. E.; SOUZA, H. P.; SILVA, T. J. A.; RIBEIRO, S. M. L. Applicability of the GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition in older adults in the emergency ward: A pilot validation study. **Clinical Nutrition**, [s. l.], v. 40, n. 11, p. 5.447 - 5.556, 2021.

NDREPEPA, G. Myeloperoxidase - A bridge linking inflammation and oxidative stress with cardiovascular disease. **Clinica Chimica Acta**, [s. l.], v. 493, p. 36 - 51, 2019.

NEY, D. M.; WEISS, J.; KIND, A.; ROBBINS, J. Senescent swallowing: Impact, strategies, and interventions. **Nutrition in Clinical Practice**, [s. l.], v. 24, n. 3, p. 395 - 413, 2009.

NISHIDA, T.; YAMABE, K.; HONDA, S. The influence of dysphagia on nutritional and frailty status among community-dwelling older adults. **Nutrients**, [s. l.], v. 13, n. 512, p. 1 - 8, 2021.

NOZOE, M.; YAMAMOTO, M.; MASUYA, R.; INOUE, T.; KUBO, H.; SHIMADA, S. Prevalence of malnutrition diagnosed with GLIM criteria and association with activities of daily living in patients with acute stroke. **Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases**, [s. l.], v. 30, n. 9, p. 1 - 7, 2021.

NYS, M.; DEBY-DUPONT, G.; HABRAKEN, A. B. Y.; LEGRAND-POELS, C. S.; KOHNEN, C. S.; LEDOUX, B. D.; CANIVET, A. J. L.; DAMAS, A. P.; LAMY, M. Bronchoalveolar lavage fluids of ventilated patients with acute lung injury activate NF- κ B in alveolar epithelial cell line: Role of reactive oxygen/nitrogen species and cytokines. **Nitric Oxide**, [s. l.], v. 9, n. 1, p. 33 - 43, 2003.

OHTA, M.; IMAMURA, Y.; CHEBIB, N.; SCHULTE-EICKHOFF, R. M.; ALLAIN, S.; GENTON, L.; MOJON, P.; GRAF, C.; UEDA, T.; MÜLLER, F. Oral function and nutritional status in non-acute hospitalized elders. **Gerodontology**, [s. l.], v. 39, n. 1, p. 74 - 82, 2022.

O'NEIL, K. H.; PURDY, M.; FALK, J.; GALLO, L. The dysphagia outcome and severity scale. **Dysphagia**, [s. l.], v. 14, n. 3, p. 139 - 145, 1999.

ORTEGA, O.; MARTÍN, A.; CLAVÉ, P. Diagnosis and management of oropharyngeal dysphagia among older persons, state of the art. **Journal of the American Medical Directors Association**, [s. l.], v. 18, n. 7, p. 576 - 582, 2017.

OUYANG, W.; RUTZ, S.; CRELLIN, N. K.; VALDEZ, P. A.; HYMOWITZ, S. G. Regulation and functions of the IL-10 family of cytokines in inflammation and disease. **Annual Review of Immunology**, [s. l.], v. 29, p. 71 - 109, 2011.

OZER, N. T.; AKIN, S.; GUNES, G.; SAHIN, S. Prevalence of malnutrition diagnosed by the Global Leadership Initiative on Malnutrition and Mini Nutritional Assessment in older adult outpatients and comparison between the Global Leadership Initiative on Malnutrition and Mini Nutritional Assessment energy-protein intake: A cross-sectional study. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, [s. l.], v. 46, n. 2, p. 367 - 377, 2021.

PELADIC, N. J.; ORLANDONI, P.; ROSA, M.; GIULIONI, G.; BARTOLONI, L.; VENTURINI, C. Multidisciplinary assessment and individualized nutritional management of dysphagia in older outpatients. **Nutrients**, [s. l.], v. 15, n. 1.103, p. 1 - 10, 2023.

PETERSON, J. M.; BAKKAR, N.; GUTTRIDGE, D. C. NF- κ B signaling in skeletal muscle health and disease. **Current Topics in Developmental Biology**, [s. l.], v. 96, p. 85 - 119, 2011.

PINHEIRO, A. B. V.; LACERDA, E. M. A.; BENZECRY, E. H.; GOMES, M. C. S.; COSTA, V. M. **Tabela para avaliação do consumo alimentar em medidas caseiras**. 5. ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2008. 78 p.

POULSEN, S. H.; ROSENVINGE, P. M.; MODLINSKI, R. M.; OLESEN, M. D.; RASMUSSEN, H. H.; HOLST, M. Signs of dysphagia and associated outcomes regarding mortality, length of hospital stay and readmissions in acute geriatric patients: Observational prospective study. **Clinical Nutrition ESPEN**, [s. l.], v. 45, p. 412 - 419, 2021.

POURHASSAN, M. A.; BABEL N. B.; SIESKE, L. A.; WESTHOFF, T. H. B.; WIRTH, R. Inflammatory cytokines and appetite in older hospitalized patients. **Appetite**, [s. l.], v. 105.470, p. 1 - 6, 2021.

POURHASSAN, M.; CEDERHOLM, T.; TRAMPISCH, U.; VOLKERT, D.; WIRTH, R. Inflammation as a diagnostic criterion in the GLIM definition of malnutrition - what CRP-threshold relates to reduced food intake in older patients with acute disease? **European Journal of Clinical Nutrition**, [s. l.], v. 76, n. 3, p. 397 - 400, 2022.

PRAVALIKA, K.; SARMAH, D.; KAUR, H.; WANVE, M.; SARAF, J.; KALIA, K.; BORAH, A.; YAVAGAL, D. R.; DAVE, K. R.; BHATTACHARYA, P. Myeloperoxidase and neurological disorder: A crosstalk. **American Chemical Society Chemical Neuroscience**, [s. l.], v. 9, n. 3, p. 421 - 430, 2018.

RAO, T. S.; CURRIE, J. L.; SHAFFER, A. F.; ISAKSON, P. C. Comparative evaluation of arachidonic acid (AA)- and tetradecanoylphorbol acetate (TPA)-induced dermal inflammation. **Inflammation**, [s. l.], v. 17, n. 6, p. 723 - 741, 1993.

RATHNAYAKE, D.; CHANG, T.; UDAGAMA, P. Selected serum cytokines and nitric oxide as potential multi-marker biosignature panels for Parkinson Disease of varying durations: A case-control study. **BioMed Central Neurology**, [s. l.], v. 19, n. 56, p. 1 - 10, 2019.

RAY, R. S.; KATYAL, A. Myeloperoxidase: Bridging the gap in neurodegeneration. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, [s. l.], v. 68, p. 611 - 620, 2016.

REA, I. M.; GIBSON, D. S.; MCGILLIGAN, V.; MCNERLAN, S. E.; ALEXANDER, H. D.; ROSS, O. A. Age and age-related diseases: Role of inflammation triggers and cytokines. **Frontiers in Immunology**, [s. l.], v. 9, n. 586, p. 1 - 28, 2018.

RIBERTO, M.; MIYAZAKI, M. H.; JUCÁ, S. S. H.; SAKAMOTO, H.; PINTO, P. P. N.; BATTISTELLA, L. R. Validation of the Brazilian version of Functional Independence Measure. **Acta Fisiátrica**, [s. l.], v. 11, n. 2, p. 72 - 76, 2004.

RICCI, N. A.; KUBOTA, M. T.; CORDEIRO, R. C. Concordância de observações sobre a capacidade funcional de idosos em assistência domiciliar. **Revista de Saúde Pública**, [s. l.], v. 39, n. 4, p. 655 - 662, 2005.

ROBBINS, J.; HAMILTON, J. W.; LOF, G. L.; KEMPSTER, G. B. Oropharyngeal swallowing in normal adults of different ages. **Gastroenterology**, [s. l.], v. 103, n. 3, p. 823 - 829, 1992.

ROMMEL, N.; HAMDY, S. Oropharyngeal dysphagia: Manifestations and diagnosis. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, [s. l.], v. 13, n. 1, p. 49 - 59, 2016.

ROSENBEK, J. C.; ROBBINS, J. A.; ROECKER, E. B.; COYLE, J. L.; WOOD, J. L. A penetration-aspiration scale. **Dysphagia**, [s. l.], v. 11, n. 2, p. 93 - 98, 1996.

ROUBENOFF, R.; HEYMSFIELD, S. B.; KEHAYAS, J. J.; CANNON, J. G.; ROSENBERG, I. H. Standardization of nomenclature of body composition in weight loss. **American Journal of Clinical Nutrition**, [s. l.], v. 66, p. 192 - 196, 1997.

ROUBENOFF, R.; GRINSPOON, S.; SKOLNIK, P. R.; TCHETGEN, E.; ABAD, L.; SPIEGELMAN, D.; KNOX, T.; GORBACH, S. Role of cytokines and testosterone in regulating lean body mass and resting energy expenditure in HIV-infected men. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, [s. l.], v. 287, p. E138 - E145, 2002.

SANCHEZ-RODRIGUEZ, D.; LOCQUET, M.; REGINSTER, J.; CAVALIER, E.; BRUYÈRE, O.; BEAUDART, C. Mortality in malnourished older adults diagnosed by ESPEN and GLIM criteria in the SarcoPhAge study. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, [s. l.], v. 11, p. 1.200 - 1.211, 2020a.

SANCHEZ-RODRIGUEZ, D.; LOCQUET, M.; BRUYÈRE, O.; LENGELÉ, O.; CAVALIE, E.; REGINSTER, J.; BEAUDART, C. Prediction of 5-year mortality risk by malnutrition according to the GLIM format using seven pragmatic approaches to define the criterion of loss of muscle mass. **Clinical Nutrition**, [s. l.], v. 40, n. 4, p. 2.188 - 2.199, 2020b.

SATO, K.; INOUE, T.; MAEDA, K.; SHIMIZU, A.; UESHIMA, J.; ISHIDA, Y.; OGAWA, T.; SUENAGA, M. Undernutrition at admission suppresses post-stroke recovery of trunk function. **Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases**, [s. l.], v. 31, n. 4, p. 1 - 7, 2022.

SAXENA, A.; KHOSRAVIANI, S.; NOEL, S.; MOHAN, D.; DONNER, T.; HAMAD, A.R.A. Interleukin-10 paradox: A potent immunoregulatory cytokine that has been difficult to harness for immunotherapy. **Cytokine**, [s. l.], v. 74, n. 1, p. 27 - 34, 2015.

SCALA, E.; PALLOTTA, S.; FREZZOLINI, A.; ABENI, D.; BARBIERI, C.; SAMPOGNA, F.; PITÀ, O.; PUDDU, P.; PAGANELLI, R.; RUSSO, G. Cytokine and chemokine levels in systemic sclerosis: relationship with cutaneous and internal organ involvement. **Clinical and Experimental Immunology**, [s. l.], v. 138, p. 540 - 546, 2004.

SHELLER, J.; CHALARIS, A.; SCHMIDT-ARRAS, D.; ROSE-JOHN, S. The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research**, [s. l.], v. 1.813, n. 5, p. 878 - 888, 2011.

SCHIAFFINO, S.; DYAR, K. A.; CICILIOT, S.; BLAAUW, B.; SANDRI, M. Mechanisms regulating skeletal muscle growth and atrophy. **Federation of European Biochemical Societies Journal**, [s. l.], v. 280, n. 17, p. 4.294 - 4.314, 2013.

SCHIMMEL, M.; LEUCHTER, I.; BARRAS, A. H.; LELES, C. R.; ABOU-AYASH, S.; VIATTE, V.; ESTEVE, F.; JANSSENS, J.; MUELLER, G.; GENTON, L. Oral function in amyotrophic lateral sclerosis patients: A matched case-control study. **Clinical Nutrition**, [s. l.], v. 40, p. 4.904 - 4.911, 2021.

SCHOTTELIUS, A. J. G.; MAYO, M. W.; SARTOR, B.; BALDWIN, A. S. Interleukin-10 signaling blocks inhibitor of kB kinase activity and nuclear factor kB DNA binding. **The Journal of Biological Chemistry**, [s. l.], v. 274, n. 45, p. 31.868 - 31.874, 1999.

SERRA-PRAT, M.; PALOMERA, M.; GOMEZ, C.; SAR-SHALOM, D.; SAIZ, A.; MONTOYA, J. G.; NAVAJAS, M.; PALOMERA, E.; CLAVÉ, P. Oropharyngeal dysphagia as a risk factor for malnutrition and lower respiratory tract infection in independently living older persons: A population-based prospective study. **Age and Ageing**, [s. l.], v. 41, n. 3, p. 376 - 381, 2012.

SHIMAZU, S. R. D.; YOSHIMURA, Y.M.D.; KUDO, M. R. D.; NAGANO, F. R. P.T.; BISE, T. R. P. T.; SHIRAIISHI, A. D. H.; SUNAHARA, T. N. S. Frequent and personalized nutritional support leads to improved nutritional status, activities of daily living, and dysphagia after stroke. **Nutrition**, [s. l.], v. 83, p. 1- 7, 2021.

SHIMIZU, A.; MAEDA, K.; KOYANAGI, Y.; KAYASHITA, J.; FUJISHIMA, I.; MORI, N. The Global Leadership Initiative on Malnutrition-defined malnutrition predicts prognosis in persons with stroke-related dysphagia. **Journal of the American Medical Directors Association**, [s. l.], v. 20, n. 12, p. 1.628 - 1.633, 2019.

SHIMIZU, A.; FUJISHIMA, I.; MAEDA, K.; WAKABAYASHI, H.; NISHIOKA, S.; OHNO, T.; NOMOTO, A.; SHIGEMATSU, Y.; KAYASHITA, J. Effect of low tongue pressure on nutritional status and improvement of swallowing function in sarcopenic dysphagia. **Nutrition**, [s. l.], v. 90, p. 1 - 14, 2021.

SIESKE, L.; JANSSEN, G.; BABEL, N.; WESTHO, T. H.; WIRTH, R.; POURHASSAN, M. Inflammation, appetite and food intake in older hospitalized patients. **Nutrients**, [s. l.], v. 11, n. 1986, p. 1 - 10, 2019.

SMITH, H. A.; LEE, S. H.; O'NEILL, P. A.; CONNOLLY, M. J. The combination of bedside swallowing assessment and oxygen saturation monitoring of swallowing in acute stroke: A safe and humane screening tool. **Age and Ageing**, [s. l.], v. 29, n. 6, p. 495 - 499, 2000.

TACO. **Tabela brasileira de composição de alimentos - Núcleo de estudos e pesquisas em alimentação - NEPA - UNICAMP**, 4. ed., Rev. e Ampl. Campinas: NEPA - UNICAMP; 2011. 164 p.

TAGLIAFERRI, S.; LAURETANI, F.; PELÁ, G.; MESCHI, T.; MAGGIO, M. The risk of dysphagia is associated with malnutrition and poor functional outcomes in a large population of outpatient older individuals. **Clinical Nutrition**, [s. l.], v. 38, n. 6, p. 2.684 - 2.689, 2018.

TAKAHASHI, K.; GROHER, M.; MICHI, K. Methodology for detecting swallowing sounds. **Dysphagia**, [s. l.], v. 9, n. 1, p. 54 - 62, 1994.

TAN, K. T.; ANG, S. J.; TSAI, S. Sarcopenia: Tilting the balance of protein homeostasis. **Proteomics**, [s. l.], v. 20, n. 1.800.411, p. 1 - 20, 2020.

TUTTLE, C. S. L.; THANG, L. A. N.; MAIER, A. B. Markers of inflammation and their association with muscle strength and mass: A systematic review and meta-analysis. **Ageing Research Reviews**, [s. l.], v. 64, n. 101.185, p. 1 - 11, 2020.

UESHIMA, J.; MOMOSAKI, R.; SHIMIZU, A.; MOTOKAWA, K.; SONOI, M.; SHIRAI, Y.; UNO, C.; KOKURA, Y.; SHIMIZU, M.; NISHIYAMA, A.; MORIYAMA, D.; YAMAMOTO, K.; SAKAI, K. Nutritional assessment in adult patients with dysphagia: A scoping review. **Nutrients**, [s. l.], v. 13, n. 778, p. 1 - 15, 2021.

USDA. United States Department of Agriculture. **Food Data Central**. [s. l.], 2017. Disponível em: <https://fdc.nal.usda.gov/>. Acesso em: 04 abr. 2022.

VOLANAKIS, J. E. Human C-reactive protein: Expression, structure, and function. **Molecular Immunology**, [s. l.], v. 38, n. 2 - 3, p. 189 - 197, 2001.

WÄHLIN-LARSSON, B.; WILKINSON, D. J.; STRANDBERG, E.; HOSFORD-DONOVAN, A.; ATHERTON, P. J.; KADI, F. Mechanistic links underlying the impact of C-reactive protein on muscle mass in elderly. **Cellular Physiology and Biochemistry**, [s. l.], v. 44, n. 1, p. 267 - 278, 2017.

WANG, Y. C.; LU, Y.; HUANG, X.; LAO, Y.; ZHANG, L.; YANG, J.; SHI, M.; MA, H.; PAN, Y.; ZHANG, Y. Myeloperoxidase: A new target for the treatment of stroke? **Neural Regeneration Research**, [s. l.], v. 17, n. 8, p. 1.711 - 1.716, 2022.

WARUSEVITANE, A.; KARUNATILAKE, D.; SIM, J.; SMITH, C.; ROFFE, C. Early diagnosis of pneumonia in severe stroke: Clinical features and the diagnostic role of C-reactive protein. **Public Library of Science One**, [s. l.] v. 11, n. 3, p. 1 - 11, 2016.

WEINBERG, J. B. Nitric oxide production and nitric oxide synthase type 2 expression by human mononuclear phagocytes: A review. **Molecular Medicine**, [s. l.], v. 4, n. 9, p. 557 - 591, 1998.

WESTBURY, L. D.; FUGGLE, N. R.; SYDDALL, H. E.; DUGGAL, N. A.; SHAW, S. C.; MASLIN, K.; DENNISON, E. M.; LORD, J. M.; COOPER, C. Relationships between markers of inflammation and muscle mass, strength and function: Findings from the Hertfordshire Cohort Study. **Calcified Tissue International**, [s. l.], v. 102, p. 287 - 295, 2018.

WHITE, J. V.; GUENTER, P.; JENSEN, G.; MALONE, A.; SCHOFIELD, M.; the ACADEMY MALNUTRITION WORK GROUP; the A.S.P.E.N. MALNUTRITION TASK FORCE; and the A.S.P.E.N. BOARD OF DIRECTORS. Consensus statement: Academy of Nutrition and Dietetics and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: Characteristics recommended for the identification and documentation of adult malnutrition

(undernutrition). **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, [s. l.], v. 36, n. 3, p. 275 - 283, 2012.

WHO. World Health Organization. Expert committee on physical status: the use and interpretation of anthropometry. **Physical status: The use and interpretation of anthropometry. Geneva, 1995.** (WHO - Technical Report Series). 460 p.

WHO. World Health Organization. **Body mass index - BMI.** [s. l.], 2006. Disponível em: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>. Acesso em: 09 dez. 2021.

WIRTH, R.; DZIEWAS, R.; BECK, A. M.; CLAVÉ, P.; HAMDY, S.; HEPPNER, H. J.; LANGMORE, S.; LEISCHKER, A. H.; MARTINO, R.; PLUSCHINSKI, P.; RÖSLER, A.; SHAKER, R.; WARNECKE, T.; SIEBER, C. C.; VOLKERT, D. Oropharyngeal dysphagia in older persons - from pathophysiology to adequate intervention: A review and summary of an international expert meeting. **Clinical Interventions in Aging**, [s. l.], v. 11, p. 189 - 208, 2016.

WRIGHT, L.; COTTER, D.; HICKSON, M.; FROST, G. Comparison of energy and protein intakes of older people consuming a texture modified diet with a normal hospital diet. **Human Nutrition Dietetic**, [s. l.], v. 18, p. 213 - 219, 2005.

XAVIER, J. S.; GOIS, A. C. B.; TRAVASSOS, L. C. P.; PERNAMBUCO, L. Frequência de disfagia orofaríngea em idosos institucionalizados: uma revisão integrativa. **Communication Disorders, Audiology and Swallowing**, [s. l.], v. 33, n. 3, p. 1 - 12, 2021.

YOKOTA, J.; OGAWA, Y.; YAMANAKA, S.; TAKAHASHI, Y.; FUJITA, H.; YAMAGUCHI, N.; ONOUE, N.; ISHIZUKA, T.; SHINOZAKI, T.; KOHZUKI, M. Cognitive dysfunction and malnutrition are independent predictor of dysphagia in patients with acute exacerbation of congestive heart failure. **Public Library of Science One**, [s. l.], v. 11, n. 11, p.1 - 13, 2016.

ZHANG, L.; TANG, X.; LI, Y.; ZHU, J.; DING, D.; ZHOU, Y.; DIAO, S.; KONG, Y.; CAI, X.; YAO, Y.; FANG, Q. Total magnetic resonance imaging of cerebral small vessel disease burden predicts dysphagia in patients with a single recent small subcortical infarct. **BioMed Central Neurology**, [s. l.], v. 22, n. 1, p. 1 - 12, 2022.

ZHENG, G.; CHEN, B.; SHEN, J.; QIU, S.; YINA, H.; MAO, W.; WANG, W.; GAO, J. Serum myeloperoxidase concentrations for outcome prediction in acute intracerebral hemorrhage. **Clinica Chimica Acta**, [s. l.], v. 487, p. 330 - 336, 2018.

ZHENG, L.; WEN, L.; LEI, W.; NING, Z. Added value of systemic inflammation markers in predicting pulmonary infection in stroke patients: A retrospective study by machine learning analysis. **Medicine**, [s. l.], v. 100, n. 52, p. 1 - 8, 2021.

APÊNDICES

APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO

PESQUISA: DEGLUTIÇÃO E SUAS IMPLICAÇÕES NO ESTADO NUTRICIONAL E MARCADORES INFLAMATÓRIOS

Meu nome é Diane de Lima Oliveira, CPF: 948213300-59, sou fonoaudióloga (CRFa RS 8502/T-SC), estudante de doutorado no Programa de Pós-Graduação em Nutrição. Eu e minha colega de mestrado, Suellen Guesser Homem (CPF: 081.897.429-06), nutricionista (CRN: 5110), estamos desenvolvendo um estudo com pacientes encaminhados para avaliação de videofluoroscopia da deglutição, no Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago, da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis – SC. Nossa orientadora é a professora universitária em nutrição clínica, Emilia Addison Machado Moreira (CPF: 983.128.808-44).

Os pacientes encaminhados para fazer este exame geralmente apresentam queixa de problemas para engolir ou tem uma doença que pode causar esses problemas. Quando existe esta alteração na deglutição há risco de aspiração, ou seja, de engolir e parte do alimento ir para o pulmão e não para a via digestiva. Os sintomas mais comuns são tosse e engasgos durante a alimentação ou com a própria saliva e sensação de alimento parado na garganta. Muitas vezes esta dificuldade faz com que a pessoa evite certos alimentos, o que pode prejudicar sua saúde (estado nutricional), levando a diminuição ou ganho de peso, dependendo da doença que o indivíduo tenha (diagnosticada), alterando o sistema de defesa do organismo.

FINALIDADE DO ESTUDO:

O objetivo desta pesquisa é avaliar e identificar problemas na deglutição dos pacientes encaminhados para a videofluoroscopia e verificar se existe relação entre as alterações na deglutição, o estado nutricional e os marcadores inflamatórios e de estresse oxidativo.

PROCEDIMENTOS:

Inicialmente será verificado o peso, utilizando-se de uma balança, e a altura será mediada com uma régua (estadiômetro). A seguir, a quantidade de gordura corporal, será obtida por meio da mesma balança que verificou o peso. Além disso, será monitorado através de raio x, a quantidade de músculos do corpo. Este procedimento oferece risco aos envolvidos, devido a exposição a radiação, no entanto por um período curto (5 a 10 minutos) e de baixa intensidade.

Será verificado, por meio de entrevista, as condições que o indivíduo tem para se locomover. Será aplicado um questionário onde o paciente responderá de acordo com os alimentos listados, aqueles que costuma comer e a frequência dos mesmos.

Para avaliar os marcadores inflamatórios e de estresse oxidativo serão realizados exames sanguíneos, nos quais o paciente deverá estar em jejum de 10 horas. Este exame causará desconforto no momento da picada da agulha no braço, e serão utilizados materiais descartáveis.

A avaliação da deglutição que você realizou por videofluoroscopia será utilizada para comparar com a avaliação clínica da deglutição. Na avaliação clínica será verificado como o indivíduo engole, qualidade da voz após a deglutição, avaliação das estruturas dentárias, avaliação da mobilidade e sensibilidade de lábios, língua e bochechas. Posteriormente será realizada a avaliação funcional de alimentos, com bolacha água e sal, e consistências pastosas utilizando-se uma mistura de espessante alimentar (a base de amido de milho modificado) e água. A avaliação será monitorada pela verificação da saturação do oxigênio (com oxímetro) e pela ausculta cervical (com estetoscópio), que indicam se o que foi deglutido tem risco de ir para o pulmão (aspiração). O risco da avaliação para o paciente é de ele aspirar, mas caso isto ocorra, a avaliação será suspensa, não sendo mais oferecidas as demais consistências. Além disto, a avaliação é acompanhada por um técnico de enfermagem se houver necessidade de aspiração para limpeza de vias aéreas.

Os participantes envolvidos nesta pesquisa serão beneficiados com as devidas orientações quanto aos problemas de deglutição com fonoaudiólogo e orientação dietética com nutricionista. O retorno das avaliações seguido das orientações dos profissionais será realizado posteriormente, de acordo com o retorno médico no Hospital Universitário.

PARTICIPAÇÃO

A participação neste estudo não implicará em qualquer modificação no tratamento médico. Em qualquer momento o senhor (a) poderá desistir de participar, sem qualquer

prejuízo. Poderá entrar em contato com a pesquisadora Diane pelo telefone (48-88343012 e com a pesquisadora Suellen (48-99945438). Seus dados serão confidenciais, não haverá identificação das pessoas participantes. Os custos com a participação na pesquisa e eventuais danos decorrentes das avaliações serão de responsabilidade das pesquisadoras. Esta pesquisa passou pela aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina, situado na Biblioteca Universitária Central - Setor de Periódicos (térreo) telefone de contato (48) 3721-9206.

DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO

Eu, _____, portador do RG: _____, abaixo assinado, concordo em participar da pesquisa acima descrita. Fui devidamente esclarecido pelas pesquisadoras Diane de Lima Oliveira e Suellen Guesser Homem sobre a pesquisa e os procedimentos nela envolvidos. Foi-me garantido que posso retirar meu consentimento, sem que isto acarrete qualquer prejuízo.

Florianópolis, ___/___/_____.

Assinatura do participante

Assinatura da pesquisadora

DECLARAÇÃO DE ASSENTIMENTO DE PARTICIPAÇÃO DO PARTICIPANTE

Eu, _____, RG _____, CPF _____ abaixo assinado, responsável pelo paciente _____ concordo em que o mesmo participe do presente estudo como participante. Fui devidamente informado e esclarecido sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes da participação. Foi-me garantido que posso retirar meu assentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade.

Florianópolis, ___/___/_____.

Assinatura do participante/ responsável

Assinatura da pesquisadora

Telefone para contato: _____

DECLARAÇÃO DO PESQUISADOR RESPONSÁVEL

Eu, Diane de Lima Oliveira, portadora do CPF: 948.213.300-59, residente na cidade de Florianópolis –SC, e eu Suellen Guesser Homem, portadora do CPF: 081.897.429-06 residente na cidade de Florianópolis, nos comprometemos em ressarcir/ indenizar qualquer dano causado ao participante decorrente da pesquisa mencionada neste documento.

Florianópolis, ___/___/_____. Assinatura das pesquisadoras: _____

São documentos não elaborados pelo autor que servem como fundamentação (mapas, leis, estatutos). Deve ser precedido da palavra ANEXO, identificada por letras maiúsculas consecutivas, travessão e pelo respectivo título. Utilizam-se letras maiúsculas dobradas quando esgotadas as letras do alfabeto.

APÊNDICE B - Protocolo de Coleta de Dados Clínicos

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO

Pesquisa: Alterações na deglutição e as implicações no estado nutricional e marcadores inflamatórios em pacientes submetidos à videofluoroscopia

Protocolo de coleta de dados

Identificação:

Registro: _____ Nome: _____

Sexo: _____ Data de Nascimento: _____ Data do Exame: _____

Data da coleta: _____

Idade: _____ Raça: _____ Paciente internado () ambulatório ()

Dados clínicos:

Encaminhamento (clínica): _____

Diagnóstico de encaminhamento do exame: _____

Tempo de diagnóstico: _____

Comorbidades associadas:Hipertensão arterial sistêmica () Diabete *mellitus* () Dislipidemia () Infecção urinária ()

Doenças Cardiovasculares () Pneumonia ()

Medicamentos atuais: _____

Alcoolismo: sim () Dose e tipo de bebida: _____ não ()

Sintomas de RGE: azia/queimação () dor retroesternal () regurgitação ()

Avaliação NutricionalPeso: _____ kg Altura: _____ m IMC: _____ kg/m²

% Gordura corporal: _____ Massa magra: _____ kg

Avaliação dos marcadores inflamatórios:IL1 β : _____ pg/mL - IL6: _____ pg/mL - TNF- α : _____ pg/mL - PCR: _____ md/dL - MPO: _____ pg/mL - NOx: _____pg/mL - Vitamina E: _____ μ M/L - β -Caroteno: _____ μ M/L - Vitamina C: _____ mg/dL**Ingestão calórica:** _____ kcal

Carboidratos: _____ g/dia - Proteínas: _____ g/dia - Lipídios: _____ g/dia

Vitamina E: _____ mg/dia - β -Caroteno: _____ μ g/dia - Vitamina C: _____ mg/dia**Preferência por alguma consistência alimentar:** não () sim () _____

ANEXOS

ANEXO A - Aprovação do Comitê de Ética em Seres Humanos

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA - UFSC



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Deglutição e suas implicações no estado nutricional e marcadores inflamatórios

Pesquisador: Emilia Addison Machado Moreira

Área Temática:

Versão: 5

CAAE: 24862813.8.0000.0121

Instituição Proponente: Universidade Federal de Santa Catarina

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.227.825

Apresentação do Projeto:

Trata-se de pesquisa para o doutorado de Diane de Lima Oliveira no Programa de Pós-Graduação em Nutrição da UFSC. É um estudo transversal, a ser realizado no Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina (HU/UFSC), Florianópolis, SC, com os pacientes submetidos à realização de videofluoroscopia, exame de imagem para avaliação objetiva da deglutição. O estudo incluirá duas etapas, sendo uma retrospectiva e outra prospectiva. A etapa retrospectiva consistirá na análise dos prontuários dos pacientes e das gravações dos exames de videofluoroscopia de todos os pacientes que realizaram o exame até dezembro de 2013. E a etapa prospectiva irá avaliar todo paciente que for encaminhado para a videofluoroscopia no período de Março/2014 a Agosto/2014. São estimados 150 participantes do estudo.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Caracterizar a deglutição, o estado nutricional e os marcadores inflamatórios dos pacientes submetidos à avaliação de videofluoroscopia da deglutição. Objetivo Secundário: Avaliar o estado nutricional pelo IMC; Avaliar a composição corporal pela biomedância elétrica, DEXA, circunferências (pescoço, abdominal e cintura); Avaliar as concentrações séricas da MPO, NOx, PCR, TNF-alfa e interleucinas; Avaliar a deglutição clinicamente pela observação da segurança da deglutição; Avaliar a deglutição pela videofluoroscopia; Verificar a associação entre as alterações das medidas antropométricas e os marcadores inflamatórios; Verificar a associação entre

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401
Bairro: Trindade **CEP:** 88.040-400
UF: SC **Município:** FLORIANOPOLIS
Telefone: (48)3721-6094 **E-mail:** cep.propesq@contato.ufsc.br

Continuação do Parecer: 1.227.825

as alterações da deglutição e as medidas antropométricas; Verificar a associação entre as alterações da deglutição e os marcadores inflamatórios.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os pesquisadores informam que os pacientes poderão sentir desconforto na realização do exame de sangue e ficarão expostos à radiação no momento do exame DEXA. A dose, entretanto, é relativamente baixa, e a informação obtida pode ajudar no tratamento do paciente. Além disso, ainda é preciso que os pesquisadores tenham clareza que o risco de quebra de sigilo, mesmo involuntário, está sempre presente.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Sem considerações adicionais.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

A folha de rosto vem assinada pela pesquisadora principal e pela coordenadora do Programa de Pós-graduação em Nutrição da UFSC. Os pesquisadores apresentam também declaração do diretor do HUUFGSC, informando que autoriza a pesquisa e que cumprirá os termos da resolução 466/12. O TCLE é bem claro e informativo, adequado ao perfil dos participantes. O cronograma informa que os dados serão coletados a partir de março de 2014.

Recomendações:

Sem recomendações adicionais.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Trata o presente parecer de apreciação de emenda submetida pelos pesquisadores com 1) solicitação de extensão de prazo de coleta de dados para dezembro de 2016; 2) inclusão de pesquisador (Suellen Guesser Homem) e 3) revisão de recomendações do parecer anterior, todas adequadamente justificadas.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaração Aceite HU Diane.pdf	19/11/2013 14:53:59		Aceito
Folha de Rosto	Folha de rosto Diane.pdf	19/11/2013 14:53:47		Aceito

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401

Bairro: Trindade **CEP:** 88.040-400

UF: SC **Município:** FLORIANOPOLIS

Telefone: (48)3721-6094

E-mail: cep.propesq@contato.ufsc.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA - UFSC



Continuação do Parecer: 1.227.825

Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_248628.pdf	20/11/2013 10:19:39		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE Renviado 26 Dezembro.docx	26/12/2013 17:06:13		Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_248628.pdf	26/12/2013 17:06:57		Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_407167_E1.pdf	08/10/2014 09:11:19		Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	adendo comite Diane.pdf	10/11/2014 16:48:48		Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_407167_E1.pdf	10/11/2014 16:56:25		Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	resposta ao adendo comitê de ética.pdf	11/12/2014 12:19:22		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto CEPSh Diane 11 de dezembro.pdf	11/12/2014 14:12:24		Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_407167_E1.pdf	11/12/2014 14:13:16		Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	sobre_adendo_feve.pdf	01/09/2015 16:20:38	Diane de Lima Oliveira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE Diane_Suellen.pdf	01/09/2015 16:23:17	Diane de Lima Oliveira	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_567947_E2.pdf	01/09/2015 16:26:44		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

FLORIANOPOLIS, 14 de Setembro de 2015

Assinado por:
Washington Portela de Souza
(Coordenador)

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401
Bairro: Trindade **CEP:** 88.040-400
UF: SC **Município:** FLORIANOPOLIS
Telefone: (48)3721-6094 **E-mail:** cep.propesq@contato.ufsc.br

ANEXO B - Questionário de Frequência Alimentar

Identificação

Registro: _____ Nome: _____

Sexo: _____ Data de Nascimento: _____ Data do Exame: _____

QUESTIONÁRIO DE FREQUÊNCIA ALIMENTAR

Do <MES> do ano passado até agora, quantas vezes por dia ou por semana ou por mês ou por ano você comeu os alimentos que eu vou citar?

Quantos meses do ano? Quantas <PORÇÕES> você comeu a cada vez?

Alimento	Nº vezes	Tempo*	Meses/ ano	Quantidade	Consistência
Cacetinho/bisnaguinha				() UP () UG	
Sanduíche de presunto e queijo/torrada				() Unidade	
Pão (sanduíche/forma/leite/caseiro/ manteiga/batata)				() Fatia	
Pão (integral/centeio/trigo/aveia)				() Fatia	
Pão light				() Fatia	
Sanduíche natural				() Unidade	
Cuca/pão doce				() FP () FM () FG	
Bolo				() FP () FM () FG	
Pão de queijo				() UP () UM () UG	
Bolacha (doce/recheada)				() Unidade () Pacote	
Bolacha salgada				() Unidade () Pcte	

Alimento	Nº vezes	Tempo*	Meses/ ano	Quantidade	Consistência
Sucrilhos				() 1/2 PS () PS () XP () XM () XG	
Aveia/Germe de trigo/Granola				() Csp	
Barra de cereal				() unidade	
Nescau, Toddy ou outros				() Cchá () Csp	
Leite integral				() CP () CM () CG	
Leite desnatado				() CP () CM () CG	
Leite semi-desnatado				() CP () CM () CG	
Leite de soja				() CP () CM () CG	
Iogurte integral				() Pote () GP () GG	
Iogurte (desnatado/light)				() Pote () GP () GG	
Requeijão normal/Kashimier				() Pt faca () Cchá	
Requeijão light				() Pt faca () Cchá	
Queijo (mussarela/lanche/colonial/provolone)				() FP () FM () FG	
Queijo (branco/minas/ricota)				() FP () FM () FG	
Creme de leite/Nata				() Cchá () Csp	
Leite condensado				() Cchá () Csp	
Manteiga/Margarina normal				() Pt faca () Cchá	
Margarina light				() Pt faca () Cchá	
Maionese normal				() Pt faca () Cchá	
Maionese light				() Pt faca () Cchá	
Mortadela/Salame/Murcilha/Presunto Gordo				() FP () FM () FG	
Presunto magro/Peito de peru/Chester				() FP () FM () FG	

Alimento	Nº vezes	Tempo*	Meses/ ano	Quantidade	Consistência
Feijão/Lentilha				<input type="checkbox"/> CoP <input type="checkbox"/> CoM <input type="checkbox"/> CoG	
Grão de bico				<input type="checkbox"/> CoP <input type="checkbox"/> CoM <input type="checkbox"/> CoG	
Canjica				<input type="checkbox"/> CoP <input type="checkbox"/> CoM <input type="checkbox"/> CoG	
Salada de batata ou maionese				<input type="checkbox"/> Csp	
Batata cozida				<input type="checkbox"/> UP <input type="checkbox"/> UM <input type="checkbox"/> UG	
Salada de batata ou maionese				<input type="checkbox"/> Csp	
Batata cozida				<input type="checkbox"/> UP <input type="checkbox"/> UM <input type="checkbox"/> UG	
Nhoque				<input type="checkbox"/> Csp <input type="checkbox"/> Pegador	
Batata frita				<input type="checkbox"/> Pegador <input type="checkbox"/> Porção	
Aipim cozido				<input type="checkbox"/> PP <input type="checkbox"/> PM <input type="checkbox"/> PG	
Aipim frito/Polenta frita				<input type="checkbox"/> PP <input type="checkbox"/> PM <input type="checkbox"/> PG	
Polenta (cozida/assada)				<input type="checkbox"/> Csp <input type="checkbox"/> PP <input type="checkbox"/> PM <input type="checkbox"/> PG	
Bolinho de arroz ou batata				<input type="checkbox"/> Unidade	
Macarrão/Massas				<input type="checkbox"/> Csp <input type="checkbox"/> Pegador	
Panqueca/Canelone/Rondele				<input type="checkbox"/> Unidade	
Lasanha				<input type="checkbox"/> PP <input type="checkbox"/> PM <input type="checkbox"/> PG	

Alimento	Nº vezes	Tempo*	Meses/ ano	Quantidade	Consistência
Mel/Geléia/Chimia/Uvada/Goiabada/Figada/Pessegada/Marmelada				<input type="checkbox"/> Pt faca <input type="checkbox"/> Cchá	
Geléia diet/Chimia diet				<input type="checkbox"/> Cchá <input type="checkbox"/> Csp	
Mel/Geléia/Chimia/Uvada/Goiabada/Figada/Pessegada/Marmelada				<input type="checkbox"/> Pt faca <input type="checkbox"/> Cchá	
Geléia diet/Chimia diet				<input type="checkbox"/> Cchá <input type="checkbox"/> Csp	
Salada de frutas				<input type="checkbox"/> CP <input type="checkbox"/> CM <input type="checkbox"/> CG <input type="checkbox"/> Pote	
Abacate				<input type="checkbox"/> UP <input type="checkbox"/> UG	
Abacaxi				<input type="checkbox"/> FP <input type="checkbox"/> FG	
Banana				<input type="checkbox"/> UP <input type="checkbox"/> UM <input type="checkbox"/> UG	
Caqui				<input type="checkbox"/> UP <input type="checkbox"/> UG	
Laranja/Bergamota				<input type="checkbox"/> UP <input type="checkbox"/> UG	
Maçã/Pêra				<input type="checkbox"/> UP <input type="checkbox"/> UG	
Mamão/Papaia				<input type="checkbox"/> Ft <input type="checkbox"/> Unidade	
Melancia				<input type="checkbox"/> FP <input type="checkbox"/> FM <input type="checkbox"/> FG	
Melão				<input type="checkbox"/> FP <input type="checkbox"/> FM <input type="checkbox"/> FG	
Morango				<input type="checkbox"/> UP <input type="checkbox"/> UG	
Pêssego/Ameixa				<input type="checkbox"/> UP <input type="checkbox"/> UG	
Uva				<input type="checkbox"/> CaP <input type="checkbox"/> CaM <input type="checkbox"/> CaG	
Suco de laranja				<input type="checkbox"/> CP <input type="checkbox"/> CM <input type="checkbox"/> CG	
Suco de frutas natural				<input type="checkbox"/> CP <input type="checkbox"/> CM <input type="checkbox"/> CG	
Sucos artificiais adoçados				<input type="checkbox"/> CP <input type="checkbox"/> CM <input type="checkbox"/> CG	
Arroz branco				<input type="checkbox"/> Csp	
Arroz integral				<input type="checkbox"/> Csp	

Alimento	Nº vezes	Tempo*	Meses/ ano	Quantidade	Consistência
Abóbora/Moranga				() Csp	
Abobrinha/Chuchu				() Csp	
Agrião/Alface/Chicória/Radiche/ Rúcula				() Pires () Folhas	
Salada misturada				() Csp () Pires	
Beterraba (crua/cozida)				() Csp	
Brócolis/Couve/Espinafre				() Csp () Ramos	
Cebola (crua/assada)				() Csp	
Cenoura (crua/cozida)				() Csp	
Couve-flor				() Csp () Ramos	
Milho verde				() EspigaP () EspigaM	
Milho enlatado				() Csp	
Repolho				() Csp	
Vagem				() Csp	
Tomate cru				() UP () UM () UG	
Legumes variados				() Csp	

Alimento	Nº vezes	Tempo*	Meses/ ano	Quantidade	Consistência
Legumes empanados fritos				() Ramo () Rodela	
Sopa de legumes ou de verduras				() CoP () CoM () CoG	
Legumes variados				() Csp	
Legumes empanados fritos				() Ramo () Rodela	
Sopa de legumes ou de verduras				() CoP () CoM () CoG	
Sopa com arroz/massa/capeletti				() CoP () CoM () CoG	
Ovo/Omelete/Ovo mexido				() Unidade () Csp	
Cachorro-quente/Xis de carne ou frango				() Unidade	
Pastelão/Empanada/Quiche				() PP () PM () PG	
Pizza				() FP () FM () FG	
Pastel/Coxinha/Rissoles/Croquete (fritos)				() UP () UM () UG	
Guisado/Almôndega				() Csp () Unidade	
Churrasco				() PP () PM () PG	
Carne de gado				() PP () PM () PG	
Frango com pele				() PP () PM () PG	
Frango sem pele				() PP () PM () PG	

Alimento	Nº vezes	Tempo*	Meses/ ano	Quantidade	Consistência
Pudim/Ambrosia/Doce de leite/Arroz doce/Flan				() Csp ()PP ()PM () PG	
Sorvete				() Csp () Bola	
Sorvete light				() Csp () Bola	
Tortas em geral				() PP () PM ()PG	
Fruta em calda				() PP () PM ()PG	
Café preto passado				() XP ()XM ()XG	
Café expresso				() XP () XM ()XG	
Café solúvel				() Cchá	
Café cappuccino				() XP () XM ()XG	
Café sem cafeína				() XP () XM ()XG	
Chá				() XP () XM ()XG	
Chimarrão				() Cuia () Térmica	
Água (fora café/chá)				() CP () CM () CG	
Refrigerante				() CP () CM () CG	
Refrigerante (diet/light)				() CP () CM () CG	
Açúcar				() Cchá () Csp	

Alimento	Nº vezes	Tempo*	Meses/ ano	Quantidade	Consistência
Adoçante (líquido/pó)				() Gotas Sachês	
Amendoim/Nozes/Castanha-do-Pará/ Castanha-de-caju				() Punhado () Unidade	
Uva passa				() Csp	
Guloseimas/Paçoquinha/rapadurinha/maria-mole/merenguiño/puxa-puxa				() Unidade	
Bala/Chiclete				() Unidade	
Pipoca				() SaP () SaM () SaG	
Chips/Fandango/Milhopã				() SaP () SaM () SaG	
Outro					

*Tempo: Dia/Semana/Mês/Ano

CaP: cacho pequeno; CaM: cacho médio; CaG: cacho grande; CChá: colher de chá; CSopa: colher de sopa; CoP: concha pequena; CoM: concha média; CoG: concha grande; CP: copo pequeno; CM: copo médio; CG: copo grande; EspigaP: espiga pequena; EspigaM: espiga média; FP: fatia pequena; FM: fatia média; FG: fatia grande; GP: garrafa pequena; GG: garrafa grande; PP: pedaço pequeno; PM: pedaço médio; PG: pedaço grande; PS: prato de sopa; UP: unidade pequena; UM: unidade média; UG: unidade grande; SaP: saco pequeno; SaM: saco médio; SaG: saco grande; XP: xícara pequena; XM: xícara média; XG: xícara grande

Fonte: Henn *et al.* (2010)

ANEXO C - Protocolo de Avaliação Videofluoroscópica de Deglutição



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO POLYDORO ERNANI DE SÃO TIAGO

Coordenadoria Especial de Fonoaudiologia

AVALIAÇÃO VIDEOFLUOROSCÓPICA DA DEGLUTIÇÃO

VIDEOFLUOROSCOPIA DA DEGLUTIÇÃO			
Nome do Paciente:			
Idade:	Gênero: () Masculino () Feminino		
Pedido Exame N°:	Data do Exame:		
Dr(a).:			
História Clínica:			
Queixa:			
1. O exame foi realizado com o paciente:			
1.1 Cognição-Comunicação:			
() Alerta	() Ativo	() Reativo	() Contactuante
() Comunicativo	() Colaborativo	() Qualidade vocal seca	
1.2 Portando:			
Sonda p/ alimentação: () Nasal () Oral () Gástrica			
Prótese dentária: () Bem adaptada () Mal adaptada			
Traqueostomia: () Com cânula plástica e <i>Cuff</i> insuflado () Metálica () Ocluída () Válvula de fala tipo " <i>Passy Muir</i> "			
1.3 Posicionado:			
() Sentado	() Em pé	() Em Cadeira de rodas	() Na maca
() Com apoio cervical	() Com apoio nos pés	() Com apoio lateral	
1.4 Foram realizadas tomadas em visão:			
() Latero-lateral	()	() Oblíqua	() D () E
2. Quanto ao alimento ofertado			
2.1 Consistências e volumes:			
() Líquido: () gole livre () 5 mL () 10 mL () 20 mL			
() Néctar: () gole livre () 5 mL () 10 mL () 20 mL			
() Mel: () gole livre () 5 mL () 10 mL () 20 mL			
() Pudim: () gole livre () 5 mL () 10 mL () 20 mL			
() Sólido:			
Obs.: Sobre número de ofertas:			
2.2. Utensílios utilizados: () seringa () colher de plástico () colher de metal () copo de plástico () canudo de plástico () copinho com furos no bico Outros:			
2.3 Alimento foi ofertado por: () Fonoaudiólogo () Cuidador/familiar () Técnico de enfermagem () Próprio paciente			
3. Análise Anatômica Funcional da Deglutição			
3.1 FASE ORAL			

Captação <input type="checkbox"/> Eficiente <input type="checkbox"/> Ineficiente	Vedamento labial	Tempo de trânsito oral	
Formação bolo alimentar	<input type="checkbox"/> Eficiente	<input type="checkbox"/> Eficiente	
<input type="checkbox"/> Eficiente <input type="checkbox"/> Ineficiente	<input type="checkbox"/> Ineficiente	<input type="checkbox"/> Ineficiente	
3.1.2 Escape:			
Extraoral	Para orofaringe	Para nasofaringe	Cavidade oral
<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Não		
3.1.3 Mobilidade e força da língua precisas e coordenadas com movimento anteroposterior para propulsão do bolo para orofaringe? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não			
Estase de alimento intraoral após a primeira deglutição? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não			
3.1.4 Movimentos mandibulares amplos durante abertura bucal?			
<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não			
3.1.5 Mastigação:			
<input type="checkbox"/> Eficiente <input type="checkbox"/> Unilateral <input type="checkbox"/> Bilateral			
3.2 FASE FARÍNGEA			
3.2.1 Competência velo-faríngea? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não			
3.2.2 Contato da base da língua e faringe eficaz? <input type="checkbox"/> Sim			
<input type="checkbox"/> Não			
3.2.3 Abertura da transição faringoesofágica aparentemente adequada?			
<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não			
3.2.4 Foi observada estase de alimento na parede posterior da faringe e recessos faríngeos (valécula e recessos piriformes) após deglutição?			
<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Discreta: <25% da altura da estrutura			
<input type="checkbox"/> Moderada: >25 e <50% da altura da estrutura <input type="checkbox"/> Grave: >50% da altura da estrutura			
3.2.5 Deglutição faríngea iniciada			
<input type="checkbox"/> 0 – No ângulo posterior da mandíbula <input type="checkbox"/> 1 – Na valécula			
<input type="checkbox"/> 2 – Hipofaringe (superior aos recessos piriformes) <input type="checkbox"/> 3 – Nos recessos piriformes			
<input type="checkbox"/> 4 – Ausência de resposta			
3.2.6 Foi observada penetração de alimento em região laríngea?			
<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não			
3.2.7 Foi observada aspiração de alimento antes, durante ou após deglutição?			
<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não			
3.2.8 Reflexo de tosse, pigarro ou engasgo: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não			
Tosse Improdutiva: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não			
Tosse Reflexa: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Efetiva <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>			
Tosse Voluntária: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Efetiva <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não			
3.2.9 Foi observada assimetria durante a passagem do bolo em região faringolaríngea?			
<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não			
3.3 Foi realizada manobra de:			
<input type="checkbox"/> Vedamento labial manual	<input type="checkbox"/> Estimulação da deglutição com oferta de colher vazia/seca	<input type="checkbox"/> Massagem submandibular para auxiliar propulsão do bolo alimentar	
<input type="checkbox"/> Estímulo de fúrcula, pressão diafragmática	<input type="checkbox"/> Queixo baixo	<input type="checkbox"/> Cabeça virada para o lado prejudicado	
<input type="checkbox"/> Cabeça inclinada para o lado não	<input type="checkbox"/> Cabeça para trás	<input type="checkbox"/> Manobra supra glótica	

prejudicado		
<input type="checkbox"/> Manobra super supraglótica	<input type="checkbox"/> Manobra de Mendelsohn	<input type="checkbox"/> Manobra de Masako
<input type="checkbox"/> Deglutição “dura” ou com esforço	<input type="checkbox"/> Deglutições Secas	<input type="checkbox"/> Tosse/pigarro
<input type="checkbox"/> Escarro	<input type="checkbox"/> Emissão de fonemas guturais	
3.3 FASE ESOFÁGICA: <i>avaliada pelo médico radiologista</i>		
4. CONCLUSÃO		
Fonoaudiólogo:		Médico:
CRFa.		CRM.

ANEXO D - Protocolo de Avaliação Clínica da Deglutição



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO POLYDORO ERNANI DE SÃO TIAGO

Coordenadoria Especial de Fonoaudiologia

AVALIAÇÃO DA SEGURANÇA DA DEGLUTIÇÃO – ASED

**1. IDENTIFICAÇÃO**

Registro: _____ Leito: _____

Data de internação: ____/____/____

Data da Avaliação: ____/____/____

Paciente: _____

Idade: _____ DN: ____/____/____ Sexo: M F

Escolaridade: _____

Procedência: _____

Familiar/Acompanhante: _____

Contato: _____

1.1 DIAGNÓSTICO NEUROLÓGICO: Tipo e localização da lesão: _____ Início dos sintomas: _____ Tempo de lesão: _____ Já fez fonoterapia: Não Sim Tempo de estimulação: _____ Encaminhamento: _____	1.2 TUMORES DE CABEÇA E PESCOÇO: Tipo: _____ Extensão e Localização da lesão: _____ Radioterapia Quimioterapia Cirurgia: _____ Data: ____/____/____ Relatório Cirúrgico: _____
---	---

1.3 OUTRAS COMORBIDADES: Hipertensão Arterial Sistêmica *Diabete mellitus*
 Cirrose Insuficiência cardíaca congestiva Infarto agudo do miocárdio
 Tabagista Etilista

2. ASPECTOS CLÍNICOS

2.1 Histórico Clínico: _____

Medicação: _____

2.3 BRONCOPNEUMONIA: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim Quantas: _____ 2.4 ESTADO NUTRICIONAL (WHO, 2006): _____ 2.5 VIA DE ALIMENTAÇÃO: <input type="checkbox"/> Oral <input type="checkbox"/> Parenteral <input type="checkbox"/> Sonda nasoentérica <input type="checkbox"/> Sonda orogástrica <input type="checkbox"/> Gastrostomia <input type="checkbox"/> Sonda nasogástrica <input type="checkbox"/> Jejunostomia 2.6 SINAIS VITAIS (Repouso): Frequência cardíaca: _____ Frequência respiratória: _____ Temperatura: _____ Pressão arterial: _____	2.7 RESPIRAÇÃO: <input type="checkbox"/> Ambiente <input type="checkbox"/> Oxigenodependente <input type="checkbox"/> Ventilação Mecânica (VM) Intubação: _____ Extubação: _____ Uso de VM não invasiva: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim Tipo: _____ Tempo: _____ Traqueostomia: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim Cuff: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Insuflado <input type="checkbox"/> Parcialmente Insuflado <input type="checkbox"/> Desinsuflado Válvula de Fala: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim Tipo: _____
---	--

<p>3 CONSCIÊNCIA 3.1 GLASGOW: () 3 () 4 () 5 () 6 () 7 () 8 () 9 () 10 () 11 () 12 () 13 () 14 () 15 () Na</p> <p>3.2 RESPONSIVO: <input type="checkbox"/> Menos de 15 minutos <input type="checkbox"/> Mais de 15 minutos</p>	<p>4 COGNITIVO 4.1 HABILIDADES DE COMUNICAÇÃO 4.1.1 Afasia : <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim Tipo: _____ 4.1.2 Disartria: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim Tipo: _____ 4.1.3 Apraxia da Fala: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim</p>
<p>5 OBSERVAÇÃO NO REPOUSO 5.1 CONTROLE CERVICAL: <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> Assistemático</p> <p>5.2 POSTURA: <input type="checkbox"/> Decúbito Dorsal <input type="checkbox"/> Sentado 45° <input type="checkbox"/> Sentado 90° Adaptações: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim _____</p> <p>5.3 RESPIRAÇÃO: <input type="checkbox"/> Nasal <input type="checkbox"/> Oral <input type="checkbox"/> Mista <input type="checkbox"/> Ruidosa <input type="checkbox"/> Dispneia <input type="checkbox"/> Taquipneia <input type="checkbox"/> Bradipneia</p> <p>5.4 VEDAMENTO LABIAL: <input type="checkbox"/> Não Eficiente <input type="checkbox"/> Eficiente</p> <p>5.5 SIALORREIA: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim</p>	<p>5.6 REFLUXO NASAL: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim</p> <p>5.7 POSTURA DE LÍNGUA: <input type="checkbox"/> Ndn <input type="checkbox"/> Protrusão</p> <p>5.8 MANDÍBULA: <input type="checkbox"/> Continte <input type="checkbox"/> Não Continte</p> <p>5.9 ESTASE DE SALIVA EM CAVIDADE ORAL: <input type="checkbox"/> Presente <input type="checkbox"/> Ausente</p> <p>5.10 OXIMETRIA: _____</p> <p>5.11 AUSCULTA CERVICAL: <input type="checkbox"/> Positiva <input type="checkbox"/> Negativa</p>
	<p>7.3.1 Reflexo de Vômito: <input type="checkbox"/> presente <input type="checkbox"/> ausente <input type="checkbox"/> exacerbado</p> <p>7.3.2 Reflexo Palatal: <input type="checkbox"/> presente <input type="checkbox"/> ausente <input type="checkbox"/> exacerbado</p> <p>7.4 MOBILIDADE ISOLADA (1-mobilidade, 2-velocidade, 3-amplitude, 4-força, 5-precisão)</p> <p>7.4.1 Língua: <input type="checkbox"/> eficiente <input type="checkbox"/> não eficiente: 1-2-3-4-5</p> <p>7.4.2 Lábios: <input type="checkbox"/> eficiente <input type="checkbox"/> não eficiente: 1-2-3-4-5</p> <p>7.4.3 Bochechas: <input type="checkbox"/> eficiente <input type="checkbox"/> não eficiente: 1-2-3-4-5</p> <p>7.4.4 Mandíbula: <input type="checkbox"/> eficiente <input type="checkbox"/> não eficiente: 1-2-3-4-5</p>
<p>8 AVALIAÇÃO VOCAL 8.1 Tempo Máximo de Fonação (média): /a/ _____ Relação s/z: _____</p> <p>8.2 TOSSE VOLUNTÁRIA: <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim</p> <p>8.3 QUALIDADE VOCAL: <input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> soprosidade <input type="checkbox"/> rugosidade <input type="checkbox"/> voz “molhada”</p> <p>8.4 INTENSIDADE VOCAL: <input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> reduzida <input type="checkbox"/> aumentada</p>	<p>8.5 APÓS DEGLUTIÇÃO DE SALIVA: <input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> voz “molhada”</p> <p>8.6 RESSONÂNCIA: <input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> hipernasal <input type="checkbox"/> hiponasal</p> <p>8.7 EXCURSIONAMENTO DA LARINGE: /a/ grave: <input type="checkbox"/> incompetentes <input type="checkbox"/> competente</p> <p>/i/agudo: <input type="checkbox"/> incompetentes <input type="checkbox"/> competentes</p>

<p>9 AVALIAÇÃO FUNCIONAL DE ALIMENTOS Condições na avaliação e oferta da dieta: 9.1 POSIÇÃO: <input type="checkbox"/> sentado 90° <input type="checkbox"/> sentado 45° Com adaptações: <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim Quais: _____ 9.2 DIETA OFERTADA: <input type="checkbox"/> Líquida: <input type="checkbox"/> água _____ mL <input type="checkbox"/> suco _____ mL <input type="checkbox"/> Néctar <input type="checkbox"/> Mel <input type="checkbox"/> Pudim <input type="checkbox"/> Sólida: bolacha água e sal</p>	<p>9.3 UTENSÍLIOS: <input type="checkbox"/> copo <input type="checkbox"/> canudo <input type="checkbox"/> seringa <input type="checkbox"/> colher: <input type="checkbox"/> plástico <input type="checkbox"/> metal <input type="checkbox"/> café <input type="checkbox"/> chá <input type="checkbox"/> sobremesa <input type="checkbox"/> sopa 9.4 OBSERVAÇÃO DA ALIMENTAÇÃO DO PACIENTE 9.4.1 Fase Antecipatória: Alimenta-se sozinho: <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim Eficiente: <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim Com adaptações: <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim Quais: _____</p>
---	--

Ndn= nada digno de nota; FONTE: adaptado de FURKIM *et al.* (2014a)

ANEXO E - Medida de Independência Funcional

Cuidados Pessoais	Pontuação
A. Alimentação	
B. Higiene matinal	
C. Banho	
D. Habilidade de vestir a parte alta do corpo	
E. Habilidade de vestir a parte inferior do corpo	
F. Utilização do vaso sanitário	
Controle de Esfíncteres	
G. Controle da urina	
H. Controle das fezes	
Mobilidade (transferência)	
I. Transferência do leito, da cadeira, da cadeira de rodas	
J. Transferência ao vaso sanitário	
K. Transferência para a banheira ou chuveiro	
Locomoção	
L. Deambulação	
M. Escadas	
Comunicação	
N. Compreensão	
O. Expressão	
Comportamento Social	
P. Interação social	
Q. Resolução de problemas	
R. Memória	

Fonte: Adaptado de GRANGER *et al.* (1986)