



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

ALICE FREITAS DA SILVA

**RELAÇÃO ENTRE AS COMORBIDADES, O ESTADO NUTRICIONAL E A  
TAXA DE MORTALIDADE EM SEGUIMENTO DE UM ANO, E A RELAÇÃO DA  
VITAMINA C ENTRE A SARCOPENIA, A MASSA MUSCULAR ESQUELÉTICA  
E A RESPOSTA INFLAMATÓRIA EM ESTUDO TRANSVERSAL EM ADULTOS  
E IDOSOS COM DISFAGIA OROFARÍNGEA**

FLORIANÓPOLIS

2020

ALICE FREITAS DA SILVA

**RELAÇÃO ENTRE AS COMORBIDADES, O ESTADO NUTRICIONAL E A  
TAXA DE MORTALIDADE EM SEGUIMENTO DE UM ANO, E A RELAÇÃO DA  
VITAMINA C ENTRE A SARCOPENIA, A MASSA MUSCULAR ESQUELÉTICA  
E A RESPOSTA INFLAMATÓRIA EM ESTUDO TRANSVERSAL EM ADULTOS  
E IDOSOS COM DISFAGIA OROFARÍNGEA**

Tese submetida ao Programa de Pós  
Graduação em Nutrição da  
Universidade Federal de Santa  
Catarina para a obtenção do título de  
Doutor e Nutrição.

Orientadora: Profa. Dra. Emília  
Addison Machado Moreira

FLORIANÓPOLIS

2020

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

da Silva, Alice Freitas

RELAÇÃO ENTRE AS COMORBIDADES, O ESTADO NUTRICIONAL E A  
TAXA DE MORTALIDADE EM SEGUIMENTO DE UM ANO, E A RELAÇÃO  
DA VITAMINA C ENTRE A SARCOPENIA, A MASSA MUSCULAR  
ESQUELÉTICA E A RESPOSTA INFLAMATÓRIA EM ESTUDO  
TRANSVERSAL EM ADULTOS  
E IDOSOS COM DISFAGIA OROFARÍNGEA / Alice Freitas da Silva;  
orientador, Emilia Adddison Machado Moreira, 2020.  
117 p.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa  
Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós  
Graduação em Nutrição, Florianópolis, 2020.

Inclui referências.

1. Nutrição. 2. Disfagia orofaríngea. 3. Comorbidades. 4.  
Deficiência de vitamina C. I. Moreira, Emilia Adddison  
Machado. II. Universidade Federal de Santa Catarina.  
Programa de Pós-Graduação em Nutrição. III. Título.

Alice Freitas da Silva

**Relação entre as comorbidades, o estado nutricional e a taxa de mortalidade em seguimento de um ano, e a relação da vitamina C entre a sarcopenia, a massa muscular esquelética e a resposta inflamatória em estudo transversal em adultos e idosos com disfagia orofaríngea**

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

Profa. Maria Eliana Madalozzo Schieferdecker, Dra  
Universidade Federal do Paraná

Profa. Karen Fontes Luchesi, Dra.  
Universidade Federal de Santa Catarina

Profa. Mariangela Pimentel Pincelli, Dra.  
Universidade Federal de Santa Catarina

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

Profa. Patricia Faria Di Pietro, Dra.  
Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Nutrição

Profa. Emilia Addison Machado Moreira  
Orientadora

Florianópolis  
2020

Dedico esta tese aos meus pais, pela vida e por proporcionarem o essencial para eu ser uma pessoa de bem ao longo da minha caminhada e ao meu filho, que vai chegar.

## **Agradecimentos**

A Deus, que é o Princípio de tudo e à minha família espiritual, pela proteção e por muitos fatos providenciais ao longo da minha vida e da minha família.

À Universidade Federal de Santa Catarina e ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição, pela oportunidade de realizar meu maior sonho de criança: “estudar até acabar”. Certamente que continuarei estudando, mas é com grande alegria que concluo essa etapa!

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior pela bolsa de estudos, essencial para eu conseguir me dedicar ao projeto em tempo integral e conseguir os resultados apresentados como artigos científicos e essa tese.

À minha orientadora, Professora Emilia Addison Machado Moreira, por ter aceitado me orientar, pela acolhida, pela paciência, por todos os ensinamentos que me proporcionou ao longo do processo de orientação, pela disponibilidade em me apoiar e pela amizade. Você contribuiu muito para o meu crescimento.

À Professora Yara Maria Franco Moreno pela parceria no projeto e por sempre ter uma visão diferente, uma idéia e uma palavra de incentivo, por me incluir nas reuniões do seu grupo de pesquisa e pela postura sempre elegante nas críticas e correções.

Aos parceiros: Prof<sup>o</sup> Guilherme Vannucchi Portari do Laboratório de Análises de Alimentos do Departamento de Nutrição da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Laboratório de Imunologia do Departamento de Farmácia da UFSC, em especial à Prof<sup>a</sup> Tânia Silvia Fröde e a Julia Salvan da Rosa; Ambulatório de Fonoaudiologia do Hospital Universitário da UFSC sob responsabilidade da Prof<sup>a</sup> Ana Maria Furkim; Prof<sup>a</sup> Yara Franco Moreno responsável pelo Laboratório de Antropometria em Nutrição da UFSC – essas parcerias tornaram viável a realização deste trabalho. Agradeço ainda a Vilma Simões Pereira Panza pela contribuição no primeiro artigo da tese.

À banca: Prof<sup>a</sup> Maria Eliana Madalozzo Schieferdecker – UFPR, Prof<sup>a</sup> Mariangela Pimentel Pincelli – UFSC, Prof<sup>a</sup> Karen Fontes Luchesi – UFSC, Prof<sup>a</sup> Bárbara Dal Molin Netto – UFPR e Prof<sup>a</sup> Daniela Barbieri Hauschild – UFSC por suas valiosas considerações que enriqueceram o trabalho.

Professores do Programa de Pós-Graduação em Nutrição com os quais tive a oportunidade de aprender ao longo desse período.

Ao Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago, à fonoaudióloga Daniela Vicco pelo auxílio e prestatividade durante a coleta de dados, a todos os funcionários com quem tive contato e que de alguma forma colaboraram, e ainda aos pacientes que aceitaram

participar da pesquisa e aos controles, que dedicaram amorosamente seu tempo para que esse projeto se concretizasse.

Às colegas de caminhada Diane de Lima Oliveira por ter iniciado esse projeto e por entregar o bastão lindamente; à Gabriela Cristofoli Barni por ter seguido comigo nessa caminhada, por todos os momentos de aprendizado e pela amizade; Suellen Guessier Homem, Camila Tomio e Maiara Brusco de Freitas, pela convivência e pela amizade. Às colegas de turma, por terem compartilhado seus conhecimentos e sugestões ao longo da construção do projeto: Ana Paula Aguiar Prudencio, Angela Teodósio da Silva, Cinthia Rejane Corrêa, Cristiane Manfê Pagliosa, Julia Carvalho Ventura e Simone de Castro Giacomelli.

Aos amigos que eu já tinha e aos que conheci nessa caminhada: Abiel, meu irmão com alma de artista; Angelica Scherlowski Fassula, por ter oferecido sua amizade e apoio; Cristiane Samara De Bastiani, a quem conheci durante o processo seletivo e se tornou uma irmã; Magda Frazão pela amizade e pelas conexões espirituais; Maria Isabel Bittencourt Monteiro pela amizade e parceria nas caminhadas; Nara Barbosa, pela amizade e incentivo; Rosa Marta Gerber por ter me iniciado no Reiki, Vanessa Latini (Vane Hola) pela parceria no voluntariado e pela amizade. A todos os amigos que não citei aqui, mas por quem tenho um carinho especial, até mesmo alguns que não tenho contato há tempos.

Aos meus pais Antonio Grisóstomo da Silva (*in memoriam*) e Cleusa Freitas da Silva, que deram tudo de si para que eu seja a pessoa que sou hoje, à minha irmã Claudineia Freitas da Silva e meu irmão Vagner Freitas da Silva e sua esposa Daiane Francisco, aos meus sobrinhos Nathan Gabriel da Silva Costa e Heloisa Freitas da Silva, vocês fazem tudo valer a pena!

A todos os que não foram citados, que passaram pela minha vida e de alguma forma contribuíram para o meu crescimento pessoal, intelectual, emocional e espiritual.

Cada um de nós compõe a sua história  
Cada ser em si  
Carrega o dom de ser capaz  
E ser feliz

Tocando em frente  
Almir Sater e Renato Teixeira



## RESUMO

da Silva, Alice Freitas. **Relação entre as comorbidades, o estado nutricional e a taxa de mortalidade em seguimento de um ano, e a relação da vitamina C entre a sarcopenia, a massa muscular esquelética e a resposta inflamatória em estudo transversal em adultos e idosos com disfagia orofaríngea.** Tese (Doutorado em Nutrição). Programa de Pós-Graduação em Nutrição, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2020.

A disfagia orofaríngea (DO) se caracteriza pela dificuldade de movimentar o bolo alimentar da boca até o esôfago e pode ter como causa doenças neurológicas, neurodegenerativas, oncológicas, traumáticas, inflamatórias, autoimunes ou o envelhecimento. A presença de comorbidades pode influenciar no estado nutricional e contribuir para a mortalidade. A vitamina C é um antioxidante exógeno cuja deficiência na DO pode influenciar a massa muscular esquelética, a capacidade funcional e a modulação da resposta inflamatória. Os objetivos foram avaliar as relações entre altos escores de índice de comorbidade de Charlson (ICC) e as consequências da DO, incluindo o nível de ingestão via oral, a via alimentar, o estado nutricional e taxa de mortalidade de um ano; e ainda investigar a relação entre a vitamina C sérica e a sarcopenia com IL-8 sérica em adultos e idosos com DO. Na Etapa I foi realizado um estudo longitudinal com seguimento de um ano para avaliar a taxa de mortalidade. As outras variáveis tais como deglutição (avaliada por videofluoroscopia), o estado nutricional (índice de massa corporal [IMC]), tipo de via de alimentação, a severidade pela *Functional Oral Intake Scale* (FOIS), o ICC, número de medicações utilizadas e se o paciente foi hospitalizado ou em acompanhamento ambulatorial foram avaliadas. Análises de Regressão logística multinomial foram feitas para calcular as *odds ratio* (OR) bruta e ajustada e o intervalo de confiança (IC) 95%. Na Etapa II foi realizado um estudo transversal com controles no qual se avaliou o estado nutricional (IMC, a composição corporal [*Dual Energy X-Ray Absorptiometry* (DXA)], a capacidade funcional pela *Functional Independence Measure* (FIM), as concentrações séricas de vitamina C, da Proteína C-reativa (PCR) e das citocinas interleucina (IL)-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 e *Tumor Necrosis Factor-alpha* (TNF- $\alpha$ ). Em ambas as etapas a relação entre as variáveis independentes foi avaliada pela regressão logística multinomial e a regressão linear múltipla, ajustadas: sexo e idade. Na Etapa I foram incluídos 110 indivíduos com DO, com idade de 61,3 anos (intervalo interquartil [IIQ]: 58,4 - 64,2) e dos quais 75 tiveram o seguimento de um ano. O ICC médio foi de 2,3 (IIQ: 2,1 - 2,6) e a taxa de mortalidade em um ano foi de 10,8%. Entre os indivíduos hospitalizados (31,8%; n = 35) houve associação com o baixo peso (p = 0,013) e com o número de medicações (p < 0,001). O

ICC  $\geq 3$  se associou à alimentação via sonda nasogástrica e à menor pontuação da FOIS (maiores alterações da deglutição), independente de sexo e idade (OR 4,57, IC 95% 1,59 - 13,1 e OR 0,73, IC 95% 0,59 - 0,90, respectivamente) e do número de medicações e hospitalização (OR 3,39, IC 95% 1,21 - 9,51 e OR 0,74, IC 95% 0,61 - 0,90, respectivamente). Na Etapa II o grupo controle (GC) foi constituído por 19 indivíduos e o grupo DO (GDO) por 51 indivíduos, o qual foi distribuído em três subgrupos de acordo com a severidade da DO (Escala de Severidade da Disfagia), sendo assim: GDO-leve (n = 13), GDO-moderada (n = 28) e GDO-severa (n = 10). O GDO-severa apresentou maior comprometimento da capacidade funcional, com menor pontuação na (FIM) (p < 0,001) e menor concentração sérica de vitamina C (p = 0,002). Quanto à resposta inflamatória, a concentração de IL-8 foi maior no GDO-severa e no GDO-moderada (p = 0,006). Quando categorizados quanto à presença de doenças neurodegenerativas (n = 22) ou doenças neurológicas (n = 17), não foi encontrada diferença no estado nutricional, composição corporal, sarcopenia, capacidade funcional e nos parâmetros bioquímicos. A deficiência de vitamina C (níveis séricos < 0,60 mg/dL, n = 31) se associou ao aumento da IL-8 (OR 1,03, IC 95% 1,01 - 1,06). O percentil 50° (P50°) da IL-8 foi de  $\geq 22,7$  pg/mL e se associou ao aumento do IMC (OR 0,85, IC 95% 0,73 - 1,00), ao aumento do %GC (OR 0,92, IC 95% 0,85 - 0,99) e à deficiência de vitamina C (OR 4,56, IC 95% 1,16 - 17,92). O Índice de Sarcopenia em percentual (IS%) se relacionou ao %GC [coeficiente (Coef.)  $\beta_1$  -0,35, IC 95% [-0,45] - [-0,25]], à FIM Coef.  $\beta_1$  0,12, IC 95% 0,04 - 0,19) e ao aumento da IL-8 (Coef.  $\beta_1$  0,08, IC 95% 0,01 - 0,15). Conclui-se que um alto ICC se associou à severidade da DO e com a via de alimentação, mas não com o estado nutricional e com a mortalidade, enquanto a deficiência de vitamina C e a sarcopenia se relacionaram com o aumento da IL-8 em adultos e idosos com DO.

**Palavras chave:** Desordens da deglutição. Multimorbidade. Estado nutricional. Suporte nutricional. Mortalidade. Ácido ascórbico. Sarcopenia. Resposta inflamatória.

## Abstract

da Silva, Alice Freitas. **Relationships between comorbidities, nutritional status and mortality rate in one-year follow-up, and the relationship between vitamin C between sarcopenia, skeletal muscle mass and inflammatory response in a cross-sectional study in adults and elderly with oropharyngeal dysphagia.** Doctoral dissertation (PhD in Nutrition). Nutrition Post Graduate Program, Federal University of Santa Catarina, Florianópolis, 2020.

**Introduction:** Oropharyngeal dysphagia (OD) is characterized by difficulty to move the food bolus for the mouth until esophagus and can be caused by neurologic, neurodegenerative, oncologic, trauma, inflammatory, autoimmune disease or aging. The comorbidities can exert influence in the nutritional status and to contribute for mortality. Vitamin C is a exogenous antioxidant which deficiency in the OD can influence the skeletal muscle mass, the functional capacity and to modulate the inflammatory response. The aims were to assess the relationships between high Charlson Comorbidity Index (CCI) scores and OD outcomes, including oral intake level, feeding route, the nutritional status and the one year mortality rate and to relate the relationship between serum vitamin C and sarcopenia with serum interleukin 8 in adults and elderly with OD. The Stage I comprised a one year follow-up to assess mortality rate. The variables deglutition (assessed by videofluoroscopy), the nutritional status (body mass index [BMI]), feeding route, the severity of OD by Functional Oral Intake Scale (FOIS), the CCI, the number of medications and if the individual was inpatient or in outpatient clinics was assessed. Multinomial logistic regression was performed to calculate the unadjusted and adjusted odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (95% CI). The Stage II comprised a cross-sectional study with controls in which were assessed the nutritional status (BMI, the body composition [Dual Energy X-Ray Absorptiometry (DXA)], the functional capacity by Functional Independence Measure (FIM), the serum levels of vitamin C, the C reactive protein (CRP) e the cytokines interleukin (IL)- 1 $\beta$ , IL-6, IL-8 and the Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF- $\alpha$ ). In the both stages the relationships between independent variables were assessed by multinomial logistic regression and linear multiple regression, adjusted by sex and age. In the stage I 110 individuals with OD were included, with median age 51.3 years (Interquartile range [IQR]: 58.4 - 64.2), and whom 75 were followed for one year. The median CCI was 2.3 (IQR: 2.1 - 2.6) and the mortality rate in one year was 10.8%. Among the inpatients (31.8%, n = 35) there was association with low weight (p = 0.013) e with the number of medications (p < 0.001). The CCI  $\geq$  3 was associated with nasogastric tube feeding e the low FOIS score (higher alterations in deglutition)

independently of sex and age (OR 4.57, 95% CI 1.59 - 13.1 e OR 0.73, 95% CI 0.59 - 0.90, respectively) and number of medications and hospitalization (OR 3.39, 95% CI 1.21 - 9.51 e OR 0.74, 95% CI 0.61 - 0.90, respectively). In the stage II the control group (CG) was constituted by 19 individuals and the OD group (ODG) by 51 individuals, which was categorized in three subgroups according to OD severity (Severity of Dysphagia Scale), thus: mild ODG (n = 13), moderate ODG (n = 28) and severe ODG (n = 10). The severe ODG presented higher commitment of functional capacity, with lower FIM score ( $p < 0.001$ ) and lower serum levels of vitamin C ( $p = 0.002$ ). Related to inflammatory response, de levels of IL-8 were higher in severe ODG e moderate ODG ( $p = 0.006$ ). When categorized by neurodegenerative (n = 22) or neurologic disease (n = 17), there was no difference in nutritional status, body composition, sarcopenia, functional capacity and biochemical parameters. The vitamin C deficiency (serum levels  $< 0.60$  mg/dL, n = 31) was associated with higher IL-8 (OR 1.03, 95% CI 1.01 - 1.06). The 50<sup>o</sup> percentile (P50<sup>o</sup>) of IL-8 was  $\geq 22.7$  pg/mL and was associated with higher BMI (OR 0.85, 95%CI 0.73 - 1.00), higher %BF (OR 0.92, 95% CI 0.85 - 0.99) and deficiency of vitamin C (OR 4.56, 95% CI 1.16 - 17.92). The Sarcopenia index in percentual (SI%) was related to %BF ( $\beta$ 1 coefficient [Coef.] -0.35, 95% CI [-0.45] - [-0.25]), MIF ( $\beta$ 1 Coef. 0.12, 95% CI 0.04 - 0.19) and higher IL-8 ( $\beta$ 1 coef. 0.08, 95% CI 0.01 - 0.15). A high CCI was associated with OD severity and feed route, but not with nutritional status and mortality, whereas de vitamin C deficiency and sarcopenia were related with higher IL-8 in adults and elderly with OD.

**Keywords:** Swallowing disorders. Multimorbidity. Nutritional status. Nutritional support. Mortality. Ascorbic acid. Sarcopenia. Inflammatory response.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - O trato aerodigestivo superior tem duas funções: respiração e deglutição.....	24
Figura 2 - Fisiopatologia das complicações nutricionais e respiratórias da disfagia orofaríngea. .....	35
Figura 3 - Delineamento do estudo na etapa I e na etapa II. ....	59
Figura 4 - Fluxograma da amostra do estudo da etapa II. ....	61
Figura 5 - Fluxograma do recrutamento dos indivíduos entre 2011 a 2018.....	72

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Estudos com a disfagia orofaríngea (DO) e a sua relação com a via de alimentação e o estado nutricional .....	32
Quadro 2 - Estudos com a disfagia orofaríngea (DO) e sua relação com as comorbidades e com a mortalidade (continua).....	36
Quadro 3 - Estudos com a disfagia orofaríngea (DO), a vitamina C e a resposta inflamatória .....	43
Quadro 4 - Estudos com a disfagia orofaríngea (DO) e a sarcopenia, a obesidade e a resposta inflamatória (continua).....	49
Quadro 5 - Estudos com a disfagia orofaríngea, a vitamina C, a sarcopenia e a IL-8 .....	55
Quadro 6 - Preparo das Consistências Alimentares Empregadas na Avaliação Clínica da Deglutição e no Exame de Videofluoroscopia.....	65
Quadro 7 - Escala Funcional de Ingestão por Via Oral.....	66
Quadro 8 - Escala de Severidade da Deglutição.....	67
Quadro 9 - Escala de Penetração e Aspiração .....	68
Quadro 10 - Índice de Comorbidades de Charlson.....	69

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Caracterização demográfica e clínica dos pacientes hospitalizados e ambulatoriais com disfagia orofaríngea (DO).....	74
Tabela 2 - Características demográficas e clínicas do grupo de estudo conforme o seguimento em um ano ou não .....	75
Tabela 3 - Características dos indivíduos com disfagia orofaríngea sobreviventes ou que foram a óbito após um ano de seguimento .....	77
Tabela 4 - Regressão logística multinomial entre os grupos com alto Índice de Comorbidade de Charlson ( $ICC \geq 3$ , $n = 46$ ) e estado nutricional, via de alimentação, severidade da DO e dados clínicos .....	78
Tabela 5 - Comparação entre as características clínicas, antropométricas e biomarcadores entre o grupo controle (GC) e o grupo disfagia orofaríngea (GDO) classificado pela severidade .....	80
Tabela 6 - Comparação das características clínicas, antropométricas e marcadores bioquímicos dos grupos: disfagia orofaríngea (GDO) e doenças neurodegenerativas e GDO e doenças neurológicas .....	81
Tabela 7 - Análises de regressão logística multinomial em indivíduos com disfagia orofaríngea (DO) categorizados em grupos conforme a vitamina C sérica e a IL-8 .....	82
Tabela 8 - Análise de regressão linear em indivíduos com disfagia orofaríngea (DO) de acordo com o índice percentual de sarcopenia .....	83

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AVD	Atividade de Vida Diária
AVDI	Atividade de Vida Diária Instrumental
AVE	Acidente Vascular Encefálico
ASG	Avaliação Subjetiva Global
BI	<i>Barthel Index</i>
DA	Doença de Alzheimer
DAMPs	<i>Damage-associated molecular patterns</i>
DM	Diabetes <i>mellitus</i>
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DO	Disfagia Orofaríngea
DP	Doença de Parkinson
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
DXA	<i>Dual Energy X-Ray Absorptiometry</i> (Absorciometria Radiológica de Dupla Energia)
EEF	Esfíncter Esofágico Faríngeo
EES	Esfíncter Esofágico Superior
ELA	Esclerose Lateral Amiotrófica
EROS	Espécies reativas de oxigênio
EWGSOP	<i>European Working Group on Sarcopenia in Older People</i>
FIM	<i>Functional Independence Measure</i> (Medida de Independência Funcional)
FOIS	<i>Functional Oral Intake Scale</i> (Escala Funcional de Ingestão por Via Oral)
FRAP	Capacidade redutora férrica do plasma
GC	Grupo Controle
GDO	Grupo Disfagia Orofaríngea
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
IC	Intervalo de confiança
ICC	Índice de Comorbidade de Charlson
IIQ	Intervalo interquartil
IL	Interleucina
IMC	Índice de Massa Corporal
IMMA	Índice de Massa Muscular Apendicular
IMMA/A <sup>2</sup>	Índice de Massa Muscular Apendicular /Altura <sup>2</sup>



IMME	Índice de Massa Muscular Esquelética
IS %	Índice de Sarcopenia (%)
MMA	Massa Muscular Apendicular
MME	Massa Muscular Esquelética
MNA	<i>Mini-Nutritional Assessment</i>
mtDNA	DNA mitocondrial
NHANES	<i>National Health and Nutrition Examination Survey</i>
NF-κB	<i>Nuclear Factor kappa B</i> (Fator Nuclear Kappa Beta)
NPSH	<i>Non-protein thiols</i>
OR	<i>Odds Ratio</i>
PCR	Proteína C Reativa
%GC	Percentual de Gordura Corporal
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
RGE	Refluxo Gastroesofágico
TNF-α	<i>Tumor Necrosis Factor-alpha</i> (Fator de necrose tumoral-alfa)
WHO	<i>World Health Organization</i> (Organização Mundial de Saúde)

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>20</b>
2. REFERENCIAL TEÓRICO .....	24
2.1 DISFAGIA OROFARÍNGEA.....	23
<b>2.1.1 Disfagia Orofaríngea: Fisiologia da Deglutição, Definição e Avaliação</b> .....	<b>23</b>
<b>2.1.2 Disfagia Orofaríngea e suas Complicações</b> .....	<b>26</b>
2.2 DISFAGIA OROFARÍNGEA: ESTADO NUTRICIONAL, COMORBIDADES E A MORTALIDADE.....	28
<b>2.2.1 Disfagia Orofaríngea e sua relação com a Via de Alimentação e o Estado Nutricional</b> .....	<b>28</b>
<b>2.2.2 Relação entre Comorbidades, Mortalidade e Disfagia Orofaríngea</b> .....	<b>33</b>
2.3 DISFAGIA OROFARÍNGEA E SUA RELAÇÃO COM AVITAMINA C, A SARCOPENIA, E A INTERLEUCINA 8 (IL-8).....	39
<b>2.3.1 Disfagia Orofaríngea: Vitamina C e a Resposta Inflamatória</b> .....	<b>39</b>
<b>2.3.2 Sarcopenia, Obesidade e Resposta Inflamatória na Disfagia Orofaríngea</b> .....	<b>44</b>
<b>2.3.3 Vitamina C, Sarcopenia e IL-8 na Disfagia Orofaríngea</b> .....	<b>51</b>
<b>3 JUSTIFICATIVA, RELEVÂNCIA, ORIGINALIDADE E CONTRIBUIÇÃO PARA O CONHECIMENTO</b> .....	<b>56</b>
<b>4 OBJETIVOS</b> .....	<b>57</b>
4.1 OBJETIVO GERAL.....	57
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	57
<b>5 SUJEITOS E MÉTODOS</b> .....	<b>58</b>
5.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO .....	58
5.2 PROTOCOLO DE COLETA .....	58
5.3 ETAPA I - ESTUDO LONGITUDINAL RETROSPECTIVO .....	59
<b>5.3.1 Sujeitos</b> .....	<b>59</b>
5.4 ETAPA II - ESTUDO TRANSVERSAL.....	60
<b>5.4.1 Sujeitos</b> .....	<b>60</b>
<b>5.4.2 Cálculo da amostra</b> .....	<b>60</b>
5.5 AVALIAÇÃO DO ÍNDICE DE MASSA CORPORAL.....	61
5.6 DETERMINAÇÃO DA COMPOSIÇÃO CORPORAL: ABSORCIOMETRIA RADIOLÓGICA DE DUPLA ENERGIA (DO INGLÊS DUAL ENERGY X-RAY ABSORPTIOMETRY - DXA) .....	62

<b>5.6.1 Protocolo de Uso do Densitômetro</b> .....	<b>62</b>
<b>5.6.2 Determinação do percentual de gordura corporal</b> .....	<b>63</b>
<b>5.6.3 Cálculo do Índice de Sarcopenia e Massa muscular apendicular</b> .....	<b>63</b>
<b>5.7 AVALIAÇÃO DA MEDIDA DE INDEPENDÊNCIA FUNCIONAL</b> .....	<b>63</b>
<b>5.8 AVALIAÇÃO DA DEGLUTIÇÃO</b> .....	<b>64</b>
<b>5.8.1 Avaliação clínica da deglutição</b> .....	<b>64</b>
<b>5.8.2 Videofluoroscopia para estudo da deglutição</b> .....	<b>65</b>
<b>5.9 ÍNDICE DE COMORBIDADE DE CHARLSON</b> .....	<b>68</b>
<b>5.10 PROCEDIMENTOS BIOQUÍMICOS</b> .....	<b>69</b>
<b>5.10.1 Citocinas- Interleucina-1<math>\beta</math>, Interleucina-6, Interleucina-8 e Fator de Necrose Tumoral-<math>\alpha</math></b> .....	<b>69</b>
<b>5.10.2 Proteína C-Reativa</b> .....	<b>69</b>
<b>5.10.3 Vitamina C</b> .....	<b>70</b>
<b>5.11 ANÁLISE ESTATÍSTICA</b> .....	<b>70</b>
<b>6. RESULTADOS</b> .....	<b>72</b>
<b>6.1 RESULTADOS DA ETAPA I</b> .....	<b>72</b>
<b>6.1.1 Características do grupo de estudo</b> .....	<b>72</b>
<b>6.1.2 Mortalidade após um ano de seguimento</b> .....	<b>76</b>
<b>6.1.3 Análises de regressão logística multinomial</b> .....	<b>76</b>
<b>6.2 RESULTADO DA ETAPA II</b> .....	<b>79</b>
<b>7. DISCUSSÃO</b> .....	<b>84</b>
<b>7.1 ETAPA I</b> .....	<b>84</b>
<b>7.2 ETAPA II</b> .....	<b>87</b>
<b>8. PONTOS FORTES DO ESTUDO E LIMITAÇÕES</b> .....	<b>89</b>
<b>9. CONSIDERAÇÃO GERAIS</b> .....	<b>90</b>
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>92</b>
<b>APÊNDICES</b> .....	<b>103</b>
<b>APENDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido</b> .....	<b>104</b>
<b>APENDICE B - Protocolo de Coleta de Dados</b> .....	<b>106</b>
<b>APÊNDICE C - Nota de Imprensa</b> .....	<b>107</b>
<b>APÊNDICE D - Artigo publicado - Etapa 1</b> .....	<b>113</b>
<b>ANEXOS</b> .....	<b>110</b>
<b>ANEXO A - Classificação de Estado Nutricional Conforme o Índice de Massa Corporal</b> .....	<b>112</b>

<b>ANEXO B - Cálculo do Peso Estimado para Adultos e Idosos de Acordo com a Altura do Joelho (AJ) e a Circunferência do Braço (CB). .....</b>	<b>112</b>
<b>ANEXO C - Cálculo da Altura Estimada e Acordo com a Altura do Joelho (AJ).....</b>	<b>112</b>
<b>ANEXO D - Medida de Independência Funcional. ....</b>	<b>113</b>
<b>ANEXO F - Protocolo de Avaliação Clínica da Deglutição .....</b>	<b>114</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A disfagia orofaríngea (DO) é uma desordem prevalente com o envelhecimento, reconhecida como a principal síndrome neurológica e geriátrica (CLAVÉ; SHAKER, 2015; ORTEGA; MARTÍN; CLAVÉ, 2017). A DO define-se pela dificuldade de movimentar o bolo alimentar da boca até o esôfago (WIRTH *et al.*, 2016a), com sintomas de voz molhada, tosse, asfixia ou clareamento repetido da garganta. O risco de aspiração pela perda do reflexo da tosse pode ser um indicativo de DO assintomática (WIRTH *et al.*, 2018), o qual é maior nas doenças agudas como o acidente vascular encefálico (AVE) do que crônicas como as doenças neurodegenerativas e a demência (ALTMAN *et al.*, 2013).

A consequência aguda da DO é a pneumonia aspirativa e entre as crônicas se incluem a desidratação e a desnutrição (van der MAAREL-WIERINK *et al.*, 2011; WIRTH *et al.*, 2016a; WIRTH *et al.*, 2018). Dessa forma, para os pacientes com DO que não conseguem se alimentar pela via oral é indicado o suporte nutricional (JOUNDI *et al.*, 2017), o qual pode melhorar o estado nutricional e a hidratação (GOLBDERG; ALTMAN, 2014).

Doenças neurológicas centrais ou periféricas têm impacto na DO (RACGP, 2006; ALTMAN *et al.*, 2013; CEDERHOLM *et al.*, 2017), assim como as doenças neurodegenerativas (BAIJENS *et al.*, 2016; MUR *et al.*, 2017), oncológicas (BAIJENS *et al.*, 2016), traumáticas, inflamatórias, infecciosas, autoimunes (ALTMAN *et al.*, 2013) ou causadas por efeitos secundários do processo de envelhecimento (ALTMAN *et al.*, 2013; BAIJENS *et al.*, 2016).

Diversos estudos relacionam a DO com maior número de comorbidades (CABRÉ *et al.*, 2010; JOUNDI *et al.*, 2017; ROFES *et al.*, 2018), dentre as quais podem ser citadas a demência, a pneumopatia crônica, o Diabetes *mellitus* (DM), a cardiopatia isquêmica, a insuficiência cardíaca e a doença cardiovascular (ROFES *et al.*, 2010; JOUNDI *et al.*, 2017).

O índice de comorbidade de Charlson (ICC) é um método que foi desenvolvido para classificar as comorbidades que poderiam afetar o risco de mortalidade para uso em estudos longitudinais (CHARLSON *et al.*, 1987). Esse índice, quando empregado para avaliar pacientes com DO hospitalizados, foi maior ( $ICC = 3,10 \pm 0,19$ ) do que em controles sem DO ( $ICC = 1,27 \pm 0,26$ ). Diversos estudos indicaram que tanto as alterações causadas pela DO, como a pneumonia, a desnutrição e a desidratação como a própria DO podem levar ao aumento da mortalidade (RACGP, 2006; CABRE *et al.*, 2010; CARRIÓN *et al.*, 2015; WIRTH *et al.*, 2018).

Quanto à composição corporal na DO, a diminuição na massa muscular pode alterar a capacidade de deglutição (WAKABAYASHI *et al.*, 2017) e diminuir a capacidade funcional em indivíduos com DO (MAEDA; AKAGI, 2016). A manutenção da massa muscular pode prevenir a obesidade e a sarcopenia e influenciar na morbidade e na mortalidade. Além do consumo de proteína, o consumo de frutas e de vegetais pode ser importante para a conservação do músculo, devido à presença de nutrientes antioxidantes (WELCH, 2014). Nesse contexto, a vitamina C pode ser um fator de proteção contra a perda de massa magra e a sarcopenia (ABETE *et al.*, 2019; WELCH *et al.*, 2020). Além disso, a vitamina C está envolvida nos processos associados com o envelhecimento, incluindo dano vascular, inflamatório e neurológico e é cofator para diversas enzimas envolvidas na biossíntese de neurotransmissores (SÁNCHEZ-MORENO; JIMÉNEZ-ESCRIG; MARTÍN, 2009; MORETTI; FRAGA; RODRIGUES, 2017).

Além dos antioxidantes endógenos, os antioxidantes exógenos como a vitamina C são necessários para controlar o estresse oxidativo (WEBER *et al.*, 2017). A vitamina C pode interferir na função de modulação dos níveis de marcadores inflamatórios e, conseqüentemente, diminuir as perdas cognitivas associadas ao AVE (SÁNCHEZ-MORENO; JIMÉNEZ-ESCRIG; MARTÍN, 2009) decorrentes da resposta inflamatória (SÁNCHEZ-MORENO; JIMÉNEZ-ESCRIG; MARTÍN, 2009; RITZEL *et al.*, 2018). A vitamina C tem efeitos neuroprotetores principalmente pela redução do estresse oxidativo e pode contribuir para a redução do declínio cognitivo ou deficiências motoras (MORETTI; FRAGA; RODRIGUES, 2017). A vitamina C pode alterar a resposta inflamatória, pois teve relação inversa com a Proteína C-reativa (PCR) (CHENG *et al.*, 2016), além de influenciar na diminuição da interleucina (IL)-1 $\beta$  e *Tumor Necrosis Factor-alpha* (TNF)- $\alpha$ , (MORETTI; FRAGA; RODRIGUES, 2017). Segundo Avelino *et al.* houve maior risco para deficiência de vitamina C e aumento da resposta de fase aguda, definida pela PCR sérica > 0,5 mg/dL, associada a piores parâmetros nutricionais (AVELINO *et al.*, 2019).

Na avaliação da resposta inflamatória por meio das citocinas IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, e TNF- $\alpha$  (WESTBURY *et al.*, 2018; MARZETTI *et al.*, 2019) verifica-se que a IL-8 pode estar envolvida na patogênese da sarcopenia e da caquexia em sujeitos com câncer (HOU *et al.*, 2018). De acordo com Hou *et al.*, a IL-8 se correlaciona positivamente com a perda de peso (HOU *et al.*, 2018). Além disso, a IL-8 pode ser um preditor para baixa massa muscular apendicular (MMA) e está associada a um maior risco de desenvolver sarcopenia (WESTBURY *et al.*, 2018). A IL-8 estava diminuída em idosos com sarcopenia (MARZETTI *et al.*, 2019), ao contrário do que foi observado em outros dois estudos (HOU *et al.*, 2018;

WESTBURY *et al.*, 2018), onde a IL-8 estava aumentada.

Em estudo anterior do nosso grupo de pesquisa (HOMEM *et al.*, 2020), identificou-se a associação entre a DO e a deficiência de vitamina C, e com o aumento de marcadores inflamatórios tais como PCR, mieloperoxidase (MPO) e metabólitos do óxido nítrico (NOx). No entanto não foi explorada a relação da deficiência de vitamina C conforme a severidade da DO. E ainda, a presença de sarcopenia não foi avaliada, apesar de ter-se investigado a composição corporal (HOMEM *et al.*, 2020).

Assim os objetivos deste estudo foram avaliar as relações entre altos escores de ICC e as consequências da DO, incluindo a gravidade de DO, a via alimentar, o estado nutricional e taxa de mortalidade de um ano; e ainda investigar a relação entre a vitamina C sérica e a sarcopenia com IL-8 sérica em adultos e idosos com DO.

## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 DISFAGIA OROFARÍNGEA

#### 2.1.1 Disfagia Orofaríngea: Fisiologia da Deglutição, Definição e Avaliação

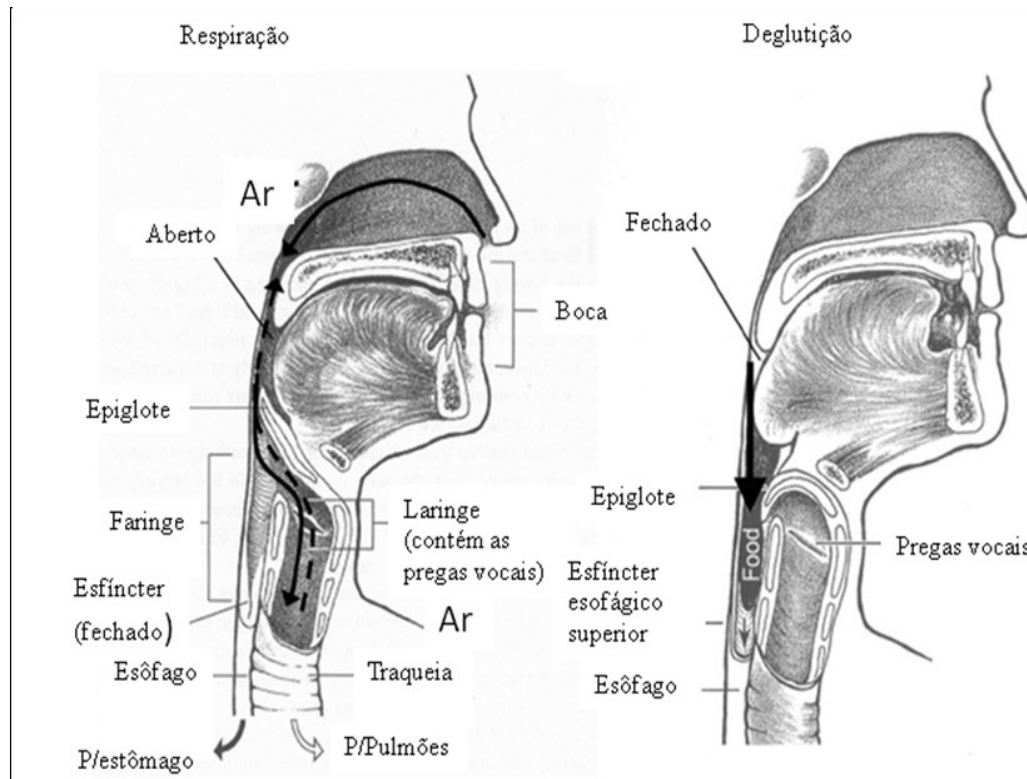
O trato aerodigestivo superior tem duas funções primárias, que são a respiração e a deglutição. Para executar a deglutição segura há uma reconfiguração no trato aerodigestivo, com a cessação do fluxo de ar e a proteção da via aérea. Desta forma tem-se uma ingestão segura das secreções do organismo, e dos alimentos e líquidos para garantir a hidratação e a nutrição adequadas, além das medicações (NEY *et al.*, 2009). O sistema motor orofacial é responsável pelas funções estomatognáticas, ou seja, a respiração, a mastigação, a sucção e a fala. A alteração em qualquer estrutura envolvida nessas funções pode afetar adversamente a deglutição e levar à DO (MENDES *et al.*, 2015).

A deglutição faríngea ocorre no intervalo de tempo de um segundo e compreende a passagem do alimento, propelindo o bolo alimentar, o qual deve passar pela fase faríngea e esfíncter esofágico superior (EES) até chegar no esôfago (Figura 1). Quando o bolo alimentar ultrapassa a borda inferior da mandíbula em tempo superior a um segundo antes de iniciar a deglutição, esta alteração já é considerada como um atraso do início do reflexo da deglutição (MATSUO; PALMER, 2008).

Em estudo de meta análise se observou que indivíduos assintomáticos, sem queixas de deglutição, o início da fase faríngea ocorreu na cavidade oral, na língua (na base, no dorso, acima, na altura ou abaixo do ramo da mandíbula) e na valécula. Verificou-se ainda, neste estudo que na população idosa ( $\geq 60$  anos de idade), a fase faríngea foi desencadeada na valécula, na base da língua ou na cavidade oral (ZANCAN *et al.*, 2016). Da mesma forma neste mesmo estudo Zancan *et al.* (2016) observaram que nos indivíduos com sintomas de deglutição alterada, o início da fase faríngea poderia ocorrer em orofaringe, valécula, hipofaringe ou recessos piriformes, em consequência de doenças de base, entre elas o infarto medular unilateral, pós retirada de tumor em cavidade oral, anestesia lingual bilateral do nervo alveolar inferior com uso de placa oclusal, disfunção cricofaríngea e ainda pelo uso de prótese dentária, e na população acima de 60 anos o início da fase faríngea ocorreu principalmente em valécula (ZANCAN *et al.*, 2016).



Figura 1 - O trato aerodigestivo superior tem duas funções: respiração e deglutição.



Adaptado de Ney *et al.*, 2009.

O atraso do início do reflexo da deglutição faz com que o indivíduo tenha uma deglutição melhor com alimentos na forma física de purês. E, nesta situação, o indivíduo pode se engasgar mais facilmente com os alimentos na forma líquida do que na sólida, pois os líquidos ao contrário dos sólidos podem entrar na via aérea antes que seja desencadeado o reflexo da deglutição (ENGUIÐANOS *et al.*, 2014).

A língua apresenta duas superfícies, a oral e a faríngea. A cavidade oral é separada da faringe pelos pilares fauciais. A faringe tem camadas de músculos constritores que se originam no crânio e no osso hióide. Os músculos submentais se originam na mandíbula e anexam o osso hióide e a língua. O músculo cricofaríngeo é anexado anteriormente aos locais da cartilagem cricoide e fecha o EES pela compressão contra as costas da cartilagem cricóide (MATSUO; PALMER, 2008).

A epiglote se origina na laringe e está inclinada para cima e para trás, e é anexada ao osso hióide anteriormente. O espaço entre a superfície faríngea da língua e a epiglote é chamado de valécula. A laringe inclui as pregas vocais verdadeiras e falsas, bem como a superfície laríngea da epiglote (MATSUO; PALMER, 2008). Anatomicamente, as pregas

vocais inferiores ou pregas vocais verdadeiras se compõem de uma fibra elástica revestida por uma prega da mucosa da laringe, que contém em sua espessura um conjunto de fibras musculares esqueléticas. As pregas vocais superiores ou falsas pregas vocais são pregas da mucosa da laringe com uma lâmina fibro-elástica. A laringe estreita-se entre as pregas vocais verdadeiras em um terço do seu calibre, formando a glote, que é o espaço livre entre as pregas vocais verdadeiras (VIEIRA, 2003).

A extremidade superior da laringe, denominada ádito da laringe (*aditus layngis*), abre na porção menor da faringe. Lateral à laringe estão dois espaços na faringe, denominados de recessos piriformes (MATSUO; PALMER, 2008). A faringe está envolvida tanto na respiração quanto na deglutição, e ainda com a parte que se comunica com a cavidade oral, a qual se denomina orofaringe (ENGUÍDANOS *et al.*, 2014).

Na fase preparatória da deglutição, o bolo alimentar permanece na cavidade oral e passa por mudanças físicas e químicas, por meio da mistura com a saliva e da mastigação. Em seguida o bolo alimentar é posicionado no dorso da língua para se iniciar a fase oral da deglutição (STAFF; SHAKER, 2001). O processo de deglutição divide-se nas fases oral, que é voluntária, fases faríngea e esofágica, ambas involuntárias (MATSUO; PALMER, 2008; ENGUÍDANOS *et al.*, 2014), e envolve 28 músculos e requer, minimamente, 0,5 mL de saliva. A média de deglutição de saliva em adultos é de aproximadamente 750 mL em cerca de 600 deglutições por dia (OTT *et al.*, 2017).

O osso hióide tem função importante no controle dos movimentos da mandíbula e da língua durante a deglutição. Este osso tem conexões mecânicas com a base do crânio, mandíbula, esterno e cartilagem tireóide por meio dos músculos supra e infra-hióide (MATSUO; PALMER, 2008). Os músculos da deglutição incluem músculos intrínsecos da língua e músculos mastigatórios, supra-hióide, infra-hióide, palato, faríngeais e esofágicos (WAKABAYASHI, 2014).

Na deglutição faríngea, a língua entra em contato com o palato duro e previne a regurgitação de alimento da cavidade oral, pois o palato mole se eleva para fechar a nasofaringe. A elevação do hióide e da laringe contribui para a abertura do esfíncter esôfago faríngeo (EEF), o qual está fechado quando está em repouso, ou seja, o EEF permite que o bolo alimentar possa ir para o esôfago a partir da faringe (IIDA *et al.*, 2013).

Deficiências estruturais ou funcionais da cavidade oral, faringe, laringe, esôfago ou esfíncteres esofágicos podem causar DO (MATSUO; PALMER, 2008). As desordens na deglutição podem ser decorrentes de alterações estruturais, incluindo deformidades na boca e

na faringe, além da presença de divertículos e estenose esofágica ou alterações motoras, que incluem paresias e disfunção esfíntérica (BAIJENS *et al.*, 2016).

Com o envelhecimento ocorrem alterações na deglutição, caracterizadas como presbifagia. Essa condição pode evoluir para DO quando na presença de fatores estressores que envolvem reserva funcional no idoso (NEY *et al.*, 2009; WAKABAYASHI, 2014). Entretanto, em idosos que têm uma diminuição leve da funcionalidade na deglutição, esta não pode ser considerada como DO. Um dos mecanismos de compensação dessa alteração é o aumento do tempo para beber líquidos (MENDES *et al.*, 2015).

A coordenação da proteção das vias aéreas na fase faríngea da deglutição tais como o tempo de trânsito dos alimentos, geralmente está preservado em indivíduos com idade <80 anos (STAFF; SHAKER, 2001). Segundo Ilda *et al.* (2013) há indício de que a força do músculo supra-hióide seja um indicador da força da deglutição, e que esta pode estar diminuída em idosos >70 anos de idade. Além disso, observou-se que a força utilizada para abertura da mandíbula foi menor em idosos do que em adultos e no sexo feminino (IIDA *et al.*, 2013).

A DO define-se pela dificuldade de movimentar o bolo alimentar da boca até o esôfago (WIRTH *et al.*, 2016a). Na DO há tendência de salivação excessiva, tosse, regurgitação nasal, voz nasal, deglutições repetidas, alterações na fala tais como disфонia e disartria (ENGUÍDANOS *et al.*, 2014). A DO associa-se ao atraso e prolongamento na resposta da deglutição, ou seja, um fraco impulso da língua e redução no movimento do hióide. Aspiração e penetração nas vias aéreas estão especificamente relacionadas ao atraso do fechamento do vestíbulo laríngeo. A perda na eficácia é caracterizada pelo resíduo orofaríngeo causado pela fraqueza na força de propulsão da língua e movimentos verticais lentos do hióide. O atraso na abertura do EES e a baixa propulsão do bolo alimentar associam-se com resíduo orofaríngeo (ROFES *et al.*, 2010). Pode-se considerar a deglutição funcional quando há retardo oral ou faríngeo leve, retenção leve de alimento na faringe, mas que é espontânea e independentemente compensada, sem penetração ou aspiração de alimento independentemente do tipo de consistência dos alimentos (OLIVEIRA *et al.*, 2008).

### **2.1.2 Disfagia Orofaríngea e suas Complicações**

A aspiração evidente e silente pode precipitar complicações pulmonares. A aspiração é definida como a entrada de material na via aérea abaixo do nível das pregas vocais

verdadeiras (NEY *et al.*, 2009). A aspiração silente não apresenta sintomas e sinais clínicos. São considerados como tendo maior risco de aspiração os indivíduos que apresentaram AVE, Doença de Parkinson (DP), demência, nível de consciência diminuído ou qualquer doença grave ou incapacidade (RACGP, 2006).

O conteúdo aspirado pode incluir alimento, saliva e/ou conteúdo gástrico. As sequelas da aspiração dependem da quantidade, frequência e natureza do material aspirado, bem como da resposta imunológica do indivíduo. Há diferença nas consequências pulmonares se o conteúdo aspirado é estéril ou colonizado por bactérias. Quando é aspirado conteúdo gástrico estéril ocorre uma reação química no parênquima pulmonar, que causa a pneumonite. Quando secreções orofaríngeas colonizadas por bactérias são aspiradas ocorre pneumonia por aspiração, a qual é a causa mais comum de óbito em indivíduos com DO, e geralmente está associada a desordens neurológicas (RACGP, 2006).

A DO é uma desordem prevalente com o envelhecimento, reconhecida por alguns autores como “Síndrome Geriátrica” (CLAVÉ; SHAKER, 2015; ORTEGA; MARTÍN; CLAVÉ, 2017), que tem como principais causas desordens neurológicas tais como AVE, DP, Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) e demência (RACGP, 2006; CEDERHOLM *et al.*, 2017). A associação entre a idade e a DO pode estar relacionada à coexistência de comorbidades, ao envelhecimento e/ou decorrente de outras doenças e de tratamentos (NEY *et al.*, 2009).

A Síndrome Geriátrica é definida como condições clínicas, mas que não está incluída em categorias de doenças. Esta é prevalente em idosos, com diversas causas subjacentes e associada a múltiplas comorbidades. As condições clínicas mais comuns incluem delírio, quedas, fragilidade, tontura, desmaios e incontinência urinária (INOUYE *et al.*, 2007). A Síndrome Geriátrica é multifatorial e pode ter fatores de risco tais como a idade avançada, perda cognitiva, perda funcional e perda de mobilidade (INOUYE *et al.*, 2007).

A fragilidade observada em idosos pode ser definida como “Síndrome Médica” com múltiplas causas, na qual pode ocorrer diminuição na força, resistência e diminuição na função fisiológica, o que aumenta a vulnerabilidade do indivíduo para o aumento do desenvolvimento de dependência e/ou morte (MORLEY *et al.*, 2013).

Quanto à idade, a DO associa-se mais frequentemente a doenças oncológicas ou neurológicas em indivíduos < 60 anos de idade, ou pode ainda estar relacionada com o envelhecimento, AVE ou doenças neurodegenerativas (BAIJENS *et al.*, 2016). A prevalência da DO pode variar conforme a condição de saúde do indivíduo, a doença de base e a forma de avaliar a deglutição. De acordo com a revisão de Clavé e Shaker (2015), a prevalência da DO

varia de 11,4% a 33,7% e de 40% a 51% em indivíduos não institucionalizados e institucionalizados respectivamente; e ainda pode variar conforme o tipo da doença de base presente, onde pode ocorrer uma variação nas doenças: AVE de 37 - 81%, DP de 35 - 82%, de 57 - 84% na Doença de Alzheimer (DA) e de 47 - 86% na ELA.

Indivíduos hospitalizados com DO crônica geralmente apresentam maior número de comorbidades, do que controles sem DO, de acordo com o ICC. Quando se compara pacientes com DO crônica, acompanhados em ambulatório com aqueles que estão hospitalizados, observa-se que 51% dos pacientes com DO crônica apresentaram histórico de AVE, enquanto 47,8% dos hospitalizados têm doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) (CARRIÓN *et al.*, 2017).

Diante destas observações acima relatadas considera-se relevante o acompanhamento de indivíduos com DO, não somente pela presença da doença de base, mas devem-se considerar as comorbidades associadas.

## 2.2 DISFAGIA OROFARÍNGEA: ESTADO NUTRICIONAL, COMORBIDADES E A MORTALIDADE

### 2.2.1 Disfagia Orofaríngea e sua relação com a Via de Alimentação e o Estado Nutricional

O ICC considera o número e a gravidade das comorbidades e se constitui num método válido para classificar o potencial das comorbidades que são associadas ao risco de mortalidade em estudos longitudinais (MUR *et al.*, 2017). Dentre os principais fatores de risco para DO estão a alta pontuação para o ICC e ter maior idade (van der MAAREL-WIERINK *et al.*, 2011; BAIJENS *et al.*, 2016). Apesar disso, a relação entre alto ICC e outros desfechos como a gravidade da DO ainda não foram muito explorados, apesar de a DO ter sido reconhecida como uma “Síndrome Geriátrica” (van der MAAREL-WIERINK *et al.*, 2011; WIRTH *et al.*, 2016a). Na DO um alto ICC também pode ser encontrado em indivíduos mais jovens, especialmente aqueles com condições graves tais como doenças oncológicas e/ou múltiplas comorbidades (CEDERHOLM *et al.*, 2017).

Num estudo retrospectivo com 564 indivíduos com idade mediana de 69,0 anos (IIQ: 18 - 101), o escore que avaliou a alteração da deglutição foi  $\geq 5$  de acordo com a Escala de Penetração e Aspiração (que varia na pontuação em escore entre 1 a 8). E entre os

participantes, 47,1% deles tiveram dieta modificada e diagnóstico de AVE após um ano. O maior escore de gravidade para os pacientes com DO foi associado a uma maior taxa de eventos pulmonares em 36 meses, no entanto a modificação da dieta não teve impacto no tempo até o primeiro evento pulmonar ou a taxa de mortalidade num período de seguimento de 54 meses (BOCK *et al.*, 2017).

Indivíduos com DO apresentam maior prevalência de uso de sonda nasogástrica e gastrostomia do que aqueles que não apresentam DO (28,7% vs. 1,3% e 7,3% vs. 0,3% DO, respectivamente) ( $p < 0,001$ ) (JOUNDI *et al.*, 2017). Por outro lado, num estudo com 8.911 indivíduos sobreviventes de AVE somente 1,66% ( $n = 148$ ) tinham gastrostomia (WILMSKOETTER *et al.*, 2018). A gastrostomia não prolonga o tempo de vida dos indivíduos com demência em estágio avançado, mas é importante para manter as necessidades nutricionais e hídricas, de acordo com a revisão de Goldberg e Altman (2014).

Num estudo com 56 indivíduos no qual 73,2% ( $n = 41$ ) faziam terapia de reabilitação da deglutição, a idade média foi de  $61,7 \pm 15,2$  anos e a maioria (69,6%) era do sexo masculino. Os indivíduos classificados com a DO-moderada, ou seja, com maior risco de aspiração, eram 91,1% ( $n = 51$ ) no dia da remoção da sonda nasogástrica, e diminuiu para 35,7% ( $n = 20$ ) após 14 dias de seguimento (KIM, SUH, 2018). Em outro estudo que avaliou 10.185 indivíduos, 12,2% ( $n = 1.247$ ) receberam suplementação nutricional oral, 13 usaram sonda nasogástrica e 245 a alimentação foi por gastrostomia. Dentre os indivíduos com gastrostomia, 88,8% ( $n = 229$ ) tinham DO. Nos indivíduos que não se alimentavam por via oral (14,5%), a taxa de mortalidade foi maior entre aqueles com sonda nasogástrica do que naqueles com gastrostomia (22,5% vs. 13,6% respectivamente,  $p < 0,001$ ). A taxa de mortalidade não foi diferente entre aqueles com DO (21,4%) e naqueles sem DO (25,3%). No entanto, a taxa de mortalidade foi maior entre os 1.247 que receberam suporte nutricional (21,7% vs. 12,8%,  $p < 0,001$ ) (WIRTH *et al.*, 2018).

No mesmo estudo conduzido por Wirth *et al.* (2018), a taxa de mortalidade naqueles indivíduos com DO que receberam suporte nutricional foi a mesma que entre aqueles que não receberam suporte nutricional (24,9% vs. 24,7%,  $p = 0,945$ ). A DO se associou a um aumento de 2,78 vezes nas chances de mortalidade em seis meses, independente de sexo e idade. A taxa de mortalidade em seis meses nos indivíduos com DO com perda de peso  $> 5$  kg e índice de massa corporal (IMC)  $< 20,0$  kg/m<sup>2</sup> ( $n = 151$ ) foi de 47,7%, apesar de não haver associação entre DO e IMC  $< 20$  kg/m<sup>2</sup>. A taxa de mortalidade não foi diferente nos indivíduos com sonda nasogástrica ou gastrostomia comparados àqueles que receberam suporte nutricional (WIRTH *et al.*, 2018).

A prevalência da DO foi de 47,5% num estudo longitudinal com 2.359 indivíduos hospitalizados (idade média:  $84,9 \pm 6,2$  anos), e estes eram mais velhos, apresentavam maior número de comorbidades e um estado nutricional mais comprometido (CABRÉ *et al.*, 2014). Entre 395 indivíduos sobreviventes de AVE, com idade média de  $73,2 \pm 13,1$  em anos, 45,1% deles tinham DO no momento da admissão hospitalar, sendo que a prevalência de DO aumentou para 66,3% no momento da alta (ROFES *et al.*, 2018). Indivíduos sobreviventes de AVE, que tinham DO de leve a moderada, com ingestão de alimentos modificados e reflexo de tosse preservado, apresentaram mais eventos adversos tais como pneumonia, desidratação, infecção do trato urinário e constipação (MURRAY; SCHOLTEN; DOELTGEN, 2018).

Em indivíduos com DO, o diagnóstico de pneumonia foi encontrado em 10,1% ( $n = 238$ ), sendo que, 17,1% ( $n = 403$ ) estavam com pneumonia aspirativa e a DO foi um preditor independente para readmissão por pneumonia, independente da idade, estado nutricional ou doença pulmonar crônica (CABRÉ *et al.*, 2014). Em indivíduos com pneumonia ( $n = 134$ , idade média de  $84,51 \pm 6,80$  anos), 55,2% ( $n = 74$ ) apresentavam DO (CABRÉ *et al.*, 2010). Indivíduos com DO tiveram grande probabilidade de desenvolver pneumonia (8,2% vs. 1,3% naqueles sem DO,  $p < 0,001$ ) e pneumonia aspirativa (8,0% com DO vs. 1,4% sem DO,  $p < 0,001$ ) (JOUNDI *et al.*, 2017).

Num estudo com 266 indivíduos com suspeita de DO, o escore para o ICC foi de  $1,8 \pm 1,6$ ; e a DO foi confirmada em 86% dos testes realizados (MUR *et al.*, 2017). Por outro lado, em indivíduos idosos frágeis com idade  $\geq 70$  anos admitidos em unidade geriátrica de atendimento agudo, as comorbidades prevalentes foram doença pulmonar crônica e DM, com escore para o ICC de  $2,2 \pm 0,2$  (ROFES *et al.*, 2010). A DO teve prevalência de 47,4% em indivíduos idosos hospitalizados ( $n = 1.662$ , idade média de  $85,1 \pm 6,23$  anos), sendo estes mais velhos, institucionalizados e com um o escore para o ICC de  $2,2 \pm 1,6$  (CARRIÓN *et al.*, 2015). Considerando indivíduos com pneumonia, 26,4% apresentavam pneumonia aspirativa, com um escore de ICC de  $2,4 \pm 1,4$ , sendo que naqueles com DO o escore do ICC foi de  $2,7 \pm 1,4$  e de  $1,9 \pm 1,5$  comparados àqueles com deglutição segura (CABRÉ *et al.*, 2010).

O alto ICC anterior ao AVE foi associado à DO após o AVE. Além disso, ser mais velho, ter histórico de AVE, um estado neurológico alterado ou dano cerebral extenso, devido ao AVE também se associaram à DO após o AVE (ROFES *et al.*, 2018). Entre indivíduos que sobreviveram ao AVE, o ICC foi maior ( $p < 0,001$ ) entre aqueles que precisaram de gastrostomia comparados aos que não precisaram ( $1,55 \pm 1,56$  vs.  $0,99 \pm 1,49$ ), sendo que estes indivíduos com gastrostomia apresentavam maior número de comorbidades e DO (WILMSKOETTER *et al.*, 2018). Em indivíduos hospitalizados ( $n = 5.144$ ), 47,8% ( $n =$

2.457) apresentaram DO, sendo estes mais velhos e com maior número de comorbidades (ICC  $\geq 3$ ) (JOUNDI *et al.*, 2017).

O número de medicações foi maior entre indivíduos com DO ( $7,78 \pm 0,36$ ) e com pneumonia ( $9,87 \pm 0,86$ ) comparados a indivíduos com doenças crônicas ( $6,14 \pm 1,00$ ) (CARRIÓN *et al.*, 2017). Por outro lado, em indivíduos hospitalizados com doenças agudas, e com uso variado de medicamento, denominado como polifarmácia ( $7,3 \pm 3,9$  medicações por dias antes da hospitalização) não foi diferente entres aqueles com ou sem DO (CARRIÓN *et al.*, 2015). No Quadro 1 estão apresentados os principais estudos com a DO e a sua relação com a via de alimentação e o estado nutricional.



Quadro 1 - Estudos com a disfagia orofaríngea (DO) e a sua relação com a via de alimentação e o estado nutricional.

Referência	Delineamento	Amostra	Variáveis	Análise estatística	Principais resultados
van der Maarel-Wierink <i>et al.</i> , 2011	Meta-análise	4 estudos de coorte e 1 caso controle com idosos frágeis.	DO foi fator de risco para PN aspirativa.	Teste de homogeneidade de Woolf, Mantel-Haenszel para avaliar OR	Correlação positiva entre DO e PNM aspirativa (OR 9,84; p < 0,001).
Cabré <i>et al.</i> , 2014	Coorte prospectivo	n = 2.359 (61,9% sexo feminino, idade média 84,9 anos), por 24 meses	Readmissão por PNM, MNA, BI, comorbidades	Regressão multivariada de Cox e curva de sobrevivência de Kaplan-Meier	Efeito independente da DO: RR 1,6 (1,15-2,2) - hospitalização por: PNM; 4,48 (2,01-10,0); PN aspirativa e 1,44 (1,02-2,03) e PNM não aspirativa
Carrión <i>et al.</i> , 2017	Transversal	Idosos: DO e doenças neurológicas crônicas (n = 95); DO e PNM e hospitalizados (n = 23), controles (n = 15)	ICC, BI, MNA, polifarmácia, PCR, sarcopenia	$\chi^2$ ou exato de Fisher e Mann Whitney	DO crônica: 51,1% - desnutridos (MNA <23,5) e 16,7- sarcopênicos. Desnutridos = consistência alimentar alterada, resíduo faríngeo maior. PNM: 69,5% desnutridos
Kim; Suh, 2018	Transversal	n = 56 indivíduos com DO após injúria cerebral	2 semanas: DO = evolução e retirada da SNG	$\chi^2$ , teste T e MANOVA.	A severidade da DO diminuiu de 91,1-35,7%, enquanto o número de indivíduos com deglutição normal aumentou de 1,8-58,9%
Murray; Scholten; Doeltgen, 2018	Transversal	n = 100 indivíduos com AVE, 14 com DO	FIM, saúde bucal, hidratação	Teste T, $\chi^2$ e regressão linear múltipla hierárquica	Desidratação, PNM, infecção urinária, constipação tinha em 20%. FIM = preditor na internação (OR 1,040; p = 0,047). Maior influência: dependência funcional e < ingestão hídrica
Wilmskoetter <i>et al.</i> , 2018	Coorte retrospectivo	n = 8.911 com AVE hospitalizados; 1,7% com gastrostomia (n = 148)	Tempo de hospitalização, mortalidade, ICC	Regressão logística multivariada	Gastrostomia - OR 1,8, fator de risco independente para readmissão (30 dias após ajustes (sexo, idade, severidade - AVE e comorbidades

Fonte: Dados elaborados pela autora deste trabalho. PNM: Pneumonia. MNA: *Mini Nutritional Assessment*. BI: *Barthel Index*. ICC: Índice de comorbidade de Charlson. PCR: Proteína C-Reativa. OR: *Odds ratio*. RR: Risco relativo.  $\chi^2$ : Qui-quadrado. SNG: Sonda nasogástrica. MANOVA: Análise multivariada da variância. AVE: Acidente vascular encefálico. FIM: *Functional Independence Measure*.

### 2.2.2 Relação entre Comorbidades, Mortalidade e Disfagia Orofaríngea

A DO causa aumento da morbidade e da mortalidade devido à desidratação, à desnutrição e à pneumonia aspirativa, e pode associar-se com depressão e deterioração na qualidade de vida (RACGP, 2006). Além disso, a DO pode ter como consequência o desenvolvimento da pneumonia aspirativa e de desnutrição. A desnutrição associa-se com redução na função muscular, que pode afetar os músculos da mastigação e da deglutição (WIRTH *et al.*, 2016a). Entre outros fatores têm-se a fragilidade em idosos, dificuldades de mastigação como resultado de uma deficiência na dentição e presbifagia (CEDERHOLM *et al.*, 2017).

A baixa ingestão oral pode também ser decorrente da falta de interesse pela alimentação e ainda pela caquexia geralmente devida ao câncer. Indivíduos com demência podem ter baixo reconhecimento de fome e sede, redução na percepção de cheiro, de paladar e dificuldade de deglutição. Esses indivíduos podem ainda apresentar incapacidade de utilizar utensílios, além da perda de controle físico e depressão (BAIJENS *et al.*, 2016).

Quanto à alimentação, aqueles indivíduos com alterações leves de eficácia da deglutição, e que mantêm a segurança com a ingestão de alimentos com diferentes texturas são orientados a ter dieta com consistências alimentares de todos os tipos físico-químicos. Além disso, eles são orientados a seguir o aconselhamento técnico orientado pelo fonoaudiológico, como a introdução de técnicas reabilitadoras posturais, manobras ativas de reabilitação e aumento sensorial oral com o objetivo de tornar a deglutição eficaz. Na presença de alterações mais graves da deglutição, é necessário aumentar a viscosidade dos alimentos. Se os problemas de deglutição forem considerados muito graves, nos quais não é possível aplicar as técnicas de reabilitação, a alimentação por via oral não é permitida e, neste caso, sugere-se o uso da alimentação enteral, que geralmente é realizada por gastrostomia (ENGUÍDANOS *et al.*, 2014).

Em indivíduos em reabilitação após AVE ou doenças musculoesqueléticas descompensadas após hospitalização a prevalência de sarcopenia foi de 53%. Foi encontrada associação entre o ICC e a capacidade funcional avaliada pela escala *Functional Independence Measure* (FIM) e a sarcopenia. Ainda, indivíduos sarcopênicos eram mais velhos, apresentavam pior estado nutricional, menor capacidade funcional e maior ICC (YOSHIMURA *et al.*, 2017).

A taxa de mortalidade foi de 26,5% entre indivíduos idosos vivendo em comunidade, associada a idade maior, maior risco de estar com sobrepeso e ter maior número de

comorbidades, sem considerar a presença de DO (ANDRADE *et al.*, 2013). Em indivíduos institucionalizados incluídos num estudo multicêntrico (n = 10.298) a taxa de mortalidade em seis meses foi de 13,8%, sem considerar a ocorrência de DO (WIRTH *et al.*, 2016b). Em indivíduos com DO (idade média de  $82,4 \pm 12,3$  anos), a mortalidade em um ano foi de 10% (MUR *et al.*, 2017).

Em indivíduos com DO diagnosticados por videofluoroscopia, a taxa de mortalidade em um ano foi de 51,7% naqueles com sinais de deglutição segura, e de 56% entre aqueles que não apresentavam uma deglutição segura. A mortalidade se associou tanto com a deglutição segura (13,3%,  $p = 0,021$ ) como com uma deglutição eficiente (15,8%,  $p = 0,012$ ). Além disso, houve aumento da taxa de mortalidade entre os indivíduos que apresentavam sinais de penetração e de aspiração (ROFES *et al.*, 2010).

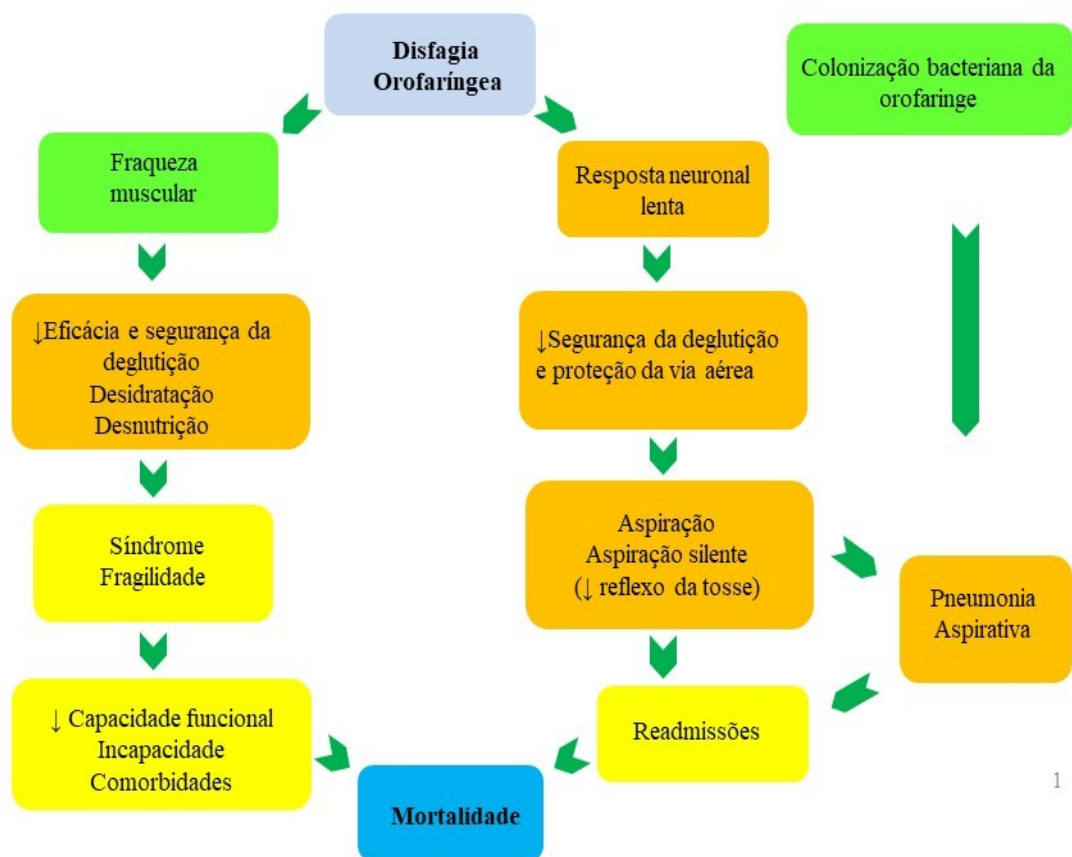
A mortalidade em um ano em idosos com mais de 70 anos de idade com pneumonia foi de 42,5% (n = 57) e de 55,4% (n = 41) naqueles que apresentavam DO, e a deglutição foi considerada segura em 26,7% (n = 16) ( $p = 0,001$ ). No mesmo estudo, o ICC não se associou com a mortalidade em um ano, mas se associou com a desnutrição (OR 5,59, IC 95% 2,07 – 15,09). No entanto, o prognóstico destes idosos não se relacionou com a DO ou com as comorbidades (CABRÉ *et al.*, 2010). Em indivíduos hospitalizados com idade maior que 70 anos com doenças agudas, a mortalidade em um ano foi maior entre aqueles com DO (48,7% vs. 25,1% sem DO,  $p < 0,001$ ) e desnutrição (42,2% vs. 23,2% naqueles sem desnutrição,  $p = 0,001$ ). A DO foi fator de risco para mortalidade em um ano, independentemente do estado funcional, desnutrição ou comorbidades (CARRIÓN *et al.*, 2015).

Em indivíduos hospitalizados com AVE e idade média de  $73,2 \pm 13,13$  anos, a prevalência de DO foi de 45,1%. Após um ano de seguimento os pacientes com DO tiveram maiores taxas de infecção respiratória e de mortalidade, sendo esta última de 15,8% (n = 62, dos quais 55 tinham DO) (ROFES *et al.*, 2018). Num outro estudo com indivíduos hospitalizados e ambulatoriais submetidos à videofluoroscopia, com idade entre 18 e 101 anos, a gravidade da DO influenciou na mortalidade, sendo de 39% em um ano naqueles com um escore  $\geq 5$  na Escala de Penetração e Aspiração, a qual é crescente de 1 a 8 pontos (BOCK *et al.*, 2017). No estudo conduzido por Joundi *et al.*, (2017), a taxa de mortalidade foi maior nos indivíduos que apresentavam DO (23,7% vs. 8,5% naqueles sem DO,  $p < 0,001$ ).

No estudo “*Nutrition Day*” envolvendo idosos vivendo em comunidade, o IMC  $< 20,0 \text{ kg/m}^2$  se associou com a mortalidade (23,3% vs. 11,7% naqueles com IMC  $\geq 20,0 \text{ kg/m}^2$ ,  $p < 0,001$ ) (WIRTH *et al.*, 2016b). Outros estudos apresentaram um IMC em indivíduos com DO de  $25,8 \pm 0,9 \text{ kg/m}^2$  (ROFES *et al.*, 2010) e de  $24,5 \pm 4,2 \text{ kg/m}^2$  em indivíduos com DO e

pneumonia (CABRÉ *et al.*, 2010). Indivíduos com DO apresentaram IMC menor que indivíduos sem DO ( $25,5 \pm 5,3 \text{ kg/m}^2$  vs.  $26,8 \pm 5,1 \text{ kg/m}^2$ ,  $p < 0,001$ ), embora aqueles com DO apresentassem maior risco para desnutrição (CARRIÓN *et al.*, 2015). A síntese da relação da DO com as comorbidades e a mortalidade está apresentada na Figura 2 e os principais estudos estão apresentados no Quadro 2.

Figura 2 - Fisiopatologia das complicações nutricionais e respiratórias da disfagia orofaríngea.



Adaptado de Clavé, Shaker, 2015.

Quadro 2 - Estudos com a disfagia orofaríngea (DO) e sua relação com as comorbidades e com a mortalidade (continua).

Referência	Delineamento	Amostra	Variáveis	Análise estatística	Principais resultados
Cabré <i>et al.</i> , 2010	Coorte prospectiva	134 idosos (> 70 anos) com PN	BI (fragilidade), MNA, ICC, Índice Fine de Severidade da PNM, mortalidade em 30 dias e em um ano	$\chi^2$ ou exato de Fisher, Mann Whitney e regressão logística multivariada	Sinais clínicos - DO: 55%, BI: 61 pontos. < Capacidade funcional, mais velhos, > prevalência de desnutrição, comorbidades, escore de PNM e mortalidade em 30 dias (p = 0,033) e em um ano p = 0,001)
Rofes <i>et al.</i> , 2010	Transversal	n = 45 idosos frágeis com DO (81,5 ± 1,1 anos) e 12 controles saudáveis (40 ± 2,4 anos)	Severidade da DO, ICC, mortalidade em um ano, IMC, MNA, BI	Mann-Whitney, teste de McNemar e ANOVA	Idosos - DO teve menor capacidade funcional e maior taxa de mortalidade em um ano (p = 0,021) comparados aos idosos com deglutição segura
Andrade <i>et al.</i> , 2013	Coorte	n = 1.788 indivíduos ≥ 60 anos	IMC, capacidade funcional, comorbidades, mortalidade	Regressão logística multinomial	Obesidade - associou a redução da capacidade funcional (OR 1,8) e maior risco de mortalidade foi associado ao sobrepeso (RR 2,5)
Carrión <i>et al.</i> , 2015	Coorte prospectivo	n = 1.662 indivíduos (≥ 70 anos) hospitalizados com doenças agudas	MNA, ICC, BI, mortalidade durante a permanência hospitalar e em 6 meses em um ano após a alta hospitalar	$\chi^2$ ou exato de Fisher, Mann Whitney, regressão logística multivariada e curva de sobrevivência de Kaplan-Meier	DO (47,4%) e desnutrição (30,6%) associaram-se a multimorbidades, SG e baixa capacidade funcional (p < 0,001). DO: > prevalência de desnutrição (MNA < 17, p < 0,001). Desnutridos: > prevalência de DO (68,4%). DO e desnutrição: aumenta a mortalidade hospitalar (6 meses e 1 ano (p < 0,05), em 1 ano mortalidade de 65,8%)

Fonte: Dados elaborados pela autora deste trabalho. MNA: *Mini Nutritional Assessment*. IMC: Índice de massa corporal. BI: *Barthel Index*. ICC: Índice de comorbidade de Charlson. PNM: Pneumonia. OR: *Odds ratio*. RR: Risco relativo.  $\chi^2$ : Qui-quadrado. ANOVA: Análise de variância. SG: Síndrome Geriátrica.

Quadro 2 - Estudos com a disfagia orofaríngea (DO) e sua relação com as comorbidades e com a mortalidade (continua).

Referência	Delineamento	Amostra	Variáveis	Análise estatística	Principais resultados
Bock <i>et al.</i> , 2017	Retrospectivo	564 indivíduos submetidos à videofluoroscopia, 61,3% sexo masculino, idade 18 a 101 anos	Causas e severidade da DO, eventos pulmonares, mortalidade em 3 anos de seguimento	$\chi^2$ , curva de Kaplan-Meier e regressão multivariada de Cox	DO - associou a EP: incapacidade ou fragilidade <i>vs.</i> AVE (RR 2,95) e risco de mortalidade: incapacidade ou fragilidade (RR 3,32) e doenças neurológicas crônicas (RR 1,87). Severidade - DO influenciou EP e sobrevivência (RR 1,6). Dieta: suspensão via oral ou alteração consistência não se associou. Mortalidade - 3 anos (39%)
Joundi <i>et al.</i> , 2017	Coorte retrospectivo multicêntrico	n = 7.171 indivíduos com AVE, dos quais 6677 foram tiveram a deglutição avaliada.	ICC, complicações, incapacidade e mortalidade	$\chi^2$ , teste T ou Kruskal-Wallis e regressão logística multinomial	Indivíduos com AVE leve tiveram maior probabilidade de não serem avaliados para DO (OR 0,51). Não ser avaliado para DO se associou com PNM (OR 4,71), incapacidade grave (OR 5,19), mortalidade em um ano (RR 2,42) e cuidados prolongados (OR 2,79)
Mur <i>et al.</i> , 2017	Transversal	n = 266 indivíduos, idade média 82,35 ± 12,3 anos, com AVE (n = 105), demência (n = 53), DP (n = 24) e outros (n = 80)	ICC, BI, broncoaspiração e mortalidade em 6 meses e em um ano	Teste T de <i>student</i> e $\chi^2$ ou exato de Fisher	DO: n = 228 (86%), BI 20,5 ± 25,4 pontos, ICC 1,77 ± 1,6 pontos, 10,9% com sonda nasogástrica. Sobrevivência dos óbitos: 230,8 ± 256,5 dias. DO: tiveram significante mortalidade, sem relação clara com a capacidade funcional ou com as comorbidades

Fonte: Dados elaborados pela autora deste trabalho. PNM: Pneumonia. BI: *Barthel Index*. ICC: Índice de comorbidade de Charlson. OR: *Odds ratio*. RR: Risco relativo.  $\chi^2$ : Qui-quadrado. ANOVA: Análise de variância. AVE: Acidente Vascular Encefálico. SG: Síndrome Geriátrica. EP: Evento Pulmonar.

Quadro 2 - Estudos com a disfagia orofaríngea e sua relação com as comorbidades e com a mortalidade (concluí).

Referência	Delineamento	Amostra	Variáveis	Análise estatística	Principais resultados
Yoshimura <i>et al.</i> , 2017	Transversal	n = 637 pacientes, idade média 74,0 anos, 271 sexo masculino e 366 sexo feminino	IMC, FIM, sarcopenia, MNA, ICC	$\chi^2$ , teste T e Mann-Whitney, regressão linear múltipla	Sarcopenia: 53,6% com AVE, 51,3% com doenças e 61,5% com incapacidade atribuída à hospitalização. FIM associou à perda de MME massa muscular esquelética e força muscular
Rofes <i>et al.</i> , 2018	Coorte prospectivo	n = 395 indivíduos com AVE, dos quais 45,06 apresentavam DO	Severidade do AVE, ICC, mortalidade em 3 meses e em um ano	$\chi^2$ ou exato de Fisher, Mann-Whitney, regressão logística multivariada e regressão de Cox.	DO se associou à idade (OR 1,05), história de AVE (OR 2,40) e severidade do AVE (OR 3,52), à diminuição da capacidade funcional (OR 3,00) e ao aumento da mortalidade em 3 meses (RR 6,90)
Wirth <i>et al.</i> , 2018	Coorte prospectivo	n = 10.185 idosos institucionalizados (78% feminino), idade $85 \pm 8,1$ anos, 15,4% com DO	IMC, suporte nutricional, mortalidade	$\chi^2$ , Mann-Whitney e regressão logística multinomial	Taxa de mortalidade em 6 meses maior na DO (24,7% vs. 11,9%; $p < 0,001$ ). A DO naqueles com $IMC < 20 \text{ kg/m}^2$ (OR 1,44) e com perda de peso (OR 1,78) foi um fator de risco para mortalidade. Mortalidade de 38,9% naqueles com DO e perda de peso

Fonte: Dados elaborados pela autora deste trabalho. IMC: Índice de massa corporal. FIM: *Functional Independence Measure*. MNA: *Mini Nutritional Assessment*. ICC: Índice de comorbidade de Charlson.  $\chi^2$ : Qui-quadrado. OR: *Odds ratio*. AVE: Acidente vascular encefálico.

## 2.3 DISFAGIA OROFARÍNGEA E SUA RELAÇÃO COM AVITAMINA C, A SARCOPENIA, E A INTERLEUCINA 8 (IL-8).

### 2.3.1 Disfagia Orofaríngea: Vitamina C e a Resposta Inflamatória

A vitamina C (L-ácido ascórbico) é um micronutriente essencial, hidrossolúvel que existe predominantemente como anion ascorbato sob condições de pH fisiológico. Tanto a deficiência local como a sistêmica de ascorbato afetam a disponibilidade de ascorbato para as células. A degradação e reciclagem do ascorbato são em grande parte controladas pelo estado redox (YOUNG; ZÜCHNER; WANG, 2015). Os nutrientes antioxidantes tem funções nas células e estão envolvidos nos processos associados com o envelhecimento, incluindo dano vascular, inflamatório e neurológico. A vitamina C influencia o curso de muitos processos metabólicos, e é usada no tratamento e profilaxia de várias doenças, como por exemplo, aquelas associadas com espécies reativas de oxigênio e estresse oxidativo. A vitamina C é cofator para diversas enzimas envolvidas na biossíntese de neurotransmissores (SANCHEZ-MORENO; JIMÉNEZ-ESCRIG; MARTÍN, 2009; MORETTI; FRAGA; RODRIGUES, 2017).

Espécies reativas de oxigênio (EROS), um produto natural do metabolismo celular, que podem tanto ter um efeito benéfico na função celular (ajudar a combater infecções, como transmissores secundários que estimulam as vias de transdução de sinais celulares) como ser um fator etiológico em desordens celulares. Efeitos adversos são associados com peroxidação lipídica excessiva, dano à proteína e ao ácido desoxirribonucléico (DNA) que podem romper o funcionamento celular adequado. Os mecanismos enzimáticos incluem a superóxido dismutase, glutathiona peroxidase e catalase, e os mecanismos não enzimáticos as vitaminas A, C e E (GODALA *et al.*, 2017).

A vitamina C parece modular citocinas sistêmicas e derivadas de leucócitos, por ser um potente antioxidante, além de atuar tanto na resposta imune adequada como evitar o dano excessivo ao hospedeiro. O aumento do consumo da vitamina C pode melhorar a função imune, particularmente se há um estado inadequado de vitamina C (CARR; MAGGINI, 2017). Além dos antioxidantes endógenos como a glutathiona, cisteína e ácido úrico, antioxidantes exógenos, como a vitamina C são necessários para controlar o estresse oxidativo (WEBER *et al.*, 2017).



Alguns marcadores podem ser medidos para identificar e monitorar o desenvolvimento do processo inflamatório, que pode ser avaliado pelas citocinas pró-inflamatórias como a IL-1 $\beta$  e o TNF- $\alpha$  associado ao estímulo inflamatório com efeito hepático da IL-6 ou pelos produtos devido ao estímulo hepático, medido pela PCR (PEARSON *et al.*, 2003). As citocinas são proteínas com funções de crescimento, diferenciação e ativação que regulam e determinam a natureza da resposta imune. A IL-1 $\beta$  e o TNF- $\alpha$  têm atividade biológica semelhante, pois interagem com os hepatócitos e inibem a produção de albumina e estimulam a produção de proteínas de fase aguda, como a PCR. A IL-6 é o mais importante indutor de proteínas de fase aguda (COMMINS; BORISH; STEINKE, 2010).

Em estudo de coorte com seguimento de 4,6 anos, indivíduos que envelheceram sem doenças apresentaram concentrações séricas de IL-6 de 2,0 pg/mL, enquanto indivíduos com doenças e/ou incapacidade apresentaram, concentrações de 2,5 pg/mL. Assim como a PCR apresentou alterações, sendo nas concentrações de 2,1 mg/L para sem doenças e de 2,5 mg/L aqueles com doenças associadas. Tanto a IL-6 quanto a PCR aumentaram com a idade. Concentrações menores de IL-6 e de PCR relacionaram-se com melhor performance funcional e cognitiva e também com a menor razão de mortalidade em um ano (PUZIANOWSKA-KUZNICKA *et al.*, 2016).

Foi encontrada associação entre altas concentrações de IL-6 e declínio cognitivo global na meta-análise que avaliou estudos longitudinais com 15.828 indivíduos e tempo de seguimento que variou de dois a sete anos. Como os estudos incluídos neste trabalho apresentavam metodologias diferentes para quantificar a IL-6, foram consideradas as classificações como alta ou baixa (BRADBURN; SARGINSON; MURGATROYD, 2018).

A perda da capacidade cognitiva relacionada à degeneração neuronal observada no AVE é causada pelo desenvolvimento da resposta inflamatória. Os produtos das reações inflamatórias, como as citocinas, podem representar sinais extracelulares que iniciam a degeneração neuronal por meio de diversos sinais intracelulares. A deficiência de micronutrientes pode contribuir, estendendo os eventos celulares à perda cognitiva. Os antioxidantes podem ter função importante na modulação dos níveis de marcadores inflamatórios e consequentemente diminuir as perdas cognitivas associadas com o AVE. As concentrações plasmáticas de vitamina C foram positivamente associadas com a função cognitiva (SÁNCHEZ-MORENO; JIMÉNEZ-ESCRIG; MARTÍN, 2009; RITZEL *et al.*, 2018). A vitamina C pode interferir na função de modulação dos níveis de marcadores inflamatórios e, consequentemente, diminuir as perdas cognitivas associadas ao AVE

(SÁNCHEZ-MORENO; JIMÉNEZ-ESCRIG; MARTÍN, 2009). A recuperação motora após o AVE depende da idade e do estado do sistema imune (RITZEL *et al.*, 2018).

O principal achado do estudo “PREDICT”, com 484 pacientes (idade 69,9 anos e 42,8% do sexo feminino) foi que a disfagia e a imunossupressão foram independentemente preditores para pneumonia associada ao AVE. A pneumonia foi o resultado de dois mecanismos independentes, a aspiração e a síndrome de imunodepressão associada ao AVE, levando a uma suscetibilidade aumentada para infecções pulmonares. A IL-6 elevada no primeiro dia AVE foi associada ao alto risco para o desenvolvimento da pneumonia, mesmo após ajuste para disfagia. A pneumonia é uma complicação precoce após o AVE, que usualmente ocorre entre os dias 2 e 7 após o AVE. Este estudo sugere que a disfagia em conjunto com a imunodepressão associada ao AVE facilita a pneumonia (HOFFMANN *et al.*, 2017).

Doenças neurodegenerativas se associam com aumento nas EROS no cérebro, e a perda das defesas antioxidantes leva ao estresse oxidativo neuronal e a uma resposta inflamatória crônica. A vitamina C tem efeitos neuroprotetores principalmente pela redução do estresse oxidativo e pode contribuir para a redução do declínio cognitivo ou deficiências motoras (MORETTI; FRAGA; RODRIGUES, 2017). A vitamina C resultou na prevenção de perda de neurônios dopamina, por exercer efeitos na via de dimetilação baseada no controle epigenético de DNA/histonas no desenvolvimento de genes dopamina (WULANSARI *et al.*, 2017).

A presença de concentrações milimolares de vitamina C nos neurônios pode melhorar a disponibilidade da dopamina, pela via de terminação de sua degradação oxidativa. Na ausência de ferro catalítico, altas concentrações de vitamina C podem equilibrar eficientemente radicais como  $O_2$  e dopamina, resultando numa redução significativa na geração de hidróperóxido ( $H_2O_2$ ). Altas concentrações de vitamina C podem diminuir a toxicidade induzida pelos radicais oxidativos e quinonas derivadas de dopamina. Contudo, a suplementação de vitamina C isolada no tratamento da DP pode agravar a progressão da doença como resultado de uma possível peroxidação da ligação vitamina C com  $Fe^{++}$  (SUN; PHAM; WAITE, 2018).

Pacientes com perda cognitiva leve e DA tiveram níveis menores de antioxidantes não enzimáticos e menores atividades de enzimas antioxidantes quando comparados aos controles, assim como tiveram níveis plasmáticos reduzidos de vitamina C. Indivíduos que desenvolvem a perda cognitiva leve e, subsequentemente, DA, podem ter uma atividade antioxidante enzimática inadequada, e ser incapaz de controlar a produção excessiva de

radicais livres durante a condição de estresse oxidativo (RINALDI *et al.*, 2003).

Num estudo com 40 pacientes com DP e 46 controles pareados por sexo e idade, os níveis de ferro foram de 67,5 µg/dL para os pacientes e de 78 µg/dL para os controles ( $p = 0,034$ ). Os biomarcadores de dano oxidativo foram maiores no grupo com DP. Entre os antioxidantes tais como os tiois não protéicos (*Non-Protein Thiols* - NPSH), a capacidade redutora férrica do plasma (FRAP) e a vitamina C, os níveis estavam reduzidos nos pacientes com DP ( $p < 0,001$ ). A desregulação na homeostase do ferro e o consequente acúmulo de ferro no sistema nervoso foram considerados fatores de risco para DP. O estresse oxidativo está presente na DO e a vitamina C pode ser um parâmetro útil da atividade antioxidante na DP. A inflamação também é parte do processo da doença, e baixos níveis de antioxidantes podem ser incapazes de controlar a produção de radicais livres com subsequente inflamação, levando à neurodegeneração na DP (MEDEIROS *et al.*, 2016). Os principais estudos com a DO, a vitamina C e a resposta inflamatória estão apresentados no Quadro 3.

Quadro 3 - Estudos com a disfagia orofaríngea (DO), a vitamina C e a resposta inflamatória.

Referência	Delineamento	Amostra	Variáveis	Análise estatística	Principais resultados
Rinaldi <i>et al.</i> , 2003	Transversal	n = 25 (perda cognitiva leve), 63 (DA) e 53 (controles)	IMC, MNA, vitamina C sérica	Wilcoxon com correção de Bonferroni e $\chi^2$	Níveis < de vitamina C entre os indivíduos com perda cognitiva leve e com DA (p < 0,001)
Medeiros <i>et al.</i> , 2016	Transversal	n = 40 indivíduos com DP e 46 controles saudáveis	IMC, vitamina C	Teste T de <i>student</i> ou Mann-Whitney e $\chi^2$	DP < [ ] de vitamina C que os controles (17,81 $\mu\text{mol/L}$ vs. 34,92 $\mu\text{mol/L}$ ; p < 0,001)
Puzianowska-Kuznicka <i>et al.</i> , 2016	Coorte	n = 3750 idade 78,9 $\pm$ 8,6 anos	IMC, IL-6, PCR, capacidade funcional, mortalidade em um ano	ANOVA, ANCOVA, correlação de Pearson, curva de sobrevivência de Kaplan-Meier e regressão de Cox	> IL-6 e PCR associam < CF, sobrevivência, < IL-6 e PCR com doenças (RR 1,063), incapacidade (RR 1,020), Kaplan-Meier semelhante (todos p < 0,001)
Hoffmann <i>et al.</i> , 2017	Prospectivo multicêntrico	n = 486 hospitalizados com AVE	Severidade - AVE, comorbidades, marcadores inflamatórios	$\chi^2$ ou exato de Fisher, regressão logística e ANOVA.	PNM associada AVE = 5,2% e com DO 18,8%. A PNM se associou à DO e à imunossupressão relacionada ao AVE
Weber <i>et al.</i> , 2017	Coorte multicêntrico - 5 anos.	n = 1559 indivíduos $\geq$ 55 anos de idade	IMC, vitamina C sérica	$\chi^2$ , ANOVA e regressão linear múltipla	Vit. C sérica < descendentes de nonagenários (p = 0,002), correlacionou a idade $\geq$ 55 anos (r = 0,026; p = 0,297)
Bradburn, Sarginson, Murgatroyd, 2018	Revisão sistemática e meta-análise	7 artigos com estudos de coorte, n = 15.828	IL-6, capacidade cognitiva	Heterogeneidade entre os estudos, análise de sensibilidade e viés de publicação	IL-6 elevada se associou a 1,42 mais chance de apresentar declínio cognitivo após um seguimento de 2 a 7 anos (OR 1,42; p < 0,001)

Fonte: Dados elaborados pela autora deste trabalho. DA: Doença de Alzheimer. IMC: Índice de massa corporal. MNA: *Mini Nutritional Assessment*.  $\chi^2$ : Qui-quadrado. ANOVA: Análise de variância. IL: Interleucina. AVE: Acidente vascular encefálico. PNM: Pneumonia.  $\chi^2$ : Qui-quadrado. ANOVA: Análise de variância. DP: Doença de Parkinson. IMC: Índice de massa corporal. CF: Capacidade física. PCR: Proteína C-Reativa. ANCOVA: Análise de Co-variância.

### 2.3.2 Sarcopenia, Obesidade e Resposta Inflamatória na Disfagia Orofaríngea

A sarcopenia é definida pelas medidas dos parâmetros: força muscular, quantidade/qualidade muscular e performance física como um indicador da gravidade. As medidas avaliadas por *Dual Energy X-Ray Absorptiometry* (DXA) (em português - Absorciometria Radiológica de Dupla Energia) são indicadas para confirmar o diagnóstico de sarcopenia (CRUZ-JENTOFF *et al.*, 2019). O IMMA pode ser ajustado de acordo com o tamanho corporal, assim, o índice sarcopenia em percentual (IS%) considera a soma da massa muscular esquelética relacionada ao tamanho corporal, o qual foi calculado dividindo a soma da MMA total (kg) pelo peso (kg) x 100 (JANG; BU, 2018).

O diagnóstico de sarcopenia é confirmado pela presença de baixa quantidade ou qualidade muscular, e a performance muscular pode ser usada para classificar a gravidade da sarcopenia (CRUZ-JENTOFF *et al.*, 2019).

A prevalência estimada de sarcopenia no Brasil foi de 17%, de acordo com a revisão sistemática e meta-análise de estudos brasileiros publicada por Diz *et al.* (2016). O estudo brasileiro o EpiFloripa, que avaliou 601 idosos residentes, foi desenvolvido na região Sul, no município de Florianópolis. Neste estudo empregou-se a avaliação do IMMA, e encontrou uma prevalência de sarcopenia de 16,0% e 28,9%, no sexo feminino e masculino, respectivamente (CONFORTIN *et al.*, 2017).

O índice de massa muscular apendicular dividido pela altura em metros ao quadrado ( $IMMA/A^2$ ) corresponde à soma dos músculos de membros superior e inferior (KIM *et al.*, 2014). Os pontos de corte são de 7,26 kg/m<sup>2</sup> para o sexo masculino e de 5,45 kg/m<sup>2</sup> para o sexo feminino (BAUMGARTNER *et al.*, 2004). O índice  $IMMA/A^2$  relaciona-se com diminuição na massa muscular e perda funcional e incapacidade, independente de idade, etnicidade, obesidade, estado socioeconômico, morbidade e comportamentos adequados de saúde, como a alimentação e prática de atividade física. A capacidade funcional foi estimada por meio de escalas de atividades de vida diárias (AVDs) (BAUMGARTNER *et al.*, 1998).

As escalas de AVDs avaliam a capacidade funcional por meio da avaliação da capacidade de realizar o auto cuidado, como tomar banho e comer, e podem incluir a avaliação da capacidade para realizar atividades de vida diária instrumental (AVDI), que são atividades mais complexas relacionadas à vida social (ONO *et al.*, 2015). Um exemplo de escala de avaliação da capacidade funcional é pela FIM, que contém 13 itens numa escala de 1 a 7 sobre mobilidade e cinco de comunicação e cognição social. Quando a pontuação

máxima é de 126 pontos, indica total independência, e quando têm 18 pontos identifique que o indivíduo tem necessidade de assistência total (SHIOZU; HIGASHIJIMA; KOGA, 2015).

Tanto a sarcopenia quanto a DO são comuns em idosos. Idosos frágeis, com sarcopenia e DO, podem ter não somente DO relacionada à doença causada por condições tais como AVE, injúria cerebral, doenças neuromusculares e câncer de cabeça e pescoço, e doenças do tecido conectivo, mas também disfagia sarcopênica de músculos esqueléticos e dos músculos da deglutição. A sarcopenia dos músculos da deglutição caracteriza-se pela perda de massa e de força associada com perda de massa e de força muscular esquelética. Com o aumento da idade há perda de massa muscular intrínseca da língua e do músculo geniioiódide (WAKABAYASHI, 2014).

Há relato de diminuição nos parâmetros de deglutição e diminuição da capacidade funcional em indivíduos sarcopênicos com média de idade acima de 80 anos. A capacidade funcional foi avaliada de acordo com a FIM, na qual os indivíduos sarcopênicos apresentaram menor pontuação tanto para a pontuação total (necessidade de assistência total), como para a pontuação relacionada à parte motora (SHIOZU; HIGASHIJIMA; KOGA, 2015).

Além da associação entre a desnutrição (MURAKAMI *et al.*, 2015) e a baixa motilidade da língua, há diminuição na função da deglutição e o índice de massa muscular esquelética (IMME) (WIRTH *et al.*, 2016b). Além disso, foi encontrada relação entre a massa muscular esquelética (MME) e a presença ou ausência de dentição natural, ou seja, sem uso de prótese (SAGAWA *et al.*, 2017). Indivíduos com redução na força muscular apresentaram maior risco para DO, enquanto não foi encontrada associação entre performance física e DO (HATHAWAY *et al.*, 2014).

Indicadores nutricionais, capacidade funcional e função da deglutição na DA diminuíram conforme a gravidade. A MME diminuiu conforme aumentou a gravidade da doença (TAKAGI *et al.*, 2017). A diminuição na motilidade da língua e da massa muscular foram fatores de risco para DO, após ajuste para idade, função oral (avaliou-se o estado da dentição) e a motilidade da língua, AVE, DP e demência (MURAKAMI *et al.*, 2015).

A pressão da língua associou-se com o estado nutricional, a MME e a capacidade funcional. A sarcopenia em outro estudo relacionou-se com a DO, o que sugere que a diminuição no volume e na força muscular se associam com a diminuição da capacidade de deglutir (MAEDA; AKAGI, 2015). No acompanhamento de 82 indivíduos idosos sem DO, na admissão hospitalar, observou-se que 77% apresentavam sarcopenia. Após 60 dias 21 deles apresentavam DO e sarcopenia. As variáveis relacionadas à massa muscular, capacidade funcional e o IMC foram consideradas preditoras independentes para DO. Os autores

definiram a DO observada neste estudo como “disfagia sarcopênica” (MAEDA; TAKAKI; AKAGI, 2016).

Em idosos japoneses, a prevalência de sarcopenia foi de 76,8% e a de DO de 30%. No grupo com DO havia maior número de idosos, desnutridos, do sexo feminino, sarcopênicos e com diminuição na capacidade funcional. Sugere-se que, a diminuição da capacidade física, a perda de massa muscular e de força muscular influenciam na capacidade de deglutir. A sarcopenia pode ser fator de risco para DO em indivíduos sem história de doenças, que podem causar diretamente a DO tais como: AVE, DP, ELA e câncer de cabeça e pescoço (MAEDA; AKAGI, 2016). Em estudo, com indivíduos recrutados em serviços odontológicos, a prevalência de sarcopenia foi de 30,8% e associou-se com maior idade, menor capacidade funcional, estado dentário e nutricional precário e maior risco para desenvolver a DO (TAKAHASHI; MAEDA; WAKABAYASHI, 2018).

Em indivíduos com DO, acompanhados em ambulatório, a presença de sarcopenia foi de 16,7%. Comparados a indivíduos saudáveis, os indivíduos com DO apresentaram redução na massa muscular e na força muscular. Os indivíduos com maiores alterações no estado nutricional foram os que mais precisaram de espessantes para manter a deglutição segura (CARRIÓN *et al.*, 2017).

As consequências da sarcopenia são principalmente diminuição da mobilidade, incapacidade para realizar atividades básicas de vida diária e aumento na mortalidade. A sarcopenia associa-se também com perdas em outras funções fisiológicas, incluindo a regulação da glicose, produção hormonal, comunicação celular e armazenamento e *turnover* de proteína (CRUZ-JENTOFF; MICHEL, 2013).

Indivíduos com sobrepeso e obesidade podem ser mais suscetíveis a apresentarem tanto a diminuição como a dificuldade de recuperação da capacidade funcional como o aumento no risco de mortalidade (ANDRADE *et al.*, 2013). O ganho de peso associou-se a risco para incapacidade entre mulheres idosas, após ajuste para fatores de confusão, o que não ocorreu com a perda de peso, que isolada não se constituiu em fator de risco para incapacidade (CORONA *et al.*, 2012).

A diminuição da força muscular e a obesidade podem estar fisiopatologicamente interligadas. O desequilíbrio proporcional entre a obesidade e a perda muscular associa-se com desfecho negativo em idosos, e acelera o declínio funcional, aumenta o risco de doenças e de mortalidade (STENHOLM *et al.*, 2008).

Considerando o impacto da obesidade sobre o funcionamento físico, com uma amostra de 5.379 indivíduos do *National Health and Nutrition Examination Survey*

(NHANES) 2005-2010, observou-se relação entre obesidade e limitações na função física e AVD/AVDI entre mulheres obesas. Independente do nível de atividade física, indivíduos com maior IMC apresentaram maior grau de limitações, sendo mais pronunciadas em indivíduos do sexo feminino (VÁSQUEZ *et al.*, 2014). Por outro lado, a presença de obesidade sarcopênica predisse o início da incapacidade para realizar as AVDI em 451 idosos não institucionalizados num seguimento de oito anos. A obesidade com o seu processo inflamatório crônico pode acelerar o processo de sarcopenia e resultar em obesidade sarcopênica. Entretanto, a sarcopenia se associa mais fortemente com a incapacidade do que com a obesidade ou com a sarcopenia isoladamente (BAUMGARTNER *et al.*, 2004).

Obesidade sarcopênica é a combinação entre obesidade e sarcopenia. O tecido adiposo e o músculo esquelético são os principais tecidos do corpo humano, e podem estar associados no ciclo vicioso relacionado com a idade, no qual a inflamação crônica de baixa intensidade, que afeta ambos os tecidos, e a inflamação sistêmica, o “*inflammaging*” são o principal mecanismo para o desenvolvimento da obesidade sarcopênica (KALINKOVICH; LIVSHITS, 2016). Essa inflamação crônica de baixa intensidade é considerada um dos principais contribuintes para a fragilidade, morbidade e mortalidade (PINTI *et al.*, 2014).

A inflamação no tecido adiposo domina a inflamação do músculo esquelético, como evento primário, e desencadeia a inflamação do músculo esquelético, considerada um evento secundário. Dessa forma, pode-se inferir que a obesidade leva à sarcopenia, embora ainda sejam necessários estudos para elucidar os mecanismos associados (KALINKOVICH; LIVSHITS, 2016).

O acúmulo de gordura e mudanças na sua redistribuição leva à desregulação na secreção de adipocinas e mudanças metabólicas ligadas à resposta inflamatória local e sistêmica, que contribui para o envelhecimento acelerado e desordens cardiovasculares e neurológicas. A interligação entre idade, predisposição genética e exposição ambiental inicia mudanças metabólicas sistêmicas e locais, e ainda reações inflamatórias que predispõem a doenças neuropsiquiátricas e neurodegenerativas (DELEIDI; JÄGGIE; RUBINO, 2015). O “*inflammaging*” relacionou-se à progressão de doenças associadas à idade, incluindo DPOC, aterosclerose, DM, osteoporose e DA (BARNES, 2015).

O envolvimento da disfunção mitocondrial e da inflamação na patogênese da perda muscular que ocorre na sarcopenia está estabelecido (PINTI *et al.*, 2014; PICCA *et al.*, 2018). No entanto, não se sabe se os *Damage-Associated Molecular Patterns* (DAMPs) mitocondriais estão envolvidos nessas alterações (PICCA *et al.*, 2018). Num estudo com 831 indivíduos com idade de um a 104 anos observou-se que o número de cópias de DNA



mitocondrial (mtDNA) circulantes aumentou com a idade. As concentrações séricas de TNF- $\alpha$  e de IL-6 foram maiores naqueles indivíduos com maiores concentrações de mtDNA, enquanto que esta diferença não foi observada nas concentrações de IL-1 $\beta$  (PINTI *et al.*, 2014).

Existem associações entre sarcopenia e fragilidade e citocinas pró-inflamatórias tais como a IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  bem como a PCR e a diminuição na citocina antiinflamatória IL-10, relacionadas ao *inflammaging*. Sugere-se que a inflamação sistêmica aumentada pode explicar a relação entre a sarcopenia e a imunosenescência, e a migração alterada de neutrófilos contribui para o *inflammaging* e dano tecidual associado com a sarcopenia e a fragilidade (WILSON *et al.*, 2017). Os principais estudos com a DO e a sarcopenia, a obesidade e a resposta inflamatória estão apresentadas no Quadro 4.

Quadro 4 - Estudos com a disfagia orofaríngea (DO) e a sarcopenia, a obesidade e a resposta inflamatória (continua).

Referência	Delineamento	Amostra	Variáveis	Análise estatística	Principais resultados
Hathaway <i>et al.</i> , 2014	Transversal	n = 183 indivíduos, idade 64 (23-91) anos	IMC, sarcopenia, comorbidades, deambulação	Regressão logística multivariada	A DO se associou com a condição não deambulante (OR 5,53; p = 0,010) assim como a aspiração (OR 5,14; p = 0,001)
Takagi <i>et al.</i> , 2014	Transversal	n = 232 indivíduos com DA, idade 85,4 ± 5,9 anos	IMC, MNA, BI, sarcopenia.	Mann-Whitney, $\chi^2$ e regressão logística	Demência severa (OR 11,68), IMC <18,5 (OR 3,18) e DO (OR 4,93) tiveram efeito significativo (p < 0,001) na diminuição do IMME
Murakami <i>et al.</i> , 2015	Transversal	n = 255, idade 85,2 ± 6,4 anos e idosos cuidados - longo prazo	BI, sarcopenia, comorbidades	Mann Whitney, $\chi^2$ e regressão logística	Baixa motilidade da língua (OR 17,23; p < 0,001) e sarcopenia (OR 3,36, p = 0,006) se associaram à DO
Shiozu, Higashijima, Koga, 2015	Transversal	n = 77 idosos, idade 86,5 ± 5,7 anos	IMC, MNA, FIM, sarcopenia	Mann-Whitney	Sarcopênicos < IMC (19,3 ± 4,8 vs. 21,5 ± 3,2; p < 0,05) e < CF (76,4 ± 32,3 vs. 98,8 ± 25,2; p < 0,01) comparados aos não sarcopênicos
Maeda, Akagi, 2015	Transversal	n = 104 idade 84,1 ± 5,6 anos e hospitalizados	IMC, MNA, BI.	T <i>Student</i> ou Mann Whitney, regressão linear multivariada e regressão logística.	Pressão da língua se relacionou com a CF ( $\beta$ 0,208; p = 0,041 e com a sarcopenia ( $\beta$ -0,207, p = 0,043)
Maeda, Akagi, 2016	Transversal retrospectivo	n = 224 idosos, idade 82,5 ± 8,4 anos	IMC, MNA, BI, sarcopenia, FOIS	Teste t de Welch ou Mann-Whitney e regressão logística multivariada	Sarcopenia (76,8%) e DO (30,0%). Análises multivariadas: BI (OR 0,982; p = 0,001) e a sarcopenia (OR 5,911; p = 0,006) foram fatores de risco para DO após ajustes (sexo, idade, EN)

Fonte: Dados elaborados pela autora deste trabalho. IMC: Índice de massa corporal. DA: Doença de Alzheimer. OR: *Odds ratio*. MNA: *Mini Nutritional Assessment*. BI: *Barthel Index*. IMME: Índice de massa muscular esquelética. FIM: *Functional Independence Measure*. CF: Capacidade funcional. FOIS: *Functional Oral Intake Scale*. EN: Estado nutricional.

Quadro 4 - Estudos com a disfagia orofaríngea (DO) e a sarcopenia, a obesidade e a resposta inflamatória (conclui).

Referência	Delineamento	Amostra	Variáveis	Análise estatística	Principais resultados
Maeda, Takaki, Akagi, 2016	Transversal	n = 95 indivíduos hospitalizados $\geq$ 65 a nos de idade, com restrição no consumo oral sem DO	IMC, sarcopenia, BI, ICC	Teste t de Welch ou Mann-Whitney, $\chi^2$ ou exato de Fisher, curva ROC, regressão logística multivariada	82 sobreviventes, 63 (77%) tiveram sarcopenia e 21 (26%) DO após dois meses. MME diminuída (OR 24,0, p = 0,001), BI (OR 12,9, p = 0,005), e IMC (OR 11,4, p = 0,009) foram preditores independentes para DO
Carrión <i>et al.</i> , 2017	Transversal	Idosos, controles (n = 15). DO + DC (n = 95), DO hospitalizados + PNM (n = 23)	ICC, BI, polifarmácia, PCR, sarcopenia	$\chi^2$ ou exato de Fisher e Mann Whitney	PNM = 69,5% + desnutridos e 29,4% sarcopenia. PCR ( $1,49 \pm 0,47$ na DO vs. $16,64 \pm 3,40$ na PNM, p < 0,001) aumentou a severidade sarcopenia
Sagawa <i>et al.</i> , 2017	Transversal	n = 94, SM: $83,3 \pm 5,4$ e SF: n = 216 ( $86,4 \pm 5,0$ anos)	IMC, MNA, BI, MME	$\chi^2$ , regressão linear múltipla	MME se relacionou ao estado nutricional em homens ( $\beta -0,774$ ; p = 0,049) e em mulheres ( $\beta -0,596$ ; p = 0,002)
Takahashi, Maeda, Wakabayashi, 2018	Transversal	n = 279 indivíduos > 65 anos ( $76,0 \pm 7,5$ )	IMC, MNA, BI, comorbidades	Teste T e Mann-Whitney, $\chi^2$ ou exato de Fisher e regressão linear multivariada	Prevalência de sarcopenia de 30,2%, que se relacionou à qualidade de vida oral ( $\beta 0,138$ ; p = 0,025) e ao estado de saúde oral ( $\beta 0,199$ ; p < 0,001) independente de sexo, idade, estado nutricional, capacidade funcional, DO, comorbidades e polifarmácia

Fonte: Dados elaborados pela autora deste trabalho. IMC: Índice de massa corporal. BI: Barthel Index. ICC: Índice de comorbidade de Charlson. MME: Massa muscular esquelética. DC: Doenças crônicas. PNM: Pneumonia. PCR: Proteína C reativa. MNA: *Mini Nutritional Assessment*.

### 2.3.3 Vitamina C, Sarcopenia e IL-8 na Disfagia Orofaríngea

A família de quimiocinas CXCL8 (interleucina-8) e seus receptores foram tradicionalmente associados com a ativação de neutrófilos e o recrutamento no tecido e dano tecidual neutrófilo dependente. Receptores de quimiocinas, tais como CXCR1 e CXCR2, estão distribuídos na superfície celular e agem como sensores do ambiente externo. Os receptores para CXCL8 estão presentes em monócitos, linfócitos T, fibroblastos, células tumorais, hepatócitos, macrófagos, células endoteliais, epiteliais, gliais e células parenquimais. Quando esses receptores são bloqueados ocorre inibição da angiogênese, da tumorigênese e da fibrogênese (RUSSO *et al.*, 2014).

O *Nuclear Factor kappa B* (NF- $\kappa$ B) (em português - Fator Nuclear Kappa Beta) está envolvido em doenças para as quais altas doses de vitamina C foram sugeridas como terapia. Doses milimolares de vitamina C inibiram múltiplas vias de NF- $\kappa$ B incluindo IL-1 $\beta$  e TNF- $\alpha$  em células endoteliais. A vitamina C inibiu a ativação de TNF- $\alpha$  mediada por NF- $\kappa$ B e a indução de IL-8 via TNF- $\alpha$  (BOWIE; O'NEILL, 2000). O TNF- $\alpha$  é um ativador pluripotente da inflamação que induz a cascata de citocinas pró-inflamatórias, cuja expressão é em parte mediada pelas quimiocinas CXC, IL-8. O efeito do TNF- $\alpha$  requer a ligação do NF- $\kappa$ B no promotor IL-8. Oxidantes extracelulares podem ativar NF- $\kappa$ B ligando em algumas linhagens celulares e altas concentrações de antioxidantes bloqueiam a ativação de NF- $\kappa$ B ativada por TNF- $\alpha$ . Nos estados patofisiológicos iniciados por agentes infecciosos ou inflamatórios, a secreção de TNF- $\alpha$  é responsável pela ativação da cascata de citocinas necessária para as respostas celulares apropriadas no tecido alvo. A identificação da dose mínima efetiva de antioxidantes não foi capaz de testar se o estímulo TNF- $\alpha$  da expressão do gene IL-8 mediada por EROS. Os resultados indicam que o efeito antioxidante é predominantemente mediado pela interferência com a atividade transcricional NF- $\kappa$ B. A produção de IL-8 permite a ativação, demarginação e quimiotaxia de neutrófilos no tecido inflamado (VLALOPOULOS *et al.*, 1999).

Estudo de caso controle com 44 pacientes com câncer endometrial e 44 pacientes sem doença ginecológica ou desordem inflamatória. A IL-8 dos controles foi de  $4,926 \pm 1,280$  pg/mL e dos casos  $11,675 \pm 4,390$  pg/mL ( $p < 0,001$ ). O melhor ponto de corte da IL-8 para prever o risco para câncer endometrial foi  $6,96 \pm 0,862$  pg/mL, especificidade 0,962, área sob a curva *Receiver Operating Characteristic* (ROC) 0,94 ( $p < 0,001$ ) (CIORTEA; MIHU; MIHU, 2014).

Estudo com 48 pacientes com câncer colorretal e 37 controles. A análise pela curva

ROC mostrou que a IL-8 pode ser um potencial biomarcador para discriminar os pacientes dos controles, com área sob a curva 0,742, sensibilidade 85,42%, especificidade 54,05%, com ponto de corte de 5,39. Na meta-análise que envolveu os resultados deste estudo e de outros cinco estudos, a sensibilidade foi 0,69, a especificidade 0,85 e a área sob a curva 0,86, com heterogeneidade significativa tanto para a sensibilidade quanto para a especificidade. Não foi encontrado viés de publicação de acordo com o teste de assimetria em funil de Deek. Possíveis motivos para a heterogeneidade foi a inclusão de estudos de diferentes regiões geográficas, tamanhos de amostra e a variação nos pontos de corte para a IL-8. A meta-análise confirmou o valor diagnóstico da IL-8 para detectar câncer colorretal e pode representar uma ferramenta clinicamente útil para identificar pacientes sob alto risco (JIN *et al.*, 2014).

Houve relação entre a concentração de IL-8 antes da cirurgia e a incidência de Síndrome Pós Pericardiotomia (SPC) ( $p = 0,026$ ). A IL-8 antes da cirurgia foi identificada como fator de risco para a SPC (Razão de Chance 0,976,  $p = 0,020$ ). O ponto de corte para IL-8 antes da cirurgia foi de 21,1 pg/mL. Quando a concentração de IL-8 aumenta 1 pg a chance de SPC aumenta 2,3% (Razão de Chance 0,977,  $p = 0,020$ ). As citocinas foram avaliadas cinco dias antes e cinco dias depois da cirurgia e houve alteração significativa (JAWORSKA-WILCZYNSKA *et al.*, 2014).

Estudo que utilizou a Avaliação Subjetiva Global (ASG), a qual avalia em uma escala para o estado nutricional de “A”, “B” e “C”. Paciente com ASG-A tiveram antropometria compatível com um melhor estado nutricional do que os pacientes com ASG-B ou ASG-C, que tiveram os piores parâmetros antropométricos, incluindo peso corporal, IMC, circunferência muscular braquial (CMB) e prega cutânea tricúspita (PCT). Pacientes com ASG-C tiveram menor consumo de energia, proteína e vitamina C. Pacientes com ASG-C tiveram maiores níveis de PCR. A vitamina C foi menor no grupo com ASG-C do que nos grupos “A” e “B”. PCR acima de 0,5 mg/dL foi comum (61,3%) nos pacientes com ASG-C, sendo o grupo que apresentou maior prevalência de PCR aumentada (88,3%) que os grupos “B” (65,8%) e “C” (48,7%). Indivíduos com ASG-C tiveram menores concentrações de vitamina C, o mesmo ocorrendo em relação ao consumo de vitamina C. Indivíduos com um pior estado nutricional tiveram risco aumentado para deficiência de vitamina C (AVELINO *et al.*, 2019).

Foi investigada a influência do  $\beta$ -caroteno,  $\alpha$ -tocoferol e vitamina C na produção de EROS em células mononucleares de diabéticos tipo I e não diabéticos. O complexo vitamínico foi efetivo em reduzir ( $p < 0,05$ ) a produção de espécies reativas de oxigênio em ambos os grupos. O complexo vitamínico aumentou a produção de IL-6 e reduziu a produção

de TNF- $\alpha$  quando comparado ao nível basal em não diabéticos, mostrando um perfil pró-inflamatório. O complexo vitamínico não alterou a produção de IL-8 em nenhum dos dois grupos. A reação do complexo vitamínico foi dose dependente, com maiores concentrações exercendo maior capacidade de redução plasmática (OLIVEIRA *et al.*, 2013).

Num estudo multicêntrico com 1.535 participantes com sobrepeso e/ou obesidade (IMC:  $32,5 \pm 3,3$  kg/m<sup>2</sup>; idade:  $65,2 \pm 4,9$  anos), aqueles com menor IS% (primeiro tercil, IS% < 26,3%) eram mais velhos e tinham maior IMC, maior massa gordurosa, menor massa magra, menor índice de massa muscular esquelética e massa livre de gordura e menor consumo de vitamina C. Houve associação negativa com o consumo inadequado de vitamina C e gordura abdominal. Além disso, o consumo de vitamina C se associou com a sarcopenia, enquanto a obesidade, particularmente a obesidade abdominal e fatores inflamatórios tais como neutrófilos e monócitos tiveram efeito mediador da sarcopenia (ABETE *et al.*, 2019).

Participantes do sexo feminino com idade de  $48,37 \pm 12,7$  anos (18 a 79 anos), estratificados em idade < ou  $\geq 65$  anos, IMC de  $24,9 \pm 4,14$  kg/m<sup>2</sup>. As mulheres no maior quintil de consumo de vitamina C ( $276 \pm 80,3$  mg/d) apresentaram maior massa livre de gordura (MLG). A associação entre a vitamina C e a MLG foi observada entre os participantes com a idade < 65 anos, mas não entre os  $\geq 65$  anos. Houve associação entre o alto consumo de vitamina C e a melhora dos índices sarcopênicos como músculo esquelético e a MLG. Assim, o consumo de nutrientes antioxidantes tais como a vitamina C pode proteger contra a perda de massa e força muscular esquelética durante o envelhecimento, e na prevenção da sarcopenia (WELCH *et al.*, 2020).

Num estudo com 8.165 indivíduos com idade > 30 anos, a idade diminuiu à medida em que o IS% aumentou. Indivíduos com maiores IS% apresentaram maior MME e MMA e menor circunferência abdominal do que aqueles com menor IS%. O aumento do IS% pode ser predito pelo aumento no consumo de energia total, embora a mudança na massa muscular varie conforme o sexo, sendo maior no sexo masculino (JANG; BU, 2018).

Comparando 100 idosos com fragilidade física e sarcopenia com 100 idosos sem fragilidade física e sarcopenia (todos com idade > 70 anos). O nível circulante das citocinas inflamatórias interferon- $\gamma$  e IL-8 não teve influência da idade ou do IMC. Indivíduos frágeis e com sarcopenia apresentaram níveis maiores de PCR, enquanto os não frágeis e não sarcopênicos apresentaram maiores níveis de IL-8 (MARZETTI *et al.*, 2019).

Meta-análise com 25 estudos, o qual incluiu 2.654 participantes, sendo 1.547 com DP e 1.107 controles saudáveis. Os indivíduos com DP apresentaram níveis circulantes mais

altos de IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , PCR e IL-10, enquanto as diferenças nos níveis de IL-8 não foram significativas. Os resultados indicam que indivíduos com DP apresentam aumento das citocinas pró-inflamatórias que caracteriza um aumento da resposta inflamatória (QIN *et al.*, 2016). Numa outra meta-análise com indivíduos com DA tiveram os marcadores inflamatórios PCR, IL-1 $\beta$ , IL-6 e IL-8 aumentados. Os resultados indicam que a inflamação sistêmica pode ser um biomarcador para o diagnóstico da DA e também pode estar presente durante a progressão da doença (SU *et al.*, 2019).

Em indivíduos com câncer pancreático (n = 146), 110 apresentavam caquexia e os marcadores inflamatórios IL-1  $\beta$ , IL-6, IL-8 e TNF- $\alpha$  estavam aumentados e as citocinas IL-6 e IL-8 se relacionaram com a perda de peso. A sarcopenia é comum em indivíduos com câncer e um preditor independente para imobilidade ou mortalidade. A IL-8 esteve aumentada em todos os indivíduos sarcopênicos, sendo que estes tiveram a menor taxa de sobrevivência (HOU *et al.*, 2018).

Em estudo de coorte com seguimento de 10,8 anos que incluiu 336 indivíduos, com idade entre 59 e 70 anos e idade média de  $63,5 \pm 2,5$  anos no sexo masculino e de  $65,6 \pm$  anos no sexo masculino. O aumento da PCR se associou ao aumento da MMA, a qual pode ser maior naqueles com maior adiposidade, a qual influencia no aumento da inflamação. Os lipídios na circulação se depositam no tecido muscular e levam à produção de EROS e resposta inflamatória a qual causa o aumento da PCR. Tanto a PCR como e a IL-8 se associaram com um risco aumentado para sarcopenia (WESTBURY *et al.*, 2018).

Numa meta-análise com 12 estudos com um total de 446 indivíduos que consumiram vitamina C e 447 indivíduos do grupo placebo, com idade entre 21,2 e 70 anos. Sete dos 12 estudos incluídos na meta-análise apresentaram diminuição nos níveis séricos de PCR após a suplementação de vitamina C numa dosagem  $\leq 500$  mg/dia, principalmente em indivíduos  $< 60$  anos de idade e com níveis de PCR  $\geq 3$ mg/L (JAFARNEJAD *et al.*, 2018). Os principais estudos com à DO, a vitamina C, a sarcopenia e a IL-8 estão apresentados no quadro 5.

Quadro 5 - Estudos com a disfagia orofaríngea, a vitamina C, a sarcopenia e a IL-8.

Referência	Delineamento	Amostra	Variáveis	Análise estatística	Principais resultados
Westbury <i>et al.</i> , 2018	Coorte	n = 336 idosos, idade 59 – 70 anos	IMC, PCR, IL-8, sarcopenia	Regressão linear e regressão de Poisson	> PCR relacionou a < força muscular e a perda no período de 6 anos (p < 0,04). > IL-8 relacionou a < massa muscular (p < 0,05) e aumento do risco de sarcopenia (RR 1,37; p = 0,005)
Abete <i>et al.</i> , 2019	Transversal	n = 1.535, idade 65,2 ± 4,9 anos e excesso de peso	IMC, composição corporal, consumo de vit. C, IS%	$\chi^2$ e regressão linear múltipla.	Relação negativa entre: IS% vs. consumo inadequado de vit. C ( $\beta$ -0,65, p = 0,018)
Avelino <i>et al.</i> , 2019	Transversal	n = 150, adultos hospitalizados, sem a presença de DO	IMC, composição corporal, vit. C sérica, ASG e PCR	Test <i>t</i> , Mann-Whitney e $\chi^2$ ou exato de Fisher	Desnutridos (ASG-C) tiveram < Vitamina C que os ASG-A e B (0,3 vs. 0,7 e 0,5, respectivamente), e > PCR (2,2 vs. 0,8 e 1,2, respectivamente)
Marzetti <i>et al.</i> , 2019	Caso-controle	n = 100, (77,6 ± 5,1 anos), sarcopênicos e 100 (74,8 ± 3,9 anos) não sarcopênicos	IMC, sarcopenia, comorbidades, medicações, IL-8, PCR	Método de regressão linear por algoritmo e curva ROC	Sarcopênicos e tinham > níveis de PCR (2,9 ± 4,8 vs. 2,2 ± 3,8), os não sarcopênicos tinham > níveis de IL-8 (12,0 ± 8,7 vs. 9,8 ± 6,5)
Su <i>et al.</i> , 2019	Revisão sistemática e meta-análise	88 artigos com indivíduos com DA e marcadores inflamatórios	PCR, IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-8	Meta-análise, avaliação de heterogeneidade e viés de publicação	Níveis de PCR (I-quadrado 98,3%, p < 0,001) e de IL-8 (I-quadrado 96,2%, p < 0,001) estavam aumentadas nos indivíduos com DA
Welch <i>et al.</i> , 2020	Transversal	n = 2570 indivíduos, sexo feminino, idade 18 – 79 anos	IMC, composição corporal, força muscular, PCR, vitamina C	Regressão linear multivariada.	Consumo: vit. C se relacionou com a massa e força muscular em mulheres < 65 anos ( $\beta$ 0,30; p < 0,01) e com os níveis séricos de vit. C ( $\beta$ 0,08, p < 0,01)

Fonte: Dados elaborados pela autora deste trabalho. IMC: Índice de massa corporal. PCR: Proteína C reativa. IL: Interleucina. IS%: Índice de sarcopenia (%). IC: Intervalo de confiança. ASG: Avaliação Subjetiva Global. DA: Doença de Alzheimer.



### 3 JUSTIFICATIVA, RELEVÂNCIA, ORIGINALIDADE E CONTRIBUIÇÃO PARA O CONHECIMENTO

Indivíduos com DO sem causa neurogênica podem apresentar disfagia sarcopênica (WAKABAYASHI, 2014; MAEDA; AKAGI, 2015), que pode aumentar os sintomas e consequências da DO (PATINO-HERNANDEZ *et al.*, 2016). Indivíduos com DO podem apresentar desidratação, desnutrição, infecções respiratórias e pneumonia aspirativa, que podem levar à fragilidade e ao aumento das readmissões e da mortalidade (CLAVÉ; SHAKER, 2015). Dessa forma, avaliar as comorbidades (CHARLSON *et al.*, 1987) e como se relacionam com a gravidade da DO, a via de alimentação, o estado nutricional e a mortalidade em um ano podem contribuir para o acompanhamento desses indivíduos.

Além disso, dependendo da doença de base a obesidade pode estar presente, juntamente com a sarcopenia, desenvolvendo a obesidade sarcopênica e o processo inflamatório (KALINKOVICH; LIVS.HITS, 2016). A sarcopenia pode contribuir para o processo de fragilidade nesses indivíduos, tanto devido às doenças que apresentam quanto com o envelhecimento (RACGP, 2006; CEDERHOLM *et al.*, 2017). A hipótese deste estudo é que os pacientes com DO apresentam alterações nas concentrações séricas de vitamina C, que podem influenciar na massa muscular e no processo inflamatório associado ao envelhecimento, afetando a capacidade funcional e comprometendo ainda mais o processo de deglutição. Avaliar essas alterações, assim como se inter-relacionam pode contribuir para elucidar o papel da vitamina C nesse processo.

## 4 OBJETIVOS

### 4.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar as relações entre altos escores de ICC e as consequências da DO, incluindo a gravidade de DO, a via alimentar, o estado nutricional e taxa de mortalidade em um ano; e ainda investigar a relação entre a vitamina C sérica e a sarcopenia com a resposta inflamatória sérica em adultos e idosos com DO.

### 4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Avaliar o Estado Nutricional e a composição corporal [Percentual de Gordura Corporal (%GC) e a Massa Muscular (MM) e massa muscular esquelética (MME)] por Absorciometria Radiológica de Dupla Energia (do Inglês *Dual Energy X-Ray Absorptiometry* – DXA);

Avaliar a deglutição por parâmetros clínicos e por videofluoroscopia;

Avaliar a capacidade funcional pela *Functional Independence Measure* (FIM) (Medida de Independência Funcional)

Avaliar a relação entre comorbidades e a mortalidade, uso de medicações e a mortalidade durante o período de um ano;

Avaliar a sarcopenia pelo Índice de Sarcopenia em Percentual (IS% e  $IMMA/A^2$ ) e relacionar com a vitamina C e a resposta inflamatória (IL-8);

Relacionar a DO com o IMC, a massa muscular, a vitamina C e Interleucina (IL)-8 séricas.

## 5 SUJEITOS E MÉTODOS

### 5.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Etapa I - Estudo longitudinal retrospectivo acompanhado durante o período de março/2011 a junho/2018. Etapa II - Estudo transversal que foi realizado durante o período de abril/2014 a dezembro/2018 (Figura 3). O projeto foi elaborado segundo a Resolução 466/2012 (BRASIL, 2013) e aprovado pelo Comitê de Ética para Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC) (CAAE 24862813.8.0000.0121) (ANEXO A) e cadastrado na Plataforma Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (RBR-2FQP5). Ambas as etapas são subprojetos do projeto “Deglutição e suas implicações no estado nutricional e marcadores inflamatórios”, realizado no Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina (HU/UFSC) com adultos e idosos encaminhados para o exame de videofluoroscopia. Na Etapa II - Estudo transversal os sujeitos foram esclarecidos sobre a pesquisa e os possíveis riscos das avaliações. Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE A) e receberam orientações ou encaminhamento fonoaudiológico e nutricional no HU/UFSC, de acordo com as suas necessidades.

### 5.2 PROTOCOLO DE COLETA

Em ambas as etapas I e II foram coletados nos prontuários médicos dados referentes a: nome, idade, sexo, diagnóstico clínico/médico, que justificou o encaminhamento para a videofluoroscopia, uso de medicações nos últimos 30 dias, via de ingestão alimentar, tabagismo, presença de comorbidades hipertensão arterial sistêmica (HAS), DM, doença cardiovascular, dislipidemia e sintomas de refluxo gastroesofágico (RGE) (APÊNDICE B). Foram avaliados os sujeitos encaminhados para a videofluoroscopia que apresentaram DO, e os elegíveis foram convidados a participar do estudo. No dia da coleta dos dados os sujeitos foram encaminhados ao laboratório, e orientados estar em jejum, para a coleta de sangue. Após uma refeição leve (café com leite e torradas), foram encaminhados para o exame de DXA e preenchimento da ficha de anamnese. Foram realizados o exame e a avaliação clínica da deglutição, do estado nutricional e o consumo alimentar, dos marcadores inflamatórios e da FIM.



## 5.4 ETAPA II - ESTUDO TRANSVERSAL

### 5.4.1 Sujeitos

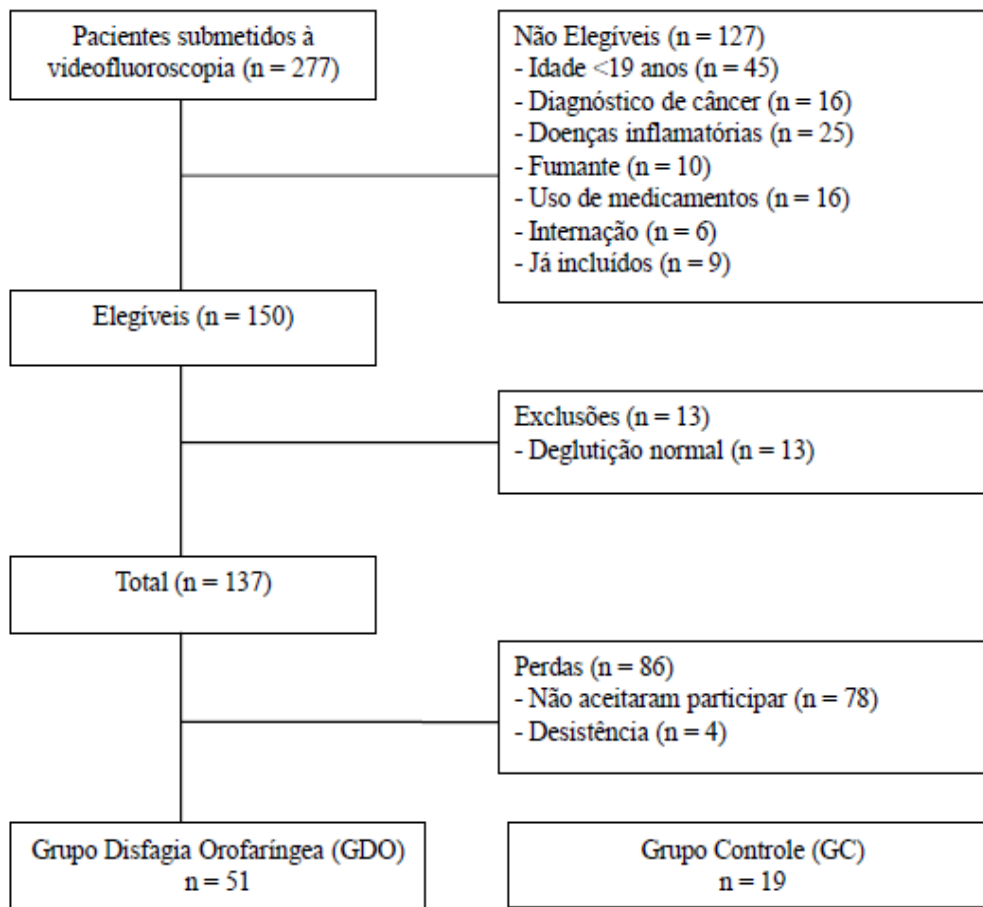
Os sujeitos foram distribuídos em dois grupos de estudo, o grupo controle (GC) e o grupo com DO (GDO) (Figura 4). O GC foi constituído por sujeitos eutróficos de acordo com o IMC (WHO, 2006), pareado por sexo e idade ao GDO, selecionados por meio de divulgação impressa, digital e pessoalmente, de forma aleatória na comunidade da UFSC. O GC foi avaliado pelo exame clínico da deglutição por fonoaudiólogo treinado. Por motivos éticos, por não apresentar falha na avaliação clínica da deglutição e/ou diagnóstico de DO, os indivíduos do GC não realizaram o exame de videofluoroscopia, o que está de acordo com SAKAI *et al.* (2019). Foram excluídos do GC: portadores de doenças pulmonares, cardiovasculares, degenerativas, neurológicas, reumáticas, câncer, DM, fumantes e ex-fumantes, sintomas de RGE, gestantes e mulheres no período menstrual.

No GDO foram incluídos sujeitos com indicação para videofluoroscopia, num período de até 30 dias após a realização do exame. Foram excluídos do GDO: fumantes, gestantes e mulheres no período menstrual, pacientes com febre, com edema, câncer, doenças inflamatórias (dentre elas DPOC, asma, *Miastenia gravis*, artrite reumatóide, doenças inflamatórias intestinais, lúpus eritematoso sistêmico), indivíduos em uso de antibióticos e corticosteróides até 30 dias antes da coleta de dados. O GDO foi categorizado pela severidade da DO (O'NEIL *et al.*, 1999), de acordo com a alteração do tipo de via de alimentação, em: GDO-Leve [Dieta Via Oral (DVO)-Normal, n = 13], GDO-Moderada (DVO-Modificada, n = 28) e GDO-grave (DVO-Suspensa, n = 10).

### 5.4.2 Cálculo da amostra

Para o cálculo de amostra empregou-se o software OpenEpi Estatísticas epidemiológicas de código aberto para a Saúde Pública, versão 3,01 (DEAN; SULLIVAN; SOE, 2013). No cálculo amostral foi considerada a diferença de médias igual a 4.4 pg/mL com desvio padrão de  $\pm 3,4$  pg/mL para a IL-8, entre os sujeitos do GDO e do GC (SUN *et al.*, 2016), com poder do teste de 80%, IC 95%, razão de 1:1 entre os grupos, totalizando 22 indivíduos para cada grupo.

Figura 4 - Fluxograma da amostra do estudo da etapa II.



### 5.5 AVALIAÇÃO DO ÍNDICE DE MASSA CORPORAL

Foram aferidos peso e altura para o cálculo do IMC, que consiste na relação entre o peso em quilogramas dividido pelo quadrado da altura em metros segundo os critérios da *World Health Organization* (WHO) (1995). Para a classificação do IMC foi empregada a recomendação proposta pela WHO (2006) (ANEXO B).

O peso foi aferido utilizando-se a balança Marte<sup>®</sup> LC200-PP (Santa Rita do Sapucaí, Minas Gerais, Brasil), com capacidade máxima de 199,95 kg e sensibilidade de 1 kg. Para a aferição do peso os indivíduos estavam descalços ou com meia fina, com roupas leves, em pé, parados, no centro da plataforma, com o peso do corpo distribuído uniformemente entre os pés. O peso foi quantificado em quilos (kg) e em gramas (g) com precisão de 100 g. Foi utilizado o peso estimado para os indivíduos que não deambulavam, de acordo com as equações propostas por Chumlea *et al.* (1988) (ANEXO C). Para a medida da altura do joelho

(AJ) se formou um ângulo de 90° com o joelho e o tornozelo com o indivíduo na posição supina, definindo-se a perna esquerda para as aferições (CHUMLEA; ROCHE; MUKHERJEE, 1987). A altura foi aferida com estadiômetro da marca *Alturaexata*® (Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil) com escala de precisão de 0,1 cm e capacidade de 0,35 a 2,13 m. Os sujeitos estavam descalços ou com meia fina, com roupas leves, com o peso do corpo distribuído uniformemente entre os pés, sobre superfície plana, com calcanhares e cabeça posicionados com a visão perpendicular ao corpo, braços soltos ao longo do corpo, cabeça, costas e nádegas e calcanhares encostados na tábua vertical de medida. A altura foi mensurada em apneia respiratória, após solicitar-se uma respiração profunda. A cabeceira móvel do estadiômetro foi levada ao ponto mais alto da cabeça com pressão suficiente para comprimir o cabelo. A altura estimada foi calculada seguindo as recomendações de Chumlea, Guo e Steinbeugh (1994) (ANEXO D).

## 5.6 DETERMINAÇÃO DA COMPOSIÇÃO CORPORAL: ABSORCIOMETRIA RADIOLÓGICA DE DUPLA ENERGIA (DO INGLÊS DUAL ENERGY X-RAY ABSORPTIOMETRY – DXA)

### 5.6.1 Protocolo de Uso do Densitômetro

A DXA baseia-se na absorção variável de raios-X pelos diferentes componentes do organismo e usa fótons de raios-X de alta e de baixa energia e permite avaliar a composição corporal de todo o organismo e sua distribuição por regiões, além de ser indicada para o diagnóstico e acompanhamento da osteoporose (RAMOS *et al.*, 2012). A avaliação da composição corporal foi realizada no equipamento *Prodigy Advance*® (*General Electric*, São Paulo, SP, Brasil) e os dados foram apresentados com o uso do *software Lunar enCORE GE Healthcare* acoplado ao aparelho. As medidas foram realizadas após a realização das calibrações do aparelho recomendadas pelo fabricante. O corpo do paciente estava centralizado, usando-se a linha central da mesa como referência. Todos os materiais que pudessem causar interferência significativa nos resultados (tais como cintos, brincos, botões metálicos) foram removidos. A região abdominal não teve cintura apertada e estava completamente livre de todos os metais. As mãos do paciente estavam viradas para o lado com os polegares para cima, com as palmas direcionadas para as pernas e os braços estendidos ao longo do corpo, não tocando as pernas, com uma pequena lacuna de ar (~1 cm)

entre os braços e o dorso. Os pacientes estavam sem sapatos, e a cabeça a aproximadamente 3 cm abaixo da linha horizontal da almofada da mesa. Foram utilizadas faixas de velcro para prender os joelhos e pés do paciente, a fim de impedir qualquer movimento durante a medição.

### **5.6.2 Determinação do percentual de gordura corporal**

A gordura corporal foi quantificada em percentual e em massa livre de gordura em gramas. Para a classificação da obesidade foram adotados os pontos de corte de 28% de gordura corporal para o sexo masculino e de 40% para o sexo feminino (BAUMGARTNER *et al.*, 2004).

### **5.6.3 Cálculo do Índice de Sarcopenia e Massa muscular apendicular**

Dentre os critérios para o diagnóstico de sarcopenia, estabelecidos pelo European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) (2010), estão a redução na massa muscular e na força muscular ou na *performance* física (CRUZ-JENTOFF *et al.*, 2010; CRUZ-JENTOFF *et al.*, 2019). O IMMA/A<sup>2</sup>, considerado como índice para sarcopenia e que corresponde à soma dos músculos de membros superior e inferior, pode prever osteoporose (KIM *et al.*, 2014). Foram adotados os pontos de corte de 7,26 kg/m<sup>2</sup> para o sexo masculino e de 5,45 kg/m<sup>2</sup> para o sexo feminino (BAUMGARTNER *et al.*, 2004).

## **5.7 AVALIAÇÃO DA MEDIDA DE INDEPENDÊNCIA FUNCIONAL**

A avaliação da FIM foi realizada segundo o protocolo de Granger *et al.* (1986). Validado para a população brasileira por Riberto *et al.* (2004). Esta avaliação contém 18 itens referentes aos cuidados pessoais, controle de esfíncteres, mobilidade (transferência), locomoção, comunicação e comportamento social. Cada item será pontuado utilizando-se a escala de 1 a 7 pontos, referentes ao grau de dependência (dependência completa, dependência modificada e independência). A pontuação máxima esperada é de 126 pontos, o que corresponde a total independência na execução dos itens avaliados. Dessa forma, pontuações ≤ 18 indicam dependência completa, 19 a 60 dependência modificada com supervisão e dependência mínima, 61 a 103 dependência modificada com ajuda moderada e 104 a 126 pontos independência completa (ANEXO E).



## 5.8 AVALIAÇÃO DA DEGLUTIÇÃO

### 5.8.1 Avaliação clínica da deglutição

A avaliação clínica da deglutição foi realizada por fonoaudiólogo, empregando-se o protocolo de Avaliação Segura da Deglutição (ASED) (FURKIM *et al.*, 2014b) (ANEXO 6). O paciente foi avaliado durante o repouso, observando-se controle cervical, respiração, vedamento labial, presença de sialorreia, refluxo nasal, postura de língua, mandíbula, estase de saliva em cavidade oral. A deglutição espontânea foi avaliada observando-se sinais clínicos de aspiração (tosse, dispnéia, voz molhada), bem como a saturação de oxigênio. Na avaliação estrutural, foi observada a dentição (completa, presença de próteses, tipo de mordida e oclusão dentária) e condições de higiene oral. A sensibilidade foi avaliada por toques na face e língua, presença, ausência ou exacerbação dos reflexos orais como o reflexo de vômito e palatal. A eficiência da mobilidade, velocidade, amplitude, força e precisão da língua, lábios, bochecha e mandíbula foi avaliada por meio de movimentos ativos e resistidos. A voz foi avaliada por meio dos tempos máximos de fonação para /a/ de relação s/z, a qualidade vocal foi classificada em normal, soprosa, rugosa, voz molhada. A intensidade vocal classificada em normal, reduzida ou aumentada. Na avaliação funcional com alimentos, foram observados a posição, a deglutição com as consistências ofertadas (ANEXO F) e utensílios utilizados (copo, canudo, colher, seringa). A mesma foi monitorada por ausculta cervical e pela saturação de oxigênio, além da observação de sinais clínicos de aspiração tais como tosse, pigarro, voz molhada, desconforto, mudança na coloração da pele, da frequência cardíaca ou respiratória. As consistências alimentares empregadas tanto para avaliação clínica da deglutição como para o exame de videofluoroscopia foram preparadas de acordo com as recomendações da *National Dysphagia Diet* (2002). Foi utilizado espessante à base de amido de milho modificado, comercialmente denominado *Resource® Thicken Up Clear* (Nestlé®, São Paulo, SP, Brasil). Para a consistência sólida se utilizou bolacha de água e sal tipo *cream-cracker* (Isabela®, Bento Gonçalves, RS, Brasil). Para a ausculta cervical foi utilizado estetoscópio *Littman®* modelo *Classic II* (3M do Brasil, Sumaré, São Paulo, Brasil), posicionado na parte lateral da cartilagem cricóide, na junção da laringe e traquéia, anterior à carótida. A ausculta foi classificada como negativa quando normal e positiva quando alterada. A presença de secreção e/ou resíduos laringotraqueais indica penetração laríngea ou aspiração laringotraqueal do conteúdo deglutido (TAKAHASHI; GROHER; MICHI, 1994).

A saturação de oxigênio periférica foi verificada com oxímetro de pulso *Nonnim*<sup>®</sup> (*Plymouth, Minnessota, Estados Unidos da América*). A queda da saturação de oxigênio  $\geq 2\%$  durante e logo após a deglutição indica a penetração/aspiração laríngea (SMITH *et al.*, 2000).

### 5.8.2 Videofluoroscopia para estudo da deglutição

A avaliação por videofluoroscopia da deglutição foi realizada por médico radiologista do HU/UFSC, segundo o protocolo do Serviço de Fonoaudiologia do HU/UFSC (FURKIM *et al.*, 2014b) com o equipamento *Precision RXi*<sup>®</sup> (*General Electric, São Paulo, SP, Brasil*). A captação da imagem (resolução de 1024 x 1024) e a sua reprodução foi por 15 frames/segundo. A observação das incidências foram feitas de perfil, anteroposterior e oblíqua esquerda/5 minutos, com baixa radiação emitida, em média de 66 *mgray*. As imagens foram gravadas em câmera de vídeo digital da marca *Sony*<sup>®</sup>, modelo DCR-SR21 (*Sony Corporation, Tóquio, Japão*). O sujeito foi posicionado sentado a 90° e monitorado quanto à saturação de oxigênio com oxímetro de pulso *Nonnim*<sup>®</sup> (*Plymouth, Minnessota, Estados Unidos da América*). Foi utilizado o contraste baritado da marca *Opti-Bar*<sup>®</sup> (*Alko, Taquara, RJ, Brasil*) à concentração de 66,7%, diluído em água filtrada, com acréscimo de espessante conforme as consistências avaliadas. As análises dos exames foram realizadas de acordo com o protocolo do Serviço de Fonoaudiologia do HU/UFSC (FURKIM *et al.*, 2014a). Os volumes ofertados foram na forma de gole livre, 5 mL, 10 mL e 20 mL (Quadro 6).

Quadro 6 - Preparo das Consistências Alimentares Empregadas na Avaliação Clínica da Deglutição e no Exame de Videofluoroscopia.

Consistência alimentar	Avaliação clínica*	Videofluoroscopia
Líquida		20 mL de água + 30 mL de bário
Néctar	Uma colher medida	Bário puro
Mel	Uma e meia colher medida	15 mL de água + 20 mL de bário + meia colher medida de espessante
Pudim	Duas colheres medida	15 mL de água + 20 mL de bário + uma colher medida de espessante
Sólida	Bolacha de água e sal tipo <i>cream cracker</i>	Bolacha <i>cream cracker</i> embebida em bário puro ou picada e acrescentada à viscosidade pudim

Fonte: Dados elaborados pela autora deste trabalho. \* Quantidade de espessante por 100 mL de água filtrada.

Foi avaliada a anatomia funcional da deglutição das fases oral, faríngea e esofágica. Na fase oral, foi verificada a captação, formação e propulsão do bolo alimentar, vedamento

labial, tempo de trânsito oral, presença de escape extra oral para a faringe, nasofaringe ou cavidade oral, mobilidade e força da língua no movimento anteroposterior para propulsão do bolo alimentar, estase de alimento intraoral após a primeira deglutição (LOGEMANN, 1993), presença de reflexos orais, movimentos mandibulares durante a abertura bucal e eficiência da mastigação.

Na fase faríngea foi avaliada a competência velofaríngea, o contato entre base da língua e faringe, a abertura da transição faringoesofágica, a ocorrência de estase de alimento na parede posterior da faringe e recessos faríngeos (valéculas e recessos piriformes) após a deglutição (EISENHUBER *et al.*, 2002), o local de início da deglutição faríngea (MARTIN-HARRIS *et al.*, 2007; MARTIN-HARRIS, 2008), presença de penetração de alimento em região laríngea, aspiração de alimento antes, durante ou após a deglutição, presença de reflexo de tosse, pigarro ou engasgo, presença de tosse eficaz, seca e reflexa, simetria durante a passagem do bolo em região faringolaríngea, e a execução de manobra durante a avaliação.

A ingestão por via oral foi classificada conforme a Escala Funcional de Ingestão por Via Oral (*Functional Oral Intake Scale - FOIS*), descrita no quadro 7 (CRARY; MANN; GROHER, 2005).

Quadro 7 - Escala Funcional de Ingestão por Via Oral.

Nível	Ingestão alimentar
1	Nada por via oral ( )
2	Dependente de via alternativa e mínima via oral de algum alimento ou líquido ( )
3	Dependente de via alternativa com consistente 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 ou compensações ( )
6	Via oral total com múltiplas consistências, porém com necessidade de preparo especial ou compensações, porém com restrições alimentares ( )
7	Via oral total sem restrições ( )

Fonte: Crary, Mann e Groher (2005).

A disfagia foi classificada de acordo com a escala de severidade de O'Neil *et al.* (1999) considerando o sujeito apto para Via Oral e Dieta Normal, Via Oral Modificada e/ou Independência e Via Oral Suspensa com necessidade de nutrição não oral (Quadro 8).

Quadro 8 - Escala de Severidade da Deglutição.

<p><b>Via oral dieta normal</b></p> <p>Nível 7 - Normal em todas as situações. Nenhuma estratégia/tempo extra necessário.</p> <p>Nível 6 - Dentro dos limites funcionais/compensações espontâneas.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dieta normal, deglutição funcional</li> <li>▪ Discreto atraso oral ou faríngeo, estase ou vestígio cobrindo a epiglote, mas consegue clarear espontaneamente</li> <li>▪ Necessita de tempo extra para as refeições. Sem penetrações/aspirações.</li> </ul>
<p><b>Via oral modificada e/ou independência</b></p> <p>Nível 5 - Disfagia discreta: supervisão distante, pode necessitar de restrição de uma consistência. O paciente pode apresentar:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Aspiração somente de líquidos, com forte reflexo de tosse e completo clareamento</li> <li>▪ Penetração supra ppvv com uma ou mais consistência, ou sobre ppvv com uma consistência, mas com clareamento espontâneo</li> <li>▪ Estase na faringe, clareada espontaneamente; discreta disfagia oral com redução da mastigação e/ou estase oral, que é clareada espontaneamente</li> </ul> <p>Nível 4 - Disfagia discreta/moderada: supervisão intermitente, restrição de uma ou duas consistências. Pode apresentar:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Estase na faringe, clareada com orientação.</li> <li>▪ Aspiração de uma consistência, com reflexo de tosse fraco ou ausente; ou penetração no nível ppvv com tosse (duas consistências); ou penetração no nível de ppvv sem tosse (uma consistência)</li> </ul> <p>Nível 3 - Disfagia moderada: total assistência, supervisão ou estratégias, restrição a duas ou mais consistências. Pode apresentar:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Estase moderada na faringe, clareada por orientação.</li> <li>▪ Penetração no nível da ppvv sem tosse com duas ou mais consistências; ou aspiração com duas consistências, com reflexo de tosse fraco ou ausente; ou aspiração com uma consistência, sem tosse na penetração.</li> </ul>
<p><b>Via oral suspensa – necessidade de nutrição não oral</b></p> <p>Nível 2 - Disfagia moderada/grave: máxima assistência, estratégias com via oral parcial ou ao menos uma consistência segura, uso total de estratégias.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Estase grave na faringe, incapaz de clarear ou necessita vários comandos.</li> <li>▪ Estase grave ou perda do bolo na fase oral, incapaz de limpar, necessita comandos</li> <li>▪ Aspiração com duas ou mais consistências, sem reflexo de tosse, tosse fraca; ou aspiração de uma ou mais consistências, sem tosse e penetração até ppvv com uma ou mais consistências, sem tosse</li> </ul> <p>Nível 1 - Disfagia grave: via oral suspensa. Pode apresentar:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Estase grave na faringe, sendo incapaz de clarear.</li> <li>▪ Estase ou perda de bolo (grave) na fase oral, incapaz de clarear.</li> <li>▪ Aspiração silente com duas ou mais consistências, tosse voluntária não funcional ou incapaz de deglutir.</li> </ul>

Fonte: O'Neil et al (1999). ppvv = pregas vocais.

Para a avaliação dos níveis de penetração e aspiração laríngea foi utilizada a escala de Penetração e Aspiração proposta por Rosenbeck *et al.* (1996) (Quadro 9).

Quadro 9 - Escala de Penetração e Aspiração.

<b>Categoria</b>	<b>Pontuação</b>	<b>Descrição</b>
Penetração	1	Contraste não entra em via aérea
	2	Contraste entra até acima das ppvv sem resíduo
	3	Contraste permanece acima de ppvv, visível resíduo
	4	Contraste atinge ppvv, sem resíduo
	5	Contraste atinge ppvv, 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 responder
	8	Contraste passa a glote com resíduo na subglote, mas o paciente não responde

Fonte: Rosenbeck *et al.* (1996). ppvv = pregas vocais.

### 5.9 ÍNDICE DE COMORBIDADE DE CHARLSON

Para avaliar as comorbidades foi empregado o ICC em escore, que atribui um ponto a cada comorbidade apresentada e dois pontos para pacientes com câncer. No quadro 10 está apresentado um resumo das comorbidades com as pontuações atribuídas. O ponto de corte adotado foi a presença de três ou mais comorbidades (CHARLSON *et al.*, 1987). Foi realizada pesquisa nos prontuários para determinar a mortalidade após um período de um ano. Para aqueles sujeitos em que não havia informação no prontuário nesse período, foi feito contato telefônico.

Quadro 10 - Índice de Comorbidades de Charlson.

<b>Peso das doenças</b>	<b>Condições</b>
1	Infarto do miocárdio, Insuficiência cardíaca congestiva Doença vascular periférica, Doença cerebrovascular Demência, Doença pulmonar crônica, Doença do tecido conectivo, Úlcera, Doença hepática leve e Diabetes <i>mellitus</i>
2	Hemiplegia, Doença renal moderada ou grave Diabetes <i>mellitus</i> com dano de órgão em estágio final, Qualquer tumor, Leucemia e Linfoma
3	Doença hepática moderada ou grave
6	Tumor sólido metastático e AIDS

Fonte: Charlson *et al.* (1987). Peso assinalado para cada condição que o paciente apresenta. O total equivale ao escore. Exemplo: doença pulmonar crônica (1) e linfoma (2) = escore total (3).

## 5.10 PROCEDIMENTOS BIOQUÍMICOS

A coleta de sangue foi realizada entre 08:00 horas e 10:00 horas, com o paciente em jejum de 12 horas. A amostra sanguínea de 10 mL foi coletada por profissional treinado, utilizando-se tubos com gel separador. Para a amostra de sangue destinada à dosagem da vitamina C os vacutainers foram envoltos com papel laminado para impedir a oxidação da vitamina. Imediatamente após, o sangue foi centrifugado a 2.500 rpm, durante 10 minutos, as amostras de soro foram transferidas para *ependorfs* ou criotubos identificados, neste caso novamente os *ependorfs* contendo a amostra para vitamina C foram envoltos por papel laminado. E foram congeladas em freezer -80°C (Sanyo VIP Series™ MDF-U32V) para posterior análises de acordo com cada metodologia em análise, que foram realizadas em temperatura ambiente.

### 5.10.1 Citocinas - Interleucina-1 $\beta$ , Interleucina-6, Interleucina-8 e Fator de Necrose Tumoral- $\alpha$

As concentrações das citocinas IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 e TNF- $\alpha$  foram avaliadas por citometria de fluxo com sistema comercial para mensuração de citocinas *Cytometric Beads Array* (CBA), ensaio citométrico de esferas ordenadas, pelo kit Human cytokine (BD Biosciences<sup>®</sup>, San Jose, Califórnia, EUA) de acordo com as instruções do fabricante. Foram utilizados o citômetro de fluxo FACS Canto II (BD Biosciences<sup>®</sup>, Califórnia, EUA) e o 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<sup>®</sup>, Osasco, SP, Brasil). A curva da concentração foi calculada a partir da curva padrão, e as concentrações de citocinas foram expressas em pg/mL.

### 5.10.2 Proteína C-Reativa

Os valores de PCR detectado pela técnica ultrasensível foram mensurados pelo método de nefelometria, utilizando o reagente CardioPhase<sup>®</sup> *hs* PCR e o equipamento BN<sup>®</sup> II, ambos fabricados pela *Siemens Healthcare Diagnostics* (Tarrytown, New York, Estados Unidos da América). A quantificação de PCR pelo método de nefelometria consiste na determinação do movimento das partículas numa solução, formada pelo complexo antígeno-anticorpo (PCR ligada ao anticorpo monoclonal anti-PCR). Nesta técnica, partículas de

poliestireno revestidas com anticorpo monoclonal específico contra a PCR humana, formam aglutinados que dispersam a luz irradiada. A intensidade da luz dispersa depende da concentração da PCR na amostra. Foram seguidas as recomendações do fabricante referentes ao preparo do reagente e o protocolo do ensaio contido no manual de utilização do equipamento. Os resultados foram expressos em mg/L.

### 5.10.3 Vitamina C

A concentração de vitamina C foi determinada no soro por reação colorimétrica com 2,4-dinitrofenilhidrazina e leitura no comprimento de onda de 520 nm. No preparo da amostra foram adicionados 4 mL de ácido tricloroacético (5%) a 1 mL de soro para servir de antioxidante para conservação da vitamina C presente. Todo processo foi feito ao abrigo da luz, com os *ependorfs* envoltos com papel laminado, devido à fotossensibilidade da vitamina C. Posteriormente foi feita a centrifugação refrigerada (Eppendorf<sup>®</sup>, modelo 5804R, Hamburgo, Alemanha) por 10 minutos a 2.500 rpm foram retirados 0,3 mL do sobrenadante (em triplicata) para um tubo de ensaio e adicionado 0,1 mL do reagente de cor (DTC – dinitrofenilhidrazina + tiouréia + sulfato de cobre). Após 4 horas de reação em banho de água a 37°C foi adicionado 0,5 mL de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a 65%. Após 20 minutos, ao abrigo da luz, foi realizada a leitura em espectrofotômetro UV-VIS Q-108U (Quimis Aparelhos Científicos Ltda., Diadema, SP, Brasil). A concentração de vitamina C foi determinada por meio de uma curva de calibração (BESSEY, 1960). Resultados expressos em mg/dL.

## 5.11 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram apresentados em média e desvio padrão ou mediana e IIQ: 25° - 75° percentil e foi aplicado o teste de normalidade de *Shapiro Wilk*. Para analisar as diferenças entre os grupos foi utilizado o Teste *t-Student* ou *Mann Whitney*, qui-quadrado de Pearson ou exato de Fisher, quando apropriado. O nível de significância foi p-valor < 0,05. O programa estatístico utilizado em todas as análises foi o SPSS Program, versão 16.0 (IBM SPSS Statistics Version 16.0).

Na Etapa I o tamanho do efeito foi estimado usando o  $\delta$  de Cliff, considerando < 0,147 negligível; 0,147 - 0,33 pequeno; 0,33 - 0,474 médio e > 0,474 forte (ROMANO *et al.*, 2006; MACBETH; RAZUMIEJCZYK; LEDESMA, 2011). Foi empregada a análise de regressão multivariada para avaliar as associações entre ICC  $\geq 3$  (alto ICC) e o estado

nutricional, a via de alimentação, a severidade da disfagia, o número de medicações, a hospitalização e a mortalidade em um ano. Foram feitos ajustes no Modelo 1 para sexo e idade e no modelo 2 para medicações e hospitalização. Os resultados foram expressos com *Odds Ratio* (OR) e intervalo de confiança de 95% (IC 95%).

Na Etapa II a diferença entre a mediana do GC com o GDO foi analisada por Mann-Whitney, e do GDO com os grupos: GDO-leve, GDO-moderada e GDO-severa foi analisada por Kruskal-Wallis com pós-teste de Mann-Whitney. Para avaliar a associação entre vitamina C < 60 mg, que corresponde à deficiência da vitamina (INSTITUTE OF MEDICINE, 2000) e o P50° da IL-8 ( $\geq 22,7$  pg/mL) (KUTNER; NACHTSHEIM; NETER, 2005) e as variáveis clínicas, estado nutricional, composição corporal e bioquímicas foi utilizada a regressão logística com ajuste para sexo e idade entre os GDO (n = 50). Investigou-se a relação do IS% com as mesmas variáveis e ajuste, por meio da regressão linear múltipla. Nesse caso as variáveis que não tinham distribuição normal foram log ajustadas.



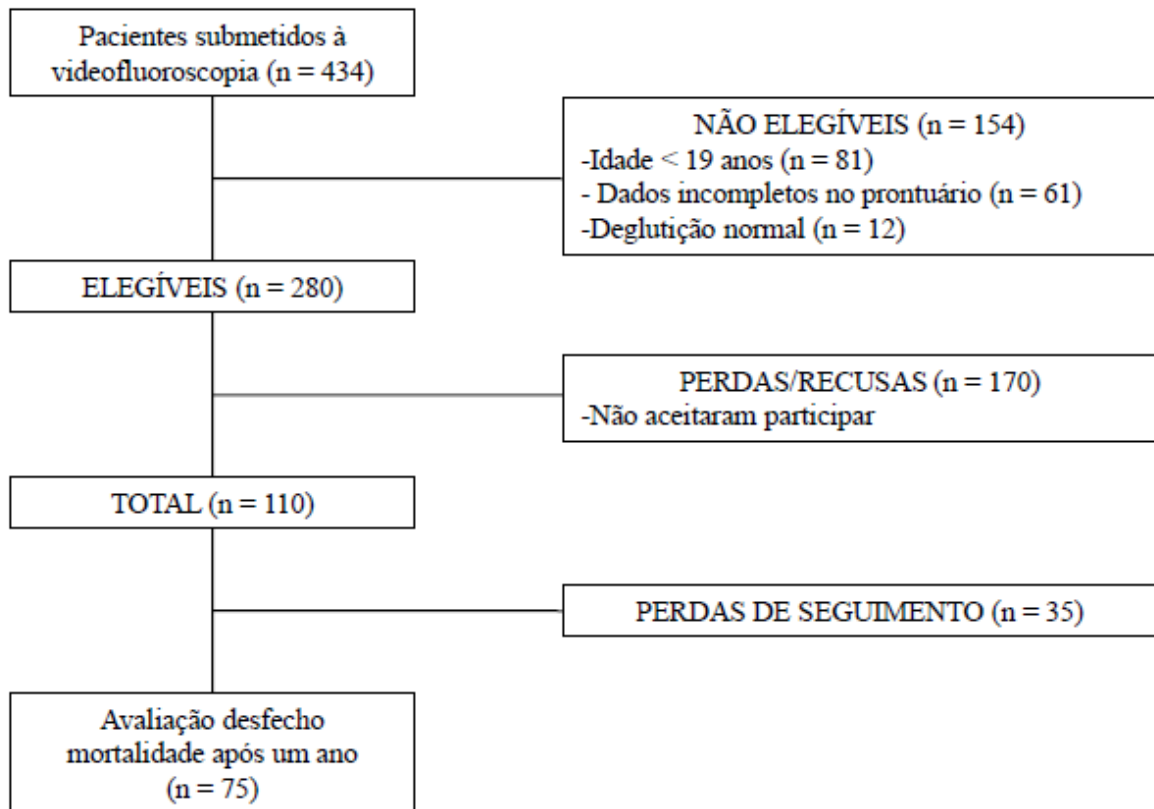
## 6 RESULTADOS

### 6.1 RESULTADOS DA ETAPA I

#### 6.1.1 Características do grupo de estudo

No período de 2011 a 2018, 434 indivíduos foram submetidos à videofluoroscopia, dos quais 110 que apresentaram DO foram avaliados, 68,2% (n = 75) eram tratados em ambulatório (Figura 5).

Figura 5 - Fluxograma do recrutamento dos indivíduos entre 2011 a 2018.



As características demográficas e clínicas dos indivíduos incluídos no estudo (n = 110) estão apresentadas na Tabela 1. Foram incluídos no estudo adultos e idosos com idade mediana de 61,3 anos (IIQ 58,4 - 64,2 anos), dos quais 58,2% (n = 64) eram do sexo masculino. O IMC mediano foi de 24,1 kg/m<sup>2</sup> e 11,8% (n = 13) foram classificados como baixo peso e destes, 61,5 (n = 8) estavam hospitalizados (Tabela 1). A prevalência de

sobrepeso e obesidade foi de 39% (n = 43), sem diferença significativa entre o total dos participantes e aqueles que perderam o seguimento em um ano (Tabela 1). De acordo com a doença de base os participantes foram categorizados: doenças neurodegenerativas (DP, ELA, DA, n = 30), doenças neurológicas (AVE, doença de Machado-Joseph, síndrome de Meige e síndrome de Rubinstein-Taybi, n = 28) e Trauma (traumatismo craniano, arma de fogo, trauma cervical, n = 13) e outras comorbidades: câncer de cabeça e pescoço (n = 10), hipertensão arterial sistêmica (n = 44), pneumonia (n = 30), DM (n = 28), dislipidemia (n = 25), doença cardiovascular (n = 23) e doença pulmonar obstrutiva crônica (n = 16) (Tabela 1). Quanto à severidade da DO, os escores da FOIS foram menores naqueles que perderam o seguimento (p = 0,030), sendo que 84 indivíduos (76,4%) se alimentavam pela via oral e 27 (24,5%) usavam sonda nasogástrica (Tabela 2). A alimentação pela via oral mista, ou seja, via oral e sonda nasogástrica ou gastrostomia foi usada por 15 indivíduos.

A ocorrência de comorbidades foi independente de estar hospitalizado ou não enquanto o número de medicações utilizadas foi maior entre os indivíduos hospitalizados (p < 0,001; TE = 0,42).

Tabela 1 - Caracterização demográfica e clínica dos pacientes hospitalizados e ambulatoriais com disfagia orofaríngea (DO).

Variáveis	Total (n = 110)	Ambulatoriais (n = 75)	Hospitalizados (n = 35)	p
<b>Sexo</b> (Masculino - n (%))	64 (58,2)	39 (52,0)	26 (74,3)	<b>0,022</b>
<b>Idade</b> (anos) <sup>2</sup>	61,3 (58,4 - 64,2)	60,1 (56,7 - 63,6)	63,6 (58,1 - 69,1)	0,306
<b>IMC</b> (kg/m <sup>2</sup> ) <sup>2</sup>	24,1 (21,7 - 24,1)	24,9 (23,7 - 26,0)	22,4 (20,3 - 24,5)	<b>0,015</b>
<b>Estado nutricional</b>				
Baixo peso	(n = 13) 16,7 (16,2 - 17,2)	(n = 05) 18,2 (17,2 - 18,3)	(n = 08) 16,3 (14,8 - 16,9)	<b>0,013</b>
Peso normal	(n = 54) 21,4 (20,2 - 22,7)	(n = 36) 21,4 (20,4 - 22,5)	(n = 18) 21,6 (20,1 - 23,1)	0,925
Sobrepeso	(n = 28) 27,4 (26,0 - 28,5)	(n = 22) 27,4 (26,1 - 28,6)	(n = 06) 26,8 (25,2 - 28,0)	0,450
Obesidade	(n = 15) 33,1 (30,5 - 37,4)	(n = 12) 33,0 (30,5 - 36,5)	(n = 03) 33,7 (30,3 - 44,7)	0,665
<b>Via de alimentação n (%)<sup>1</sup></b>				
Oral	87 (79,1)	64 (73,6)	23 (26,4)	<b>0,018</b>
Sonda nasogástrica	27 (24,5)	09 (33,3)	18 (66,7)	<b>&lt; 0,001</b>
Gastrostomia	06 (5,6)	02 (33,3)	04 (66,7)	0,059
<b>FOIS (escore)</b>	5,1 (4,6 - 5,5)	5,3 (4,8 - 5,8)	4,5 (3,8 - 5,2)	<b>0,043</b>
<b>ICC (número)</b>	2,3 (2,1 - 2,6)	2,1 (1,8 - 2,4)	2,8 (2,3 - 3,3)	<b>0,008</b>
<b>Doenças de base - DO n (%)<sup>1</sup></b>				
Doenças neurodegenerativas	30 (27,3)	24 (30,0)	06 (20,0)	0,112
Doenças neurológicas	28 (25,5)	20 (71,4)	08 (28,6)	0,697
Trauma	13 (11,8)	10 (76,9)	03 (23,1)	0,752
Câncer de cabeça e pescoço	10 (09,1)	05 (50,0)	05 (50,0)	0,188
<b>Comorbidades associadas à DO n (%)<sup>1</sup></b>				
Hipertensão arterial sistêmica	44 (40,0)	24 (54,6)	20 (45,4)	<b>0,011</b>
Pneumonia	30 (27,3)	14 (46,7)	16 (53,3)	<b>0,003</b>
Diabetes mellitus	28 (25,5)	15 (53,6)	13 (46,4)	0,050
Dislipidemia	25 (22,7)	18 (72,0)	07 (28,0)	0,666
Doença cardiovascular	23 (20,9)	13 (56,5)	10 (43,5)	0,166
DPOC	16 (14,5)	10 (62,5)	06 (37,5)	0,579
<b>Medicações (número)<sup>2</sup></b>	3,6 (3,0 - 4,2)	2,9 (2,2 - 3,5)	5,1 (4,1 - 6,2)	<b>&lt;0,001</b>

Fonte: Dados elaborados pela autora deste trabalho. Doenças neurodegenerativas: Doença de Parkinson e Alzheimer, Esclerose lateral amiotrófica. Doenças neurológicas (Acidente Vascular Encefálicos, Doença de Machado-Joseph, Síndromes de Meige e Rubinstein-Taybi); Trauma (Traumatismo craniano, arma de fogo, trauma cervical). IMC: Índice de Massa Corporal. FOIS: *Functional Oral Intake Scale*. ICC: Índice de Comorbidades de Charlson. DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. Teste: <sup>1</sup>Qui-quadrado de Pearson's ou exato de Fisher. <sup>2</sup>Mann-Whitney. Nível de significância, p < 0,05.

Tabela 2 - Características demográficas e clínicas do grupo de estudo conforme o seguimento em um ano ou não.

Variáveis	Total (n = 110)	Total (n = 75)	Perda de seguimento (n = 35)	p
Sexo Masculino - n (%) <sup>1</sup>	64 (58,2)	43 (57,3)	21 (60,0)	0,751
Idade (anos) <sup>2#</sup>	61,3 (58,4 - 64,2)	63,0 (51,0 - 73,0)	62,0 (55,0 - 73,0)	0,926
Índice de Massa Corporal (kg/m <sup>2</sup> ) <sup>2#</sup>	24,1 (21,7 - 24,1)	22,5 (20,4 - 27,6)	23,6 (19,9 - 27,6)	0,849
Estado nutricional (kg/m <sup>2</sup> ) <sup>2#</sup>				
Baixo peso	(n = 13) 16,7 (16,2 - 17,2)	(n = 09) 16,7 (16,2 - 17,2)	(n = 04) 16,7 (16,0 - 17,7)	1,000
Peso normal	(n = 54) 21,4 (20,2 - 22,7)	(n = 36) 21,4 (20,3 - 22,4)	(n = 18) 21,7 (19,9 - 23,1)	0,703
Sobrepeso	(n = 28) 27,4 (26,0 - 28,5)	(n = 21) 27,3 (26,0 - 28,6)	(n = 07) 27,5 (25,2 - 27,7)	0,474
Obesidade	(n = 15) 33,1 (30,5 - 37,4)	(n = 9) 32,9 (30,5 - 33,7)	(n = 06) 35,2 (32,4 - 38,2)	0,122
Via de alimentação n (%) <sup>1</sup>				
Oral	84 (76,4)	60 (71,4)	24 (28,6)	0,242
Sonda nasogástrica	27 (24,5)	17 (63,0)	10 (37,0)	0,399
Gastrostomia	06 (5,6)	03 (50,0)	03 (50,0)	0,287
FOIS (escore) <sup>2#</sup>	5,1 (4,6 - 5,5)	6,0 (5,0 - 7,0)	5,0 (2,0 - 6,0)	<b>0,030</b>
ICC (escore) <sup>2#</sup>	2,3 (2,1- 2,6)	2,0 (1,0 - 3,0)	2,0 (1,0 - 3,0)	0,790
Doenças de base - DO n (%) <sup>1</sup>				
Doenças neurodegenerativas	30 (27,3)	22 (81,5)	07 (23,3)	0,380
Doenças neurológicas	28 (25,5)	21 (75,0)	07 (25,0)	0,278
Trauma	13 (11,8)	6 (46,2)	07 (53,8)	0,052
Câncer de cabeça e pescoço	10 (09,1)	07 (70,0)	03 (30,0)	0,968
Medicações (número) <sup>2#</sup>	3,6 (3,0 - 4,2)	3,0 (0,0 - 6,0)	3,0 (0,0 - 6,0)	0,690

Fonte: Dados elaborados pela autora deste trabalho.

FOIS: *Functional Oral Intake Scale*. ICC: Índice de Comorbidade de Charlson. # Mediana e Intervalo Interquartil (IIQ). Teste: <sup>1</sup>Qui-quadrado de Pearson ou exato de Fisher. <sup>2</sup>Mann-Whitney. Significância p-valor < 0,05.

### 6.1.2 Mortalidade após um ano de seguimento

As características dos indivíduos após um ano de seguimento ( $n = 75$ ) estão apresentadas na Tabela 3. A taxa de mortalidade em um ano foi de 10,8% ( $n = 8$ ) dos quais 62,5% ( $n = 5$ ) estavam hospitalizados. Quanto às doenças de base, 75,0% ( $n = 6$ ) apresentavam doenças neurológicas e 25,0% ( $n = 2$ ) doenças neurodegenerativas. Quando comparados os indivíduos que foram a óbito com os que sobreviveram, a idade (73,0 [53,0 - 81,5] anos vs. 62,0 [50,0 - 69,0] anos,  $p = 0,167$ ), o IMC (21,8 [19,8 - 22,9]  $\text{kg/m}^2$  vs. 23,6 [20,4 - 28,0]  $\text{kg/m}^2$ ,  $p = 0,164$ ) e a pontuação da FOIS (3,5 [2,0 - 6,0] vs. 6,0 [5,0 - 7,0],  $p = 0,081$ ) não foram diferentes entre os grupos. Por outro lado, o número de medicações foi 100% maior entre os indivíduos que foram a óbito ( $p = 0,027$ ) com um forte tamanho do (TE = 0,48).

### 6.1.3 Análises de regressão logística multinomial

Na tabela 4 estão apresentados os resultados da análise de regressão logística univariada e multinomial para avaliar as associações entre as variáveis demográficas e clínicas e os grupos com altos escores de ICC ( $\text{ICC} \geq 3$ ,  $n = 46$ ) e aqueles com baixos escores de ICC ( $\text{ICC} < 3$ ,  $n = 64$ ).

Na regressão logística univariada, os indivíduos com  $\geq 3$  comorbidades tiveram uma chance maior de usar sonda nasogástrica (OR 4,93, IC 95% 1,91 - 12,67), usar maior número de medicações (OR 1,18, IC 95% 1,04 - 1,34) e usar  $\geq$  cinco medicações (OR 2,58, IC 95% 1,17 - 5,69). Ao mesmo tempo esses indivíduos tiveram menor chance de se alimentar pela via oral (OR 0,18, IC 95% 0,06 - 0,50) e ter maior pontuação na escala FOIS (OR 0,73, IC 95% 0,61 - 0,89) (Tabela 4).

Após os ajustes para sexo e idade (Modelo 1) e para número de medicações e hospitalizações (Modelo 2) na regressão logística multinomial, os indivíduos com  $\geq 3$  comorbidades tiveram maior chance de usar sonda nasogástrica (OR 4,57, IC 95% 1,59 - 13,1 [Modelo 1] e OR 3,39, IC 95% 1,21 - 9,51 [Modelo 2]) e menores chances de alimentação pela via oral (OR 0,16, IC 95% 0,05 - 0,51 e OR 0,20, IC 95% 0,07 - 0,56) e altos escores na escala FOIS (OR 0,73, IC 95% 0,59 - 0,90 e OR 0,74, IC 95% 0,61 - 0,90) (Tabela 4).

Tabela 3 - Características dos indivíduos com disfagia orofaríngea sobreviventes ou que foram a óbito após um ano de seguimento.

Variáveis	Total (n = 75) <sup>1</sup>	Sobreviventes (n = 67)	Mortalidade em um ano (n = 8)	p	TE	Óbitos idade ≥70 anos (n = 5)	p
Idade (anos)	63,0 (51,0 - 73,0)	62,0 (50,0 - 69,0)	73,0 (53,0 - 81,5)	0,167	0,30	81,0 (73,0 - 82,0)	0,025
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	22,5 (20,4 - 27,6)	23,6 (20,4 - 28,0)	21,8 (19,8 - 22,9)	0,164	0,25	21,9 (21,7 - 22,7)	0,300
Medicações (n)	3,0 (0,0 - 6,0)	3,0 (0,0 - 6,0)	6,0 (3,5 - 8,0)	<b>0,027</b>	0,48	2,0 (2,0 - 2,0)	<b>0,024</b>
FOIS (escore)	6,0 (5,0 - 7,0)	6,0 (5,0 - 7,0)	3,5 (2,0 - 6,0)	0,081	0,36	7,0 (7,0 - 9,0)	0,099
ICC (escore)	2,0 (1,0 - 3,0)	2,0 (1,0 - 3,0)	3,5 (2,0 - 4,0)	0,088	0,36	4,0 (4,0 - 4,0)	<b>0,030</b>

Fonte: Dados elaborados pela autora deste trabalho.

IMC: Índice de Massa Corporal. FOIS: *Functional Oral Intake Scale*. ICC: Índice de Comorbidade de. <sup>1</sup>Na amostra 110 indivíduos, 75 foram avaliados após um ano de seguimento. <sup>#</sup> Mediana e Intervalo Interquartil. Teste: Mann-Whitney. Nível de significância p-valor <0,05. TE: Tamanho do efeito:  $\delta$  de Cliff, considerando <0,147 negligível, 0,147-0,33 pequeno, 0,33-0,474 médio e >0,474 forte.

Tabela 4 - Regressão logística multinomial entre os grupos com alto Índice de Comorbidade de Charlson (ICC  $\geq 3$ , n = 46) e estado nutricional, via de alimentação, severidade da DO e dados clínicos.

Variáveis	Bruta		Ajustada – Modelo 1		Ajustada – Modelo 2	
	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
<b>Estado nutricional</b>						
Baixo peso (n = 13)	0,58 (0,17 - 2,02)	0,394	0,66 (0,12 - 3,56)	0,627	0,22 (0,05 - 1,07)	0,061
Peso normal (n = 54)	1,53 (0,71 - 3,28)	0,274	1,33 (0,58 - 3,05)	0,507	1,54 (0,69 - 3,45)	0,296
Sobrepeso (n = 28)	0,87 (0,36 - 2,09)	0,753	0,91 (0,34 - 2,41)	0,843	0,99 (0,39 - 2,53)	0,988
Obesidade (n = 15)	0,92 (0,30 - 2,78)	0,878	0,54 (0,16 - 1,82)	0,317	1,01 (0,31 - 3,26)	0,993
<b>Via de alimentação</b>						
Oral (n = 87)	0,18 (0,06 - 0,50)	<b>0,001</b>	0,16 (0,05 - 0,51)	<b>0,002</b>	0,20 (0,07 - 0,56)	<b>0,002</b>
Sonda nasogástrica (n = 27)	4,93 (1,91 - 12,67)	<b>0,001</b>	4,57 (1,59 - 13,1)	<b>0,005</b>	3,39 (1,21 - 9,51)	<b>0,021</b>
Gastrostomia (n = 6)	1,42 (0,27 - 7,37)	0,677	2,54 (0,29 - 22,07)	0,399	0,95 (0,16 - 5,55)	0,957
<b>Severidade da DO</b>						
FOIS	0,73 (0,61 - 0,89)	<b>0,001</b>	0,73 (0,59 - 0,90)	<b>0,004</b>	0,74 (0,61 - 0,90)	<b>0,003</b>
<b>Dados clínicos</b>						
Medicações (n)	1,18 (1,04 - 1,34)	<b>0,012</b>	1,06 (0,92 - 1,23)	0,438	-	-
Medicações $\geq 5$	2,58 (1,17 - 5,69)	<b>0,018</b>	1,19 (0,47 - 3,02)	0,712	1,79 (0,42 - 7,65)	0,433
Hospitalização (número)	3,60 (1,55 - 8,33)	<b>0,003</b>	4,30 (1,59 - 11,60)	<b>0,004</b>	-	-
Mortalidade em um ano (n = 8)	5,38 (1,01 - 28,74)	<b>0,049</b>	4,61 (0,67 - 31,50)	0,120	2,70 (0,43 - 16,88)	0,288

Fonte: Dados elaborados pela autora deste trabalho.

DO: Disfagia orofaríngea. IMC: Índice de Massa Corporal. FOIS: *Functional Oral Intake Scale*. DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica.

OR: *Odds ratio*. IC 95%: Intervalo de Confiança 95%. Ajustes – Modelo 1: sexo e idade e Modelo 2: número de medicações e hospitalização. Nível de significância p-valor < 0,05.

## 6.2 RESULTADO DA ETAPA II

Quando comparados o GC (n = 19) com o GDO (n = 51), não houve diferença de sexo e idade, mas houve diferença significativa para a idade (p = 0,003) para o GDO-severa quando comparado ao CG (Tabela 5). No GDO, 22 sujeitos apresentaram doenças neurodegenerativas (DP n = 12, ELA n = 8 e DA n = 2) e 17 doenças neurológicas (AVE, n = 13, para as demais: doença de Machado-Joseph, paralisia supranuclear progressiva, coréia e doença do nervo trigêmeo n = 1). As comorbidades relacionadas no GDO foram: hipertensão arterial sistêmica (n = 16), DM2 (n = 10), pneumonia (n = 9), doenças cardiovasculares (n = 6) e dislipidemia (n = 13).

Quando o GDO foi avaliado pela gravidade da DO, [GDO-leve (n = 13), GDO-moderada (n = 28) e GDO-severa (n = 10)], para os sujeitos com GDO-leve houve significativamente maior IMC (p = 0,004) e maior %GC (Mediana: 43,2, IIQ: 37,3 - 45,6, p = 0,002). Tanto para o IMMA/A<sup>2</sup> quanto para o SI% não houve diferença entre o GC e o GDO, mas para GDO-moderado o SI% foi significativamente maior (p = 0,031). E o GDO-severa teve a menor pontuação pelo FIM (Mediana: 38, IIQ: 24 - 107 pontos, p < 0,001) (Tabela 5).

No GDO ocorreu concentração sérica menor para a vitamina C (p < 0,001 quando comparada aos controles (Tabela 5). Os pacientes com GDO grave apresentaram as maiores concentrações de PCR (Mediana: 4,1; 2,5 - 6.3 mg/L, p < 0,001). A concentração de IL-8 foi maior no GDO-severa (Mediana: 24,5, IIQ: 16,8 - 27,5 pg/mL, p = 0,006) e no GDO-moderado (Mediana: 24,1, IIQ: 14,6 - 49,7 pg/mL) (Tabela 5). As concentrações de IL-1 $\beta$ , IL-6 e TNF- $\alpha$  não apresentaram diferença entre os grupos (Tabela 5). Os pacientes com doenças neurodegenerativas ou com doenças neurológicas não apresentaram diferença em relação ao GDO para as variáveis analisadas (Tabela 6).

Foi encontrada associação entre a deficiência de vitamina C (concentração sérica de vitamina C < 60 mg/dL, n = 31) e a IL-8 independente de sexo e idade (OR: 1,03, IC 95% 1,01 - 1,06, p = 0,008) (Tabela 7).

Na regressão logística multinomial considerando o percentil 50° (P50°) da IL-8 (IL-8  $\geq$  22,7 pg/mL, n = 26) após ajuste para sexo e idade houve associação com %GC (OR: 0,92, IC 95% 0,85 - 0,99, p = 0,025) e com concentrações de vitamina C < 60 mg/dL (OR: 4,56, IC 95% 1,16 - 17,92, p = 0,030) (Tabela 7).

Independente de sexo e idade houve relação entre o IS% e o % GC (Coeficiente  $\beta$ : -0,35, IC 95% [-0,45] - [-0,25], p < 0,001), FIM (Coeficiente  $\beta$ : 0,12, IC 95% 0,04 - 0,19, p = 0,002) e com a IL-8 (Coeficiente  $\beta$ : 0,08, IC 95% 0,01 - 0,15, p = 0,021) (Tabela 8).



Tabela 5 - Comparação entre as características clínicas, antropométricas e biomarcadores entre o grupo controle (GC) e o grupo disfagia orofaríngea (GDO) classificado pela severidade.

Variáveis	GC	GDO	p <sup>1</sup>	Severidade da DO			p <sup>2</sup>
	(n = 19)	(n = 51)		GDO-leve (n = 13)	GDO-moderada (n = 28)	GDO-severa (n = 10)	
Sexo - masc (%)	9 (47,4)	28 (53,9)	0,577	4 (30,8)	17 (60,7)	7 (70)	
Idade (anos)	58 (42 - 64)	61,5 (50,5 - 73)	0,095	63 (54 - 68)	57 (46 - 67)	71 (55 - 78)	<b>0,030</b>
SDO (meses)	-	12 (4 - 21,5)		12 (6 - 14)	12 (4 - 24)	12 (2 - 24)	<b>0,012<sup>3</sup></b>
Estado nutricional, composição corporal e sarcopenia							
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	22,7 (20,8 - 24,6) <sup>a</sup>	23,6 (21,4 - 27,7)	0,121	28,5 (23,6 - 29,1) <sup>b</sup>	22,3 (21,3 - 26,5) <sup>a</sup>	22,5 (20,8 - 24,5) <sup>a</sup>	<b>0,004</b>
% GC	32,5 (22,8 - 37,6) <sup>a</sup>	34,7 (21,7 - 42,2)	0,386	43,2 (37,8 - 45,6) <sup>b</sup>	31,7 (21,6 - 37,9) <sup>a</sup>	30,7 (18,8 - 37,8) <sup>a</sup>	<b>0,002</b>
MLG (kg)	42,0 (34,3 - 51,6)	42,2 (37,1 - 47,0)	0,727	40,4 (35,8 - 45,7)	41,9 (37,4 - 49,6)	43,6 (33,2 - 45,1)	0,857
IMMA/A <sup>2</sup> (kg/m <sup>2</sup> )	6,6 (5,6 - 7,2)	6,2 (5,8 - 7,1)	0,915	6,2 (6,0 - 7,7)	6,7 (6,0 - 7,3)	5,8 (5,3 - 6,5)	0,281
IS (%)	26,4 (24,4 - 32,9)	25,5 (21,1 - 30,0)	0,061	21,9 (21,1 - 25,8) <sup>a</sup>	27,8 (24,0 - 32,2) <sup>b</sup>	21,6 (17,4 - 31,6) <sup>a</sup>	<b>0,031</b>
Capacidade funcional							
FIM (escore)	-	108 (70 - 121)		116 (100 - 124) <sup>a</sup>	114 (98 - 124) <sup>a</sup>	38 (24 - 107) <sup>b</sup>	<b>&lt;0,001</b>
Parâmetros bioquímicos							
PCR (mg/L)	0,7 (0,4 - 1,3) <sup>a</sup>	2,0 (0,9 - 5,1)	<b>0,009</b>	1,8 (0,8 - 2,1) <sup>a</sup>	1,2 (0,7 - 4,2) <sup>a</sup>	4,1 (2,5 - 6,3) <sup>b</sup>	<b>&lt;0,001</b>
Vitamina C (mg/dL)	0,92 (0,52 - 1,04) <sup>a</sup>	0,46 (0,21 - 0,65)	<b>&lt;0,001</b>	0,64 (0,29 - 0,99) <sup>b</sup>	0,46 (0,20 - 0,65) <sup>b</sup>	0,44 (0,25 - 0,61) <sup>b</sup>	<b>0,002</b>
IL-8 (pg/mL)	11,3 (7,5 - 13,8) <sup>a</sup>	22,7 (15,7 - 49,2)	0,227	17,5 (15,7 - 39,3) <sup>a</sup>	24,1 (14,6 - 49,7) <sup>b</sup>	24,5 (16,8 - 27,5) <sup>b</sup>	<b>0,006</b>
IL-1β (pg/mL)	7,2 (0 - 8,1)	7,6 (0,5 - 8,8)	0,263	7,8 (0,1 - 8,5)	7,6 (0,9 - 9,2)	8,1 (1,1 - 9,6)	0,753
IL-6 (pg/mL)	6,3 (3,3 - 8,5)	9,0 (4,8 - 13,6)	0,186	9,3 (3,1 - 14,5)	8,2 (3,9 - 11,3)	10,7 (5,3 - 16,5)	0,328
TNF-α (pg/mL)	7,8 (5,2 - 8,2)	6,9 (1,6 - 8,3)	0,282	8,2 (3,8 - 8,5)	6,4 (1,4 - 8,0)	7,8 (2,1 - 8,6)	0,211

Fonte: Dados elaborados pela autora deste trabalho.

DO GDO-leve: alimentação via oral normal. GDO-moderada: alimentação oral modificada. GDO-severa: alimentação oral suspensa. SDO: sintomas da DO. IMC:

Índice de massa corporal. % GC: Percentual de gordura corporal. MLG: Massa livre de gordura. IMMA/A<sup>2</sup>: Índice de massa muscular apendicular/Altura ao quadrado.

IS(%): Índice de sarcopenia (%). FIM: *Functional Independence Measure*. IL: Interleucina.

Mediana e intervalo interquartil (percentis p25° - p75°).

P<sup>1</sup> Teste Mann-Whitney teste: GC vs. GDO, nível de significância p < 0,05.

P<sup>2</sup> Teste Kruskal-Wallis e teste Mann-Whitney *post hoc* com correção de Bonferroni: GC vs. GDO-leve, GDO-moderada e GDO-severa.

P<sup>3</sup> Teste Kruskal-Wallis e teste Mann-Whitney *post hoc* com correção de Bonferroni: GDO vs. GDO-leve, GDO-moderada e GDO-severa.

Letras diferentes denotam diferença significativa entre os grupos: p < 0,05.

Tabela 6 - Comparação das características clínicas, antropométricas e marcadores bioquímicos dos grupos: disfagia orofaríngea (GDO) e doenças neurodegenerativas e GDO e doenças neurológicas.

Variáveis	GDO (n = 51)	Doenças Neurodegenerativas (n = 22)	p <sup>1</sup>	Doenças neurológicas (n = 17)	p <sup>2</sup>
Sexo - masc. (%)	28 (53,9)	12 (54,6)	0,965	11 (64,7)	0,325
Idade (anos)	61,5 (50,5 - 73)	61,5 (57,0 - 73,0)	0,542	66 (60,0 - 73,0)	0,097
SDO (meses)	12 (4 - 21,5)	12 (8 - 24)	0,428	12 (4 - 12)	0,089
Estado nutricional, composição corporal e sarcopenia					
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	23,6 (21,4 - 27,7)	24,7 (21,7 - 28,6)	0,403	22,7 (21,0 - 26,9)	0,281
% GC	34,7 (21,7 - 42,2)	36,1 (22,1 - 44,4)	0,702	27,9 (19,9 - 38,9)	0,117
MLG (kg)	42,2 (37,1 - 47,0)	43,7 (38,2 - 50,8)	0,205	42,8 (35,8 - 45,7)	0,943
IMMA/A <sup>2</sup> (kg/m <sup>2</sup> )	6,2 (5,8 - 7,1)	6,7 (6,0 - 7,3)	0,092	5,9 (5,2 - 7,4)	0,151
IS (%)	25,5 (21,1 - 30,0)	27,0 (23,6 - 30,0)	0,130	19,6 (0 - 32,1)	0,204
Capacidade funcional					
FIM (escore)	108 (70 - 121)	112 (89 - 120)	0,587	98 (25 - 112)	0,105
Parâmetros bioquímicos					
PCR (mg/L)	2,0 (0,9 - 5,1)	1,88 (0,82 - 2,77)	0,463	2,50 (0,76 - 6,34)	0,883
Vitamina C (mg/dL)	0,46 (0,21 - 0,65)	0,51 (0,29 - 0,65)	0,245	0,36 (0,13 - 0,83)	0,486
IL-8 (pg/mL)	22,7 (15,7 - 49,2)	21,2 (14,9 - 46,0)	0,482	27,5 (18,4 - 100,7)	0,069
IL-1 $\beta$ (pg/mL)	7,6 (0,5 - 8,8)	8,32 (1,08 - 8,56)	0,345	4,43 (0,34 - 8,95)	0,718
IL-6 (pg/mL)	9,0 (4,8 - 13,6)	9,31 (8,17 - 13,34)	0,241	13,15 (6,7 - 17,23)	0,075
TNF- $\alpha$ (pg/mL)	6,9 (1,6 - 8,3)	7,63 (3,84 - 8,32)	0,366	7,41 (1,67 - 8,21)	0,944

Fonte: Dados elaborados pela autora deste trabalho.

SDO: sintomas da DO. IMC: Índice de massa corporal. % GC: Percentual de gordura corporal. MLG: Massa livre de gordura. IMMA/A<sup>2</sup>: Índice de massa muscular apendicular/Altura ao quadrado. IS (%): Índice de sarcopenia (%). FIM: *Functional Independence Measure*. IL: Interleucina.

Mediana e intervalo interquartil (percentil p25° - p75°).

P<sup>1</sup> Teste Mann-Whitney: GDO vs. doenças neurodegenerativas. P<sup>2</sup> Teste Mann-Whitney: GDO vs. doenças neurológicas. Nível de significância  $p < 0,05$ .

Tabela 7 - Análises de regressão logística multinomial em indivíduos com disfagia orofaríngea (DO) categorizados em grupos conforme a vitamina C sérica e a IL-8.

Variáveis	Vitamin C sérica <0,60 mg/dL (n = 31) e ≥0,60 mg/dL (n = 19)				IL-8 ≥22,7 pg/mL (n = 26) e < 22,7 pg/mL (n = 25)			
	Bruta		Ajustada (sexo e idade)		Bruta		Ajustada (sexo e idade)	
	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
SDO (meses)	1,00 (0,99 - 1,03)	0,217	1,01 (0,99 - 1,03)	0,192	1,01 (0,99 - 1,02)	0,392	1,01 (0,99 - 1,02)	0,444
Doenças Neurodegenerativas	1,25 (0,40 - 3,93)	0,707	1,18 (0,36 - 3,80)	0,787	0,93 (0,31 - 2,83)	0,903	1,04 (0,32 - 3,34)	0,952
Doenças Neurológicas	0,97 (0,28 - 3,30)	0,960	0,94 (0,27 - 3,33)	0,924	1,61 (0,50 - 5,22)	0,430	1,89 (0,53 - 6,76)	0,331
Estado nutricional, composição corporal e sarcopenia								
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	0,98 (0,86 - 1,11)	0,700	0,94 (0,82 - 1,09)	0,409	0,83 (0,71 - 0,96)	<b>0,013</b>	0,85 (0,73 - 1,00)	<b>0,049</b>
% GC	0,99 (0,94 - 1,04)	0,785	0,97 (0,91 - 1,04)	0,401	0,92 (0,87 - 0,98)	<b>0,008</b>	0,92 (0,85 - 0,99)	<b>0,025</b>
MLG (kg)	1,01 (0,96 - 1,07)	0,655	1,03 (0,96 - 1,12)	0,403	0,99 (0,93 - 1,04)	0,652	0,93 (0,85 - 1,03)	0,159
IMMA/A <sup>2</sup> (kg/m <sup>2</sup> )	0,92 (0,54 - 1,56)	0,754	0,98 (0,56 - 1,73)	0,947	0,93 (0,56 - 1,52)	0,762	0,72 (0,41 - 1,29)	0,274
IS (%)	0,94 (0,87 - 1,01)	0,100	0,93 (0,84 - 1,02)	0,124	1,04 (0,98 - 1,11)	0,176	1,03 (0,97 - 1,09)	0,394
Capacidade funcional								
FIM (escore)	1,01 (0,99 - 1,03)	0,341	1,01 (0,99 - 1,03)	0,254	1,00 (0,99 - 1,02)	0,852	1,00 (0,98 - 1,02)	0,878
Parâmetros bioquímicos								
PCR (mg/L)	0,82 (0,66 - 1,02)	0,070	0,81 (0,65 - 1,01)	0,065	0,95 (0,83 - 1,09)	0,501	0,96 (0,84 - 1,10)	0,571
Vit C <60 (mg/dL)					3,00 (0,90 - 9,98)	0,073	4,56 (1,16 - 17,92)	<b>0,030</b>
IL-8 (pg/mL)	1,03 (1,01 - 1,05)	<b>0,009</b>	1,03 (1,01 - 1,06)	<b>0,008</b>				
IL-1β (pg/mL)	0,94 (0,86 - 1,03)	0,204	0,94 (0,85 - 1,03)	0,193	0,96 (0,89 - 1,03)	0,257	0,96 (0,89 - 1,02)	0,206
IL-6 (pg/mL)	1,00 (0,96 - 1,05)	0,915	1,00 (0,96 - 1,05)	0,905	1,03 (0,97 - 1,09)	0,330	1,04 (0,97 - 1,11)	0,290
TNF-α (pg/mL)	0,99 (0,92 - 1,05)	0,679	0,98 (0,92 - 1,06)	0,664	0,97 (0,90 - 1,04)	0,356	0,97 (0,90 - 1,03)	0,327
Escala de severidade da disfagia	1,03 (0,72 - 1,47)	0,875	1,03 (0,72 - 1,47)	0,869	0,92 (0,66 - 1,28)	0,607	0,88 (0,62 - 1,26)	0,483

Fonte: Dados elaborados pela autora deste trabalho.

SDO: sintomas da DO. IMC: Índice de massa corporal. % GC: Percentual de gordura corporal. MLG: Massa livre de gordura. IMMA/A<sup>2</sup>: Índice de massa muscular apendicular/Altura ao quadrado. IS (%): Índice de sarcopenia (%). FIM: *Functional Independence Measure*. IL: Interleucina.

OR: Odds Ratio. IC 95%: Intervalo de confiança de 95%. Nível de significância p < 0,05.

Tabela 5 - Análise de regressão linear em indivíduos com disfagia orofaríngea (DO) de acordo com o índice percentual de sarcopenia.

	<b>Bruta</b> <b>Coefficiente <math>\beta</math> 0 (IC 95%)</b>	<b>p</b>	<b>Ajustada (sexo e idade)</b> <b>Coefficiente <math>\beta</math> 1 (IC 95%)</b>	<b>p</b>
<b>Estado nutricional e composição corporal</b>				
% GC	-0,039 ([-0,48] - [-0,31])	<b>&lt;0,001</b>	-0,35 ([-0,45] - [-0,25])	<b>&lt;0,001</b>
<b>Capacidade funcional</b>				
FIM (escore)	0,11 (0,01 - 0,20)	<b>0,025</b>	0,12 (0,04 - 0,19)	<b>0,002</b>
<b>Biochemical parameters</b>				
PCR (mg/L)	-0,03 ([-0,07] - 0,03)	0,326	-0,02 ([-0,06] - 0,02)	0,344
Vit C <60 (mg/dL)	0,01 ([-0,04] - 0,06)	0,698	0,02 ([-0,02] - 0,07)	0,267
Il-8 (pg/mL)	0,12 (0,04 - 0,21)	<b>0,004</b>	0,08 (0,01 - 0,15)	<b>0,021</b>
IL-1 $\beta$ (pg/mL)	-0,04 ([-0,09] - 0,006)	0,081	-0,03 ([-0,09] - 0,009)	0,119
IL-6 (pg/mL)	-0,02 ([-0,09] - 0,05)	0,633	-0,04 ([-0,1 - 0,02])	0,191
TNF- $\alpha$ (pg/mL)	0,001 ([-0,05] - 0,06)	0,960	-0,005 ([-0,05] - 0,04)	0,810
Escala de severidade da disfagia	-0,003 ([-0,02] - 0,02)	0,963	0,002 ([-0,01] - 0,02)	0,694

Fonte: Dados elaborados pela autora deste trabalho.

% GC: Percentual de gordura corporal. FIM: *Functional Independence Measure*. IL: Interleucina.

As variáveis foram log transformadas. IC 95%: Intervalo de confiança 95%. Nível de significância  $p < 0,05$ .

## 7 DISCUSSÃO

### 7.1 ETAPA I

Nesta etapa foi avaliada a relação entre um alto ICC ( $\geq 3$  comorbidades) e desfechos da DO tais como o estado nutricional, a via de alimentação e a mortalidade em um ano em indivíduos adultos e idosos. Após os ajustes para as variáveis de confusão, ter ICC  $\geq 3$  aumentou as chances de usar sonda nasogástrica e diminuiu a chance de se alimentar pela via oral e ter maiores pontuações na escala FOIS (indicativos de menor severidade da DO).

A DO foi identificada como um fator de risco independente para a mortalidade, principalmente entre idosos (CARRIÓN *et al.*, 2015; WIRTH *et al.*, 2018), independente do ICC (CARRIÓN *et al.*, 2015). Neste estudo, a taxa de mortalidade em um ano foi de 10,8%, a qual é parecida com as taxas relatadas em estudos anteriores envolvendo idosos com DO (CARRIÓN *et al.*, 2015; MUR *et al.*, 2017). Em relação à idade  $> 70$  anos com pneumonia, a mortalidade em um ano foi de 42,5% ( $n = 57$ ) e 55,4% ( $n = 41$ ) tinham DO, a qual não se associou ao ICC mas se associou à desnutrição (OR 5,59, IC 95% 2,07 – 15,09) (CABRÉ *et al.*, 2010). Na amostra total deste estudo, não houve diferença entre os indivíduos que foram a óbito quando comparados àqueles que sobreviveram em relação à idade, IMC, pontuação da FOIS e ICC após um ano de seguimento. Não houve associação entre um alto ICC e mortalidade em um ano após ajustar para as variáveis de confusão, como sexo, idade, número de medicações e hospitalização.

De acordo com a literatura, a prevalência de DO foi de 47,4% em indivíduos hospitalizados com doenças agudas, os quais eram mais velhos e institucionalizados e tinham um ICC de  $2,2 \pm 1,6$  (CARRIÓN *et al.*, 2015). Similarmente, foi de 47,8% num estudo no qual os indivíduos eram mais velhos e apresentavam mais comorbidades (ICC  $\geq 3$  em 529 [21,5%] com DO e 419 [15,6%] sem DO,  $p < 0,001$ ), incluindo história de AVE (JOUNDI *et al.*, 2017). Entre aqueles que sobreviveram ao AVE, no momento da admissão hospitalar a prevalência de DO foi de 45,1% e essa taxa aumentou para 66,3% no momento da alta (ROFES *et al.*, 2018). Num estudo longitudinal com idosos hospitalizados, a prevalência de DO foi de 47,5%; e os indivíduos com DO eram mais velhos, tinham maior número de comorbidades e um estado nutricional mais debilitado (CABRÉ *et al.*, 2014).

Considerando os pacientes com alto ICC, as pontuações foram maiores entre os mais idosos, o que está de acordo com estudos anteriores que identificaram a idade e múltiplas comorbidades como fatores de risco para DO (CABRÉ *et al.*, 2014; CARRIÓN *et al.*, 2015;

JOUNDI *et al.*, 2017). Entre esses indivíduos, a prevalência do ICC  $\geq 3$  foi independente da idade. No entanto, altas pontuações do ICC aumentaram o risco para severidade da DO e uso de via alternativa de. Neste estudo, o ICC mediano foi de 2,3 e foi significativamente menor entre os indivíduos com acompanhamento ambulatorial comparados aos hospitalizados (mediana: 2,1 e 2,8;  $p = 0,008$  respectivamente). No estudo conduzido por Rofes *et al.* (2010) com 45 idosos frágeis  $\geq 70$  anos, admitidos numa unidade geriátrica de cuidados agudos, o ICC daqueles com DO foi  $2,2 \pm 0,2$  e as condições prevalentes eram doença pulmonar crônica e DM. Numa amostra com 266 indivíduos com suspeita de DO, o ICC foi  $1,8 \pm 1,6$  e a DO foi confirmada em 86% dos testes realizados (MUR *et al.*, 2017). Por outro lado, o ICC foi  $2,4 \pm 1,4$  entre os indivíduos com pneumonia ( $2,7 \pm 1,4$  para aqueles com DO e  $1,9 \pm 1,5$  para aqueles com deglutição segura,  $p < 0,001$ ) e diagnóstico de pneumonia aspirativa foi positivo em 26,4% dos indivíduos (CABRÉ *et al.*, 2010).

Doenças neurológicas e neurodegenerativas foram reconhecidas como as principais causas da alta prevalência de DO em idosos (SURA *et al.*, 2012; O'ROURKE *et al.*, 2014). Os indivíduos com DO são mais idosos e apresentam múltiplas comorbidades, incluindo história de AVE e (CARRIÓN *et al.*, 2015; JOUNDI *et al.*, 2017). Um alto ICC ( $\sim 2,9$ ) antes do AVE se associou com a DO após o AVE ( $\sim 78$  anos). O estado neurológico alterado e a injúria cerebral extensa devido ao AVE também se associaram à DO após o AVE (ROFES *et al.*, 2018).

Neste estudo, a prevalência de doenças neurodegenerativas foi de 30% (idade  $\sim 61,3$  anos), enquanto 25,5% dos indivíduos apresentaram doenças neurológicas, dos quais 89,3% eram sobreviventes de AVE. Contudo, em indivíduos com alto ICC, doenças neurológicas foram mais prevalentes entre aqueles com idade  $\geq 70$  anos (28,3%) *vs.*  $< 70$  anos (10,9%). Esse achado está em concordância com relatos anteriores em que as desordens neurológicas são altamente prevalentes em  $\geq 70$  anos de idade com DO (CARRIÓN *et al.*, 2015; JOUNDI *et al.*, 2017).

A aspiração é um evento adverso associado à DO e tem o potencial para precipitar sérias complicações pulmonares (O'ROURKE *et al.*, 2014). A severidade da DO se associou a taxa maior de eventos pulmonares em 36 meses (BOCK *et al.*, 2017). Indivíduos com DO tiveram maior probabilidade de desenvolver pneumonia (8,2% *vs.* 1,3% indivíduos sem DO,  $p < 0,001$ ) e pneumonia aspirativa (8,0% DO *vs.* 1,4% sem OD,  $p < 0,001$ ) (JOUNDI *et al.*, 2017). Num estudo com 134 indivíduos com pneumonia, 74 (55,2%) apresentavam DO (CABRÉ *et al.*, 2010). A severidade da DO também se associou à readmissão hospitalar por

pneumonia independentemente da idade e do estado nutricional (CABRÉ *et al.*, 2014). Nesta investigação, a prevalência de pneumonia foi de 27,3% (n = 30), a qual está de acordo com estudo de Cabré *et al.* (2014), o qual envolveu idosos (~85,7 anos) com DO, o diagnóstico primário de pneumonia foi de 10,1% e desses, 17,1% pneumonia (CABRÉ *et al.*, 2014). Neste estudo a prevalência de pneumonia aspirativa não foi avaliada. Contudo, um alto ICC se associou com a menor pontuação da FOIS, o que por sua vez pode ter resultado em pneumonia aspirativa. Os achados sugerem que a pneumonia pode estar relacionada principalmente à aspiração entre idosos com alto ICC.

Alterações da deglutição podem diminuir o consumo oral e indicar o uso de vias alternativas de alimentação como sonda nasogástrica e gastrostomia para proporcionar nutrição e hidratação adequadas em indivíduos com DO (GOLDBERG; ALTMAN, 2014; JOUNDI *et al.*, 2017). O uso de suporte nutricional oral foi um preditor significativo de mortalidade em idosos (~85 anos) com DO (WIRTH *et al.*, 2018).

Neste estudo, 30% dos indivíduos usavam suporte nutricional enteral, principalmente sonda nasogástrica (24,5%), valores próximos aos de outro estudo com idosos (> 80 anos) com DO (28,7% para sonda nasogástrica e 1,3% para gastrostomia) (JOUNDI *et al.*, 2017). Ter um alto ICC aumentou a chance de usar sonda nasogástrica e diminuiu a chance de usar a via oral de alimentação, independente da idade. Entre sobreviventes do AVE, o ICC foi maior (p < 0,001) entre aqueles que precisaram de gastrostomia ( $1,55 \pm 1,56$  vs.  $0,99 \pm 1,49$  sem gastrostomia). indivíduos com gastrostomia tiveram maior número de comorbidades e DO (WILMSKOETTER *et al.*, 2018). Sobreviventes de AVE com DO de leve a moderada tiveram mais eventos adversos tais como a pneumonia e a desidratação (MURRAY, SCHOLTEN & DOELTGEN, 2018).

Considerando que as alterações da deglutição podem limitar o consumo de alimentos e de líquidos, indivíduos com DO podem estar em risco de desnutrição e desidratação, os quais podem se associar a desfechos negativos (CARRIÓN *et al.*, 2015; CARRIÓN *et al.*, 2017). Neste estudo o IMC estava na faixa de normalidade, no entanto 11,8% dos indivíduos estavam com baixo peso. Dessa forma, estes resultados concordam ao menos em parte com estudos anteriores nos quais indivíduos hospitalizados estão sob risco de desnutrição (ROFES *et al.*, 2010; CARRIÓN *et al.*, 2015). No entanto, o alto ICC não se associou com o estado nutricional neste estudo, e apenas 8,7% dos indivíduos com alto ICC estavam com baixo peso, sem diferença entre os grupos, o que sugere que a DO é um fator de risco para a desnutrição independente das comorbidades (CARRIÓN *et al.*, 2015).

Neste estudo, o número de medicações foi maior entre os indivíduos hospitalizados

comparados aos acompanhados em ambulatório ( $p < 0,001$ ). Um estudo anterior encontrou um número de medicações maior entre indivíduos com DO ( $7,78 \pm 0,36$ ) e aqueles com pneumonia ( $9,87 \pm 0,86$ ), comparados àqueles em condições crônicas ( $6,14 \pm 1,00$ ) (CARRIÓN *et al.*, 2017). Em indivíduos hospitalizados em condições agudas, a polifarmácia ( $7,3 \pm 3,9$  medicações/dia antes da hospitalização) não foi diferente entre indivíduos com ou sem DO (CARRIÓN *et al.*, 2015).

O ponto forte deste estudo foi a determinação das associações entre o alto potencial das comorbidades de influenciar no risco de mortalidade (alto ICC) e diferentes desfechos da DO, entre eles a mortalidade em um ano. Muitos estudos avaliaram a mortalidade em indivíduos com DO comparados a indivíduos sem DO ou aqueles com outras doenças, diferente desta amostra que incluiu apenas indivíduos com DO.

Dentre as limitações deste estudo se incluem o tamanho amostral pequeno, perdas de seguimento e uso apenas do IMC para avaliar o estado nutricional. Mais estudos devem ser conduzidos em amostras maiores para confirmar os achados.

Os achados deste estudo sugerem que uma alta pontuação do ICC é um fator relevante a ser considerado nos indivíduos com DO para entender melhor os riscos e desfechos da DO, independente da idade ou da hospitalização. O ICC pode ser uma abordagem útil para o seguimento de indivíduos com DO que apresentam doenças graves e/ou apresentam grande número de comorbidades.

## 7.2 ETAPA II

Neste estudo 62% dos sujeitos com DO ( $n = 31$ ) apresentavam deficiência de vitamina C, com menores níveis que os sujeitos dos controles ( $p = 0,002$ ), independente da gravidade da DO. A associação da deficiência de vitamina C com níveis aumentados de IL-8 foi mantida após ajuste para sexo e idade. Em estudo com nonagenários, comparados a suas esposas e a seus descendentes, se verificou que os níveis de vitamina C foram influenciados pela idade, o estilo de vida e a genética (WEBER *et al.*, 2017). A deficiência de vitamina C pode diminuir a atividade antioxidante enzimática e o controle da hiperprodução de radicais livres, contribuindo para a neurodegeneração tanto na DP, (MEDEIROS *et al.*, 2016), como na DA (RINALDI *et al.*, 2003).

Em sujeitos com DO é possível encontrar um maior percentual de desnutridos e conseqüentemente um aumento na presença de pneumonia (CARRIÓN *et al.*, 2017). E de acordo com Avelino *et al.* (2019), em sujeitos hospitalizados desnutridos os níveis séricos de



vitamina C estavam diminuídos. Os níveis de PCR aumentados, pode indicar um maior risco para deficiência de vitamina C e sugere ainda, que o aumento da IL-8 no GDO-severa pode indicar o aumento da inflamação, com a piora do estado nutricional (AVELINO *et al.*, 2019).

Os estudos têm apresentado resultados diferentes, em indivíduos com DO foi encontrada associação da capacidade funcional com perda de massa muscular (MAEDA; AKAGI, 2016; MAEDA; TAKAKI, AKAGI, 2016; WAKABAYASHI *et al.*, 2017; YOSHIMURA *et al.*, 2018), sendo que as alterações musculares impactaram na deglutição e foram um fator de risco para a DO (MAEDA; AKAGI, 2016; WAKABAYASHI *et al.*, 2017). Neste estudo a capacidade funcional diminuiu com a gravidade da DO, associada com a deficiência de vitamina C. Foi encontrada relação entre a diminuição do SI% com o aumento da IL-8. O menor SI% se associou a ser mais velho, ter maior IMC e menor massa magra, menor índice de massa muscular esquelética e MLG e menor consumo de vitamina C (ABETE *et al.*, 2019). O consumo de vitamina C pode ser considerado um fator de proteção em relação à perda de massa magra (WELCH *et al.*, 2020). Num outro estudo, maior SI% se associou a idade menor, maior altura, maior massa esquelética total e maior MMA (JANG; BU, 2018).

Embora as concentrações de IL-8 tenham sido pouco estudadas na DO foram encontrados valores tais como (11,7 vs. 4,9 pg/mL,  $p = 0,001$ ) em mulheres com câncer endometrial comparadas a mulheres sem câncer, sendo as mulheres com câncer obesas e as do grupo controle eutróficas (CIORTEA; MIHU; MIHU, 2014). Em idosos com sobrepeso e/ou obesidade fisicamente inativos, a IL-8 foi menor naqueles com sarcopenia comparados aos não sarcopênicos ( $9,8 \pm 6,5$  vs.  $12,0 \pm 8,7$  pg/mL) (MARZETTI *et al.*, 2019). Diferentes deste estudo, em indivíduos com doenças neurodegenerativas, a IL-8 estava aumentada na DP, porém com um tamanho do efeito considerado insignificante (Hedges  $g$ : 0,072, IC 95% 0,316 - 0,279,  $p = 0,79$ ) (QIN *et al.*, 2016) assim como na ELA (Hedges  $g$ : 0,449, IC 95% 0,258 - 0,641,  $p < 0,001$ ) (HU *et al.*, 2017) e na DA (I-quadrado 96,2%,  $p < 0,001$ ) (SU *et al.*, 2019).

A IL-8 estava aumentada em sujeitos com câncer pancreático e se correlacionou positivamente com a caquexia do câncer, perda de peso e sarcopenia e foi um preditor independente de sobrevivência (HOU *et al.*, 2018). Níveis aumentados de IL-8 também foram observados na presença de baixa MMA e sarcopenia (WESTBURY *et al.*, 2018). Neste estudo a IL-8 aumentou de acordo com a gravidade da DO, e a diminuição do SI% se relacionou com o aumento da IL-8.

Neste estudo em que a maioria dos sujeitos (62%) apresentou deficiência de vitamina C, houve associação entre a deficiência de vitamina C com a IL-8 (OR 1,03). Não

foram encontrados estudos que relacionassem os níveis séricos da vitamina C com a IL-8. Quando indivíduos saudáveis foram suplementados com 1g de vitamina C por dia durante cinco dias, os níveis séricos de vitamina C passaram de  $49,4 \pm 9,6 \mu\text{M}$  para  $95,8 \pm 14 \mu\text{M}$ , contudo sem ter ocorrido mudança na liberação da IL-8 antes e após a suplementação (CANALI *et al.*, 2014). No entanto, os resultados de uma metanálise mostraram em diversos estudos, que a suplementação de vitamina C diminuiu as concentrações de PCR (JAFARNEJAD *et al.*, 2018).

Como ponto forte deste estudo se pontua a associação entre a deficiência de vitamina C e a IL-8 na DO, de acordo com a gravidade da DO. Os pacientes apresentavam doenças neurodegenerativas e com doenças neurológicas foram comparados aos pacientes com DO e não houve diferença para nenhuma das variáveis avaliadas.

Como limitações do estudo estão o desenho transversal que não permite inferir causalidade. Dessa forma, sugere-se a realização de novos estudos para investigar as relações causais entre a deficiência de vitamina C, a sarcopenia e o aumento da resposta inflamatória, indicada neste estudo pelo aumento da IL-8.

Com esse estudo foi possível observar uma associação entre a deficiência de vitamina C e o aumento da IL-8. A IL-8 aumentada por sua vez se associou com o IMC aumentado, com o aumento da gordura corporal e com a deficiência de vitamina C. Houve ainda relação da sarcopenia com o aumento da gordura corporal, com a diminuição da capacidade funcional e com a IL-8 em adultos e idosos com DO.

## **8. PONTOS FORTES DO ESTUDO E LIMITAÇÕES**

O tema abordado é inovador, uma vez que não foram encontrados estudos semelhantes que agregassem o conjunto das variáveis deste estudo e a busca pela exploração dos dados, assim pode-se considerar este achado como pontos fortes do estudo.

O desenho transversal da etapa II do estudo não permite inferir causalidade, no entanto pode contribuir no desenho de novos estudos que abordem a relação das concentrações séricas de vitamina C com a sarcopenia e a resposta inflamatória em adultos e idosos com DO.

## 9. CONSIDERAÇÃO GERAIS

Na Etapa I deste estudo foram avaliadas as relações entre altos escores de ICC e as consequências da DO, incluindo a gravidade de DO, a via alimentar, o estado nutricional e taxa de mortalidade de um ano; na Etapa II foi investigada a relação entre a vitamina C sérica e a sarcopenia com IL-8 sérica em adultos e idosos com DO.

Na Etapa I identificou-se que os indivíduos hospitalizados tinham um pior estado nutricional, maior necessidade de uso de sonda nasogástrica, maior número de comorbidades e uso de maior número de medicações. Embora tenha ocorrido perda de seguimento de 31,8% da amostra durante o período de um ano, não houve diferença dos indivíduos que perderam o seguimento quando comparados àqueles que o mantiveram. A mortalidade em um ano foi maior entre aqueles que usavam maior número de medicações, e entre aqueles com idade de 70 anos ou mais, houve maior número de comorbidades. O ICC igual ou maior a 3, considerado alto, se associou ao uso de sonda nasogástrica e a menor pontuação na FOIS. Assim conclui-se que a associação do alto ICC com uso de SNG e restrições na alimentação pela via oral foi independente de sexo e idade, e do número de medicações utilizadas e, ainda de estar hospitalizado ou não.

Em relação ao estudo das comorbidades nos indivíduos com DO, este estudo apresenta análises diferenciadas das usuais. Uma vez que os estudos pesquisados não consideraram os indivíduos com DO de acordo com as diferentes categorias de ingestão pela via oral ou até mesmo a suspensão da via oral e, ainda o uso de sonda nasogástrica ou gastrostomia. Embora o tamanho amostral tenha sido pequeno e ainda tenha havido perda de seguimento, o estudo pode ser considerado relevante, principalmente no momento atual, em que se observa o impacto das comorbidades nos indivíduos com coronavírus. Assim, sugere-se olhar com atenção a presença de comorbidades, pois possivelmente esses indivíduos terão uma maior necessidade de suporte nutricional.

Na Etapa II os indivíduos foram categorizados de acordo com a severidade da DO. Aqueles com DO leve apresentaram maior IMC e %GC, enquanto aqueles com DO severa tiveram diminuição na capacidade funcional e aumento da IL-8, sendo que a deficiência de vitamina C foi apresentada pelos indivíduos com DO independente da severidade, quando comparados aos controles. Não houve diferença entre os indivíduos com DO quando considerada a presença de doenças neurológicas ou neurodegenerativas. A deficiência de vitamina C (concentrações séricas  $< 0,60$  mg/dL) se associou ao aumento da IL-8. Assim pode-se concluir que a IL-8 aumentada (concentrações séricas  $\geq 22,7$  pg/mL, tendo como

porte de corte o P50°) se associou ao maior IMC e %GC e à deficiência de vitamina C. E a sarcopenia se relacionou com o maior %GC, com a diminuição da capacidade funcional e com o aumento da IL-8.

Na segunda etapa do estudo se verificou que a deficiência de vitamina C está presente nos indivíduos com DO, e esta pode impactar na resposta inflamatória e na sarcopenia. Destaca-se que nessa etapa o tamanho amostral foi considerado suficiente para avaliar as associações da IL-8 com as variáveis consideradas no estudo. Dessa forma, sugere-se o monitoramento dos indivíduos com DO quanto ao estado nutricional de vitamina C, com o objetivo de diminuir a resposta inflamatória e melhorar os parâmetros musculares e a capacidade funcional.

## REFERÊNCIAS

ABETE, I.; KONIECZNA, J.; ZULET, M. A.; GALMÉS-PANADES, A. M.; IBERO-BARAIBAR, I.; BABIO, N.; ESTRUCH, S.; VIDAL, J.; TOLEDO, E.; RAZQUIN, C.; BARTOLOMÉ, R.; DÍAS-LOPEZ, A.; FIOL, M.; CASAS, R.; VERA, J.; BUIL-COSIALES, P.; PINTÓ, X.; CORBELLA, E.; PORTILLO, M. P.; PAZ, J. A.; MARTÍN V.; DAIMIEL, L.; GODAY, A.; ROSIQUE-ESTEBAN, N.; SALAS-SALVADÓ, J.; ROMAGUERA, D.; MARTÍNEZ, J. A. Association of lifestyle factors and inflammation with sarcopenic obesity: Data from the PREDIMED-Plus trial. **Journal of Cachexia Sarcopenia and Muscle**, v. 10, n. 5, p. 974-984, 2019.

ALTMAN, K. W.; RICHARDS, A.; GOLDBERG, L.; FRUCHT, S.; MCCABE, D. J.; Dysphagia in stroke, neurodegenerative disease, and advanced dementia. **Otolaryngologic Clinics of North America**, v. 46, p. 1137-1149, 2013.

ANDRADE, F. C. D.; NAZAN, A. I. N. M.; LEBRÃO, M. L. DUARTE, Y. A. O. The impact of body mass index and weight changes on disability transitions and mortality in Brazilian older adults. **Journal of Aging Research**, v. 2013, ID 905094, p. 1-11, 2013.

AVELINO, D. D.; MALTOS, A. L.; PORTARI, G. V.; GONÇALVES, A. C.; CUNHA, D. F. Vitamin C status in hospitalized adults according to Subjective Global Assessment method. **JPEN Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 43, p. 789-793, 2019.

BAIJENS, L. W. J.; CLAVÉ, P.; CRAS, P.; EKBERG, O.; FORSTER, A.; KOLB, G. F.; LENERS, J. C.; MASIERO, S.; MATEOS-NOZAL, J.; ORTEGA, O.; SMITHARD, D. G.; SPEYER, R.; ALSHE, M. European Society for Swallowing Disorders - European Union Geriatric Medicine white paper: Oropharyngeal dysphagia as a geriatric syndrome. **Clinical Interventions in Aging**, v. 11, p. 1403-1428, 2016.

BARNES, P. J. Mechanisms of development of multimorbidity in the elderly. **The European Respiratory Journal**, v. 45, p. 790-806, 2015.

BAUMGARTNER, R. N.; KOEHLER, K. M.; GALLAGHER, D.; ROMERO, L.; HEYMSFIELD, S. B.; ROSS, R. R.; GARRY, P. J.; LINDEMAN, R. D. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. **The American Journal of Epidemiology**, v. 147, n. 8, p. 755-763, 1998.

BAUMGARTNER, R. N.; WAYNE, S. J.; WATERS, D. L.; JANSSEN, I.; GALLAGHER, D.; MORLEY, J. E. Sarcopenic obesity predicts instrumental activities of daily living disability in the elderly. **Obesity Research**, v. 12, p. 1995-2004, 2004.

BESSEY, O. A. **Ascorbic acid microchemical methods**. In: Vitamin Methods, v. 1. New York: Academic Press 1960; pp.303.

BOCK, J. M.; VARADARAJAN, V.; BRAWLEY, M. C.; BLUMIN, J. H. Evaluation of the natural history of patients who aspirate. **Laryngoscope**, v. 127, n. 8, p. S1-S10, 2017.

BOWIE, A. G.; O'NEILL, L. A. J. Vitamin C inhibits NF-κB activation by TNF via the activation of p38 mitogen-activated protein kinase. **The Journal of Immunology**, v. 165, n. 12, p. 7180-7188, 2000.

BRADBURN, S.; SARGINSON, S.; MURGATROYD, C. A. Association of peripheral interleukin-6 with global cognitive decline in non-demented adults: A meta-analysis of prospective studies. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 9, art.438, p. 1-9, 2018.

BRASIL. **Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012**. Aprova diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos e revoga as Resoluções nº 303/2000 e nº 404/2008. Diário Oficial da República Federativa do Brasil. Poder Executivo, Brasília, DF, 13 jun. 2013. Seção 1, p. 59

CABRÉ, M.; SERRA-PRAT, M.; FORCE, L.; ALMIRRAL, 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**, v. 69, n. 3, p. 330-337, 2014.

CABRÉ, M.; SERRA-PRAT, M.; PALOMERA, E.; ALMIRRAL, J.; PALLARES, R.; CLAVÉ, P. Prevalence and prognostic implications of dysphagia in elderly patients with pneumonia. **Age and Ageing**, v. 39, p. 39-45, 2010.

CANALI, R.; NATARELLI, L.; LEONI, G.; AZZINI, E.; COMITATO, R.; SANCAK, O.; BARELLA, L.; VIRGILI, F. Vitamin C supplementation modulates gene expression in peripheral blood mononuclear cells specifically upon an inflammatory stimulus: A pilot study in healthy subjects. **Genes & Nutrition**, v. 3, n. 9, art. 390, 2014.

CARR, A. C.; MAGGINI, S. Vitamin C and immune function. **Nutrients**, v. 9, n. 11, art. 1211, 2017.

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**, v. 34, n. 6, p. 436-442, 2015.

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**, v. 36, n. 4, p. 1110-1116, 2017.

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.; van der SCHUEREN, M. A. E.; SIEBER, C.; VALENTINI, L.; YU, J. C.; GOSSUM, A. V.; SINGER, P. ESPEN Guidelines definitions and terminology of clinical nutrition. **Clinical Nutrition**, v. 36, p. 49-64, 2017.

CHARLSON, M. E.; POMPEI, P.; ALES, K. L.; MACKENZIE, R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. **Journal of Chronic Diseases**, v. 40, n. 5, p. 373-383, 1987.

CHENG, H. G.; ALSHAARAWY, O.; CANTAVE, M. D.; ANTHONY, J. C. Inverse association linking serum levels of potential antioxidant vitamins with C-reactive protein

levels using a novel analytical approach. **British Journal of Nutrition**, v. 116, p. 1256-1264, 2016.

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

CHUMLEA, W. C.; GUO, 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**, v. 94, p. 1385-1388, 1994.

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

CIORTEA, R.; MIHU, D.; MIHU, C. M. Association between visceral fat, IL-8 and endometrial cancer. **Anticancer Research: International Journal of Cancer Research and Treatment**, v. 34, p. 379-384, 2014.

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

COMMINS, S. P.; BORISH, L.; STEINKE, J. W. Immunologic messenger molecules: Cytokines, interferons, and chemocines. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, n. 125, p. S53-72, 2010.

CONFORTIN, S. C.; MENEGHINI, V.; ONO, L. M.; SCHNEIDER, I. J. C.; BARBOSA, A. R.; D'ORSI, E. Anthropometric indicators as a screening tool for sarcopenia in older adults from Florianópolis, Santa Catarina: EpiFloripa Ageing study. **Revista de Nutrição**, v. 30, n. 3, p. 287-296, 2017.

CORONA, L. P.; NUNES, D. P.; ALEXANDRE, T. S.; SANTOS, J. L. F.; DUARTE, Y. A. O.; LEBRÃO, M. L. Weight gain among elderly women as risk factor for disability: Health, Well-Being and Aging Study (SABE Study). **Journal of Aging and Health**, v. 25, n. 1, p. 119-135, 2012.

CRARY, M. A.; MANN, E.; GROHER, M. E. Initial psychometric assessment of a functional oral intake scale for dysphagia in stroke patients. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, v. 8, p. 1516-1520, 2005.

CRUZ-JENTOFF, A. J.; BAHAT, G.; BAUER, J.; BOIRIE, Y.; BRUYÉRE, 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), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis. **Age and Ageing**, v. 48, p. 16-31, 2019.

CRUZ-JENTOFF, A. J.; BAYENS, J. P.; BAUER, J. M.; BOIRIE, Y.; CEDERHOLM, T.; LANDI, F.; MARTIN, F. C.; MICHEL, J. P.; ROLLAND, Y.; SCHNEIDER, S. M.; TOPINKOVÁ, E.; VANDEWOUDE, M.; ZAMBONI, M. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. **Age and Ageing**, v. 39, p. 412-423, 2010.

CRUZ-JENTOFF, A. J.; MICHEL, J. P. Sarcopenia: A useful paradigm for physical frailty. **European Geriatric Medicine**, v. 4, p. 102-105, 2013.

DEAN, D. G.; SULLIVAN, K. M.; SOE, M. M. OpenEpi: Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health, Versão. [www.OpenEpi.com](http://www.OpenEpi.com), atualizado 06/04/2013. Disponível em: [https://www.openepi.com/Menu/OE\\_Menu.htm](https://www.openepi.com/Menu/OE_Menu.htm)

DELEIDI, M.; JÄGGER, M.; RUBINO, G. Immune aging, dysmetabolism, and inflammation in neurological diseases. **Frontiers in Neuroscience**, v. 9, Art. 172, 2015.

DIZ, J. B. M.; LEOPOLDINO, A. A. O.; MOREIRA, B. S.; HENSCHKE, N.; DIAS, R. C.; PEREIRA, L. S. M.; OLIVEIRA, V. C. Prevalence of sarcopenia in older Brazilians: A systematic review and meta-analysis. **Geriatrics and Gerontology International**, v. 17, n. 1, p. 5-16, 2016.

EISENHUBER, E.; SCHIMA, W.; SCHÖBER, E.; POKIESER, P.; STADLER, A.; SCHARITZER, M.; OSCHATZ, E. Videofluoroscopic assessment of patients with dysphagia: Pharyngeal retention is a predictive factor for aspiration. **American Journal of Roentgenology**, v. 178, p. 393-398, 2002.

ENGUÍDANOS, R. A. A.; NEILA, J. M. C.; BLÁZQUEZ, S. G.; FONSECA, R. G.; MONGIL, R. L.; TRIGO, J. A. L.; BURGUI, C. M.; CORDERO, P. R. Envejecimiento Nutrición. **Intervención Nutricional en el Paciente con Disfagia**. Sociedad Española de Geriatria y Gerontología. 2014, 110p.

FURKIM, A. M.; NUNES, M. C. A.; DUARTE, S. T.; SAMPAIO, R. S.; SORIA, F. S.; BUENO, M. M.; WOLFF, G. S.; SILVEIRA, F. R. **Evaluación clínica de las disfagias orofaríngeas**. In: SUSANIBAR, F.; MARCHESAN, I.; PARRA, D.; DIOSES, A. (Org). Tratado de evaluación de motricidad orofacial y áreas afines. 1ª ed. Madri: EOS, p. 233-246, 2014a.

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: EOS, p. 225-231, 2014b.

GODALA, M.; MATEREK-KUŚMIERKIEWICZ, I.; MOCZULSKI, D.; RUTKOWSKI, M.; SZATKO, F.; GASZYŃSKA, E.; TOKARSKI, S.; KOWALSKI, J. The risk of plasma vitamin A, C, E and D deficiency in patients with metabolic syndrome: A case-control study. **Advances in Clinical and Experimental Medicine**, v. 26, n. 4, p. 581-586, 2017.

GOLDBERG, L. S.; ALTMAN, K. W. The role of gastrostomy tube placement in advanced dementia with dysphagia: A critical review. **Clinical Interventions in Aging**, v. 9, p. 1733-1739, 2014.

GRANGER, C. V.; HAMILTON, B. B.; KEITH, R. A.; ZIELEZNY, M.; SHERWIN, F. S. Advances in functional assessment for medical rehabilitation. **Topics in Geriatric Rehabilitation**, v. 1, n. 3, p. 54-79, 1986.



HATHAWAY, B.; VAEZI, A.; EGLOFF, A. M.; SMITH, L.; WASSERMAN-WINCKO, T.; JOHNSON, J. T. Frailty measurements and dysphagia in the outpatient setting. **Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology**, v. 123, n. 9, p. 629-635, 2014.

HOFFMANN, S.; HARMS, H.; ULM, L.; NABAVI, D. G.; MACKERT, B. M.; SCHMEHL, I.; JUNGEHULSING, G. J.; MONTANER, J.; BUSTAMANTE, A.; HERMANS, M.; HAMILTON, F.; GÖHLER, J.; 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**, v. 37, n. 12, p. 3671-3682, 2017.

HOMEM, S. G.; MOREIRA, E. A. M.; da SILVA, A. F.; BARNI, G. C.; da ROSA, J. S.; OLIVEIRA, D. L.; TOMIO, C.; de FREITAS, M. B.; PORTARI, G. V.; FURKIM, A. M.; MORENO, Y. M. F.; FRÖDE, 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**, v. 38, p. 211-217, 2020.

HOU, Y. C.; WANG, C. J.; CHAO, Y. J.; CHEN, H. Y.; WANG, H. C.; TUNG, H. L.; LIN, J. T.; SHAN, Y. S. Elevated serum interleukin-8 level correlates with cancer-related cachexia and sarcopenia: An indicator for pancreatic cancer outcomes. **Journal of Clinical Medicine**, v.7, n. 12, p. 502, PMC6306800, 2018.

HU, Y.; CAO, C.; QIN, X. Y.; YU, Y.; YUAN, J.; ZHAO, Y.; CHENG, Y. Increased peripheral blood inflammatory cytokine levels in amyotrophic lateral sclerosis: a meta-analysis study. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, art. 9094, 2017.

IIDA, T.; TOHARA, H.; WADA, S.; NAKANE, A.; SANPEI, R.; UEDA, K. Aging decreases the strength of suprahyoid muscles involved in swallowing movements. **Tohoku Journal of Experimental Medicine**, v. 231, n. 3, p. 223-228, 2013.

INOUE, S. K.; STUDENSKI, S.; TINETTI, M. E.; KUCHEL, G. A. Geriatric syndromes: clinical, research and policy implications of a core geriatric concept. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 55, n. 5, p. 780-791, 2007.

IOM. INSTITUTE OF MEDICINE (US). **Vitamin C**. In: Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids. Washington (DC): National Academies Press (US); 2000. <http://www.nap.edu/catalog/9810.html>.

JAFARNEJAD, S.; BOCCARDI, V.; HOSSEINI, B.; TAGHIZADEH, M.; HAMEDIFARD, Z. A meta-analysis of randomized control trials: The impact of vitamin C supplementation on serum CRP and serum hs-CRP concentrations. **Current Pharmaceutical Design**, v. 24, p. 3520-3528, 2018.

JANG, B. Y.; BU, S. Y. Total energy intake according to the level of skeletal muscle mass in Korean adults aged 30 years and older: an analysis of the Korean National Health and Nutrition Examination Surveys (KNHANES) 2008-2011. **Nutrition Research and Practice**, v. 12, p. 222-232, 2018.

JAWORSKA-WILCZYNSKA, M.; MAGALSKA, A.; PIWOCKA, K.; SZYMANSKI, P.; KUSMIERCZYK, M.; WASIK, M.; HRYNIEWIECKI, T. Low interleukin-8 level predicts the occurrence of the postpericardiotomy syndrome. **PLoS ONE**, v. 9, n. 10, art. e108822.

2014.

JIN, W. J.; XU, J. M.; XU, W. L.; GU, D. H.; LI, P. W. Diagnostic value of interleukin-8 in colorectal cancer: A case-control study and meta-analysis. **World Journal of Gastroenterology**, v. 20, n. 43, p. 16334-16342, 2014.

JOUNDI, R. A.; MARTINO, R.; SAPOSNIK, G.; GIANNAKEAS, V.; FANG, J.; KAPRAL, M. K. Predictors and outcomes of dysphagia screening after acute ischemic stroke. **Stroke**, v. 48, p. 900-906, 2017.

KALINKOVICH, A.; LIVSHITS, G. Sarcopenic obesity or obese sarcopenia: A cross talk between age-associated adipose tissue and skeletal muscle inflammation as a main mechanism of the pathogenesis. **Ageing Research Reviews**, v. 35, p. 200-221, 2016.

KIM, H.; SUH, Y. Changes in the dysphagia and nutritional status of patients with brain injury. **Journal of Clinical Nursing**, v. 27, n. 7-8, p. :1581-1488, 2018.

KIM, S.; WON, C. W.; KIM, B. S.; CHOI, H. R.; MOON, M. Y. The association between the low muscle mass and osteoporosis in elderly Korean people. **Journal of Korean Medical Science**, v. 29, p. 995-1000, 2014.

KUTNER, M. H.; NACHTSHEIM, C. J.; NETER, J. Applied linear statistical models. Fifth edition. New York: McGraw Hill, Companies, Inc., 2005, pp.1.385.

LOGEMANN, J. A. **A manual for videofluoroscopic evaluation of swallowing**. 2<sup>a</sup> ed. Austin, TX: Pro-Ed, 1993. 174p.

MACBETH, G.; RAZUMIEJCZYK, E.; LEDESMA, R. D. Cliff's Delta Calculator: A non-parametric effect size program for two groups of observations. **Universitas Psychologica**, v. 10, n. 2, p. 545-555, 2011.

MAEDA, K.; AKAGI, J. Decreased tongue pressure is associated with sarcopenia and sarcopenic dysphagia in the elderly. **Dysphagia**, v. 30, p. 80-87, 2015.

MAEDA, K.; AKAGI, J. Sarcopenia is an independent risk factor of dysphagia in hospitalized older people. **Geriatrics & Gerontology International**, v. 16, p. 515-521, 2016.

MAEDA, K.; TAKAKI, M.; AKAGI, J. Decreased skeletal muscle mass and risk factors of sarcopenic Dysphagia: A prospective observational cohort study. **Journals of Gerontology: Medical Sciences**, v. 72, n. 9, p. 1290-1294, 2016.

MARTIN-HARRIS, B.; BRODSKY, M. B.; MICHEL, Y.; LEE, F. S.; WALTERS, B. Delayed initiation of the pharyngeal swallow: Normal variability in adult swallows. **Journal of Speech, Language, and Hearing Research**, v. 50, n. 3, p. 585-594, 2007.

MARTIN-HARRIS, B. Clinical implications of respiratory-swallowing interactions. **Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery**, v. 16, n. 3, p. 194-199, 2008.

MARZETTI, E.; PICCA, A.; MARINI, F.; BIANCOLILLO, A.; COELHO-JÚNIOR, H. J.; GERVASONI, J.; BOSSOLA, M.; CESARI, M.; ONDER, G.; LANDI, F.; BERNABEI, R.; CALVANI, R. Inflammatory signatures in older persons with physical frailty and sarcopenia:

The frailty “cytokinome” at its core. **Experimental Gerontology**, v. 122, p. 129-138, 2019.

MATSUO, K.; PALMER, J. B. Anatomy and physiology of feeding and swallowing - normal and abnormal. **Physical Medicine & Rehabilitation Clinics of North America**, v. 19, n.4, p. 691-707, 2008.

MEDEIROS, M. S.; SCHUMACHER-SCHUH, A.; CARDOSO, A. M.; BOCHI, G. V.; BALDISSARELLI, J.; KEGLER, A.; SANTANA, D.; CHAVES, C. M.; SCHETINGER, M. R.; MORESCO, R. N.; RIEDER, C. R.; FIGHERA, M. R. Iron and oxidative stress in Parkinson’s disease: An observational study of injury biomarkers. **PLoS ONE**, v. 11, n. 1, art. e0146129, 2016.

MENDES, A. E.; NASCIMENTO, L.; MANSUR, L. L.; CALLEGARO, D.; JACOB FILHO, W. Tongue forces and handgrip strength in normal individuals: Association with swallowing. **Clinics**, v. 70, n. 1, p. 41-45, 2015.

MORETTI, M.; FRAGA, D. B.; RODRIGUES, A. L. S. Preventive and therapeutic potential of ascorbic acid in neurodegenerative diseases. **CNS Neuroscience & Therapeutics**, v. 23, p.921-929, 2017.

MORLEY, J. E.; VELLAS, B.; van KAN, A.; ANKER, S. D.; BAUER, J. M.; BERNABEI, R.; CESARI, M.; CHUMLEA, W. C.; DOEHNER, W.; EVANS, J.; FRIED, L. P.; GURALNIK, J. M.; KATZ, P. R.; MALMSTROM, T. K.; McCARTER, R. J.; ROBLEDO, L. M. G.; ROCKWOOD, K.; HAEHLING, S.; VANDEWOUDE, M. F.; WALSTON, J. Frailty consensus: A call to action. **Journal of the American Medical Directors Association**, v. 14, n. 6, p. 392-397, 2013.

MUR, A. Z.; ARIÑO, C. P.; CONTRERAS, A. I. G.; CATEVILLA, A. Z.; ROLDÁN, E. C.; GRAU, J. S. Importancia de La detección de la disfagia en pacientes geriátricos. **Medicina de Familia- Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMergen)**, v. 44, p. 168-173, 2017.

MURAKAMI, K.; HIRANO, H.; WATANABE, Y.; EDAHIRO, A.; OHARA, Y.; YOSHIDA, H.; KIM, H.; TAKAGI, D.; HIRONAKA, S. Relationship between swallowing function and the skeletal muscle mass of older adults requiring long-term care. **Geriatrics & Gerontology International**, v. 15, p. 1185-1192, 2015.

MURRAY, J.; SCHOLTEN, I.; DOELTGEN, S. Factors contributing to hydration, fluid intake and health status of inpatients with and without dysphagia post stroke. **Dysphagia**, v. 33, n. 35, p. 670-683, 2018.

NATIONAL DYSPHAGIA DIET TASK FORCE. **National Dysphagia Diet: Standardization for Optimal Care**. Chicago, Illinois: American Dietetic Association, 2002, 47p.

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

OLIVEIRA B. F.; COSTA D. C.; NOGUEIRA-MACHADO J.; CHAVES MM.  $\beta$ -carotene,  $\alpha$ -tocopherol and ascorbic acid: differential profile of antioxidant, inflammatory status and

regulation of gene expression in human mononuclear cells of diabetic donors. **Diabetes/Metabolism Research and Reviews**, v. 29, n. 8, p. 636-645, 2013.

OLIVEIRA, M. M. G.; TERUEL, S. L.; LIMA, J. L.; BERGAMASCO, C. M.; AQUINO, R. C. Terapia nutricional em disfagia: A importância do acompanhamento nutricional. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**, v. 6, n. 16, p. 71-76, 2008.

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

ONO, L. M.; SCHNEIDER, I. J. C.; CONFORTIN, S. C.; d'ORSI, E. Paid work and physical activity preserve functional capacity in elderly people: EpiFloripa Study. **Gerontology & Geriatric Medicine**, v. 1, p. 1-8, 2015.

O'ROURKE, F.; VICKERS, K.; UPTON, C.; CHAN, D. Swallowing and oropharyngeal dysphagia. **Clinical Medicine**, v. 14, n. 2, p. 196-199, 2014.

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**, v. 18, p. 576-582, 2017.

OTT, A.; VERONESE, N.; DAMULEVICIENE, G.; KASIUKIEWICZ, A.; TSIANTOULI, E. Oral health and dysphagia in the older population: Report of the 2<sup>nd</sup> EICA-ESSD-EUGMS train the trainers course. **European Geriatric Medicine**, v. 8, p. 191-195, 2017.

PATINO-HERNANDEZ, D.; BORDA, M. G.; SANABRIA, L. C. V.; CHAVARRO-CARVAJAL, D. A.; CANO-GUTIÉRREZ, C. A. Disfagia sarcopénica. **Revista Colombiana de Gastroenterología**, v. 31, n. 4, p. 418-423, 2016.

PEARSON, T. A.; MENSAH, G. A.; ALEXANDER, R. W.; ANDERSON, J. L.; CANNON, R. O.; CRIQUI, M.; FADL, Y. Y.; FORTMANN, S. P.; HONG, Y.; MYERS, G. L.; RIFAI, N.; SMITH JR, S. C.; TAUBERT, K.; TRACY, R. P.; VINICOR, F. AHA/CDC Scientific Statement. Markers of inflammation and cardiovascular disease. Application to clinical and public health practice. A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. **Circulation**, v. 107, p. 499-511, 2003.

PICCA, A.; LEZZA, A. M. S.; LEEUWENBURGH, C.; PESCE, V.; CALVANI, R.; BOSSOLA, M.; MANES-GRAVINA, E.; LANDI, F.; BERNABEI, R.; MARZETTI, E. Circulating mitochondrial DNA at the crossroads of mitochondrial dysfunction and inflammation during aging and muscle wasting disorders. **Rejuvenation Research**, v. 21, n. 4, p. 350-359, 2018.

PINTI, M.; CEVENINI, E.; NASI, M.; DE BIASI, S.; SALVIOLI, S.; MONTI, D.; BENATTI, S.; GIBELLINI, L.; COTICHINI, R.; STAZI, M. A.; TRENTI, T.; FRANCESCHI, C.; COSSARIZZA, A. Circulating mitochondrial DNA increases with age and is a familiar trait: Implications for "inflamm-aging. **European Journal of Immunology**, v. 44, p. 1552-1562, 2014.

PUZIANOWSKA-KUZNICKA, M.; OWCZARZ, M.; WIECZOROWSKA-TOBIS, K.; NADROWSKI, P.; CHUDEK, J.; SLUSARCZYK, P.; SKALSKA, A.; FRANEK, E.;

MOSSAKOWSKA, M. Interleukin-6 and C-reactive protein, successful aging, and mortality: the PolSenior Study. **Immunity & Aging**, v. 13, n.21, p. 1-12, 2016.

QIN, X. Y.; ZHANG, S. P.; CAO, C.; LOH, Y. P.; CHENG, Y. Aberrations in peripheral inflammatory cytokine levels in Parkinson disease. **JAMA Neurology**, v. 76, n. 11, p. 1316-1324, 2016.

RACGP. Royal Australian College of General Practitioners. **Medical care of older persons residential aged care facilities**. 4<sup>th</sup> edition. Australian: The Royal Australian College of General Practitioners, 2006. 104p.

RAMOS, R. M. L.; ARMÁN, J. A.; GALEANO, N. A.; HERNÁNDEZ, A. M.; GÓMEZ, J. M. G.; MOLINERO, J. G. Absorciometría con rayos X de doble energía. Fundamentos, metodología y aplicaciones clínicas. **Radiología**, v. 54, n. 5, p. 410-423, 2012.

RIBERTO, M.; MIYAZAKI, M. H.; JUCÁ, S. S. H.; SAKAMOTO, H.; PINTO, P. P. N.; BATTISTELLA, L. R. Validação da versão brasileira da Medida de Independência Funcional. **Acta Fisiátrica**, v. 11, n. 2, p. 72-76, 2004.

RINALDI, P.; POLIDORI, M. C.; METASTASIO, A.; MARIANI, E.; MATTIOLI, P.; CHERUBINI, A.; CATANI, M.; CECCHETTI, R.; SENIN, U.; MECOCCI, P. Plasma antioxidants are similarly depleted in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. **Neurobiology of Aging**, v. 24, n. 7, p. 915-919, 2003.

RITZEL, R. M.; LAI, Y. L.; CRAPSER, J. D.; PATEL, A. R.; SCHRECENGOST, A.; GRENIER, J. M.; MANCINI, N. S.; PATRIZZ, A.; JELLISON, E. R.; MORALES-SCHEIHING, D.; VENNA, V. R.; KOFLER, J. K.; LIU, F.; VERMA, R.; MCCULLOUGH, L. D. Aging alters the immunological response to ischemic stroke. **Acta Neuropathologica**, v. 136, p. 89-110, 2018.

ROFES, L.; ARREOLA, V.; ROMEA, M.; PALOMERA, E.; ALMIRRAL, J.; CABRÉ, M.; SERRA-PRAT, M.; CLAVÉ, P. Pathophysiology of oropharyngeal dysphagia in the frail elderly. **Neurogastroenterology & Motility**, v. 22, p. 851-859, 2010.

ROFES, L.; MURIANA, D.; PALOMERAS, E.; VILARDELL, N.; PALOMERA, E.; ALVAREZ-BERDUGO, D.; CASADO, V.; CLAVÉ, P. Prevalence, risk factors and complications of oropharyngeal dysphagia in stroke patients: A cohort study. **Neurogastroenterology & Motility**, v. 30, n. 8, art. e13338, 2018.

ROMANO, J.; KROMREY, J. D.; CORAGGIO, J.; SKOWRONEK, J.; DEVINE, L. Exploring methods for evaluating group differences on the NSSE and other surveys: Are the t-test and Cohen's d indices the most appropriate choices? Annual meeting of the Southern Association of Institutional Research, October, 14-17, 2006, Arlington, Virginia, USA, 51p.

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

RUSSO, R. C.; GARCIA, C. C.; TEIXEIRA, M. M.; AMARAL, F. A. The CXCL8/IL-8 chemokine family and its receptors in inflammatory diseases. **Expert Review of Clinical Immunology**, v. 10, n. 5, p. 593-619, 2014.

SAGAWA, K.; KIKUTANI, T.; TAMURA, F.; YOSHIDA, M. Factors related to skeletal muscle mass in the frail elderly. **Odontology**, v. 105, p. 91-95, 2017.

SAKAI, K.; NAKAYAMA, E.; TOHARA, H.; TAKAHASHI, O.; OHNISHI, S.; TSUZUKI, H.; HAYATA, M.; TAKEHISA, T.; TAKEHISA, Y.; UEDA, K. Diagnostic accuracy of lip force and tongue strength for sarcopenic dysphagia in older inpatients: A cross-sectional observational study. **Clinical Nutrition**, v. 38, n. 1, p. 303-309, 2019.

SÁNCHEZ-MORENO, C.; JIMÉNEZ-ESCRIG, A.; MARTÍN, A. Stroke: Roles of B vitamins, homocysteine and antioxidants. **Nutrition Research Reviews**, v. 22, p. 49-67, 2009.

SHIOZU, H.; HIGASHIJIMA, M.; KOGA, T. Association of sarcopenia with swallowing problems, related to nutrition and activities of daily living of elderly individuals. **Journal of Physical Therapy Science**, v. 27, p. 393-396, 2015.

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**, v. 29, n. 6, p. 495-499, 2000.

STAFF, D.; SHAKER, R. Aging in the gastrointestinal tract. **Disease-a-Month**, v. 47, n. 3, p. 72-101, 2001.

STENHOLM, S.; HARRIS, T. B.; RANTANEN, T.; VISSER, M.; KRITCHEVS, K. Y. S. B.; FERRUCCI, L. Sarcopenic obesity - definition, etiology and consequences. **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**, v. 11, n. 6, p. 693-700, 2008.

SU, C.; ZHAO, K.; XIA, H.; XU, Y. Peripheral inflammatory biomarkers in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. **Psychogeriatrics**, v. 19, n. 4, p. 300-309, 2019.

SUN, Y.; PHAM, A. N.; WAITE, D. The effect of vitamin C and iron on dopamine-mediated free radical generation: Implications to Parkinson's disease. **Dalton Transactions**, v. 47, n. 12, p. 4059-4069, 2018.

SUN, J.; SU, J.; XIE, Y.; YIN, M. T.; HUANG, Y.; XU, L.; ZHOU, Q.; ZHU, B. Plasma IL-6/IL-10 ratio and HBDH level predict the severity and the risk of death in AIDS patients with *Pneumocystis pneumonia*. **Journal of Immunology Research**, art. 1583951, 2016.

SURA, L.; MADHAVAN, A.; CARNABY, G.; CRARY, M. A. Dysphagia in the elderly: Management and nutritional considerations. **Clinical Interventions in Aging**, v. 7, p. 287-298, 2012.

TAKAGI, D.; HIRANO, H.; WATANABE, Y.; EDAHIRO, A.; OHARA, Y.; YOSHIDA, H.; KIM, H.; MURAKAMI, K.; HIRONAKA, S. Relationship between skeletal muscle mass and swallowing function in patients with Alzheimer's disease. **Geriatrics and Gerontology International**, v. 17, p. 402-409, 2017.

TAKAHASHI, K.; GROHER, M. E.; MICHII, K. Methodology for detecting swallowing sounds. **Dysphagia**, v. 9, n. 1, p. 54-62, 1994.

TAKAHASHI, M.; MAEDA, K.; WAKABAYASHI, H. Prevalence of sarcopenia and association with oral health-related quality of life and oral health status in older dental clinic outpatients. **Geriatrics and Gerontology International**, v. 18, n. 6, p. 915-921, 2018.

van der MAAREL-WIERINK, C. D.; VANOBBERGEN, J. N. O.; BRONKHORST, E. M.; SCHOLS, J. M. G. A.; BAAT C. Meta-analysis of Dysphagia and aspiration pneumonia in frail elders. **Journal of Dental Research**, v. 90, p. 1398-1404, 2011.

VÁSQUEZ, E.; BATSIS, J. A.; GERMAIN, C. M.; SHAW, B. A. Impact of obesity and physical activity on functional outcomes in the elderly: Data from NHANES 2005-2010. **Journal of Aging and Health**, v. 26, n. 6, p. 1032-1046, 2014.

VIEIRA, J. D. Laringe: Falsas cordas vocais e as cordas vocais verdadeiras. **Arquivos Catarinenses de Medicina**, v. 32, n.1, p. 59-65, 2003.

VLAHOPOULOS, S.; BOLDOGH, I.; CASOLA, A.; BRASIER, A. R. Nuclear Factor-kB–dependent induction of interleukin-8 gene expression by tumor necrosis factor  $\alpha$ : Evidence for an antioxidant sensitive activating pathway distinct from nuclear translocation. **Blood**, v. 94, n. 6, p. 1878-1889, 1999.

WAKABAYASHI, H. Presbyphagia and sarcopenic dysphagia: Association between aging, sarcopenia, and deglutition disorders. **The Journal of Frailty & Aging**, v. 3, n. 2, p. 97-103, 2014.

WAKABAYASHI, H.; TAKAHASHI, R.; WATANABE, N.; ORITSU, H.; SHIMIZU, Y. Prevalence of skeletal muscle mass loss and its association with swallowing function after cardiovascular surgery. **Nutrition**, v. 38, p. 70-73, 2017.

WEBER, D.; STUETZ, W.; TOUSSAINT, O.; DEBACQ-CHAINIAUX, F.; DOLLÉ, M. E. T.; JANSEN, E.; GONOS, E. S.; FRANCESCHI, C.; SIKORA, E.; HERVONEN, A.; BREUSING, N.; SINDLINGER, T.; MORENO-VILLANUEVA, M.; BÜRKLE, A.; GRUNE, T. Associations between specific redox biomarkers and age in a large European cohort: the MARK-AGE Project. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2017, art. 1401452, 2017.

WELCH, A. A. The 5<sup>th</sup> International Symposium of the Nutrition Society. Nutritional influences on age-related skeletal muscle loss. **Proceedings of the Nutrition Society**, v. 73, p. 16-33, 2014.

WELCH, A. A.; JENNINGS, A.; KELAIDITI, E.; SKINNER, J.; STEVES, C. J. Cross-sectional associations between dietary antioxidant vitamins C, E, and carotenoids intakes and sarcopenic indices in women aged 18-79 years. **Calcified Tissue International**, v. 106, p. 331-342, 2020.

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**, v. 102, p. 287-295, 2018.

WILMSKOETTER, J.; SIMPSON, A. N.; LOGAN, S. L.; SIMPSON, K. N.; BONILHA, H.

S. Impact of gastrostomy feeding tube placement on the 1-year trajectory of care in patients after stroke. **Nutrition in Clinical Practice**, v. 3, n, 4, p. 553-566, 2018.

WILSON, D.; JACKSON, T.; SAPEY, E.; LORD, J. M. Frailty and sarcopenia: The potential role of an aged immune system. **Ageing Research Reviews**, v.36, p. 1-10, 2017.

WIRTH, R.; DZIEWAS, R.; BECK, A. M.; CLAVÉ, P.; HAMDREY, 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**, v.11, p. 189-208, 2016a.

WIRTH, R.; STREICHER, M.; SMOLINER, C.; KOLB, C.; HIESMAYR, M.; THIEM, U.; SIEBER, C. C.; VOLKERT, D. The impact of weight loss and low BMI on mortality of nursing home residents - Results from the nutrition Day in nursing homes. **Clinical Nutrition**, v. 35, p. 900-906, 2016b.

WIRTH, R.; POURHASSAN, M.; STREICHER, M.; HIESMAYR, M.; SCHINDLER, K.; SIEBER, C. C.; VOLKERT, D. The impact of Dysphagia on mortality of nursing home residents: Results from the nutrition Day Project. **JAMDA The Journal of Post-Acute and Long-Term Care Medicine**, v.19, n. 9, p. 775-778, 2018.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Body mass index classification**. 2006. Disponível em [http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro\\_3.html](http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html). Acesso em: 01 dez 2016.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Expert committee on physical status: the use and interpretation of anthropometry**. Geneva, 1995. (WHO - Technical Report Series), n. 894. 252p.

WULANSARI, N.; KIM, E. H.; SULISTIO, Y. A.; RHEE, Y. H.; SONG, J. J.; LEE, S. H. Vitamin C-induced epigenetic modifications in donor NSCs establish midbrain marker expressions critical for cell-based therapy in Parkinson's disease. **Stem Cell Reports**, v. 9, n. 4, p. 1192-1206, 2017.

YOSHIMURA, Y.; WAKABAYASHI, H.; BISE, T.; TANOUE, M. Prevalence of sarcopenia and its association with activities of daily living and Dysphagia in convalescent rehabilitation ward inpatients. **Clinical Nutrition**, v. S0261-5614, n. 17, p. 31341-31349, 2018.

YOUNG, J. I.; ZÜCHNER, S.; WANG, G. Regulation of the epigenome by vitamin C. **Annual Review of Nutrition**, v. 35, p. 545-564, 2015.

ZANCAN, M.; LUCHESI, K.F.; MITUUTI, C.T.; FURKIM, A.M. Locais de início da fase faríngea da deglutição: Meta-análise. **CoDas**, v. 29, n. 2, e20160067.



## APENDICE 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 sujeitos 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 as pesquisadoras: Diane pelo telefone (48-88343012), Suellen (48-99945438), Alice Freitas da Silva (48-998352739) e Gabriela Cristófoli Barni (48-991946243). 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 em qualquer prejuízo.

Florianópolis, \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_.

\_\_\_\_\_  
Assinatura do participante

\_\_\_\_\_  
Assinatura da pesquisadora

### **DECLARAÇÃO DE ASSENTIMENTO DE PARTICIPAÇÃO DO SUJEITO**

Eu, \_\_\_\_\_, RG \_\_\_\_\_, CPF \_\_\_\_\_ abaixo assinado, responsável pelo paciente \_\_\_\_\_ concordo em que o mesmo participe do presente estudo como sujeito. 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: \_\_\_\_\_

APENDICE B - Protocolo de Coleta de Dados

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 ( )

**Medida de Independência Funcional:** \_\_\_\_\_ pontos.

Medicamentos atuais: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Alcoolismo: sim ( ) Dose e tipo de bebida: \_\_\_\_\_ não ( )

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

**Avaliação Nutricional**

Peso: \_\_\_\_\_ kg Altura: \_\_\_\_\_ m IMC: \_\_\_\_\_ kg/m<sup>2</sup>

% Gordura corporal: \_\_\_\_\_ Massa magra: \_\_\_\_\_ kg Massa magra (%)

**Avaliação dos marcadores inflamatórios:**

IL1: \_\_\_\_\_ pg/mL IL6: \_\_\_\_\_ pg/mL IL8: \_\_\_\_\_ pg/mL IL10: \_\_\_\_\_ pg/mL IL12: \_\_\_\_\_ pg/mL

TNF- $\alpha$ : \_\_\_\_\_ pg/mL PCR: \_\_\_\_\_ md/dL MPO: \_\_\_\_\_ pg/mL NOx: \_\_\_\_\_ pg/mL

**Necessidades energéticas:** \_\_\_\_\_ kcal **Ingestão calórica:** \_\_\_\_\_ kcal

Proteínas: \_\_\_\_\_ g Carboidratos: \_\_\_\_\_ g Lipídios: \_\_\_\_\_ g

**Preferência por alguma consistência alimentar:** não ( ) sim ( ) \_\_\_\_\_

APÊNDICE C - Nota de Imprensa

## **DISFAGIA OROFARÍNGEA: A IMPORTÂNCIA DAS COMORBIDADES E DA DEFICIÊNCIA DE VITAMINA C**

Estudo desenvolvido no Programa de Pós-Graduação em Nutrição da Universidade Federal de Santa Catarina pelo Grupo de Estudos em Nutrição e Saúde (CNPq) mostrou que adultos e idosos com disfagia orofaríngea com maior número de comorbidades têm maior risco de não conseguir se alimentar via oral e precisar usar sonda nasogástrica; e que a deficiência de vitamina C aumenta o risco de perda de massa muscular e aumenta a inflamação.

As doenças que o indivíduo já apresenta, chamadas comorbidades, influenciam na sua recuperação de doenças, tempo de hospitalização, necessidade de uso de sonda para se alimentar e até no risco de mortalidade, conforme os estudos têm demonstrado. Atualmente a mídia tem apresentado esse tema relacionado à pandemia da Covid-19, em que aquelas pessoas que têm comorbidades apresentam as formas mais graves da doença e maiores risco de hospitalização e de mortalidade.

Outro dado interessante deste estudo é que a deficiência de vitamina C se relacionou com a perda de massa muscular, chamada sarcopenia. A sarcopenia pode acontecer com o envelhecimento ou com a presença de doenças, e pode fazer com que o indivíduo tenha dificuldades de se locomover e realizar as atividades de vida diárias, porque está relacionada à diminuição da capacidade funcional. Além disso, a deficiência de vitamina C fez com que houvesse um aumento da inflamação, o que pode piorar os danos à saúde das pessoas que já estão com disfagia orofaríngea.

Este estudo gerou a tese de doutorado da nutricionista Alice Freitas da Silva, defendida em outubro de 2020, sob orientação da professora Dra. Emilia Addison Machado Moreira. O estudo recebeu apoio financeiro do Programa de Pós-graduação em Nutrição da UFSC, e da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), e do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, ambos por meio de concessão de bolsa de estudo de doutorado e de produtividade, respectivamente.

*Para informações adicionais:*

*Alice Freitas da Silva, [alicefreitasdasilva@gmail.com](mailto:alicefreitasdasilva@gmail.com)*

*Emilia Addison Machado Moreira, [emilia.moreira@ufsc.br](mailto:emilia.moreira@ufsc.br)*

## APÊNDICE C – Artigo publicado – Etapa I

Clinical Nutrition ESPEN 38 (2020) 218–222



Contents lists available at ScienceDirect

Clinical Nutrition ESPEN

journal homepage: <http://www.clinicalnutritionespen.com>

Original article

## Relationships between high comorbidity index and nutritional parameters in patients with Oropharyngeal Dysphagia



Alice Freitas da Silva<sup>a</sup>, Emilia Addison Machado Moreira<sup>a, \*</sup>, Gabriela Cristofoli Barni<sup>a</sup>,  
 Vilma Simões Pereira Panza<sup>a</sup>, Ana Maria Furkim<sup>b</sup>, Yara Maria Franco Moreno<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Postgraduate Program in Nutrition, Federal University of Santa Catarina, Brazil

<sup>b</sup> Department of Speech Language Pathology and Audiology, Federal University of Santa Catarina, Brazil

<sup>c</sup> Department of Nutrition, Postgraduate Program in Nutrition, Federal University of Santa Catarina, Brazil

### ARTICLE INFO

**Article history:**  
 Received 15 October 2019  
 Accepted 14 April 2020

**Keywords:**  
 Swallowing disorders  
 Multimorbidity  
 Nutritional status  
 Nutritional support  
 Mortality

### SUMMARY

**Background & aims:** Oropharyngeal dysphagia (OD) and comorbidities can exert an influence on nutritional status and contribute to mortality. The aim of the present study was to examine relationships between high Charlson Comorbidity Index (CCI) scores and OD outcomes, including OD severity, feeding route, nutritional status and one-year mortality rate in adults and elderly individuals.

**Methods:** A longitudinal study, whose the final sample comprised 110 patients with OD and 75 of whom were evaluated for one-year mortality outcome. Swallowing (videofluoroscopy), nutritional status [body mass index (BMI)], CCI, type of feeding route, medications and hospitalization were evaluated. Multinomial logistic regression was performed to calculate the unadjusted and adjusted odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (95%CI).

**Results:** Overall sample of the study were adults and elders with a median age (years) of 61.3 [interquartile range (IQR): 58.4–64.2]. The median CCI was 2.3 (IQR: 2.1–2.6) and the mortality rate was 10.8%. Hospitalization was significantly associated with underweight ( $p = 0.013$ ) and number of medications ( $p = 0.023$ ). After adjustment, sex/age and n°-Medications/Hospitalization (n°-M/H), CCI  $\geq 3$  was associated with nasogastric tube feeding (OR 4.57, 95%CI 1.59–13.1 and OR 3.39, 95%CI 1.21–9.51 respectively) and swallowing performance (OR 0.73, 95%CI 0.59–0.90 and OR 0.74, 95%CI 0.61–0.90 respectively).

**Conclusions:** A high CCI was associated with OD severity and feeding route, but not with nutritional status or mortality.

© 2020 European Society for Clinical Nutrition and Metabolism. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

## ANEXOS

## ANEXO A - Parecer Consubstanciado do CEP.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
SANTA CATARINA - UFSC



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DA EMENDA**

**Título da Pesquisa:** Deglutição e suas Implicações no estado nutricional e marcadores Inflamatórios

**Pesquisador:** Emília Addison Machado Moreira

**Área Temática:**

**Versão:** 6

**CAAE:** 24862813.8.0000.0121

**Instituição Proponente:** Universidade Federal de Santa Catarina

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 1.811.209

**Apresentação do Projeto:**

Trata a presente tramitação de emenda interposta pela pesquisadora responsável solicitando (a) de novos alunos do Programa de Pós-graduação em Nutrição, que também terão participação na pesquisa (Gabriela Cristofoli Bami, Alice Freitas da Silva, Malara Brusco de Freitas e Camilla Tomio); (b) extensão de prazo até dezembro de 2018, devido às dificuldades em atingir o tamanho esperado da amostra e à inclusão das novas alunas e (c) permissão para recrutar os participantes controle (sem doença) pelas redes sociais.

Para mais informações sobre o projeto original v. parecer nro. 1.227.825.

**Objetivo da Pesquisa:**

V. parecer nro. 1.227.825.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

V. parecer nro. 1.227.825.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

V. parecer nro. 1.227.825.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

V. parecer nro. 1.227.825.

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: FLORIANÓPOLIS  
 Telefone: (48)3721-6094 E-mail: cep.proposeq@contato.ufsc.br

## ANEXO A - Parecer Consubstanciado do CEP.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
SANTA CATARINA - UFSC



Continuação do Parecer: 1.811.208

**Recomendações:**

V. parecer nro. 1.227.825.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Todas as solicitações são pertinentes e adequadamente justificadas. O novo TCLE apresentado está muito claro e informativo, e essencialmente contempla todas as exigências da resolução 466/12.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PE_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_783240 E3.pdf	20/10/2016 13:37:03		Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	Adendo_2016.pdf	11/10/2016 16:08:47	Diane de Lima Oliveira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_Diane.pdf	07/10/2016 23:48:50	Diane de Lima Oliveira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Assência	TCLE_2016.pdf	07/10/2016 23:14:27	Diane de Lima Oliveira	Aceito
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

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Aprovação da CONEP:**

Não

FLORIANOPOLIS, 07 de Novembro de 2016

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)3721-8094 E-mail: cep.propos@contato.ufsc.br



## ANEXO B - Classificação de Estado Nutricional Conforme o Índice de Massa Corporal.

<b>Classificação</b>	<b>Ponto de corte (kg/m<sup>2</sup>)</b>
Baixo peso	< 18,50
Magreza grave	< 16,00
Magreza moderada	16,00 - 16,99
Magreza leve	17,00 - 18,49
Normal	18,50 - 24,99
Sobrepeso	≥ 25,00
Pré-obeso	25,00 - 29,99
Obeso	≥ 30,00
Obesidade classe I	30,00 - 34,99
Obesidade classe II	35,00 - 39,99
Obesidade classe III	≥ 40,00

Fonte: WHO, 2006.

## ANEXO C - Cálculo do Peso Estimado para Adultos e Idosos de Acordo com a Altura do Joelho (AJ) e a Circunferência do Braço (CB).

<b>Peso</b>	<b>Adultos ≥ 19 a &lt; 60 anos de idade</b>	<b>Idosos ≥ 60 anos de idade</b>
1	$(AJ \times 1,19) + (CB \times 3,21) - 86,82$	$(AJ \times 1,10) + (CB \times 3,07) - 75,81$
2	$(AJ \times 1,09) + (CB \times 3,14) - 83,72$	$(AJ \times 0,44) + (CB \times 2,86) - 39,21$
3	$(AJ \times 1,01) + (CB \times 2,81) - 60,04$	$(AJ \times 1,09) + (CB \times 2,68) - 65,51$
4	$(AJ \times 1,24) + (CB \times 2,97) - 82,48$	$(AJ \times 1,50) + (CB \times 2,58) - 84,22$

Legenda: 1. Branco/homem; 2. Negro/homem; 3. Branco/mulher; 4. Negro/mulher.  
Fonte: Chumlea *et al.*, 1988.

## ANEXO D - Cálculo da Altura Estimada e Acordo com a Altura do Joelho (AJ).

<b>Altura</b>	<b>Adultos ≥ 19 a &lt; 60 anos de idade</b>	<b>Idosos ≥ 60 anos de idade</b>
1	$71,85 + (1,88 \times AJ)$	$64,19 + (2,04 \times AJ) - (0,04 \times \text{idade})$
2	$73,42 + (1,79 \times AJ)$	
3	$70,25 + (1,87 \times AJ) - (0,06 \times \text{idade})$	$84,88 + (1,83 \times AJ) - (0,24 \times \text{idade})$

Legenda: 1. Branco/homem; 2. Negro/homem; 3. Branco/mulher.  
Fonte: Chumlea, Guo e Steinbaugh, 1994.

## ANEXO E - Medida de Independência Funcional.

<b>Cuidados pessoais</b>		<b>Pontuação</b>
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		
<b>Controle de esfínteres</b>		
G. Controle da urina		
H. Controle das fezes		
<b>Mobilidade (transferência)</b>		
I. Transferência do leito, da cadeira, da cadeira de rodas		
J. Transferência ao vaso sanitário		
K. Transferência para a banheira ou chuveiro		
<b>Locomoção</b>		
L. Deambulação		
M. Escadas		
<b>Comunicação</b>		
N. Compreensão		
O. Expressão		
<b>Comportamento social</b>		
P. Interação social		
Q. Resolução de problemas		
R. Memória		
<b>Nível de Independência Funcional</b>		
N	<b>Independência</b>	SEM AJUDA
Í	7. Independência completa	
V	6. Independência modificada	COM AJUDA
E	<b>Dependência modificada</b>	
I	5. Supervisão	
S	4. Ajuda mínima (sujeito = 75%)	
	3. Ajuda moderada (sujeito = 50%)	
	<b>Dependência completa</b>	
	2. Ajuda máxima (sujeito = 25%)	
	1. Ajuda total (sujeito = 0%)	

Fonte: Granger *et al.* (1986).

## ANEXO F - 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:	1.2 TUMORES DE CABEÇA E PESCOÇO:
Tipo e localização da lesão: _____ Início dos sintomas: _____ Tempo de lesão: _____ Já fez fonoterapia: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim Tempo de estimulação: _____ Encaminhamento: _____	Tipo: _____ Extensão e Localização da lesão: _____ <input type="checkbox"/> Radioterapia <input type="checkbox"/> Quimioterapia Cirurgia: _____ Data: ____/____/____ Relatório Cirúrgico: _____
1.3 OUTRAS COMORBIDADES: <input type="checkbox"/> Hipertensão Arterial Sistêmica <input type="checkbox"/> Diabetes Mellitus <input type="checkbox"/> Cirrose <input type="checkbox"/> Insuficiência cardíaca congestiva <input type="checkbox"/> Infarto agudo do miocárdio <input type="checkbox"/> Tabagista <input type="checkbox"/> 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, 2008): _____ 2.5 VIA DE ALIMENTAÇÃO: <input type="checkbox"/> Oral <input type="checkbox"/> Parenteral <input type="checkbox"/> Sonda nasointestinal <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><b>3 CONSCIÊNCIA</b></p> <p>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</p> <p><input type="checkbox"/> Mais de 15 minutos</p>	<p><b>4 COGNITIVO</b></p> <p>4.1 HABILIDADES DE COMUNICAÇÃO</p> <p>4.1.1 Afasia: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim        Tipo: _____</p> <p>4.1.2 Disartria: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim        Tipo: _____</p> <p>4.1.3 Apraxia da Fala: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim</p> <p>4.1.4 Rancho Los Amigos (TCE)        ( ) 1 ( ) 2 ( ) 3 ( ) 4 ( ) 5        ( ) 6 ( ) 7 ( ) 8 ( ) Na</p>
<p><b>5 OBSERVAÇÃO NO REPOUSO</b></p> <p>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"/> Contigente <input type="checkbox"/> Não Contigente</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><b>6 DEGLUTIÇÃO ESPONTÂNEA</b></p> <p>6.1 SINAIS CLÍNICOS DE ASPIRAÇÃO:  <input type="checkbox"/> Tosse <input type="checkbox"/> Dispneia  <input type="checkbox"/> Voz “Molhada”</p> <p>6.2 SE TRAQUEOSTOMIZADO:  <i>Blue Dye Test:</i>  <input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo</p> <p>6.3 OXIMETRIA: _____</p> <p>6.4 AUSCULTA CERVICAL:  <input type="checkbox"/> Positiva <input type="checkbox"/> Negativa</p>

<p><b>7 AVALIAÇÃO ESTRUTURAL</b></p> <p>7.1 DENTIÇÃO</p> <p>7.1.1 Dentição: <input type="checkbox"/> completa <input type="checkbox"/> incompleta</p> <hr/> <p>7.1.2 Prótese: <input type="checkbox"/> total <input type="checkbox"/> parcial <input type="checkbox"/> inferior <input type="checkbox"/> superior <input type="checkbox"/> ndn</p> <p>7.1.3 Tipo de Mordida: <input type="checkbox"/> aberta <input type="checkbox"/> <i>overjet</i> <input type="checkbox"/> <i>overbite</i> <input type="checkbox"/> normal</p> <p>7.1.4 Oclusão: <input type="checkbox"/> classe I <input type="checkbox"/> classe II 1ª divisão <input type="checkbox"/> classe II 2ª divisão <input type="checkbox"/> classe III.</p> <p>7.1.5 Higiene Oral: <input type="checkbox"/> Bom estado geral <input type="checkbox"/> Regular estado geral <input type="checkbox"/> Pobre estado geral</p>	<p>7.2 SENSIBILIDADE</p> <p>7.2.1 Facial e Intraoral (toque = 1. diminuída; 2. exacerbada)</p> <p>a) Facial: <input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> alterada</p> <hr/> <p>b) Língua: <input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> alterada</p> <hr/> <p>7.3 REFLEXOS ORAIS</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><b>8 AVALIAÇÃO VOCAL</b></p> <p>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 /i/agudo: <input type="checkbox"/> incompetentes <input type="checkbox"/> competentes</p>
<p><b>9 AVALIAÇÃO FUNCIONAL DE ALIMENTOS</b></p> <p>Condições na avaliação e oferta da dieta:</p> <p>9.1 POSIÇÃO: <input type="checkbox"/> sentado 90° <input type="checkbox"/> sentado 45° Com adaptações: <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim Quais: _____</p> <p>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</p> <p>9.4 OBSERVAÇÃO DA ALIMENTAÇÃO DO PACIENTE</p> <p>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>

Fonte: adaptado de Furkim *et al.* (2014)a. NDN = nada digno de nota.