

ISSN 2764-1546 | Versão online

ISSN 2525-7374 | Versão impressa

Volume 37 | Número 2 | Suplemento 2

Diretrizes 2022

BRASPEN

JOURNAL



Brazilian Society of Parenteral
and Enteral Nutrition

Diretriz BRASPEN de Terapia Nutricional no Paciente com Doenças Neurodegenerativas

Juliana Tepedino Martins Alves, Thiago José Martins Gonçalves, Paulo Cesar Ribeiro, Christiane Lopes de Albuquerque,
Maria de Fatima Lago Alvite, Thaisa de Assis, Guilherme Teixeira de Araújo, Guilherme Duprat Ceniccola,
Anna Carolina Pompermayer Coradelli, Maria Carolina Gonçalves Dias, Liane Brescovici Nunes de Matos,
Paula Peixe-Machado, Irene de Pedro Netto Vartanian, Maria de Lourdes Teixeira da Silva,
Dan Linetzky Waitzberg, Clarissa Martins Saraiva Figueira Zambelli, Melina Gouveia Castro

Diretriz BRASPEN de Terapia Nutricional no Paciente com Doenças Neurodegenerativas

BRASPEN Guideline on Nutritional Therapy in Patients with Neurodegenerative Diseases

DOI: 10.37111/braspenj.diretrizNEURO2022

Juliana Tepedino Martins Alves¹
 Thiago José Martins Gonçalves²
 Paulo Cesar Ribeiro³
 Christiane Lopes de Albuquerque⁴
 Maria de Fatima Lago Alvite⁵
 Thaisa de Assis⁶
 Guilherme Teixeira de Araújo⁷
 Guilherme Duprat Ceniccola⁸
 Anna Carolina Pompermayer Coradelli⁹
 Maria Carolina Gonçalves Dias¹⁰
 Liane Brescovici Nunes de Matos¹¹
 Paula Peixe-Machado¹²
 Irene de Pedro Netto Vartanian¹³
 Maria de Lourdes Teixeira da Silva¹⁴
 Dan Linezky Waitzberg¹⁵
 Clarissa Martins Saraiva Figueira Zambelli¹⁶
 Melina Gouveia Castro¹⁷

Endereço para correspondência:

Juliana Tepedino Martins Alves
 Rua Abílio Soares, 233 – cj 144 – Paraíso
 – São Paulo, SP, Brasil – CEP 04005-000
 E-mail: juliana.nutep@gmail.com

INTRODUÇÃO

Os distúrbios neurológicos são a principal causa de incapacidade e a segunda principal causa de morte em todo o mundo. Nos últimos 30 anos, os números absolutos de mortes e pessoas com deficiência por doenças neurológicas aumentaram substancialmente, particularmente em países de baixa e média renda e mais aumentos são esperados globalmente como resultado do crescimento e envelhecimento da população. Este aumento no número absoluto de pessoas afetadas sugere que os avanços na prevenção e no tratamento de distúrbios neurológicos não são suficientemente eficazes para combater a demografia global atual de doenças neurológicas. Por conseguinte, são necessárias medidas urgentes para orientar planos de ação para prevenção, assistência à saúde e pesquisa, para enfrentar o crescente desafio de problemas neurológicos¹.

Há grande impacto das doenças neurológicas na carga global de doença (*Global Burden Disease*), medida que visa quantificar a magnitude da perda de saúde devido a doenças e lesões. Para essa análise, são usadas as métricas do cálculo do *Disability Adjusted Life Year* (DALY), ou anos de vida perdidos ajustados por incapacidade. O DALY é um indicador composto pelo YLL (*years of life lost to premature death*) – anos de vida perdidos por morte prematura – e pelo YLD (*Years of Life lost to Disability*) – anos vividos com incapacidade – que metrificam mortalidade e morbidade, respectivamente. O objetivo dessa métrica é obter medidas comparáveis e abrangentes de saúde da população entre os países (diagnóstico e monitorização de tendências) e contribuir para decisões estratégicas a nível mundial (OMS, ONU), regional e nacional².

Na Figura 1, pode-se observar o gráfico adaptado do DALY global das principais doenças neurológicas divididas por idade.

1. Especialista em Terapia Nutricional pela Sociedade Brasileira de Nutrição Parenteral e Enteral (BRASPEN) e em Nutrologia pela Associação Brasileira de Nutrologia (ABRAN), Brasília, DF, Brasil.
2. Doutor em Ciências Médicas pela Universidade Nove de Julho, Especialista em Nutrologia pela Associação Brasileira de Nutrologia (ABRAN) e em Nutrição Parenteral e Enteral pela Sociedade Brasileira de Nutrição Parenteral e Enteral (BRASPEN), São Paulo, SP, Brasil.
3. Mestre em Cirurgia pela Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.
4. Doutoranda em Ciências pela Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual do Rio de Janeiro (FCM-UERJ), Mestre em Ciências pela FCM-UERJ, Especialização em Disfagia pelo CEFAC/RJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
5. Pós-graduada em Fono Hospitalar, em Cuidados Paliativos e em Gestão em Geriatria e Gerontologia, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
6. Nutricionista, Especialista em Nutrição Parenteral e Enteral pela Sociedade Brasileira de Nutrição Parenteral e Enteral (BRASPEN), Pós-graduada em Cuidados Intensivos de Adultos pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil.
7. Mestre em Clínica Médica pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Brasília, DF, Brasil.
8. Doutor em Nutrição Humana pela Universidade de Brasília, Brasília, DF, Brasil.
9. Especialista em Terapia Nutricional Enteral e Parenteral pela Sociedade Brasileira de Nutrição Parenteral e Enteral (BRASPEN), São Paulo, SP, Brasil.
10. Mestre em Nutrição Humana pela Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil.
11. Doutora em Ciências da Saúde pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil.
12. Doutoranda em Ciências da Saúde pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Mato Grosso, Mestre em Nutrição e Cirurgia pela Universidade Federal de Mato Grosso, Especialista em Nutrição Enteral e Parenteral pela Sociedade Brasileira de Nutrição Parenteral e Enteral (BRASPEN), Várzea Grande, MT, Brasil.
13. Doutora em Ciências da Oncologia pela Fundação Antônio Prudente, São Paulo, SP, Brasil.
14. Mestre em Gastroenterologia pelo IGESP, São Paulo, SP, Brasil.
15. Professor Associado do Departamento de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, SP, Brasil.
16. Especialista em Cirurgia Geral e Terapia Nutricional Parenteral e Enteral, Belo Horizonte, MG, Brasil.
17. Doutora em Ciências da Saúde pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, SP, Brasil.

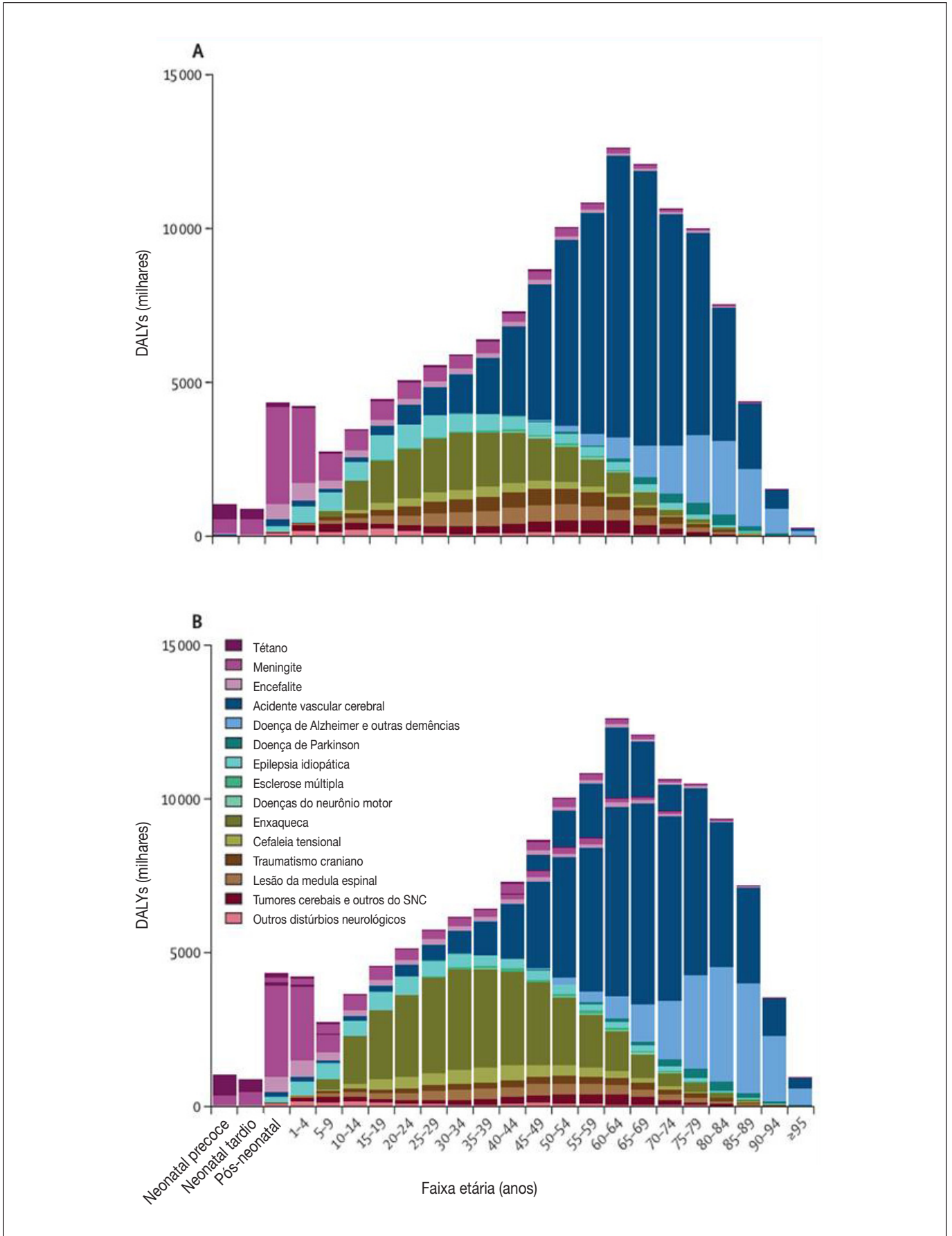


Figura 1 - Principais doenças neurológicas por idade, adaptado de Feigin et al.¹. SNC = sistema nervoso central

Numerosas doenças neurológicas demonstram um grande impacto no estado nutricional dos pacientes. Inúmeras causas contribuem para essa associação: imobilidade, alteração da função motora e vários distúrbios neuropsicológicos são bastante frequentes nesses pacientes. Contudo, o principal contribuinte é a disfagia orofaríngea, pois afeta amplamente a segurança respiratória devido ao aumento do risco de aspiração e eficácia da deglutição, levando ao perigo impeditivo de nutrição e um risco de hidratação insuficiente³. Dessa forma, estudar a condição nutricional nas principais doenças neurológicas é fundamental para melhor condução desses pacientes.

Portanto, serão abordadas, nessa diretriz, as condições neurológicas agudas e crônicas com maiores taxas de prevalência, e que cursam frequentemente com disfagia e desnutrição. Serão abordados acidente vascular cerebral (AVC) e trauma cranioencefálico (TCE), entre os neurocríticos, assim como o manejo da disfagia, em ambos os casos. Entre as doenças neurodegenerativas, abordaremos esclerose lateral amiotrófica (ELA), doença de Parkinson (DP) e esclerose múltipla (EM). Por fim, serão abordados aspectos gerais das principais demências, com destaque para doença de Alzheimer.

MÉTODO

A presente diretriz foi elaborada no formato de perguntas e respostas, considerando os principais estudos recentes de relevância científica, baseado no sistema *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*

(GRADE). O sistema GRADE é utilizado a fim de garantir o melhor embasamento científico que suporte cientificamente as recomendações para adotar ou rejeitar uma conduta específica. O Quadro 1 apresenta os critérios de seleção baseados em tal critério, onde o nível da evidência foi classificado em quatro categorias distintas: alto, moderado, baixo e muito baixo.

Apesar de ressaltamos na diretriz as melhoras evidências científicas recentes para pacientes neurológicos, as decisões clínicas devem considerar o conjunto de condições clínicas e circunstâncias individuais de cada paciente.

ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL

O AVC é uma das principais doenças neurológicas agudas e causa de incapacidade e morte em todo o mundo. Possui altíssima carga global de doença, ainda mais impactante em países de baixa e média renda, contribuindo com altos custos em saúde. Os principais fatores de risco são idade avançada, hipertensão, tabagismo, doenças cardíacas, diabetes, ataques isquêmicos transitórios, inatividade física, álcool, dieta inadequada e obesidade³.

Em 2016, houve 13,7 milhões de novos AVCs em todo o mundo, sendo 87% deles de origem isquêmica⁴. No Brasil, um inquérito epidemiológico de base domiciliar evidenciou a prevalência de 1,5% de pacientes após AVC na população geral. Em relação à carga de AVC por 100.000 habitantes brasileiros, em 2016, houve uma incidência de 138,91,

Quadro 1 – Sistema *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE).

Nível	Definição	Implicações	Fonte de informação
Alto	Há forte confiança de que o verdadeiro efeito esteja próximo daquele estimado	É improvável que trabalhos adicionais irão modificar a confiança na estimativa do efeito	<ul style="list-style-type: none"> • Ensaios clínicos randomizados bem delineados, com amostras representativas • Em alguns casos, estudos observacionais bem delineados, com achados consistentes*
Moderado	Há confiança moderada no efeito estimado	Trabalhos futuros poderão mudar a confiança na estimativa de efeito, podendo modificar a estimativa	<ul style="list-style-type: none"> • Ensaios clínicos com limitações leves** • Estudos observacionais bem delineados, com achados consistentes*
Baixo	A confiança no efeito é limitada	Trabalhos futuros provavelmente terão impacto importante em nossa confiança na estimativa do efeito	<ul style="list-style-type: none"> • Ensaios clínicos com limitações moderadas** • Estudos observacionais comparativos: coorte e caso-controle
Muito Baixo	A confiança na estimativa de efeito é muito limitada. Há importante grau de incerteza nos achados	Qualquer estimativa de efeito é incerta	<ul style="list-style-type: none"> • Ensaios clínicos com limitações graves** • Estudos observacionais comparativos com presença de limitações** • Estudos observacionais não comparativos*** • Opinião de especialistas

Fonte: Elaboração GRADE Working Group: <<http://www.gradeworkinggroup.org>>

*Estudo de coorte sem limitações metodológicas, com achados consistentes, apresentando tamanho de efeito grande e/ou gradiente dose-resposta.

**Limitações: vieses no delineamento do estudo, inconsistência nos resultados, desfechos substituídos ou validade externa comprometida.

***Séries e relatos de casos.

mortalidade de 63,15 e 1437,74 anos de vida perdidos ajustados por incapacidade⁵. Aproximadamente um terço dos indivíduos que se recuperam de seu primeiro AVC terá outro AVC dentro de 5 anos.

Pacientes após AVC são propensos à desnutrição e à desidratação, em decorrência, principalmente, de disfagia, comprometimento da consciência, déficits de percepção e disfunção cognitiva. Estar desnutrido ou em risco de desnutrição à admissão hospitalar está associado a risco aumentado de mortalidade e mau prognóstico⁶. Além disso, o estado nutricional pode piorar durante a primeira semana após um AVC⁷. Dessa forma, o correto manejo da terapia nutricional (TN), na fase aguda do AVC, é fator contribuinte para desfecho clínico e neurológico.

Estudo realizado por Gomes et al.⁶ avaliou 543 pacientes dentro de 48 horas após o quadro de AVC e utilizou a ferramenta *Malnutrition Universal Screening Tool* (MUST), para avaliar o risco de desnutrição. Os autores encontraram taxa de mortalidade em 6 meses aumentando de 6%, nos pacientes não desnutridos, para 42% nos que apresentavam desnutrição. O risco de desnutrição foi capaz de prever a mortalidade em 6 meses, o tempo de permanência e os custos (relacionados a internações, primeira e recorrentes, durante o período de acompanhamento), independentemente da idade, sexo, etnia, tipo de AVC, gravidade e vários fatores de risco para AVC⁶. A avaliação do risco nutricional pode ajudar a identificar os indivíduos que têm maior probabilidade de se beneficiar da TN.

Qual é a recomendação nutricional para o paciente em fase aguda do AVC? Há recomendação de fórmula específica?

Recomendação: *Recomendamos uma oferta energética de 15 a 20 kcal/kg/dia inicial e progredir para 25 a 30 kcal/kg/dia, após o quarto dia, nos pacientes em recuperação. Caso disponha de calorimetria indireta (CI), ofertar na fase inicial entre 50 e 70% do gasto energético aferido. Quanto à oferta proteica, recomendamos 1,5 a 2,0 g/kg⁸.*

Em pacientes obesos, se a CI não estiver disponível, deve-se utilizar 11-14 kcal/kg/dia do peso real, para pacientes com IMC entre 30-50 kg/m², e 22-25 kcal/kg/dia do peso ideal, para IMC eutrófico, se IMC > 50 kg/m². Fornecer 2 gramas de proteína por kg de peso ideal por dia, caso IMC entre 30-40 kg/m², e até 2,5 gramas por kg de peso ideal por dia, se IMC > 40 kg/m²⁸.

Recomendamos o uso de fórmulas enterais padrão para início de TN em pacientes após AVC.

Nível de evidência: Opinião de Especialista

No estágio agudo do AVC, pode ocorrer uma ampla gama de alterações neurológicas que afetam a alimentação, como a falta de controle postural, disfunção de membro superior, rebaixamento do nível de consciência que pode necessitar de ventilação mecânica, deficiências visuais, cognitivas, perceptivas e de comunicação, além de disfagia⁹. Existem poucos estudos que correlacionam oferta calórica específica nesta população, portanto sugerimos considerar a mesma oferta energética já estabelecida em consensos para pacientes hospitalizados críticos.

Ofertar dieta com textura adequada ao grau de disfagia e espessantes pode influenciar no desfecho do paciente após AVC?

Recomendação: *Dietas com textura adaptada e líquidos espessados podem reduzir a incidência de pneumonia aspirativa, em pacientes após AVC que apresentem disfagia. Os pacientes devem ser submetidos a uma avaliação detalhada da funcionalidade de deglutição, incluindo risco de broncoaspiração. Esta avaliação deve ser acompanhada e repetida regularmente, até que a funcionalidade de deglutição seja recuperada.*

Nível de evidência: Moderado

Todos os pacientes após AVC que recebem dietas com textura adaptada e líquidos espessados devem ter acompanhamento e avaliação nutricional periódica.

Nível de evidência: Moderado

Na fase aguda do AVC, até 50% dos pacientes apresentam disfagia. Pacientes disfágicos são suscetíveis a desidratação e desnutrição, e apresentam risco aumentado de pneumonia aspirativa e mortalidade global³.

Embora intervenções para a modificação da textura dos alimentos e líquidos seja bastante utilizada na prática, existem poucos estudos na literatura, especialmente devido à dificuldade de padronização de nomenclatura e à consistência da dieta e dos líquidos⁹. Um estudo com 56 pacientes com disfagia pseudobulbar avaliou o efeito da modificação da consistência da dieta. O grupo que recebeu dieta modificada (pastosa/cremosa) e líquidos espessados apresentou, significativamente, menor incidência de pneumonia aspirativa, durante um período de 6 meses¹⁰.

Por outro lado, pode haver um impacto negativo da modificação da dieta na qualidade de vida dos pacientes. Alguns estudos demonstraram redução da ingestão hídrica em pacientes com líquidos espessados, desidratação e

até aumento de ureia e creatinina¹¹. Além disso, Bannerman et al.¹² e Wright et al.¹³, em seus estudos, mostraram que os pacientes com dietas adaptadas para disfagia apresentaram menor consumo energético-proteico quando comparados àqueles que receberam uma dieta padrão^{12,13}. Assim, sugere-se que pacientes disfágicos tenham acompanhamento multiprofissional e periódico, a fim de se evitar complicações relacionadas a disfagia, desidratação e desnutrição.

Quando o paciente após AVC deve ser triado para disfagia? Qual é o tratamento adequado para disfagia do AVC? Com que métodos objetivos podemos avaliar a disfagia?

Os pacientes devem ser examinados, preferencialmente, antes de qualquer ingestão oral, por um profissional devidamente treinado, usando uma ferramenta de triagem válida.

Nível de evidência: Moderado

A videofluoroscopia da deglutição ou a videoendoscopia/nasofibrosopia da deglutição devem ser realizadas em todos os pacientes considerados de alto risco para disfagia orofaríngea ou de alto risco de broncoaspiração, com base nos resultados da avaliação de deglutição, para orientar o gerenciamento da disfagia.

Nível de evidência: Moderado

O tratamento deve ser precoce e incluir abordagens comportamentais, como exercícios de deglutição, modificações posturais e orientações sobre a segurança da deglutição.

Nível de evidência: Moderado

A dieta deve ser adaptada quanto a sua textura e uso de espessantes pode ser empregado no tratamento da disfagia.

Nível de evidência: Baixo

A prevalência da disfagia é estimada em cerca de 50% dos pacientes após AVC agudo e sua instalação aumenta o risco de complicações, em especial pneumonia aspirativa, desnutrição e desidratação, e está ligada ao aumento da morbimortalidade¹⁴. Sabe-se que, em pacientes após AVC agudo e/ou subagudo, a presença de disfagia tem efeito adverso no desfecho funcional e mortalidade, necessidade de uso alimentação modificada ou por via alternativa de longa permanência, necessidade de cuidados institucionais e alto tempo de permanência hospitalar¹⁵. Sendo assim, é fundamental que protocolos de rastreamento sejam estabelecidos

o quanto antes, de forma a identificar sinais de disfagia e, assim, orientar as estratégias de alimentação oral em segurança, além de contribuir com o programa de reabilitação¹⁴.

Para o rastreio da disfagia, algumas ferramentas podem ser utilizadas e aplicadas por profissionais capacitados. O teste de água (WSTs) é amplamente utilizado e consiste em oferecer 50 ou 90 ml ao paciente, sendo considerado positivo em caso de sinal clínico sugestivo de aspiração durante ou após a deglutição. Neste caso, o paciente deve ser mantido sem dieta oral e proposto seguimento para avaliação fonoaudiológica e diagnóstico específico. Além dos testes com água, foram propostos testes de múltiplas consistências, que permitem, portanto, uma classificação passo a passo do comprometimento da deglutição e, geralmente, adicionam recomendações quanto à consistência de dietas, conforme sua avaliação de risco. Assim, o *Gugging Swallowing Screen* (GUSS), por exemplo, avalia sequencialmente a capacidade do paciente de engolir semissólido, líquido e sólido, em volumes crescentes. O teste é encerrado se forem observados sinais de aspiração clínica. Como resultado deste teste, a disfagia é classificada em uma das quatro categorias (disfagia grave, moderada, leve ou não) e, para cada nível de gravidade, recomenda-se uma dieta especial e estratégias adicionais. Semelhante a esta abordagem, o teste de deglutição de volume-viscosidade (V-VST) avalia ingestão de diferentes volumes (5, 10 e 20 ml) e viscosidades (semelhantes a néctar, líquido fino e mel), seguindo um algoritmo definido. Apesar das diferenças metodológicas entre os testes, não há, até o momento, estudos comparativos que ajudem a determinar qual abordagem pode funcionar melhor no contexto do AVC¹⁵.

Titworth et al.¹⁶ analisaram o efeito da implementação de um protocolo de rastreio de disfagia pós-AVC, realizado por enfermeiras e uma rápida avaliação clínica da deglutição por fonoaudiólogo, e observaram que a adesão ao rastreamento da disfagia quase dobrou (39,3%-74,2%) e a incidência de pneumonia foi reduzida a mais da metade (6,5% a 2,8%), após sua implementação. Uma vez identificado o risco de disfagia ou aspiração, uma avaliação clínica pelo fonoaudiólogo à beira do leito pode fornecer informações sobre o mecanismo de deglutição e orientar quanto ao manejo do paciente. No entanto, uma avaliação à beira do leito tem acurácia discutível em prever a presença ou ausência de aspiração¹⁷. Assim, a associação com a avaliação instrumental (videofluoroscopia, nasofibrosopia ou avaliação endoscópica de fibra óptica da deglutição com teste sensorial) permite ao clínico visualizar a fisiologia da deglutição, determinar a presença ou ausência de aspiração, a quantidade de aspiração e os aspectos fisiopatológicos da disfagia. Não há consenso na literatura quanto ao exame complementar que melhor se aplique, sendo assim, a decisão sobre o método a ser empregado deve considerar a história

e condição clínica do paciente. Evidências demonstram que avaliações instrumentais específicas, associadas à avaliação realizada à beira leito, podem reduzir as taxas de pneumonia e aumentar os desfechos funcionais¹⁸. Os dados obtidos por meio das avaliações contribuem para formar um plano de tratamento adequado e eficaz, que pode incluir terapia de deglutição e recomendações de dieta¹⁹.

Várias revisões sistemáticas demonstraram que intervenções, incluindo exercícios de deglutição e modificações ambientais, como mudanças posturais, orientações de deglutição, treinamento para alimentação e modificações de textura, devem ser considerados para o manejo e tratamento de disfagia¹⁹. Entretanto, as evidências relativas ao uso de líquidos espessados e dietas modificadas para reduzir a pneumonia são fracas e permanecem controversas²⁰. Quanto aos efeitos da terapia comportamental, incluindo tarefas indiretas e treinamentos de deglutição, há um nível moderado de evidência sobre impacto nas taxas de pneumonia aspirativa nessa população, assim como sobre escores específicos de deglutição. Sugere-se que as intervenções comportamentais não devem se limitar a uma manobra ou treinamento específico, mas o tratamento deve ser adaptado ao comprometimento específico da deglutição do paciente individual, com base em uma avaliação cuidadosa da disfagia. Outras terapias consideradas em revisões sistemáticas, incluindo terapia medicamentosa, eletroestimulação neuromuscular (EENM), estimulação física, estimulação transcraniana por corrente contínua (tDCS) e estimulação magnética transcraniana, não têm evidências com análise de desfecho.

Quando recomendar o uso de sonda nasointestinal (SNE)? Quando a gastrostomia deve ser indicada no paciente após AVC?

Pacientes que apresentem disfagia devem iniciar terapia nutricional enteral (TNE) por SNE entre 24 e 72 horas.

Nível de evidência: Baixo

Pacientes gravemente enfermos após AVC com diminuição do nível de consciência, que precisam de ventilação mecânica, devem receber alimentação enteral precoce (iniciada entre 24 e 72 horas) por SNE.

Nível de evidência: Moderado

Se a disfagia for persistente ou se a ingestão oral de alimentos estiver aquém da necessidade nutricional por 7 dias, a TNE deve ser iniciada e administrada preferencialmente por meio de uma SNE.

Nível de evidência: Alto

Se a TNE for necessária por um período mais longo (> 28 dias), gastrostomia endoscópica percutânea deve ser recomendada.

Nível de evidência: Alto

A disfagia pode prejudicar a ingestão oral segura, resultando em desnutrição, desidratação, pneumonia por aspiração e um pior prognóstico pós-AVC⁹. Todo paciente após AVC deve ser avaliado e triado por um fonoaudiólogo, para avaliação de disfagia e capacidade de alimentar-se por via oral. Quando o paciente apresenta disfagia e não consegue tolerar com segurança líquidos orais ou alimentos, uma SNE deve ser inserida dentro de um período de 24 a 72 horas²¹.

○ The FOOD trials consiste em um grupo de ensaios controlados randomizados multicêntricos pragmáticos, e dois desses estudos incluíram pacientes após AVC, disfágicos. Em um estudo, os pacientes foram alocados, aleatoriamente, dentro de 7 dias da admissão, para alimentação por sonda enteral precoce ou nenhuma alimentação por sonda por mais de 7 dias (“precoce” versus evitar). O desfecho primário avaliado foi mortalidade ou piora clínica. Foram alocados 859 pacientes no ambiente hospitalar e, posteriormente, esses pacientes foram acompanhados por 6 meses. Observou-se que alimentação por SNE, na primeira semana de internação, foi associada a redução não significativa no risco de morte de 5,8% (IC 95%-0,8 a 12,5, $p=0,09$), porém sem impactar em qualidade de vida²².

Dentre os pacientes que apresentam disfagia grave, 10% irão requerer nutrição enteral por longo prazo após a fase aguda, e desses, 25% a 84% não conseguirão o desmame da alimentação por sonda²³. De uma maneira geral, a gastrostomia deve ser indicada para os pacientes que permanecem com TNE via SNE por pelo menos 28 dias, porém esta pode ser realizada precocemente, na primeira semana, naqueles pacientes após AVC que permanecem em ventilação mecânica por período superior a 48 horas.

Alguns fatores, como idade, desnutrição e sarcopenia, são preditores que o paciente permanecerá dependente de TNE por mais que 28 dias^{24,25}. Em um estudo randomizado publicado por Kostadima et al.²⁶, foi evidenciado que a nutrição precoce (dentro de 24 horas) via gastrostomia, em 41 pacientes após AVC ou TCE em ventilação mecânica, foi superior à alimentação por SNE, pois foi associado a menor prevalência de pneumonia associada à ventilação, apesar de não haver uma diferença significativa entre os grupos quanto ao tempo de internação e mortalidade. Em uma análise sistemática realizada pela Cochrane, a gastrostomia esteve associada a menor probabilidade de falha terapêutica, sugerindo ser mais eficaz e segura em comparação à SNE, apesar de não ter sido encontrada diferença significativa nas taxas de mortalidade e de pneumonia entre os grupos²⁷. Caso o paciente possua expectativa de vida menor que 6 meses, pode permanecer com SNE.

Qual é a recomendação nutricional para a fase de reabilitação no paciente pós-AVC?

Recomenda-se a realização de CI e balanço nitrogenado para a determinação das necessidades calóricas e proteicas de cada paciente. Na impossibilidade de realização de CI e balanço nitrogenado, recomenda-se a oferta calórica de 30 a 35 kcal/kg/dia e proteica de 1,2 a 1,5 g de proteína/kg/dia, levando em consideração o grau de atividade física de reabilitação, atrofia muscular, plegia de membros e particularidade de cada paciente.

Nível de evidência: Opinião de Especialista

A desnutrição pós-AVC pode alcançar uma prevalência de até 61%, sendo os principais fatores de risco presença de disfagia, redução do nível de consciência, higiene oral inadequada, depressão, mobilidade reduzida e fraqueza muscular dos membros superiores e facial²⁸. Por sua vez, a desnutrição pode piorar o prognóstico neurológico e a recuperação da alimentação oral. O adequado aporte calórico e proteico pode impactar positivamente no prognóstico de reabilitação: pacientes que receberam suplementação proteica oral de 20 g/d, por 21 dias, tiveram melhor recuperação de seu déficit neurológico em comparação àqueles que receberam placebo²⁹.

Poucos estudos avaliaram a necessidade calórica e proteica dos pacientes em reabilitação pós-AVC e alguns resultados são conflitantes, provavelmente pela heterogeneidade de apresentações clínicas. Alguns pacientes podem sofrer atrofia muscular por desuso e diminuição de sua massa magra, havendo, conseqüentemente, diminuição de seu gasto energético basal. Outros pacientes com déficits parciais podem gastar mais energia para movimentar um membro parcialmente lesado. Em comparação com pacientes com atrofia muscular, controles sadios e pacientes sem atrofia muscular tiveram gasto energético em repouso (GER) significativamente menor (1748 ± 359 kcal/d, 1579 ± 289 e 1532 ± 265 , $p = 0,018$ e $p = 0,001$, respectivamente)³⁰. Em um estudo transversal com 95 pacientes em uma unidade de reabilitação subaguda, não se evidenciou diferenças significativas no GER em pacientes após AVC subagudo versus controles (pacientes após AVC, em média, 1271 ± 284 kcal/dia, enquanto os controles, em média, 1128 ± 231 kcal/dia, $p = 0,18$)³¹. Por outro lado, uma metanálise demonstrou que pacientes após AVC em reabilitação gastavam mais calorias para uma caminhada do que controles sadios³².

Levando-se em consideração que poucos estudos avaliaram as necessidades calóricas e proteicas dos

pacientes em reabilitação pós-AVC e a heterogeneidade deste grupo de pacientes, recomenda-se a realização de CI e balanço nitrogenado, para determinação individualizada da necessidade de cada paciente. Na impossibilidade da realização de tais exames, recomenda-se a oferta calórica de 30 a 35 kcal/kg/dia e proteica de 1,2 a 1,5 g de proteína/kg/dia, levando-se em consideração o grau de atividade física de reabilitação, atrofia muscular, plegia de membros e particularidade de cada paciente.

TRAUMATISMO CRÂNIO ENCEFÁLICO

O traumatismo cranioencefálico (TCE) é uma injúria grave, que tem impacto socioeconômico relevante na sociedade mundial. Ele acomete, em sua maioria, pessoas jovens, possui alta mortalidade e seus sobreviventes podem ficar com sequelas que reduzem a qualidade de vida de forma permanente, ou por um longo período³³.

Pacientes que sofrem TCE, principalmente aqueles com as lesões mais graves, geralmente cursam com necessidade de intubação e permanecem em unidades de terapia intensiva (UTI) por períodos prolongados. As lesões no sistema nervoso central (SNC) e quadros de sepse, que porventura se desenvolvem nesses pacientes, promovem processos inflamatórios agudos, que devem ser levados em consideração na avaliação do estado nutricional. Estudos com essa população registram que o aumento no catabolismo gira por volta de 96% até 160% do valor de repouso. A ocorrência de balanço nitrogenado negativo, atingindo -3 g até -16 g de nitrogênio/dia, além de intolerância gastrointestinal, com taxas de diarreia de até 69% em pacientes usando nutrição enteral, são aspectos nutricionais predominantes nas duas semanas subsequentes ao trauma. O processo inflamatório presente nesses pacientes pode se prolongar por ainda mais tempo, isso depende da magnitude do trauma, da sua capacidade de resolução e tratamento³⁴⁻³⁶.

Esse cenário hipercatabólico aumenta mais a importância do reconhecimento precoce de sinais de desnutrição e a indicação de TN. A vigilância do estado nutricional se inicia na admissão com a aplicação de ferramentas de triagem nutricional. Um estudo realizado por Mukhopadhyay et al.³⁷, verificou que os pacientes classificados em alto risco nutricional com o escore NUTRIC foram aqueles que mais perderam massa magra, em um período de acompanhamento de 10 dias. Após a triagem nutricional, deve-se realizar avaliação nutricional e reavaliações periódicas, o que permite o processo da determinação da conduta nutricional individualizada e possibilita a realização de ajustes no plano terapêutico, conforme a evolução do caso^{38,39}.

Qual é a recomendação nutricional do paciente com TCE na fase aguda de doença? Há recomendação de fórmula específica?

Pacientes críticos com TCE devem receber TNE, assim que sejam ressuscitados hemodinamicamente, preferencialmente dentro de 24 a 48h de internação.

Nível de evidência: Moderado

Durante o período de 1-4 dias, deve ser realizada CI e ofertado por volta de 70% do valor aferido, ou 15-20 kcal/kg, quando não for possível realizar a CI. Esses pacientes devem ser reavaliados regularmente, pois o hipercatabolismo provocado pelo TCE demanda reajuste do plano nutricional para ofertas calóricas, que podem alcançar 40 kcal/kg/dia, ao longo da fase de recuperação. A oferta proteica gira em torno de 1,5-2,5 g de proteína/kg/dia.

Nível de evidência: Opinião de especialista

As fórmulas com glutamina ou outros imunonutrientes têm se demonstrado benéficas no TCE.

Nível de evidência: Moderado

Na fase aguda da doença, devido à gravidade apresentada nesse momento, o tratamento dos pacientes com TCE deve prezar pela ressuscitação volêmica e a estabilização hemodinâmica^{8,40}. Assim que superado esse quadro mais agudo, é prioritário que se implemente a TN. A TNE precoce ainda é a estratégia que acumula mais evidências benéficas e deve ser a via de escolha para pacientes em ventilação mecânica. Os benefícios da TNE precoce para vítimas de TCE incluem desde uma resposta hormonal mais favorável até um melhor controle glicêmico, retorno da motilidade gastrointestinal fisiológica, preservação de massa magra, redução da taxa de infecção e mortalidade⁴¹⁻⁴⁶. Coorte prospectiva multicêntrica de Chiang et al.⁴⁷, com 287 pacientes críticos com TCE, demonstrou que aqueles que iniciaram TNE antes de 2 dias tiveram melhor sobrevida e maior taxa de mortalidade, um mês após o TCE. Estudo prospectivo realizado por Dhandapani et al.⁴⁸, em 2012, com 95 pacientes críticos com TCE, evidenciou que TNE iniciada antes de 3 dias, impactou em redução da taxa de mortalidade em 3 meses quando comparado com aqueles que receberam TNE somente entre 4 e 7 dias, RC 5,29 (IC 95% 1,03-27,03, p = 0,04).

Ainda existe poucas evidências sobre a oferta calórica ideal para cada fase do trauma. Assim, sugere-se para o período de 1 a 4 dias, que se faça a medição por CI e oferte-se entre 70% até 100% do valor medido, ou 70% do calculado utilizando equações preditivas, quando a CI não está disponível. As diretrizes da BRASPEN para o paciente grave sugerem atingir entre 15 e 20 kcal/kg para esse

mesmo período. Após essa fase, é proposta uma progressão conforme o desenvolvimento do caso, com ofertas calóricas que podem atingir 40 kcal/kg, durante o período de reabilitação^{8,40,49}.

A oferta proteica para pacientes vítimas de TCE é similar à oferta proteica de pacientes críticos gerais, mas pode ser necessária a oferta do quadrante superior da meta, o que representa um alvo proteico de 1,5-2,5 g de proteínas/kg de peso⁴⁹⁻⁵¹.

Pode ser avaliada a utilização de glutamina suplementar nos pacientes em uso de TNE, nos primeiros 5 dias, a dosagem sugerida varia entre 0,2-0,3 g/kg/d e com duração de 10 a 15 dias^{8,52-54}. Uma metanálise, que incluiu 3 estudos, identificou redução significativa na taxa de infecções agregada com o uso de nutrição enteral com diferentes elementos imunonutricionais (como probióticos, arginina, glutamina, nucleotídeos e ácidos graxos ω -3), com RR = 0,54; 95% CI, 0,35-0,82; p=0,05, o que sugere a sua utilização para pacientes com TCE⁴⁵. Sempre devemos ter em conta as contraindicações da imunonutrição relacionadas a situações que podem coexistir no cenário do TCE, como a sepse ou a falência múltipla de órgãos⁵⁵. A Tabela 1 traz os artigos selecionados sobre uso de glutamina e imunonutrientes no TCE.

Tabela 1 – Artigos utilizados com estudos sobre imunonutrição em pacientes com TCE e suas características principais.

Autor, ano	N, População, Tipo de estudo	Resultados principais
Rai et al. ⁵⁶ , 2017	36 pacientes críticos com TCE Prospectivo e randomizado	Grupo intervenção (Arg, GLN, ω -3) teve redução significativa de IL-6, aumento significativo de glutatona e proteínas totais
Falcão et al. ⁵² , 2004	20 pacientes críticos com TCE Prospectivo e randomizado	Fórmula enteral contendo GLN e probióticos reduziu o tempo de permanência na UTI e a taxa de infecções, significativamente
Jandari et al. ⁵⁷ , 2021	20 pacientes críticos com TCE Estudo piloto randomizado e controlado	Pacientes recebendo fórmula com componentes anti-inflamatórios tiveram redução significativa de APACHE II, SAPS II, NUTRIC e aumento da GSC após 14 dias
Xiong e Qian ⁵⁸ , 2021	53 pacientes críticos com TCE Estudo clínico controlado e randomizado	Fórmula hipocalórica, hipoproteica e suplementada com GLN não proporcionou melhora na mortalidade em 28 dias, mas reduziu o tempo em UTI, hospitalar e na VM, significativamente

TCE = traumatismo craniocéfálico; TNE = terapia nutricional enteral; Arg = arginina; GLN = glutamina; ω -3 = ácidos graxos ômega 3; IL-6 = interleucina 6; Apache II: *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*; SAPS II = *Simplified Acute Physiology Score II*; NUTRIC = *Nutrition Risk in Critically Ill*; GSC = escala de coma de Glasgow; UTI = unidade de terapia intensiva; VM = ventilação mecânica.

Qual é o tipo de TN indicada no TCE? Há papel para nutrição parenteral suplementar (NPS)?

Pacientes críticos com TCE devem receber preferencialmente TNE. A NPS deve ser avaliada entre o 4º e o 8º dias, principalmente em pacientes em risco nutricional, quando não se atingir ao menos 60% das necessidades nutricionais.

Nível de evidência: Moderado

Os pacientes críticos com TCE tendem a apresentar complicações do trato gastrointestinal, o que pode reforçar ainda mais a necessidade de NPS, pois é verificado, com frequência, déficit energético e proteico nas semanas subsequentes ao trauma. Um estudo com 1045 pacientes de TCE, realizado por Chapple et al.⁵⁹, identificou que apenas 58% dos pacientes recebiam as estimativas de calorias e 53% as de proteínas para os 12 primeiros dias na UTI. Entre as razões para isso acontecer podem ser citadas as pausas para reabordagens cirúrgicas, procedimentos de intubação e extubação, mas também sintomas gastrointestinais, como vômitos, distensão abdominal e presença de volume residual gástrico aumentado.

Nesse sentido, pacientes desnutridos ou em risco nutricional estão ainda mais sujeitos a complicações provenientes do não atingimento das metas de calorias e proteínas, sendo o grupo de pacientes onde a NPS precoce pode ser considerada com mais assertividade. O estudo denominado *Swiss Supplemental Parenteral Nutrition* indicou NPS entre o 4º e 8º dias em pacientes críticos que não atingiram 60% da meta nutricional. Com a NPS foi verificado tanto redução da taxa de infecções como diminuição do déficit energético e melhor utilização de recursos de saúde, sendo considerada uma estratégia de redução de custos⁶⁰. Na Tabela 2, estão representados alguns estudos que utilizaram a NPS em pacientes com TCE e seus principais resultados.

Tabela 2 – Artigos utilizados com estudos sobre imunonutrição em pacientes com TCE e suas características principais.

Autor, ano	População, N Tipo de estudo	Resultados principais
Mazaherpur et al. ⁶¹ , 2016	60 pacientes críticos com TCE Estudo clínico controlado e randomizado	Pacientes do grupo NE+NP receberam mais energia e proteína, significativamente
Li et al. ⁶² , 2022	61 pacientes críticos com TCE Estudo retrospectivo	O grupo NE+NP teve, significativamente, menos tempo de permanência no hospital ($p < 0,001$), tempo usando SNE ($p < 0,001$) e menores custos hospitalares ($p = 0,006$), quando comparado ao grupo NE

TCE = traumatismo cranioencefálico; NE = nutrição enteral; NP = nutrição parenteral; SNE = sonda nasoentérica; GSC = escala de coma de Glasgow.

Qual é o papel dos sedativos no TCE e seu impacto na TN?

O propofol, agente sedativo muito utilizado no TCE, contém calorias não nutricionais que podem impactar na quantidade de caloria total recebida pelo paciente no dia e deve ser quantificado diariamente.

Nível de evidência: Opinião de especialista

Propofol

O propofol, ou 2,6 diisopropilfenol, é um sedativo amplamente utilizado, nos ambientes de terapia intensiva, principalmente nos pacientes com TCE grave. Trata-se de um composto químico leitoso e insolúvel em água, disponível nas apresentações a 1% ou a 2%, que possui tradicionalmente em sua composição óleo de soja, glicerol e fosfato de ovos purificados, apesar de existirem na Europa composições onde o óleo de soja é substituído por TCL/TCM^{63,64}.

É o agente de escolha em pacientes com traumatismo craniano que requerem sedação, tendo em vista sua fácil titulação e meia vida mais curta, quando comparado a outros sedativos, como os benzodiazepínicos, o que possibilita um despertar mais precoce e uma avaliação neurológica diária mais acurada⁶⁵. Além disso, o propofol pode diminuir o metabolismo cerebral, a hipertensão intracraniana e potencializar a inibição GABAérgica e de receptores glutamato NMDA⁶⁶, complementando o manejo do TCE.

A apresentação a 2% contém a mesma quantidade de lipídeo que a fórmula a 1%, fato a ser atentado quanto na contabilização de gordura e de calorias ofertadas ao paciente, uma vez que este veículo lipídico fornece, por cada mililitro, 0,1 g de lipídeo e 1,1 kcal, que devem ser levadas em conta no cálculo do aporte nutricional a ser oferecido, a fim de se evitar a hiperalimentação e hipertrigliceridemia, principalmente nos primeiros 4 a 7 dias de internação, onde as cargas calóricas e proteicas devem ser mais baixas⁶⁷⁻⁷¹.

Para evitar as complicações nutricionais, relacionadas à oferta de propofol, não raramente é necessário reduzir o volume de dieta enteral ou a carga lipídica da nutrição parenteral, para ajustar a oferta lipídica e calórica em ambas as modalidades. O uso mais prolongado do sedativo, obrigando à redução persistente da carga calórica, favorece a queda na oferta proteica, abaixo das recomendações das diretrizes nacionais e internacionais, principalmente quando usamos nutrição enteral ou fórmulas prontas para uso de nutrição parenteral^{72,73}. Cabe aqui a possibilidade de se ofertar aporte proteico adicional, em bolus, de módulos proteicos, seja por via enteral ou parenteral.

Uma vez que o veículo lipídico do propofol contém prioritariamente ácidos graxos do tipo ômega 6, sabidamente pró-inflamatórios e imunossupressores, o uso prolongado de doses altas do sedativo leva, também, ao desequilíbrio da oferta lipídica na relação ômega 6/ ômega 3.

Uma outra complicação potencial do uso prolongado de propofol é a hipertrigliceridemia; dessa forma, recomenda-se a monitorização da trigliceridemia nos pacientes que estão sob uso da droga há mais de 72 horas⁷⁴. Os efeitos adversos relacionados ao uso do propofol podem ser minimizados ao se utilizar a formulação a 2%, uma vez que se necessita menos volume da formulação para o efeito sedativo, reduzindo, assim, a oferta lipídica⁷⁵.

O propofol tem sido visto como um preditor de paresia gástrica em algumas publicações, entretanto, alguns estudos experimentais não demonstram esse impacto⁷⁶⁻⁷⁸.

Fenobarbital

O fenobarbital é uma droga comumente utilizada no manejo da hipertensão intracraniana refratária, situação que pode ser encontrada nos casos de TCE grave. Este medicamento é um anticonvulsivante derivado do barbiturato, que potencializa a via GABA (ácido gama-aminobutírico) nas sinapses, e antagoniza a via glutamatérgica, que, a depender da dose utilizada, ocasionará a vasoconstrição e redução do fluxo sanguíneo cerebral⁷⁹.

Seu mecanismo de ação no controle da hipertensão intracraniana baseia-se na vasoconstrição e na redução do fluxo sanguíneo cerebral, reduzindo, assim, o metabolismo cerebral^{80,81}. O efeito do coma barbitúrico no sistema nervoso central, como hipotálamo, reduzirá o gasto energético, alterando controle de temperatura, metabolismo da glicose e mecanismos neuronais simpáticos, enquanto que, periféricamente, influenciará não somente o metabolismo celular, mas também atividade muscular⁸².

Levando-se em conta tais considerações, devemos nos atentar à quantidade de dieta ofertada aos pacientes em coma barbitúrico, uma vez que estão num estado menos hipermetabólico e menos catabólico, priorizando menores volumes de fórmulas enterais ou parenterais, a serem ajustados de acordo com a CI e pelo cálculo do balanço nitrogenado, quando disponíveis⁸³.

Estudos apontam que, nestes pacientes, a necessidade calórica tende a ser 80% do gasto energético predito, enquanto que a proteica também será reduzida, evidenciada pela diminuição de 40% do nitrogênio urinário excretado^{82,83}.

Outro ponto a ser debatido condiz com os efeitos gastrintestinais relacionados à essa droga, que podem limitar a oferta nutricional⁸⁴. Por meio da ação central e periférica, os barbitúricos diminuem o tônus e a amplitude das contrações

do trato gastrointestinal (TGI), favorecendo a gastroparesia, o íleo metabólico e, conseqüentemente, dificultam a progressão da oferta nutricional por via enteral.

Dexmedetomidina

A dexmedetomidina é um agonista dos adrenocéptores α -2, com propriedades simpaticolíticas, sedativas, amnésicas e analgésicas, cuja sedação oferecida apresenta baixo risco de depressão respiratória, mantendo o paciente cooperativo; o que pode ter um importante papel no arsenal terapêutico do TCE, dependendo da fase do trauma em que se encontra⁸⁵. Vem ganhando espaço, tanto nas neurocirurgias como nas UTIs de pacientes neurocríticos, devido à possibilidade de manter o paciente menos sedado e, assim, melhor avaliar o nível de consciência e sua evolução. No entanto, a literatura ainda é controversa quanto aos efeitos da dexmedetomidina sobre a motilidade do TGI, sendo que alguns artigos descrevem seu estímulo aos movimentos peristálticos e outros citam sua ação anti-peristáltica, provavelmente correlacionado a seu potencial agonista alfa-2 adrenocéptor, com potencial ainda maior do que o propofol^{86,87}.

Qual é o papel de dispositivos de dissociação gastrojejunal (sondas ou gastrojejunostomias) nesse grupo de pacientes?

Pacientes com TCE são mais suscetíveis à gastroparesia e, por isso, medidas farmacológicas e não-farmacológicas devem ser implementadas.

Uso de medida de resíduo gástrico não está recomendado rotineiramente; contudo, pode ser recomendado nos pacientes de alto risco, como naqueles com TCE em uso de agonistas adrenérgicos, sedativos (principalmente propofol e fenobarbital), opioides e outras medicações que pioram a motilidade gastrointestinal.

Nível de evidência: Alto

Distúrbios de motilidade gastrointestinal são frequentes em pacientes hospitalizados e ainda mais prevalentes em pacientes com TCE, em função das alterações de motilidade causadas pelo dano cerebral e devido ao uso de agonistas adrenérgicos, sedativos (principalmente propofol e fenobarbital), opioides e outras medicações que pioram a motilidade gastrointestinal⁷⁶. A disfunção do trato gastrintestinal pode se apresentar de diferentes formas, tais como disfunção da motilidade esofágica, gastroparesia, dismotilidade colônica, entre outras, que podem se correlacionar ou estar presentes de forma simultânea.

A gastroparesia é a mais incidente desordem da motilidade e pode ser encontrada em até 80% dos pacientes com hipertensão intracraniana e seu conhecimento e manejo é de suma importância, visto impactar diretamente na TN do paciente com TCE⁸⁸. A prática mais comum para avaliação da motilidade gástrica e tolerância dietética, nos pacientes em UTI recebendo dieta enteral, é a mensuração intermitente do volume de resíduo gástrico. Entretanto, a despeito de tal prática, a utilidade e significância é controversa tendo em vista a correlação do achado e da clínica encontrada. A disparidade entre volume medido e consequência clínica, da qual a mais temida é a broncoaspiração e pneumonia hospitalar, já foi evidenciada em diversos estudos randomizados e observacionais, tais como o realizado por O'Meara et al.⁸⁹, em que 25% dos pacientes da UTI apresentavam débito de resíduo gástrico superior a 150 ml, que foi considerado o ponto de corte para interromper a infusão de dieta enteral, mas apresentavam motilidade gástrica normal. Estudo multicêntrico randomizado de Reignier et al.⁹⁰ acompanhou 422 pacientes em ventilação mecânica, divididos em 2 grupos: um com monitoramento de resíduo gástrico e o grupo controle, onde nenhum monitoramento foi feito. A não mensuração habitual do resíduo gástrico não implicou em piores desfechos ou intercorrências com pneumonia associada à ventilação. Dessa forma, hoje temos as recomendações da American Society of Enteral and Parenteral Nutrition (ASPEN) e da European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), de apenas monitorizar o resíduo gástrico em pacientes com alto risco para gastroparesia, o que torna alguns pacientes com TCE elegíveis para tal protocolo^{40,54}.

O manejo da gastroparesia centra-se em medidas farmacológicas e não-farmacológicas, que vão desde o posicionamento do paciente com a cabeceira elevada acima de 30 graus, ajuste adequado de eletrólitos, controle glicêmico, uso adequado de catecolaminas e drogas utilizadas na sedoanalgesia, nutrição enteral precoce e uso de agentes prócinéticos⁷⁷.

Sabe-se que o controle glicêmico é de extrema importância, tanto na prevenção quanto no tratamento da gastroparesia, uma vez que a hiperglicemia apresenta efeito deletério na motilidade gástrica. Estudos demonstram que glicemias acima de 270 mg/dL inibem a peristalse do antro, reduzem o tônus do fundo gástrico e estimulam a contratatura do piloro^{91,92}.

Em âmbito medicamentoso, contamos com agentes prócinéticos, tais como domperidona, metoclopramida e eritromicina⁷⁷, sendo os dois últimos os de uso mais comum.

A metoclopramida trata-se de um fármaco com ação antiemética, funcionando como bloqueador dopaminérgico e estimulando a peristalse. Por ser antagonista dos receptores dopaminérgicos D2, reduzirá a inibição da estimulação colinérgica do músculo liso no trato gastrointestinal, ocasionada com a ativação dos receptores de dopamina, estimulando a peristalse e, conseqüentemente, melhorando a tolerância à dieta enteral⁹³. Pode ser administrada por via intravenosa, intramuscular ou enteral, na dose habitual de 10 a 20 mg, a cada 6 a 8 horas, devendo ser ajustada para 5 mg, nos pacientes com disfunção renal associada. Como principal efeito colateral, temos os efeitos extrapiramidais (discinesias, distonias, hipertonia, convulsões e tremores), ponto a ser ponderado nos pacientes neurológicos^{77,94}.

A eritromicina é um antibiótico macrolídeo que aumenta a motilidade gástrica e diminui o tempo de esvaziamento gástrico, estimulando inervações entéricas e musculatura lisa, desencadeando a migração do estímulo mioelétrico e favorecendo, assim, a peristalse⁹⁵. A dose recomendada é, em geral, de 3 mg/kg, a cada 8 horas. Os efeitos colaterais associados à essa droga são relacionados ao prolongamento do intervalo QT, em especial, quando associado a outras drogas que favorecem tal condição (antiarrítmicos, antifúngicos, bloqueadores canal de cálcio e haloperidol); dor abdominal, náuseas e diarreia.

A hipotermia terapêutica (HT) é uma ferramenta muito útil e usada no TCE para controle de hipertensão intracraniana (HIC) refratária, sugerindo benefícios no desfecho daqueles pacientes com HIC acima de 30 mmHg⁹⁶. A literatura é escassa em definir claramente o impacto da hipotermia na TN, mas trabalhos experimentais evidenciam que a hipotermia parece proteger o trato gastrointestinal por meio da modulação da inflamação e redução do estresse oxidativo. A nutrição enteral precoce na vigência de HT deve ser empregada precocemente, lentamente, e com cuidado e monitorização estreita da tolerância gastrointestinal⁹⁷. Estudo randomizado recente demonstra que a HT também impactou no gasto energético total dos pacientes de TCE, diminuindo em torno de 20% ao dia o gasto médio medido por CI. O grupo HT teve mais gastroparesia, mas conseguiu receber quantidade adequada de TN, necessitando de doses otimizadas de prócinéticos, como metoclopramida e eritromicina⁹⁸.

Para pacientes com TCE, quando possível, o posicionamento preferencial de SNE deve ser pós-pilórico, pelo alto grau de gastroparesia.

Nível de evidência: Alto

Sondas de nasoentéricas de dupla via ou gastrojejunostomias podem ser úteis para garantir TNE otimizada em paciente com TCE, em que as medidas farmacológicas e ambientais para gastroparesia não sejam suficientes.

Nível de evidência: Opinião de especialista

O dispositivo inicial mais recomendado no TCE é a sonda nasoenteral, sendo seu posicionamento - gástrico ou pós-pilórico - objeto de alguns estudos. Como a associação entre TCE e gastroparesia é muito grande, a indicação já inicialmente de um acesso enteral pós-pilórico, segundo alguns autores, facilita muito a progressão da TNE, embora existam controvérsias. Opsfelder et al.⁹⁹ avaliaram, num estudo brasileiro randomizado, se haveria diferenças nos marcadores nutricionais e/ou complicações clínicas, entre os diferentes posicionamentos, não encontrando alteração quanto à tolerância, porém, observando que o nível sérico de albumina seria maior naquele grupo com a sonda pós-pilórica. De forma geral, a literatura demonstra que o acesso pós-pilórico favorece a implementação da nutrição enteral e impacta em quantidade de caloria ofertada; contudo, são encontrados resultados controversos se essa medida evita ou reduz a incidência de pneumonia hospitalar^{100,101}.

As sondas nasoenterais duplas para drenagem gástrica e alimentação enteral simultâneas ficam reservadas apenas para os casos em que a simples posição pós-pilórica do acesso enteral, juntamente com procinéticos, não for suficiente para controlar a gastroparesia.

Nas situações de trauma de face que impossibilite a passagem do acesso enteral via nasal, o uso de gastrostomia ou gastrojejunostomias precoces pode ser uma opção, que, com o passar dos anos, vem se tornando tecnicamente mais segura e de execução relativamente fácil, através da endoscopia digestiva alta ou radiologia intervencionista¹⁰².

Devemos ter em conta que, muitas vezes, o controle da pressão intracraniana aumentada nas fases iniciais do TCE impede a manipulação precoce do paciente, exigida para a execução de uma gastrostomia ou gastrojejunostomia por via endoscópica ou mesmo cirúrgica. Nessas situações, o uso de nutrição parenteral precoce pode ser aventado, com cuidado especial para o controle glicêmico e hidroeletrólítico.

Por fim, citamos que a gastrostomia endoscópica percutânea ou mesmo a gastrojejunostomia são opções mais cômodas e seguras naqueles pacientes com necessidade de suporte nutricional enteral prolongado, por mais de 6 semanas¹⁰³. Quando se antevê a perspectiva de necessidade de TNE a longo prazo, a indicação de uma gastrostomia ou gastrojejunostomia pode ser antecipada.

TERAPIA NUTRICIONAL NAS DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS

Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA)

A esclerose lateral amiotrófica (ELA) é uma doença debilitante, progressiva, com degeneração de neurônios motores no cérebro e na medula espinhal, causando fraqueza, atrofia muscular, fasciculações e espasticidade¹⁰⁴.

A forma de apresentação mais comum, que ocorre em cerca de 70% dos pacientes, tem início na extremidade dos membros, com fraqueza e comprometimento da mobilidade¹⁰⁵.

Em 25% dos casos, o comprometimento inicial é bulbar, com envolvimento da musculatura orofaríngea, afetando a deglutição e a fala. Além do comprometimento motor, ocorre degeneração dos lobos frontal e temporal, com prejuízo cognitivo ou comportamental em até 50% dos pacientes. Com o tempo, ocorre progressão da perda da força, até evoluir para insuficiência respiratória, após cerca de cinco anos do diagnóstico. A etiologia é multifatorial¹⁰⁶. Ocorre aumento do estresse oxidativo, toxicidade do glutamato, disfunção mitocondrial, inflamação e apoptose, todos implicados no insulto neuronal que deflagra a patogênese da doença. A desnutrição é complicação frequente e relacionada com sobrevida. As causas do desbalanceamento energético também são multifatoriais e envolvem aumento do gasto energético em repouso, disfagia, anorexia, redução da ingestão oral por hipersalivação, insuficiência respiratória, depressão e disfunção cognitiva¹⁰⁷.

Como o estado nutricional influencia a sobrevida e as complicações em pacientes com ELA? Como este deve ser acompanhado?

A taxa de perda de peso a partir do diagnóstico é considerada um forte e independente fator prognóstico na ELA. É recomendado monitorar a cada três meses o peso, o índice de massa corporal (IMC) e a composição corporal, ou conforme indicado clinicamente.

Nível de evidência: Moderado

O estado nutricional deve ser monitorado a partir do diagnóstico, por diversas formas: triagem nutricional utilizando uma ferramenta validada, perda de peso corpóreo e redução de IMC.

A redução mais rápida do IMC no estágio inicial, antes da primeira visita ao hospital, prediz uma sobrevida menor em pacientes com ELA, confirmada também por nova meta-análise^{108,109}. Revisão sistemática recente demonstrou que,

para cada aumento de 1 kg/m² no IMC, foi associada maior sobrevida global a longo prazo (HR 0,95, IC 95% 0,93-0,97; $p < 0,001$)¹¹⁰.

Outras ferramentas de avaliação nutricional como Avaliação Subjetiva Global (ASG) e Iniciativa de Liderança Global sobre Desnutrição (GLIM) também foram usadas e se mostraram gravemente alteradas em pacientes com diagnóstico de ELA. De outro lado, a melhor situação nutricional de acordo ASG e GLIM se associou a maior tempo de sobrevida, em pacientes com doença instituída¹¹¹.

A utilização de bioimpedância elétrica (BIA) para avaliação de composição corporal vem sendo realizada em doentes com ELA e o valor de ângulo de fase (AF) mostra-se importante fator de mal prognóstico. Durante o seguimento, a diminuição do AF e da massa livre de gordura (MLG) foi associada a uma sobrevida menor, independentemente da perda de peso¹¹².

Testes laboratoriais, como dosagem de albumina e lipídios séricos, têm se associado como marcadores prognósticos e de mortalidade. A redução da albumina foi fator de risco de morte (homens: HR, 1,39 [IC 95%: 1,05-1,90]; $p = 0,02$ e mulheres: HR, 1,73 [95% CI: 1,35-2,39]; $p = 0,001$)¹¹³. A diminuição da razão de colesterol LDL/HDL aumentou o risco de morte em 35% (HR 1,35 [IC 95%: 1,08-1,69]; $p = 0,007$)¹¹⁴. Inversamente, uma razão mais alta de colesterol LDL/HDL diminuiu o risco de morte em 17% (HR 0,83 [IC 95%: 0,71-0,92]; $p = 0,027$)^{113,115}.

A desnutrição avaliada em pacientes durante o acompanhamento também impactou no prognóstico. Para cada perda de peso de 5%, houve aumento do risco de morte em 34%. Para cada perda de 1% de IMC, o aumento de risco de morte foi de 24%¹¹⁶. Inversamente, o ganho de 1 ponto de IMC reduz o risco de morte em 14% (HR 0,86 [95% CI: 0,80 -0,93]; $p = 0,0001$)¹¹⁷.

Mais recentemente, grande estudo populacional evidenciou que 67,5% de 2.420 pacientes com ELA apresentaram perda de peso, independente de disfagia. Nestes, para cada perda de 10% do peso, o risco de morte aumentou em 23% (HR 1,23, IC 95% 1,13-1,51, $p < 0,001$)¹¹⁸.

BIA e densitometria de corpo inteiro (DEXA) também foram usados para avaliar a composição corporal de pacientes com ELA em acompanhamento¹⁰⁷. A perda de 1 grau no AF aumentou o risco de morte de pacientes com ELA¹¹⁶, a diminuição do AF e massa magra foram associados com menor sobrevida¹¹², e o aumento da massa gorda se associou com aumento de sobrevida¹¹⁶. O risco de morte foi reduzido em 10%, quando houve aumento de 2,5 kg de massa gorda (HR 0,90 [IC 95%: 0,83-0,96]; $p = 0,003$)¹¹⁶.

Em resumo, o estado nutricional por ocasião do diagnóstico de ELA, como desnutrição, perda de peso, redução do IMC, composição corporal, albumina sérica e perfil lipídico, são fatores prognósticos para sobrevida em pacientes ELA.

Durante o acompanhamento, desnutrição, perda de peso, redução de IMC e composição corporal são fatores prognósticos de sobrevida. A avaliação do risco nutricional deve ser encorajada, usando também ferramenta de triagem validada¹⁰⁷.

Qual é a recomendação calórico-proteica para pacientes com ELA?

A recomendação energética deve ser preferencialmente determinada pela CI. Se não disponível, pode ser estimada de acordo com duas situações clínicas:

- ***não ventilados: 30 kcal/kg, mas considerar atividade física e evolução do peso;***
- ***ventilação não invasiva: 25-30 kcal/kg e adaptar a evolução do peso e situação clínica.***

Tendo em consideração que a perda de peso impacta na sobrevida, é recomendado ter o IMC como meta para o equilíbrio nutricional:

- ***IMC 25-35 kg/m²: estabilizar o peso;***
- ***IMC > 35 kg/m²: considerar a perda de peso.***

Nível de evidência: Opinião de especialista

A CI é método considerado padrão ouro para avaliar o gasto energético em repouso (GER) em pacientes com ELA, entretanto, pouco disponível na prática clínica. Fórmulas preditivas, como a de Harris-Benedict, têm sua indicação controversa^{119,120}.

Hipermetabolismo medido pela CI esteve presente em mais de 50% dos pacientes com ELA, em uma grande coorte com 315 pacientes¹²¹. Estudos demonstraram redução do GER de 7 a 36,6%, em pacientes com ELA sob ventilação não invasiva^{122,123}. Em pacientes sob ventilação mecânica, o GER aumentou quando a avaliação foi realizada por fórmula de Harris-Benedict, atribuída ao aumento de citocinas, mais fasciculações ou realimentação¹¹⁹.

Os dados são insuficientes para definir as necessidades proteicas, devendo ser considerado nível de estresse, idade e função renal³.

Como se comporta a disfagia nos pacientes com ELA? Em que momento e com que métodos devemos rastreá-la?

Recomenda-se o rastreamento precoce da disfagia para cada indivíduo com ELA, dada a alta prevalência, o impacto no estado nutricional e o risco de complicação respiratória

Nível de evidência: Moderado

Recomenda-se a avaliação fonoaudiológica para gerenciamento dos sinais e sintomas precoce e periodicamente, associada a exame complementar da deglutição.

Nível de evidência: Moderado

A deglutição é um ato neuromotor complexo, que envolve estágios orais, faríngeos e esofágicos e requer múltiplos elementos para serem eficazes. Pacientes com ELA podem ter uma combinação de fraqueza espástica e flácida afetando sua deglutição, causada pela degeneração de neurônios motores corticais, trato corticobulbar e núcleos do tronco cerebral¹²⁴. A perda da inervação supranuclear nos núcleos do tronco cerebral resulta em espasticidade dos músculos, enquanto a degeneração dos núcleos do tronco cerebral causa paralisia flácida nesses músculos. Os sintomas característicos resultantes da combinação de disfunção do neurônio motor superior e inferior incluem fadiga ao mastigar, extravasamento de alimentos ou líquido da boca, regurgitação nasal, atraso no disparo da deglutição, alteração de ejeção oral, duração prolongada da deglutição, incapacidade de limpar a cavidade oral e tosse, engasgos ou asfixia ao engolir¹²⁴. Estes mecanismos contribuem para a instalação de uma disfagia progressivamente significativa, que impacta em segurança alimentar e estado nutricional.

A disfagia é muito frequente na ELA, afetando aproximadamente 85% dos pacientes e está associada a complicações como desnutrição, desidratação, pneumonia aspirativa, insuficiência respiratória e redução da qualidade de vida e isolamento social^{124,125}. Sendo assim, medidas de identificação precoce devem ser implementadas.

Como não existem métodos específicos para triagem e avaliação da disfagia em indivíduos com ELA, métodos gerais para avaliação de disfagia em distúrbios neurológicos devem ser utilizados, como, por exemplo: questionários estruturados; testes de deglutição de água, teste de deglutição de volume-viscosidade (V-VST); e técnicas instrumentais (por exemplo, videofluoroscopia, nasofibroscopia da deglutição e videofluoromanometria), para detectar sinais de alterações orofaríngeas e risco de aspiração¹²⁶. Deve-se considerar as medidas de avaliação que melhor se apliquem.

As diretrizes recomendam que fonoaudiólogos avaliem e gerenciem sintomas disfágicos em pacientes com ELA; e estudos têm demonstrado que a intervenção e o monitoramento multidisciplinar precoces melhoram os desfechos quanto a estado nutricional, sobrevida e qualidade de vida^{125,126}. Dificuldades significativas de ingestão oral podem comprometer o estado nutricional e, por sua vez, ter implicações no tempo de evolução da doença³.

A indicação de uma via alternativa de longa permanência, como a gastrostomia endoscópica percutânea

(GEP), deve ser discutida em intervalos regulares e, para tanto, se justifica a avaliação e acompanhamento periódico da disfagia, visando à avaliação da segurança e eficácia da deglutição^{3,125}.

Quais são as recomendações quanto ao uso de terapia nutricional oral (TNO)? Há recomendação de fórmula específica ou suplementação de micronutrientes para controle da doença?

As intervenções nutricionais que incluem adaptação dietética e TNO são indicadas a partir do diagnóstico ou no seguimento de pacientes com ELA, nas seguintes situações:

- **IMC < 18,5 kg/m²;**
- **Redução ≥ 1 ponto no IMC, a partir do IMC basal;**
- **Redução do peso ≥ 5-10% do peso usual.**

Nível de recomendação: Baixo

As fórmulas devem ser hipercalóricas.

Nível de recomendação: Baixo

O uso de vitamina D de forma sistemática no tratamento de pacientes com ELA não está recomendado.

Nível de recomendação: Baixo

Estudos apontam que o uso de TNO com suplementos hipercalóricos auxilia a estabilizar o peso corporal após 12 semanas¹²⁷ e melhorar sobrevida¹²⁸. Estudo randomizado duplo-cego, com 16 pacientes com ELA¹²⁹, comparou dois grupos suplementados com 70% de *whey protein*: 30% maltodextrina (WM) ou apenas maltodextrina (MM). Nos pacientes do grupo WM, observou-se ganho de peso, aumento na contagem de linfócitos e redução de creatina quinase, aspartato aminotransferase e alanina aminotransferase. No grupo MM, não houve alteração nos parâmetros bioquímicos, mas perda de peso e do índice de massa corporal¹²⁹.

Recente metanálise avalia o potencial efeito da vitamina D na ELA. Foram avaliados 12 estudos observacionais (50% prospectivos) e 1 ensaio clínico. Pacientes com ELA tinham níveis de vitamina D ligeiramente mais baixos do que os controles, porém não foram encontradas relação entre os níveis de vitamina D e escala de avaliação funcional em pacientes com ELA. Resultados discordantes foram relatados em três estudos em relação à sobrevida. Dessa forma, não há evidência atual que suporte o uso sistemático de vitamina D no tratamento de pacientes com ELA¹³⁰.

Também não há evidências suficientes da eficácia de antioxidantes individuais ou combinados no tratamento de pessoas com ELA. Em geral, os estudos presentes em literatura atual com vitamina C, vitamina E e selênio são considerados

de baixa qualidade metodológica e insuficientes para gerar evidências para recomendar seu uso¹³¹.

Quando está indicada TNE? Quando a gastrostomia é indicada?

A TNE está indicada a partir do diagnóstico ou no seguimento de pacientes com ELA, nas seguintes situações:

- *Ingestão oral abaixo das necessidades nutricionais e estima-se que desnutrição e desidratação podem ser responsáveis pela redução da sobrevida;*
- *Risco de aspiração a despeito de modificações de consistência e recomendações compensatórias.*

Nível de recomendação: Moderado

A GEP deve ser discutida desde o estágio inicial da doença, considerando-se alguns sinais de alerta, como:

- *Deglutição insegura, conforme critérios objetivos;*
- *Refeições de longa duração;*
- *Perda de peso;*
- *Redução da capacidade vital forçada próxima a 50%, mas antes da função respiratória estar gravemente prejudicada.*

Nível de recomendação: Baixo

A TNE não é uma opção preferencial de longo prazo e deve ser reservada para aqueles pacientes nos quais nenhum outro procedimento é possível¹³².

A GEP é o método preferencial na ELA e indicada quando a capacidade vital forçada do paciente ainda é superior a 50%. Em casos de maior comprometimento pulmonar, a gastrostomia radiológica pode ser indicada, por desencadear menor risco pulmonar em pacientes mais frágeis³.

A segurança e eficácia da realização de GEP foi recentemente avaliada em pacientes com ELA. A mortalidade durante o procedimento ou nos primeiros 30 dias após o procedimento foi de 2%. As taxas de complicações maiores, como pneumonia aspirativa e hemorragia digestiva alta, foram 12,2% e de complicações menores, 34,7%¹³³.

A GEP pode favorecer a melhora da qualidade de vida, mas o impacto na sobrevida é controverso^{134,135}. Recentemente, Vergonjeanne et al.¹³⁶ avaliaram 285 pacientes com ELA, sendo a gastrostomia indicada em 182, porém somente 63,7% aceitaram fazer o procedimento. As principais indicações para GEP foram: baixa ingestão oral, com perda de peso superior a 10%, refeições com duração maior que 45 minutos e aspirações repetidas. O tempo médio entre o diagnóstico e a indicação foi de 7,3 meses e entre a indicação

e a realização do procedimento foi de 2,7 meses. A perda de peso superior a 5% aumentou o risco de morte em 17% ($p < 0,0001$). Entretanto, a colocação de GEP não teve impacto na sobrevida. López-Gómez et al.¹³⁷ indicaram GEP em 38,8% dos 93 pacientes com ELA. Nesse grupo, houve melhora nos parâmetros antropométricos quando a GEP foi realizada no início do tratamento, o tempo de sobrevivência foi mais longo e houve redução da incidência de internações e de complicações.

Revisão sistemática sobre o uso de TNE na ELA evidenciou que não há estudos controlados randomizados para indicar se a alimentação por sonda enteral é benéfica em comparação à continuação da alimentação oral nesse grupo de pacientes. Dessa forma, foram avaliados três estudos prospectivos e 8 estudos retrospectivos de inserção de PEG, que avaliaram impacto em sobrevida, incluindo 531 e 3289 participantes, respectivamente. Avaliando os trabalhos de melhor metodologia e menor viés, sugere uma vantagem de sobrevida para pacientes com ELA, principalmente portadores de disfagia e/ou desnutrição¹³⁸.

Esclerose Múltipla

Há recomendações nutricionais específicas para prevenção de esclerose múltipla (EM)?

Evitar obesidade na infância e na fase da juventude (entre 20 e 25 anos) é medida preventiva contra desenvolvimento de EM.

Nível de evidência: Moderado

Manter níveis de vitamina D adequados (entre 20 e 40 ng/mL) está associado a menor incidência de EM.

Nível de evidência: Moderado

Não há evidências de que o consumo de vitaminas A, C e E seja uma medida preventiva efetiva na prevenção da EM.

Nível de evidência: Baixo

A EM é uma doença neurológica crônica, inflamatória e autoimune que provoca lesões no sistema nervoso, com progressiva degradação da bainha de mielina. Acomete pacientes adultos jovens, causando incapacidade à medida que ocorre o dano neural³.

Apesar de haver grande susceptibilidade genética associada à doença, há fortes evidências de que fatores ambientais colaboram para seu desenvolvimento. Os fatores de risco que mais se correlacionaram ao desenvolvimento da EM em estudos observacionais são obesidade precoce, infecções por vírus Espein-Barr, tabagismo e deficiência de vitamina D^{139,140}.

A presença da obesidade durante a infância e os primeiros anos da vida adulta (até 20-25 anos) consiste em um dos principais fatores de risco modificáveis para EM. Nessas faixas etárias, para ambos os sexos, há um aumento de risco relativo 2x maior em indivíduos obesos para o desenvolvimento de EM no futuro¹³⁹. No entanto, obesidade em idades avançadas não foi associada ao desenvolvimento de EM. Dessa forma, encorajar padrão nutricional saudável, com consumo controlado de gorduras saturadas, rico em frutas, verduras e fibras, visando ao controle de peso, é medida preventiva para EM.

Resultados de estudos observacionais longitudinais sugerem que indivíduos com deficiência de vitamina D (< 20 ng/mL) podem reduzir seu risco de EM em mais de 60%, elevando seus valores de vitamina D para 40 ng/mL. Esses estudos apontam níveis ótimos de vitamina D entre 20 e 40 ng/mL, o que sugere que a vitamina D é um micronutriente com papel potencial preventivo na EM^{139,141}.

Não há estudos clínicos que evidenciem benefício do consumo de vitamina A, E ou C na prevenção da incidência de EM. Dois estudos de coorte prospectivos, o primeiro com 81.683 mulheres acompanhadas por 12 anos (Nurses' Health Study) e o segundo com 95.056 mulheres acompanhadas por 6 anos (Nurses' Health Study II), não evidenciaram associação da quantidade dessas vitaminas consumidas, avaliadas por meio de questionário de frequência alimentar semi-quantitativo validado, e a incidência de EM¹⁴². Cortese et al.¹⁴³, ao avaliarem os mesmos estudos, mostraram também não haver associação entre o consumo de micronutrientes, como zinco, magnésio, ferro, fósforo, potássio e cálcio, com o desenvolvimento de EM.

Como deve ser feito o acompanhamento nutricional nos pacientes com EM?

Pacientes com EM devem ser triados para desnutrição e sarcopenia, pois a presença dessas alterações pode comprometer a qualidade de vida.

Nível de evidência: Baixo

Pacientes com EM devem receber aconselhamento nutricional especializado e, se não conseguirem atingir metas nutricionais, o uso de suplemento nutricional está recomendado.

Nível de evidência: Opinião de especialista

A maior parte dos pacientes com EM apresenta-se com peso normal ou excesso de peso. Entretanto, sarcopenia e desnutrição são alterações nutricionais encontradas na EM nos estágios mais avançados das doenças e possuem

correlação direta com piora da qualidade de vida¹⁴⁴. Desnutrição ou alto risco de desnutrição estão presentes em 8% dos pacientes. Sua ocorrência está relacionada com a redução da mobilidade e fadiga, dieta inadequada, perda de apetite, dificuldade para alimentar-se ou deglutir, alteração visual, alterações de cognição e emocionais^{3,144}. Sarcopenia pode ser encontrada em 20% dos pacientes com EM avaliados por dinamometria, teste de velocidade de marcha e avaliação por bioimpedância segmentar, sendo sua presença associada com fadiga e menor prática de exercícios físicos¹⁴⁵.

Pelo alto risco de disfagia, que pode variar entre 3 e 43% dos casos na dependência do estágio de doença, todos os pacientes com EM devem ser triados de forma rotineira para avaliação de distúrbios da deglutição e devem ter sua dieta oral adaptada, conforme a necessidade^{3,144,145}.

Em casos de risco nutricional ou desnutrição diagnosticada, TN adequada deve ser instituída, com uso de suplementação nutricional. TNE por sonda nasoenteral ou gastrostomia deve ser reservada a doentes disfágicos graves, com contraindicação de dieta oral ou incapacidade avançada^{3,144}. Não há, até o momento, estudo aleatório controlado que evidencie que a TNE impacte na sobrevida da EM.

Há evidência para o uso de nutrientes específicos para tratamento da EM (poli-insaturados, ômega 3, vitamina D, vitamina B12)? Como a microbiota pode influenciar na evolução da EM?

Não é recomendado o uso sistemático de vitamina D, ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 ou vitamina B12 para o tratamento de EM.

Nível de evidência: Moderado

Altas doses de biotina estão relacionadas à melhora na escala de estado de incapacidade e no tempo de caminhada, em pacientes com EM instalada.

Nível de evidência: Moderado

A relação entre vitamina D e EM foi bastante explorada nos últimos anos. Estudos epidemiológicos e casos controle demonstram algumas evidências que manter exposição ao sol e nível adequado de vitamina D está associado inversamente ao aparecimento de sintomas EM. Porém, em se tratando de pacientes já diagnosticados, uma recente revisão sistemática demonstra que reposições de vitamina D, em diferentes doses (doses altas e baixas, em diferentes regimes), foi incapaz de evitar recaídas ou progressão da doença¹⁴⁶.

Várias vias fisiopatológicas foram sugeridas para o emprego de ácidos graxos ômega 3 e ômega-6, com base em suas propriedades imunorreguladoras, anti-inflamatórias e anticoagulantes, bem como a ação significativa desses ácidos graxos no sistema nervoso central (SNC), como parte da composição da membrana de mielina. Duas recentes revisões sistemáticas avaliaram intervenções nutricionais com ácidos graxos poli-insaturados ômega 3 e ômega-6 na reabilitação e no desfecho de pacientes com EM instalada^{140,147}. Os autores não observaram efeitos benéficos do uso em qualquer desfecho clínico avaliado (recaída, qualidade de vida e progressão de doença).

A associação entre vitamina B12 e EM é objetivo de investigação há muitos anos. Autores apontam concordância entre a deficiência de vitamina B12 e EM, pois ambas compartilham algumas características clínicas e achados de imagem de ressonância magnética, que podem indicar possíveis mecanismos fisiopatológicos comuns. Alguns estudos relataram alta prevalência de deficiência de vitamina B12 em pacientes com EM, entretanto, a maioria dos pacientes com EM tem níveis séricos normais¹⁴⁷. Não existem estudos intervencionistas controlados de grande porte com vitamina B12. Dessa forma, atualmente, não há base científica para recomendar a suplementação da dieta com vitamina B12, exceto no tratamento de deficiências vitamínicas¹⁴⁸.

A biotina vem se destacando como um possível nutracêutico no tratamento da EM. Recente revisão sistemática, com três estudos aleatórios controlados que incluíram 889 indivíduos portadores de EM, evidenciou que houve benefício potencial em favor da administração de biotina na dose de 300 mg/dia, por 12 a 15 meses, com melhora na escala de estado de incapacidade e melhora no tempo de caminhada. No entanto, esse benefício deve ser analisado com cuidado, considerando-se a interferência provocada pela biotina em testes laboratoriais usuais, prejudicando a acurácia de resultados de exames, como função tireoidiana, hormônios e marcadores tumorais^{147,149}.

Como a microbiota pode influenciar na evolução da EM?

A interface do eixo microbiota-intestino-cérebro tem papel no desenvolvimento de doenças neurodegenerativas, como a EM.

Nível de evidência: Baixo

Não há respaldo suficiente para o uso rotineiro de suplementação de prebióticos, probióticos ou simbióticos para prevenção ou tratamento adjuvante da EM.

Nível de evidência: Muito baixo

Nos últimos anos, diversas pesquisas se concentraram na relação entre a microbiota intestinal (MI) e a ocorrência e progressão de doenças neurodegenerativas, nesse sentido, também tem sido considerado o uso adjuvante de probióticos, prebióticos e simbióticos para tais condições¹⁵⁰.

A MI abriga aproximadamente 90% de todos os microrganismos do corpo humano, sendo dominada principalmente pela população bacteriana, que pode representar até 1000 espécies em um único indivíduo¹⁵¹. O eixo microbiota-intestino-cérebro representa uma comunicação bidirecional entre ambos os órgãos, por meio do qual o cérebro envia sinais para o intestino através de neurônios autônomos e fatores neuroendócrinos¹⁵². Já o intestino comunica-se principalmente por meio de neurônios sensoriais, mediadores imunológicos, hormônios gastrintestinais e moléculas de sinal derivadas da MI, como 5-hidroxitriptamina (5-HT), ácido γ -aminobutírico (GABA), acetilcolina (ACh) e outros^{152,153}.

A predisposição genética e os fatores ambientais têm grande participação na etiologia da EM, porém, investigações recentes sugerem que as comunidades microbianas comensais intestinais da MI também podem ser responsáveis por vários distúrbios imunomediados presentes na evolução da EM, e podem ser consideradas um novo fator de risco ambiental. Neste sentido, a MI, ao influenciar a imunomodulação, pode alterar a integridade e a funcionalidade da barreira hematoencefálica (BHE), estimular o processo desmielinizante autoimune e interagir diretamente com vários tipos de células existentes no SNC, por meio da comunicação microbiota-intestino-cérebro^{154,155}.

O papel da suplementação de prebióticos, probióticos ou simbióticos no tratamento de doenças neurodegenerativas apresenta resultados controversos e/ou inconclusivos. Não há respaldo suficiente para defender o uso de suplementação de prebióticos, probióticos ou simbióticos para prevenção ou tratamento adjuvante das doenças neurodegenerativas, como a EM¹⁵⁶.

Como deve ser feito o rastreamento para disfagia? Quando a via alternativa de alimentação está indicada?

Pacientes com EM devem ser rastreados para disfagia no início do curso da doença, assim como durante sua evolução. A triagem deve ser repetida em intervalos regulares, dependendo da situação clínica, embora não haja recomendação da periodicidade. Pacientes com incapacidade motora grave, disfunção cerebelar e longa duração da doença apresentam maior risco para disfagia. Não há evidência suficiente para recomendar um método de triagem específico para disfagia nesta população.

Nível de evidência: Opinião de especialista

A avaliação instrumental da disfagia deve ser realizada em pacientes com EM, com alto risco ou com sintomas de disfagia. Não temos evidências suficientes para recomendar um método específico de diagnóstico.

Nível de evidência: Opinião de especialista

O instrumento de rastreamento para disfagia orofaríngea deve ser rápido, de baixo custo, minimamente invasivo e de fácil administração por qualquer profissional de saúde¹⁵⁷. Ele pode ser feito por meio de questionários, com perguntas relacionadas à disfagia orofaríngea, e/ou por meio de testes clínicos com volume de água. Caso seja detectada alguma alteração, o paciente deverá ser encaminhado para avaliação clínica com profissional especializado.

O fonoaudiólogo é o profissional capaz de confirmar o diagnóstico de disfagia, realizar encaminhamento para exames objetivos, definir o planejamento terapêutico, a partir de análise da biomecânica da deglutição orofaríngea, e sugerir, caso julgue necessário, a via alternativa de alimentação para garantir a nutrição e minimizar os riscos de aspiração.

Como o rastreamento pode ser feito por outros profissionais, se faz necessário compreender a disfagia orofaríngea como caracterizada pela combinação de sinais e outros sintomas que colocam o indivíduo em risco nutricional, hídrico e de aspiração pulmonar, sendo este rastreamento direcionado para identificar indivíduos que reúnam fatores preditivos para esse desfecho e que necessitem de diagnóstico confirmatório.

Bergamaschi et al.¹⁵⁸ criaram um questionário clínico de sintomas de disfagia relatados pelo paciente com EM: Questionário de Disfagia na Esclerose Múltipla (DYMUS). O questionário incluiu 10 perguntas, que permitem a avaliação da disfagia para sólidos e líquidos. Identificaram que 92% dos pacientes apresentavam queixas de deglutição. Nos pacientes assintomáticos, o questionário identificou que 14% deveriam ser submetido a investigações adicionais e mais específicas. Os pacientes que relataram disfagia com o teste apresentavam maior tempo da doença. Os resultados do questionário DYMUS correlacionaram-se positivamente com a escala de penetração e aspiração medida pela avaliação endoscópica da deglutição por fibra óptica (FEES), em um pequeno grupo de pacientes hospitalizados com EM¹⁵⁹. Até o momento, o questionário DYMUS não foi formalmente validado com uma ferramenta instrumental para avaliar a sensibilidade e a especificidade da disfagia, em pacientes com EM.

Outros testes clínicos à beira do leito para avaliação da disfagia não foram validados especificamente para rastreamento de disfagia em pacientes com EM. Clavé et

al.¹⁶⁰ incluíram apenas 4 pacientes com EM em sua validação do teste de deglutição de volume-viscosidade. De Pauw et al.¹⁶¹ mostraram os resultados do questionário do Johns Hopkins Swallowing Center, em pacientes com EM com disfagia. Os sintomas mais frequentes foram hábitos alimentares alterados (92%), tosse e engasgos durante as refeições (58%), comida grudada na garganta (32%) e dificuldade no manejo de secreções (32%). Doze por cento dos pacientes tinham história de pneumonia. Levinthal et al.¹⁶² utilizaram o inventário de disfagia do MD Anderson para verificar a prevalência da disfagia, em um estudo de coorte com 218 pacientes consecutivos, recrutados tanto nas consultas de rotina como durante as consultas programadas, e relataram prevalência de disfagia em 20% dos pacientes. Thomas et al.¹⁶³ rastreamaram a disfagia em um grupo com 79 pacientes com EM admitidos no hospital, usando o teste de deglutição com 150 ml de água, e encontraram resultado positivo para disfagia em 43% dos indivíduos avaliados.

Wiesner et al.¹⁶⁴ encontraram anormalidades videofluoroscópicas em 55% de 18 pacientes consecutivos com EM, incluindo 75% absolutamente assintomáticos quanto à deglutição. Terre-Boliart et al.¹⁶⁵ relataram prevalência de 83% de anormalidades identificadas pelo estudo videofluoroscópico da deglutição (VFSS) em 23 pacientes com EM, e 40% deles eram aspiradores silenciosos.

A consistência da alimentação dos pacientes que apresentam EM com disfagia deve ser modificada de acordo com suas necessidades individuais, para garantir uma deglutição segura.

Nível de evidência: Opinião de especialista

A via alternativa de alimentação deve ser indicada para os pacientes disfágicos incapazes de manter a hidratação e/ou atingir suas necessidades nutricionais por via oral. Em pacientes com EM e outras doenças neurológicas crônicas, a GEP normalmente é a via de escolha.

Nível de evidência: Moderado

A disfagia é uma condição grave, que está relacionada a complicações fatais, como aspiração, pneumonia e desnutrição grave¹⁶⁶. As intervenções quanto à disfagia neurológica incluem terapia de reabilitação da deglutição, visando à condição de manter dieta oral adequada e, principalmente, evitar aspiração e pneumonias.

Dados sobre a eficácia de líquidos espessados ou modificações na consistência alimentar são muito escassos em pacientes com EM^{3,167}. Apesar disso, o uso de líquidos espessados é uma estratégia comumente utilizada em pacientes

com disfagia orofaríngea, principalmente naqueles que não conseguem controlar a deglutição de líquidos ralos e proteger sua via aérea durante esse processo.

A GEP é um dos métodos mais comumente usados para nutrição destes pacientes que não apresentam uma via oral segura e, quando bem tolerada, pode conduzir a melhora significativa do estado nutricional¹⁶⁸⁻¹⁷⁰. Não há evidências suficientes para recomendar tratamentos de disfagia comportamental para indivíduos com EM, portanto, devem ser seguidas recomendações gerais para pacientes disfágicos.

Doença de Parkinson (DP)

A DP é uma das doenças neurodegenerativas mais prevalentes, ocasionada pela diminuição de dopamina no cérebro, que evolui de forma crônica e progressiva, e é caracterizada pelos quatro sinais motores cardinais: tremores, bradicinesia, rigidez muscular e instabilidade postural, além de outras manifestações clínicas não motoras. Com a progressão da DP, surgem outros sintomas, incluindo disfagia, disartria, gastroparesia e motilidade gastrointestinal prejudicada, fadiga, depressão e comprometimento cognitivo^{3,171}.

Estudo publicado em 2018 evidencia que a prevalência de DP mais do que dobrou recentemente, contabilizando, aproximadamente, 6 milhões de pessoas no mundo, contribuindo de forma significativa para a carga global em doenças neurológicas. Esse fato se deve ao aumento do número de pessoas idosas, ao incremento da sobrevivência relacionada à doença e a fatores ambientais¹⁷².

Neste contexto, a terapia medicamentosa substitui ou mimetiza a dopamina no cérebro e é essencial para controlar os sintomas e manter a mobilidade na DP. Estes pacientes podem apresentar risco aumentado de desnutrição e perda de peso, tornando o monitoramento do estado nutricional imprescindível ao longo da história da doença³.

Como deve ser o acompanhamento nutricional no paciente com DP? O estado nutricional influencia no prognóstico e evolução da doença?

Pacientes com DP podem apresentar prejuízo nutricional no decorrer da doença, associado ao aumento ou diminuição do peso, sendo a desnutrição subnotificada e relacionada à evolução da doença. Portanto, recomenda-se que os pacientes com DP sejam submetidos a monitoramento regular do estado nutricional.

Nível de evidência: Baixo/Opinião de especialista

Pacientes com DP apresentam alterações como perda e ganho de peso, sendo que a prevalência da perda de peso

pode aumentar à medida que a patologia avança. Muitos pacientes com doença avançada têm baixo peso corporal e reservas de gordura depletadas. Sintomas como depressão, comprometimento cognitivo e déficits olfativos diminuem o apetite; alterações na mastigação, na deglutição e na motilidade intestinal podem afetar a ingestão e absorção de nutrientes¹⁷³.

Revisão sistemática aponta que a prevalência de desnutrição e de risco nutricional é, respectivamente, de 8% e 35,3%, sendo que a duração da doença, dose diária de levodopa e estadiamento da doença são fatores de risco relacionados a alterações nutricionais nos pacientes com DP¹⁷⁴.

As mudanças de peso são multifatoriais e envolvem alterações no gasto energético, perturbação do controle homeostático e comportamento alimentar modulado pelo tratamento dopaminérgico¹⁷⁵.

A perda de peso é um fenômeno prevalente na DP e associada a maiores chances de desenvolver sintomas associados à doença. Pacientes com menor peso apresentam maior risco de desnutrição, má qualidade de vida e aumento do risco de mortalidade¹⁷⁶. Existe relação entre perda de peso e dose de levodopa, sendo que o risco aumenta com doses acima de 6 mg/kg. Desta forma, os pacientes devem ser avaliados para o peso corporal e a dose de levodopa deve ser ajustada de acordo com alterações periódicas de peso, complementadas por outros medicamentos dopaminérgicos¹⁷⁶.

A perda de peso aumenta significativamente com a prolongação da doença, estágio e gravidade da DP¹⁷⁷. Desta forma, o monitoramento de peso e a abordagem orientada ao peso, no manejo de pacientes com DP, devem ajudar a melhorar seu resultado¹⁷⁸.

Não há na literatura uma ferramenta validada e consensual para avaliar o paciente com DP, existem estudos que utilizaram IMC, medidas antropométricas, ferramentas de triagem, como MAN e MUST, porém todas possuem limitações devido às especificações da DP. Entretanto, recente metanálise encontrou resultados mais precisos e confiáveis com o uso das ferramentas MAN e MUST, recomendando que a triagem de risco nutricional seja amplamente utilizada e repetida pelo menos uma vez ao ano^{3,177}.

A sarcopenia e a fragilidade têm sido recentemente associadas à DP. Uma recente metanálise constatou que a prevalência de sarcopenia foi de 29% em portadores de DP, destacando que a perda progressiva da função muscular pode aumentar o processo neurodegenerativo, tornando necessário otimizar a avaliação e o tratamento da sarcopenia nesses pacientes¹⁷⁹. Da mesma forma, a associação de fragilidade e DP foi observada por McMillan et al.¹⁸⁰, que observaram prevalência de 38% de fragilidade nos pacientes, o que levou a resultados adversos, como piora do comportamento motor e duração da doença¹⁸⁰.

Como rastrear e acompanhar a disfagia nos pacientes com DP?

Todos os pacientes devem ser rastreados para disfagia no momento do diagnóstico da DP, independente do grau de evolução da doença. Caso o paciente apresente sinais de disfagia orofaríngea (DO), deve ser encaminhado ao fonoaudiólogo, para avaliação especializada e acompanhamento.

Nível de evidência: Moderado

Cerca de 80% dos pacientes com DP desenvolvem disfagia durante o curso da doença, levando a uma redução da qualidade de vida, dificuldades na ingestão de medicamentos, risco de desnutrição e pneumonia aspirativa, sendo esta uma das principais causas de morte na DP¹⁸¹.

Estudos sugerem que a disfagia na DP deve ser suspeitada na presença de sintomas diretos, como tosse e/ou engasgos, durante ou após a alimentação, voz úmida, sensação de comida presa na garganta, sialorreia ou sinais indiretos, e, geralmente, com consequências clínicas mais graves, como aspirações silentes, pneumonias e perda de peso não intencional³.

Embora os distúrbios da deglutição sejam mais prevalentes no estágio avançado, eles já podem estar presentes nos estágios iniciais, quando muitas vezes passam despercebidos². Uma metanálise demonstrou que menos de 10% dos pacientes com DP relatam espontaneamente dificuldade de deglutição, alertando a equipe de saúde quanto à importância da aplicação do rastreamento para disfagia precocemente¹⁸².

O rastreamento precisa atender a critérios de viabilidade antes de ser implementado em ambientes clínicos, como administração simples, uso de métodos não invasivos e possibilidade de serem aplicados por qualquer profissional da área da saúde, desde que tenha recebido treinamento específico¹⁸³.

Dois questionários de rastreamento para disfagia orofaríngea específicos para DP foram publicados para este propósito: o "Swallowing Disturbance Questionnaire" (SDQ)¹⁸⁴ e o Munich Teste de Disfagia-Doença de Parkinson (MDT-PD)¹⁸⁵, com uma sensibilidade de 81% para ambos os questionários, e uma especificidade de 82% e 71%, respectivamente³. Embora essas ferramentas de triagem pareçam favoráveis para um diagnóstico precoce de disfagia em pacientes com DP, elas não são validadas transculturalmente.

Os pacientes que apresentaram risco para DO após a aplicação do questionário específico de triagem devem ser encaminhados para avaliação do fonoaudiólogo, para o exame clínico e instrumental da deglutição. FEES e VFSS são o padrão-ouro para avaliação da disfagia relacionada

à DP, pois permitem a detecção de aspiração, penetração e resíduo, com alta sensibilidade e especificidade¹⁸⁶.

O tratamento deve ser iniciado quando houver evidência clínica ou instrumental de comprometimento da segurança e/ou eficiência da deglutição e/ou redução da qualidade de vida, independente do estágio da doença. O tratamento pode incluir otimização de tratamentos antiparkinsonianos, modificações na consistência da dieta, espessamento de líquidos, estratégias para manejo nutricional, posturas e manobras durante a deglutição e exercícios específicos.

Como o tratamento medicamentoso na DP influencia no estado nutricional?

Além dos efeitos motores e não motores da DP, os efeitos colaterais experienciados pelo tratamento medicamentoso prescrito podem influenciar o estado nutricional do indivíduo. Recomenda-se acompanhar o estado nutricional e efeitos colaterais do tratamento medicamentoso para TN individualizada. Aspectos como ingestão e fracionamento proteico devem receber atenção especial.

Nível de evidência: Muito baixo/ Opinião de especialista

Para o uso de levodopa recomenda-se monitorar os níveis de homocisteína plasmática e das vitaminas B6, B9 e B12. A suplementação com folato e B12 pode ser considerada.

Nível de evidência: Moderado

Atualmente, as alternativas farmacológicas utilizadas para o tratamento da DP podem incluir levodopa, inibidores da monoamina oxidase-B (MAO-B) e da catecol-O-metiltransferase (COMT), anticolinérgicos e agonistas da dopamina^{187,188}. Estudo que avaliou o uso dos medicamentos com o estado nutricional verificou relação entre o uso de levodopa ou dose equivalente de levodopa e o risco nutricional avaliado pela Mini Avaliação Nutricional (MAN), mas não observou esta associação para o uso de agonistas dopaminérgicos¹⁸⁹. Outros estudos apresentaram resultados congruentes aos achados^{190,191}.

Entretanto, considerando-se que a maioria dos estudos é transversal, não se pode estabelecer relação de causa e efeito entre o uso de levodopa e pior estado nutricional, pois ainda é desconhecido se o uso mais elevado de levodopa induz à piora do estado nutricional, ou se pacientes com quadros mais graves da doença e consequente pior estado nutricional fazem uso de doses mais elevadas do fármaco. De qualquer forma, alguns possíveis mecanismos relacionados são sugeridos para influência da levodopa no estado nutricional.

Deste modo, destacam-se alguns efeitos adversos reportados pelo uso do medicamento que podem influenciar a ingestão alimentar, como náusea, vômito, dor e desconforto gastrointestinal, diarreia e sensação de sabor amargo. A indução de discinesias também é apontada como um efeito adverso da levodopa e pode aumentar o gasto energético e ainda prejudicar a mastigação, impactando a ingestão alimentar¹⁹⁰.

Paralelamente, a interação droga-nutriente da levodopa e as proteínas deve ser destacada, pois o fármaco e os aminoácidos competem pelo mesmo mecanismo de transporte ativo no trato gastrointestinal e na barreira hematoencefálica, de modo que refeições hiperproteicas associadas à ingestão do medicamento favorecem esta interação, ocasionando prejuízos de flutuações motoras ao paciente^{188,192}.

Entretanto, a levodopa oral padrão possui meia vida curta de aproximadamente 90 minutos, o que requer a administração de múltiplas doses ao longo do dia, o que pode ser um fator que favorece a baixa ingestão alimentar, pois recomenda-se um intervalo de jejum de, no mínimo, 30 minutos antes ou 1 hora após as refeições para a administração do medicamento¹⁸⁸. Há profissionais que recomendam o consumo de dieta pobre em proteínas, apesar de não haver evidências suficientes para apoiar o seu uso, ou de redistribuição de proteínas, para pacientes que tomam altas doses de levodopa, o que pode resultar em ingestão insuficiente de proteínas e piores consequências ao estado nutricional^{174,192,193}.

Outros estudos avaliam possíveis efeitos da L-dopa no metabolismo de lipídeos, carboidratos e do músculo esquelético^{194,195}. Os achados sugerem distúrbios metabólicos com mudança do metabolismo de lipídios para carboidratos, tanto no músculo esquelético quanto no tecido adiposo, com um efeito antilipolítico da L-dopa no tecido adiposo, indicando a não indução da perda de gordura por meio de influências diretas e agudas no metabolismo do tecido adiposo¹⁹⁵. Em contrapartida, outro estudo sugere que essas alterações não sejam apenas decorrentes da administração de levodopa, mas podem ser em parte dos processos de envelhecimento¹⁹⁶. Observou-se, ainda, redução na captação de glicose pelo músculo esquelético, o que poderia induzir a intolerância à glicose, sugerindo a perda de gordura pela maior atividade lipolítica das células de gordura envelhecidas devido ao aumento dos níveis de insulina circulante^{195,196}. No entanto, as inter-relações entre os fármacos e o metabolismo ainda precisam ser mais bem estabelecidas.

Continuamente, outro mecanismo de interação entre a levodopa e o estado nutricional está relacionado a elevações nos níveis de homocisteína¹⁹⁷⁻¹⁹⁹. Onde sugere-se que a relação L-dopa e homocisteína se dê pelo mecanismo de O-metilização de levodopa, pela enzima

catecol-O-metiltransferase (COMT), para 3-O-metildopa que utiliza a S-adenosilmetionina (SAM) como doador de metil, produzindo S-adenosilhomocisteína (SAH), sendo a SAH rapidamente hidrolisada em homocisteína¹⁹⁷.

Entretanto, as implicações clínicas da hiperhomocisteinemia ainda não são bem esclarecidas, mas têm sido associada a doenças cardiovasculares, demência e depressão, além de aterosclerose e doenças vasculares trombóticas, por danos ao revestimento endotelial arterial^{197,200}.

A metabolização da homocisteína em metionina requer vitamina B12 e folato como cofatores; uma outra via é a metabolização da homocisteína em cistationina, para a qual a vitamina B6 é usada como cofator. Assim, deficiências de vitamina B6, vitamina B12 e folato poderiam intensificar a hiperhomocisteinemia. Um estudo clínico correlacionou a hiperhomocisteinemia com os níveis de vitamina B avaliado por folato, vitamina B12 e vitamina B6, sugerindo que pacientes em uso de levodopa teriam necessidades mais altas dessas vitaminas para manter níveis de homocisteína, podendo se beneficiar da suplementação^{198,200,201}. Estudo clínico controlado e randomizado que avaliou os efeitos da vitamina B12 e folato em pacientes com DP recebendo levodopa observou que a combinação de vitamina B12 e folato diminuiu significativamente a homocisteína no plasma^{197,199}.

Há recomendação de fórmula específica ou suplementação de micronutrientes?

Recomendamos que os pacientes com DP devam ser submetidos ao monitoramento constante do perfil de vitaminas, durante o curso da doença, podendo ser necessário suplementar vitamina D, bem como B6, B12 e ácido fólico, principalmente nos que utilizam farmacoterapia com levodopa.

Nível de evidência: Baixo, Opinião de especialista

Pacientes com DP avançado e disfagia grave deverão utilizar ostomias como via para TN de médio a longo prazo.

Nível de evidência: Baixo, Opinião de especialista

Há um crescente interesse pelo papel do estresse oxidativo no processo neurodegenerativo, tornando as propriedades antioxidantes das vitaminas e suas funções biológicas de regulação da expressão gênica fonte de estudos para o tratamento da DP²⁰². Alguns estudos indicam que a suplementação adequada de vitaminas pode melhorar os sintomas clínicos de pacientes com DP²⁰². No entanto, existem poucos estudos randomizados controlados e os dados sobre a associação entre vitaminas antioxidantes, como vitamina

C, E e A, e carotenoides ainda são inconclusivos, tornando a suplementação de rotina dessas vitaminas ainda não recomendada³.

Estudos apontam um potencial papel da vitamina D como antioxidante, inclusive com ação no cérebro²⁰³. Desta forma, o papel da vitamina D nas doenças neurodegenerativas, inclusive na DP tem sido amplamente estudado. Ainda não está claro se a vitamina D está relacionada à gravidade dos sintomas da DP e à progressão clínica, entretanto, existe correlação entre baixos níveis de soro 25(OH)D e risco aumentado de desenvolver DP^{3,203-205}. Em contrapartida, níveis mais altos de 25(OH)D parecem estar associados a melhores sintomas motores, especialmente com melhor controle de equilíbrio^{3,203}.

No que tange às vitaminas do complexo B, importante salientar associação entre levodopa e níveis séricos baixos de folato e vitamina B12²⁰⁶⁻²⁰⁸. Por outro lado, a administração dessas vitaminas é eficaz na redução dos níveis de homocisteína e deve ser sempre considerada para prevenir a neuropatia e outras complicações associadas à hiper-homocisteinemia^{3,208,209}. Um estudo buscou avaliar a prevalência de vitamina B12 baixa e sua associação com altas taxas de homocisteínas e encontrou que, na DP recém diagnosticada, baixos níveis séricos de B12 foram comuns, sendo considerado preditor para piora da mobilidade, enquanto homocisteína elevada se relacionou com maior declínio cognitivo²⁰⁹.

O papel da suplementação de prebióticos, probióticos ou simbióticos no tratamento de doenças neurodegenerativas apresenta resultados controversos e/ou inconclusivos. De forma geral, as evidências científicas atuais pontuam sobre os potenciais benefícios da utilização, principalmente de prebióticos, para manejo de efeitos gastrointestinais da DP.

A constipação é o sintoma não motor mais frequente e a manifestação de disfunção gastrointestinal mais prevalente em pacientes com DP^{37,38}. Decorre de um processo neurodegenerativo, envolvendo o sistema nervoso entérico e a discinesia do assoalho pélvico, associado ao efeito colateral de certos medicamentos para DP, como os agonistas dopaminérgicos e anticolinérgicos. Fatores ambientais, como reduzida atividade física e hidratação, contribuem para o agravamento do sintoma. As estratégias comuns de gestão nutricional incluem o aumento da ingestão de fibras e líquidos^{37,38}. Um estudo aleatório recente com 120 pacientes demonstrou que, comparado ao placebo, o consumo diário de um leite fermentado, contendo probióticos e fibras prebióticas, por 4 semanas, resultou não apenas no aumento do número de evacuações completas, mas também na melhoria da consistência das fezes, bem como na maior redução do uso de laxantes³⁹.

Entretanto, uma preocupação com a suplementação de probióticos na DP é que algumas espécies de *Enterococcus*

usadas em probióticos podem inativar ou reduzir a eficácia da levodopa, por meio de sua atividade da enzima tirosina descarboxilase. A relevância desse achado para pacientes com DP e a segurança dos probióticos contendo cepas bacterianas capazes de produzir a enzima tirosina descarboxilase são questões importantes que aguardam maiores esclarecimentos⁴⁰. Dessa forma, o uso de probióticos ainda carece de maior aprofundamento.

No que diz respeito à TN e ao uso de fórmulas específicas, a literatura é extremamente escassa. Atualmente, existe recomendação para colocação de ostomia, nos estágios finais da doença, devido à disfagia grave, tornando obrigatória a nutrição enteral de médio/longo prazo como forma de prevenir desnutrição, perda de peso e aspiração^{41,42}.

Demências

Como deve ser feito o acompanhamento nutricional no paciente com DA?

O acompanhamento nutricional do paciente com DA deve ser realizado por meio de anamnese alimentar, com atenção às alterações na ingestão de nutrientes e modificações do peso corporal e exame físico direcionado para avaliação da massa magra. Análise da capacidade funcional deve fazer parte da avaliação nutricional do paciente com DA.

Nível de evidência: Opinião de especialista

A DA é uma doença degenerativa, caracterizada pela perda progressiva das funções cognitivas devido a danos no tecido cerebral. É a forma mais comum de demência, representando cerca de 50 a 70% dos casos²¹⁰. Os fatores de risco para desenvolvimento da DA são idade e história familiar²¹¹. Porém, além destes fatores não modificáveis, fatores ambientais, como estilo de vida, sedentarismo, maus hábitos alimentares e certas patologias, dentre elas a hipercolesterolemia, diabetes, hipertensão e obesidade, podem influenciar na prevalência.

Estudos atuais vêm correlacionando a microbiota intestinal, que é altamente sensível a estímulos externos (dieta, privação de sono, distúrbios do ciclo circadiano e comportamento sedentário), destacando sua possível ação para alguns processos fisiológicos cerebrais, como mielinização, neurogênese e ativação microglial, sugerindo sua participação na DA¹⁵⁰.

A desnutrição é uma das condições mais importantes que afeta negativamente a saúde dos idosos, particularmente pacientes com demência. Um estudo realizado no sul da Itália, com 90 pacientes portadores de DA que viviam em domicílio, demonstrou a alta prevalência de desnutrição (mais

de 95% dos pacientes estavam desnutridos ou em risco de desnutrição) associado à redução do estado funcional²¹². A principal justificativa para a desnutrição no paciente com DA é o fato de que a demência progressiva induz dependência nas atividades da vida cotidiana, principalmente relacionadas à alimentação²¹³. Na fase inicial da DA, o déficit de memória e a desorientação temporal e espacial, bem como os distúrbios da funcionalidade, podem interferir na habilidade de escolher alimentos, preparar e realizar as refeições. Nos estágios posteriores, a perda completa de independência impede que o paciente lide sozinho com sua alimentação. Os pacientes cursam com hiporexia, dificuldade de mastigação, intolerância a certas consistências, disfagia e recusa alimentar, pois o paciente deixa de reconhecer o alimento²¹⁴. O estado nutricional se deteriora à medida que a dependência e as necessidades de cuidado aumentam. Neste sentido, a avaliação nutricional deve fazer parte da rotina desses pacientes, visando ao diagnóstico precoce de desnutrição, que tende a aparecer com o tempo de progressão de doença²¹⁵.

Várias ferramentas podem ser utilizadas para avaliar o estado nutricional, detectar carências e desnutrição. A Mini Avaliação Nutricional (MAN) é uma das ferramentas mais utilizadas para triagem nutricional do idoso internado, institucionalizado ou no domicílio²¹⁶. Outro método muito utilizado na prática clínica é a Avaliação Subjetiva Global (ASG). Este método consiste em um questionário que avalia peso corporal e história de perda de peso recente, alteração na ingestão de alimentos, sinais e sintomas relacionados ao trato digestivo e tolerância, modificações na capacidade funcional, estresse metabólico relacionado à doença e exame físico com sinais de perda de gordura, massa magra e presença de edema. O acompanhamento nutricional também pode ser realizado por meio de medidas antropométricas e inquérito alimentar. A investigação referente ao número de refeições, qualidade, consistência dos alimentos e uso de suplementos nutricionais é uma forma de quantificar a ingestão de nutrientes, possibilitando uma adequação para atingir as necessidades nutricionais. Medidas antropométricas devem ser realizadas para acompanhar a estabilidade ou perda de peso. As principais medidas que devem ser avaliadas são peso, altura, índice de massa corporal (IMC), circunferência do braço²¹⁷, abdome e panturrilha (CP). A mensuração da CP é prática e de fácil realização. Está indicada para estimar a massa magra, avaliar performance física, além da relação com sobrevida e risco de readmissão hospitalar^{218,219}. A função muscular modifica-se precocemente, com alteração do estado nutricional. A mensuração da força de preensão palmar é uma das formas de verificar a capacidade funcional. Esta medida é capaz de mostrar a evolução favorável ou não do cuidado com o paciente idoso e, ainda, avaliar se a TN está atendendo ao objetivo proposto.

O uso de instrumentos de avaliação de função muscular, como dinamometria ou quantificação muscular, como DEXA e bioimpedância, podem ser úteis no diagnóstico precoce de sarcopenia associada à DA²¹⁶.

Um programa de educação nutricional pode proporcionar efeitos positivos sobre o peso e estado nutricional, função cognitiva e qualidade de vida. A intervenção nutricional em pacientes com DA reduziu a morbidade e mortalidade, portanto, devem ser acompanhadas, aferindo os resultados e realizando os ajustes até que os objetivos previamente definidos sejam alcançados^{213,220}.

Há evidências favoráveis ao uso de nutrientes específicos para prevenção da DA?

Atualmente, não existem evidências científicas suficientes para recomendação de nutrientes específicos para prevenção da DA. A adoção de um padrão alimentar saudável, rico em nutrientes frescos, azeite, legumes e verduras, com propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes, e evitando industrializados (dieta mediterrânea), parece estar relacionado com um menor risco de desenvolver DA.

Nível de evidência: Baixo

O estresse oxidativo e inflamação estão presentes na fisiopatologia da DA, causando alterações estruturais que comprometem o tecido cerebral²²¹. Além disso, a deficiência de micronutrientes, uma condição comumente encontrada nos idosos com estado nutricional comprometido, acelera o envelhecimento e a deterioração dos neurônios. Por estes motivos, supõe-se que a ingestão de nutrientes com capacidade antioxidante, tais como vitaminas C, E, selênio e ômega-3, e o uso de suplementação de micronutrientes possam apresentar efeitos positivos na prevenção e na progressão da DA²²¹.

No entanto, apesar de alguns estudos apresentarem desfechos favoráveis relacionados ao uso destes nutrientes como agentes antioxidantes na prevenção do desenvolvimento de demências, os resultados de ensaios clínicos ainda são controversos²²². Dietas ricas em frutas, vegetais, grãos, cereais, peixes e óleos ricos em ômega-3 podem diminuir o risco de demência e DA, especialmente entre os não portadores do alelo ApoE4²²³⁻²²⁵. Porém, mais pesquisas específicas são necessárias para identificar a quantidade ideal dos nutrientes que poderiam apresentar esse efeito protetor. Estudos que avaliaram a eficácia de vitamina C, E, selênio, ômega 3 e flavonoides são inconsistentes para comprovar o papel deles na prevenção da DA, em grande parte devido às limitações desses estudos^{221,226,227}.

A dieta *Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay* (MIND), uma combinação entre a dieta Mediterrânea e a dieta *Dietary Approaches to Stop Hypertension* (DASH), baseia-se na promoção de alimentos de origem vegetal e na limitação dos produtos de origem animal e dos alimentos com elevado teor de gordura saturada. Alguns trabalhos apontam que a adesão a esta dieta pode ter um efeito neuroprotetor e antioxidante, favorecendo um processo de declínio cognitivo mais lento^{228,229}.

A dieta e o estilo de vida mediterrâneos estão associados à longevidade cognitiva²³⁰. O benefício de um estilo de vida saudável na progressão da doença foi confirmado em vários ensaios clínicos aleatorizados, como os estudos FINGER²³¹, MAPT²³², ENLIGHTEN²³³ e SPRINT-MIND²³⁴. Embora ainda não exista comprovação do real benefício da dieta mediterrânea no cérebro, seu efeito na melhoria da saúde cardiovascular, comparado à dieta ocidental típica, parece reduzir o risco de demência e um envelhecimento mais lento do cérebro²³⁵.

Há evidência que suportem a recomendação de uso de nutrientes específicos para tratamento da DA?

Para todos os nutrientes específicos estudados até o momento (ácidos graxos ômega-3, vitaminas D, E e do complexo B, selênio e cobre), as evidências atuais dos ensaios clínicos não recomendam seu uso de rotina, exceto em deficiências nutricionais específicas, e são improváveis de serem eficazes para o tratamento ou regressão da DA.

Nível de evidência: Baixo

Vários nutrientes desempenham papéis importantes para o metabolismo e a integridade do cérebro. Eles são constituintes essenciais do tecido cerebral, por exemplo, ácidos graxos das membranas neuronais, precursores de neurotransmissores, como aminoácidos específicos, ou atuam como cofatores para processos metabólicos, como as vitaminas do complexo B. Devido às suas propriedades antioxidantes, alguns nutrientes (por exemplo, vitamina E, selênio, cobre) podem proteger o tecido cerebral de danos oxidativos²³⁶.

Todavia, com base em ensaios de intervenção que foram realizados para verificar a eficácia da suplementação de nutrientes específicos no controle da DA, até o momento, as evidências atuais sugerem que os suplementos nutricionais específicos são improváveis de serem eficazes para o tratamento ou a regressão da demência de DA. Os estudos existentes são, no entanto, limitados e heterogêneos em relação ao tipo e ao estágio da demência, dose de suplemento nutricional e duração de tratamento²³⁶.

Os ácidos graxos ômega-3 são importantes constituintes do cérebro, exercendo efeitos anti-inflamatórios, além de

evidências epidemiológicas que sugerem uma relação entre sua ingestão alimentar e a função cognitiva²³⁷. Os efeitos da suplementação de ômega-3 sobre a cognição foram examinados em duas revisões sistemáticas de metodologia robusta^{238,239}. A maioria dos estudos usou uma combinação de ácido docosaenoico (DHA) e ácido eicosapentaenoico (EPA) para suplementação, com predomínio de DHA, duração do tratamento de 13 a 81 semanas e nenhum efeito sobre a cognição foi encontrado^{238,239}. Com base nestas evidências, não recomendamos o uso de suplementos de ácidos graxos ômega-3 em pessoas com DA, para correção de deficiência cognitiva ou declínio cognitivo adicional.

Funções neuroprotetoras também foram atribuídas à vitamina D, mas, até o momento, nenhum ensaio clínico robusto está disponível sobre os efeitos da suplementação de vitamina D na melhora do desempenho cognitivo em pacientes com DA sem deficiência de vitamina D^{240,241}. Independentemente da presença de demência, uma deficiência existente de vitamina D deve ser corrigida por uma suplementação adequada.

Também não recomendamos a administração rotineira de multivitamínicos ou uso de vitamina E, selênio, cobre, vitamina B1, vitamina B6, vitamina B12 e ácido fólico, em pacientes com DA, com o objetivo de melhorar a função cognitiva ou declínio cognitivo adicional²⁴²⁻²⁴⁵.

Importante lembrar que, no caso de deficiências nutricionais específicas, que ocorrem principalmente como consequência de doenças associadas à má absorção intestinal, distúrbios metabólicos ou aumento da excreção de nutrientes, os respectivos nutrientes devem ser suplementados, de preferência, conforme as dosagens recomendadas (não megadoses). Efeitos potencialmente tóxicos de altas doses devem ser tomados em consideração. Quando não existe deficiência, no entanto, a suplementação específica não parece razoável e, geralmente, recomendamos fornecer quantidades adequadas de todos os nutrientes essenciais por meio de um padrão alimentar saudável.

Como acompanhar e intervir nos pacientes com DA avançada?

Em pacientes com DA avançada, devemos priorizar a alimentação habitual ou adaptada, para promover conforto e maior segurança alimentar (comfort food). Na fase avançada, não indicamos a instalação de dispositivos para alimentação artificial (sondas ou cateteres) para iniciar TNE ou parenteral.

Nível de evidência: Alto

Não há evidências conclusivas que apoiem o início da TN (alimentação por sondas e nutrição parenteral) em pacientes com demência avançada. Na verdade, por

questões éticas, não existe um único estudo prospectivo randomizado controlado avaliando um potencial benefício. Existem algumas evidências disponíveis por estudos retrospectivos e ensaios prospectivos observacionais sobre alimentação por sonda e mortalidade em pacientes com demência avançada²⁴⁶⁻²⁴⁹.

Em estudos controlados, nenhuma diferença significativa foi encontrada entre as taxas de mortalidade dos pacientes com demência avançada recebendo alimentação por sondas e aqueles com alimentação oral²⁴⁶⁻²⁴⁸. Uma revisão Cochrane, que reuniu todos os estudos relevantes, identificou seis ensaios controlados que avaliaram a mortalidade e não encontrou nenhuma evidência de aumento da sobrevida em pacientes com demência avançada que tinham recebido TNE²⁴⁹.

Uma grande análise de banco de dados prospectiva, publicada por Teno et al.²⁵⁰, adicionou evidências valiosas que confirmam as últimas afirmações. Os autores avaliaram 36.492 residentes de lares de idosos dos EUA com demência avançada e problemas alimentares desenvolvidos. O estudo comparou 1.956 residentes que foram submetidos à inserção de GEP com 34.536 residentes que foram alimentados por via oral e não encontraram nenhuma diferença significativa quanto à sobrevida. Nenhuma evidência foi encontrada quanto à eficácia da alimentação por sonda na demência avançada em relação à qualidade de vida, lesões por pressão, função física e mental, sintomas psiquiátricos e comportamentais na demência²⁵⁰.

Por isso, como estratégia para manutenção da dieta exclusivamente por via oral e para reduzir a ansiedade de cuidadores e familiares, há fortes evidências de que a suplementação nutricional oral tem resultados positivos no peso corporal de pacientes com DA^{251,252}. Consequentemente, o suplemento nutricional oral é recomendado para pacientes com demência e ingestão insuficiente pela alimentação habitual. Uma vez que a suplementação for prescrita, é importante mencionar que o consumo deve ser garantido por supervisão e ajuda de familiar ou cuidador. Além disso, o suplemento nutricional oral deve sempre ser considerado como apenas uma ferramenta para garantir a manutenção da dieta oral em pacientes com demência de Alzheimer e ingestão alimentar reduzida.

Nesse contexto, a alimentação de conforto, ou “*comfort food*”, tem papel fundamental para garantir a melhor ingestão por via oral, pois significa realizar refeições que tragam um estado de máximo prazer, livre de padrões pré-determinados e restrições ou porcionamentos controlados²⁵³. Em geral, enquadra-se no contexto psicossocial e afetivo do paciente e, portanto, podem trazer um outro significado para uma alimentação dentro de suas preferências e crenças. Por significar uma alimentação livre, não há qualquer tipo de

controle de metas calóricas e proteicas a serem atingidas, e o paciente faz escolhas de consistências, porções e horários, com o objetivo de manter a alimentação exclusivamente por via oral²⁵⁴.

Há papel da TN no fim de vida? Até quando indicar/manter TN invasiva?

A TNE ou parenteral são, em princípio, procedimentos de prolongamento da vida. Se este prolongamento não é mais uma meta alcançável, a qualidade de vida e o conforto devem ser considerados exclusivamente. Portanto, em fase final de vida, a indicação de nutrição por via enteral ou parenteral deve ser evitada.

Nível de evidência: Muito baixo

Sabe-se que a nutrição é um fator de grande preocupação entre os familiares e cuidadores de pacientes com DA em fase terminal, e pode gerar angústia quando o paciente não está se alimentando. Muitas vezes, há o sentimento de deixar seu familiar “morrer de fome” ou sensação de abandono. É muito comum, e até esperado que, na fase de terminalidade, o paciente apresente uma redução, ou até mesmo rejeição ao ato de alimentar-se e seja dependente de outros para fazê-lo²⁵⁵.

Nesta situação, há forte tendência das equipes de saúde, médicos e cuidadores indicarem alimentação por meio de sondas e cateteres. Porém, um estudo observacional prospectivo demonstrou que a indicação de gastrostomia, em idosos com demência avançada em terminalidade, não impactou em redução da mortalidade²⁵⁶. Especialmente nos casos em que houve necessidade de contenção do idoso, para manter o dispositivo da nutrição artificial, houve aumento do risco de aspiração pulmonar, lesão por pressão e desconforto intestinal. Uma outra metanálise concluiu que não há prova suficiente que sustente a nutrição enteral em idosos terminais com demência avançada, tanto para aumentar a sobrevida quanto para melhorar do estado nutricional²⁵⁶.

Assim, como a nutrição enteral e parenteral são procedimentos invasivos e de prolongamento da vida, não devem ser iniciados em hipóteses em que não tragam benefícios na fase de terminalidade, especialmente para os pacientes onde a morte é iminente ou com doença avançada incurável para possibilidades terapêuticas, e que não pode ser revertida com nenhum tratamento^{257,258}. Uma fase terminal de vida é um momento que deve ser considerado e tratado de forma multidisciplinar, especialmente em relação aos cuidados nutricionais, que ganham um grande espaço, já que o ato de se alimentar transcende a simples necessidade de obter calorias e nutrientes²⁵⁹. Assim sendo, é um grande desafio prover uma alimentação que contemple o conforto diante

das mais diversas adversidades e dificuldades enfrentadas pelo paciente e seus cuidadores ou familiares na terminalidade. Por isso, uma equipe interdisciplinar tem papel fundamental nesse cuidado de fim de vida, orientando e acolhendo os familiares quanto às condutas e às necessidades dos pacientes, sempre respeitando sua autonomia e individualidade.

REFERÊNCIAS

1. Feigin VL, Vos T, Nichols E, Owolabi MO, Carroll WM, Dichgans M, et al. The global burden of neurological disorders: translating evidence into policy. *Lancet Neurol.* 2020;19(3):255-65.
2. Rocha E. The global burden of disease: an information resource for policy-making and evaluation of health interventions. *Rev Port Cardiol.* 2017;36(4):283-5.
3. Burgos R, Bretón I, Cereda E, Desport JC, Dziewas R, Genton L, et al. ESPEN guideline clinical nutrition in neurology. *Clin Nutr.* 2018;37(1):354-96.
4. Saini V, Guada L, Yavagal DR. Global epidemiology of stroke and access to acute ischemic stroke interventions. *Neurology.* 2021;97(20 Suppl 2):S6-S16.
5. Silva ES, Borges JWP, Moreira TMM, Rodrigues MTP, Souza ACC. Prevalência e fatores de risco associados ao acidente vascular cerebral em pessoas com hipertensão arterial: uma análise hierarquizada. *Rev Enferm Ref.* 2020;5(3):e20014.
6. Gomes F, Emery PW, Weekes CE. Risk of malnutrition is an independent predictor of mortality, length of hospital stay, and hospitalization costs in stroke patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2016;25(4):799-806.
7. FOOD Trial Collaboration. Poor nutritional status on admission predicts poor outcomes after stroke: observational data from the FOOD trial. *Stroke.* 2003;34(6):1450-6.
8. Castro MG, Ribeiro PC, Souza IAO, Cunha HFR, Silva MHN, Rocha EEM, et al. Diretriz brasileira de terapia nutricional no paciente grave. *BRASPEN J.* 2018;33(Supl 1):2-36.
9. Chai J, Chu FC, Chow TW, Shum NC. Prevalence of malnutrition and its risk factors in stroke patients residing in an infirmary. *Singapore Med J.* 2008;49(4):290-6.
10. Groher ME. Bolus management and aspiration pneumonia in patients with pseudobulbar dysphagia. *Dysphagia.* 1987;1(4):215-6.
11. Cray MA, Carnaby GD, Shabbir Y, Miller L, Silliman S. Clinical variables associated with hydration status in acute ischemic stroke patients with dysphagia. *Dysphagia.* 2016;31(1):60-5.
12. Bannerman E, McDermott K. Dietary and fluid intakes of older adults in care homes requiring a texture modified diet: the role of snacks. *J Am Med Dir Assoc.* 2011;12(3):234-9.
13. Wright L, Cotter D, Hickson M, Frost G. Comparison of energy and protein intakes of older people consuming a texture modified diet with a normal hospital diet. *J Hum Nutr Diet.* 2005;18(3):213-9.
14. Joundi RA, Martino R, Saposnik G, Giannakeas V, Fang J, Kapral MK. Predictors and outcomes of dysphagia screening after acute ischemic stroke. *Stroke.* 2017;48(4):900-6.
15. Dziewas R, Michou E, Trapl-Grundschober M, Lal A, Arsava EM, Bath PM, et al. European Stroke Organisation and European Society for Swallowing Disorders guideline for the diagnosis and treatment of post-stroke dysphagia. *Eur Stroke J.* 2021;6(3):LXXXIX-CXV.
16. Titworth WL, Abram J, Fullerton A, Hester J, Guin P, Waters MF, et al. Prospective quality initiative to maximize dysphagia screening reduces hospital-acquired pneumonia prevalence in patients with stroke. *Stroke.* 2013;44(11):3154-60.
17. Winstein CJ, Stein J, Arena R, Bates B, Cherney LR, Cramer SC, et al; American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Guidelines for adult stroke rehabilitation and recovery: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2016;47(6):e98-e169.
18. Langmore SE. History of fiberoptic endoscopic evaluation of swallowing for evaluation and management of pharyngeal dysphagia: changes over the years. *Dysphagia.* 2017;32(1):27-38.
19. Martins SCO, Freitas GR, Pontes-Neto OM, Pieri A, Moro CHC, Jesus PAP, et al. Guidelines for acute ischemic stroke treatment – Part II: Stroke treatment. *Arq Neuropsiquiatr.* 2012;70(11):885-93.
20. McCurtin A, Boland P, Kavanagh M, Lisiecka D, Roche C, Galvin R. Do stroke clinical practice guideline recommendations for the intervention of thickened liquids for aspiration support evidence based decision making? A systematic review and narrative synthesis. *J Eval Clin Pract.* 2020;26(6):1744-60.
21. NICE. Stroke and transient ischaemic attack in over 16s: diagnosis and initial management management. *Nice Guidel.* 2019;(July):1-38.
22. Dennis MS, Lewis SC, Warlow C; FOOD Trial Collaboration. Effect of timing and method of enteral tube feeding for dysphagic stroke patients (FOOD): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;365(9461):764-72.
23. Wilmskoetter J, Herbert TL, Bonilha HS. Factors associated with gastrostomy tube removal in patients with dysphagia after stroke. *Nutr Clin Pract.* 2017;32(2):166-74.
24. Gandolfo C, Sukkar S, on the behalf of the PreDyScore Group; Ceravolo MG, Cortinovis F, Finocchi C, Gradaschi R, et al. The predictive dysphagia score (PreDyScore) in the short- and medium-term post-stroke: a putative tool in PEG indication. *Neurol Sci.* 2019;40(8):1619-26.
25. Nishioka S, Yamasaki K, Ogawa K, Oishi K, Yano Y, Okazaki Y, et al. Impact of nutritional status, muscle mass and oral status on recovery of full oral intake among stroke patients receiving enteral nutrition: a retrospective cohort study. *Nutr Diet.* 2020;77(4):456-66.
26. Kostadima E, Kaditis AG, Alexopoulos EI, Zakyntinos E, Sfyras D. Early gastrostomy reduces the rate of ventilator-associated pneumonia in stroke or head injury patients. *Eur Respir J.* 2005;26(1):106-11.
27. Gomes CA Jr, Andriolo RB, Bennett C, Lustosa SA, Matos D, Waisberg DR, et al. Percutaneous endoscopic gastrostomy versus nasogastric tube feeding for adults with swallowing disturbances. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(5):CD008096.
28. Bouziana SD, Tziomalos K. Malnutrition in patients with acute stroke. *J Nutr Metab.* 2011;2011:167898.
29. Hossmann KA, Schuier FJ. Experimental brain infarcts in cats. I. Pathophysiological observations. *Stroke.* 1980;11(6):583-92.
30. Tacke M, Ebner N, Boschmann M, Jarius A, Valentova M, Fülster S, et al. Resting energy expenditure and the effects of muscle wasting in patients with chronic heart failure: results from the Studies Investigating Comorbidities Aggravating Heart Failure (SICA-HF). *J Am Med Dir Assoc.* 2013;14(11):837-41.
31. Kawakami M, Liu M, Wada A, Otsuka T, Nishimura A. Resting energy expenditure in patients with stroke during the subacute phases: relationships with stroke types, location, severity of paresis, and activities of daily living. *Cerebrovasc Dis.* 2015;39(3-4):170-5.
32. Kramer S, Johnson L, Bernhardt J, Cumming T. Energy expenditure and cost during walking after stroke: a systematic review. *Arch Phys Med Rehabil.* 2016;97(4):619-32.
33. Maas AI, Stocchetti N, Bullock R. Moderate and severe traumatic brain injury in adults. *Lancet Neurol.* 2008;7(8):728-41.
34. Krakau K, Hansson A, Karlsson T, de Boussard CN, Tengvar C, Borg J. Nutritional treatment of patients with severe traumatic

- brain injury during the first six months after injury. *Nutrition*. 2007;23(4):308-17.
35. Uehara M, Plank LD, Hill GL. Components of energy expenditure in patients with severe sepsis and major trauma: a basis for clinical care. *Crit Care Med*. 1999;27(7):1295-302.
 36. Vieira LV, Pedrosa LAC, Souza VS, Paula CA, Rocha R. Incidence of diarrhea and associated risk factors in patients with traumatic brain injury and enteral nutrition. *Metab Brain Dis*. 2018;33(5):1755-60.
 37. Mukhopadhyay A, Henry J, Ong V, Leong CS, Teh AL, van Dam RM, et al. Association of modified NUTRIC score with 28-day mortality in critically ill patients. *Clin Nutr*. 2017;36(4):1143-8.
 38. Machado JC, Castro MG, Ceniccola GD, Giacomassi IWS, Giorelli GV, Isola AM, et al. Bundles do combate à fraqueza adquirida na unidade de terapia intensiva. *BRASPEN J*. 2021;36(2):131-44.
 39. Ceniccola GD. Sistematização da atenção nutricional para pacientes críticos: uma proposição [Tese de doutorado]. Brasília: Universidade de Brasília; 2018.
 40. McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, Warren MM, Johnson DR, Braunschweig C, et al; Society of Critical Care Medicine; American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2016;40(2):159-211.
 41. Chourdakis M, Kraus MM, Tzellos T, Sardeli C, Peftoulidou M, Vassilakos D, et al. Effect of early compared with delayed enteral nutrition on endocrine function in patients with traumatic brain injury: an open-labeled randomized trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2012;36(1):108-16.
 42. Moisey LL, Mourtzakis M, Cotton BA, Premji T, Heyland DK, Wade CE, et al; Nutrition and Rehabilitation Investigators Consortium (NUTRIC). Skeletal muscle predicts ventilator-free days, ICU-free days, and mortality in elderly ICU patients. *Crit Care*. 2013;17(5):R206.
 43. Hogan S, Reece L, Solomon M, Rangan A, Carey S. Early enteral feeding is beneficial for patients after pelvic exenteration surgery: a randomized controlled trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2022;46(2):411-21.
 44. Perel P, Yanagawa T, Bunn F, Roberts I, Wentz R, Pierro A. Nutritional support for head-injured patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;2006(4):CD001530.
 45. Wang X, Dong Y, Han X, Qi XQ, Huang CG, Hou LJ. Nutritional support for patients sustaining traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *PLoS One*. 2013;8(3):e58838.
 46. Minard G, Kudsk KA, Melton S, Patton JH, Tolley EA. Early versus delayed feeding with an immune-enhancing diet in patients with severe head injuries. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2000;24(3):145-9.
 47. Chiang YH, Chao DP, Chu SF, Lin HW, Huang SY, Yeh YS, et al. Early enteral nutrition and clinical outcomes of severe traumatic brain injury patients in acute stage: a multi-center cohort study. *J Neurotrauma*. 2012;29(1):75-80.
 48. Dhandapani S, Dhandapani M, Agarwal M, Chutani AM, Subbiah V, Sharma BS, et al. The prognostic significance of the timing of total enteral feeding in traumatic brain injury. *Surg Neurol Int*. 2012;3:31.
 49. Wischmeyer PE, Molinger J, Haines K. Point-counterpoint: indirect calorimetry is essential for optimal nutrition therapy in the intensive care unit. *Nutr Clin Pract*. 2021;36(2):275-81.
 50. Dickerson RN, Pitts SL, Maish GO 3rd, Schroepfel TJ, Magnotti LJ, Croce MA, et al. A reappraisal of nitrogen requirements for patients with critical illness and trauma. *J Trauma Acute Care Surg*. 2012;73(3):549-57.
 51. Frankenfield D. Energy expenditure and protein requirements after traumatic injury. *Nutr Clin Pract*. 2006;21(5):430-7.
 52. Falcão de Arruda IS, Aguilar-Nascimento JE. Benefits of early enteral nutrition with glutamine and probiotics in brain injury patients. *Clin Sci (Lond)*. 2004;106(3):287-92.
 53. Huang YC, Yen CE, Cheng CH, Jih KS, Kan MN. Nutritional status of mechanically ventilated critically ill patients: comparison of different types of nutritional support. *Clin Nutr*. 2000;19(2):101-7.
 54. Singer P, Blaser AR, Berger MM, Alhazzani W, Calder PC, Casaer MP, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr*. 2019;38(1):48-79.
 55. Heyland D, Muscedere J, Wischmeyer PE, Cook D, Jones G, Albert M, et al; Canadian Critical Care Trials Group. A randomized trial of glutamine and antioxidants in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2013;368(16):1489-97.
 56. Rai VRH, Phang LF, Sia SF, Amir A, Veerakumaran JS, Kassim MKA, et al. Effects of immunonutrition on biomarkers in traumatic brain injury patients in Malaysia: a prospective randomized controlled trial. *BMC Anesthesiol*. 2017;17(1):81.
 57. Jandari S, Rezvani R, Yousefian S, Mosalmanzadeh N, Soleimani D, Mousavian SZ, et al. The effect of low dietary inflammatory index score formula on inflammatory, metabolic and clinical outcomes in critically ill traumatic brain injury patients: a single-blind randomized controlled pilot study. *Authorea*. 2021;1-17.
 58. Xiong W, Qian K. Low-protein, hypocaloric nutrition with glutamine versus full-feeding in the acute phase in ICU patients with severe traumatic brain injury. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2021;17:703-10.
 59. Chapple LA, Chapman MJ, Lange K, Deane AM, Heyland DK. Nutrition support practices in critically ill head-injured patients: a global perspective. *Crit Care*. 2016;20:6.
 60. Pradelli L, Graf S, Pichard C, Berger MM. Supplemental parenteral nutrition in intensive care patients: a cost saving strategy. *Clin Nutr*. 2018;37(2):573-9.
 61. Mazaherpur S, Khatony A, Abdi A, Pasdar Y, Najafi F. The effect of continuous enteral nutrition on nutrition indices, compared to the intermittent and combination enteral nutrition in traumatic brain injury patients. *J Clin Diagn Res*. 2016;10(10):JC01-JC05.
 62. Li X, Yang Y, Ma ZF, Gao S, Ning Y, Zhao L, et al. Enteral combined with parenteral nutrition improves clinical outcomes in patients with traumatic brain injury. *Nutr Neurosci*. 2022;25(3):530-6.
 63. Chiu JW WP. Anestesia intravenosa não-opiíode. In: *Anestesia clínica*. 4ª ed. Barueri: Manole; 2004. p.327-44.
 64. Ward DS, Norton JR, Guivarc'h PH, Litman RS, Bailey PL. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of propofol in a medium-chain triglyceride emulsion. *Anesthesiology*. 2002;97(6):1401-8.
 65. Marik PE, Varon J, Trask T. Management of head trauma. *Chest*. 2002;122(2):699-711.
 66. Bao YP, Williamson G, Tew D, Plumb GW, Lambert N, Jones JG, et al. Antioxidant effects of propofol in human hepatic microsomes: concentration effects and clinical relevance. *Br J Anaesth*. 1998;81(4):584-9.
 67. Baker MT, Naguib M. Propofol: the challenges of formulation. *Anesthesiology*. 2005;103(4):860-76.
 68. Casaer MP, Wilmer A, Hermans G, Wouters PJ, Mesotten D, Van den Berghe G. Role of disease and macronutrient dose in the randomized controlled EPaNIC trial a post hoc analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(3):247-55.
 69. Koekkoek WACK, van Setten CHC, Olthof LE, Kars JCNH, van Zanten ARH. Timing of PROTEin INtake and clinical outcomes of adult critically ill patients on prolonged mechanical VENTilation: the PROTINVENT retrospective study. *Clin Nutr*. 2019;38(2):883-90.
 70. Braunschweig CL, Freels S, Sheean PM, Peterson SJ, Perez SG, McKeever L, et al. Role of timing and dose of energy received

- in patients with acute lung injury on mortality in the Intensive Nutrition in Acute Lung Injury Trial (INTACT): a post hoc analysis. *Am J Clin Nutr*. 2017;105(2):411-6.
71. Thiessen SE, Gunst J, Van den Berghe G. Role of glucagon in protein catabolism. *Curr Opin Crit Care*. 2018;24(4):228-34.
 72. Smith I, White PF, Nathanson M, Gouldson R. Propofol. An update on its clinical use. *Anesthesiology*. 1994;81(4):1005-43.
 73. Valente JF, Anderson GL, Branson RD, Johnson DJ, Davis K Jr, Porembka DT. Disadvantages of prolonged propofol sedation in the critical care unit. *Crit Care Med*. 1994;22(4):710-2.
 74. Mirenda J, Broyles G. Propofol as used for sedation in the ICU. *Chest*. 1995;108(2):539-48.
 75. McLeod G, Dick J, Wallis C, Patterson A, Cox C, Colvin J. Propofol 2% in critically ill patients: effect on lipids. *Crit Care Med*. 1997;25(12):1976-81.
 76. Rhoney DH, Parker D Jr, Formea CM, Yap C, Coplin WM. Tolerability of bolus versus continuous gastric feeding in brain-injured patients. *Neurol Res*. 2002;24(6):613-20.
 77. Ladopoulos T, Giannaki M, Alexopoulou C, Proklou A, Padiaditis E, Kondili E. Gastrointestinal dysmotility in critically ill patients. *Ann Gastroenterol*. 2018;31(3):273-81.
 78. Chang H, Li S, Li Y, Hu H, Cheng B, Miao J, et al. Effect of sedation with dexmedetomidine or propofol on gastrointestinal motility in lipopolysaccharide-induced endotoxemic mice. *BMC Anesthesiol*. 2020;20(1):227.
 79. Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC. As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman e Gilman. 13ª ed. Porto Alegre: AMGH; 2018. 1760p.
 80. Theodore WH, DiChiro G, Margolin R, Fishbein D, Porter RJ, Brooks RA. Barbiturates reduce human cerebral glucose metabolism. *Neurology*. 1986;36(1):60-4.
 81. Smith AL. Barbiturate protection in cerebral hypoxia. *Anesthesiology*. 1977;47(3):285-93.
 82. Magnuson B, Hatton J, Zweng TN, Young B. Pentobarbital coma in neurosurgical patients: nutrition considerations. *Nutr Clin Pract*. 1994;9(4):146-50.
 83. Fried RC, Dickerson RN, Guenter PA, Stein TP, Gennarelli TA, Dempsey DT, et al. Barbiturate therapy reduces nitrogen excretion in acute head injury. *J Trauma*. 1989;29(11):1558-64.
 84. Young B, Ott L, Haack D, Twyman D, Combs D, Oexmann JB, et al. Effect of total parenteral nutrition upon intracranial pressure in severe head injury. *J Neurosurg*. 1987;67(1):76-80.
 85. Carollo DS, Nossaman BD, Ramadhani U. Dexmedetomidine: a review of clinical applications. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2008;21(4):457-61.
 86. Sun W, Li F, Wang X, Liu H, Mo H, Pan D, et al. Effects of dexmedetomidine on patients undergoing laparoscopic surgery for colorectal cancer. *J Surg Res*. 2021;267:687-94.
 87. Li Y, Wang Y, Chang H, Cheng B, Miao J, Li S, et al. Inhibitory effects of dexmedetomidine and propofol on gastrointestinal tract motility involving impaired enteric glia Ca²⁺ response in mice. *Neurochem Res*. 2021;46(6):1410-22.
 88. Ott L, Young B, Phillips R, McClain C, Adams L, Dempsey R, et al. Altered gastric emptying in the head-injured patient: relationship to feeding intolerance. *J Neurosurg*. 1991;74(5):738-42.
 89. O'Meara D, Mireles-Cabodevila E, Frame F, Hummel AC, Hammel J, Dweik RA, et al. Evaluation of delivery of enteral nutrition in critically ill patients receiving mechanical ventilation. *Am J Crit Care*. 2008;17(1):53-61.
 90. Reignier J, Mercier E, Le Gouge A, Boulain T, Desachy A, Bellec F, et al; Clinical Research in Intensive Care and Sepsis (CRICS) Group. Effect of not monitoring residual gastric volume on risk of ventilator-associated pneumonia in adults receiving mechanical ventilation and early enteral feeding: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2013;309(3):249-56.
 91. Ukleja A. Altered GI motility in critically ill patients: current understanding of pathophysiology, clinical impact, and diagnostic approach. *Nutr Clin Pract*. 2010;25(1):16-25.
 92. Chan LN. A "gutsy move": tackling enteral feeding intolerance in critically ill patients. *Nutr Clin Pract*. 2010;25(1):10-2.
 93. Albibi R, McCallum RW. Metoclopramide: pharmacology and clinical application. *Ann Intern Med*. 1983;98(1):86-95.
 94. Yavagal DR, Karnad DR, Oak JL. Metoclopramide for preventing pneumonia in critically ill patients receiving enteral tube feeding: a randomized controlled trial. *Crit Care Med*. 2000;28(5):1408-11.
 95. Annese V, Lombardi G, Frusciante V, Germani U, Andriulli A, Bassotti G. Cisapride and erythromycin prokinetic effects in gastroparesis due to type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Aliment Pharmacol Ther*. 1997;11(3):599-603.
 96. Hui J, Feng J, Tu Y, Zhang W, Zhong C, Liu M, et al; LTH-1 Trial collaborators. Safety and efficacy of long-term mild hypothermia for severe traumatic brain injury with refractory intracranial hypertension (LTH-1): a multicenter randomized controlled trial. *EClinicalMedicine*. 2021;32:100732.
 97. Stefanutti G, Pierro A, Vinardi S, Spitz L, Eaton S. Moderate hypothermia protects against systemic oxidative stress in a rat model of intestinal ischemia and reperfusion injury. *Shock*. 2005;24(2):159-64.
 98. Ridley EJ, Davies AR, Bernard S, McArthur C, Murray L, Paul E, et al; ANZICS Clinical Trials Group. Measured energy expenditure in mildly hypothermic critically ill patients with traumatic brain injury: a sub-study of a randomized controlled trial. *Clin Nutr*. 2021;40(6):3875-82.
 99. Opsfelder LAK, Wendt GW, Silva DRP, Massarollo MD, Ferreto LED, Vieira AP. Nutritional response and clinical complications in patients with post-pyloric and gastric enteral tubes. *Rev Nutr*. 2021;34:e200283.
 100. Acosta-Escribano J, Fernández-Vivas M, Grau Carmona T, Caturla-Such J, Garcia-Martinez M, Menendez-Mainer A, et al. Gastric versus transpyloric feeding in severe traumatic brain injury: a prospective, randomized trial. *Intensive Care Med*. 2010;36(9):1532-9.
 101. Davies AR, Froomes PR, French CJ, Bellomo R, Gutteridge GA, Nyulasi I, et al. Randomized comparison of nasojejunal and nasogastric feeding in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2002;30(3):586-90.
 102. Alhashemi HH. Dysphagia in severe traumatic brain injury. *Neurosciences (Riyadh)*. 2010;15(4):231-6.
 103. Itkin M, DeLegge MH, Fang JC, McClave SA, Kundu S, d'Othee BJ, et al; Interventional Radiology and American Gastroenterological Association; American Gastroenterological Association Institute; Canadian Interventional Radiological Association; Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe. Multidisciplinary practical guidelines for gastrointestinal access for enteral nutrition and decompression from the Society of Interventional Radiology and American Gastroenterological Association (AGA) Institute, with endorsement by Canadian Interventional Radiological Association (CIRA) and Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe (CIRSE). *J Vasc Interv Radiol*. 2011;22(8):1089-106.
 104. Miller RG, Jackson CE, Kasarskis EJ, England JD, Forshe D, Johnston W, et al; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter update: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: multidisciplinary care, symptom management, and cognitive/behavioral impairment (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2009;73(15):1227-33.
 105. EFNS Task Force on Diagnosis and Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis; Andersen PM, Abrahams S, Borasio GD, Carvalho M, Chio A, Van Damme P, et al. EFNS guidelines on the clinical management of amyotrophic lateral sclerosis (MALS): revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2012;19(3):360-75.

106. Couratier P, Corcia P, Lautrette G, Nicol M, Preux PM, Marin B. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: a review of literature. *Rev Neurol (Paris)*. 2016;172(1):37-45.
107. Lee I, Kazamel M, McPherson T, McAdam J, Bamman M, Amara A, et al. Fat mass loss correlates with faster disease progression in amyotrophic lateral sclerosis patients: exploring the utility of dual-energy x-ray absorptiometry in a prospective study. *PLoS One*. 2021;16(5):e0251087.
108. Moglia C, Calvo A, Grassano M, Canosa A, Manera U, D'Ovidio F, et al. Early weight loss in amyotrophic lateral sclerosis: outcome relevance and clinical correlates in a population-based cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019;90(6):666-73.
109. Dardiotis E, Siokas V, Sokratous M, Tsouris Z, Aloizou AM, Florou D, et al. Body mass index and survival from amyotrophic lateral sclerosis: a meta-analysis. *Neurol Clin Pract*. 2018;8(5):437-44.
110. Ning P, Yang B, Li S, Mu X, Shen Q, Hu F, et al. Systematic review of the prognostic role of body mass index in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2019;20(5-6):356-67.
111. López-Gómez JJ, Ballesteros-Pomar MD, Torres-Torres B, De la Maza BP, Penacho-Lázaro MÁ, Palacio-Mures JM, et al. Malnutrition at diagnosis in amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and its influence on survival: using glim criteria. *Clin Nutr*. 2021;40(1):237-44.
112. Roubeau V, Blasco H, Maillot F, Corcia P, Praline J. Nutritional assessment of amyotrophic lateral sclerosis in routine practice: value of weighing and bioelectrical impedance analysis. *Muscle Nerve*. 2015;51(4):479-84.
113. Chiò A, Calvo A, Bovio G, Canosa A, Bertuzzo D, Galmozzi F, et al. Amyotrophic lateral sclerosis outcome measures and the role of albumin and creatinine: a population-based study. *JAMA Neurol*. 2014;71(9):1134-42.
114. Dupuis L, Corcia P, Fergani A, Gonzalez De Aguilar JL, Bonnefont-Rousselot D, Bittar R, et al. Dyslipidemia is a protective factor in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*. 2008;70(13):1004-9.
115. Rafiq MK, Lee E, Bradburn M, McDermott CJ, Shaw PJ. Effect of lipid profile on prognosis in the patients with amyotrophic lateral sclerosis: Insights from the olesoxime clinical trial. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2015;16(7-8):478-84.
116. Marin B, Desport JC, Kajeu P, Jesus P, Nicolaud B, Nicol M, et al. Alteration of nutritional status at diagnosis is a prognostic factor for survival of amyotrophic lateral sclerosis patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82(6):628-34.
117. Paganoni S, Deng J, Jaffa M, Cudkovic ME, Wills AM. Body mass index, not dyslipidemia, is an independent predictor of survival in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve*. 2011;44(1):20-4.
118. Janse van Mantgem MR, van Eijk RPA, van der Burgh HK, Tan HHG, Westeneng HJ, van Es MA, et al. Prognostic value of weight loss in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;91(8):867-75.
119. Sherman MS, Pillai A, Jackson A, Heiman-Patterson T. Standard equations are not accurate in assessing resting energy expenditure in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2004;28(6):442-6.
120. Salvioni CC, Stanich P, Almeida CS, Oliveira AS. Nutritional care in motor neurone disease/amyotrophic lateral sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr*. 2014;72(2):157-63.
121. Kohut ML, McCann DA, Russell DW, Konopka DN, Cunnick JE, Franke WD, et al. Aerobic exercise, but not flexibility/resistance exercise, reduces serum IL-18, CRP, and IL-6 independent of beta-blockers, BMI, and psychosocial factors in older adults. *Brain Behav Immun*. 2006;20(3):201-9.
122. Georges M, Morélot-Panzini C, Similowski T, Gonzalez-Bermejo J. Noninvasive ventilation reduces energy expenditure in amyotrophic lateral sclerosis. *BMC Pulm Med*. 2014;14:17.
123. Siirala W, Olkkola KT, Noponen T, Vuori A, Aantaa R. Predictive equations over-estimate the resting energy expenditure in amyotrophic lateral sclerosis patients who are dependent on invasive ventilation support. *Nutr Metab (Lond)*. 2010;7:70.
124. Epps D, Kwan JY, Russell JW, Thomas T, Diaz-Abad M. Evaluation and management of dysphagia in amyotrophic lateral sclerosis: a survey of speech-language pathologists' clinical practice. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2020;21(3):135-43.
125. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas - esclerose lateral amiotrófica. Portaria SAS/MS nº1151. Brasília: Ministério da Saúde; 2015;
126. Pattee GL, Plowman EK, Focht Garand KL, Costello J, Brooks BR, Berry JD, et al; Contributing Members of the NEALS Bulbar Subcommittee. Provisional best practices guidelines for the evaluation of bulbar dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve*. 2019;59(5):531-6.
127. Dorst J, Cypionka J, Ludolph AC. High-caloric food supplements in the treatment of amyotrophic lateral sclerosis: a prospective interventional study. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2013;14(7-8):533-6.
128. Wills AM, Hubbard J, Macklin EA, Glass J, Tandan R, Simpson EP, et al; MDA Clinical Research Network. Hypercaloric enteral nutrition in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet*. 2014;383(9934):2065-72.
129. Silva LB, Mourão LF, Silva AA, Lima NM, Almeida SR, Franca MC Jr, et al. Effect of nutritional supplementation with milk whey proteins in amyotrophic lateral sclerosis patients. *Arq Neuropsiquiatr*. 2010;68(2):263-8.
130. Lanznaster D, Bejan-Angoulvant T, Gandía J, Blasco H, Corcia P. Is there a role for vitamin D in amyotrophic lateral sclerosis? A systematic review and meta-analysis. *Front Neurol*. 2020;11:697.
131. Orrell RW, Lane RJ, Ross M. Antioxidant treatment for amyotrophic lateral sclerosis/ motor neuron disease. *Cochrane Database of Syst Rev*. 2007;2007(1):CD002829.
132. Shoosmith C, Abrahao A, Benstead T, Chum M, Dupre N, Izenberg A, et al. Canadian best practice recommendations for the management of amyotrophic lateral sclerosis. *CMAJ*. 2020;192(46):E1453-68.
133. Carbó Perseguer J, Madejón Seiz A, Romero Portales M, Martínez Hernández J, Mora Pardina JS, García-Samaniego J. Percutaneous endoscopic gastrostomy in patients with amyotrophic lateral sclerosis: Mortality and complications. *Neurologia (Engl Ed)*. 2019;34(9):582-8.
134. Chiò A, Mora G, Leone M, Mazzini L, Cocito D, Giordana MT, et al. Early symptom progression rate is related to ALS outcome: a prospective population-based study. *Neurology*. 2002;59(1):99-103.
135. Forbes RB, Colville S, Swingler RJ. Frequency, timing and outcome of gastrostomy tubes for amyotrophic lateral sclerosis/ motor neurone disease: a record linkage study from the Scottish Motor Neurone Disease Register. *J Neurol*. 2004;251(7):813-7.
136. Vergonjeanne M, Fayemendy P, Marin B, Penoty M, Lautrette G, Sourisseau H, et al. Predictive factors for gastrostomy at time of diagnosis and impact on survival in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Nutr*. 2020;39(10):3112-8.
137. López-Gómez JJ, Ballesteros-Pomar MD, Torres-Torres B, Pintor-De la Maza B, Penacho-Lázaro MA, Palacio-Mures JM, et al. Impact of Percutaneous Endoscopic Gastrostomy (PEG) on the evolution of disease in patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Nutrients*. 2021;13(8):2765.

138. Katzberg HD, Benatar M. Enteral tube feeding for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;2011(1):CD004030.
139. Ascherio A, Munger KL. Epidemiology of multiple sclerosis: from risk factors to prevention—an update. *Semin Neurol.* 2016;36(2):103-14.
140. Amatya B, Khan F, Galea M. Rehabilitation for people with multiple sclerosis: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;1(1):CD012732.
141. Sundström P, Salzer J. Vitamin D and multiple sclerosis: from epidemiology to prevention. *Acta Neurol Scand.* 2015;132(199):56-61.
142. Zhang SM, Hernán MA, Olek MJ, Spiegelman D, Willett WC, Ascherio A. Intakes of carotenoids, vitamin C, and vitamin E and MS risk among two large cohorts of women. *Neurology.* 2001;57(1):75-80.
143. Cortese M, Chitnis T, Ascherio A, Munger KL. Total intake of different minerals and the risk of multiple sclerosis. *Neurology.* 2019;92(18):e2127-35.
144. Redondo Robles L, Pintor de la Maza B, Tejada García J, García Vieitez JJ, Fernández Gómez MJ, Barrera Mellado I, et al. Nutritional profile of multiple sclerosis. *Nutr Hosp.* 2019;36(2):340-9.
145. Yuksel H, Balaban M, Tan OO, Mungan S. Sarcopenia in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2022;58:103471.
146. Yuan X, Guo L, Jiang C, Yang X, Huang J. The effect of different administration time and dosage of vitamin D supplementation in patients with multiple sclerosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Neuroimmunomodulation.* 2021;28(3):118-28.
147. Parks NE, Jackson-Tarlton CS, Vacchi L, Merdad R, Johnston BC. Dietary interventions for multiple sclerosis-related outcomes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;5(5):CD004192.
148. Bagur MJ, Antonia Murcia M, Jiménez-Monreal AM, Tur JA, Mar Bibiloni M, Alonso GL, et al. Influence of diet in multiple sclerosis: a systematic review. *Adv Nutr.* 2017;8(3):463-72.
149. Espiritu AI, Remalante-Rayco PPM. High-dose biotin for multiple sclerosis: a systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials. *Mult Scler Relat Disord.* 2021;55:103159.
150. Sorboni SG, Moghaddam HS, Jafarzadeh-Esfehani R, Soleimanpour S. A comprehensive review on the role of the gut microbiome in human neurological disorders. *Clin Microbiol Rev.* 2022;35(1):e0033820.
151. Gilbert JA, Blaser MJ, Caporaso JG, Jansson JK, Lynch SV, Knight R. Current understanding of the human microbiome. *Nat Med.* 2018;24(4):392-400.
152. Osadchiy V, Martin CR, Mayer EA. The gut-brain axis and the microbiome: mechanisms and clinical implications. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17(2):322-32.
153. Zhang H, Chen Y, Wang Z, Xie G, Liu M, Yuan B, et al. Implications of gut microbiota in neurodegenerative diseases. *Front Immunol.* 2022;13:785644.
154. Oksenberg JR. Decoding multiple sclerosis: an update on genomics and future directions. *Expert Rev Neurother.* 2013;13(12 Suppl):11-9.
155. Schepici G, Silvestro S, Bramanti P, Mazzone E. The gut microbiota in multiple sclerosis: an overview of clinical trials. *Cell Transplant.* 2019;28(12):1507-27.
156. Roy Sarkar S, Banerjee S. Gut microbiota in neurodegenerative disorders. *J Neuroimmunol.* 2019;328:98-104.
157. Etges CL, Scheeren B, Gomes E, Barbosa LR. Screening tools for dysphagia: a systematic review. *Codas.* 2014;26(5):343-9.
158. Bergamaschi R, Crivelli P, Rezzani C, Patti F, Solaro C, Rossi P, et al. The DYMUS questionnaire for the assessment of dysphagia in multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2008;269(1-2):49-53.
159. Alfonsi E, Bergamaschi R, Cosentino G, Ponzio M, Montomoli C, Restivo DA, et al. Electrophysiological patterns of oropharyngeal swallowing in multiple sclerosis. *Clin Neurophysiol.* 2013;124(8):1638-45.
160. Clavé P, Arreola V, Romea M, Medina L, Palomera E, Serra-Prat M. Accuracy of the volume-viscosity swallow test for clinical screening of oropharyngeal dysphagia and aspiration. *Clin Nutr.* 2008;27(6):806-15.
161. De Pauw A, Dejaeger E, D'hooghe B, Carton H. Dysphagia in multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2002;104(4):345-51.
162. Levinthal DJ, Rahman A, Nusrat S, O'Leary M, Heyman R, Bielefeldt K. Adding to the burden: gastrointestinal symptoms and syndromes in multiple sclerosis. *Mult Scler Int.* 2013;2013:319201.
163. Thomas FJ, Wiles CM. Dysphagia and nutritional status in multiple sclerosis. *J Neurol.* 1999;246(8):677-82.
164. Wiesner W, Wetzel SG, Kappos L, Hoshi MM, Witte U, Radue EW, et al. Swallowing abnormalities in multiple sclerosis: correlation between videofluoroscopy and subjective symptoms. *Eur Radiol.* 2002;12(4):789-92.
165. Terré-Boliart R, Orient-López F, Guevara-Espinosa D, Ramón-Rona S, Bernabeu-Guitart M, Clavé-Civit P. Oropharyngeal dysphagia in patients with multiple sclerosis. *Rev Neurol.* 2004;39(8):707-10.
166. Giusti A, Giambuzzi M. Management of dysphagia in patients affected by multiple sclerosis: state of the art. *Neurol Sci.* 2008;29(Suppl 4):S364-6.
167. Robbins J, Gensler G, Hind J, Logemann JA, Lindblad AS, Brandt D, et al. Comparison of 2 interventions for liquid aspiration on pneumonia incidence: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2008;148(7):509-18.
168. Cristian D, Poalelungi A, Anghel A, Burcoş T, Grigore R, Berteşteanu S, et al. Prophylactic percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG): the importance of nutritional support in patients with head and neck cancers (HNCs) or neurogenic dysphagia (ND). *Chirurgia (Bucur).* 2015;110(2):129-36.
169. Gencosmanoglu R. Percutaneous endoscopic gastrostomy: a safe and effective bridge for enteral nutrition in neurological or non-neurological conditions. *Neurocrit Care.* 2004;1(3):309-17.
170. Zalar AE, Guédon C, Piskorz EL, Sánchez Basso A, Ducrotté P. Percutaneous endoscopic gastrostomy in patients with neurological diseases. Results of a prospective multicenter and international study. *Acta Gastroenterol Latinoam.* 2004;34(3):127-32.
171. Choi HG, Lim JS, Lee YK, Sim S, Kim M. Mortality and cause of death in South Korean patients with Parkinson's disease: a longitudinal follow-up study using a national sample cohort. *BMJ Open.* 2019;9(9):e029776.
172. GBD 2016 Parkinson's Disease Collaborators. Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2018;17(11):939-53.
173. Kempster PA, Perju-Dumbrava L. The thermodynamic consequences of Parkinson's disease. *Front Neurol.* 2021;12:685314.
174. Fu J, Li Z, Wang F, Yu K. Prevalence of malnutrition/malnutrition risk and nutrition-related risk factors among patients with Parkinson's disease: systematic review and meta-analysis. *Nutr Neurosci.* 2021;1-11.
175. Kistner A, Lhommée E, Krack P. Mechanisms of body weight fluctuations in Parkinson's disease. *Front Neurol.* 2014;5:84.
176. Sharma JC, Vassallo M. Prognostic significance of weight changes in Parkinson's disease: the Park-weight phenotype. *Neurodegener Dis Manag.* 2014;4(4):309-16.
177. Sheard JM, Ash S, Silburn PA, Kerr GK. Prevalence of malnutrition in Parkinson's disease: a systematic review. *Nutr Rev.* 2011;69(9):520-32.

178. Sharma JC, Lewis A. Weight in Parkinson's disease: phenotypic significance. *Int Rev Neurobiol*. 2017;134:891-919.
179. Cai Y, Feng F, Wei Q, Jiang Z, Ou R, Shang H. Sarcopenia in patients with Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurol*. 2021;12:598035.
180. McMillan JM, Michalchuk Q, Goodarzi Z. Frailty in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin Park Relat Disord*. 2021;4:100095.
181. Kalf JG, Swart BJ, Bloem BR, Munneke M. Prevalence of oropharyngeal dysphagia in Parkinson's disease: a meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012;18(4):311-5.
182. Bird MR, Woodward MC, Gibson EM, Phyland DJ, Fonda D. Asymptomatic swallowing disorders in elderly patients with Parkinson's disease: a description of findings on clinical examination and videofluoroscopy in sixteen patients. *Age Ageing*. 1994;23(3):251-4.
183. Speyer R, Cordier R, Farneti D, Nascimento W, Pilz W, Verin E, et al. White Paper by the European Society for Swallowing Disorders: screening and non-instrumental assessment for dysphagia in adults. *Dysphagia*. 2022;37(2):333-49.
184. Manor Y, Giladi N, Cohen A, Fliss DM, Cohen JT. Validation of a swallowing disturbance questionnaire for detecting dysphagia in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2007;22(13):1917-21.
185. Simons JA, Fietzek UM, Waldmann A, Warnecke T, Schuster T, Ceballos-Baumann AO. Development and validation of a new screening questionnaire for dysphagia in early stages of Parkinson's disease. *Park Relat Disord*. 2014;20(9):992-8.
186. Giraldo-Cadavid LF, Leal-Leaño LR, Leon-Basantes GA, Bastidas AR, Garcia R, Ovalle S, et al. Accuracy of endoscopic and videofluoroscopic evaluations of swallowing for oropharyngeal dysphagia. *Laryngoscope*. 2017;127(9):2002-10.
187. Armstrong MJ, Okun MS. Diagnosis and treatment of Parkinson disease: a review. *JAMA*. 2020;323(6):548-60.
188. Poewe W, Mahlknecht P. Pharmacologic treatment of motor symptoms associated with Parkinson disease. *Neurol Clin*. 2020;38(2):255-67.
189. Laudisio A, Vetrano DL, Meloni E, Ricciardi D, Franceschi F, Bentivoglio AR, et al. Dopaminergic agents and nutritional status in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2014;29(12):1543-7.
190. Fabbri M, Zibetti M, Beccaria L, Merola A, Romagnolo A, Montanaro E, et al. Levodopa/carbidopa intestinal gel infusion and weight loss in Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2019;26(3):490-6.
191. Jiang Z, Ou R, Chen Y, Zhang L, Wei Q, Hou Y, et al. Prevalence and associated factors of malnutrition in patients with Parkinson's disease using CONUT and GNRI. *Parkinsonism Relat Disord*. 2022;95:115-21.
192. Mena I, Cotzias GC. Protein intake and treatment of Parkinson's disease with levodopa. *N Engl J Med*. 1975;292(4):181-4.
193. Cereda E, Barichella M, Pedrolli C, Pezzoli G. Low-protein and protein-redistribution diets for Parkinson's disease patients with motor fluctuations: a systematic review. *Mov Disord*. 2010;25(13):2021-34.
194. Palhagen S, Lorefält B, Carlsson M, Ganowiak W, Toss G, Unosson M, et al. Does l-dopa treatment contribute to reduction in body weight in elderly patients with Parkinson's disease? *Acta Neurol Scand*. 2005;111(1):12-20.
195. Adams F, Boschmann M, Lobsien E, Kupsch A, Lipp A, Franke G, et al. Influences of levodopa on adipose tissue and skeletal muscle metabolism in patients with idiopathic Parkinson's disease. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008;64(9):863-70.
196. Vardi J, Oberman Z, Rabey I, Streifler M, Ayalon D, Herzberg M. Weight loss in patients treated long-term with levodopa. *J Neurol Sci*. 1976;30(1):33-40.
197. Zoccolella S, Iliceto G, deMari M, Livrea P, Lamberti P. Management of L-Dopa related hyperhomocysteinemia: catechol-O-methyltransferase (COMT) inhibitors or B vitamins? Results from a review. *Clin Chem Lab Med*. 2007;45(12):1607-13.
198. Dong B, Wu R. Plasma homocysteine, folate and vitamin B12 levels in Parkinson's disease in China: a meta-analysis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2020;188:105587.
199. Anamnat C, Kitjarak R. Effects of vitamin B12, folate, and entacapone on homocysteine levels in levodopa-treated Parkinson's disease patients: a randomized controlled study. *J Clin Neurosci*. 2021;88:226-31.
200. Xie Y, Feng H, Peng S, Xiao J, Zhang J. Association of plasma homocysteine, vitamin B12 and folate levels with cognitive function in Parkinson's disease: a meta-analysis. *Neurosci Lett*. 2017;636:190-5.
201. Miller JW, Selhub J, Nadeau MR, Thomas CA, Feldman RG, Wolf PA. Effect of L-dopa on plasma homocysteine in PD patients: relationship to B-vitamin status. *Neurology*. 2003;60(7):1125-9.
202. Zhao X, Zhang M, Li C, Jiang X, Su Y, Zhang Y. Benefits of vitamins in the treatment of Parkinson's disease. *Oxid Med Cell Longev*. 2019;2019:942867.
203. Pignolo A, Mastrilli S, Davi C, Arnao V, Aridon P, Santos Mendes FA, et al. Vitamin D and Parkinson's disease. *Nutrients*. 2022;14(6):1220.
204. Evatt ML, DeLong MR, Khazai N, Rosen A, Triche S, Tangpricha V. Prevalence of vitamin D insufficiency in patients with Parkinson disease and Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2008;65(10):1348-52.
205. Evatt ML, DeLong MR, Kumari M, Auinger P, McDermott MP, Tangpricha V; Parkinson Study Group DATATOP Investigators. High prevalence of hypovitaminosis D status in patients with early Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2011;68(3):314-9.
206. Triantafyllou NI, Kararizou E, Angelopoulos E, Tsounis S, Boufidou F, Evangelopoulos ME, et al. The influence of levodopa and the COMT inhibitor on serum vitamin B12 and folate levels in Parkinson's disease patients. *Eur Neurol*. 2007;58(2):96-9.
207. Zoccolella S, Lamberti P, Armenise E, Mari M, Lamberti SV, Mastronardi R, et al. Plasma homocysteine levels in Parkinson's disease: role of antiparkinsonian medications. *Parkinsonism Relat Disord*. 2005;11(2):131-3.
208. Hu XW, Qin SM, Li D, Hu LF, Liu CF. Elevated homocysteine levels in levodopa-treated idiopathic Parkinson's disease: a meta-analysis. *Acta Neurol Scand*. 2013;128(2):73-82.
209. Christine CW, Auinger P, Joslin A, Yelapaala Y, Green R; Parkinson Study Group-DATATOP Investigators. Vitamin B12 and homocysteine levels predict different outcomes in early Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2018;33(5):762-70.
210. Prince M. World Alzheimer Report 2015: The Global Impact of Dementia | Alzheimer's Disease International. World Alzheimer's Rep. 2015.
211. Alzheimer's Association. 2016 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's Dement*. 2016;12(4):459-509.
212. Tombini M, Sicari M, Pellegrino G, Ursini F, Insardá P, Di Lazzaro V. Nutritional status of patients with Alzheimer's disease and their caregivers. *J Alzheimer's Dis*. 2016;54(4):1619-27.
213. Volkert D, Beck AM, Cederholm T, Cruz-Jentoft A, Goisser S, Hooper L, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition and hydration in geriatrics. *Clin Nutr*. 2019;38(1):10-47.
214. Gillette-Guyonnet S, Nourhashemi F, Andrieu S, Gliszinski I, Ousset PJ, Riviere D, et al. Weight loss in Alzheimer disease. *Am J Clin Nutr*. 2000;71(2):637S-42S.
215. Mendes-Silva AP, Pereira KS, Tolentino-Araujo GT, Nicolau ES, Silva-Ferreira CM, Teixeira AL, et al. Shared biologic pathways between Alzheimer disease and major depression:

- a systematic review of microRNA expression studies. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2016;24(10):903-12.
216. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al; 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 Ageing*. 2019;48(1):16-31.
 217. Kuczmarski MF, Kuczmarski RJ, Najjar M. Descriptive anthropometric reference data for older Americans. *J Am Diet Assoc*. 2000;100(1):59-66.
 218. Real GG, Frühauf IR, Sedrez JHK, Dall'Aqua EJF, Gonzalez MC. Calf circumference: a marker of muscle mass as a predictor of hospital readmission. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2018;42(8):1272-9.
 219. Kawakami R, Murakami H, Sanada K, Tanaka N, Sawada SS, Tabata I, et al. Calf circumference as a surrogate marker of muscle mass for diagnosing sarcopenia in Japanese men and women. *Geriatr Gerontol Int*. 2015;15(8):969-76.
 220. Herke M, Fink A, Langer G, Wustmann T, Watzke S, Hanff AM, et al. Environmental and behavioural modifications for improving food and fluid intake in people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;7(7):CD011542.
 221. Mohajeri MH, Troesch B, Weber P. Inadequate supply of vitamins and DHA in the elderly: implications for brain aging and Alzheimer-type dementia. *Nutrition*. 2015;31(2):261-75.
 222. Shah R. The role of nutrition and diet in Alzheimer disease: a systematic review. *J Am Med Dir Assoc*. 2013;14(6):398-402.
 223. Mi W, van Wijk N, Cansev M, Sijben JW, Kamphuis PJ. Nutritional approaches in the risk reduction and management of Alzheimer's disease. *Nutrition*. 2013;29(9):1080-9.
 224. Norwitz NG, Saif N, Ariza IE, Isaacson RS. Precision nutrition for Alzheimer's prevention in ApoE4 carriers. *Nutrients*. 2021;13(4):1362.
 225. Barberger-Gateau P, Raffaitin C, Letenneur L, Berr C, Tzourio C, Dartigues JF, et al. Dietary patterns and risk of dementia: the Three-City cohort study. *Neurology*. 2007;69(20):1921-30.
 226. Devassy JG, Leng S, Gabbs M, Monirujjaman M, Aukema HM. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and oxylipins in neuroinflammation and management of Alzheimer disease. *Adv Nutr*. 2016;7(5):905-16.
 227. Shishtar E, Rogers GT, Blumberg JB, Au R, Jacques PF. Long-term dietary flavonoid intake and risk of Alzheimer disease and related dementias in the Framingham Offspring Cohort. *Am J Clin Nutr*. 2020;112(2):343-53.
 228. Morris MC, Tangney CC, Wang Y, Sacks FM, Bennett DA, Aggarwal NT. MIND diet associated with reduced incidence of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement*. 2015;11(9):1007-14.
 229. Morris MC, Tangney CC, Wang Y, Barnes LL, Bennett D, Aggarwal N. O2-02-04: Mind diet score more predictive than Dash or Mediterranean diet scores. *Alzheimer's Dement*. 2014;10(4S_Part_2).
 230. Barnard ND, Bush AI, Ceccarelli A, Cooper J, Jager CA, Erickson KI, et al. Dietary and lifestyle guidelines for the prevention of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2014;35(Suppl 2):S74-8.
 231. Rosenberg A, Ngandu T, Rusanen M, Antikainen R, Bäckman L, Havulinna S, et al. Multidomain lifestyle intervention benefits a large elderly population at risk for cognitive decline and dementia regardless of baseline characteristics: the FINGER trial. *Alzheimer's Dement*. 2018;14(3):263-70.
 232. Coley N, Ngandu T, Lehtisalo J, Soininen H, Vellas B, Richard E, et al; HATICE, FINGER, and MAPT/DSA groups. Adherence to multidomain interventions for dementia prevention: data from the FINGER and MAPT trials. *Alzheimer's Dement*. 2019;15(6):729-41.
 233. Blumenthal JA, Smith PJ, Welsh-Bohmer K, Babyak MA, Browndyke J, Lin PH, et al. Can lifestyle modification improve neurocognition? Rationale and design of the ENLIGHTEN clinical trial. *Contemp Clin Trials*. 2013;34(1):60-9.
 234. Widimsky J. The SPRINT Research. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *Vnitr Lek*. 2016;62(1):44-7.
 235. Ballarini T, Melo van Lent D, Brunner J, Schröder A, Wolfgruber S, Altenstein S, et al; DELCODE study group. Mediterranean diet, Alzheimer disease biomarkers, and brain atrophy in old age. *Neurology*. 2021;96(24):e2920-32.
 236. Volkert D, Chourdakis M, Faxen-Irving G, Frühwald T, Landi F, Suominen MH, et al. ESPEN guidelines on nutrition in dementia. *Clin Nutr*. 2015;34(6):1052-73.
 237. Cederholm T, Palmblad J. Are omega-3 fatty acids options for prevention and treatment of cognitive decline and dementia? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2010;13(2):150-5.
 238. Mazereeuw G, Lanctôt KL, Chau SA, Swardfager W, Herrmann N. Effects of ω -3 fatty acids on cognitive performance: a meta-analysis. *Neurobiol Aging*. 2012;33(7):1482.e17-29.
 239. Cooper RE, Tye C, Kuntsi J, Vassos E, Asherson P. Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation and cognition: a systematic review and meta-analysis. *J Psychopharmacol*. 2015;29(7):753-63.
 240. Schlögl M, Holick MF. Vitamin D and neurocognitive function. *Clin Interv Aging*. 2014;9:559-68.
 241. Roy NM, Al-Harathi L, Sampat N, Al-Mujaini R, Mahadevan S, Al Adawi S, et al. Impact of vitamin D on neurocognitive function in dementia, depression, schizophrenia and ADHD. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2021;26(3):566-611.
 242. Malouf R, Grimley Evans J. The effect of vitamin B6 on cognition. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(4):CD004393.
 243. Farina N, Llewellyn D, Isaac MGEKN, Tabet N. Vitamin E for Alzheimer's dementia and mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;4(4):CD002854.
 244. Varikasuvu SR, Prasad VS, Kothapalli J, Manne M. Brain selenium in Alzheimer's disease (BRAIN SEAD Study): a systematic review and meta-analysis. *Biol Trace Elem Res*. 2019;189(2):361-9.
 245. Kessler H, Bayer TA, Bach D, Schneider-Axmann T, Supprian T, Herrmann W, et al. Intake of copper has no effect on cognition in patients with mild Alzheimer's disease: a pilot phase 2 clinical trial. *J Neural Transm (Vienna)*. 2008;115(8):1181-7.
 246. Murphy LM, Lipman TO. Percutaneous endoscopic gastrostomy does not prolong survival in patients with dementia. *Arch Intern Med*. 2003;163(11):1351-3.
 247. Sanders DS, Carter MJ, D'Silva J, James G, Bolton RP, Bardhan KD. Survival analysis in percutaneous endoscopic gastrostomy feeding: a worse outcome in patients with dementia. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(6):1472-5.
 248. Ayman AR, Khoury T, Cohen J, Chen S, Yaari S, Daher S, et al. PEG insertion in patients with dementia does not improve nutritional status and has worse outcomes as compared with PEG insertion for other indications. *J Clin Gastroenterol*. 2017;51(5):417-20.
 249. Mitchell SL, Kiely DK, Lipsitz LA. The risk factors and impact on survival of feeding tube placement in nursing home residents with severe cognitive impairment. *Arch Intern Med*. 1997;157(3):327-32.
 250. Teno JM, Gozalo PL, Mitchell SL, Kuo S, Rhodes RL, Bynum JP, et al. Does feeding tube insertion and its timing improve survival? *J Am Geriatr Soc*. 2012;60(10):1918-21.
 251. Hanson LC, Ersek M, Gilliam R, Carey TS. Oral feeding options for people with dementia: a systematic review. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59(3):463-72.

- 252.Hines S, Wilson J, McCrow J, Abbey J, Sacre S. Oral liquid nutritional supplements for people with dementia in residential aged care facilities. *Int J Evid Based Healthc.* 2010;8(4):248-51.
- 253.Wansink B, Cheney MM, Chan N. Exploring comfort food preferences across age and gender. *Physiol Behav.* 2003;79(4-5):739-47.
- 254.Vandenberghe-Descamps M, Sulmont-Rossé C, Septier C, Follot C, Feron G, Labouré H. Impact of blade tenderization, marinade and cooking temperature on oral comfort when eating meat in an elderly population. *Meat Sci.* 2018;145:86-93.
- 255.Gonçalves TJM, Horie LM, Gonçalves SEAB, Bacchi MK, Bailer MC, Barbosa-Silva TG, et al. Diretriz BRASPEN de terapia nutricional no envelhecimento. *BRASPEN J.* 2019;34(Supl 3):2-58.
- 256.Orlandoni P, Peladic NJ, Di Rosa M, Venturini C, Fagnani D, Sparvoli D, et al. The outcomes of long term home enteral nutrition (HEN) in older patients with severe dementia. *Clin Nutr.* 2019;38(4):1871-6.
- 257.McCann RM. Comfort care for terminally ill patients. The appropriate use of nutrition and hydration. *JAMA.* 1994;272(16):1263-6.
- 258.Pasman HR, Onwuteaka-Philipsen BD, Kriegsman DM, Ooms ME, Ribbe MW, van der Wal G. Discomfort in nursing home patients with severe dementia in whom artificial nutrition and hydration is forgone. *Arch Intern Med.* 2005;165(15):1729-35.
- 259.Orrevall Y. Nutritional support at the end of life. *Nutrition.* 2015;31(4):615-6.

Local de realização do estudo: Sociedade Brasileira de Nutrição Parenteral e Enteral (BRASPEN), São Paulo, SP, Brasil.

Conflito de interesse: Os autores declaram não haver, exceto JTMA, que recebeu "Grant LAM - Fresenius-Kabi e ASPEN/BAXTER - International Parenteral Nutrition Early Career Professional Development Grant".