



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

GABRIELA CRISTOFOLI BARNI

**VITAMINA D SÉRICA E A RELAÇÃO COM VARIÁVEIS CLÍNICAS E RESPOSTA  
INFLAMATÓRIA EM ADULTOS E IDOSOS COM DISFAGIA OROFARÍNGEA**

FLORIANÓPOLIS

2020

Gabriela Cristofoli Barni

VITAMINA D SÉRICA E A RELAÇÃO COM VARIÁVEIS CLÍNICAS E RESPOSTA  
INFLAMATÓRIA EM ADULTOS E IDOSOS COM DISFAGIA OROFARÍNGEA

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

Orientadora: Profa. Dra. Emília Addison Machado  
Moreira

Florianópolis, SC

2020

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

Barni, Gabriela Cristofoli

Vitamina D sérica e a relação com variáveis clínicas e resposta inflamatória em adultos e idosos com disfagia orofaríngea / Gabriela Cristofoli Barni ; orientador, Emilia Addison Machado Moreira, 2020.  
126 p.

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

Inclui referências.

1. Nutrição. 2. Disfagia orofaríngea. 3. Vitamina D. 4. Inflamação. I. Moreira, Emilia Addison Machado. II. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós Graduação em Nutrição. III. Título.

Gabriela Cristofoli Barni

**Vitamina D sérica e a relação com variáveis clínicas e resposta inflamatória em adultos e idosos com disfagia orofaríngea**

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

Profa. Sandra Soares Melo, Dra.

Programa de Pós-Graduação da Universidade Estácio de Sá

Profa. Karen Fontes Luchesi, Dra.

Programa de Pós-Graduação em Fonoaudiologia da UFSC

Profa. Mariangela Pimentel Pincelli, Dra.

Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas PPGCM/UFSC

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

Profa. Patrícia Faria Di Pietro, Dra.

Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Nutrição

Profa. Emilia Addison Machado Moreira, Dra.

Orientadora

Florianópolis, 2020.

Em memória à minha AMADA MÃEZINHA,

Geni Cristofoli Barni

‘Por toda a minha vida eu vou te amar!’

## AGRADECIMENTOS

À **Deus** pela vida. Pela bênção diária. Pela coragem. Pelo amor. Pela saúde. Pela força (principalmente nesse último ano).

Ao **Programa de Pós-Graduação em Nutrição** pela oportunidade do curso e ao corpo docente pelo aprendizado e à **CAPES** pela concessão à bolsa de estudos.

À **equipe do ambulatório** do HU/UFSC, Profa **Ana Maria Furkim**, Profa **Karen Fontes Luchesi** e Profa **Claudia Mitutti**, obrigada pelo aprendizado. À querida fonoaudióloga **Daniela Vicco** pelo empenho e encaminhamento dos pacientes. E ao Dr. **Gustavo de Los Santos** pela generosidade.

À querida **Vilma Panza** pelo exemplo de dedicação. A sua vontade de ensinar me motiva. Serei eternamente grata por todo o apoio e acolhimento.

À Profa. **Tânia Silvia Fröde** pela parceria no projeto e à **Julia Salvan** pelo empenho e dedicação nas análises da pesquisa.

À Profa **Yara Maria Franco** pela parceria no projeto e pelos ensinamentos com classe e delicadeza sempre.

À amiga **Diane**, que iniciou esse projeto que faz o meu olho brilhar. Além da nossa rica amizade como consequência.

À minha orientadora, amiga e parceira **Profa. Emilia Addison Machado Moreira** pelos ensinamentos, paciência e compromisso. Obrigada pela dedicação integral. Obrigada por acreditar em mim. Sua orientação foi muito importante e levarei seus ensinamentos ao decorrer de toda a minha vida profissional.

Aos **membros da banca de defesa** por aceitarem o convite e juntos discutirmos o tema.

Às colegas queridas do grupo de pesquisa, **Camila** e **Suellen**, saudades. À **Alice** pela parceria e apoio incansáveis.

A todos os **pacientes e voluntários** que consentiram em colaborar com este trabalho.

Às amigas de fé, **Sola**, **Gabi**, **Bruna**, **Josi**, **Helga** e **Cíntia**, pelo apoio e leveza.

Aos meus amores, **meus pais Luiz Carlos e Geni**, pelo amor incondicional e incentivo constante. **Mãe, você está sempre presente em meu coração!**

Ao meu marido **Vicente** pelo companheirismo e compreensão inquestionáveis.

E à minha razão de viver, meu baby **Caio**! Obrigada por entender o trabalho da mamãe, principalmente na reta final.

## RESUMO

Barni, Gabriela Cristofoli. **Vitamina D sérica e a relação com variáveis clínicas e resposta inflamatória em adultos e idosos com Disfagia Orofaríngea.** Tese (doutorado em Nutrição). Programa de Pós-Graduação em Nutrição, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2020.

**Introdução:** A disfagia orofaríngea (DO) é um distúrbio da deglutição relacionado à dificuldade ou incapacidade de formar ou mover o bolo alimentar com segurança da boca ao esôfago, e depende da capacidade muscular. A vitamina D está relacionada à função muscular e a capacidade funcional e a sua deficiência pode contribuir para a DO. Além disso, pode levar a comprometimentos nutricionais e respiratórios, o que pode alterar a resposta inflamatória. **Objetivo:** O objetivo deste estudo foi avaliar a concentração de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] em pacientes com DO e verificar sua associação com as variáveis clínicas (estado nutricional, medida de independência funcional (MIF), tempo de sinais clínicos (TSC), presença de comorbidades, doenças de base, escala de penetração/aspiração (PAS) e severidade da DO); e com a resposta inflamatória [avaliada pelas citocinas pró-inflamatórias interferon-gama (IFN- $\delta$ ) e interleucina (IL)-17 e anti-inflamatórias IL-10 e fator transformador do crescimento beta (TGF- $\beta$ )]. **Métodos:** Estudo transversal, realizado no período de dezembro/2016 a dezembro/2018 no Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC, com sujeitos adultos e idosos submetidos ao exame de videofluoroscopia da deglutição. Análise de regressão linear múltipla e o tamanho do efeito foram realizados para avaliar a associação entre a concentração sérica de 25(OH)D, as variáveis clínicas e a resposta inflamatória. **Resultados:** Foram incluídos 48 pacientes com média de idade de  $60,1 \pm 15,3$  anos. A prevalência de hipovitaminose D ( $<30$  ng/mL) foi de 73%, com média da concentração de 25(OH)D de  $26,10 \pm 12,0$  ng/mL. Na análise de regressão linear múltipla (ajustada para sexo, idade, índice de massa corporal, ingestão alimentar e radiação solar), a concentração de 25(OH)D foi significativamente relacionada com o TSC ( $p = 0,01$ ;  $f^2 = 0,48$ ) e com a MIF ( $p = 0,05$ ;  $f^2 = 0,44$ ). A associação da concentração de 25(OH)D com os marcadores inflamatórios (ajustada para sexo e idade) não foi significativa, porém, com o tamanho do efeito médio ( $f^2 = 0,15$ ), sugeriu-se uma associação direta com a citocina anti-inflamatória IL-10 e inversa ao estado inflamatório ( $f^2 = 0,18$ ). **Conclusão:** Esses achados indicaram que a concentração sérica de 25(OH)D pode estar relacionada ao TSC e à capacidade funcional de pacientes com DO. Ainda, sugere-se que a hipovitaminose D esteja associada a um perfil pró-

inflamatório nesses pacientes.

**Palavras-chave:** Disfagia Orofaríngea. Vitamina D. Inflamação.



## ABSTRACT

Barni, Gabriela Cristofoli. **Serum vitamin D and the relationship with clinical variables and inflammatory response in adults and elderly with Oropharyngeal Dysphagia.** Doctoral dissertation (PhD in Nutrition). Nutrition Post-Graduate Program, Federal University of Santa Catarina, Florianópolis, 2020.

**Introduction:** Oropharyngeal dysphagia (OD) is a swallowing disorder related to the difficulty or inability to form or move the bolus safely from the oral cavity to the esophagus, and depends on muscle capacity. Vitamin D is related to muscle function and to functional capacity and its deficiency may contribute to OD. In addition, it can lead to nutritional and respiratory impairments, which can alter the inflammatory response. **Objective:** The aim of this study was to evaluate 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] concentration in patients with OD and to verify its association with clinical variables (nutritional status, functional independence measure (FIM), time of clinical signs (TCS), presence of comorbidities, penetration-aspiration scale (PAS) and severity of OD); and with the inflammatory response [assessed by the pro-inflammatory cytokines interferon-gamma (IFN- $\delta$ ) and interleukin (IL) -17 and anti-inflammatory cytokines IL-10 and transforming growth factor beta (TGF- $\beta$ )]. **Methods:** A cross-sectional study was conducted between December/2016 to December/2018 at a public hospital in Florianópolis, Brazil, with adult and elderly subjects submitted to the swallowing videofluoroscopy exam. A multiple linear regression analysis and effect size were performed to evaluate the association between serum 25(OH)D concentration, clinical variables and inflammatory response. **Results:** Forty-eight patients were included, with a mean age of  $60.1 \pm 15.3$  years. The prevalence of hypovitaminosis D ( $<30$  ng/mL) was 73%, with a mean concentration of 25(OH)D of  $26.10 \pm 12.0$  ng/mL. In the multiple linear regression analysis (adjusted for sex, age, body mass index, dietary intake and solar radiation), 25(OH)D concentration was significantly related to the TCS ( $p = 0.01$ ;  $f^2 = 0.48$ ) and with the FIM ( $p = 0.05$ ;  $f^2 = 0.44$ ). The association of the 25(OH)D concentration with inflammatory markers (adjusted for sex and age) was not significant, however, with moderate effect ( $f^2 = 0.15$ ), a direct association was suggested with cytokine anti-inflammatory IL-10 and inverse association to the inflammatory state ( $f^2 = 0.18$ ). **Conclusion:** These findings indicate that the serum 25(OH)D concentration may be related to the TCS and the functional capacity of patients with OD. Still, it is suggested that hypovitaminosis D is associated with a pro-inflammatory profile in these patients.

**Keywords:** Oropharyngeal dysphagia. Vitamin D. Inflammation.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Relação entre a vitamina D com a resposta inflamatória - IFN- $\gamma$ (Interferon-gama), IL-(Interleucina)-10, IL-17, TGF- $\beta$ ( <i>Transforming growth fator-beta</i> ) na disfagia orofaríngea .....	54
Figura 2 - Fluxograma da amostra do estudo .....	67

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Estudos relacionados com a disfagia orofaríngea e as alterações no estado nutricional .....	30
Quadro 2 - Estudos relacionados com a vitamina D nas doenças associadas à disfagia orofaríngea .....	39
Quadro 3 - Estudos relacionados com a resposta inflamatória nas doenças associadas à disfagia orofaríngea .....	49
Quadro 4 - Estudos relacionados com a vitamina D e a resposta inflamatória nas doenças associadas à disfagia orofaríngea .....	53
Quadro 5 - Cálculo do peso estimado para adultos e idosos segundo a altura do joelho (AJ) e a circunferência do braço (CB) .....	59
Quadro 6 - Cálculo da altura estimada para adultos e idosos segundo a altura do joelho (AJ) .....	60
Quadro 7 - Classificação do Índice de Massa Corporal (IMC) .....	60
Quadro 8 - Consistências avaliadas no exame de videofluoroscopia da deglutição .....	64
Quadro 9 - Escala de penetração e aspiração .....	64
Quadro 10 - Escala de ingestão alimentar - <i>Functional oral intake scale</i> .....	65

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características demográficas, clínicas, nutricionais e da deglutição dos pacientes encaminhados para a videofluoroscopia distribuídos nos grupos: Hipovitaminose-D (HIPO-D) e Normovitaminose-D (NORM-D) .....	69
Tabela 2 - Análise de regressão linear simples e múltipla entre a concentração de 25(OH)D e as variáveis clínicas em pacientes com Disfagia Orofaríngea .....	72
Tabela 3 - Dados demográficos, estado nutricional, marcadores inflamatórios: interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ), interleukin-17, interleukin-10, Transforming growth factor-beta (TGF- $\beta$ ) e concentração sérica de 25(OH)D do Grupo Controle (GC) and Grupo Disfagia Orofaríngea (GDO) .....	74
Tabela 4 - Relação entre a concentração de 25(OH)D e os marcadores inflamatórios [interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ), interleukin-17, interleukin-10, Transforming growth factor-beta (TGF- $\beta$ )] em pacientes com disfagia orofaríngea .....	76

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>25(OH)D</b>	25-hidroxivitamina D
<b>AJ</b>	Altura do joelho
<b>ASED</b>	Avaliação da Segurança da Deglutição
<b>ASG</b>	Avaliação subjetiva global
<b>AVE</b>	Acidente vascular encefálico
<b>CBA</b>	<i>Cytometric Bead Array</i>
<b>CID</b>	Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas de Saúde Relacionados
<b>DA</b>	Doença de Alzheimer
<b>DBP</b>	<i>Vitamin D binding protein</i> (Proteína ligadora da vitamina D)
<b>DCV</b>	Doença cardiovascular
<b>DM</b>	Diabete <i>mellitus</i>
<b>DO</b>	Disfagia orofaríngea
<b>DP</b>	Doença de Parkinson
<b>DXA</b>	<i>Dual Energy X-Ray Absorptiometry</i> (Absortometria Radiológica de Dupla Energia)
<b>EAT</b>	<i>Eating Assessment Tool</i> (Instrumento de auto-avaliação da alimentação)
<b>ELA</b>	Esclerose lateral amiotrófica
<b>EM</b>	Esclerose múltipla
<b>ESPEN</b>	<i>European Society of Parenteral and Enteral Nutrition</i> (Sociedade Europeia de Nutrição Parenteral e enteral)
<b>GC</b>	Grupo Controle
<b>GDO</b>	Grupo Disfagia Orofaríngea
<b>H</b>	Homem
<b>HIPO</b>	Hipovitaminose
<b>IFN-<math>\gamma</math></b>	Interferon-gama
<b>IL</b>	Interleucina
<b>IMC</b>	Índice de massa corporal
<b>M</b>	Mulher
<b>MIF</b>	Medida de independência funcional
<b>MNA</b>	<i>Mini Nutritional Assessment</i> (Mini avaliação nutricional)

<b>MUST</b>	<i>Malnutrition Universal Screening Tool</i>
<b>NK</b>	<i>Natural killer</i>
<b>NORMO</b>	Normovitaminose
<b>OR</b>	<i>Odds ratio</i>
<b>PAS</b>	<i>Penetration-aspiration scale</i> (Escala de penetração-aspiração)
<b>RDA</b>	<i>Recommended Dietary Allowances</i> (Ingestão Dietética Recomendada)
<b>QFA</b>	Questionário de Frequência Alimentar
<b>SNC</b>	Sistema nervoso central
<b>TCLE</b>	Termo de consentimento livre e esclarecido
<b>TE</b>	Tamanho do efeito
<b>TGF-<math>\beta</math></b>	<i>Transforming growth factor beta</i> (Fator transformador do crescimento beta)
<b>TSC</b>	Tempo de sinais clínicos
<b>Th</b>	T helper
<b>TMD</b>	Dieta com textura modificada
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	<i>Tumoral necrosis factor-<math>\alpha</math></i> (Fator de necrose tumoral-alfa)
<b>UI</b>	Unidade Internacional
<b>RLUs</b>	<i>Relative Light Units</i> (unidades de luz relativas)
<b>VDR</b>	<i>Vitamin D receptor</i> (Receptor de vitamina D)
<b>WHO</b>	<i>World Health Organization</i> (Organização Mundial da Saúde)

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>17</b>
<b>2. REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	<b>19</b>
2.1 DISFAGIA OROFARÍNGEA E AS VARIÁVEIS CLÍNICAS ASSOCIADAS .....	19
<b>2.1.1 Deglutição, disfagia orofaríngea e suas consequências</b> .....	<b>19</b>
<b>2.1.2 Disfagia orofaríngea e as variáveis clínicas associadas</b> .....	<b>23</b>
2.2 VITAMINA D E A RESPOSTA INFLAMATÓRIA NA DISFAGIA OROFARÍNGEA .....	34
<b>2.2.1 Vitamina D nas doenças associadas à disfagia orofaríngea</b> .....	<b>34</b>
<b>2.2.2 Resposta inflamatória nas doenças associadas à disfagia orofaríngea</b> .....	<b>41</b>
<b>2.2.3 Relação da vitamina D com a resposta inflamatória nas doenças associadas à disfagia orofaríngea</b> .....	<b>51</b>
<b>3. JUSTIFICATIVA</b> .....	<b>54</b>
<b>4. OBJETIVOS</b> .....	<b>56</b>
4.1 OBJETIVO GERAL .....	56
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	56
<b>5. MÉTODO</b> .....	<b>57</b>
5.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO .....	57
5.2 CRITÉRIOS ÉTICOS DE PESQUISA .....	57
5.3 SUJEITOS .....	57
<b>5.3.1 Cálculo da amostra</b> .....	<b>58</b>
5.4 PROTOCOLO DE COLETA DE DADOS .....	58
5.5 AVALIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL.....	59
<b>5.5.1 Índice de massa corporal</b> .....	<b>59</b>
<b>5.5.2 Avaliação do percentual de gordura corporal</b> .....	<b>60</b>
<b>5.5.3 Avaliação do consumo alimentar</b> .....	<b>61</b>
5.6 MEDIDA DE INDEPENDÊNCIA FUNCIONAL .....	61
5.7 DETERMINAÇÕES BIOQUÍMICAS .....	62
<b>5.7.1 Preparo da amostra</b> .....	<b>62</b>
<b>5.7.2 Vitamina D</b> .....	<b>62</b>
5.7.2.1 Exposição à radiação solar .....	62
<b>5.7.3 Avaliação dos marcadores inflamatórios: fator transformador do</b>	



<b>crescimento-beta, interleucina-10, interleucina-17 e interferon-gama .....</b>	<b>63</b>
<b>5.8 AVALIAÇÃO DA DEGLUTIÇÃO .....</b>	<b>63</b>
<b>5.8.1 Avaliação clínica da deglutição .....</b>	<b>63</b>
<b>5.8.2 Avaliação da deglutição pela videofluoroscopia .....</b>	<b>63</b>
<b>5.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA .....</b>	<b>65</b>
<b>6. RESULTADOS .....</b>	<b>67</b>
<b>7. DISCUSSÃO .....</b>	<b>77</b>
<b>8. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>83</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>84</b>
<b>APÊNDICES .....</b>	<b>102</b>
<b>APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO ....</b>	<b>102</b>
<b>APÊNDICE B - PROTOCOLO DE COLETA DE DADOS CLÍNICOS .....</b>	<b>105</b>
<b>APÊNDICE C - ARTIGO PUBLICADO .....</b>	<b>106</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>107</b>
<b>ANEXO A - APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM SERES HUMANOS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA .....</b>	<b>107</b>
<b>ANEXO B - QUESTIONÁRIO DE FREQUÊNCIA ALIMENTAR .....</b>	<b>114</b>
<b>ANEXO C - MEDIDA DE INDEPENDÊNCIA FUNCIONAL .....</b>	<b>118</b>
<b>ANEXO D - PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO CLÍNICA DA DEGLUTIÇÃO .....</b>	<b>119</b>
<b>ANEXO E - PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO VIDEOFLUOROSCÓPICA DA DEGLUTIÇÃO .....</b>	<b>122</b>
<b>ANEXO F - ESCALA DE SEVERIDADE DA DEGLUTIÇÃO .....</b>	<b>125</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A deglutição é um processo crítico para possibilitar a vida, permitindo que alimentos e líquidos sejam ingeridos de forma segura e eficiente, a fim de manter as funções fisiológicas e bioquímicas normais (SASEGBON; HAMDY, 2017). Ações neuromusculares envolvem a deglutição, as quais começam com o fechamento do lábio e terminam com a abertura do esfíncter esofágico superior. Essa coordenação central sensório-motora usa uma rede disseminada de estruturas do tronco cerebral (corticais e subcorticais) (DZIEWAS *et al.*, 2017).

A disfagia orofaríngea (DO) é um sintoma de uma disfunção da deglutição que provoca dificuldade ou incapacidade de formar ou mover o bolo alimentar com segurança da boca para o esôfago (CLAVÉ; SHAKER, 2015). Os componentes da fase oral podem ser afetados pela DO, como por exemplo, o manejo da saliva, a mastigação e a propulsão do bolo alimentar; e na fase faríngea, a passagem do bolo alimentar, a iniciação da deglutição e a proteção das vias aéreas (JONES *et al.*, 2018). A causa da DO pode ser decorrente de doenças que afetam a parte mecânica ou neurogênica da deglutição (RODEN; ALTMAN, 2013), além do próprio envelhecimento, denominada de presbifagia (WIRTH *et al.*, 2016).

Os distúrbios decorrentes da DO apresentam influência sobre a ingestão oral de alimentos e a nutrição, em virtude da necessidade de modificação da consistência dos alimentos sólidos e/ou líquidos a fim de favorecer a segurança e facilitar o consumo por via oral. No entanto, modificações na consistência dos alimentos para facilitar a deglutição podem ocasionar uma redução do consumo energético-proteico, além de afetar o consumo de micronutrientes, como as vitaminas e os minerais (WRIGHT *et al.*, 2005).

A DO contribui para a ocorrência de desidratação e desnutrição em indivíduos com diminuição da ingestão oral como consequência de problemas de mastigação, deglutição ou de anorexia relacionados à doença de base. A desnutrição por si só pode levar a complicações tais como, a imunodeficiência e a sarcopenia, o que os torna suscetíveis às doenças decorrentes da deficiência nutricional e ao aumento da morbi-mortalidade (KHAN; CARMONA; TRAUBE, 2014; ORTEGA; MARTÍN; CLAVÉ, 2017; ROMMEL; HAMDY, 2016).

Outra complicação decorrente da DO é a pneumonia por aspiração que pode levar ao aumento da taxa de mortalidade. Um estudo mostrou que a ocorrência anual de infecções no trato respiratório foi quase que o dobro em pacientes com DO em comparação com pacientes com deglutição normal (SERRA-PRAT *et al.*, 2012). Além disso, a prevalência de pneumonia

por aspiração aumenta com a idade (HÄGGLUND *et al.*, 2019) com 80% das internações ocorrendo em pacientes com idade  $\geq 70$  anos (TERAMOTO *et al.*, 2008).

A resposta imunológica e o estado nutricional estão intimamente relacionados. Déficits de nutrientes que afetam a resposta imune induzem à resposta imunológica diminuída, o que pode levar a uma maior susceptibilidade à doença, como consequência, na resposta imune do organismo e um estado nutricional inadequado (LESOURD, 2006).

A resposta imune tem maior efeito na concentração sérica de alguns nutrientes ou biomarcadores, tais como a vitamina D (THURNHAM, 2014), a qual pode ser alterada mediante a presença da inflamação.

A atividade do sistema imunológico defende o organismo das situações de estresse fisiopatológico relacionado tanto às doenças de base da DO, quanto às próprias consequências desse sintoma. Por meio da resposta inflamatória, o organismo tenta estabelecer a homeostase e a sobrevivência (NASEF; MEHTA; FERGUSON, 2017). Dentre os marcadores inflamatórios têm-se as citocinas pró-inflamatórias, a interleucina (IL)-17 (MONIN; GAFFEN, 2018) e o interferon-gama (IFN- $\gamma$ ), e as citocinas anti-inflamatórias, a IL-10 e o fator transformador do crescimento (TGF- $\beta$ ) (COMMINS; BORISH; STEINKE, 2010).

De acordo com o que se observou na literatura, as doenças de base da DO, assim como as complicações associadas, tais como o estado nutricional inadequado (incluindo a deficiência de vitamina D) e a pneumonia, comprometem a resposta inflamatória em adultos e idosos.

## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 DISFAGIA OROFARÍNGEA E O ESTADO NUTRICIONAL

#### 2.1.1 Deglutição, disfagia orofaríngea e suas consequências

A capacidade de deglutir integra o processo da alimentação funcional, e está envolvida com a ingestão dos alimentos que variam na forma física, sólida, pastosa ou líquida. A deglutição ocupa um duplo papel que envolve tanto a parte referente ao prazer de se alimentar quanto à função essencial que permite uma alimentação e hidratação adequadas para o organismo. Qualquer prejuízo ao processo de deglutição pode afetar negativamente a percepção da pessoa ao alimento e conseqüentemente contribuir para uma nutrição inadequada (SASEGBON; HAMDY, 2017).

A segurança e a eficiência da deglutição dependem da complexa contração e relaxamento sequencial de 30 pares de músculos inervados bilateralmente na cabeça e pescoço coordenados com cinco nervos cranianos e três periféricos. A finalidade é transformar o alimento à consistência apropriada para ser conduzido da boca ao estômago (HERZBERG *et al.*, 2018).

O ato de deglutir é rápido e automático. Segundo Clavé e Shaker (2015), a deglutição ocorre em 4 fases: 1ª fase, oral preparatória - quando ocorre a formação do bolo alimentar pela mastigação, 2ª fase, oral propulsiva, quando o bolo é formado e transportado sob controle voluntário para a faringe, a 3ª fase, faríngea, após receber o bolo, a faringe é ativada de forma involuntária para propeler o alimento ao esôfago, e a 4ª fase, esofágica, ocorre a passagem do bolo do esôfago para o estômago pela contração esofágica. Qualquer desordem em uma dessas fases dá-se o nome de disfagia. Quando as alterações dizem respeito à fase oral e/ou faríngea, a disfagia é denominada disfagia orofaríngea (DO).

A DO é classificada em "sintomas e sinais digestivos" pela Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas de Saúde Relacionados (CID 10) (MELGAARD *et al.*, 2017). Pode ser dividida em mecânica ou neurogênica. O controle neurológico central e os nervos periféricos estão intactos, mas as estruturas anatômicas estão alteradas na DO mecânica. Na DO neurogênica, a alteração da deglutição é causada por doenças neurológicas e lesões que afetam o sistema nervoso central ou periférico que estão envolvidos no processo de deglutição (CLAVÉ; SHAKER, 2015).

A DO pode ser definida como aguda ou crônica, e progressiva ou não progressiva. A probabilidade e o prognóstico da DO variam muito dependendo da etiologia subjacente. A DO tem sido frequentemente associada a desordens como o Acidente Vascular Encefálico (AVE), lesões cerebrais adquiridas e doenças neurodegenerativas, como exemplo, a Doença de Parkinson (DP), Doença de Alzheimer (DA), Esclerose Múltipla (EM), Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA), e causas oncológicas, como o câncer de cabeça e pescoço (ROMMEL; HAMDY, 2016).

A língua desempenha um papel significativo na deglutição, pois contribui para a formação, colocação e manipulação do bolo alimentar para dentro da cavidade oral, e gera a força que impulsiona o bolo alimentar na faringe e por meio da faringe. Em contrapartida, a função lingual anormal pode levar à mastigação prejudicada, à má formação do bolo alimentar e ao posicionamento anormal do mesmo, ao resíduo oral, ao trânsito oral desorganizado, ao escape do bolo alimentar na faringe e ao resíduo faríngeo, que ocasionam a DO (YOUMANS; STIERWALT, 2006). Alguns estudos sugerem que a força da língua diminui com a idade (CROW; SHIP, 1996; FEI *et al.*, 2013; YOUMANS; YOUMANS; STIERWALT, 2009), e em adultos a força da língua pode ser reduzida com a DO (KONAKA *et al.*, 2010; STEELE *et al.*, 2013; YEATES; MOLFENTER; STEELE, 2008; YOSHIDA *et al.*, 2006). Há correlação entre a diminuição da força da língua com durações mais longas das refeições, redução da ingestão de alimentos e bebidas, aumento da prevalência da DO (NAMASIVAYAM; STEELE; KELLER, 2016) e conseqüentemente a DO pode contribuir para a desnutrição (NAKAZAWA *et al.*, 2020).

Alguns dos sintomas comuns que os pacientes disfágicos podem ter ou relatar são a tosse e o engasgo, perda de peso, pneumonias de repetição e regurgitação. A informação sobre qualquer incômodo ou doença subjacente e a natureza dos sintomas - tempo de início, duração e progressão são mecanismos para o diagnóstico clínico da DO (ROMMEL; HAMDY, 2016).

O exame de videofluoroscopia da deglutição é o padrão de referência para o diagnóstico de DO. É realizado em tempo real com o uso de bário ingerido pelo paciente sentado, ereto, que permite avaliar a anatomia e a função da cavidade oral, a faringe e o esfíncter esofágico superior. Esse exame é uma exploração dinâmica que avalia a segurança e eficácia da deglutição, caracteriza as suas alterações em termos de sinais videofluoroscópicos, o que permite a medição precisa da resposta da deglutição orofaríngea e permite selecionar e avaliar estratégias terapêuticas específicas a cada situação fisiopatológica (ROFES *et al.*, 2011; ROMMEL; HAMDY, 2016; WIRTH *et al.*, 2016).

Estudos mostram que a DO é uma complicação prevalente após um AVE e varia de 29% a 80%. Está relacionada à gravidade e à localização do AVE (FLOWERS *et al.*, 2011; MARTINO *et al.*, 2005). A DO também é comum na DP, fato observado por (KALF *et al.*, 2012) em um estudo de metanálise, que mostrou que a DO aparece em pelo menos um terço dos pacientes com DP, com taxas de prevalência dependendo da gravidade da doença (não é um sintoma precoce) e técnica de avaliação. É considerada um problema comum em pacientes com demência, geralmente diagnosticada em cerca de 50% nos diferentes estágios. Ademais, o tempo de desenvolvimento de problemas de deglutição, bem como os mecanismos que causam a DO diferem com o tipo de demência (ALAGIAKRISHNAN; BHANJI; KURIAN, 2013; RÖSLER *et al.*, 2015). Em relação à ELA, de 80 a 100% dos pacientes apresentam a DO.

Além das doenças de base que levam à DO serem mais prevalentes com o avanço da idade, as mudanças fisiológicas do envelhecimento também estão ligadas ao risco de DO. As alterações musculares como a perda de massa muscular, a redução da elasticidade do tecido e as alterações da coluna cervical podem ocorrer. Além da redução da produção salivar, a deterioração do estado dentário, a diminuição da sensibilidade oral e faríngea, a redução da função olfatória e gustativa - todos aumentam a suscetibilidade à DO e podem atuar como fator precipitante. Em geral, o termo "presbifagia" é usado para descrever os efeitos dessas mudanças relacionadas à idade na função da deglutição. Mesmo sem doença evidente, essas mudanças no envelhecimento podem afetar a função da deglutição. As alterações típicas de pessoas com idade avançada são: fase oral prolongada, redução da pressão da língua, atraso no disparo do reflexo da deglutição, atraso no fechamento da laringe, diminuição do volume na deglutição e aumento dos resíduos e penetração (WIRTH *et al.*, 2016).

A prevalência de 27% de DO é observada em idosos na comunidade. Em idosos hospitalizados, a prevalência sobe para 47,5%, e em idosos institucionalizados chega a taxas de 51%. Nos idosos hospitalizados com pneumonia adquirida na comunidade sobe para 91%. Apesar dessa alta prevalência, a DO não é sistematicamente rastreada ou adequadamente diagnosticada no contexto clínico. As principais complicações são a desnutrição, desidratação, complicações respiratórias e pneumonia por aspiração (ORTEGA; MARTÍN; CLAVÉ, 2017).

A DO pode levar à desnutrição e à desidratação por inadequação dietética e em razão da consistência dos alimentos. Na tentativa de se adaptar ao sintoma, o paciente altera a consistência dos alimentos e/ou das preparações acrescentando maior quantidade de água, reduzindo, assim, o valor calórico total da dieta (WRIGHT *et al.*, 2005). Associada com a dificuldade de deglutir líquidos finos, ou seja, com pouca viscosidade, incluindo a saliva, a

qual requer coordenação e controle, pode ocorrer o aumento do risco de pneumonia aspirativa (ROFES *et al.*, 2011).

A aspiração é outra complicação da DO; é a inalação do material, que pode ser o alimento, líquido, secreção ou conteúdo gastrointestinal superior nos pulmões. As bactérias patogênicas também podem colonizar na orofaringe e se alguma dessas bactérias é aspirada, um processo infeccioso chamado pneumonia por aspiração pode se desenvolver. A pneumonia por aspiração pode resultar de um único incidente de aspiração ou aspiração crônica prolongada. No entanto, enquanto a aspiração é um pré-requisito para pneumonia por aspiração, nem todos os que aspirarem desenvolverão uma infecção pulmonar. Esta depende de outros fatores de risco, como a presença de infecções orais ou dentárias e o enfraquecimento do sistema imunológico (GILLMAN; WINKLER; TAYLOR, 2017). Como sintomas, estão a tosse, falta de ar, febres recorrentes e opacidade no pulmão na radiografia do tórax (CARDASIS; MACMAHON; HUSAIN, 2014; IKEDA *et al.*, 2015).

As aspirações durante a deglutição são causadas por um atraso no desencadeamento da deglutição da faringe ou por uma deficiência na proteção das vias aéreas deglutivas (elevação da laringe, descida epiglótica e fechamento das pregas vocais). Até 40% dos pacientes idosos com DO apresentam aspirações durante a fase faríngea da deglutição e um terço deles não apresentam tosse (aspiração silenciosa ou silente). A diminuição da segurança da deglutição é causada também pelo fechamento tardio do vestíbulo laríngeo. Os resíduos e a eficácia prejudicada podem estar relacionados às forças de propulsão do bolo alimentar pela língua enfraquecida e ao movimento hioide lento (WIRTH *et al.*, 2016).

A desidratação aumenta o risco de pneumonia por aspiração devido à xerostomia, à diminuição da limpeza orofaríngea, ao aumento da colonização bacteriana orofaríngea e às infecções orofaríngeas. Além de poder contribuir para confusão mental, vertigem, fraqueza física e fadiga (ROFES *et al.*, 2011; WIRTH *et al.*, 2016).

A DO foi um dos fatores de risco para pneumonia aspirativa encontrado em um estudo de revisão sistemática [*Odds Ratio* (OR) = 9,84; IC 95% 4,15-23,33] (van der MAAREL-WIERINK *et al.*, 2011).

O paciente disfágico precisa de atenção em relação ao seu estado nutricional, uma vez que a ingestão alimentar inadequada é prevalente. Frequentemente, os estudos mostram que quanto maior a gravidade dos distúrbios alimentares, maiores são os prejuízos nas infecções respiratórias, como quadros de pneumonias crônicas, instabilidade clínica e morbidade (CLAVÉ; SHAKER, 2015; HÄGGLUND *et al.*, 2019).

Considerando que estas alterações não se limitavam apenas a sinais e sintomas, foi que a Sociedade Europeia de Disfagia e a Sociedade de Geriatria da União Europeia reconheceram a DO como Síndrome Geriátrica em 2016, justificada ainda pela alta prevalência e a sua relação com fatores de risco para desfechos de morbi-mortalidade (BAIJENS *et al.*, 2016).

### 2.1.2 Disfagia orofaríngea e as alterações nutricionais

A DO é um fator de risco predominante para a desnutrição em pacientes idosos e ambas as condições estão relacionadas ao desfecho desfavorável. As diretrizes da *European Society of Parenteral and Enteral Nutrition* (ESPEN) de nutrição em pessoas idosas reconheceram que a DO é a principal causa de diminuição da ingestão alimentar nessa população (CARRIÓN *et al.*, 2017).

Westergren *et al.*, (2001) com o objetivo de descrever os tipos e a dimensão das dificuldades alimentares, a necessidade de assistência durante a alimentação, bem como o estado nutricional [por meio da Avaliação Subjetiva Global (ASG)], avaliaram 162 pacientes idosos internados para reabilitação pós-AVE no período de um ano. As dificuldades com a alimentação foram encontradas em 80% (n = 122) dos pacientes e desses, 97,3% necessitavam de alimentação assistida (com monitoração). Dentre as dificuldades alimentares foi verificada a restrição na ingestão de alimentos, a dificuldade na manipulação dos alimentos à boca, a duração da refeição, a posição do paciente e a dificuldade na deglutição. A desnutrição foi observada em 32% dos pacientes, condição esta verificada principalmente entre os pacientes que necessitavam de alimentação assistida. Como conclusão, a DO e a diminuição na ingestão alimentar foram consideradas preditoras do estado nutricional.

A incidência de DO na população com Doença Cardiovascular (DCV) chega a 51% (BARKER *et al.*, 2009). Em estudo retrospectivo a fim de avaliar os fatores de risco preditivos à DO, foram recrutados 175 pacientes com DCV. Como resultado, 46% tinham DO, 35% dos pacientes eram desnutridos, 26% tiveram AVE e 82% eram idosos. Os fatores de risco preditivos à DO foram AVE (OR = 2,93; p = 0,02), desnutrição (OR = 2,89; p = 0,02), e idade > 80 anos (OR = 3,45 p = 0,033) na população com DCV (ALMEIDA *et al.*, 2020).

Com o objetivo de determinar o estado nutricional de pacientes admitidos em um hospital na fase aguda do AVE e verificar associação entre o estado nutricional com os resultados na saúde geral, Martineau *et al.* (2005) avaliaram 73 pacientes idosos por meio da



ASG. Na admissão, 19% dos pacientes estavam desnutridos. Como resultado, os autores observaram que esses pacientes apresentaram maior tempo de internação, aumento de complicações, maior frequência de DO e alimentação via enteral.

Crary *et al.* (2013) avaliaram o estado nutricional e de hidratação de pacientes com e sem DO pós-AVE isquêmico e agudo (até 7 dias após a admissão hospitalar). Dos 67 idosos da coorte, a DO foi identificada em 37% (n = 25) dos pacientes; e destes, 32% apresentaram desnutrição e 53% mostraram evidência de desidratação conforme a metodologia empregada. Como conclusão, a DO não se associou com o estado nutricional. Porém, os autores enfatizam que o fato da avaliação dos pacientes ter sido realizada na admissão pode ter contribuído para a ausência desta associação, entretanto, podem após a admissão estar em fase de risco de desnutrição e de desidratação.

Em contrapartida, Chai *et al.* (2008) com o objetivo de investigar a prevalência de desnutrição e fatores de risco associados em pacientes após o AVE, avaliaram o estado nutricional de 61 pacientes idosos pelo índice de massa corporal (IMC) (desnutrição <18,5 kg/m<sup>2</sup>) e albumina sérica (desnutrição <3,5 g/L). Foi verificado que apenas 8% (n = 5) dos pacientes apresentavam-se desnutridos e dos 56 nutridos, 17 pacientes apresentavam DO. Os fatores de risco incluíam história prévia de consumo de álcool, comorbidades, polifarmácia, Diabetes *Mellitus* (DM), com agravamento do estado funcional, mobilidade prejudicada, alimentação enteral e edentulismo. Cabe salientar nesse estudo que a DO estava presente não somente nos desnutridos (30,3%).

Em pacientes com demência, a DO tem prevalência de 84% a 93%. Com o objetivo de avaliar a prevalência, os fatores de risco e as complicações da DO em 255 pacientes com demência, um estudo longitudinal, com 18 meses de seguimento foi realizado em uma unidade em um hospital de cuidados intermediários. Como resultado, a prevalência de DO foi 85,9%. Destes, 82,7% dos pacientes tiveram necessidade de líquidos espessados e 93,6% precisaram de modificação de textura da dieta. A média do IMC  $26,7 \pm 1,2$  kg/m<sup>2</sup> e 51,5% eram desnutridos. Além disso, os pacientes com DO eram mais velhos (p < 0,007), tinham pior funcionalidade (p < 0,001) e maior gravidade de demência (p < 0,001) do que aqueles sem DO e ainda, apresentaram maiores taxas de infecções respiratórias (p = 0,011) e mortalidade (p < 0,001) após o acompanhamento. Dessa forma, como conclusão, a DO tem alta prevalência entre pacientes com demência e está associada à funcionalidade prejudicada, desnutrição, infecções respiratórias e aumento da mortalidade (ESPINOSA-VAL *et al.*, 2020).

Sheard *et al.* (2013), em estudo transversal na Austrália, com o objetivo de estimar a prevalência da desnutrição pela ASG em indivíduos com DP encontraram uma mediana no

IMC de 25,1 kg/m<sup>2</sup>. E na avaliação pela classificação da *World Health Organization* (WHO) observaram que 4 participantes eram desnutridos (IMC <18,5 kg/m<sup>2</sup>). Entre os demais indivíduos, 19 que apresentaram um IMC mediano de 20,0 kg/m<sup>2</sup> e [Intervalo Interquartil (IIQ): 17,7 - 33,2] foram classificados como moderadamente desnutridos e 116 como bem nutridos [mediana IMC: 25,9 kg/m<sup>2</sup> (IIQ: 17,0 - 49,5)]. Dos bem nutridos, 9% tinham DO e 32% dos moderadamente desnutridos eram disfágicos.

Em uma revisão sistemática, Namasivayam e Steele (2015) tinham o objetivo de investigar o impacto da desnutrição na DO de residentes em instituições de longa permanência. Como resultado, a prevalência da desnutrição variou de 3% a 28% dos residentes. Os autores enfatizam, que entre os diversos estudos, havia discrepância nos métodos de avaliação da DO e do estado nutricional, além da não estratificação dos resultados de acordo com a idade, o que dificultou determinar a prevalência. Apesar desta observação, a conclusão da revisão foi de que a desnutrição pode ser induzida pela DO.

Em estudo retrospectivo com o objetivo de verificar a associação da DO de alto risco e o estado nutricional, Saito *et al.* (2018) avaliaram 165 pacientes hospitalizados. Os pacientes foram submetidos à videofluoroscopia e classificados com base na segurança durante a deglutição [escala de penetração-aspiração (PAS), do inglês *penetration-aspiration scale*], de acordo com Rosenbek *et al.* (1996). Desta forma, os pacientes foram divididos em dois grupos, grupo 1 (PAS 1-3) e grupo 2 (PAS 4-8 = alto risco de DO). Como resultado, 54 (32,7%) pacientes estavam no grupo 2 e a idade não teve diferença significativa entre os grupos. Em relação ao estado nutricional, 20 (37%) pacientes do grupo 2 estavam com IMC <18,5 kg/m<sup>2</sup>. E o IMC não diferiu significativamente entre os grupos ( $p = 0,144$ ). No estudo, foi discutida a existência de um ciclo vicioso, ou seja, como a DO afeta a nutrição, e como a desnutrição pode exacerbar a DO por meio de disfunções neuromusculares. Como conclusão, os autores propõem que avaliar o estado nutricional na internação, pode reduzir o risco de DO em pacientes em fase aguda.

Estudo multicêntrico com o objetivo de avaliar a associação entre DO e o risco de desnutrição e identificar os preditores de disfagia em um grupo de pessoas em risco de desnutrição em hospitais e casas de repouso, realizou uma análise secundária dos dados transversais de 5 anos. Na amostra do estudo foram incluídos 17.580 pacientes. A prevalência de DO foi de 6,6% e a prevalência de risco de desnutrição (avaliada pela MUST - *Malnutrition Universal Screening Tool*) foi de 18,9%. Como resultado do primeiro objetivo, a presença de DO aumenta o risco de desnutrição em mais de três vezes (OR = 3,05; IC95%, 2,69 - 3,46). Para o segundo objetivo, foi encontrada associação significativa entre disfagia e

entre AVE (OR = 1,78) e doença respiratória (OR = 1,45). Os autores concluíram que deve ser realizada a triagem precoce para DO em pacientes com risco de desnutrição, principalmente no grupo de maior risco - pacientes com AVE ou doença respiratória, a fim de melhor prevenir a desnutrição (BLANAŘ *et al.*, 2019).

Com o objetivo de avaliar o estado nutricional pela Mini Avaliação Nutricional (do inglês *Mini Nutritional Assessment* - MNA<sup>®</sup>) de pacientes idosos com DO foi observado: características antropométricas, dados laboratoriais e composição corporal (bioimpedância tetrapolar) em situação clínica aguda e crônica (CARRIÓN *et al.*, 2017). Os autores examinaram idosos  $\geq 70$  anos de idade, divididos em: grupo 1 (n = 95 idosos, com DO associada a doenças neurológicas ou envelhecimento), grupo 2 (n = 23, idosos com DO e pneumonia aguda adquirida na comunidade e grupo 3 (n = 15 idosos sem DO). Como resultado, a média do IMC entre os três grupos foi  $>25$  kg/m<sup>2</sup>, porém, no grupo 1, 51,1% apresentaram MNA<sup>®</sup>  $\leq 23,5$  pontos, o que os classifica com risco nutricional ou desnutrição. Os autores concluíram que a DO foi um fator de risco para a desnutrição. E devido a idade avançada ( $\geq 70$  anos), a maioria dos idosos tinham a capacidade funcional reduzida e um comprometimento grave na função de deglutição.

Poisson *et al.* (2016) verificaram a relação da DO com o estado nutricional de idosos hospitalizados na França. Dos 159 pacientes recrutados, 34 (21,8%) apresentaram DO. Destes, 23 (82,1%) foram classificados como desnutridos de acordo com a MNA<sup>®</sup> e com menor ingestão tanto calórica como proteica ( $p < 0,001$  e  $p < 0,05$ , respectivamente). A DO também estava relacionada à hipofunção salivar ( $p < 0,001$ ), perda de dentes posteriores ( $p = 0,014$ ), dependência de autocuidado oral ( $p < 0,001$ ) e dependência de auto-alimentação ( $p < 0,001$ ). Como conclusão, confirmaram que há associação significativa ( $p < 0,001$ ) entre a DO e a desnutrição.

Takagi *et al.* (2017) com o objetivo de verificar se a diminuição da massa muscular esquelética em idosos com DA estava relacionada à progressão da própria doença ou se estava associada à DO, avaliaram 232 indivíduos em várias regiões do Japão, sendo 32 homens e 201 mulheres. Os indivíduos foram distribuídos pelo estágio de demência (muito leve, leve, moderado e grave) e avaliados por: IMC, massa muscular (avaliada por bioimpedância tetrapolar) e pela MNA<sup>®</sup>. Como resultado, houve diferença significativa para o IMC ( $p < 0,001$ ), a massa muscular ( $p < 0,001$ ), e a MNA<sup>®</sup> ( $p < 0,001$ ), no grupo com demência grave em relação aos demais grupos. Os autores concluíram que a severidade da demência e a função da deglutição estiveram relacionadas com a diminuição da massa muscular em pacientes com DA e destacaram a importância de estratégias futuras para o manejo da DO.

Similar ao estudo anterior, Matsuo *et al.* (2017) a fim de investigar a prevalência de DO e a associação entre a DO e o estado funcional de idosos durante a hospitalização, recrutaram 103 indivíduos. A DO foi avaliada por meio da ferramenta de rastreamento *Eating Assessment Tool* (EAT), que é um instrumento de auto-avaliação da alimentação com 10 itens. O estado nutricional foi avaliado pelo IMC e pela MNA<sup>®</sup> e o estado funcional pelo score do Índice de Barthel. Como resultado, a prevalência da DO foi de 26,2% (n = 27) com média do IMC na admissão de 19,7 kg/m<sup>2</sup> e destes, nove (33,3%) estavam em risco de desnutrição pela classificação da MNA<sup>®</sup>. Houve uma correlação positiva entre o score do Índice de Barthel (piora no estado funcional) com a MNA<sup>®</sup> (r = 0,5; p < 0,001) e negativa com a disfagia (r = 0,3; p < 0,001). Como conclusão, a DO na admissão foi associada de forma independente à recuperação funcional mais lenta de idosos durante a hospitalização.

Em estudo transversal, Popman *et al.* (2018) com o objetivo de verificar a prevalência de risco nutricional e os fatores de risco associados em idosos recém-admitidos no hospital, recrutaram 88 participantes. O estado nutricional foi avaliado pelo IMC e pela MNA<sup>®</sup>, e a DO foi relatada segundo a EAT. Como resultado, 26 idosos (30%) eram desnutridos e, ainda tinham maior risco de DO (p = 0,015). Como conclusão, os autores ressaltam a importância do rastreamento para o risco de DO, especialmente naqueles identificados como desnutridos ou em risco nutricional.

Semelhante ao estudo anterior, desenho transversal, com o objetivo de verificar a relação entre a DO e o risco nutricional, Galán Sánchez-Heredero *et al.* (2014) avaliaram 167 indivíduos hospitalizados, com idade >65 anos na Espanha. Como resultado, a prevalência de DO e de desnutrição foram de 30,8% (n = 52) e de 15,4% (n = 26) respectivamente. Esse estudo mostrou ainda que a DO e a desnutrição não foram fatores independentes, ou seja, o risco dos participantes de sofrer problemas nutricionais foi 8 vezes maior em pacientes com DO (OR = 8,3; IC95% 3,9 - 17,6). Os autores concluem que detectar precocemente a DO evita o aumento do risco de desnutrição em pacientes hospitalizados com idade maior de 65 anos.

De acordo com a literatura, a DO apresenta influência sobre a ingestão oral de alimentos. Geralmente os alimentos são consumidos com alterações na forma física, ou seja, diluídos a um maior volume, como por exemplo, na forma de caldo ou purê. Além disso, as dificuldades de deglutição impõem ao acesso repetido aos mesmos tipos de alimento, com implicações nas características da dieta e na sua palatabilidade, que, ao longo do tempo, reduz sua vontade de se alimentar, o que leva à diminuição significativa da ingestão energética e de nutrientes (KELLER, 2016).

Dado observado em um estudo de Bannerman; Mcdermott (2011) que avaliaram o consumo de energia, proteína, fibras e ingestão de líquidos em idosos institucionalizados com DO com e sem a necessidade de modificação na consistência alimentar. O consumo alimentar foi avaliado por meio de registro e pesagem de todas as refeições efetuadas durante três dias. Como resultado, 30 indivíduos foram recrutados de três instituições residenciais. A ingestão de energia, fibras e líquidos foi significativamente menor nos idosos que necessitavam de modificação na textura dos alimentos em comparação àqueles que não tinham alteração na alimentação. Os autores concluíram que os indivíduos com necessidade de modificação na consistência alimentar são mais susceptíveis a não atingirem as necessidades nutricionais diárias.

Mann; Heuberger; Wong (2013) em estudo transversal avaliaram a ingestão de macro e micronutrientes de 1.065 indivíduos com idade média  $75,5 \pm 8,4$  anos de uma comunidade rural nos Estados Unidos da América com problemas de mastigação e/ou deglutição. A amostra foi dividida em três grupos: indivíduos com dificuldade de mastigação, indivíduos com dificuldade de deglutição e indivíduos com ambos os problemas. Como resultado, os grupos foram deficientes na ingestão energética e de nutrientes como as vitaminas D e E (44,9% dessas deficiências de vitamina D e E foram, em média, abaixo da normalidade de acordo com a idade e sexo). Os autores concluem que a exclusão de alimentos da dieta devido a complicações de mastigação e/ou de deglutição é uma explicação provável para as deficiências nutricionais encontradas no estudo.

Da mesma forma, Namasivayam-MacDonald *et al.* (2017) em estudo transversal e multicêntrico, com o objetivo de verificar a relação entre a DO, desnutrição e os desfechos das refeições (tempo e consumo alimentar) em residentes de instituições de longa permanência, recrutaram 639 indivíduos de 32 localidades. O estado nutricional foi avaliado pela ASG e a deglutição foi avaliada pela Ferramenta de Rastreo para Neuro Disfagia Aguda. O consumo alimentar foi realizado pela observação das refeições em três dias não consecutivos. Como resultado, 281 residentes (44%) eram desnutridos. Destes, 244 residentes (38,2% da amostra total) foram considerados moderadamente desnutridos e 37 (5,8% da amostra total) como desnutridos graves. Quase 60% ( $n = 378$ ) dos residentes tinham suspeita de DO. A duração média do tempo da refeição foi de  $40 \pm 17,4$  minutos e a média de ingestão calórica foi de  $1.570 \pm 421$  kcal. Dos 281 desnutridos, 184 (65%) foram classificados com suspeita de DO. Estes apresentaram maior prevalência e maior chance de desnutrição do que aqueles sem DO (OR = 1,62; IC95% 1,17 - 2,24). Os residentes sem suspeita de DO gastaram em média  $38,65 \pm 12,51$  minutos para alimentar-se, enquanto que aqueles com suspeita de DO

a média de tempo foi de  $44,02 \pm 12,04$  minutos. Os autores concluem que a presença de DO afeta a nutrição.

Assim, a DO pode estar associada não só à idade, mas à anorexia do envelhecimento, problemas de mastigação, declínio cognitivo, além de problemas sociais, emocionais ou de saúde. Ainda, as doenças neurológicas que causam DO são muitas vezes acompanhadas por deficiências que podem diminuir ainda mais a capacidade de se alimentar de forma independente, como por exemplo, a paralisia do braço e os distúrbios de percepção após AVE, o tremor na DP ou os déficits de atenção e os distúrbios comportamentais na demência (WIRTH *et al.*, 2016). Dessa forma, observam-se no quadro 1, estudos que abordaram a relação da DO com as alterações no estado nutricional.

Quadro 1 - Estudos relacionados com a disfagia orofaríngea e as alterações no estado nutricional (continua).

<b>Autores / Local</b>	<b>Tipo de Estudo</b>	<b>Amostra</b>	<b>Parâmetros</b>	<b>Principais Resultados</b>
Almeida, <i>et al.</i> , 2020 Brasil	Retrospectivo	n = 100 Pacientes com DCV Idade = 82% > 60 anos	IMC Avaliação clínica para DO	AVE, desnutrição e idade > 80 anos são fatores de risco preditivos para DO.
Espinosa <i>et al.</i> , 2020 Espanha	Longitudinal	n = 255 Pacientes com demência Idade média = 83,5 ± 8,0 anos	V-VST MNA <sup>®</sup>	- Associação à funcionalidade prejudicada, desnutrição, infecções respiratórias e aumento da mortalidade
Blanar <i>et al.</i> , 2019 Áustria	Multicêntrico	n = 17.580 Pacientes hospitalizados e em casas de repouso Idade média = 67,32 ± 17,77	MUST CDS	- Associação entre DO e desnutrição - Principais preditores de DO em pacientes em risco de desnutrição: AVE e doenças respiratórias
Popman <i>et al.</i> , 2018 Nova Zelândia	Transversal	n = 88 Pacientes hospitalizados Idade >85 anos	IMC e MNA <sup>®</sup>	- IMC = 22,8 ± 4,4 kg/m <sup>2</sup> - DO em 29,5%
Saito <i>et al.</i> , 2018 Japão	Transversal	n = 165 Pacientes hospitalizados com suspeita de DO Idade média = 76 anos	IMC e albumina	- n = 134 (81,2%) desnutridos - Estado nutricional foi preditor do risco de DO

Elaborado pela autora (2020). DCV: Doença Cardiovascular. IMC: Índice de Massa Corporal. DO: Disfagia Orofaríngea. V-VST: *Volume-Viscosity Swallowing Test*. MNA: *Mini Nutritional Assessment*. MUST: *Malnutrition Universal Screening Tool*. CDS: *Care Dependency Scale*. AVE: Acidente Vascular Encefálico.

Quadro 1 - Estudos relacionados com a disfagia orofaríngea e as alterações no estado nutricional (continua).

<b>Autores/ Local</b>	<b>Tipo de Estudo</b>	<b>Amostra</b>	<b>Parâmetros</b>	<b>Principais Resultados</b>
Carrion <i>et al.</i> , 2017 Espanha	Transversal	n = 133 - Idade $\geq 70$ anos Grupo 1 - 95 idosos com DO associada a doenças neurológicas ou envelhecimento Grupo 2 - 23 idosos com DO e pneumonia aguda adquirida na comunidade Grupo 3 - 15 idosos sem DO	MNA <sup>®</sup>	- IMC médio dos 3 grupos $>25$ kg/m <sup>2</sup> - No grupo 1, 51,1% apresentaram MNA <sup>®</sup> $\leq 23,5$ pontos - A DO foi um fator de risco para a desnutrição
Matsuo <i>et al.</i> , 2017 Japão	Transversal	n = 103 Pacientes hospitalizados Idade média = 80,5 anos	IMC, MNA <sup>®</sup> e Índice de Barthel	- A prevalência de DO foi de 26,2% - IMC médio na admissão = 19,7 kg/m <sup>2</sup> - n = 9 pacientes estavam em risco de desnutrição
Namasivayan-MacDonald <i>et al.</i> , 2017 Canadá	Transversal	n = 639 Residentes de 32 Instituições de Longa Permanência Idade média = 87 anos	ASG, DO, consumo alimentar e duração do tempo da refeição	- n = 281 (44%) eram desnutridos - Associação entre desnutrição e DO - Residentes com DO $\uparrow$ tempo de refeição
Takagi <i>et al.</i> , 2017 Japão	Transversal	n = 232 Pacientes com demência (muito leve, leve, moderado e grave) Idade média = $85,4 \pm 5,9$ anos	IMC, MNA <sup>®</sup> e massa muscular	- Houve diferença significativa do IMC, MNA <sup>®</sup> e massa muscular no grupo com demência grave em relação aos demais grupos
Namasivayam, Steele., 2015 Canadá	Revisão sistemática	14 estudos incluídos	IMC	- A prevalência da desnutrição variou de 3% a 28% dos residentes - A desnutrição pode ser induzida pela DO

Elaborado pela autora (2020). DO: Disfagia Orofaríngea. MNA: *Mini Nutritional Assessment*. IMC: Índice de Massa Corporal. ASG: Avaliação Subjetiva Global.



Quadro 1 - Estudos relacionados com a disfagia orofaríngea e as alterações no estado nutricional (continua).

<b>Autores/ Local</b>	<b>Tipo de Estudo</b>	<b>Amostra</b>	<b>Parâmetros</b>	<b>Principais Resultados</b>
Poisson <i>et al.</i> , 2016 França	Transversal	n = 159 Idosos hospitalizados M = 108, H = 51 Idade = 85,28 ± 5,68 anos	MNA <sup>®</sup> , IMC e Ingestão dietética	- n = 34 (21,8%) apresentaram DO. Destes, 23 (82,1%) eram desnutridos e com menor ingestão calórica e proteica - Há associação significativa entre a DO e a desnutrição
Sánchez-Heredero <i>et al.</i> , 2014 Espanha	Transversal	n = 167 Idosos hospitalizados Idade >65 anos	DO e MNA <sup>®</sup>	- A prevalência de DO foi de 30,8% (n = 52) - A prevalência de desnutrição foi de 15,4% (n = 26) - Em pacientes com DO, ↑ a prevalência de desnutrição em até 75%
Crary <i>et al.</i> , 2013 Estados Unidos da América	Coorte	n = 67 Pacientes com AVE Idade média = 65,7 anos	MNA <sup>®</sup> e pré-albumina	- DO foi identificada em 37% (n = 25) dos indivíduos e destes, 32% eram desnutridos
Mann <i>et al.</i> , 2013 Estados Unidos da América	Transversal	n = 1065 Idosos de áreas rurais Idade média = 75,5 ± 8,4 anos	MNA <sup>®</sup> e DRIs (RDA/AI 2004)	↓ Ingestão energética e de vitamina D
Sheard <i>et al.</i> , 2013 Austrália	Transversal	n = 125 Indivíduos com DP >18 anos	IMC e ASG	- 19 indivíduos eram moderadamente desnutridos e destes, 32% tinham DO

Elaborado pela autora (2020). AVE: Acidente Vascular Encefálico. MNA: *Mini Assessment Nutritional*. DP: Doença de Parkinson. DO: Disfagia Orofaríngea. DRIs: *Dietary Reference Intakes*. RDA: *Recommended Dietary Allowance*. AI: *Adequate Intake*. ASG: Avaliação Subjetiva Global. IMC: Índice de Massa Corporal. ↑: aumento. ↓: diminuição. M: mulheres. H: homens.

Quadro 1 - Estudos relacionados com a disfagia orofaríngea e as alterações no estado nutricional (concluí).

<b>Autores/ Local</b>	<b>Tipo de Estudo</b>	<b>Amostra</b>	<b>Parâmetros</b>	<b>Principais Resultados</b>
Bannerman e McDermott., 2011 Reino Unido	Transversal	n = 30 Residentes em instituição de longa permanência: 15 - dieta padrão e 15 - dieta com textura modificada (TMD)	Ingestão dietética de três dias	Residentes com TMD ↓ energia (1312 ± 326 kcal) vs. (1569 ± 260 kcal, p < 0,024), fibras (6,3 ± 1,7 g) vs. (8,3 ± 2,7 g, p < 0,02) e líquidos (1196 ± 288 mL) vs. (1611 ± 362 mL, p < 0,002) comparados aos residentes com dieta padrão
Chai <i>et al.</i> , 2008 China	Transversal	n = 61 Pacientes hospitalizados com AVE Idade = 76 ± 12,8 anos	IMC e albumina	- n =5 (8%) eram desnutridos - n =56 eram bem nutridos e destes, 17 pacientes tinham DO
Martineau <i>et al.</i> , 2005 Austrália	Transversal	n = 73 Pacientes internados com AVE Idade = 72 ± 12,9 anos	ASG e IMC	- Na admissão, 19% eram desnutridos e apresentaram maior frequência de DO
Westergren <i>et al.</i> , 2001 Suécia	Coorte	n =162 Idosos com AVE Idade média = 78,6 anos	ASG	- 32% dos pacientes eram desnutridos - A DO e ↓ ingestão alimentar foram preditoras do estado nutricional

Elaborado pela autora (2020). TMD: Dieta com Textura Modificada. AVE: Acidente Vascular Encefálico. IMC: Índice de Massa Corporal. DO: Disfagia Orofaringea. ASG: Avaliação Subjetiva Global. ↓: diminuição.

## 2.2 VITAMINA D E A RESPOSTA INFLAMATÓRIA NA DISFAGIA OROFARÍNGEA

### 2.2.1 Vitamina D nas doenças associadas à Disfagia Orofaríngea

As vitaminas constituem um grupo complexo de compostos orgânicos que desempenham funções específicas e vitais nas células e nos tecidos do organismo, sendo essenciais para o seu normal metabolismo (LESOURD, 2006).

Historicamente, a vitamina D tinha sido associada apenas à doença esquelética incluindo cálcio, fósforo e metabolismo ósseo, osteoporose, fraturas, força muscular e quedas. Na década de 2000, o crescimento científico deu atenção às doenças crônicas não esqueléticas, e a deficiência da vitamina D parecia estar ligada ao câncer, às doenças cardiovasculares, metabólicas, infecciosas e autoimunes bem como com a mortalidade (THEODORATOU *et al.*, 2014).

A vitamina D é um termo genérico que inclui um grupo de compostos de esterol, metabolicamente inter-relacionados, cuja atividade hormonal é necessária à fisiologia humana e, por ser requerida em pequenas quantidades, é considerada como um micronutriente. A vitamina D é um precursor hormonal esteroide, lipossolúvel, que pode ser encontrado sob duas formas: ergocalciferol ou vitamina D<sub>2</sub> (derivado dos alimentos de origem vegetal) e o colecalciferol ou vitamina D<sub>3</sub> (90% provêm diretamente da síntese na pele e cerca de 10% são obtidos de fontes dietéticas de origem animal como óleo de fígado de bacalhau, salmão, gema de ovo, manteiga e leite). A designação genérica de vitamina D compreende tanto a vitamina D<sub>2</sub> como a vitamina D<sub>3</sub> (COLOTTA; JANSSON; BONELLI, 2017).

Durante a exposição ao sol, a radiação ultravioleta B (UVB) com comprimentos de onda entre 290 nm e 315 nm é absorvida pela 7-deidrocolesterol (7-DHC), presente na membrana plasmática das células epidérmicas, resultando na produção da vitamina D<sub>3</sub> (MAEDA *et al.*, 2014).

A vitamina D é absorvida predominantemente no intestino delgado através de quilomícrons ao entrar no sistema linfático e drenar para a veia cava superior. Depois de entrar na circulação, é convertida em 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] ou calcidiol no fígado e depois em 1,25-di-hidroxivitamina D [1,25(OH)<sub>2</sub>D] ou calcitriol nos rins, que constitui a forma biologicamente ativa da vitamina D. Estas circulam no sangue por meio da proteína ligadora da vitamina D (DBP, *vitamin D binding protein*). Após a liberação dessa proteína aos tecidos, a [1,25(OH)<sub>2</sub>D] desencadeia inúmeras ações metabólicas em todo o corpo, através do receptor de vitamina D (VDR, *vitamin D receptor*) (PLUDOWSKI *et al.*, 2018).

Vários fatores estão envolvidos nas alterações do *status* da vitamina D como a sazonalidade, que atualmente é observada como um importante preditor porque tem impacto no comportamento e estilo de vida dos indivíduos. Mesmo sob condições ambientais favoráveis, a biodisponibilidade da vitamina D em indivíduos pode ser afetada negativamente pela capacidade reduzida de síntese. Além disso, essa população pode ser vulnerável à deficiência de vitamina D como resultado de baixa exposição à luz solar, seu tipo particular de pigmentação da pele, adiposidade e baixa ingestão de vitamina D na dieta (DE JONGH; VAN SCHOOR; LIPS, 2017; SKAABY *et al.*, 2016).

A ingestão dietética recomendada (RDA, do inglês *Recommended Dietary Allowance*) é de 600 UI para pessoas entre um e 70 anos (incluindo gestantes e lactantes) e 800 UI para idosos acima de 71 anos (IOM, 2011). Para cada 100 UI de vitamina D ingerida, a concentração de 25(OH)D aumenta em 1 ng/mL (NIMITPHONG; HOLICK, 2011). Entretanto, as fontes alimentares de vitamina D são escassas (MAEDA *et al.*, 2014).

A dosagem dos níveis séricos de vitamina D é realizada através da determinação laboratorial da 25(OH)D, o calcidiol, forma inativa, porém mais estável, com meia-vida de 3 a 4 semanas (MAEDA *et al.*, 2014). O diagnóstico de deficiência de vitamina D é uma questão controversa. Níveis séricos de 25(OH)D acima de 30 ng/mL estão associados ao aumento da eficácia da absorção intestinal de cálcio e estabilização dos valores séricos do hormônio paratireoide (PTH), sugeridos como sendo o limiar para prevenção de fraturas (HOLICK, 2007). De acordo com a Sociedade Endócrina, concentrações séricas abaixo de 20 ng/mL são classificadas como deficiência, entre 20 e 29 ng/mL como insuficiência e acima de 30 ng/mL como suficiência (HOLICK *et al.*, 2011). Entretanto, a Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial e a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabolismo propuseram recentemente concentrações de 25(OH)D acima de 20 ng/mL como adequado para a saúde da população de até 60 anos, enquanto valores entre 30 e 60 ng/mL são adotados para grupos com risco de deficiência de vitamina D, incluindo idosos (FERREIRA, *et al.* 2017).

A deficiência de vitamina D pode resultar em risco cardiovascular, mortalidade, baixos escores de qualidade de vida e diminuição da funcionalidade física (FENG *et al.*, 2016; SALMINEN *et al.*, 2015). Alterações relacionadas à idade na composição corporal, como diminuição da massa muscular e aumento do tecido adiposo podem levar a uma diminuição nas concentrações séricas de vitamina D. Além disso, a fraqueza muscular pode ser potencializada pela deficiência de vitamina D (DAWSON-HUGHES, 2017).

Há evidências das funções neuroprotetoras da vitamina D com destaque na função cognitiva (BUELL *et al.*, 2009; MILLER *et al.*, 2015; PRZYBELSKI; BINKLEY, 2007; WILKINS *et al.*, 2006). Para verificar quais mecanismos a vitamina D está envolvida na função neurocognitiva, Buell *et al.* (2010), em estudo transversal, recrutaram 318 idosos (65-69 anos) que estavam sob cuidados em casa devido à baixa capacidade funcional. Como resultado, a deficiência de vitamina D foi associada a maior prevalência de AVE com e sem demência, além da DA. Os mecanismos os quais a vitamina D pode ser neuroprotetora incluem que ela inibe a óxido nítrico sintase, regula a enzima glutatona e a síntese da neurotrofina, além de regular o cálcio neuronal. Os autores discutem que os idosos em domicílio correm maior risco de inadequação da vitamina D devido à exposição limitada ao sol, e com isso há a diminuição da 7-dehidrocolesterol na pele, ao comprometimento físico, ao valor elevado para IMC (>25 kg/m<sup>2</sup>) e à nutrição inadequada. Concluem que as modificações na dieta são benéficas, pois a ingestão dietética de pelo menos 800 UI são considerados necessários para alcançar concentrações adequadas de 25(OH)D de 30 ng/mL, e menos de 7% da população tinha concentrações nesse intervalo. Além disso, os dados mostraram que a ingestão alimentar da vitamina D era adequada em até 27% dos indivíduos. Dos usuários não suplementados, menos de 15% tinham ingestão superior a 400 UI, 8% tiveram ingestão superior a 600 UI/dia, e apenas 3% tiveram ingestão de 800 UI ou mais.

Em doenças neurológicas, a baixa concentração sérica de vitamina D está associada a maior gravidade da doença e com prognóstico ruim (DAUBAIL *et al.*, 2014; TURETSKY; GODDEAU; HENNINGER, 2015; YALBUZDAG *et al.*, 2015). Na DP, duas metanálises (LV *et al.*, 2014; ZHAO *et al.*, 2013) são consistentes com a hipótese de que concentração baixa de vitamina D é fator de risco para a doença. Assim, a otimização da concentração da vitamina D pode representar uma via potencial para a prevenção da DP (SHEN; JI, 2015).

A doença ELA tem uma condição neurodegenerativa que é irreversível e terminal, e afeta o sistema nervoso motor (WANG *et al.*, 2017). Camu *et al.* (2014) a fim de verificar os fatores de risco para progressão da doença, relataram que a deficiência grave de vitamina D ( $\leq 10$  ng/mL) acelera quatro vezes a taxa de declínio da doença. E ainda foi associada a uma menor expectativa de vida. Os resultados suportam uma função neuroprotetora da vitamina D, além de ser considerada um fator de prognóstico confiável da doença ELA.

A vitamina D desempenha um papel importante no desenvolvimento da proliferação, diferenciação e apoptose celular; mostrou-se com participação regular na variedade de fatores neurotróficos, incluindo o fator de crescimento neural, fornecendo mais evidências de sua capacidade de influenciar a proliferação, diferenciação, sobrevivência e crescimento neuronal

(GROVES; BURNE, 2017). A vitamina D exerce suas funções através de receptores de vitamina D, que estão presentes em neurônios e células gliais, particularmente nos córtex temporal, cíngulo e orbital e no tálamo, núcleo *accumbens*, estria terminal e amígdala, que são todas as áreas essenciais para a cognição (BUELL; DAWSON-HUGHES, 2008; NIMITPHONG; HOLICK, 2011; SCHLÖGL; HOLICK, 2014).

Um consenso com um grupo de experts foi realizado em Boston sobre o papel da vitamina D na DA. Os pesquisadores concordaram que a hipovitaminose D aumenta o risco de declínio cognitivo e demência em idosos, porém não deve ser usada até agora como um biomarcador diagnóstico ou prognóstico da DA devido à falta de especificidade e provas insuficientes. A população com hipovitaminose D deve ser selecionada devido à sua alta prevalência e suplementada, se necessário (ANNWEILER, 2016).

Em estudo de metanálise que teve o objetivo de reavaliar e atualizar a relação entre a concentração sérica de 25(OH)D e o risco de eventos cardiovasculares e mortalidade na população em geral, Zhang *et al.* (2017) incluíram 34 publicações de estudos prospectivos com 180.667 participantes. Como resultado, as concentrações séricas elevadas de 25(OH)D (>25 ng/mL) tiveram efeito protetor sobre eventos cardiovasculares e mortalidade. Os autores concluem, porém, que ainda falta confirmar o papel da vitamina D na prevenção da doença cardiovascular, bem como definir o *status* da concentração sérica de vitamina D para uma redução do risco global de doença cardiovascular. Ainda, em outro estudo, Nie *et al.*, (2017) confirmaram que a baixa concentração sérica de 25(OH)D (<13,9 ng/mL) é um marcador prognóstico forte e independente de doença cardiovascular e/ou mortalidade por qualquer causa em pacientes com AVE isquêmico durante o período de um ano.

Os problemas de deglutição também podem levar a modificações na dieta que afetam o estado nutricional. A modificação dietética da consistência de líquidos e alimentos é comumente recomendada para o manejo da DO. A conversão de um cardápio regular e seguro para uma população disfágica geralmente envolve a eliminação de certos alimentos. Indivíduos com mastigação prejudicada relataram evitar alimentos que são difíceis de mastigar, incluindo vegetais ou frutas cruas, carnes e pães. Além disso, aqueles com queixas de mastigação tendem a preferir alimentos macios e fáceis para mastigar, o que na maioria das vezes são preparações e/ou alimentos que contêm uma maior concentração de açúcar e gordura. Como resultado, essas mudanças na dieta podem aumentar o risco de certas comorbidades, como síndrome metabólica e doença cardiovascular (MANN; HEUBERGER; WONG, 2013).

Em revisão sistemática, Ter Borg *et al.* (2015) com o objetivo de descrever a ingestão dietética habitual de vitaminas e micronutrientes em idosos dos países ocidentais, verificaram que a maioria dos homens (84%) e mulheres (91%) estavam em risco de ingestão dietética insuficiente de vitamina D. Os autores discutem as limitações deste estudo entre elas: a dificuldade de interpretar informações sobre a ingestão dietética sem considerar outros fatores incluindo a absorção das vitaminas avaliadas e o estado nutricional dos participantes; alguns estudos não relataram se a ingestão das vitaminas era somente de origem alimentar ou se havia associado à ingestão de suplementos, e se estes foram incluídos na estimativa total, além do viés de memória dos participantes.

Ainda, similar ao estudo anterior, em relação ao comprometimento na ingestão ou absorção de vitaminas, incluindo a vitamina D, os autores Amadiou *et al.* (2017) observaram se elas interferem ou não na função cognitiva. O estudo era uma coorte, e tinha como objetivo caracterizar padrões de biomarcadores de nutrientes em idosos com o risco de demência em longo prazo. Foram avaliados 666 participantes por 11 anos. Destes, 110 participantes foram diagnosticados com demência durante o seguimento (incluindo 87 casos de DA). Como resultado, foi identificado como padrão de biomarcador de nutriente deletério, a baixa concentração sérica de vitamina D ( $11,4 \pm 5$  ng/mL). Os autores concluem que a correção da vitamina D pode prevenir a demência e DA em intervenções preventivas primárias.

Assim, a vitamina D pode estar diretamente relacionada à função cognitiva, prevenindo ou retardando o aparecimento dos distúrbios cerebrais (MOORE *et al.*, 2018). Observam-se no quadro 2, os estudos relacionados com a vitamina D nas doenças associadas à DO.

Quadro 2 - Estudos relacionados com a Vitamina D nas doenças associadas à disfagia orofaríngea (continua).

<b>Autores/ Local</b>	<b>Tipo de Estudo</b>	<b>Amostra</b>	<b>Parâmetros</b>	<b>Principais Resultados</b>
Amadiou <i>et al.</i> , 2017 França	Coorte	n = 666 durante 11 anos 110 indivíduos com demência durante o seguimento (incluindo 87 com DA) Idade média 73,3 anos	Vitamina D e demência	↓ [Vitamina D] foi o biomarcador que ↑ o risco de demência
Nie <i>et al.</i> , 2017 China	Coorte	n = 387 Pacientes admitidos em hospital com AVE isquêmico Idade: mediana 59 (44-66) anos	Vitamina D DCV e mortalidade	↓ [Vitamina D] (<13,9 ng/mL) = marcador prognóstico forte e independente de DCV e/ou mortalidade
Zang <i>et al.</i> , 2017 China	Metanálise	n = 180.667 34 estudos prospectivos	Vitamina D e DCV (evento e mortalidade)	↑ [Vitamina D] = efeito protetor sobre eventos cardiovasculares e mortalidade

Elaborado pela autora (2020). DA: Doença de Alzheimer. AVE: Acidente Vascular Encefálico. DCV: Doença Cardiovascular. M: mulheres. ↑: aumento. ↓: diminuição.



Quadro 2 - Estudos relacionados com as Vitaminas D nas doenças associadas à disfagia orofaríngea (concluí).

<b>Autores/ Local</b>	<b>Tipo de Estudo</b>	<b>Amostra</b>	<b>Parâmetros</b>	<b>Principais Resultados</b>
Ter Borg <i>et al.</i> , 2015 Holanda	Revisão sistemática	n = 28.000 idosos (M = 57%) 37 estudos	Ingestão dietética de micronutrientes	↓ Vitamina D
Camu <i>et al.</i> , 2014 França	Retrospectivo	n = 74 Indivíduos com ELA (M = 30 e H = 44) Idade média = 64,3 anos	Vitamina D e ELA	Sobrevida: 43 meses (95% IC, 32-51) ↓ [Vitamina D] ( $\leq 10$ ng/mL) acelera 4 vezes a taxa de declínio da doença ↓ [Vitamina D] associada a menor expectativa de vida - Função neuroprotetora da vitamina D nos motoneurônios, além de ser considerada um fator de prognóstico confiável da doença ELA
Buell <i>et al.</i> , 2010 Estados Unidos da América	Transversal	n = 318 Idosos com baixa capacidade funcional Idade média = $73,5 \pm 8,1$ anos	Vitamina D e demência	↓ Vitamina D ↑prevalência de AVE e DA

Elaborado pela autora (2020). ELA: Esclerose Lateral Amiotrófica. MNA: *Mini Assessment Nutritional*. AVE: Acidente Vascular Encefálico. DA: Doença de Alzheimer. M: mulheres. H: homens; ↑: aumento. ↓: diminuição.

### 2.2.2 Resposta inflamatória nas doenças associadas à disfagia orofaríngea

A inflamação é a resposta do tecido à injúria (FEGHALI; WRIGHT, 1997). É um processo fisiológico necessário que desempenha um papel de defesa do hospedeiro. É desencadeada por fatores exógenos como a infecção ou por fatores endógenos, como resultado de lesão tecidual, morte celular, necrose ou metabolismo celular prejudicado (NASEF; MEHTA; FERGUSON, 2017).

A função primária da inflamação é remover os estímulos nocivos, proteger o organismo, iniciar o processo de cicatrização e restaurar o tecido danificado à sua função fisiológica normal. Inicialmente ocorre uma resposta inflamatória aguda, o que inclui a inflamação iniciada pelo desencadeamento de mastócitos e macrófagos residentes, para liberar citocinas pró-inflamatórias, histaminas, prostaglandinas e leucotrienos na área afetada. Isso resulta em vasodilatação, recrutamento de leucócitos e células fagocitárias, como neutrófilos e monócitos, seguidos de proteínas plasmáticas, como o sistema do complemento, para remover os resíduos, bactérias invasoras ou corpo estranho da área afetada. Em geral, a imunidade inata inicia inflamação aguda em poucos minutos, e com o insulto removido, a resposta inflamatória resolve-se em horas ou no máximo três dias (NASEF; MEHTA; FERGUSON, 2017).

Ao contrário da inflamação aguda, a inflamação crônica persiste por semanas, meses ou mesmo anos, levando à degeneração tecidual e à doença. A inflamação crônica é uma condição anormal, definida pela persistência de processos inflamatórios direta ou indiretamente, caracterizada pelo desenvolvimento da resposta imune celular ou humoral específica ao patógeno presente no local da lesão tecidual (FEGHALI; WRIGHT, 1997). A inflamação crônica está relacionada à progressão de doenças crônicas e por isso, desempenha papel central na evolução de doenças inflamatórias crônicas e na doença auto-imune (NASEF; MEHTA; FERGUSON, 2017).

A resposta ao estresse é essencial para a eficácia nutricional nos indivíduos. Seja qual for a causa do estresse, o corpo reage com respostas de fase aguda associadas à liberação de citocinas pró-inflamatórias a partir de macrófagos-monócitos. As citocinas potencializam as células que atuam sobre as defesas do corpo e, em paralelo, induzem o uso de reservas nutricionais (LOUW *et al.*, 1992), particularmente prejudiciais aos indivíduos frágeis por diferentes motivos, sendo eles: 1) as respostas de fase aguda são duradouras de modo que são utilizadas mais reservas corporais; 2) as reservas nutricionais podem ser difíceis de serem repostas durante um processo de recuperação, uma vez que o anabolismo proteico está

diminuído; e por fim, 3) cada resposta de fase aguda pode levar a um maior gasto das reservas nutricionais, principalmente a reserva de proteína muscular, o que pode aumentar a fragilidade (LESOURD, 2006). Assim, os episódios repetidos de doença podem levar à perda progressiva de reservas nutricionais do organismo, ao estado nutricional progressivamente inadequado e a maior fragilidade. Paralelamente, o estado nutricional reduzido induz a respostas imunológicas mais baixas, levando a maior suscetibilidade e complicações da doença, como as infecções (MARCOS; NOVA; MONTERO, 2003).

Sistemicamente, os tecidos mais importantes afetados pelas citocinas são o fígado e o hipotálamo. Alterações de temperatura no hipotálamo pode promover a febre, que é uma das manifestações mais comuns de infecção. Um aumento de temperatura de 1°C aumenta o metabolismo basal em 13%. Devido às reservas limitadas de carboidratos para suprir o gasto energético, as proteínas musculares são catabolizadas para fornecer aminoácidos para a gliconeogênese, bem como a síntese de proteínas, peptídeos e células imunes necessárias para a resposta imunológica. As citocinas causam lipólise com a liberação de ácidos graxos e o catabolismo proteico para a produção de energia, o que é refletido com a perda de músculo e massa gorda subcutânea (THURNHAM, 2014).

Citocinas são proteínas secretadas e estão envolvidas em numerosos aspectos do crescimento, diferenciação e ativação celular. A natureza de uma resposta imune determina quais citocinas serão produzidas. São derivadas principalmente de células dendríticas, fagócitos mononucleares, como macrófagos e monócitos, e outras células apresentadoras de antígenos no foco inflamatório (COMMINS; BORISH; STEINKE, 2010). A maioria das citocinas é multifuncional. São moléculas pleiotrópicas que provocam seus efeitos localmente ou sistemicamente de maneira autócrina ou parácrina. As citocinas estão envolvidas em redes extensas que envolvem interações sinérgicas, bem como antagônicas, e exibem efeitos reguladores negativos e positivos em várias células-alvo (FEGHALI; WRIGHT, 1997).

As citocinas atuam como mensageiros intercelulares do sistema imunológico, e tem a sua produção ativada em resposta a vários estímulos como na resposta metabólica e inflamatória. O macrófago ativado favorece o desenvolvimento de uma resposta *T helper 1* (Th1), estimulada pelas citocinas pró-inflamatórias IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-12, fator de necrose tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ ), IFN- $\gamma$ ; Th2 estimulada pelas citocinas anti-inflamatórias IL-4, IL-10 e TGF- $\beta$  (OPAL; DEPALO, 2000; WINTERGERST; MAGGINI; HORNIG, 2007) e *T helper 17* (Th17), estimulada pela citocina pró-inflamatória IL-17 (BETTELLI *et al.*, 2008).

Entre os efeitos das citocinas pró-inflamatórias, podem ser mencionados: 1. ativação das células do sistema imune que estimula a produção de citocinas de efeito imunomodulador,

como IL-8 e TGF- $\beta$ ; 2. auxílio na eliminação de microrganismos invasores pelo aumento da produção de moléculas antioxidantes, da temperatura corpórea e da velocidade dos processos biológicos; 3. interferência em processos metabólicos como proteólise muscular, lipólise, gliconeogênese; 4. mudança da prioridade da síntese de proteínas pelo fígado, o que leva ao aumento da síntese de proteína C reativa (PCR) em detrimento de proteínas de transporte como albumina, por exemplo (GRIMBLE, 1994).

O IFN- $\gamma$  é uma proteína constituída por 146 resíduos de aminoácidos. É uma citocina secretada principalmente por linfócitos Th1, linfócitos T citotóxicos (CD8+) e células natural killer (NK) e é responsável pela modulação de diferentes fatores envolvidos na resposta imune. Dentre suas funções biológicas, o IFN- $\gamma$  estimula funções fagocíticas mononucleares, incluindo a aderência, fagocitose, secreção, e produção de óxido nítrico. O resultado é a acumulação de macrófagos no local da resposta imune celular, ativando-os para estimular a morte por células NK e neutrófilos (COMMINS; BORISH; STEINKE, 2010).

Na mobilização da resposta imune celular a patógenos intracelulares o IFN- $\gamma$  é importante, assim como a IL-17 em gerar resposta imune mediada por células T a patógenos extracelulares. Isto é produzido por uma única família de linfócitos Th - Th17 (COMMINS; BORISH; STEINKE, 2010). IL-17 também tem sido associada a infecções crônicas como, por exemplo, por *Pseudomonas aeruginosa*, mas também às inflamações secundárias à infecção bacteriana. No pulmão, a IL-17 parece ter interações primárias com células epiteliais, células musculares lisas e células endoteliais vasculares (HSU *et al.*, 2016). Experimentos sugerem que a IL-17 estabiliza o ácido ribonucleico mensageiro da IL-6 e IL-8 na presença de TNF- $\alpha$ , o que pode causar a etiologia do efeito pró-inflamatório da IL-17 e potencial contribuição fisiopatológica para a doença. As células epiteliais respondem ao estímulo da IL-17 com a produção aumentada de IL-6 e IL-8 na presença ou ausência IL-1 $\beta$  e TNF- $\alpha$ . Ainda, a neutralização da IL-17 resulta em quantidades diminuídas de neutrófilos, diminuição da carga bacteriana e diminuição das quantidades de citocinas inflamatórias (CHEN; KOLLS, 2017; XU *et al.*, 2014).

O envelhecimento por si só é um processo complexo e que afeta o sistema imunológico. Os declínios da função imune relacionados à idade tornam os idosos mais susceptíveis a desenvolverem doenças infecciosas e, conseqüentemente aumento da morbimortalidade (MÜLLER; DI BENEDETTO; PAWELEC, 2019). Li *et al.* (2017) com o objetivo de verificar se há alteração associada à idade e à ocorrência de AVE na resposta das células Th17 recrutaram 4 grupos: grupo 1 - idosos saudáveis (controles; n = 34; idade  $\geq 65$  anos), grupo 2 - adultos de meia-idade (n = 33; idade  $\geq 45$  e  $\leq 64$  anos); grupo 3 - de jovens (n

= 30; idade  $\leq 44$  anos), e grupo idosos com AVE (n = 36; idade média  $73,5 \pm 6,9$  anos). Como resultado, o estudo mostrou que pessoas idosas saudáveis (controles) têm uma concentração aumentada de citocinas Th17 no sangue em comparação com pessoas saudáveis de meia-idade e de jovens. Além disso, os idosos com AVE também têm uma expressão aumentada de Th17 em comparação com idosos saudáveis. Os autores discutem que o envelhecimento e a ocorrência de AVE reforçam a resposta das células Th17 e concluem que IL-17 pode promover a senescência das células endoteliais, contribuindo posteriormente para a ocorrência de AVE em seres humanos.

As citocinas trabalham sinergicamente como mensageiras para a regulação da cascata inflamatória. Uma resposta exagerada pode ser prevenida por algumas vias, incluindo a produção de citocinas anti-inflamatórias (HÄRTEL *et al.*, 2004). A citocina anti-inflamatória IL-10 é pleiotrópica, produzida por ambos os linfócitos e os fagócitos mononucleares, incluindo as células da micróglia (WILLIAMS *et al.*, 1996).

As células microgлияis são as células imunes residentes do sistema nervoso central, equivalentes aos macrófagos no sistema periférico. As células microgлияis geralmente respondem ao dano neuronal de uma forma neuroprotetiva, removendo as células prejudicadas através da fagocitose. No entanto, a micróglia ativada pode liberar moléculas potencialmente citotóxicas, como citocinas pró-inflamatórias, espécies reativas de oxigênio e proteínas do sistema complemento (PESSOA ROCHA *et al.*, 2014).

De forma geral a IL-10 é uma citocina supressora, uma vez que inibe a resposta pró-inflamatória na imunidade inata e adaptativa e, evita lesões teciduais causadas pela resposta imune adaptativa exacerbada. Portanto, esta citocina muitas vezes tem papel central durante a fase de resolução da resposta inflamatória, afirmando seu papel crítico como regulador de *feedback* de diversas respostas imunes (HAZLETT; JIANG; MCCLELLAN, 2014).

As alterações nos sistemas imune e endócrino decorrentes do envelhecimento resultam em inflamação sistêmica crônica de “baixo grau”, um fenômeno conhecido como “*inflammaging*”. Este perfil pró-inflamatório de “baixo grau” descrito para pessoas idosas pode ser mais grave em indivíduos que sofrem de distúrbios neurodegenerativos como a DP (PESSOA ROCHA *et al.*, 2014). Há evidências que sugerem que o estresse oxidativo, a disfunção mitocondrial, particularmente a peroxidação lipídica da membrana, bem como a inflamação, participam da cascata de eventos que levam à degeneração neuronal dopaminérgica (BARNHAM; MASTERS; BUSH, 2004).

Com o objetivo de investigar se a citocina imunossupressora IL-10, pode ter um efeito neuroprotetivo na patogênese da DP, Rentzos *et al.* (2009) em estudo transversal,

avaliaram a concentração sérica da IL-10 em 41 pacientes com DP e compararam com 19 sujeitos saudáveis (grupo controle) pareados por sexo e idade. Como resultado, o grupo DP apresentou significativamente valores mais altos da IL-10 do que o grupo controle. Os autores enfatizaram que esse aumento não foi influenciado pelo tratamento. E concluem que os achados sugerem que a IL-10 pode estar envolvida nos mecanismos patogênicos da DP e, que a elevação da IL-10, pode sugerir que os distúrbios imunológicos e os mecanismos neuroprotetores estão envolvidos em pacientes com DP.

O TGF- $\beta$  é produzido por células T, plaquetas e monócitos. Desempenha um papel importante na inflamação ao inibir a proliferação e ativação de células T e células NK. No local da lesão, o TGF- $\beta$  armazenado nas plaquetas é liberado após a degranulação. O TGF- $\beta$  atrai monócitos e outros leucócitos para o local, e participa da etapa inicial da inflamação crônica. Regula positivamente sua própria produção e a produção e deposição de componentes da matriz extracelular, bem como a expressão de integrinas, o que resulta em maior adesão celular (FEGHALI; WRIGHT, 1997).

Em uma revisão sistemática realizada com indivíduos com demência por corpos de Lewi e DP, com o objetivo de evidenciar as alterações inflamatórias sistêmicas nestas doenças, King; Thomas (2017) verificaram que a citocina anti-inflamatória IL-10 estava aumentada na maioria dos estudos com DP, o que pode indicar a existência de um mecanismo compensatório em resposta aos altos níveis de citocinas pró-inflamatórias. Segundo os autores, o único estudo que investigou a concentração sérica de citocinas em demência por corpos de Lewi não encontrou diferença significativa nos níveis de IFN- $\gamma$  ou TGF- $\beta$  nos 10 pacientes com demência por DP em sua coorte, em comparação com os controles (ROTA *et al.*, 2006).

Brodacki *et al.* (2008) investigaram a concentração sérica das citocinas IL-10 e IFN- $\gamma$  em 31 pacientes com DP idiopático, 7 pacientes com DP atípico (DP acrescida de outras características como por exemplo, paralisia supranuclear progressiva), 17 pacientes com DP idiopático e com fator de risco cardiovascular e 20 controles pareados por idade. Como resultado, as citocinas (IL-10 e IFN- $\gamma$ ) estavam elevadas significativamente em todos os grupos quando comparado ao grupo controle. Os autores discutem que a origem do aumento das citocinas séricas de pacientes com DP continua a ser esclarecido, e que há pelo menos dois mecanismos possíveis que podem explicar níveis elevados de citocinas em pacientes com DP. O primeiro argumenta-se que os linfócitos ativados no sangue produzem várias citocinas, de acordo com a relação entre o número de linfócitos e a elevação das citocinas séricas. Segundo, um mecanismo alternativo através do qual os níveis de citocinas podem estar

elevados nos pacientes, devido ao efluxo direto de citocinas do cérebro através da barreira hemato-encefálica. Como conclusão, os achados apoiam o envolvimento de eventos imunológicos no processo de neurodegeneração em doenças do sistema nervoso central (SNC).

No sistema nervoso, as citocinas funcionam como neuromoduladores e regulam o desenvolvimento neurológico, a neuroinflamação e a transmissão sináptica (RAMESH; MACLEAN; PHILIPP, 2013). Em revisão sistemática, Hu *et al.* (2017) verificaram que pacientes com a doença de ELA têm concentração sérica significativamente elevada das citocinas TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-8 quando comparados com indivíduos controle. Como limitação deste estudo, os autores citam que o tamanho da amostra em alguns dos estudos avaliados pode ter dificultado a observação de associações significativas para algumas citocinas, como por exemplo, a IL-10 e a IL-17, que apresentaram níveis aumentados em pacientes com doença de ELA, porém, não significativo.

Babu *et al.* (2008) em estudo transversal, com o objetivo de avaliar o papel de IFN- $\gamma$  na evolução da doença de ELA, avaliaram 22 pacientes (20 homens e 2 mulheres) e compararam com 20 controles saudáveis. Os pacientes tinham dificuldade de deglutição, mas a função respiratória não estava afetada. Como resultado, a concentração sérica de IFN- $\gamma$  foi significativamente mais alta do que nos indivíduos controle ( $p < 0,001$ ). Ainda, a concentração sérica de IFN- $\gamma$  começou a aumentar a partir de seis meses à medida que a doença evoluiu para 24 meses. Como conclusão, os níveis séricos de IFN- $\gamma$  atingiram um pico na concentração cerca de 24 meses após o início da doença nestes pacientes com ELA. Este fato pode ser explicado pela existência de um evento de uma inflamação sistêmica posterior. Os autores destacaram que o papel exato dessa observação na patogênese da doença de ELA e sua correlação com a neuroinflamação e a neurodegeneração requer ainda uma investigação rigorosa, uma vez que esta doença apresenta um envolvimento multifatorial.

A doença de Machado Joseph, também conhecida como ataxia espinocerebelar, é autossômica dominante e tem a ataxia da marcha como principal déficit neurológico. Em qualquer fase da doença, a fala e a deglutição são muito afetadas. Com o objetivo de determinar a concentração sérica de citocinas entre pacientes com a doença, sintomáticos, não sintomáticos e indivíduos controle, Da Silva Carvalho *et al.* (2016) dosaram 25 citocinas, dentre elas, o IFN- $\gamma$ , IL-10 e IL-17. Como resultado, os dados não mostraram diferença entre as citocinas nos diferentes grupos. Os autores discutem e concluem que o papel das citocinas em doenças neurodegenerativas é dificultado pelo papel duplo que as citocinas desempenham em neuroproteção e neurodegeneração.

O aumento da permeabilidade da barreira hemato-encefálica pelos leucócitos e a introdução de citocinas neurotóxicas no cérebro alteram a estrutura neuronal. Um estudo de metanálise realizado por Lai *et al.* (2017) investigou quais marcadores inflamatórios estavam envolvidos na DA e os comparou com indivíduos saudáveis. Nove estudos encontraram que a citocina pró-inflamatória IFN- $\gamma$  estava significativamente elevada nos pacientes com DA.

Outra metanálise a fim de verificar se as citocinas específicas diferem entre pacientes com DA e controles saudáveis, Swardfager *et al.* (2010) encontraram cinco estudos envolvendo a citocina TGF- $\beta$  e quatro estudos envolvendo a citocina IL-10. Como resultado, a concentração sérica significativamente maior de TGF- $\beta$  foi encontrada em comparação aos indivíduos controle, concluindo que há associação significativa entre TGF- $\beta$  e DA. Em contrapartida, a IL-10 não diferiu significativamente entre os sujeitos. Os autores discutem que esse achado da IL-10 não pode ser interpretado negativamente devido ao pequeno tamanho da amostra e a heterogeneidade significativa entre os estudos; a falta do aumento compensatório mensurável na sinalização anti-inflamatória pode implicar ainda no desequilíbrio imune pró-inflamatório, uma vez que foi confirmada que a TGF- $\beta$ , que possui propriedades anti-inflamatórias, estava significativamente elevada na DA.

Estudos investigaram o papel da inflamação sistêmica periférica de baixo grau no aumento do declínio cognitivo e sua utilidade para apoiar o diagnóstico de demência na DA (DOECKE *et al.*, 2012; RAY *et al.*, 2007; SOARES *et al.*, 2012). Isso ocorre porque, em resposta à deposição de beta amiloide no cérebro, a micróglia cerebral e os astrócitos liberam citocinas inflamatórias com o objetivo de regular a intensidade e a duração da neuroinflamação (HENEKA *et al.*, 2015; TUPPO; ARIAS, 2005).

D'anna *et al.* (2017) em recente estudo transversal, comparou a concentração sérica das citocinas IL-10, IL-17 e IFN- $\gamma$  em pacientes com DA (n = 27) comparados ao grupo controle (n = 18) com indivíduos saudáveis sem diagnóstico de demência, ambos com idade >60 anos. Das citocinas investigadas, um aumento estatisticamente significativo da concentração sérica foi encontrado para a IL-10 (p = 0,003) e a IL-17 (p = 0,032). O valor de IFN- $\gamma$  foi indetectável em ambos os grupos. Os autores discutem o papel da IL-17 na disfunção neuronal e neuroinflamação, e que essa citocina pode modular a liberação do óxido nítrico - um agente neurotóxico. Além disso, um aumento de IL-10 nos pacientes com DA pode ser considerado uma tentativa do sistema imune de equilibrar a ativação excessiva de citocinas inflamatórias relacionadas à deposição de beta amiloide no cérebro e concluem que a confiabilidade do resultado da concentração sérica das citocinas pode estar afetada por diferentes comorbidades que são comumente associadas a idosos.



Belkhefha *et al.* (2014) com o objetivo de investigar o envolvimento de IFN- $\gamma$  em diferentes estágios da DA, avaliaram 25 pacientes (classificados em DA leve, moderado e grave) comparados com pacientes com uma leve piora da função cognitiva (FOLSTEIN; FOLSTEIN; MCHUGH, 1975). Como resultado, o nível significativo de IFN- $\gamma$  só foi detectado em estágio leve de DA. Os autores discutem que a resposta inflamatória pode ser um evento inicial na DA. Concluem então que a mudança na concentração sérica do IFN- $\gamma$  pode estar relacionada à progressão da doença e que o desafio para prevenir e tratar a DA está na resposta inflamatória.

A pneumonia aspirativa é uma doença heterogênea comum em idosos com DO e pode causar inflamação crônica (KOMATSU *et al.*, 2018). No entanto, o mecanismo molecular da pneumonia por aspiração não está elucidado. Os neutrófilos desempenham o papel central na lesão pulmonar aguda e os neutrófilos circulantes são recrutados para o espaço alveolar através da transmigração de células endoteliais vasculares. Com o objetivo de verificar o possível envolvimento da IL-17 na pneumonia aspirativa de idosos, Taooka *et al.* (2013) recrutaram 32 idosos (14 H e 18 M; idade média de ambos os sexos foi de  $78,8 \pm 3,9$  anos) em 2 tempos: no dia da admissão antes de iniciar os antibióticos e no dia após o término dos antibióticos, e comparam os resultados com 30 indivíduos do grupo controle (13 H e 17 M; idade média de ambos os sexos  $76,1 \pm 3,4$  anos). Como resultado, a concentração sérica da IL-17 foi significativamente maior nos indivíduos com pneumonia aspirativa no dia da admissão do que na recuperação e nos controles. Como conclusão, os achados sugerem um potencial papel da IL-17 no extravasamento dos neutrófilos nos casos de pneumonia aspirativa.

As citocinas circulantes têm uma meia-vida curta, atuam principalmente de forma autócrina ou parácrina e podem atingir altas concentrações nos locais de liberação, concentrações mais baixas após a diluição no sangue, ou podem se ligar a moléculas que não permitem sua detecção usando métodos imunológicos. Esses dados podem levar a resultados contraditórios de vários estudos que medem citocinas circulantes em doenças neurológicas. Além disso, uma função importante da maioria das citocinas é atuar na comunicação intercelular. Assim, os níveis de citocinas no soro proporcionam uma medida indireta da função-chave da citocina (JASON *et al.*, 2001). No quadro 3, observam-se os estudos relacionados com a resposta inflamatória nas doenças associadas à DO.

Quadro 3 - Estudos relacionados com a resposta inflamatória nas doenças associadas à disfagia orofaríngea (continua).

<b>Autores/ Local</b>	<b>Tipo de Estudo</b>	<b>Amostra</b>	<b>Parâmetros</b>	<b>Principais Resultados</b>
D'Anna <i>et al.</i> , 2017 Itália	Transversal	n = 27 pacientes com DA (idade média = 74,26 ± 8,01 anos) comparados ao grupo controle (n = 18), idade média = 70,67 ± 4,68 anos	IL-10, IL-17 e IFN- $\gamma$ ( <i>Bio-Plex Precision Pro Human Cytokine 10-Plex</i> )	↑ na DA comparado ao grupo controle em: IL-10 (22,61 ± 40,90 vs. 11,04 ± 5,40 pg/mL; p = 0,003) IL-17 (47,73 ± 168,20 vs. 0,57 ± 1,67 pg/mL p = 0,032)
Li <i>et al.</i> , 2017 Austrália	Transversal	4 grupos: grupo 1 - idosos saudáveis (controles; n = 34; idade ≥65 anos), grupo 2 - adultos de meia-idade (n = 33; idade ≥45 e ≤64 anos); grupo 3 - jovens saudáveis (n = 30; idade ≤44 anos), e grupo 4 - idosos com AVE (n = 36; idade média 73,5 ± 6,9 anos)	IL-17 (ELISA - (concentração mínima detectável 0,5 pg/mL)	↑ IL-17 no grupo 4 - idosos com AVE (53,71 ± 10,84 pg/mL) em relação aos outros 3 grupos: grupo 1 - 27,17 ± 6,96 pg/mL; p < 0,01 grupo 2 - 18,92 ± 4,93 pg/mL; p < 0,01 grupo 3 - 15,98 ± 3,75 pg/mL; p < 0,05
Da Silva Carvalho <i>et al.</i> , 2016 Brasil	Transversal	n = 79 indivíduos com a doença de Machado Joseph (13 assintomáticos, idade média 33,15 ± 8,2 anos; 66 sintomáticos, idade média 40,7 ± 9,5 anos) comparados ao grupo controle; n = 43, idade média 40,9 ± 14 anos	IFN- $\gamma$ , IL-10 e IL-17 (kit <i>Human Cytokine Magnetic 25-Plex Panel</i> )	Não houve diferença entre os grupos
Belkelfa <i>et al.</i> , 2014 Argélia	Transversal	n = 25 pacientes com DA em diferentes estágios da doença (leve, moderado e grave) comparando com pacientes com leve piora na função cognitiva (n = 7)	IFN- $\gamma$ (ELISA)	↑ IFN- $\gamma$ nos pacientes com DA leve (656 ± 96 pg/mL) do que em pacientes com leve piora na função cognitiva (343 ± 47 pg/mL; p < 0,001), DA moderado (213 ± 89 pg/mL; p < 0,001) e DA grave (311 ± 56 pg/mL; p < 0,001)

Elaborado pela autora (2020). DA: Doença de Alzheimer. IL: Interleucina. IFN- $\gamma$ : Interferon-gama. AVE: Acidente Vascular Encefálico. ELISA: *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*. ↑: aumento

Quadro 3 - Estudos relacionados com a resposta inflamatória nas doenças associadas à disfagia orofaríngea (concluí).

<b>Autores/ Local</b>	<b>Tipo de Estudo</b>	<b>Amostra</b>	<b>Parâmetros</b>	<b>Principais Resultados</b>
Taooka <i>et al.</i> , 2013 Japão	Transversal	n = 32 idosos (14 H e 18 M; idade média 78,8 ± 3,9 anos) com pneumonia aspirativa, em 2 tempos: no dia da admissão antes de iniciar os antibióticos e no dia após o término dos antibióticos n = 30 indivíduos do grupo controle (13 H e 17 M; idade média 76,1 ± 3,4 anos).	IL-17 (ELISA, com mínimo detectável 2,0 pg/mL)	↑ IL-17 nos pacientes com pneumonia aspirativa na admissão comparado com controle 4,41 ± 1,62 vs. 2,00 ± 1,39 pg/mL (p < 0,05)
Rentzos <i>et al.</i> , 2009 Grécia	Transversal	n = 41 Pacientes com DP (idade média 67,5 ± 8,1 anos) comparados ao grupo controle (n = 19) e idade média 65,8 ± 11,2 anos	IL-10 (ELISA)	↑ IL-10 nos pacientes com DP (7,8 pg/mL IC95% 6,2 - 10,9 vs. 6,4 pg/mL IC95% 5,3 - 9,1; p = 0,02)
Babu <i>et al.</i> , 2008 Índia	Transversal	n = 42 22 pacientes com ELA (idade média 42 ± 17 anos) e 20 controles (idade média 43 ± 14 anos)	IFN-γ (ELISA)	↑ IFN-γ nos pacientes com ELA comparados ao grupo controle (p < 0,001)
Brodacki, <i>et al.</i> , 2008 Polónia	Transversal	n = 55 4 grupos: pacientes com DP: idiopático n = 31 atípico n = 7 idiopático e com fator de risco cardiovascular n = 17 e 20 controles	IL-10 e IFN-γ (CBA)	↑ [IL-10 e IFN-γ] em pacientes com DP comparados com o grupo controle

Elaborado pela autora (2020). ELA: Esclerose Lateral Amiotrófica. DP: Doença de Parkinson. IFN-γ: Interferon-gama. IL: Interleucina. H: homens. M: mulheres. CBA: *Cytometric Bead Array*. ELISA, *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*.

### 2.2.3 Relação da vitamina D com a resposta inflamatória na disfagia orofaríngea

A vitamina D possui uma gama ampla de ações, incluindo a regulação da diferenciação celular, proliferação e apoptose. A presença do VDR nos linfócitos humanos foi uma das primeiras observações que implicaram em respostas não calciotrópicas, e já foi descrito em uma variedade de células imunes. O papel da vitamina D no sistema imunológico é complexo e diversificado (JOSHI *et al.*, 2014). A síntese de vitamina D ativa requer a  $1\alpha$ -hidroxilase, que catalisa a conversão de  $25(\text{OH})\text{D}_3$  em  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ . A forma ativa -  $[1,25(\text{OH})_2\text{D}_3]$  - produzida sistêmica ou localmente (KREUTZ *et al.*, 1993) pode exercer efeitos em várias células imunes, incluindo macrófagos, células dendríticas e células T e B. A propriedade modulatória de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  é a sua capacidade de inibir a expressão de citocinas Th1, enquanto aumentam as citocinas Th2, com  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  atuando tanto diretamente nos linfócitos T ou indiretamente nas células apresentadoras de antígenos (APCs). Além disso, a expressão elevada de VDR também é encontrada em células Th17 (JOSHI *et al.*, 2014). As células T em repouso expressam baixos níveis de VDR, e são reguladas positivamente após a ativação (CANTORNA, 2010).

O TNF- $\alpha$  e a IL-17 atuam sinergicamente para gerar um ambiente pró-inflamatório. O calcitriol regula diretamente a expressão de TNF $\alpha$ , IL-6, IL-17, IL-10 e a diferenciação das células Th17 pró-inflamatórias, principal fonte de IL-17 (MILOVANOVIC *et al.*, 2012). Niino *et al.* (2014) investigaram se o calcitriol modula a produção de citocinas nas células de pacientes com Esclerose Múltipla (EM) comparados ao grupo controle (indivíduos saudáveis). Como resultado, os autores verificaram que a produção de citocinas pró-inflamatórias foi suprimida pela vitamina D devido à diminuição significativa da secreção de IL-6, IL-17, IFN- $\gamma$  e TNF- $\alpha$  no grupo com EM. O calcitriol ainda suprimiu a produção da citocina anti-inflamatória IL-10, e este efeito foi mais evidente nos pacientes com EM. Assim, o equilíbrio entre citocinas pró e anti-inflamatórias foi diferencialmente modulado pela vitamina D em pacientes com EM quando comparados com os controles saudáveis pareados pela idade. A resposta anti-inflamatória da vitamina D pode ser mais fraca na EM, o que pode, por sua vez, contribuir para a progressão da doença. Como conclusão, os dados do estudo sugerem que os pacientes com EM têm menor concentração sérica de vitamina D e que a produção de IL-10 pode ser reduzida em pacientes com EM.

Estudos observacionais (AMER; QAYYUM, 2012; NGO *et al.*, 2010; PETERSON; HEFFERNAN, 2008; REYMAN *et al.*, 2014) mostraram o papel anti-inflamatório primário da vitamina D. Com o objetivo de investigar a associação entre o *status* da vitamina D e os

marcadores inflamatórios, Laird *et al.* (2014) recrutaram 957 idosos irlandeses (481 H e 476 M). Como resultado, a deficiência de vitamina D (<10 ng/mL) foi associada a um perfil pró-inflamatório quando comparado com os indivíduos que apresentaram insuficiência (10-30 ng/mL) ou suficiência (>30 ng/mL) de vitamina D. Os autores concluem que uma maior concentração sérica de vitamina D (>30 ng/mL) pode ser necessária para otimizar a função imune em direção a um perfil anti-inflamatório.

Estudo similar que avaliou a relação entre 25(OH)D com os marcadores inflamatórios (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-10) em idosos, teve como resultado associação inversa e independentemente à IL-6. Mais uma vez concluiu-se o papel anti-inflamatório da vitamina D (DE VITA *et al.*, 2014)

Handing *et al.* (2015) em estudo transversal, investigaram a participação da nutrição (avaliada pelo marcador sérico e consumo alimentar da vitamina D) e de marcadores inflamatórios na função cognitiva (avaliada através de teste cognitivo) em idosos  $\geq 60$  anos de idade. Como resultado, o estudo incluiu 1.048 indivíduos com média de idade 71 anos. Os marcadores inflamatórios mostraram associação com pior desempenho cognitivo, no entanto, após o controle de idade, sexo, escolaridade, etnia, renda e ingestão calórica total, os resultados deixaram de ser significativos, o que limitou o potencial de examiná-los como mediadores.

A resposta imunológica e o estado nutricional estão intimamente relacionados nos indivíduos. Déficit da vitamina D que afetam a resposta imune induzem à resposta imunológica diminuída nesses indivíduos. O que favorece a susceptibilidade à doença, e a doença induz um estado nutricional inadequado e, como consequência, na resposta imune do organismo (LESOURD, 2006).

No quadro 4, observam-se os estudos relacionados com a vitamina D e a resposta inflamatória nas doenças associadas à DO.

Quadro 4 - Estudos relacionados com a vitamina D e a resposta inflamatória nas doenças associadas à disfagia orofaríngea.

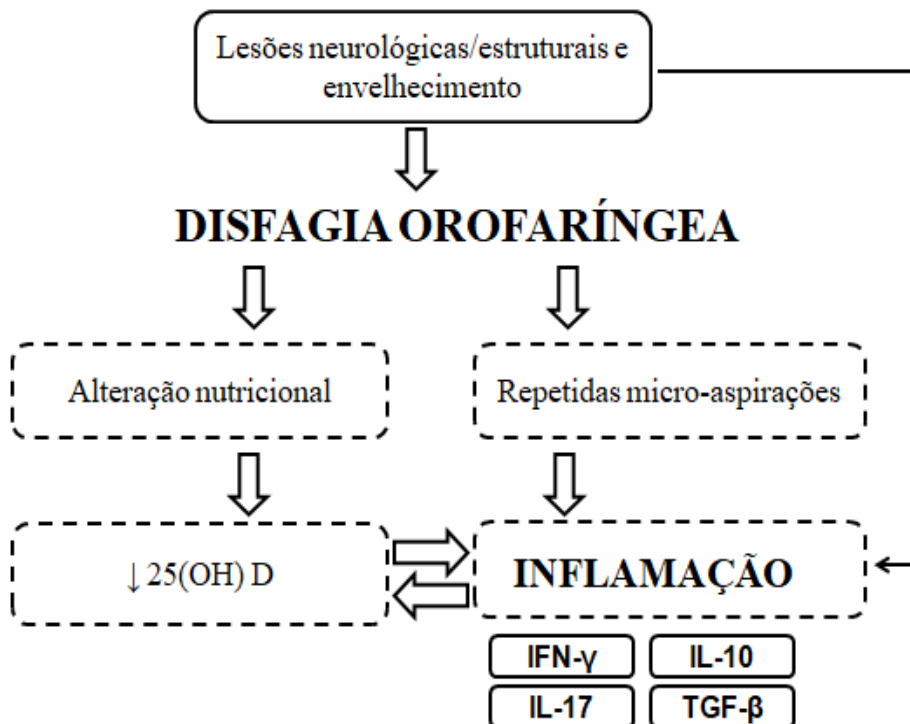
<b>Autores/ Local</b>	<b>Tipo de Estudo</b>	<b>Amostra</b>	<b>Parâmetros</b>	<b>Principais Resultados</b>
Handing <i>et al.</i> , 2015 Estados Unidos da América	Transversal	n = 1048 idosos Idade média = 70 anos	Vitamina D PCR e ferritina	↑ Vitamina D melhora a função cognitiva Sem associação com os marcadores inflamatórios
Laird <i>et al.</i> , 2014 Irlanda	Observacional	n = 957 Idosos irlandeses Idade >60 anos	Vitamina D IL-6, IL-10 e TNF- $\alpha$ (ELISA)	↓ Vitamina D está associada à inflamação
Nino <i>et al.</i> , 2014 Japão	Coorte	n = 35 pacientes com EM Idade = $43,5 \pm 11,3$ anos comparados ao grupo controle (n = 26; idade $42,2 \pm 11,0$ anos)	Vitamina D IL-10 e IFN- $\gamma$ (ELISA)	A vitamina D suprime a produção de citocinas pró-inflamatórias (IFN- $\gamma$ ) em ambos os grupos e anti-inflamatória (IL- 10) no grupo EM
De Vita <i>et al.</i> , 2014 Itália	Transversal	n = 867 idosos Idade média: $75,1 \pm 7,1$ anos	Vitamina D TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-10	Vitamina D associada inversamente à IL-6

Elaborado pela autora (2020). TNF- $\alpha$ : *Tumoral necrosis factor-alfa*. ELISA: *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*. IL: Interleucina. IFN- $\gamma$ : Interferon- gama. PCR: Proteína C- Reativa. EM: Esclerose Múltipla. ↑: aumento. ↓: diminuição

### 3 JUSTIFICATIVA

A deficiência da vitamina D suprime a imunidade, afetando as respostas inata e adaptativa mediadas por células T, levando à desregulação da resposta balanceada do hospedeiro. Esta situação aumenta a suscetibilidade a infecções, com aumento da morbidade e mortalidade. Por sua vez, as infecções agravam a deficiência da vitamina D, devido ao aumento das necessidades, assim como à redução na ingestão e/ou absorção, interferindo nas vias metabólicas e na resposta inflamatória (IFN- $\gamma$ , IL-10, IL-17 e TGF- $\beta$ ) (STEPHENSEN, 2001; LESOURD, 2006; RUBIN *et al.*, 2017). A alteração no estado nutricional ocorre em pessoas com DO devido a vários fatores, sendo um deles a ingestão insuficiente de micronutrientes pela modificação na textura alimentar. Ainda, a DO pode levar a micro-aspirações com consequente pneumonia aspirativa (JONES *et al.*, 2018), que também altera os marcadores inflamatórios (TAOOKA *et al.*, 2013) (Figura 1).

Figura 1 - Relação entre a vitamina D com a resposta inflamatória - IFN- $\gamma$  (Interferon-gama), IL (Interleucina)-10, IL-17, TGF- $\beta$  (*Transforming growth factor-beta*) na disfagia orofaríngea.



Fonte: A autora (2020)

Diante do exposto, o presente estudo se justifica em virtude das elevadas taxas de DO em doenças neurológicas e degenerativas, consideradas como doença de base, que acometem indivíduos tanto na fase adulta como na idosa, e das evidências acerca do efeito do déficit da vitamina D na função imunológica. A falta de estudos que elucidem a relação da vitamina D com as variáveis clínicas (estado nutricional, medida de independência funcional (MIF), tempo de sinais clínicos (TSC), presença de comorbidades, doenças de base, escala de penetração/aspiração (PAS) e severidade da DO) e com a resposta inflamatória avaliada pelos marcadores inflamatórios (TGF- $\beta$ , IL-10, IL-17, IFN- $\gamma$ ) na DO, torna esta pesquisa inovadora. A relevância deste estudo está em elucidar a relação da vitamina D com as variáveis clínicas e com os marcadores inflamatórios envolvidos na resposta inflamatória na DO.

A hipótese desse estudo é que a vitamina D estará associada com as variáveis clínicas (estado nutricional, MIF, TSC, presença de comorbidades, doenças de base, PAS e severidade da DO) e com a resposta inflamatória nos indivíduos com DO.

Como contribuição científica, esta pesquisa sugere que o *status* de vitamina D pode ser uma variável importante a ser considerada no monitoramento de pacientes ambulatoriais com DO. Devido à sua importância na regulação imunológica, garantir um nível suficiente de vitamina D no organismo pode contribuir no estado clínico geral desses pacientes.



## 4 OBJETIVOS

### 4.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a relação entre a vitamina D sérica com variáveis clínicas e resposta inflamatória em pacientes adultos e idosos com disfagia orofaríngea (DO).

### 4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Diagnosticar o estado nutricional pelo IMC no Grupo Disfagia Orofaríngea (GDO) e Grupo Controle (GC)
- Avaliar o percentual de gordura corporal pela absorptometria radiológica de dupla energia - DXA (*Dual Energy X-ray absorptiometry*) no GDO e GC;
- Avaliar o tempo de sinais clínicos da DO;
- Avaliar a DO pela videofluoroscopia da deglutição;
- Avaliar a concentração sérica de 25(OH)D no GDO e GC;
- Avaliar a medida de independência funcional;
- Avaliar as concentrações séricas de TGF- $\beta$ , IL-10, IL-17, IFN- $\gamma$  no GDO e no GC;
- Verificar a relação entre a vitamina D e as variáveis clínicas (estado nutricional, medida de independência funcional, tempo de sinais clínicos, PAS e severidade da DO) na DO;
- Verificar a relação entre a vitamina D e a resposta inflamatória (TGF- $\beta$ , IL-10, IL-17, IFN- $\gamma$ ) na DO.

## 5 MÉTODO

### 5.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Estudo transversal realizado com pacientes com DO encaminhados para o exame de videofluoroscopia da deglutição no Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina, denominado Professor Polydoro Ernani de São Thiago (HU/UFSC).

### 5.2 CRITÉRIOS ÉTICOS DE PESQUISA

Este estudo é um subprojeto intitulado “Deglutição e suas implicações no estado nutricional e marcadores inflamatórios” que seguiu os preceitos éticos da pesquisa com a participação de seres humanos - de acordo com a Resolução nº466/12 do Conselho Nacional de Saúde (BRASIL, 2012) - e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina (CEPSH) (CAAE: 24862813.8.0000.0121) e cadastrado na plataforma Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos (RBR-2FBQP5 e UTN: U1111-1161-5468) (ANEXO A).

Os participantes foram alocados para o estudo após o preenchimento do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE A). A não participação não teve qualquer prejuízo ao seu atendimento junto ao HU/UFSC e após o término do trabalho eles receberam a devolutiva de seus resultados. Além disso, o participante foi informado que os sujeitos que participassem do estudo receberiam orientação fonoaudiológica e nutricional conforme suas necessidades.

### 5.3 SUJEITOS

O estudo foi composto por sujeitos adultos com idade  $\geq 19$  e  $< 60$  anos e idosos  $\geq 60$  anos (WHO, 1995). O presente trabalho incluiu um grupo controle (GC), que foi incluído no estudo para efeito comparativo dos dados que não têm valores de referência como os marcadores da resposta inflamatória TGF- $\beta$ , IL-10, IL-17, IFN- $\gamma$ . Assim, os sujeitos foram distribuídos nos grupos conforme descrição abaixo:

- GC: foram incluídos indivíduos sem DO, com IMC entre 18,50 - 24,99 kg/m<sup>2</sup> (eutróficos) e pareados ao Grupo Disfagia Orofaríngea (GDO) em relação ao sexo e idade. Foram excluídos os portadores de qualquer processo inflamatório, doenças pulmonares,

cardiovasculares, degenerativas, neurológicas, reumáticas, câncer, DM, com sintomas de refluxo gastroesofágico, gestantes, fumantes e ex-fumantes. Além disso, também não puderam estar em uso de medicamentos até 30 dias antes da coleta de dados, e nem de suplemento vitamínico (este até 90 dias anterior à coleta);

- GDO: foram incluídos todos os pacientes encaminhados para a realização da videofluoroscopia que apresentaram DO. Excluíram-se gestantes, fumantes, pacientes com febre, edema, portadores de câncer, doenças pulmonares, doença autoimune ou em uso de antibióticos, anti-inflamatórios não hormonais, imunossupressores, anti-histamínicos e corticosteroides até 30 dias antes da coleta de dados.

### 5.3.1 Cálculo da amostra

A amostra foi calculada segundo o estudo de D'anna *et al.* (2017) com o objetivo de analisar a concentração sérica de IL-17 em indivíduos com DA. Neste cálculo amostral foi considerada a diferença de 47,16 obtida entre os valores médios para a IL-17 em pacientes com DA em comparação com o grupo controle, com poder do teste de 80%, intervalo de confiança (IC) de 95% e razão 1:1, entre os grupos.

Tendo sido considerado 10% para perdas ou recusas, a amostra deveria conter 110 indivíduos.

## 5.4 PROTOCOLO DE COLETA DE DADOS

O recrutamento dos pacientes foi feito no Ambulatório de Fonoaudiologia e Videofluoroscopia da deglutição.

Após o aceite na pesquisa, os dados da história clínica dos sujeitos incluídos no estudo foram coletados por meio de entrevistas (APÊNDICE B).

Foram registrados os dados de identificação como sexo e data de nascimento, além de diagnóstico para o encaminhamento do exame de videofluoroscopia da deglutição, histórico de doenças, uso de medicamentos, assim como o tempo da manifestação dos sintomas de DO.

O dia da coleta de sangue foi marcado juntamente com a avaliação antropométrica e o questionário do consumo alimentar.

Nos indivíduos do GC foi realizada a avaliação clínica da deglutição no mesmo dia da avaliação antropométrica, exame laboratorial e questionário do consumo alimentar.

## 5.5 AVALIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL

### 5.5.1 Índice de Massa corporal

A avaliação do IMC foi feita por meio da avaliação de parâmetros antropométricos, como peso e altura. Essas medidas foram mensuradas por profissionais treinados utilizando-se aparelhos específicos calibrados semanalmente para minimização de erros. O peso foi aferido com auxílio de balança eletrônica portátil Marte<sup>®</sup> (Marte Balanças e Aparelhos de Precisão Ltda., Santa Rita do Sapucaí-MG, Brasil), modelo LC200-PP com capacidade máxima de 199,95 quilogramas e sensibilidade de 50 gramas. O avaliado foi orientado a ficar no centro da balança, de pé na posição ereta, com o peso dividido em ambos os pés, mantendo a cabeça e o olhar para frente, descalço e com roupas leves (WHO, 1995). Para os pacientes que não deambulavam foi utilizado o peso estimado de acordo com as equações propostas por Chumlea *et al.* (1988) (Quadro 5). A altura do joelho (AJ) foi aferida na perna direita, formando um ângulo de 90° com o joelho e o tornozelo, e com o indivíduo na posição supina. A circunferência do braço (CB) foi obtida com o braço direito estendido ao longo do corpo e com a palma da mão voltada para a coxa para localização do ponto médio entre o acrômio e o olécrano, e então foi obtida a CB com o braço em um ângulo de 90°.

Quadro 5 - Cálculo do peso estimado para adultos e idosos segundo a altura do joelho (AJ) e a circunferência do braço (CB).

<b>Adultos (≥19 e &lt;60 anos)</b>
Peso (branco/homem) = (AJ x 1,19) + (CB x 3,21) – 86,82
Peso (negro/homem) = (AJ x 1,09) + (CB x 3,14) – 83,72
Peso (branco/mulher) = (AJ x 1,01) + (CB x 2,81) – 60,04
Peso (negro/mulher) = (AJ x 1,24) + (CB x 2,97) – 82,48
<b>Idosos (≥ 60 anos)</b>
Peso (branco/homem) = (AJ x 1,10) + (CB x 3,07) – 75,81
Peso (negro/homem) = (AJ x 0,44) + (CB x 2,86) – 39,21
Peso (branco/mulher) = (AJ x 1,09) + (CB x 2,68) – 65,51
Peso (negro/mulher) = (AJ x 1,50) + (CB x 2,58) – 84,22

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

Para aferição da altura foi utilizado um estadiômetro da marca Alturaexata<sup>®</sup> (Belo Horizonte-MG, Brasil) com escala de precisão de 0,1 cm. A medida foi tomada com o sujeito descalço com pés unidos, peso corporal distribuído igualmente entre os pés, braços pendentes ao lado do corpo, mantendo cabeça e olhar para frente, encostando a superfície posterior da

cabeça, costas, nádegas e calcanhares no estadiômetro. O sujeito foi orientado a inspirar profundamente e manter-se nessa posição, até que a régua móvel encostasse ao ponto mais alto da cabeça, comprimindo somente o cabelo e não exercendo pressão sobre a cabeça (WHO, 1995). Quando não foi possível a aferição, a altura estimada foi calculada pela altura do joelho (CHUMLEA; GUO; STEINBAUGH, 1994) (Quadro 6).

Quadro 6 - Cálculo da altura estimada para adultos e idosos segundo a altura do joelho (AJ).

<b>Adultos (<math>\geq 19</math> e <math>&lt; 60</math> anos)</b>
Altura (branco/homem) = $71,85 + (1,88 \times AJ)$
Altura (negro/homem) = $73,42 + (1,79 \times AJ)$
Altura (branco/mulher) = $70,25 + (1,87 \times AJ) - (0,06 \times idade)$
<b>Idosos (<math>\geq 60</math> anos)</b>
Altura (homem) = $64,19 + (2,04 \times AJ) - (0,04 \times idade)$
Altura (mulher) = $84,88 + (1,83 \times AJ) - (0,24 \times idade)$

Fonte: Chumlea, Guo e Steinbaugh (1994).

O diagnóstico do estado nutricional foi pelo IMC e este obtido pela relação entre o peso atual em quilogramas pela altura em metros elevada ao quadrado, e o resultado expresso em  $\text{kg}/\text{m}^2$  (WHO, 2006) (Quadro 7).

Quadro 7 - Classificação do Índice de Massa Corporal (IMC).

<b>Classificação</b>	<b>Ponto de corte para o IMC (<math>\text{kg}/\text{m}^2</math>)</b>
Magreza grave	$< 16,00$
Magreza moderada	$16,00 - 16,99$
Magreza leve	$17,00 - 18,49$
Baixo Peso	$< 18,50$
Eutrofia	$18,50 - 24,99$
Sobrepeso	$\geq 25,00$
Pré-obeso	$25,00 - 29,99$
Obeso	$\geq 30,00$
Obesidade grau I	$30,00 - 34,99$
Obesidade grau II	$35,00 - 39,99$
Obesidade grau III	$\geq 40$

Fonte: WHO (2006).

### 5.5.2 Avaliação do percentual de gordura corporal

A composição corporal foi realizada por meio da medida do DXA, determinada com o equipamento *Prodigy Advance*<sup>®</sup> (General Electric, São Paulo, Brasil) no Laboratório de Antropometria do Centro de Ciências da Saúde (CCS) da UFSC. O participante foi colocado

na mesa do *scanner* e posicionado no centro, utilizando a linha central da mesa como referência para alinhar. As mãos do sujeito ficaram espalmadas para baixo na mesa do *scanner*, e os braços ao longo do corpo, seguindo as recomendações do fabricante. O sujeito retirou quaisquer artigos que poderiam atenuar o feixe de raios-X tais como vestuário com zíper, fivelas e botões. Esta é uma técnica não invasiva considerada segura que pode medir a gordura corporal (%GC). Os dados foram apresentados por meio do *software* Lunar enCORE GE Healthcare (GE MEDICAL SYSTEMS LUNAR, General Electric, Madison, USA).

### 5.5.3 Avaliação do consumo alimentar

O questionário de frequência alimentar (QFA) (ANEXO B) utilizado foi validado para a população de adolescentes, adultos e idosos do Sul do Brasil referente aos últimos 12 meses de consumo alimentar (HENN *et al.*, 2010). Em casos do uso de via de alimentação alternativa total ou parcial, o consumo alimentar foi realizado por meio da análise das informações nutricionais contidas no rótulo da fórmula utilizada, e somadas ao consumo alimentar por via oral pelo QFA no caso de alimentação alternativa parcial. A ingestão energética total diária e a de vitamina D foram obtidas a partir do cálculo da quantidade em gramas e a frequência dos alimentos. A composição química e energética dos alimentos foi obtida pela Tabela Brasileira de Composição de Alimentos (TACO, 2011). Após o cálculo do valor da vitamina D, o mesmo foi ajustado em relação à ingestão energética total da dieta (WILLET; HOWE; KUSHI, 1997) por meio de regressão linear em programa estatístico *Statistical Package for the Social Sciences*® Versão 16.0.

## 5.6 MEDIDA DE INDEPENDÊNCIA FUNCIONAL

A capacidade funcional foi avaliada pela MIF de acordo com o protocolo proposto por Granger *et al.* (1986) e validado para a população brasileira (RIBERTO *et al.*, 2004). Esta avaliação contém 18 itens em 6 domínios: cuidados pessoais, controle esfíncteriano, mobilidade (transferência), locomoção, comunicação e comportamento social. Cada item foi pontuado utilizando-se a escala de 1 a 7 pontos, referente ao grau de dependência (dependência completa, dependência modificada e independência). O intervalo de pontuação somada varia de 18 a 126 pontos (ANEXO C). Os pacientes foram classificados como: Completamente dependente (MIF = 18), parcialmente dependente (19-103) e independente (104-126) (RICCI; KUBOTA; CORDEIRO, 2005).

## 5.7 DETERMINAÇÕES BIOQUÍMICAS

### 5.7.1 Preparo da amostra

A amostra sanguínea foi coletada em tubos com gel separador, através da punção da veia intermédia do antebraço. Após, o sangue foi centrifugado a 2.500 rpm durante 10 minutos para a obtenção do soro, e em seguida, transferido para *eppendorfs* identificados e congelados a -80°C no freezer (Sanyo VIP Series™ MDF-U32V) localizado no Laboratório Metabólico e Dietético, no CCS/UFSC para posterior análise bioquímica. Os marcadores inflamatórios foram dosados no Laboratório de Pesquisa em Imunologia da UFSC.

### 5.7.2 Vitamina D

A determinação de 25(OH)D foi realizada segundo o método de quimioluminescência, através do equipamento *Architect System*® (Abbott, Illinois, USA (BAEYENS *et al.*, 1998; CAVALIER *et al.*, 2012). O ensaio *Architect 25-OH Vitamin D*® é um imunoensaio, que inclui um pré-tratamento da amostra, para a determinação quantitativa da vitamina D. A amostra e o reagente de pré-tratamento são combinados. Uma alíquota de amostra pré-tratada é combinada com o diluente de ensaio e as micro partículas paramagnéticas revestidas de anticorpos anti-vitamina D para criar uma mistura de reação. A vitamina D presente na amostra liga-se em micro partículas revestidas de anticorpos anti-vitamina D. Após a incubação, um complexo de conjugado de anticorpos anti-biotina com vitamina D biotinilada marcado com acridínio é adicionado à mistura de reação, ligando-se aos locais de ligação não ocupados nas micro partículas revestidas de anticorpos anti-vitamina D. Após a lavagem, as soluções pré-ativadora e ativadora são adicionadas à mistura de reação. A reação quimioluminescente resultante é medida em unidades de luz relativas (do inglês *Relative Light Units*). Há uma relação indireta entre a quantidade de vitamina D na amostra e as RLUs detectadas pela ótica do sistema *Architect*®.

#### 5.7.2.1 Exposição à radiação solar

A síntese de vitamina D é dependente da exposição solar, dessa forma, considerou-se o fator de radiação solar, ou seja, a emissão de energia solar sob a forma de ondas eletromagnéticas, que se propagam à velocidade da luz e são variáveis na superfície do

planeta de acordo com a localização/latitude. Estes fatores geográficos promovem uma maior radiação solar no solstício de verão conforme a avaliação das medianas de 25(OH)D coletadas nos períodos de maior e menor radiação solar (TIBA, 2000), mais especificamente do estado de Santa Catarina. O ponto de corte da variação sazonal relacionadas à exposição e incidência de radiação solar foram  $>12$  MJ/m<sup>2</sup>.dia (setembro/março) e  $<12$  MJ/m<sup>2</sup>.dia (abril /agosto) no período de coleta de dados para Santa Catarina, Brasil.

### **5.7.3 Avaliação dos marcadores inflamatórios**

As concentrações das citocinas TGF- $\beta$ , IL-10, IL-17, IFN- $\gamma$  foram avaliadas por citometria de fluxo com sistema comercial - *Cytometric Bead Array*, CBA (ensaio citométrico de esferas ordenadas - CBA kit citocinas inflamatórias, reagente imunol CBA flex set TGF-beta, kit CBA flex set human IL-17A 100tst, hu anti-IFN-gama CBA flex set 100tst E7– BD - Biosciences<sup>®</sup>) de acordo com as instruções do fabricante. Foi utilizado o citômetro de fluxo FACS Canto II (BD Biosciences<sup>®</sup>, Califórnia, USA) e o software FACSDiva para a dosagem das citocinas TGF- $\beta$ , IL-17 e IFN- $\gamma$ , e para a dosagem da IL-10 foi utilizado o FACS Verse (BD Biosciences<sup>®</sup>, Califórnia, USA) e o software BD FACSuite. A curva da concentração foi a partir da curva padrão para cada citocina. Os resultados das citocinas foram expressos em pg/mL. Os marcadores TGF- $\beta$ , IL-17 e IFN- $\gamma$  foram dosados no Laboratório Multiusuário de estudos em Biologia - LAMEB e a IL-10 no Laboratório de Pesquisa em Imunologia da UFSC.

## **5.8 AVALIAÇÃO DA DEGLUTIÇÃO**

### **5.8.1 Avaliação clínica da deglutição**

A avaliação clínica da deglutição foi realizada por fonoaudiólogo capacitado nos indivíduos do GC, a fim de descartar quaisquer sinais de DO e utilizado o protocolo de Avaliação da segurança da deglutição (ASED) (FURKIM *et al.*, 2014a) (ANEXO D).

### **5.8.2 Avaliação da deglutição pela videofluoroscopia**

A avaliação da deglutição do GDO foi realizada no setor de radiologia do HU/UFSC pelo exame de videofluoroscopia da deglutição, quando encaminhados pelo médico



responsável, por indicação clínica. O exame foi realizado por fonoaudiólogo e médico radiologista. O equipamento utilizado no hospital para radiologia e fluoroscopia foi o *Precision RXi*<sup>®</sup> (General Electric, São Paulo, SP), com captação da imagem com resolução 1024 x 1024. O sujeito foi observado nas posições: perfil (posicionado a 90°), anteroposterior e oblíqua esquerda, além de ser monitorado quanto à saturação de oxigênio com oxímetro de pulso *Nonnim*<sup>®</sup> (*Plymouth, Minnessota, USA*). Foi utilizado o contraste baritado a 66,7%, (*Opti-Bar*<sup>®</sup>, Alko, Taquara, RJ, Brasil), e acrescido o espessante de acordo com a obtenção das consistências avaliadas (líquidas, néctar, mel, pudim e sólido), sendo ofertadas nos seguintes volumes: gole livre, 5 mL, 10 mL e 20 mL. Na consistência sólida foi usada a bolacha cream-cracker (*Isabela*<sup>®</sup>, Bento Gonçalves, RS, Brasil) embebida em bário puro ou a bolacha cream cracker picada e acrescentada ao pudim (Quadro 8).

Quadro 8 - Consistências avaliadas no exame de videofluoroscopia da deglutição.

<b>Consistências</b>	<b>Líquido</b>	<b>Néctar</b>	<b>Mel</b>	<b>Pudim</b>	<b>Sólido</b>
Água filtrada + espessante + contraste baritado	20 mL de água + 30 mL Bário	Bário puro	15 mL - água + ½ medida de espessante + 20 mL de Bário	15 mL - água + 1 medida de espessante + 20 mL de Bário	Bolacha cream-cracker

Elaborado pela autora (2020).

As análises dos exames foram realizadas de acordo com o protocolo do Serviço de Fonoaudiologia do HU/UFSC (*FURKIM et al.*, 2014b) (ANEXO E). O nível de penetração e aspiração laríngea foi avaliado de acordo com a escala de Penetração e Aspiração laríngea de *Rosenbek et al.* (1996) (Quadro 9).

Quadro 9 - Escala de penetração e aspiração.

<b>Tipo</b>	<b>Pontos</b>	<b>Descrição</b>
Penetração	1	Contraste não entra em via aérea
	2	Contraste entra até acima das ppvv, sem resíduo
	3	Contraste permanece acima de ppvv, visível resíduo
	4	Contraste atinge ppvv, sem resíduo
	5	Contraste atinge ppvv, resíduo visível
Aspiração	6	Contraste passa o nível glótico, sem resíduos
	7	Contraste passa o nível glótico, com resíduo, mas o sujeito responde
	8	Contraste passa o nível glótico, com resíduo, sem o sujeito responder

Fonte: *Rosenbek et al.* (1996). Ppvv = pregas vocais.

A classificação da deglutição foi avaliada de acordo com a escala de severidade da

deglutição de O'Neil *et al.* (1999) (ANEXO F). Após a avaliação fonoaudiológica detalhada, a ingestão por via oral foi classificada de acordo com a escala *Functional Oral Intake Scale* (FOIS) (CRARY, MANN, GROHER, 2005) (Quadro 10).

Quadro 10 - Escala de ingestão alimentar - *Functional oral intake scale*.

Nível	Descrição
1	Nada por via oral
2	Dependente de via alternativa e mínima via oral de algum alimento ou líquido
3	Dependente de via alternativa com consistente via oral de alimento ou líquido
4	Via oral total de uma única consistência
5	Via oral total com múltiplas consistências, porém com necessidade de preparo especial ou compensações
6	Via oral total com múltiplas consistências, porém sem necessidade de preparo especial ou compensações, porém com restrições alimentares
7	Via ora total sem restrições

Fonte: Crary, Mann e Groher (2005).

## 5.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram digitados em um banco de dados no programa *Microsoft office Excel 2010*<sup>®</sup> e analisados através do software *Statistical Package for the Social Sciences*<sup>®</sup> Versão 16.0 (SPSS Inc, 2006, Chicago, IL, USA). Foi realizado o teste de normalidade e homogeneidade de variâncias de Shapiro-Wilk. As variáveis quantitativas foram descritas e apresentadas em média e desvio padrão quando apresentaram distribuição simétrica ou em mediana e intervalo interquartil quando distribuição assimétrica. As variáveis nominais foram descritas em categorias de frequência a partir do aparecimento nos grupos descritos.

O ponto de corte adotado para o diagnóstico de hipovitaminose D (HIPO-D) foi 25(OH)D <30 ng/mL e valores ≥30 ng/mL foram considerados como normovitaminose (NORM-D). A ingestão alimentar de vitamina D foi ajustada pela ingestão total energética por meio de regressão linear como variável de confusão. Modelos de regressão linear univariada e multivariada foram empregados para avaliar a relação da concentração sérica de 25(OH)D (variável dependente) com as variáveis independentes: MIF, tempo de sinais clínicos de DO, presença de doença neurodegenerativa, doença neurológica e comorbidades, PAS e escala de severidade DO), ajustada para sexo, idade, IMC, ingestão alimentar e radiação solar. As variáveis quando assimétricas foram transformadas em log. O poder estatístico foi realizado de acordo com o número de pacientes incluídos no estudo (n = 48),

com o G power<sup>®</sup> software.

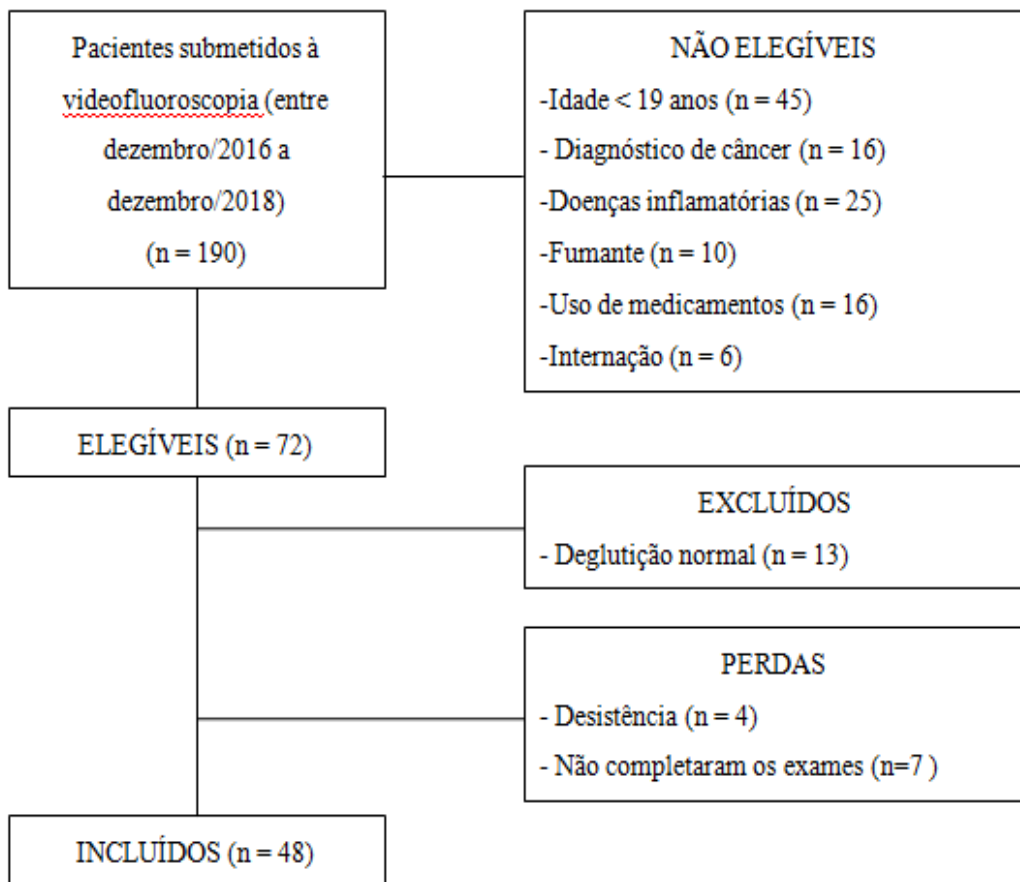
O estado inflamatório foi calculado dividindo-se a citocina pró-inflamatória IL-17 pela citocina anti-inflamatória IL-10. A razão foi classificada em: 1:1 (anti-inflamatório),  $\geq 1:1$  a 2:1 (neutro) e  $\geq 2:1$  (pró-inflamatório) (LAIRD *et al.*, 2014). Na análise de regressão entre a vitamina D e a resposta inflamatória foram considerados como ajustes o sexo e a idade. Para a significância estatística dos resultados foi considerado valor de  $p < 0,05$ .

Para a estimativa de uma medida padronizada da magnitude da diferença entre dados quantitativos ou da associação entre variáveis, o tamanho do efeito (TE) foi calculado. As estatísticas de  $g$  de Hedges e delta ( $\delta$ ) de Cliff foram usadas para os dados contínuos simétricos e assimétricos, respectivamente (LAKENS, 2013; MACBETH; RAZUMIEJCZYK; LEDESMA, 2011). Interpretou-se o  $g$  de Hedges como: trivial ( $<0,20$ ), pequeno ( $0,20 - 0,49$ ), médio ( $0,50 - 0,79$ ) ou grande ( $>0,80$ ) (COHEN J., 1992), e o  $\delta$  de Cliff: negligível ( $<0,147$ ), pequeno ( $0,147 - 0,330$ ), médio ( $0,330 - 0,474$ ) ou forte ( $>0,474$ ) (ROMANO *et al.*, 2006). Para as análises de regressão linear múltipla, TE foi estimado empregando-se o  $f^2$  de Cohen (1992) e interpretado como: pequeno ( $0,02 - 0,14$ ), médio ( $0,15 - 0,34$ ) ou grande ( $>0,35$ ).

## 6 RESULTADOS

Durante o período de dezembro de 2016 a dezembro de 2018, 190 pacientes foram encaminhados para o exame de videofluoroscopia da deglutição. Foram excluídos crianças e adolescentes (idade <19 anos) (n = 45), pessoas com diagnóstico de câncer (n = 16) e doenças pulmonares (n = 25), em uso de medicamentos (n = 16), fumantes (n = 10) e pacientes internados (n = 6). Após a realização da videofluoroscopia, 13 pacientes foram excluídos por terem deglutição normal e houve 11 perdas (4 por desistência e 7 não completaram os exames para a realização das demais avaliações do estudo). A amostra final foi composta por 48 pacientes no GDO (Figura 2) e no GC foram incluídos 21 voluntários que contemplavam os fatores de inclusão.

Figura 2 – Fluxograma da amostra do estudo



Elaborado pela autora (2020)

## 6.1 Características demográficas, clínicas, nutricionais e da deglutição dos pacientes encaminhados para a videofluoroscopia

A média de idade foi  $60,1 \pm 15,3$  anos, e 27 eram do sexo masculino (56,3%). Em relação ao estado nutricional, a média do IMC foi de  $24,8 \pm 4,6$  kg/m<sup>2</sup>, sendo 45% dos indivíduos com sobrepeso/obesidade. A mediana na escala MIF foi 108,5 pontos e 20 pacientes tinham algum tipo de dependência funcional. Em relação ao TSC, 32 indivíduos manifestavam os sintomas por mais de 1 ano (IIQ 4 - 18,5) e como doença de base, 25 indivíduos apresentavam doença neurodegenerativa: DP (n = 11), ELA (n = 9), DA (n = 2), Doença de Huntington (n = 1), Doença de Machado-Joseph (n = 1), e paralisia supranuclear progressiva (n = 1); 17 apresentavam doença neurológica: AVE (n = 13), neuropatia trigeminal (n = 1), Síndrome de Meyge (n = 1), Síndrome de Rubinstein-Taybi (n = 1) e mielite (n = 1); e 4 indivíduos com outros tipos de causa de OD: traumas [traumatismo crânio-encefálico; ferimento por arma de fogo, e trauma cervical] e presbifagia. Associada à doença de base, mais da metade da amostra (n = 26) tinham uma ou mais comorbidades como DM, hipertensão, dislipidemia e doenças cardiovasculares.

A avaliação da gravidade para DO classificou que 20,83% pacientes tinham disfagia de alto risco e mais da metade dos indivíduos necessitavam de algum tipo de modificação na textura da alimentação. A média da concentração sérica de vitamina D foi  $26,10 \pm 11,97$  ng/mL e apenas cinco indivíduos faziam uso de suplementação. Aproximadamente 70% dos indivíduos realizaram o exame nos meses de setembro/março – meses de maior radiação solar (Tabela 1).

A prevalência de HIPO-D na amostra foi de 72,9%, dos quais 48,6% eram do sexo masculino. A média do IMC não foi diferente entre os grupos ( $p = 0,176$ ). No grupo HIPO-D, 51,43% eram sobrepeso/obesidade. O escore da MIF foi menor no grupo HIPO-D em relação ao NORM-D, e, apesar de não ter diferença estatística, o TE foi médio ( $\delta = 0,34$ ). O TSC da DO foi maior ( $p = 0,068$ ) e com um tamanho do efeito médio no grupo HIPO-D comparado ao NORM-D ( $\delta = 0,34$ , IC95% -0,03 - 0,62). A HIPO-D estava presente em 68% e 76,5% dos pacientes com doenças neurodegenerativas e neurológicas, respectivamente, e em 19 pacientes com comorbidades. Dentre os pacientes com disfagia de alto risco, 70,0% tinham HIPO-D. Todos os cinco pacientes que faziam uso de suplementação de vitamina D tinham HIPO-D. As frequências dos indivíduos avaliados nos meses de maior exposição à radiação solar não diferiram significativamente entre os grupos HIPO-D e NORM-D (Tabela 1).

Tabela 1 - Características demográficas, clínicas, nutricionais e da deglutição dos pacientes encaminhados para a videofluoroscopia distribuídos nos grupos: Hipovitaminose-D (HIPO-D) e Normovitaminose-D (NORM-D) (continua).

Variáveis	Total (n = 48)	HIPO-D (n = 35)	NORM-D (n = 13)	p <sup>4</sup>	TE <sup>5</sup>
<b>Sexo</b> - masculino <sup>1,£</sup>	27 (56)	17 (49)	10 (77)	0,08	-
<b>Idade</b> - anos <sup>2,¥</sup>	60,1 ± 15,3	59,7 ± 15,2	61,25 ± 16,5	0,76	<0,02
<b>Estado Nutricional<sup>1,£</sup></b>					
IMC (kg/m <sup>2</sup> ) <sup>2,¥</sup>	24,8 ± 4,6	25,3 ± 4,7	23,3 ± 4,1	0,18	0,44
Desnutrição	3 (6)	1 (3)	2 (15)	0,18	-
Eutrofia	23 (48)	16 (46)	7 (54)		-
Sobrepeso/obesidade	22 (46)	18 (51)	4 (31)		-
<b>MIF</b>					
MIF, pontos <sup>3,€</sup>	108,5 (70,3-121,8)	107,0 (70,0-120,0)	119,0 (89,0-126,0)	0,07	0,34
MIF, classificação <sup>1,£</sup>					-
Completamente dependente	1 (2)	1 (3)	-	0,27	-
Parcialmente dependente	19 (40)	16 (46)	3 (23)		-
Independente	28 (58)	18 (51)	10 (77)		-
<b>Tempo de sinais clínicos (TSC)</b>					
TSC of DO (meses) <sup>3,€</sup>	12 (4-18,5)	12 (4-24)	8 (4-12)	0,07	0,34
<1 ano <sup>1,£</sup>	16 (33)	9 (26)	7 (54)	0,09	-
≥1 ano <sup>1</sup>	32 (67)	26 (74)	6 (46)		-
<b>Dados clínicos</b>					
Causas da DO <sup>1,£</sup>					
Doença neurodegenerativa	25 (52)	17 (68)	8 (32)	0,42	-
Doença neurológica	17 (35)	13 (77)	4 (24)	0,76	-
Comorbidades <sup>1,£</sup>	26 (54)	19 (73)	7 (27)	0,98	-

Elaborada pela autora (2020). IMC: Índice de Massa Corporal. TE: Tamanho do Efeito. MIF: Medida de Independência Funcional. TSC: Tempo de Sinais Clínicos. Classificação da MIF: Completamente dependente (score = 18 points), parcialmente dependente (entre 19-103 pontos) e independente (104 -126 pontos). Comorbidades: Diabetes mellitus, hipertensão, dislipidemia, e doença cardiovascular. <sup>1</sup>Valores em frequência e porcentagem. <sup>2</sup>Valores em média e desvio-padrão. <sup>3</sup>Valores em mediana e interval interquartil. <sup>£</sup>Qui-quadrado. <sup>¥</sup>Teste t-Student's. <sup>€</sup> Mann-Whitney. <sup>4</sup>p-valor. HIPO-D (25(OH)D <30 ng/mL) versus NORM-D (25(OH)D ≥30 ng/mL). <sup>5</sup>TE: Tamanho do efeito baseado em: Hedges' g ou Cliff's delta: variáveis assimétricas: negligível (<0,147); pequeno (0,147-0,330); médio (0,330-0,474); e forte (>0,474) e variáveis simétricas: trivial (<0,20), pequeno (0,20-0,49), médio (0,50-0,79) ou grande (>0,80).

Tabela 1 - Características demográficas, clínicas, nutricionais e da deglutição dos pacientes encaminhados para a videofluoroscopia distribuídos nos grupos: Hipovitaminose-D (HIPO-D) e Normovitaminose-D (NORM-D) (conclui).

Variáveis	Total (n = 48)	HIPO-D (n = 35)	NORM-D (n = 13)	p <sup>4</sup>	TE <sup>5</sup>
<b>Escala de Penetração/aspiração (PAS)</b>					
Disfagia de alto risco <sup>1,£</sup> n (%)	10 (21)	7 (70)	3 (30)	1,00	-
<b>Escala de severidade da deglutição<sup>1,£</sup></b>					
Via oral normal	14 (29)	9 (26)	5 (39)	0,52	-
Via oral modificada	25 (52)	18 (51)	7 (54)		-
Via oral suspensa	9 (19)	8 (23)	1 (8)		-
<b>Vitamina D</b>					
25(OH)D (ng/mL) <sup>2,¥</sup>	26,1 ± 12,0	20,8 ± 6,6	40,5 ± 8,3	<b>&lt;0,001</b>	2,72
Ingestão dietética (UI) <sup>3,€</sup>	53,5 (34-103,5)	51 (30-100)	78 (48-112)	0,27	
Suplementação de Vitamina D <sup>1,£</sup>	05 (10)	05 (100)	-	0,30	-
Exposição à radiação solar <sup>1,£</sup>	35 (73)	27 (77)	8 (23)	0,30	-

Elaborada pela autora (2020). UI: Unidade Internacional.

<sup>1</sup>Valores em frequência e porcentagem. <sup>2</sup>Valores em média e desvio-padrão. <sup>3</sup>Valores em mediana e interval interquartil. <sup>£</sup>Qui-quadrado. <sup>¥</sup>Teste t-Student's. <sup>€</sup>Mann-Whitney. <sup>4</sup>p-valor. HIPO-D (25(OH)D <30 ng/mL) vs. NORM-D (25(OH)D ≥30 ng/mL). <sup>5</sup>TE: Tamanho do Efeito baseado em: Hedges' g ou Cliff's delta: variáveis assimétricas: negligível (<0,147); pequeno (0,147-0,330); médio (0,330-0,474); e forte (>0,474) e variáveis simétricas: trivial (<0,20), pequeno (0,20-0,49), médio (0,50-0,79) ou grande (>0,80).

## 6.2 Relação entre a concentração de 25(OH)D e as variáveis clínicas (TSC, MIF, estado nutricional, causas, presença de comorbidades, PAS e severidade da deglutição) da DO

Na análise de regressão linear univariada e múltipla para examinar associações entre a 25(OH)D e as variáveis clínicas observou-se que, na análise não ajustada, o TSC foi associado inversamente à 25(OH)D ( $p = 0,009$ ); e após o ajuste para sexo, idade, IMC, ingestão alimentar de vitamina D e radiação solar, esta associação permaneceu significativa ( $p = 0,005$ ) e com um TE grande ( $f^2 = 0,424$ ). Pacientes com sintomas a mais de 1 ano apresentaram uma redução de 9,131 ng/mL de 25(OH)D em comparação àqueles que tem TSC <1 ano. A MIF foi associada diretamente com a concentração de 25(OH)D, mesmo após os ajustes. Assim, sujeitos independentes ou com um certo grau de dependência física têm maior concentração de vitamina D ( $p = 0,03$  e  $p = 0,05$ , respectivamente) em comparação aos sujeitos completamente dependentes. Nenhuma das outras variáveis foram associadas à concentração de 25(OH)D (Tabela 2).



Tabela 2 - Análise de regressão linear simples e múltipla entre a concentração de 25(OH)D e as variáveis clínicas em pacientes com disfagia orofaríngea.

	25(OH)D - Univariada			25(OH)D - Multivariada			Poder estatístico	TE
	$\beta$ coef.	IC 95%	P	$\beta$ coef.	IC 95%	p		
<b>MIF (pontos)<sup>#</sup></b>	0,055	-0,03/0,14	0,22	0,062	-0,032/0,156	0,16	0,78	0,33
<b>MIF, Classificação</b>								
Completamente dependente	Ref.	-	-	Ref.	-	-	<b>0,92</b>	-
Parcialmente dependente	20,55	-2,04/43,15	0,07	21,79	-0,06/43,64	<b>0,05</b>		<b>0,44</b>
Independente	23,60	1,19/46,02	<b>0,04</b>	24,98	3,17/46,80	<b>0,03</b>		
<b>Tempo de Sinais Clínicos (TSC)</b>								
TSC (meses) <sup>#</sup>	-7,88	-13,70/-2,06	<b>0,009</b>	-9,07	-15,27/-2,87	<b>0,005</b>	<b>0,90</b>	<b>0,42</b>
TSC da DO								
TSC <1 ano	Ref.	-	-	Ref.	-	-		-
TSC $\geq$ 1 ano	10,19	-16,53/-3,85	<b>0,002</b>	-9,13	-16,24/-2,01	<b>0,01</b>	<b>0,93</b>	<b>0,48</b>
<b>Dados clínicos</b>								
Causas da DO								
Doença Neurodegenerativa	2,44	-4,14/9,03	0,46	4,81	-2,06/11,68	0,17	0,79	0,33
Doença Neurológica	-0,39	-7,31/6,52	0,91	-2,93	-10,53/7,4,66	0,44	0,72	0,28
Comorbidades	-1,44	-8,07/5,18	0,66	-3,12	-5,02/11,27	0,44	0,72	0,28
<b>Escala de Penetração/Aspiração</b>								
Disfagia de alto risco	-1,31	-9,45/6,83	0,75	-4,01	-13,44/5,42	0,40	0,73	0,29
<b>Escala de severidade de deglutição</b>								
Via oral normal	Ref.	-	-	Ref.	-	-	0,79	-
Via oral modificada	-2,98	-10,65/4,68	0,43	-4,77	-13,37/3,81	0,26		0,32
Via oral suspensa	-4,16	-13,98/5,65	0,39	-6,28	-16,76/4,19	0,23		

Elaborada pela autora (2020). MIF: Medida de Independência Funcional; TSC: Tempo de Sinais Clínicos; DO: Disfagia Orofaríngea; TE: Tamanho do Efeito. IC: Intervalo de Confiança;  $\beta$  coef.: Coeficiente Beta; Ref.: Referência. Valores ajustados por sexo, idade, IMC, ingestão dietética de vitamina D e radiação solar. O poder estatístico foi realizado de acordo com o número de pacientes incluídos no estudo (n = 48), com o G power® software. #Valores normalizados por log10. Dados em negrito indicam significância estatística (p < 0,05). Tamanho do efeito: pequeno (0,02-0,14), médio (0,15-0,34) ou grande (>0,35).

### 6.3 Marcadores da resposta inflamatória, estado nutricional e concentração de 25(OH)D do grupo controle (GC) e grupo disfagia orofaríngea (GDO)

Houve maior prevalência do sexo masculino no GDO (56,3%), ao contrário do GC, o qual prevaleceu o sexo feminino (57,1%). Em relação ao estado nutricional, o %GC e IMC foram maiores no GDO, com tamanho do efeito médio ( $g = 0,5$ ) apenas do IMC entre os grupos. A concentração de 25(OH)D foi menor no GDO do que no GC ( $26,1 \pm 11,27$  vs.  $28,32 \pm 9,65$  ng/mL, respectivamente), porém sem significância estatística ( $p = 0,46$ ). Em relação aos marcadores inflamatórios séricos isolados, houve diferença significativa na IL-10 entre os grupos ( $p < 0,05$ ). Não houve diferença significativa entre os grupos para os outros marcadores inflamatórios isolados. Em relação à classificação do estado inflamatório, houve maior prevalência do estado pró-inflamatório (50%) do que anti-inflamatório (13%) do GDO, sem significância estatística (Tabela 3).

Tabela 3 - Dados demográficos, estado nutricional, marcadores inflamatórios: interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ), interleukin-17, interleukin-10, Transforming growth factor-beta (TGF- $\beta$ ) e concentração sérica de 25(OH)D do Grupo Controle (GC) e Grupo Disfagia Orofaringea (GDO).

Variáveis	GC (n = 21)	GDO (n = 48)	p	TE <sup>4</sup>
<b>Demográficas</b>				
Sexo <sup>1, <math>\epsilon</math></sup>				
Feminino	12 (57,1)	21 (43,7)	0,30	
Masculino	9 (42,9)	27 (56,3)		
Idade <sup>2, <math>\forall</math></sup> (anos)	53,37 $\pm$ 12,9	60,10 $\pm$ 15,4	0,08	0,45
<b>Estado nutricional</b>				
% Gordura Corporal <sup>3, <math>\epsilon</math></sup>	33,5 (22,8 - 37)	35,2 (21,5 - 42,2)	0,38	0,18
IMC (kg/m <sup>2</sup> ) <sup>2, <math>\forall</math></sup>	22,78 $\pm$ 1,8	24,77 $\pm$ 4,6	0,06	<b>0,50</b>
<b>Vitamina Sérica</b>				
Vitamin D (ng/dL) <sup>2, <math>\forall</math></sup>	28,3 $\pm$ 9,6	26,1 $\pm$ 12	0,46	0,20
<b>Marcadores Inflamatórios (pg/mL)</b>				
IFN- $\gamma$ <sup>3, <math>\epsilon</math></sup>	7,26 (4,26 - 9,54)	4,67 (2,05 - 8,64)	0,12	0,25
IL-17 <sup>2, <math>\forall</math></sup>	16,61 $\pm$ 5,26	15,2 $\pm$ 4,58	0,26	0,30
IL-10 <sup>3, <math>\epsilon</math></sup>	8,87 (7,21 - 12,63)	8,53 (1,87 - 9,64)	<b>&lt;0,05</b>	0,27
TGF- $\beta$ <sup>3, <math>\epsilon</math></sup>	2094,32 (1070,21 - 4443,1)	2556,47 (1355,96 - 6441,33)	0,42	<0,02
<b>Estado Inflamatório <sup>1, <math>\epsilon</math>, 5</sup></b>				
Anti-inflamatório	2 (9,52)	6 (13,04)	1,00	-
Neutro	8 (38,1)	17 (36,96)		
Pró-inflamatório	11 (31,34)	23 (50)		

Elaborada pela autora (2020).

<sup>1</sup>Valores em frequência e porcentagem. <sup>2</sup>Valores em média e desvio-padrão. <sup>3</sup>Valores em mediana e interval interquartil. <sup>4</sup>Qui-quadrado. <sup>5</sup>Teste t-Student's. <sup>6</sup>Mann-Whitney. <sup>4</sup>TE: Tamanho do Efeito baseado em: *Hedges' g* ou *Cliff's delta*: variáveis assimétricas: negligível (<0,147); pequeno (0,147-0,330); médio (0,330-0,474); e forte (>0,474) e variáveis simétricas: trivial (<0,20), pequeno (0,20-0,49), médio (0,50-0,79) ou grande (>0,80).

<sup>5</sup>Estado inflamatório: calculado pela razão entre a citocina pró-inflamatória IL-17 pela citocina anti-inflamatória IL-10. A razão foi classificada em: 1:1 (anti-inflamatório),  $\geq$ 1:1 a 2:1 (neutro) e  $\geq$ 2:1 (pró-inflamatório).

#### 6.4 Relação entre a concentração de 25(OH)D e a resposta inflamatória

A análise de regressão linear simples não mostrou relação entre a concentração de 25(OH)D e as variáveis independentes (IFN- $\delta$ , IL-17, IL-10 e TGF- $\beta$  isolados e a resposta inflamatória). Na regressão linear múltipla, quando ajustada para sexo e idade, a relação da vitamina D com a citocina anti-inflamatória IL-10 não foi significativa, porém o tamanho do efeito foi médio ( $f^2 = 0,15$ ). Da mesma forma, em relação ao estado inflamatório, não foi significativo, porém, o tamanho do efeito foi médio, sugerindo uma associação inversa da vitamina D com o estado inflamatório, ou seja, a presença do estado inflamatório reduz a vitamina D em 3,72 ng/mL ( $f^2 = 0,18$ ) (Tabela 4).

Tabela 4 - Relação entre a concentração de 25(OH)D e os marcadores inflamatórios [interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ), interleukin-17, interleukin-10, Transforming growth factor-beta (TGF- $\beta$ )] em pacientes com disfagia orofaríngea.

Variáveis	Bruta	P	Ajustada	p	TE <sup>1</sup>
<b>25(OH)D</b>	<b><math>\beta</math> coef. (IC 95%)</b>		<b><math>\beta</math> coef. (IC 95%)</b>		
IFN- $\delta$ pg/mL	3,00 (-5,29/11,30)	0,47	2,02 (-6,24/10,29)	0,62	0,09
IL-17 pg/mL	0,44 (-0,30/1,19)	0,24	0,37 (-0,36/1,11)	0,31	0,13
IL-10 pg/mL	0,24 (-0,28/0,76)	0,36	0,42 (-0,11/0,95)	0,11	<b>0,15</b>
TGF- $\beta$ pg/mL	0,02 (-0,09/0,14)	0,7	0,01 (-0,11/0,13)	0,85	0,09
<b>Estado inflamatório<sup>2</sup></b>					
Anti-inflamatório	Ref.		Ref.		<b>0,18</b>
Neutro	3,14 (-7,82/14,11)	0,56	-1,69 (-12,91/9,53)	0,76	
Pró-inflamatório	2,58 (-8,39/13,55)	0,63	-3,72 (-15,47/8,01)	0,52	

Elaborada pela autora (2020).  $\beta$  coef.: Coeficiente Beta. IC: Intervalo de Confiança. Ref.: Referência.

<sup>1</sup>TE: Tamanho do Efeito: pequeno (0,02-0,14), médio (0,15-0,34) ou grande (>0,35).

<sup>2</sup>Estado inflamatório: calculado pela razão da citocina pró-inflamatória IL-17 pela citocina anti-inflamatória IL-10. A razão foi classificada em: 1:1 (anti-inflamatório),  $\geq$ 1:1 a 2:1 (neutro) e  $\geq$ 2:1 (pró-inflamatório).

## 7 DISCUSSÃO

Os principais achados do presente estudo foram: 1- associação inversa entre a concentração de 25(OH)D e tempo inicial da manifestação de sinais clínicos da DO, bem como a MIF, independentemente do sexo, da idade, do IMC, da ingestão alimentar de vitamina D e da radiação solar; 2- diferença da citocina anti-inflamatória IL-10 entre os grupos GC e GDO, e 3- associação da hipovitaminose D com o perfil pró-inflamatório nesses pacientes.

O TSC foi maior e com o tamanho do efeito moderado (ou seja, tamanho do efeito médio) no grupo HIPO-D quando comparado ao NORM-D. A concentração da 25(OH)D foi menor nos pacientes que apresentavam DO por mais de 1 ano. Assim, nossos achados sugerem que a vitamina D parece diminuir ao longo do tempo da manifestação dos sintomas de DO.

Nesse estudo, o IMC médio foi 24,8 kg/m<sup>2</sup> e pacientes do grupo HIPO-D tiveram a média do IMC mais alta que no grupo NORM-D. Estudo mostra que indivíduos com sobrepeso/obesos são mais propensos à hipovitaminose D (DANG *et al.*, 2019), o que é explicado pela deposição desta vitamina no tecido adiposo, afetando sua biodisponibilidade e funções metabólicas (BOREL; CAILLAUD; CANO, 2015).

Anormalidades na deglutição podem limitar a ingestão de alimentos. Na tentativa para se ajustar aos sintomas de DO, o paciente pode restringir a variedade de alimentos consumidos e/ou modificar a textura do alimento (SURA *et al.*, 2012; YI *et al.*, 2019). Tal conduta dietética pode resultar em diminuição da ingestão diária tanto energética quanto nutricional, incluindo a vitamina D (BANNERMAN; MCDERMOTT, 2011; GOES *et al.*, 2014), o que pode afetar negativamente os sintomas de DO (YI *et al.*, 2019). Vale ressaltar que no presente estudo, a maioria dos pacientes (80%) necessitou de modificação/restricção da dieta via oral. No entanto, a análise de regressão mostrou que a escala de severidade da deglutição não estava relacionada com a 25(OH)D. Embora não signifique uma relação de causa e efeito, esse resultado sugere que, neste estudo, a limitação na ingestão alimentar devido à DO pode não estar relacionada à HIPO-D observado em 3/4 dos pacientes.

Ainda, é provável que a prevalência de disfagia de alto risco e o baixo peso entre os participantes tenham sido parcialmente relacionadas ao curto tempo de manifestação dos sintomas de DO [mediana:~12 meses (IIQ 4,0 - 18,5)]. Nesse contexto, é importante ressaltar que, assim como a desnutrição, e a gravidade da DO são processos que podem evoluir gradualmente, o que pode indicar que, ao longo do tempo, a DO tem potencial para

comprometer a segurança e a eficácia da deglutição e, portanto, a disponibilidade de nutrientes, como vitamina D. Desta forma, essas considerações parecem estar de acordo com as associações temporais entre TCS e a concentração de 25(OH)D observada nos pacientes estudados.

A literatura científica carece de informações sobre o estado de vitamina D em pacientes com DO, bem como a respeito das relações das concentrações circulantes de vitamina D e os desfechos da DO. No presente estudo, observamos que a HIPO-D foi prevalente em 73% dos pacientes com DO avaliados. Esses resultados são superiores à recente observação de HIPO-D em 37% de 27 indivíduos que apresentavam sintomas de DO (HAMDAN *et al.*, 2019). Tal discrepância poderia ser em parte explicada por diferenças metodológicas entre os estudos, com destaque à idade média dos participantes e o método empregado para o diagnóstico da DO. No estudo anteriormente mencionado (HAMDAN *et al.*, 2019) os indivíduos eram predominantemente adultos (~46 - 50 anos) e no presente estudo, 63% (n = 30) da amostra eram de idosos.

Embora a DO seja mais prevalente na população idosa (O'ROURKE *et al.*, 2014; SURA *et al.*, 2012), o envolvimento da vitamina D na fisiologia e no metabolismo muscular, bem como na fisiopatologia de desordens neurológicas (SPEDDING *et al.*, 2013), poderia sugerir que a HIPO-D tem um potencial efeito no desenvolvimento da DO independentemente da idade. Com relação às diferenças dos métodos para a avaliação dos sintomas da DO, Hamdan *et al.* (2019) avaliaram por meio da ferramenta de rastreio *Eating Assessment Tool* (EAT) [instrumento de auto-avaliação da alimentação com 10 itens], o que, conforme reconheceram os autores, representou uma coleta de dados de natureza subjetiva, o que limitou os resultados obtidos. Em nosso estudo, a deglutição foi avaliada pela videofluoroscopia, um método atualmente considerado padrão de referência para o diagnóstico da DO (ROMMEL; HAMDY, 2016).

A MIF é uma ferramenta que serve para avaliar o desempenho independente de pacientes com restrições funcionais, no que diz respeito, por exemplo, ao autocuidado, controle do esfíncter, locomoção, comunicação e cognição social (RIBERTO *et al.*, 2004). Assim, o grau de independência funcional pode refletir em parte as condições musculoesqueléticas e/ou neurológicas do paciente. Embora a prevalência da capacidade funcional reduzida seja, assim como a de DO, elevada em populações idosas (HOUSTON *et al.*, 2013; KIEBZAK *et al.*, 2007), baixos escores da capacidade funcional em pacientes com DO têm sido observados tanto em adultos quanto em idosos (CARRIÓN *et al.*, 2017; YI *et al.*, 2019).

No presente estudo, a MIF foi significativamente associada à 25(OH)D. Estudos prospectivos em populações idosas têm sugerido que a 25(OH)D pode desempenhar um papel na independência funcional (HOUSTON *et al.*, 2013; KIEBZAK *et al.*, 2007). Em uma coorte de idosos (n = 2.099; ~74,6 anos), indivíduos com 25(OH)D <20 ng/mL e de 20 - 30 ng/mL tiveram maior risco de desenvolver limitação de mobilidade [Hazard Ratio (HR): IC95% 1,29 (1,04 - 1,61) e 1,27 (1,05 - 1,53), respectivamente] e incapacidade de mobilidade [HR: IC95% 1,93 (1,32 - 2,81) e 1,30 (0,98 - 1,83), respectivamente] ao longo de seis anos de acompanhamento comparados àqueles com 25(OH)D ≥30 ng/mL (HOUSTON *et al.*, 2013). Em outro estudo, pacientes idosos (n = 100; ~70 anos) hospitalizados e com concentrações séricas de 25(OH)D superiores à mediana de 16,6 ng/mL tiveram escores da MIF significativamente mais elevados do que aqueles com valores inferiores. Além disso, na admissão, a 25(OH)D foi associada ( $r^2 = 0,42$ ;  $p = 0,001$ ) ao escore da MIF (KIEBZAK *et al.*, 2007), alinhando-se com o que foi observado no presente estudo. Em conjunto, tais considerações poderiam em parte explicar a associação significativa entre a 25(OH)D e o escore da MIF no presente estudo. Em apoio a esta hipótese, observou-se que houve tamanho do efeito moderado (ou seja, tamanho do efeito médio) para menores escores da MIF em pacientes com HIPO-D comparados aos NORM-D. Portanto, embora não se possa atribuir diretamente à perda da capacidade funcional à condição de HIPO-D, é plausível se propor que a 25(OH)D poderia ser um potencial mediador em uma possível associação entre a DO e a independência funcional, possivelmente devido à diminuição na expressão dos receptores de vitamina D no tecido muscular (BISCHOFF-FERRARI *et al.*, 2004; SPEDDING *et al.*, 2013) e que impacta da mesma forma nos músculos da mastigação e de deglutição (CICHERO, 2018).

A vitamina D também desempenha um papel na resposta imunológica e na regulação da proliferação celular. A ação da vitamina D só é possível se houver a ligação desta ao seu receptor VDR, que é expresso pela maioria de células imunes (SASSI; TAMONE; D'AMELIO, 2018). Este efeito tem sido relacionado com o papel das citocinas, não apenas suprimindo a ativação de células Th1 e Th17, mas também modulando células Th2 (ROFFE-VAZQUEZ *et al.*, 2019).

A deficiência de vitamina D foi associada com o aumento da suscetibilidade à infecção e à resposta inflamatória exacerbada (RAGGAB *et al.*, 2016). Tanto em pacientes quanto em indivíduos saudáveis, baixos níveis de vitamina D frequentemente coexistem com um estado pró-inflamatório subclínico, caracterizado por um aumento progressivo de citocinas inflamatórias que podem levar ao comprometimento da função imunológica



(BIVONA *et al.*, 2019). Além disso, a hipovitaminose D tem sido associada a várias doenças (doença auto-imune, asma, infecções do trato respiratório), incluindo àquelas envolvendo processos inflamatórios (COLOTTA; JANSSEN; BONELLI, 2017).

Da mesma forma que a literatura tem descrito, a média da 25(OH)D no nosso estudo estava abaixo da recomendação (ou seja, <30 ng/mL) tanto nos controles, quanto naqueles com DO. Além disso, embora os níveis séricos das citocinas avaliadas (IFN- $\delta$ , IL-17 e TGF- $\beta$ ) parecessem ter sido independentes da presença de DO, os níveis de IL-10 foram significativamente mais baixos em pacientes com DO em comparação com o grupo de controle. Além disso, o fenótipo pró-inflamatório foi prevalente em mais de 30% dos indivíduos controle e em metade dos pacientes com DO.

Evidências sugeriram que os níveis sanguíneos de IL-10 podem ser influenciados por doenças subjacentes de DO (D'ANNA *et al.*, 2017; RENTZOS *et al.*, 2009; DA SILVA CARVALHO *et al.*, 2016). Em concordância com esses achados, vale ressaltar que 52% de nossos pacientes com DO tinham doenças neurodegenerativas. A IL-10 é liberada de forma autócrina, com ou após a secreção de citocinas pró-inflamatórias (BRODACKI *et al.*, 2008). Níveis circulantes significativamente mais baixos de IL-10 foram encontrados em pacientes com DA (D'ANNA *et al.*, 2017) e DP (RENTZOS *et al.*, 2009) em comparação com indivíduos de controle. Por outro lado, nenhuma diferença significativa nos níveis de IL-10 foi observada entre pacientes com Doença de Machado-Joseph e controles no estudo de Silva Carvalho *et al.* (2016). No entanto, é importante considerar que a falta de um aumento compensatório mensurável na resposta anti-inflamatória pode contribuir para um cenário pró-inflamatório (SWARDFAGER *et al.*, 2010). Portanto, embora a IL-10 pareça exercer efeitos opostos às ações das citocinas pró-inflamatórias, sua bioatividade é altamente complexa na imunorregulação, incluindo atividades imunossupressoras e imuno-estimulatórias (PORRO; CIANCIULLI; PANARO, 2020), o que pode dificultar a compreensão da resposta desta citocina no contexto das doenças relacionadas com DO.

Ainda em relação à IL-10, estudos mostraram que a concentração sérica de 25(OH)D tem sido diretamente associada à IL-10 (LAIRD *et al.*, 2014; NGO *et al.*, 2010; DE VITA *et al.*, 2014; AZIZIEH; ALYAHYA; RAGHUPATHY, 2016). Na presente pesquisa, no entanto, a influência da presença da DO na relação entre o *status* de vitamina D e os níveis de IL-10 não pareceu muito clara. Curiosamente, além da alta prevalência de doenças neurodegenerativas (>70%), os pacientes desta pesquisa tinham ainda, a hipovitaminose D.

O nível circulante de uma citocina pode refletir uma mudança sistêmica, mesmo para uma condição subclínica (AZIZIEH; ALYAHYA; RAGHUPATHY, 2016). No entanto, a

modulação da resposta inflamatória envolve um sistema coordenado de eventos que iniciam, sustentam e resolvem uma inflamação. Portanto, considera-se mais informativo avaliar o equilíbrio do processo inflamatório (ou seja, estado inflamatório) do que avaliar isoladamente a concentração absoluta da citocina (COX *et al.*, 2006; DODOO *et al.*, 2002).

Estudo recente mostrou que o perfil imunológico em uma coorte de pacientes com ELA foi alterado para uma resposta imune pró-inflamatória mediada pelas citocinas Th1/Th17, e correlacionada à gravidade e à progressão da doença (JIN *et al.*, 2020). Além disso, em estudos transversais, elevações contínuas (avaliadas em valores absolutos) das citocinas não podem ser distinguidas e as diferenças nos padrões de secreção e meia-vida podem ter um impacto considerável na concentração. Alinhado a isso, estudo anterior realizado pelo nosso grupo de pesquisa (HOMEM *et al.*, 2020) mostrou que a DO estava relacionada ao aumento do óxido nítrico. E este, influencia a produção de citocinas (KOBAYASHI, 2010). No presente estudo, não houve associação, o que concorda com a possibilidade de que o aumento das citocinas pode surgir transitoriamente, sugerindo que a ativação inflamatória pode ser um fator predisponente ou precipitante. Ainda, as citocinas investigadas podem modificar as atividades de outras ou agir anteriormente às vias de sinalização.

De acordo com o envolvimento da vitamina D na resposta inflamatória (COLOTTA; JANSSON; BONELLI, 2017), a análise de regressão múltipla sugeriu uma moderada (ou seja, tamanho do efeito médio) relação entre a vitamina D e o estado inflamatório. As justificativas para esse achado são provavelmente complexas, envolvendo aspectos multifatoriais, principalmente porque a DO é um sintoma que pode estar associado a uma heterogeneidade de doenças e a condições clínicas que podem implicar em processos inflamatórios (CACCAMO *et al.*, 2018). Não significativo, mas não menos importante, a mediana do %GC foi de 35,2 (IIQ 21,5 - 42,2) da presente amostra estava elevada, e esse excesso de tecido adiposo está envolvido na produção de adipocinas pró-inflamatórias, o que poderia, pelo menos parcialmente, sugerir que esses pacientes já apresentem uma inflamação crônica de baixo grau (SÁNCHEZ-MUÑOZ *et al.*, 2005). Além disso, a DO por si só pode prejudicar a eficácia e a segurança da deglutição, o que pode resultar, respectivamente, em alimentação inadequada e complicações respiratórias, como infecções respiratórias e pneumonia aspirativa (GALLEGOS *et al.*, 2017). Associações diretas foram mostradas entre citocinas pró-inflamatórias e lesões pulmonares devido a síndromes de aspiração (EBIHARA *et al.*, 2016). Além disso, a microaspiração crônica pode induzir inflamação pulmonar crônica (EBIHARA *et al.*, 2016; PIKUS *et al.*, 2003). Assim, é razoável supor que a associação entre a vitamina D

e o estado inflamatório de pacientes com DO pode ser dificultada em parte pela influência da própria doença/complicação relacionada à DO na resposta imune. Por fim, é importante mencionar que no grupo de pacientes com DO deste estudo foi observada uma associação inversa e forte (ou seja, tamanho do efeito grande) entre a 25(OH)D sérica e o tempo de sinais clínicos (em meses) de DO. Como esses pacientes apresentavam sinais clínicos de DO por um período de até 24 meses, é possível que a relação entre a vitamina D e o estado inflamatório, bem como os níveis de citocinas circulantes, possam mudar com o tempo.

Portanto, em conjunto, as considerações acima poderiam sugerir que a força da associação entre o estado de vitamina D e o estado inflamatório em pacientes com DO pode ser em parte dependente da presença e do curso de tempo de doenças e/ou condições clínicas associadas à DO. Em conclusão, de acordo com as evidências do papel relevante da vitamina D na resposta imune, nossos resultados sugerem que a hipovitaminose D está associada a um perfil pró-inflamatório em pacientes com DO. No entanto, é possível que, nesses pacientes, a relação entre o estado de vitamina D e o estado inflamatório possa ser influenciada pelos diversos aspectos inerentes às doenças e/ou condições clínicas associadas à DO.

## 8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

No presente estudo objetivou-se avaliar a relação da vitamina D com as variáveis clínicas e a resposta inflamatória em adultos e idosos com disfagia orofaríngea. Para tanto, chegou-se às seguintes conclusões:

- Os resultados encontrados mostraram uma prevalência elevada (73%) de hipovitaminose D nos pacientes ambulatoriais com disfagia orofaríngea;
- A vitamina D teve relação inversa com o tempo de manifestação dos sinais clínicos de DO e com a medida de independência funcional;
- A hipovitaminose D foi associada a um perfil pró-inflamatório em pacientes com DO.

Dentre as limitações do estudo, destaca-se o tamanho da amostra, pois diferenças entre as variáveis podem não ter sido encontradas por este motivo. Além disso, o desenho transversal não permite o estabelecimento de causalidade. No entanto, este estudo pode contribuir para estudos futuros sobre este assunto, e sugerem-se, ainda, estudos adicionais com amostras probabilísticas que abordem a relação entre a vitamina D com as variáveis clínicas associadas e a resposta inflamatória para que se elucide o mecanismo envolvendo a relação entre as condições. O ponto relevante deste estudo foi que a avaliação da deglutição foi realizada por meio de um método de investigação de referência - a videofluoroscopia.

Com isso, conclui-se que a disfagia orofaríngea pode contribuir para uma diminuição da concentração de 25(OH)D ao longo do tempo, assim como no aumento da resposta inflamatória.

## REFERÊNCIAS

- ALAGIAKRISHNAN, K.; BHANJI, R. A.; KURIAN, M. Evaluation and management of oropharyngeal dysphagia in different types of dementia: A systematic review. **Archives of Gerontology and Geriatrics**, v. 56, n. 1, p. 1–9, 2013.
- ALMEIDA, T. M.; GOMES, L. M. S.; AFONSO, D.; MAGNONI, D.; MOTA, I.; FRANÇA, J.; SILVA, R. Risk factors for oropharyngeal dysphagia in cardiovascular diseases. **Journal of Applied Oral Science**, v. 28, p. e20190489, 2020.
- AMADIEU, C.; LEFÈVRE-ARBOGAST, S.; DELCOURT, C.; DARTIGUES, J.; HELMER, C.; FÉART, C.; SAMIERI. Nutrient biomarker patterns and long-term risk of dementia in older adults. **Alzheimer's and Dementia**, v. 13, n. 10, p. 1125–1132, 2017.
- AMER, M.; QAYYUM, R. Relation between serum 25-hydroxyvitamin D and C-reactive protein in asymptomatic adults (From the Continuous National Health and Nutrition Examination Survey 2001 to 2006). **The American Journal of Cardiology**, v. 109, n. 2, p. 226–230, 2012.
- ANNWEILER, C. Vitamin D in dementia prevention. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1367, n. 1, p. 57–63, 2016.
- AZIZIEH, F.; ALYAHYA, K. O.; RAGHUPATHY, R. Association between levels of vitamin D and inflammatory markers in healthy women. **Journal of Inflammation Research**, v. 9, p. 51–57, 2016.
- BABU, G. N.; KUMAR, A.; CHANDRA, R.; PURI, S. K.; KALITA, J.; MISRA, U. K. Elevated inflammatory markers in a group of amyotrophic lateral sclerosis patients from northern India. **Neurochemical Research**, v. 33, n. 6, p. 1145–1149, 2008.
- BAEYENS, W.; SCHULMAN, S.; CALOKERINOS, A.; ZHAO, Y.; GARCÍA CAMPAÑA, A.; NAKASHIMA, K.; DE KEUKELEIRE, D. Chemiluminescence-based detection: Principles and analytical applications in flowing streams and in immunoassays. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 17, n. 6–7, p. 941–953, 1998.
- BAIJENS, L. W.; CLAVÉ, P.; CRAS, P.; EKBERG, O.; FORSTER, A.; KOLB, G. F.; LENERS, J. C.; MASIERO, S.; MATEOS-NOZAL, J.; ORTEGA, O.; SMITHARD, D. G.; SPEYER, R.; WALSHE, M. European Society for Swallowing Disorders - European Union Geriatric Medicine Society white paper: Oropharyngeal dysphagia as a Geriatric Syndrome. **Clinical Interventions in Aging**, v. 11, p. 1403–1428, 2016.
- BANNERMAN, E.; MCDERMOTT, K. Dietary and fluid intakes of older adults in care homes requiring a texture modified diet: The role of snacks. **Journal of the American Medical Directors Association**, v. 12, n. 3, p. 234–239, 2011.
- BARKER, J.; MARTINO, R.; REICHARDT, B.; HICKEY, E. J.; RALPH-EDWARDS, A. Incidence and impact of dysphagia in patients receiving prolonged endotracheal intubation after cardiac surgery. **Canadian Journal of Surgery**, v. 52, n. 2, p. 119–124, 2009.

BARNHAM, K. J.; MASTERS, C. L.; BUSH, A. I. Neurodegenerative diseases and oxidative stress. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 3, n. 3, p. 205–214, 2004.

BELKHELFA, M. RAFA, H.; MEDJEBER, O.; ARROUL-LAMMALI, A.; BEHAIRI, N.; ABADA-BENDIB, M.; MAKRELOUF, M.; BELARBI, S.; MASMOUDI, A. N.; TAZIR, M.; TOUIL-BOUKOFFA, C. IFN- $\gamma$  and TNF- $\alpha$  are involved during Alzheimer Disease progression and correlate with nitric oxide production: A study in Algerian patients. **Journal of Interferon & Cytokine Research**, v. 34, n. 11, p. 839–847, 2014.

BETTELLI, E.; KORN, T.; OUKKA, M.; KUCHROO, V. K. Induction and effector functions of T(H)17 cells. **Nature**, v. 453, n. 7198, p. 1051–1057, 2008.

BISCHOFF-FERRARI, H. A.; BORCHERS, M.; GUDAT, F.; DÜRMMÜLLER, U.; STÄHELIN, H. B.; DICK, W. Vitamin D receptor expression in human muscle tissue decreases with age. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 19, n. 2, p. 265–269, 2004.

BIVONA, G.; LO SASSO, B.; IACOLINO, G.; GAMBINO, C. M.; SCAZZONE, C.; AGNELLO, L.; CIACCIO, M. Standardized measurement of circulating vitamin D [25(OH)D] and its putative role as a serum biomarker in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. **Clinica Chimica Acta**, v. 497, p. 82–87, 2019.

BLANAŘ, V.; HÖDL, M.; LOHRMANN, C.; AMIR, Y.; EGLSEER, D. Dysphagia and factors associated with malnutrition risk: A 5-year multicentre study. **Journal of Advanced Nursing**, v. 75, n. 12, p. 3566–3576, 2019.

BOREL, P.; CAILLAUD, D.; CANO, N. J. Vitamin D bioavailability: State of the art. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 55, n. 9, p. 1193–1205, 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. **Diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos**. Resolução 466. Brasília, 2012.

BRODACKI, B.; STASZEWSKI, J.; TOCYLOWSKA, B.; KOZLOWSKA, E.; DRELA, N.; CHALIMONIUK, M.; STEPIEN, A. Serum interleukin (IL-2, IL-10, IL-6, IL-4), TNF $\alpha$ , and INF $\gamma$  concentrations are elevated in patients with atypical and idiopathic parkinsonism. **Neuroscience Letters**, v. 441, n. 2, p. 158–162, 2008.

BUELL, J. S.; SCOTT, T. M.; DAWSON-HUGHES, B.; DALLAL, G. E.; ROSENBERG, I. H.; FOLSTEIN, M. F.; TUCKER, K. L. Vitamin D is associated with cognitive function in elders receiving home health services. **The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences**, v. 64, n. 8, p. 888–895, 2009.

BUELL, J. S.; DAWSON-HUGHES, B.; SCOTT, T. M.; WEINER, D. E.; DALLAL, G. E.; QUI, W. Q.; BERGETHON, P.; ROSENBERG, I. H.; FOLSTEIN, M. F.; PATZ, S.; BHADLIA, R. A.; TUCKER, K. L. 25-Hydroxyvitamin D, dementia, and cerebrovascular pathology in elders receiving home services. **Neurology**, v. 74, n. 1, p. 18–26, 2010.

BUELL, J. S.; DAWSON-HUGHES, B. Vitamin D and neurocognitive dysfunction: Preventing “D”ecline? **Molecular Aspects of Medicine**, v. 29, n. 6, p. 415–422, 2008.

CACCAMO, D.; RICCA, S.; CURRÒ, M.; IENTILE, R. Health risks of hypovitaminosis D:

A review of new molecular insights. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 3, p. 892, 2018.

CAMU, W.; TREMBLIER, B.; PLASSOT, C.; ALPHANDERY, S.; SALSAC, C.; PAGEOT, N.; JUNTAS-MORALES, R.; SCAMPS, F.; DAURES, J.; RAOUL, C. Vitamin D confers protection to motoneurons and is a prognostic factor of amyotrophic lateral sclerosis. **Neurobiology of Aging**, v. 35, n. 5, p. 1198–1205, 2014.

CANTORNA, M. T. Mechanisms underlying the effect of vitamin D on the immune system. **Proceedings of the Nutrition Society**, v. 69, n. 3, p. 286–289, 2010.

CARDASIS, J. J.; MACMAHON, H.; HUSAIN, A. N. The spectrum of lung disease due to chronic occult aspiration. **Annals of the American Thoracic Society**, v. 11, n. 6, p. 865–873, 2014.

CARRIÓN, S.; ROCA, M.; COSTA, A.; ARREOLA, V.; ORTEGA, O.; PALOMERA, E.; SERRA-PRAT, M.; CABRÉ, M.; CLAVÉ, P. Nutritional status of older patients with oropharyngeal dysphagia in a chronic versus an acute clinical situation. **Clinical Nutrition**, v. 36, n. 4, p. 1110–1116, 2017.

CAVALIER, E.; CARLISI, A.; BEKAERT, A.; ROUSSELLE, O.; CHAPELLE, J.; SOUBERBIELLE, J. Analytical evaluation of the new abbott architect 25-OH vitamin D assay. **Clinical Biochemistry**, v. 45, n. 6, p. 505–508, 2012.

CHAI, J.; CHU, F. C.; CHOW, T. W.; SHUM, N. C. Prevalence of malnutrition and its risk factors in stroke patients residing in an infirmary. **Singapore Medical Journal**, v. 49, n. 4, p. 290–296, 2008.

CHEN, K.; KOLLS, J. K. Interleukin-17A (IL17A). **Gene**, v. 614, p. 8–14, 2017.

CHUMLEA, W. C.; GUO, S.; ROCHE, A. F.; STEINBAUGH, M. L. Prediction of body weight for the nonambulatory elderly from anthropometry. **Journal of the American Dietetic Association**, v. 88, n. 5, p. 564–568, 1988.

CHUMLEA, W. M. C.; GUO, S. S.; STEINBAUGH, M. L. Prediction of stature from knee height for black and white adults and children with application to mobility-impaired or handicapped persons. **Journal of the American Dietetic Association**, v. 94, n. 12, p. 1385–1391, 1994.

CICHERO, J. Age-related changes to eating and swallowing impact frailty: Aspiration, choking risk, modified food texture and autonomy of choice. **Geriatrics**, v. 3, n. 4, p. 69, 2018.

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

COHEN J. A. Power Primer. **Psychological Bulletin**, v. 112, n. 1, p.155–159, 1992.

COLOTTA, F.; JANSSON, B.; BONELLI, F. Modulation of inflammatory and immune responses by vitamin D. **Journal of Autoimmunity**, v. 85, p. 78–97, 2017.

COMMINS, S. P.; BORISH, L.; STEINKE, J. W. Immunologic messenger molecules: Cytokines, interferons, and chemokines. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 125, n. 2, p. S53–S72, 2010.

COX, S. E.; ARTHUR, P.; KIRKWOOD, B. R.; YEBOAH-ANTWI, K.; RILEY, E. M. Vitamin A supplementation increases ratios of proinflammatory to anti-inflammatory cytokine responses in pregnancy and lactation. **Clinical and Experimental Immunology**, v. 144, n. 3, p. 392–400, 2006.

CRARY, M. A.; MANN, G. D. C.; GROHER, M. E. Initial psychometric assessment of a functional oral intake scale for dysphagia in stroke patients. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, v. 86, n. 8, p. 1516–1520, 2005.

CRARY, M. A.; HUMPHREY, J. L.; CARNABY-MANN, G.; SAMBANDAM, R.; MILLER, L.; SILLIMAN, S. Dysphagia, nutrition, and hydration in ischemic stroke patients at admission and discharge from acute care. **Dysphagia**, v. 28, n. 1, p. 69–76, 2013.

CROW, H. C.; SHIP, J. A. Tongue strength and endurance in different aged individuals. **The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences**, v. 51, n. 5, p. M247–M250, 1996.

D'ANNA, L.; ABU-RUMEILEH, S.; FABRIS, M.; PISTIS, C.; BALDI, A.; SANVILLI, N.; CURCIO, F.; GIGLI, G. L.; D'ANNA, S.; VALENTE, M. Serum Interleukin-10 levels correlate with cerebrospinal fluid amyloid beta deposition in Alzheimer Disease patients. **Neurodegenerative Diseases**, v. 17, n. 4–5, p. 227–234, 2017.

DA SILVA CARVALHO, G.; SAUTE, J. A.; HAAS, C. B.; TORREZ, V. R.; BROCHIER, A. W.; SOUZA, G. N.; FURTADO, G. V.; GHENO, T.; RUSSO, A.; MONTE, T. L.; SCHUMACHER-SCHUH, A.; D'AVILA, R.; DONIS, K., C.; CASTILHOS, R. M.; SOUZA, D. O.; SARAIVA-PEREIRA, M. L.; TORMAN, V. L.; CAMEY, S.; PORTELA, L. V.; JARDIM, L. B. Cytokines in Machado Joseph Disease/Spinocerebellar Ataxia 3. **Cerebellum**, v. 15, n. 4, p. 518–525, 2016.

DANG, M.; SHORE-LORENTI, C.; MCMILLAN, L. B.; MESINOVIC, J.; HAYES, A.; EBELING, P. R.; SCOTT, D. Associations of serum 25-hydroxyvitamin D with physical performance and bone health in overweight and obese older adults. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 16, n. 3, p. 509, 2019.

DAUBAIL, B.; JACQUIN, A.; GUILLAND, J. C.; KHOUMRI, C.; ABOA-BOULÉ, C.; GIROUD, M.; BÉJOT, Y. Association between serum concentration of vitamin D and 1-year mortality in stroke patients. **Cerebrovascular Diseases**, v. 37, n. 5, p. 364–367, 2014.

DAWSON-HUGHES, B. Vitamin D and muscle function. **Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, v. 173, p. 313–316, 2017.

DE JONGH, R. T.; VAN SCHOOR, N. M.; LIPS, P. Changes in vitamin D endocrinology during aging in adults. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 453, p. 144–150, 2017.

DE VITA, F.; LAURETANI, F.; BAUER, J.; BAUTMANS, I.; SHARDELL, M.; CHERUBINI, A.; BONDI, G.; ZULIANI, G.; BANDINELLI, S.; PEDRAZZONI, M.;



DALL'AGLIO, E.; CEDA, G. P., MAGGIO, M. Relationship between vitamin d and inflammatory markers in older individuals. **Age**, v. 36, n. 4, p. 9694, 2014.

DODOO, D.; OMER, F.M.; TODD, J.; AKANMORI, B.D.; KORAM, K.A.; RILEY, E.M. Absolute levels and ratios of proinflammatory and anti-inflammatory cytokine production in vitro predict clinical immunity to Plasmodium Falciparum Malaria. **Journal of Infectious Diseases**, v. 185, n. 7, p. 971–979, 2002.

DOECKE, J. D.; LAWS, S. M.; FAUX, N. G.; WILSON, W.; BURNHAM, S. C.; LAM, C. P.; MONDAL, A.; BEDO, J.; BUSH, A. I.; BROWN, B.; DE RUYCK, K.; ELLIS, K. A.; FOWLER, C.; GUPTA, V. B.; HEAD, R.; MACAULAY, S. L.; PERTILE, K.; ROWE, C. C.; REMBACH, A.; RODRIGUES, M.; RUMBLE, R.; SZOEKE, C.; TADDEI, K.; TADDEI, T.; TROUNSON, B.; AMES, D.; MASTERS, C. L.; MARTINS, R. N. Blood-based protein biomarkers for diagnosis of Alzheimer Disease. **Archives of Neurology**, v. 69, n. 10, p. 1318–1325, 2012.

DZIEWAS, R.; BECK, A. M.; CLAVE, P.; HAMDY, S.; HEPNER, H. J.; LANGMORE, S. E.; LEISCHKER, A.; MARTINO, R.; PLUSCHINSKI, P.; ROESLER, A.; SHAKER, R.; WARNECKE, T.; SIEBER, C. C.; VOLKERT, D.; WIRTH, R. Recognizing the importance of dysphagia: Stumbling blocks and stepping stones in the twenty-first century. **Dysphagia**, v. 32, n. 1, p. 78–82, 2017.

EBIHARA, S.; SEKIYA, H.; MIYAGI, M.; EBIHARA, T.; OKAZAKI, T. Dysphagia, dystussia, and aspiration pneumonia in elderly people. **Journal of Thoracic Disease**, v. 8, n. 3, p. 632–639, 2016.

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

FEGHALI, C. A.; WRIGHT, T. M. Cytokines in acute and chronic inflammation. **Frontiers in Bioscience**, v. 2, p. 12–26, 1997.

FEI, T.; POLACCO, R. C.; HORI, S. E.; MOLFENTER, S. M.; PELADEAU-PIGEON, M.; TSANG, C.; STEELE, C. M. Age-related differences in tongue-palate pressures for strength and swallowing tasks. **Dysphagia**, v. 28, n. 4, p. 575–581, 2013.

FENG, X.; GUO, T.; WANG, Y.; KANG, D.; CHE, X.; ZHANG, H.; CAO, W.; WANG, P. The vitamin D status and its effects on life quality among the elderly in Jinan, China. **Archives of Gerontology and Geriatrics**, v. 62, p. 26–29, 2016.

FERREIRA, C. E. S.; MAEDA, S. S.; BATISTA, M. C.; LAZARETTI-CASTRO, M.; VASCONCELLOS, L. S.; MADEIRA, M.; SOARES, L. M.; BORBA, V. Z. C.; MOREIRA, C. A. Posicionamento oficial da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML) e da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) sobre intervalos de referência da vitamina D [25(OH)D]. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 53, p. 377–381, 2017.

FLOWERS, H. L.; SKORETZ, S. A.; STREINER, D. L.; SILVER, F. L.; MARTINO, R.

MRI-based neuroanatomical predictors of dysphagia after acute ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis. **Cerebrovascular Diseases (Basel, Switzerland)**, v. 32, n. 1, p. 1–10, 2011.

FOLSTEIN, M. F.; FOLSTEIN, S. E.; MCHUGH, P. R. “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. **Journal of Psychiatric Research**, v. 12, n. 3, p. 189–198, 1975.

FURKIM, A. M.; DUARTE, S. T.; SORIA, E. S.; SAMPAIO, R. S.; NUNES, M. C. A.; WOLFF, G. S.; SILVEIRA, F. R. **Evolución clínica de las disfagias orofaríngeas**. In: SUSANIBAR, F.; PARRA, D.; DIOSES, A. (Org.). Tratado de Evaluación de Motricidad Orofacial y Áreas Afines. 1ª ed. Madrid, p. 233–246, 2014.

FURKIM, A. M.; GUEDES, R. L. V.; DUARTE, S. T.; SACCO, A. F. B.; NASCIMENTO JUNIOR JR, R.; VIANA, J. M.; WOLFF, G. S.; SILVEIRA, F. S. **Protocolo de videofluoroscopia de la deglución**. In: SUSANIBAR, F.; MARCHESAN, I.; PARRA, D.; DIOSES, A. (Org.). Tratado de evaluación de motricidad orofacial y áreas afines. 1ª ed. Madrid, p. 225–231, 2014.

GALÁN SÁNCHEZ-HEREDERO, M. J.; SANTANDER VAQUERO, C.; CORTÁZAR SÁEZ, M.; DE LA MORENA LÓPEZ, F.; SUSI GARCÍA, R.; MARTÍNEZ RINCÓN, M. C. Malnutrición asociada a disfagia orofaríngea en pacientes mayores de 65 años ingresados en una unidad médico-quirúrgica. **Enfermería Clínica**, v. 24, n. 3, p. 183–190, 2014.

GALLEGOS, C.; BRITO-DE LA FUENTE, E.; CLAVÉ, P.; COSTA, A.; ASSEGEHEGN, G. Nutritional aspects of dysphagia management. **Advances in Food and Nutrition Research**, v. 81, p. 271–318, 2017.

GILLMAN, A.; WINKLER, R.; TAYLOR, N. F. Implementing the free water protocol does not result in aspiration pneumonia in carefully selected patients with dysphagia: A systematic review. **Dysphagia**, v. 32, n. 3, p. 345–361, 2017.

GOES, V. F.; MELLO-CARPES P. B.; DE OLIVEIRA, L.O.; HACK, J.; MAGRO, M.; BONINI, J. S. Evaluation of dysphagia risk, nutritional status and caloric intake in elderly patients with Alzheimer’s. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 22, n. 2, p. 317–324, 2014.

GRANGER, C. V.; HAMILTON, B. B.; KEITH, R. A.; ZIELEZNY, M.; SHERWIN, F. S. Advances in functional assessment for medical rehabilitation, advances in functional assessment for medical rehabilitation. **Topics in Geriatric Rehabilitation**, v. 1. n. 3, p. 59–74, 1986.

GRIMBLE, R. Nutritional antioxidants and the modulation of inflammation: Theory and practice. **New Horizons (Baltimore, Md.)**, v. 2, n. 2, p. 175–185, 1994.

GROVES, N.; BURNE, T. J. The impact of vitamin D deficiency on neurogenesis in the adult brain. **Neural Regeneration Research**, v. 12, n. 3, p. 393, 2017.

HÄGGLUND, P.; FÄLT, A.; HÄGG, M.; WESTER, P.; JÄGHAGEN, E. L. Swallowing dysfunction as risk factor for undernutrition in older people admitted to Swedish short-term

care: A cross-sectional study. **Aging Clinical and Experimental Research**, v. 31, n. 1, p. 85–94, 2019.

HAMDAN, A. L.; KHALIFEE, E.; SOUKY, N. A.; SARIDAR, B.; AKL, P.; GHANEM, A.; AZAR, S. The prevalence of dysphonia and dysphagia in patients with vitamin D deficiency. **Journal of Voice**, S0892-1997(18)30496-X, 2019.

HANDING, E. P.; SMALL, B. J.; REYNOLDS, S. L.; KUMAR, N. B. Impact of dietary factors and inflammation on cognition among older adults. **The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease**, v. 2, n. 4, p. 220–226, 2015.

HÄRTEL, C.; STRUNK, T.; BUCSKY, P.; SCHULTZ, C. Effects of vitamin C on intracytoplasmic cytokine production in human whole blood monocytes and lymphocytes. **Cytokine**, v. 27, n. 4–5, p. 101–106, 2004.

HAZLETT, L. D.; JIANG, X.; MCCLELLAN, S. A. IL-10 function, regulation, and in bacterial keratitis. **Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics**, v. 30, n. 5, p. 373–380, 2014.

HENEKA, M. T.; CARSON M. J.; EL KHOURY, J.; LANDRETH, G. E.; BROSSERON, F.; FEINSTEIN, D. L.; JACOBS, A. H.; WYSS-CORAY, T.; VITORICA, J.; RANSOHOFF, R. M.; HERRUP, K.; FRAUTSCHY, S. A.; FINSEN, B.; BROWN, G. C.; VERKHRATSKY, A.; YAMANAKA, K.; KOISTINAHO, J.; LATZ, E.; HALLE, A.; PETZOLD, G. C.; TOWN, T.; MORGAN, D.; SHINOHARA, M. L.; PERRY, V. H.; HOLMES, C.; BAZAN, N. G.; BROOKS, D. J.; HUNOT, S.; JOSEPH, B.; DEIGENDESCH, N.; GARASCHUK, O.; BODDEKE, E.; DINARELLO, C. A.; BREITNER, J. C.; COLE, G. M.; GOLENBOCK, D. T.; KUMMER, M. P. Neuroinflammation in Alzheimer's disease. **The Lancet Neurology**, v. 14, n. 4, p. 388–405, 2015.

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

HERZBERG, E. G.; LAZARUS, C. L.; STEELE, C. M.; MOLFENTER, S. M. Swallow event sequencing: Comparing healthy older and younger adults. **Dysphagia**, v. 33, n. 6, p. 759–767, 2018.

HOLICK, M. F. Vitamin D deficiency. **The New England Journal of Medicine**, v. 357, n. 3, p. 266–281 2007.

HOLICK, M. F.; BINKLEY, N. C.; BISCHOFF-FERRARI, H. A.; GORDON, C. M.; HANLEY, D. A.; HEANEY, R. P.; MURAD, M. H.; WEAVER, C. M.; ENDOCRINE SOCIETY. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An endocrine society clinical practice guideline. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 96, n. 7, p. 1911–1930, 2011.

HOMEM, S. G.; MOREIRA, E. A. M.; DA SILVA, A. F.; BARNI, G. C.; DA ROSA, J. S.; OLIVEIRA, D. L.; TOMIO, C.; DE FREITAS, M. B.; PORTARI, G. V.; FURKIM, A. M.; MORENO, Y. M. F.; FRÖDE, T. S. Relationship between oropharyngeal dysphagia,

nutritional status, antioxidant vitamins and the inflammatory response in adults and elderly: A cross-sectional study. **Clinical Nutrition ESPEN**, v. 38, p. 211–217, 2020.

HOUSTON, D. K.; NEIBERG, R. H.; TOOZE, J. A.; HAUSMAN, D. B.; JOHNSON, M. A.; CAULEY, J. A.; BAUER, D. C.; SHEA, M. K.; SCHWARTZ, G. G.; WILLIAMSON, J. D.; HARRIS, T. B.; KRITCHEVSKY, S. B.; HEALTH ABC STUDY. Low 25-hydroxyvitamin D predicts the onset of mobility limitation and disability in community-dwelling older adults: The Health ABC Study. **Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences**, v. 68, n. 2, p. 181–187, 2013.

HSU, D.; TAYLOR, P.; FLETCHER, D.; van HEECKEREN, R.; EASTMAN, J.; van HEECKEREN, A.; DAVIS, P.; CHMIEL, J. F.; PEARLMAN, E.; BONFIELD, T. L. CF lung infection and inflammation: IL-17 pathophysiology and therapeutic intervention. **Infection and Immunity**, v. 84, n. 9, p. 2410–2421, 2016.

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

IKEDA, J. I.; KOJIMA, N.; SAEKI, K.; ISHIHARA, M.; TAKAYAMA, M. Perindopril increases the swallowing reflex by inhibiting substance P degradation and tyrosine hydroxylase activation in a rat model of dysphagia. **European Journal of Pharmacology**, v. 746, p. 126–131, 2015.

IOM (Institute of Medicine). **Dietary reference intakes for calcium and vitamin D**. Washington (DC): National Academy Press, 2011.

JASON, J.; ARCHIBALD L. K.; NWANYANWU, O. C.; BYRD, M. G.; KAZEMBE, P. N.; DOBBIE, H.; JARVIS, W. R. Comparison of serum and cell-specific cytokines in humans. **Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology**, v. 8, n. 6, p. 1097–1103, 2001.

JIM, M.; GÜNTHER, R.; AKGÜN, K.; HERMANN, A.; ZIEMSEN, T. Peripheral proinflammatory Th1/Th17 immune cell shift is linked to disease severity in amyotrophic lateral sclerosis. **Scientific Reports**, v. 10, n. 5941, p.1-13, 2020.

JONES, E.; SPEYER, R.; KERTSCHER, B.; DENMAN, D.; SWAN, K.; CORDIER, R. Health-related quality of life and oropharyngeal dysphagia: A systematic review. **Dysphagia**, v. 33, n. 2, p. 141–172, 2018.

JOSHI, N.; MINZ, R. W.; ANAND, S.; PARMAR, N. V.; KANWAR, A. J. Vitamin D deficiency and lower TGF- $\beta$ /IL-17 ratio in a North Indian cohort of pemphigus vulgaris. **Biomed Central Research Notes**, v. 7, p. 536, 2014.

KALF, J. G.; DE SWART, B. J.; BLOEM, B. R.; MUNNEKE, M. Prevalence of oropharyngeal dysphagia in Parkinson's disease: A meta-analysis. **Parkinsonism and Related Disorders**, v. 18, n. 4, p. 311–315, 2012.

KELLER, H. H. Improving food intake in persons living with dementia. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1367, n. 1, p. 3–11, 2016.

KHAN, A.; CARMONA, R.; TRAUBE, M. Dysphagia in the elderly. **Clinics in Geriatric Medicine**, v. 30, n. 1, p. 43–53, 2014.

KIEBZAK, G. M.; MOORE, N. L.; MARGOLIS, S.; HOLLIS, B.; KEVORKIAN, C. G. Vitamin D status of patients admitted to a hospital rehabilitation unit. **American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation**, v. 86, n. 6, p. 435–445, 2007.

KING, E.; THOMAS, A. Systemic inflammation in Lewy Body Diseases. A systematic review. **Alzheimer Disease and Associated Disorders**, v. 31, n. 4, p. 346–356, 2017.

KOBAYASHI Y. The regulatory role of nitric oxide in proinflammatory cytokine expression during the induction and resolution of inflammation. **Journal of Leukocyte Biology**, v. 88, n. 6, p. 1157–1162, 2010.

KOMATSU, R.; OKAZAKI, T.; EBIHARA, S.; KOBAYASHI, M.; TSUKITA, Y.; NIHEI, M.; SUGIURA, H.; NIU, K.; EBIHARA, T.; ICHINOSE, M. Aspiration pneumonia induces muscle atrophy in the respiratory, skeletal, and swallowing systems. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, v. 9, n. 4, p. 643–653, 2018.

KONAKA, K.; KONDO, J.; HIROTA, N.; TAMINE, K.; HORI, K.; ONO, T.; MAEDA, Y.; SAKODA, S.; NARITOMI, H. Relationship between tongue pressure and dysphagia in stroke patients. **European Neurology**, v. 64, n. 2, p. 101–107, 2010.

KREUTZ, M.; ANDREESSEN, R.; KRAUSE, S. W.; SZABO, A.; RITZ, E.; REICHEL, H. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 production and vitamin D3 receptor expression are developmentally regulated during differentiation of human monocytes into macrophages. **Blood**, v. 82, n. 4, p. 1300–1307, 1993.

LAI, K. S. P.; LIU, C. S.; RAU, A.; LANCTÔT, K. L.; KÖHLER, C. A.; PAKOSH, M.; CARVALHO, A. F.; HERMANN, N. Peripheral inflammatory markers in Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis of 175 studies. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, v. 88, n. 10, p. 876–882, 2017.

LAIRD, E.; MCNULTY, H.; HOEY, L.; MCSORLEY, E.; WALLACE, J. M.; CARSON, E.; MOLLOY, A. M.; HEALY, M.; CASEY, M. C.; CUNNINGHAM, C.; STRAIN, J. J. Vitamin D deficiency is associated with inflammation in older irish adults. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 99, n. 5, p. 1807–1815, 2014.

LAKENS, D. Calculating and reporting effect sizes to facilitate cumulative science: A practical primer for t-tests and ANOVA. **Frontiers in Psychology**, v. 4, 2013.

LESOURD, B. Nutritional factors and immunological ageing. **The Proceedings of the Nutrition Society**, v. 65, n. 3, p. 319–325, 2006.

LI, Q.; DING, S.; WANG, Y. M.; XU, X.; SHEN, Z.; FU, R.; LIU, M.; HU, C.; ZHANG, C.; CAO, Q.; WANG, Y. Age-associated alteration in Th17 cell response is related to endothelial cell senescence and atherosclerotic cerebral infarction. **American Journal Translational Research**, v. 9, n. 11, p. 5160–5168, 2017.

LOUW, J. A.; WERBECK, A.; LOUW, M. E.; KOTZE, T. J.; COOPER, R.; LABADARIOS,

D. Blood vitamin concentrations during the acute-phase response. **Critical Care Medicine**, v. 20, n. 7, p. 934–941, 1992.

LV, Z.; QI, H.; WANG, L.; FAN, X.; HAN, F.; WANG, H.; BI, S. Vitamin D status and Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. **Neurological Sciences**, v. 35, n. 11, p. 1723–1730, 2014.

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

MAEDA, S. S.; BORBA, V. Z. C.; CAMARGO, M. B. R.; SILVA, D. M. W.; BORGES, J. L. C.; BANDEIRA, F.; LAZARETTI-CASTRO, M. Recommendations of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabology (SBEM) for the diagnosis and treatment of hypovitaminosis D. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 58, n. 5, p. 411–433, 2014.

MANN, T.; HEUBERGER, R.; WONG, H. The association between chewing and swallowing difficulties and nutritional status in older adults. **Australian Dental Journal**, v. 58, n. 2, p. 200–206, 2013.

MARCOS, A.; NOVA, E.; MONTERO, A. Changes in the immune system are conditioned by nutrition. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 57, p. S66–S69, 2003.

MARTINEAU, J.; BAUER, J. D.; ISENRING, E.; COHEN, S. Malnutrition determined by the patient-generated subjective global assessment is associated with poor outcomes in acute stroke patients. **Clinical Nutrition**, v. 24, n. 6, p. 1073–1077, 2005.

MARTINO, R.; FOLEY, N.; BHOGAL, S.; DIAMANT, N.; SPEECHLEY, M.; TEASELL, R. Dysphagia after stroke: Incidence, diagnosis, and pulmonary complications. **Stroke**, v. 36, n. 12, p. 2756–2763, 2005.

MATSUO, H.; YOSHIMURA, Y.; ISHIZAKI, N.; UENO, T. Dysphagia is associated with functional decline during acute-care hospitalization of older patients. **Geriatrics and Gerontology International**, v. 17, n. 10, p. 1610–1616, 2017.

MELGAARD, D.; BAANDRUP, U.; BØGSTED, M.; BENDTSEN, M. D.; HANSEN, T. The prevalence of oropharyngeal dysphagia in Danish patients hospitalised with community-acquired pneumonia. **Dysphagia**, v. 32, n. 3, p. 383–392, 2017.

MILLER, J. W.; HARVEY, D. J.; BECKETT, L. A.; GREEN, R.; FARIAS, S. T.; REED, B. R.; OLICHNEY, J. M.; MUNGAS, D. M.; DECARLI, C. Vitamin D status and rates of cognitive decline in a multiethnic cohort of older adults. **Journal of the American Medical Association, Neurology**, v. 72, n. 11, p. 1295–1303, 2015.

MILOVANOVIC, M.; PESIC, G.; NIKOLIC, V.; JEVTOVIC-STOIMENOV, T.; VASIC, K.; JOVIC, Z.; DELJANIN-ILIC, M.; PESIC, S. Vitamin D deficiency is associated with increased IL-17 and TNF $\alpha$  levels in patients with chronic heart failure. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 98, n. 3, p. 259–265, 2012.

MONIN, L.; GAFFEN, S. L. Interleukin 17 family cytokines: Signaling mechanisms, biological activities, and therapeutic implications. **Cold Spring Harbor Perspectives in Biology**, v. 10, n. 4, p. 1–24, 2018.

MOORE, K.; HUGHES, C. F.; WARD, M.; HOEY, L.; MCNULTY, H. Diet, nutrition and the ageing brain: Current evidence and new directions. **Proceedings of the Nutrition Society**, v. 77, n. 2, p. 152–163, 2018.

MÜLLER, L.; DI BENEDETTO, S.; PAWELEC, G. The immune system and its dysregulation with aging. **Subcellular Biochemistry**, v. 91, p. 21–43, 2019.

NAKAZAWA, Y.; KIKUTANI, T.; IGARASHI, K.; YAJIMA, Y.; TAMURA, F. Associations between tongue strength and skeletal muscle mass under dysphagia rehabilitation for geriatric out patients. **Journal of Prosthodontic Research**, v. 64, n. 2, p. 188–192, 2020.

NAMASIVAYAM-MACDONALD, A. M.; MORRISON, J. M.; STEELE, C. M.; KELLER, H. How swallow pressures and dysphagia affect malnutrition and mealtime outcomes in long-term care. **Dysphagia**, v. 32, n. 6, p. 785–796, 2017.

NAMASIVAYAM, A. M.; STEELE, C. M. Malnutrition and dysphagia in long-term care: a systematic review. **Journal of Nutrition in Gerontology and Geriatrics**, v. 34, n. 1, p. 1–21, 2015.

NAMASIVAYAM, A. M.; STEELE, C. M.; KELLER, H. The effect of tongue strength on meal consumption in long term care. **Clinical Nutrition**, v. 35, n. 5, p. 1078–1083, 2016.

NASEF, N. A.; MEHTA, S.; FERGUSON, L. R. Susceptibility to chronic inflammation: an update. **Archives of Toxicology**, v. 91, n. 3, p. 1131–1141, 2017.

NGO, D. T.; SVERDLOV, A. L.; MCNEIL, J. J.; HOROWITZ, J. D. Does vitamin D modulate asymmetric dimethylarginine and C-reactive protein concentrations? **The American Journal of Medicine**, v. 123, n. 4, p. 335–341, 2010.

NIE, Z.; JI, X.; WANG, J.; ZHANG, H. Serum levels of 25-hydroxyvitamin D predicts infarct volume and mortality in ischemic stroke patients. **Journal of Neuroimmunology**, v. 313, n. 24, p. 41–45, 2017.

NIINO, M.; FUKAZAWA, T.; MIYAZAKI, Y.; TAKAHASHI, E.; MINAMI, N.; AMINO, I.; FUJIKI, N.; DOI, S.; KIKUCHI, S. Suppression of IL-10 production by calcitriol in patients with multiple sclerosis. **Journal of Neuroimmunology**, v. 270, n. 1–2, p. 86–94, 2014.

NIMITPHONG, H.; HOLICK, M. F. Vitamin D, neurocognitive functioning and immunocompetence. **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**, v. 14, n. 1, p. 7–14, 2011.

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

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

OPAL, S. M.; DEPALO, V. A. Anti-inflammatory cytokines. **Chest**, v. 117, n. 4, p. 1162–1172, 2000.

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

PESSOA ROCHA, N.; REIS, H. J., VANDEN BERGHE, P., CIRILLO, C. Depression and cognitive impairment in Parkinson's disease: A role for inflammation and immunomodulation? **NeuroImmunoModulation**, v. 21, n. 2–3, p. 88–94, 2014.

PETERSON, C. A.; HEFFERNAN, M. E. Serum tumor necrosis factor-alpha concentrations are negatively correlated with serum 25(OH)D concentrations in healthy women. **Journal of Inflammation**, v. 5, p. 10, 2008.

PIKUS, L.; LEVINE, M. S.; YANG, Y. X.; RUBESIN, S. E.; KATZKA, D. A.; LAUFER, I.; GEFTER, W. B. Videofluoroscopic studies of swallowing dysfunction and the relative risk of pneumonia. **American Journal of Roentgenology**, v. 180, n. 6, p. 1613–1616, 2003.

PLUDOWSKI, P.; HOLICK, M. F.; GRANT, W. B.; KONSTANTYNOWICZ, J.; MASCARENHAS, M. R.; HAQ, A.; POVOROZNYUK, V.; BALATSKA, N.; BARBOSA, A. P.; KARONOVA, T.; RUDENKA, E.; MISIOROWSKI, W.; ZAKHAROVA, I.; RUDENKA, A.; LUKASZKIEWICZ, J.; MARCINOWSKA-SUCHOWIERSKA, E.; LASZCZ, N.; ABRAMOWICZ, P.; BHATTOA, H. P.; WIMALAWANSA, S. J. Vitamin D supplementation guidelines. **Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, v. 175, p. 125–135, 2018.

POISSON, P.; LAFFOND, T.; CAMPOS, S.; DUPUIS, V.; BOURDEL-MARCHASSON, I. Relationships between oral health, dysphagia and undernutrition in hospitalised elderly patients. **Gerodontology**, v. 33, n. 2, p. 161–168, 2016.

POPMAN, A.; RICHTER, M.; ALLEN, J.; WHAM, C. High nutrition risk is associated with higher risk of dysphagia in advanced age adults newly admitted to hospital. **Nutrition & dietetics: The Journal of the Dietitians Association of Australia**, v. 75, n.1, p. 52–58, 2018.

PORRO, C.; CIANCIULLI, A.; PANARO, M. A. The Regulatory role of IL-10 in neurodegenerative diseases. **Biomolecules**, v. 10, n. 7, p. 1–15, 2020.

PRZYBELSKI, R. J.; BINKLEY, N. C. Is vitamin D important for preserving cognition? A positive correlation of serum 25-hydroxyvitamin D concentration with cognitive function. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, v. 460, n. 2, p. 202–205, 2007.

RAGAB, D.; SOLIMAN, D.; SAMAHA, D.; YASSIN, A. Vitamin D status and its modulatory effect on interferon gamma and interleukin-10 production by peripheral blood mononuclear cells in culture. **Cytokine**, v. 85, p. 5–10, 2016.



RAMESH, G.; MACLEAN, A. G.; PHILIPP, M. T. Cytokines and chemokines at the crossroads of neuroinflammation, neurodegeneration, and neuropathic pain. **Mediators of Inflammation**, v. 2013, p. 480739, 2013.

RAY, S.; BRITSCHGI, M.; HERBERT, C.; TAKEDA-UCHIMURA, Y.; BOXER, A.; BLENNOW, K.; FRIEDMAN, L. F.; GALASKO, D. R.; JUTEL, M.; KARYDAS, A.; KAYE, J. A.; LESZEK, J.; MILLER, B. L.; MINTHON, L.; QUINN, J. F.; RABINOVICI, G. D.; ROBINSON, W. H.; SABBAGH, M. N.; SO, Y. T.; SPARKS, D. L.; TABATON, M.; TINKLENBERG, J.; YESAVAGE, J. A.; TIBSHIRANI, R.; WYSS-CORAY, T. Classification and prediction of clinical Alzheimer's diagnosis based on plasma signaling proteins. **Nature Medicine**, v. 13, n. 11, p. 1359–1362, 2007.

RENTZOS, M.; NIKOLAOU, C.; ANDREADOU, E.; PARASKEVAS, G. P.; ROMBOS, A.; ZOGA, M.; TSOUTSOU, A.; BOUFIDOU, F.; KAPAKI, E.; VASSILOPOULOS, D. Circulating interleukin-10 and interleukin-12 in Parkinson's disease. **Acta Neurologica Scandinavica**, v. 119, n. 5, p. 332–337, 2009.

REYMAN, M.; VERRIJN STUART, A. A.; van SUMMEREN, M.; RAKHSHANDEHROO, M.; NUBOER, R.; DE BOER, F. K.; van DEN HAM, H. J.; KALKHOVEN, E.; PRAKKEN, B.; SCHIPPER, H. S. Vitamin D deficiency in childhood obesity is associated with high levels of circulating inflammatory mediators, and low insulin sensitivity. **International Journal of Obesity**, v. 38, n. 1, p. 46–52, 2014.

RIBERTO M.; MIYAZAKI, M. H.; JUCA, S. S. H.; SAKAMOTO, H.; PINTO, P. P. N.; BATTISTELLA, L. R. Validation of the Brazilian version of functional independence measure. **Acta Fisiatrica**, v. 11, n. 2, p.72–76, 2004.

RICCI, N. A.; KUBOTA, M. T.; CORDEIRO, R. C. Agreement between observations on the functional capacity of home care elderly patients. **Revista de Saúde Pública**, v. 39, n. 4, p. 655–662, 2005.

RODEN, D. F.; ALTMAN, K. W. Causes of dysphagia among different age groups: A systematic review of the literature. **Otolaryngologic Clinics of North America**, v. 46, n. 6, p. 965–987, 2013.

ROFES, L.; ARREOLA, V.; ALMIRALL, J.; CABRÉ, M.; CAMPINS, L.; GARCÍA-PERIS, P.; SPEYER, R.; CLAVÉ, P. Diagnosis and management of oropharyngeal dysphagia and its nutritional and respiratory complications in the elderly. **Gastroenterology Research and Practice**, v. 2011, n. 2, p. 1–13, 2011.

ROFFE-VAZQUEZ, D. N.; HUERTA-DELGADO, A. S.; CASTILLO, E. C.; VILLARREAL-CALDERÓN, J. R.; GONZALEZ-GIL, A. M.; ENRIQUEZ, C.; GARCIA-RIVAS, G.; ELIZONDO-MONTEMAYOR, L. Correlation of vitamin D with inflammatory cytokines, atherosclerotic parameters, and lifestyle factors in the setting of heart failure: A 12-Month Follow-Up Study. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 22, p. 5811, 2019.

ROMANO, J.; KROMREY, J. D.; CORAGGIO, J.; SKOWRONEK, J.; DEVINE, L. Exploring methods for evaluating group differences on the NSSE and other surveys: Are the

t-Test and Cohen's D indices the most appropriate choices? In: **Annual Meeting of the Southern Association of Institutional Research**, 2006, Arlington, VA USA. Virginia, USA, 2006. Disponível em:

<http://www.coedu.usf.edu/main/departments/me/documents/MethodsforEvaluatingGroup>

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

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

ROSLER, A.; PFEIL, S.; LESSMANN, H.; HÖDER, J.; BEFAHR, A.; VON RENTELNKRUSE, W. Dysphagia in dementia: Influence of dementia severity and food texture on the prevalence of aspiration and latency to swallow in hospitalized geriatric patients. **Journal of the American Medical Directors Association**, v. 16, n. 8, p. 697–701, 2015.

ROTA, E.; BELLONE, G.; ROCCA, P.; BERGAMASCO, B.; EMANUELLI, G.; FERRERO, P. Increased intrathecal TGF-beta1, but not IL-12, IFN-gamma and IL-10 levels in Alzheimer's disease patients. **Neurological Sciences: Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology**, v. 27, n. 1, p. 33–39, 2006.

RUBIN, L. P.; ROSS, A. C.; STEPHENSEN, C. B.; BOHN, T.; TANUMIHARDJO, S. A. Metabolic effects of inflammation on vitamin A and carotenoids in humans and animal models. **Advances in Nutrition**, v. 8, n. 2, p. 197–212, 2017.

SAITO, T.; HAYASHI, K.; NAKAZAWA, H.; YAGIHASHI, F.; OIKAWA, L. O.; OTA, T. A significant association of malnutrition with dysphagia in acute patients. **Dysphagia**, v. 33, n. 2, p. 258–265, 2018.

SALMINEN, M.; SAARISTO, P.; SALONOJA, M.; VAAPIO, S.; VAHLBERG, T.; LAMBERG-ALLARDT, C.; AARNIO, P.; KIVELÄ, S. L. Vitamin D status and physical function in older Finnish people: A one-year follow-up study. **Archives of Gerontology and Geriatrics**, v. 61, n. 3, p. 419–424, 2015.

SÁNCHEZ-MUÑOZ, F.; GARCÍA-MACEDO, R.; ALARCÓN-AGUILAR, F.; CRUZ, M. Adipocinas, tejido adiposo y su relación con células del sistema inmune [Adipocitokines, adipose tissue and its relationship with immune system cells]. **Gaceta Medica de Mexico**, v. 141, n. 6, p. 505–512, 2005.

SASEGBON, A.; HAMDY, S. The anatomy and physiology of normal and abnormal swallowing in oropharyngeal dysphagia. **Neurogastroenterology and Motility**, v. 29, n. 11, p. 1–15, 2017.

SASSI, F.; TAMONE, C.; D'AMELIO, P. Vitamin D: Nutrient, hormone, and immunomodulator. **Nutrients**, v. 10, n. 11, p. 1656, 2018.

SCHLÖGL, M.; HOLICK, M. F. Vitamin D and neurocognitive function. **Clinical Interventions in Aging**, v. 9, p. 559–568, 2014.

- SERRA-PRAT, M.; PALOMERA, M.; GOMEZ, C.; SAR-SHALOM, D.; SAIZ, A.; MONTOYA, J. G.; NAVAJAS, M.; PALOMERA, E.; CLAVÉ, P. Oropharyngeal dysphagia as a risk factor for malnutrition and lower respiratory tract infection in independently living older persons: A population-based prospective study. **Age and Ageing**, v. 41, n. 3, p. 376–381, 2012.
- SHEARD, J. M.; ASH, S.; MELLICK, G. D.; SILBURN, P. A.; KERR, G. K. Malnutrition in a sample of community-dwelling people with Parkinson's Disease. **PLoS ONE**, v. 8, n. 1, p. e53290, 2013.
- SHEN, L.; JI, H. Associations between vitamin D status, supplementation, outdoor work and risk of Parkinson's disease: A meta-analysis assessment. **Nutrients**, v. 7, n. 6, p. 4817–4827, 2015.
- SKAABY, T.; HUSEMOEN, L. L.; THUESEN, B. H.; PISINGER, C.; HANNEMANN, A.; JØRGENSEN, T.; LINNEBERG, A. Longitudinal associations between lifestyle and vitamin D: A general population study with repeated vitamin D measurements. **Endocrine**, v. 51, n. 2, p. 342–350, 2016.
- SOARES, H. D.; POTTER, W. Z.; PICKERING, E.; KUHN, M.; IMMERMANN, F. W.; SHERA, D. M.; FERM, M.; DEAN, R. A.; SIMON, A. J.; SWENSON, F.; SIUCIAK, J. A.; KAPLOW, J.; THAMBISSETTY, M.; ZAGOURAS, P.; KOROSHETZ, W. J.; WAN, H. I.; TROJANOWSKI, J. Q.; SHAW, L. M. Plasma biomarkers associated with the apolipoprotein E genotype and Alzheimer's disease. **Archives of Neurology**, v. 69, n. 10, p. 1310–1317, 2012.
- SPEEDING, S.; VANLINT, S.; MORRIS, H.; SCRAGG, R. Does vitamin D sufficiency equate to a single serum 25-Hydroxyvitamin D level or are different levels required for non-skeletal diseases? **Nutrients**, v. 5, n. 12, p. 5127–5139, 2013.
- STEELE, C. M.; BAILEY, G. L.; POLACCO, R. E.; HORI, S. F.; MOLFENTER, S. M.; OSHALLA, M.; YEATES, E. M. Outcomes of tongue-pressure strength and accuracy training for dysphagia following acquired brain injury. **International Journal of Speech-Language Pathology**, v. 15, n. 5, p. 492–502, 2013.
- STEPHENSON, C. B. Vitamin A, infection, and immune function. **Annual Review of Nutrition**, v. 21, p. 167–192, 2001.
- SURA, L.; MADHAVAN, A.; CARNABY, G.; CRARY, M. A. Dysphagia in the elderly: Management and nutritional considerations. **Clinical Interventions in Aging**, v. 7, n. 2, p. 287–298, 2012.
- SWARDFAGER, W.; LANCTÔT, K.; ROTHENBURG, L.; WONG, A.; CAPPELL, J.; HERRMANN, N. A meta-analysis of cytokines in Alzheimer's disease. **Biological Psychiatry**, v. 68, n. 10, p. 930–941, 2010.
- TACO Tabela Brasileira de Composição de Alimentos - Núcleo de Estudos e Pesquisas em Alimentação - NEPA - UNICAMP, 4. ed, rev. e ampl. Campinas: NEPA– UNICAMP; 2011. p. 161.

TAKAGI, D.; HIRANO, H.; WATANABE, Y.; EDAHIRO, A.; OHARA, Y.; YOSHIDA, H.; KIM, H.; MURAKAMI, K.; HIRONAKA, S. Relationship between skeletal muscle mass and swallowing function in patients with Alzheimer's disease. **Geriatrics and Gerontology International**, v. 17, n. 3, p. 402–409, 2017.

TAOOKA, Y.; OHE, M.; CHEN, L.; SUTANI, A.; HIGASHI, Y.; ISOBE, T. Increased expression levels of integrin  $\alpha 9\beta 1$  and CD11b on circulating neutrophils and elevated serum IL-17A in elderly aspiration pneumonia. **Respiration**, v. 86, n. 5, p. 367–375, 2013.

TER BORG, S.; VERLAAN, S.; HEMSWORTH, J.; MIJNARENDS, D. M.; SCHOLS, J. M.; LUIKING, Y. C.; DE GROOT, L. C. Micronutrient intakes and potential inadequacies of community-dwelling older adults: A systematic review. **British Journal of Nutrition**, v. 113, n. 8, p. 1195–1206, 2015.

TERAMOTO, S.; FUKUCHI, Y.; SASAKI, H.; SATO, K.; SEKIZAWA, K.; MATSUSE T. High incidence of aspiration pneumonia in community- and hospital-acquired pneumonia in hospitalized patients: A multicenter, prospective study in Japan. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 56, n. 3, p. 577–579, 2008.

THEODORATOU, E.; TZOULAKI, I.; ZGAGA, L.; IOANNIDIS, J. P. A. Vitamin D and multiple health outcomes: Umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies and randomised trials. **British Medical Journal**, v. 348, p. 1–19, 2014.

THURNHAM, D. I. Interactions between nutrition and immune function: Using inflammation biomarkers to interpret micronutrient status. **Proceedings of the Nutrition Society**, v. 73, n. 01, p. 1–8, 2014.

TIBA C. Atlas solarimétrico do Brasil: Banco de dados solarimétrico. Brasil: Universitária da UFPE; p. 111, 2000.

TUPPO, E. E.; ARIAS, H. R. The role of inflammation in Alzheimer's disease. **The International Journal of Biochemistry & Cell Biology**, v. 37, n. 2, p. 289–305, 2005.

TURETSKY, A.; GODDEAU, R. P.; HENNINGER, N. Low serum vitamin D is independently associated with larger lesion volumes after ischemic stroke. **Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases**, v. 24, n. 7, p. 1555–1563, 2015.

van der MAAREL-WIERINK, C. D.; VANOBBERGEN, J. D.; BRONKHORST, E. M.; SCHOLS, J. M.; DE BAAT, C. Meta-analysis of dysphagia and aspiration pneumonia in frail elders. **Journal of Dental Research**, v. 90, n. 12, p. 1398–1404, 2011.

WANG, M. D.; LITTLE, J.; GOMES, J.; CASHMAN, N. R.; KREWSKI, D. Identification of risk factors associated with onset and progression of amyotrophic lateral sclerosis using systematic review and meta-analysis. **NeuroToxicology**, v. 61, p. 101–130, 2017.

WESTERGREN, A.; KARLSSON, S.; ANDERSSON, P.; OHLSSON, O.; HALLBERG, I. R. Eating difficulties, need for assisted eating, nutritional status and pressure ulcers in patients admitted for stroke rehabilitation. **Journal of Clinical Nursing**, v. 10, n. 2, p. 257–269, 2001.

WILKINS, C. H.; SHELINE, Y. I.; ROE, C. M.; BIRGE, S. J.; MORRIS, J. C. Vitamin D

deficiency is associated with low mood and worse cognitive performance in older adults. **American Journal of Geriatric Psychiatry**, v. 14, n. 12, p. 1032–1040, 2006.

WILLETT, W. C.; HOWE, G. R.; KUSHI, L. H. Adjustment for total energy intake in epidemiologic studies. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 65, n. 4, p. 1220S–1231S, 1997.

WILLIAMS, K.; DOOLEY, N.; ULVESTAD, E.; BECHER, B.; ANTEL, J. P. IL-10 production by adult human derived microglial cells. **Neurochemistry International**, v. 29, n. 1, p. 55–64, 1996.

WINTERGERST, E. S.; MAGGINI, S.; HORNIG, D. H. Contribution of selected vitamins and trace elements to immune function. **Annals of Nutrition and Metabolism**, v. 51, n. 4, p. 301–323, 2007.

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

WHO World Health Organization. **BMI classification**. Geneva: WHO, 2006. Disponível em: [http://apps.who.int/bmi/index.jsp?intro\\_3html](http://apps.who.int/bmi/index.jsp?intro_3html). Acesso em março de 2018.

WHO Expert Committee on Physical Status: The Use and Interpretation of Anthropometry (1993: Geneva, Switzerland) & World Health Organization. (1995). Physical status: the use of and interpretation of anthropometry, report of a WHO expert committee. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/37003>. Relation WHO Technical Report Series; 854.

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. **Journal of Human Nutrition and Dietetics**, v. 18, n. 3, p. 213–219, 2005.

XU, X.; SHAO, B.; WANG, R.; ZHOU, S.; TANG, Z.; LU, W.; XIONG, S. Role of interleukin-17 in defense against *Pseudomonas aeruginosa* infection in lungs. **International Journal of Clinical and Experimental Medicine**, v. 7, n. 4, p. 809–816, 2014.

YALBUZDAG, S. A.; SARIFAKIOGLU, B.; AFSAR, S. I.; CELIK, C.; CAN, A.; YEGIN, T.; SENTURK, B.; GUZELANT, A. Y. Is 25(OH)D associated with cognitive impairment and functional improvement in stroke? A retrospective clinical study. **Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases**, v. 24, n. 7, p. 1479–1486, 2015.

YEATES, E. M.; MOLFENTER, S. M.; STEELE, C. M. Improvements in tongue strength and pressure-generation precision following a tongue-pressure training protocol in older individuals with dysphagia: Three case reports. **Clinical Interventions in Aging**, v. 3, n. 4, p. 735–747, 2008.

YI, Y. G.; OH, B. M.; SEO, H.G.; SHIN, H. I.; BANG, M. S. Dysphagia-related quality of life in adults with cerebral palsy on full oral diet without enteral nutrition. **Dysphagia**, v. 34,

n. 2, p. 201–209, 2019.

YOSHIDA, M.; KIKUTANI, T.; TSUGA, K.; UTANOHARA, Y.; HAYASHI, R.; AKAGAWA, Y. Decreased tongue pressure reflects symptom of dysphagia. **Dysphagia**, v. 21, n. 1, p. 61–65, 2006.

YOUMANS, S. R.; STIERWALT, J. A. G. Measures of tongue function related to normal swallowing. **Dysphagia**, v. 21, n. 2, p. 102–111, 2006.

YOUMANS, S. R.; YOUMANS, G. L.; STIERWALT, J. A. G. Differences in tongue strength across age and gender: Is there a diminished strength reserve? **Dysphagia**, v. 24, n. 1, p. 57–65, 2009.

ZHANG, R.; LI, B.; GAO, X.; TIAN, R.; PAN, Y.; JIANG, Y.; GU, H.; WANG, Y.; WANG, Y.; LIU, G. Serum 25-hydroxyVitamin D and the risk of cardiovascular disease: Dose-response meta-analysis of prospective studies. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 105, n. 4, p. 810–819, 2017.

ZHAO, Y.; SUN, Y.; HF, J.; SHEN, L. Vitamin D levels in Alzheimer's and Parkinson's diseases: A meta-analysis. **Nutrition**, v. 29, n. 6, p. 828–832, 2013.

## APÊNDICES

### APÊNDICE A - Termo de consentimento livre e esclarecido

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

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

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

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

#### FINALIDADE DO ESTUDO:

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

#### PROCEDIMENTOS:

Inicialmente será verificado o peso, utilizando-se de uma balança, e a altura será mediada com uma régua (estadiômetro). A seguir, a quantidade de gordura corporal, será obtida por meio da mesma balança que verificou o peso. Além disso, será monitorado através de Raio X, a quantidade de músculos do corpo. Este procedimento oferece risco aos envolvidos, devido a exposição a radiação, no

entanto por um período curto (5 a 10 minutos) e de baixa intensidade.

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

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

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

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

## PARTICIPAÇÃO

A participação neste estudo não implicará em qualquer modificação no tratamento médico. Em qualquer momento o senhor (a) poderá desistir de participar, sem qualquer prejuízo. Poderá entrar em contato com as pesquisadoras: Diane pelo telefone (48-88343012), Suellen (48-99945438), Alice Freitas da Silva (48-998352739) e Gabriela Cristófoli Barni (48-991946243). Seus dados serão confidenciais, não haverá identificação das pessoas participantes. Os custos com a participação na pesquisa e eventuais danos decorrentes das avaliações serão de responsabilidade das pesquisadoras. Esta pesquisa passou pela aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina, situado na Biblioteca Universitária Central - Setor de Periódicos (térreo) telefone de contato (48) 3721-9206.



### DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO

Eu, \_\_\_\_\_, portador do RG: \_\_\_\_\_, abaixo assinado, concordo em participar da pesquisa acima descrita.

Fui devidamente esclarecido pelas pesquisadoras Diane de Lima Oliveira e Suellen Guesser Homem sobre a pesquisa e os procedimentos nela envolvidos. Foi-me garantido que posso retirar meu consentimento, sem que isto acarrete em qualquer prejuízo.

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

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

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

### DECLARAÇÃO DE ASSENTIMENTO DE PARTICIPAÇÃO DO SUJEITO

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

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

\_\_\_\_\_  
Assinatura do participante/ responsável

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

Telefone para contato: \_\_\_\_\_

### DECLARAÇÃO DO PESQUISADOR RESPONSÁVEL

Eu, Diane de Lima Oliveira, portadora do CPF: 948.213.300-59, residente na cidade de Florianópolis –SC, e eu Gabriela Cristofoli Barni, portadora do CPF: 950.833.080-53 residente na cidade de Florianópolis, nos comprometemos em ressarcir/ indenizar qualquer dano causado ao participante decorrente da pesquisa mencionada neste documento.

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

Assinatura das pesquisadoras: \_\_\_\_\_

## APÊNDICE B - Protocolo de coleta de dados clínicos

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

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

### Protocolo de coleta de dados

**Identificação:** Registro: \_\_\_\_\_ Nome: \_\_\_\_\_

Sexo: \_\_\_\_\_ Data de Nascimento: \_\_\_\_\_ Data do Exame: \_\_\_\_\_

Data da coleta: \_\_\_\_\_

Idade: \_\_\_\_\_ Raça: \_\_\_\_\_ Paciente internado ( ) ambatório ( )

**Dados clínicos:** Encaminhamento (clínica): \_\_\_\_\_

Diagnóstico de encaminhamento do exame: \_\_\_\_\_

Tempo de diagnóstico: \_\_\_\_\_

### **Comorbidades associadas:**

Hipertensão arterial sistêmica ( ) Diabete *mellitus* ( ) Dislipidemia ( ) Infecção urinária ( ) Doenças Cardiovasculares ( ) Pneumonia ( )

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

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

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

### **Avaliação Nutricional**

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

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

### **Avaliação dos marcadores inflamatórios:**

IL-17: \_\_\_\_\_ pg/mL – IL-10: \_\_\_\_\_ pg/mL - TGF-β: \_\_\_\_\_ pg/mL – IFN-γ: \_\_\_\_\_ pg/mL

Vitamina D: \_\_\_\_\_ ng/mL. Vitamina E: \_\_\_\_\_ μM/L. β-Caroteno: \_\_\_\_\_ μM/L

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

## APÊNDICE C – ARTIGO PUBLICADO

## ARTICLE IN PRESS

Clinical Nutrition ESPEN xxx (xxxx) xxx



Contents lists available at ScienceDirect

Clinical Nutrition ESPEN

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

## Original article

## The relationship of serum 25-hydroxyvitamin D concentration with clinical variables in patients with oropharyngeal dysphagia

Gabriela Cristofoli Barni <sup>a</sup>, Emilia Addison Machado Moreira <sup>a, \*</sup>, Alice Freitas da Silva <sup>a</sup>, Vilma Simões Pereira Panza <sup>a</sup>, Diane de Lima Oliveira <sup>a</sup>, Yara Maria Franco Moreno <sup>b</sup>, Ana Maria Furkim <sup>c</sup><sup>a</sup> Postgraduate Program in Nutrition, Federal University of Santa Catarina, Brazil<sup>b</sup> Department of Nutrition, Postgraduate Program in Nutrition, Federal University of Santa Catarina, Brazil<sup>c</sup> Speech Language Pathology and Audiology Program, Federal University of Santa Catarina, Brazil

## ARTICLE INFO

Article history:  
Received 15 October 2019  
Accepted 9 April 2020

Keywords:  
Vitamin D  
Oropharyngeal dysphagia  
Functional independence measure

## SUMMARY

**Background & aims:** The relationship between vitamin D and oropharyngeal dysphagia (OD) is still poorly understood. The aim of this study was to evaluate 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] concentration in patients with OD and to verify its association to nutritional status, functional independence measure (FIM), time of clinical signs (TCS) and OD severity. This is a cross-sectional study conducted with outpatients. Body mass index (BMI), FIM, TCS, causes of OD, comorbidities, penetration-aspiration scale (PAS) and severity scale were evaluated.

**Methods:** A multiple linear regression and effect size were performed to evaluate the association between serum 25(OH)D concentration and independent variables.

**Results:** Forty-eight participants were included, with a mean age of  $60.1 \pm 15.3$  years. The mean of the 25(OH)D concentration was  $26.30 \pm 12.0$  ng/mL. The prevalence of hypovitaminosis D ( $<30$  ng/mL) was 73%. In the multiple linear regression analysis (adjusted for sex, age, BMI, dietary intake and solar radiation), 25(OH)D concentration was significantly related with the TCS ( $p = 0.01$ ,  $\beta = -0.48$ ). Patients with hypovitaminosis D had a moderate effect ( $p = 0.08$ ,  $\beta = -0.36$ ) for a lower FIM score.

**Conclusions:** These findings indicate that serum 25(OH)D concentration may be related to the TCS and the functional capacity of patients with OD.

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

## 1. Introduction

Vitamin D is a fat-soluble vitamin that exists as ergocalciferol (vitamin D<sub>2</sub>) and cholecalciferol (vitamin D<sub>3</sub>). Both forms of vitamin D can be obtained through dietary intake and supplementation.

Abbreviations: OD, Oropharyngeal Dysphagia; FIM, Functional Independence Measure; TCS, Time of Clinical Signs; BMI, Body Mass Index; PAS, Penetration-aspiration Scale; VFS, videofluoroscopy; DM, Diabetes Mellitus; FFG, Food Frequency Questionnaire.

\* Corresponding author. Programa de Pós-graduação em Nutrição, Universidade Federal de Santa Catarina, Campus Universidade, Trindade, s/n, Florianópolis, Santa Catarina, 88.040-970, Brazil. Fax: +55 48 37219542.

E-mail addresses: [gabricha.mil@hotmail.com](mailto:gabricha.mil@hotmail.com) (G.C. Barni), [emilia.zmoreira@ufsc.br](mailto:emilia.zmoreira@ufsc.br) (E.A.M. Moreira), [alicefmitadasilva@gmail.com](mailto:alicefmitadasilva@gmail.com) (A.F. da Silva), [gfiorini@ufsc.br](mailto:gfiorini@ufsc.br) (V.S.P. Panza), [dianefg@hotmail.com](mailto:dianefg@hotmail.com) (D. de Lima Oliveira), [yara.moreira@ufsc.br](mailto:yara.moreira@ufsc.br) (Y.M.F. Moreno), [ana.furkim@ufsc.br](mailto:ana.furkim@ufsc.br) (A.M. Furkim).

<https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2020.04.006>

2405-4577/© 2020 European Society for Clinical Nutrition and Metabolism. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

The main source of vitamin D<sub>3</sub> is the production in the skin with the involvement of solar radiation. Vitamin D is hydroxylated to 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] in the liver and then in the biologically active form, 1,25-dihydroxyvitamin D [1,25(OH)<sub>2</sub>D] in the kidneys [1].

Several pleiotropic actions of vitamin D have been elucidated, as well as the biological effects of its deficiency, not strictly related to skeletal outcomes. Evidence shows that vitamin D contributes both to muscle health [2] and strength [3–5]. Furthermore, low 25(OH)D concentrations are associated with higher risk of incident disability, likely through its association with poor physical performance [6,7]. Further evidence has shown the minimum serum 25(OH)D concentrations required to trigger extra-skeletal effects. Most of the studies evaluated have shown that optimal 25(OH)D concentrations needed for human well-being are at least 30 ng/mL, not 20 ng/mL [8]. Also, there is evidence of neuroprotective

Please cite this article as: Barni GC et al., The relationship of serum 25-hydroxyvitamin D concentration with clinical variables in patients with oropharyngeal dysphagia, Clinical Nutrition ESPEN, <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2020.04.006>

## ANEXOS

## ANEXO A - Aprovação do Comitê de Ética em Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina (continua).

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
SANTA CATARINA - UFSC



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

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

**Pesquisador:** Emília Addison Machado Moreira

**Área Temática:**

**Versão:** 5

**CAAE:** 24862813.8.0000.0121

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

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 1.227.825

**Apresentação do Projeto:**

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

**Objetivo da Pesquisa:**

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

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

## ANEXO A - Aprovação do Comitê de Ética em Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina (continua).

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
SANTA CATARINA - UFSC



Continuação do Parecer: 1.227.825

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

### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

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

### **Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Sem considerações adicionais.

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

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

### **Recomendações:**

Sem recomendações adicionais.

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

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

### **Considerações Finais a critério do CEP:**

### **Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

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

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

## ANEXO A - Aprovação do Comitê de Ética em Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina (continua).

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
SANTA CATARINA - UFSC



Continuação do Parecer: 1.227.825

Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_248628.pdf	20/11/2013 10:19:39		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE Renviado 26 Dezembro.docx	26/12/2013 17:06:13		Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_248628.pdf	26/12/2013 17:06:57		Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_407167_E1.pdf	08/10/2014 09:11:19		Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	adendo comite Diane.pdf	10/11/2014 16:48:48		Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_407167_E1.pdf	10/11/2014 16:56:25		Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	resposta ao adendo comitê de ética.pdf	11/12/2014 12:19:22		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto CEP SH Diane 11 de dezembro.pdf	11/12/2014 14:12:24		Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_407167_E1.pdf	11/12/2014 14:13:16		Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	sobre_adendo_feve.pdf	01/09/2015 16:20:38	Diane de Lima Oliveira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCL EDiane_Suellen.pdf	01/09/2015 16:23:17	Diane de Lima Oliveira	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_567947_E2.pdf	01/09/2015 16:26:44		Aceito

### Situação do Parecer:

Aprovado

### Necessita Apreciação da CONEP:

Não

FLORIANOPOLIS, 14 de Setembro de 2015

Assinado por:  
Washington Portela de Souza  
(Coordenador)

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

## ANEXO A - Aprovação do Comitê de Ética em Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina (continua).

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
SANTA CATARINA - UFSC



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DA EMENDA

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

**Pesquisador:** Emilia Addison Machado Moreira

**Área Temática:**

**Versão:** 8

**CAAE:** 24862813.8.0000.0121

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

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.811.209

#### Apresentação do Projeto:

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

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

#### Objetivo da Pesquisa:

V. parecer nro. 1.227.825.

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

V. parecer nro. 1.227.825.

#### Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

V. parecer nro. 1.227.825.

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

V. parecer nro. 1.227.825.

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

## ANEXO A - Aprovação do Comitê de Ética em Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina (continua).

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
SANTA CATARINA - UFSC



Continuação do Parecer: 1.811.209

### Recomendações:

V. parecer nro. 1.227.825.

### Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Todas as solicitações são pertinentes e adequadamente justificadas. O novo TCLE apresentado está muito claro e informativo, e essencialmente contempla todas as exigências da resolução 488/12.

### Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_783240 E3.pdf	20/10/2016 13:37:03		Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	Adendo_2016.pdf	11/10/2016 16:08:47	Diane de Lima Oliveira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_Diane.pdf	07/10/2016 23:48:50	Diane de Lima Oliveira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_2016.pdf	07/10/2016 23:14:27	Diane de Lima Oliveira	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaração Aceite HU Diane.pdf	19/11/2013 14:53:59		Aceito
Folha de Rosto	Folha de rosto Diane.pdf	19/11/2013 14:53:47		Aceito

### Situação do Parecer:

Aprovado

### Necessita Apreciação da CONEP:

Não

FLORIANOPOLIS, 07 de Novembro de 2016

Assinado por:  
**Washington Portela de Souza**  
(Coordenador)

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



## ANEXO A - Aprovação do Comitê de Ética em Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina (continua).

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
SANTA CATARINA - UFSC



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DA EMENDA

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

**Pesquisador:** Emilia Addison Machado Moreira

**Área Temática:**

**Versão:** 7

**CAAE:** 24862813.8.0000.0121

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

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 2.513.712

#### Apresentação do Projeto:

Trata a presente emenda de solicitação de inclusão pesquisador a professora do programa de pós-graduação em Nutrição Débora Kurrle Rieger Venske e a descrição, nos objetivos, das determinações das citocinas Interferon-gama (IFN-) e a interleucina-17 (IL-17), que já estavam devidamente relacionadas no projeto inicial.

#### Objetivo da Pesquisa:

V. parecer nro. 1.227.825.

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

V. parecer nro. 1.227.825.

#### Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

V. parecer nro. 1.227.825.

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

V. parecer nro. 1.227.825.

#### Recomendações:

V. parecer nro. 1.227.825.

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

As solicitações são pertinentes e adequadamente justificadas.

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

## ANEXO A - Aprovação do Comitê de Ética em Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina (conclui).

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
SANTA CATARINA - UFSC



Continuação do Parecer: 2.513.712

### Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1074658_E4.pdf	08/02/2018 12:47:20		Aceito
Outros	Adendo_Oficio_08_02_2018_Debora.pdf	08/02/2018 12:44:51	Emilia Addison Machado Moreira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Adendo_08_02_2018.pdf	08/02/2018 12:44:27	Emilia Addison Machado Moreira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_08_02_2018_final.pdf	08/02/2018 12:42:05	Emilia Addison Machado Moreira	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaração Aceite HU Diane.pdf	19/11/2013 14:53:59		Aceito
Folha de Rosto	Folha de rosto Diane.pdf	19/11/2013 14:53:47		Aceito

### Situação do Parecer:

Aprovado

### Necessita Apreciação da CONEP:

Não

FLORIANOPOLIS, 26 de Fevereiro de 2018

---

Assinado por:  
Ylmar Correa Neto  
(Coordenador)

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

## ANEXO B - Questionário de Frequência Alimentar

Do <MÊS> do ano passado até agora, quantas vezes por dia ou por semana ou por mês ou por ano você comeu os alimentos que eu vou citar?																		
Alimentos	Quantas vezes										Unidade de tempo				Quantidade			
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Outro	D	S		M	A	Meses/Ano
Cacetinho/Bisnaguinha																		( ) UP ( ) UG
Sanduíche de presunto e queijo/ Torrada																		( ) Unidade
Pão (sanduíche/forma/leite/caseiro/ manteiga/batata)																		( ) Fatia
Pão (integral/centeio/trigo/aveia)																		( ) Fatia
Pão light																		( ) Fatia
Sanduíche natural																		( ) Unidade
Cuca/Pão doce																		( ) FP ( ) FM ( ) FG
Bolo																		( ) FP ( ) FM ( ) FG
Pão de queijo																		( ) UP ( ) UM ( ) UG
Bolacha (doce/recheada)																		( ) Unidade ( ) Pacote
Bolacha salgada																		( ) Unidade ( ) Pacote
Sucrilhos																		( ) 1/2 PS ( ) PS ( ) XP ( ) XM ( ) XG
Aveia/Germe de trigo/Granola																		( ) CSopa
Barra de cereal																		( ) Unidade
Nescau, Toddy ou outros																		( ) CChá ( ) CSopa
Milk shakes/Batida																		( ) CP ( ) CM ( ) CG
Leite integral																		( ) CP ( ) CM ( ) CG
Leite desnatado																		( ) CP ( ) CM ( ) CG
Leite semi-desnatado																		( ) CP ( ) CM ( ) CG
Leite de soja																		( ) CP ( ) CM ( ) CG
Iogurte integral																		( ) Pote ( ) GP ( ) GG
Iogurte (desnatado/light)																		( ) Pote ( ) GP ( ) GG
Requeijão normal/Káshimier																		( ) Ponta de faca ( ) CChá
Requeijão light																		( ) Ponta de faca ( ) CChá
Queijo (mussarela/lanche/colonial/ provolone)																		( ) FP ( ) FM ( ) FG
Queijo (branco/minas/ricota)																		( ) FP ( ) FM ( ) FG
Creme de leite/Nata																		( ) CChá ( ) CSopa
Leite condensado																		( ) CChá ( ) CSopa
Manteiga/Margarina normal																		( ) Ponta de faca ( ) CChá
Margarina light																		( ) Ponta de faca ( ) CChá
Maionese normal																		( ) Ponta de faca ( ) CChá
Maionese light																		( ) Ponta de faca ( ) CChá
Mortadela/Salame/Murcilha/Presunto gordo																		( ) FP ( ) FM ( ) FG
Presunto magro/Peito de peru/ Chester																		( ) FP ( ) FM ( ) FG
Mel/Geléia/Chimia/Uvada/Goiabada/ Figada/Pessegada/Marmelada																		( ) Ponta de faca ( ) CChá
Geléia diet/Chimia diet																		( ) CChá ( ) CSopa
Salada de frutas																		( ) CP ( ) CM ( ) CG ( ) Pote

(continua)

Do <MÊS> do ano passado até agora, quantas vezes por dia ou por semana ou por mês ou por ano você comeu os alimentos que eu vou citar?																		
Alimentos	Quantas vezes											Unidade de tempo				Quantidade		
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Outro	D	S	M		A	Meses/Ano
Abacate																		( ) UP ( ) UG
Abacaxi																		( ) FP ( ) FG
Banana																		( ) UP ( ) UM ( ) UG
Caqui																		( ) UP ( ) UG
Laranja/Bergamota																		( ) UP ( ) UG
Maçã/Pêra																		( ) UP ( ) UG
Mamão/Papaia																		( ) Folia ( ) Unidade
Melancia																		( ) FP ( ) FM ( ) FG
Melão																		( ) FP ( ) FM ( ) FG
Morango																		( ) UP ( ) UG
Pêssego/Ameixa																		( ) UP ( ) UG
Uva																		( ) CaP ( ) CaM ( ) CaG
Suco de laranja																		( ) CP ( ) CM ( ) CG
Suco de frutas natural																		( ) CP ( ) CM ( ) CG
Sucos artificiais adoçados																		( ) CP ( ) CM ( ) CG
Arroz branco																		( ) CSopa
Arroz integral																		( ) CSopa
Feijão/Lentilha																		( ) CoP ( ) CoM ( ) CoG
Grão de bico																		( ) CoP ( ) CoM ( ) CoG
Canjica																		( ) CoP ( ) CoM ( ) CoG
Salada de batata ou maionese																		( ) CSopa
Batata cozida																		( ) UP ( ) UM ( ) UG
Nhoque																		( ) CSopa ( ) Pegador
Batata frita																		( ) Pegador ( ) Porção
Aipim cozido																		( ) PP ( ) PM ( ) PG
Aipim frito/Polenta frita																		( ) PP ( ) PM ( ) PG
Polenta (cozida/assada)																		( ) CSopa ( ) PP ( ) PM ( ) PG
Bolinho de arroz ou batata																		( ) Unidade
Macarrão/Massas																		( ) Pegador ( ) CSopa
Panqueca/Canelone/Rondele																		( ) Unidade
Lasanha																		( ) PP ( ) PM ( ) PG
Abóbora/Moranga																		( ) CSopa
Abobrinha/Chuchu																		( ) CSopa
Agrião/Alface/Chicória/Radiche/Rúcula																		( ) Pires ( ) Folhas
Salada misturada																		( ) CSopa ( ) Pires
Beterraba (crua/cozida)																		( ) CSopa
Brócolis/Couve/Espinafre																		( ) CSopa ( ) Ramo
Cebola (crua/assada)																		( ) CSopa
Cenoura (crua/cozida)																		( ) CSopa
Couve-flor																		( ) CSopa ( ) Ramo
Milho verde																		( ) EspigaP ( ) EspigaM
Milho enlatado																		( ) CSopa
Repolho																		( ) CSopa
Vagem																		( ) CSopa

(continua)

Do <MÊS> do ano passado até agora, quantas vezes por dia ou por semana ou por mês ou por ano você comeu os alimentos que eu vou citar?																		
Alimentos	Quantas vezes											Unidade de tempo			Quantidade			
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Outro	D	S		M	A	Meses/Ano
Tomate cru																		( ) UP ( ) UM ( ) UG
Legumes variados																		( ) CSopa
Legumes empanados fritos																		( ) Ramo ( ) Rodela
Sopa de legumes ou de verduras																		( ) CoP ( ) CoM ( ) CoG
Sopa com arroz/massa/capeletti																		( ) CoP ( ) CoM ( ) CoG
Ovo/Omelete/Ovo mexido																		( ) Unidade ( ) CSopa
Cachorro-quente/Xis de carne ou frango																		( ) Unidade
Pastelão/Empadão/Quiche																		( ) PP ( ) PM ( ) PG
Pizza																		( ) FP ( ) FM ( ) FG
Pastel/Coxinha/Rissoles/Croquete (fritos)																		( ) UP ( ) UM ( ) UG
Guisado/Almôndega																		( ) CSopa ( ) Unidade
Churrasco																		( ) PP ( ) PM ( ) PG
Carne de gado																		( ) PP ( ) PM ( ) PG
Frango com pele																		( ) PP ( ) PM ( ) PG
Frango sem pele																		( ) PP ( ) PM ( ) PG
Carne de porco																		( ) PP ( ) PM ( ) PG
Carne de soja																		( ) CSopa
Bucho/Mondongo																		( ) CSopa ( ) Prato
Visceras (moela/figado)																		( ) Pedaco ( ) CSopa
Coraçãozinho																		( ) Unidade
Bacon/Toucinho																		Registrar só a frequência
Lingüiça/Salsichão																		( ) Unidade ( ) CSopa
Salsicha																		( ) UP ( ) UM ( ) UG
Peixe (fresco/congelado)																		( ) PP ( ) PM ( ) PG
Tofu																		( ) Fatia
Sushi																		( ) Unidade
Sashimi																		( ) Fatia
Sardinha/Atum (conserva)																		( ) Lata ( ) CSopa
Camarão																		( ) CSopa ( ) Unidade
Chocolate em barra/Bombom																		( ) UP ( ) UM ( ) UG
Brigadeiro/Negrinho/Doce com chocolate																		( ) Unidade
Pudim/Ambrosia/Doce de leite/Arroz doce/Flan																		( ) CSopa ( ) PP ( ) PM ( ) PG
Sorvete																		( ) CSopa ( ) Bola
Sorvete light																		( ) CSopa ( ) Bola
Tortas em geral																		( ) PP ( ) PM ( ) PG
Fruta em calda																		( ) PP ( ) PM ( ) PG
Café preto passado																		( ) XP ( ) XM ( ) XG
Café expresso																		( ) XP ( ) XM ( ) XG
Café solúvel																		( ) CChá
Café cappuccino																		( ) XP ( ) XM ( ) XG
Café sem cafeína																		( ) XP ( ) XM ( ) XG

(continua)

Do <MÊS> do ano passado até agora, quantas vezes por dia ou por semana ou por mês ou por ano você comeu os alimentos que eu vou citar?																		
Quanto meses do ano? Quantas <PORÇÕES> você comeu a cada vez?																		
Alimentos	Quantas vezes										Unidade de tempo				Quantidade			
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Outro	D	S		M	A	Meses/Ano
Chá																		( ) XP ( ) XM ( ) XG
Chimarrão																		( ) Cuiá ( ) Térmica
Água (fora café/chá)																		( ) CP ( ) CM ( ) CG
Refrigerante																		( ) CP ( ) CM ( ) CG
Refrigerante (diet/light)																		( ) CP ( ) CM ( ) CG
Açúcar																		( ) CChá ( ) CSopa
Adoçante (líquido/pó)																		( ) Gotas ( ) Sachês
Amendoim/Nozes/Castanha-do-Pará/ Castanha de caju																		( ) Punhado ( ) Unidade
Uva passa																		( ) CSopa
Guloseimas/Paçoquinha/ Rapadurinha/Marie-mole/ Merengueinho/Puxa-puxa																		( ) Unidade
Bala/Chiclete																		( ) Unidade
Pipoca																		( ) SaP ( ) SaM ( ) SaG
Chips/Fandangos/Milhopã																		( ) SaP ( ) SaM ( ) SaG
Outro																		

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

conclui

### ANEXO C - Medida de Independência Funcional

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

Fonte: Granger *et al.* (1986)

## ANEXO D - Protocolo de Avaliação Clínica da Deglutição



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO POLYDORO ERNANI DE SÃO TIAGO  
 Coordenadoria Especial de Fonoaudiologia  
 AVALIAÇÃO DA SEGURANÇA DA DEGLUTIÇÃO - ASED



### 1. IDENTIFICAÇÃO

Registro: \_\_\_\_\_ Leito: \_\_\_\_\_ Data de internação: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
 Data da Avaliação: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
 Paciente: \_\_\_\_\_  
 Idade: \_\_\_\_\_ DN: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Sexo:  M  F  
 Escolaridade: \_\_\_\_\_ Procedência: \_\_\_\_\_  
 Familiar/Acompanhante: \_\_\_\_\_ Contato: \_\_\_\_\_

<b>1.1 DIAGNÓSTICO NEUROLÓGICO:</b> Tipo e localização da lesão: _____ Início dos sintomas: _____ Tempo de lesão: _____ Já fez fonoterapia: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim Tempo de estimulação: _____ Encaminhamento: _____	<b>1.2 TUMORES DE CABEÇA E PESCOÇO:</b> Tipo: _____ Extensão e Localização da lesão: _____ <input type="checkbox"/> Radioterapia <input type="checkbox"/> Quimioterapia Cirurgia: _____ Data: ____/____/____ Relatório Cirúrgico: _____
<b>1.3 OUTRAS COMORBIDADES:</b> <input type="checkbox"/> Hipertensão Arterial Sistêmica <input type="checkbox"/> Diabetes <i>Mellitus</i> <input type="checkbox"/> Cirrose <input type="checkbox"/> Insuficiência cardíaca congestiva <input type="checkbox"/> Infarto agudo do miocárdio <input type="checkbox"/> Tabagista <input type="checkbox"/> Etilista	

### 2. ASPECTOS CLÍNICOS

2.1 Histórico Clínico: \_\_\_\_\_  
 Medicação: \_\_\_\_\_

<b>2.3 BRONCOPNEUMONIA:</b> <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim Quantas: _____ <b>2.4 ESTADO NUTRICIONAL (WHO, 2008):</b> _____ <b>2.5 VIA DE ALIMENTAÇÃO:</b> <input type="checkbox"/> Oral <input type="checkbox"/> Parenteral <input type="checkbox"/> Sonda nasoentérica <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Sonda orogástrica <input type="checkbox"/> Gastrostomia <input type="checkbox"/> Sonda nasogástrica <input type="checkbox"/> Jejunostomia <b>2.6 SINAIS VITAIS (Repouso):</b> Frequência cardíaca: _____ Frequência respiratória: _____ Temperatura: _____ Pressão arterial: _____	<b>2.7 RESPIRAÇÃO:</b> <input type="checkbox"/> Ambiente <input type="checkbox"/> Oxigenodependente <input type="checkbox"/> Ventilação Mecânica (VM) Intubação: _____ Extubação: _____ Uso de VM não invasiva: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim Tipo: _____ Tempo: _____ Traqueostomia: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim Cuff: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Insuflado <input type="checkbox"/> Parcialmente Insuflado <input type="checkbox"/> Desinsuflado Válvula de Fala: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim Tipo: _____
--	--

<b>3 CONSCIÊNCIA</b> <b>3.1 GLASGOW:</b> ( ) 3 ( ) 4 ( ) 5 ( ) 6 ( ) 7 ( ) 8 ( ) 9 ( ) 10 ( ) 11 ( ) 12 ( ) 13 ( ) 14 ( ) 15 ( ) Na	<b>4 COGNITIVO</b> <b>4.1 HABILIDADES DE COMUNICAÇÃO</b> <b>4.1.1 Afasia:</b> <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim Tipo: _____
--	--



<p>3.2 RESPONSIVO: <input type="checkbox"/> Menos de 15 minutos <input type="checkbox"/> Mais de 15 minutos</p>	<p>4.1.2 Disartria: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim Tipo: _____ 4.1.3 Apraxia da Fala: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim 4.1.4 Rancho Los Amigos (TCE) ( ) 1 ( ) 2 ( ) 3 ( ) 4 ( ) 5 ( ) 6 ( ) 7 ( ) 8 ( ) Na</p>
---	---

<p><b>5 OBSERVAÇÃO NO REPOUSO</b></p> <p>5.1 CONTROLE CERVICAL: <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> Assistemático</p> <p>5.2 POSTURA: <input type="checkbox"/> Decúbito Dorsal <input type="checkbox"/> Sentado 45° <input type="checkbox"/> Sentado 90° Adaptações: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim _____</p> <p>5.3 RESPIRAÇÃO: <input type="checkbox"/> Nasal <input type="checkbox"/> Oral <input type="checkbox"/> Mista <input type="checkbox"/> Ruidosa <input type="checkbox"/> Dispneia <input type="checkbox"/> Taquipneia <input type="checkbox"/> Bradipneia</p> <p>5.4 VEDAMENTO LABIAL: <input type="checkbox"/> Não Eficiente <input type="checkbox"/> Eficiente</p> <p>5.5 SIALORREIA: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim</p> <p>5.6 REFLUXO NASAL: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim</p> <p>5.7 POSTURA DE LÍNGUA: <input type="checkbox"/> Ndn <input type="checkbox"/> Protrusão</p> <p>5.8 MANDÍBULA: <input type="checkbox"/> Contigente <input type="checkbox"/> Não Contigente</p> <p>5.9 ESTASE DE SALIVA EM CAVIDADE ORAL: <input type="checkbox"/> Presente <input type="checkbox"/> Ausente</p> <p>5.10 OXIMETRIA: _____</p> <p>5.11 AUSCULTA CERVICAL: <input type="checkbox"/> Positiva <input type="checkbox"/> Negativa</p>	<p><b>6 DEGLUTIÇÃO ESPONTÂNEA</b></p> <p>6.1 SINAIS CLÍNICOS DE ASPIRAÇÃO: <input type="checkbox"/> Tosse <input type="checkbox"/> Dispneia <input type="checkbox"/> Voz “Molhada”</p> <p>6.2 SE TRAQUEOSTOMIZADO: <i>Blue Dye Test:</i> <input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo</p> <p>6.3 OXIMETRIA: _____</p> <p>6.4 AUSCULTA CERVICAL: <input type="checkbox"/> Positiva <input type="checkbox"/> Negativa</p>
--	--

<p><b>7 AVALIAÇÃO ESTRUTURAL</b></p> <p>7.1 DENTIÇÃO 7.1.1 Dentição: <input type="checkbox"/> completa <input type="checkbox"/> incompleta: _____ 7.1.2 Prótese: <input type="checkbox"/> total <input type="checkbox"/> parcial <input type="checkbox"/> inferior <input type="checkbox"/> superior <input type="checkbox"/> ndn 7.1.3 Tipo de Mordida: <input type="checkbox"/> aberta <input type="checkbox"/> <i>overjet</i> <input type="checkbox"/> <i>overbite</i> <input type="checkbox"/> normal 7.1.4 Oclusão: <input type="checkbox"/> classe I <input type="checkbox"/> classe II 1ª divisão <input type="checkbox"/> classe II 2ª divisão <input type="checkbox"/> classe III.</p>	<p><b>7.2 SENSIBILIDADE</b></p> <p>7.2.1 Facial e Intraoral (toque= 1. diminuída; 2. exacerbada) a) Facial: <input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> alterada _____ b) Língua: <input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> alterada _____ 7.3 REFLEXOS ORAIS 7.3.1 Reflexo de Vômito: <input type="checkbox"/> presente <input type="checkbox"/> ausente <input type="checkbox"/> exacerbado 7.3.2 Reflexo Palatal:</p>
---	--

<p>7.1.5 Higiene Oral:</p> <p><input type="checkbox"/> Bom estado geral</p> <p><input type="checkbox"/> Regular estado geral</p> <p><input type="checkbox"/> Pobre estado geral</p>	<p><input type="checkbox"/> presente <input type="checkbox"/> ausente <input type="checkbox"/> exacerbado</p> <p>7.4 MOBILIDADE ISOLADA (1-mobilidade, 2-velocidade, 3-amplitude, 4-força, 5-precisão)</p> <p>7.4.1 Língua: <input type="checkbox"/> eficiente <input type="checkbox"/> não eficiente: 1-2-3-4-5</p> <p>7.4.2 Lábios: <input type="checkbox"/> eficiente <input type="checkbox"/> não eficiente: 1-2-3-4-5</p> <p>7.4.3 Bochechas: <input type="checkbox"/> eficiente <input type="checkbox"/> não eficiente: 1-2-3-4-5</p> <p>7.4.4 Mandíbula: <input type="checkbox"/> eficiente <input type="checkbox"/> não eficiente: 1-2-3-4-5</p>
<p><b>8 AVALIAÇÃO VOCAL</b></p> <p>8.1 Tempo Máximo de Fonação (média): /a/ _____ Relação s/z: _____</p> <p>8.2 TOSSE VOLUNTÁRIA: <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim</p> <p>8.3 QUALIDADE VOCAL:</p> <p><input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> soprosidade</p> <p><input type="checkbox"/> rugosidade <input type="checkbox"/> voz “molhada”</p> <p>8.4 INTENSIDADE VOCAL:</p> <p><input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> reduzida <input type="checkbox"/> aumentada</p>	<p>8.5 APÓS DEGLUTIÇÃO DE SALIVA: <input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> voz “molhada”</p> <p>8.6 RESSONÂNCIA: <input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> hipernasal <input type="checkbox"/> hiponasal</p> <p>8.7 EXCURSIONAMENTO DA LARINGE: /a/ grave: <input type="checkbox"/> incompetentes <input type="checkbox"/> competente</p> <p>/i/ agudo: <input type="checkbox"/> incompetentes <input type="checkbox"/> competentes</p>
<p><b>9 AVALIAÇÃO FUNCIONAL DE ALIMENTOS</b></p> <p>Condições na avaliação e oferta da dieta:</p> <p>9.1 POSIÇÃO: <input type="checkbox"/> sentado 90° <input type="checkbox"/> sentado 45°</p> <p>Com adaptações: <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim</p> <p>Quais: _____</p> <p>9.2 DIETA OFERTADA:</p> <p><input type="checkbox"/> Líquida: <input type="checkbox"/> água _____ mL</p> <p><input type="checkbox"/> suco _____ mL</p> <p><input type="checkbox"/> Néctar <input type="checkbox"/> Mel <input type="checkbox"/> Pudim</p> <p><input type="checkbox"/> Sólida: bolacha água e sal</p>	<p>9.3 UTENSÍLIOS:</p> <p><input type="checkbox"/> copo <input type="checkbox"/> canudo <input type="checkbox"/> seringa</p> <p><input type="checkbox"/> colher: <input type="checkbox"/> plástico</p> <p><input type="checkbox"/> metal <input type="checkbox"/> café <input type="checkbox"/> chá <input type="checkbox"/> sobremesa</p> <p><input type="checkbox"/> sopa</p> <p>9.4 OBSERVAÇÃO DA ALIMENTAÇÃO DO PACIENTE</p> <p>9.4.1 Fase Antecipatória:</p> <p>Alimenta-se sozinho: <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim</p> <p>Eficiente: <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim</p> <p>Com adaptações: <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim</p> <p>Quais: _____</p>

Ndn= nada digno de nota, Fonte: adaptado de Furkim *et al.* (2014)<sup>a</sup>.

## ANEXO E - Protocolo de Avaliação da Videofluoroscopia da Deglutição



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO POLYDORO ERNANI DE SÃO TIAGO  
 Coordenadoria Especial de Fonoaudiologia  
 AVALIAÇÃO VIDEOFUOROSCÓPICA DA DEGLUTIÇÃO



<b>VIDEOFUOROSCOPIA DA DEGLUTIÇÃO</b>	
Nome do Paciente:	
Idade:	Gênero: ( ) Masculino ( ) Feminino
Pedido Exame N°:	Data do Exame:
Dr(a).:	
<b>História Clínica:</b>	
<b>Queixa:</b>	

<b>1. O exame foi realizado com o paciente:</b>			
<b>1.1 Cognição-Comunicação:</b>			
( ) Alerta	( ) Ativo	( ) Reativo	( ) Contactuante
( ) Comunicativo	( ) Colaborativo	( ) Qualidade vocal seca	
<b>1.2 Portando:</b>			
Sonda p/ alimentação: ( ) Nasal ( ) Oral ( ) Gástrica			
Prótese dentária: ( ) Bem adaptada ( ) Mal adaptada			
Traqueostomia: ( ) Com cânula plástica e <i>Cuff</i> insuflado ( ) Metálica ( ) Ocluída ( ) Válvula de fala tipo “ <i>Passy Muir</i> ”			
<b>1.3 Posicionado:</b>			
( ) Sentado	( ) Em pé	( ) Em Cadeira de rodas	( ) Na maca
( ) Com apoio cervical		( ) Com apoio nos pés	( ) Com apoio lateral
<b>1.4 Foram realizadas tomadas em visão:</b>			
( ) Latero-lateral direita	( ) Anteroposterior	( ) Oblíqua ( ) D ( ) E	
<b>2. Quanto ao alimento ofertado</b>			
<b>2.1 Consistências e volumes:</b>			
( ) Líquido: ( ) gole livre ( ) 5mL ( ) 10mL ( ) 20mL			
( ) Néctar: ( ) gole livre ( ) 5mL ( ) 10mL ( ) 20mL			
( ) Mel: ( ) gole livre ( ) 5mL ( ) 10mL ( ) 20mL			
( ) Pudim: ( ) gole livre ( ) 5mL ( ) 10mL ( ) 20mL			
( ) Sólido:			
Obs.: Sobre número de ofertas:			
<b>2.2. Utensílios utilizados:</b> ( ) seringa ( ) colher de plástico ( ) colher de metal ( ) copo de plástico ( ) canudo de plástico ( ) copinho com furos no bico Outros:			
<b>2.3 Alimento foi ofertado por:</b> ( ) Fonoaudiólogo ( ) Cuidador/familiar ( ) Técnico de enfermagem ( ) Próprio paciente			

<b>3. Análise Anatômica Funcional da Deglutição</b>			
<b>3.1 FASE ORAL</b>			
Captação ( ) Eficiente ( ) Ineficiente Formação bolo alimentar ( ) Eficiente ( ) Ineficiente	Vedamento labial ( ) Eficiente ( ) Ineficiente	Tempo de trânsito oral ( ) Eficiente ( ) Ineficiente	
<b>3.1.2 Escape:</b>			
Extraoral ( ) Sim ( ) Não	Para orofaringe ( ) Sim ( ) Não	Para nasofaringe ( ) Sim ( ) Não	Cavidade oral ( ) Sim ( ) Não
<b>3.1.3 Mobilidade e força da língua precisas e coordenadas com movimento anteroposterior para propulsão do bolo para orofaringe?</b> ( ) Sim ( ) Não			
Estase de alimento intraoral após a primeira deglutição? ( ) Sim ( ) Não			
<b>3.1.4 Movimentos mandibulares amplos durante abertura bucal?</b> ( ) Sim ( ) Não			
<b>3.1.5 Mastigação:</b> ( ) Eficiente ( ) Unilateral ( ) Bilateral			
<b>3.2 FASE FARÍNGEA</b>			
<b>3.2.1 Competência velo-faríngea?</b> ( ) Sim ( ) Não			
<b>3.2.2 Contato da base da língua e faringe eficaz?</b> ( ) Sim ( ) Não			
<b>3.2.3 Abertura da transição faringoesofágica aparentemente adequada?</b> ( ) Sim ( ) Não			
<b>3.2.4 Foi observada estase de alimento na parede posterior da faringe e recessos faríngeos (valécua e recessos piriformes) após deglutição?</b> ( ) Não ( ) Sim ( ) Discreta: <25% da altura da estrutura ( ) Moderada: >25 e <50% da altura da estrutura ( ) Grave: >50% da altura da estrutura			
<b>3.2.5 Deglutição faríngea iniciada</b> ( ) 0 – No ângulo posterior da mandíbula ( ) 1 – Na valécua ( ) 2 – Hipofaringe (superior aos recessos piriformes) ( ) 3 – Nos recessos piriformes ( ) 4 – Ausência de resposta			
<b>3.2.6 Foi observada penetração de alimento em região laríngea?</b> ( ) Sim ( ) Não			
<b>3.2.7 Foi observada aspiração de alimento antes, durante ou após deglutição?</b> ( ) Sim ( ) Não			
<b>3.2.8 Reflexo de tosse, pigarro ou engasgo:</b> ( ) Sim ( ) Não  <b>Tosse Improdutiva:</b> ( ) Sim ( ) Não <b>Tosse Reflexa:</b> ( ) Sim ( ) Não <b>Efetiva</b> ( ) Sim ( ) Não ( ) <b>Tosse Voluntária:</b> ( ) Sim ( ) Não <b>Efetiva</b> ( ) Sim ( ) Não			
<b>3.2.9 Foi observada assimetria durante a passagem do bolo em região faringolaríngea?</b> ( ) Sim ( ) Não			

<b>3.3 Foi realizada manobra de:</b>		
<input type="checkbox"/> Vedamento labial manual	<input type="checkbox"/> Estimulação da deglutição com oferta de colher vazia/seca	<input type="checkbox"/> Massagem submandibular para auxiliar propulsão do bolo alimentar
<input type="checkbox"/> Estímulo de fúrcula, pressão diafragmática	<input type="checkbox"/> Queixo baixo	<input type="checkbox"/> Cabeça virada para o lado prejudicado
<input type="checkbox"/> Cabeça inclinada para o lado não prejudicado	<input type="checkbox"/> Cabeça para trás	<input type="checkbox"/> Manobra supra glótica
<input type="checkbox"/> Manobra super supraglótica	<input type="checkbox"/> Manobra de Mendelsohn	<input type="checkbox"/> Manobra de Masako
<input type="checkbox"/> Deglutição “dura” ou com esforço	<input type="checkbox"/> Deglutições Secas	<input type="checkbox"/> Tosse/pigarro
<input type="checkbox"/> Escarro	<input type="checkbox"/> Emissão de fonemas guturais	
<b>3.3 FASE ESOFÁGICA:</b> <i>avaliada pelo médico radiologista</i>		
<b>4. CONCLUSÃO</b>		
<b>Fonoaudiólogo:</b>	<b>Médico:</b>	
<b>CRFa.</b>	<b>CRM.</b>	

Fonte: adaptado de Furkim *et al.* (2014)<sup>b</sup>

### ANEXO F - Escala de Severidade da Deglutição

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

Fonte: O'Neil *et al.* (1999).