



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

Mariana Machado

**A RELAÇÃO DO β -CAROTENO, ESTRESSE OXIDATIVO E RESPOSTA
INFLAMATÓRIA EM ADULTOS E IDOSOS COM DISFAGIA OROFARÍNGEA -
UM ESTUDO TRANSVERSAL**

Florianópolis

2023

Mariana Machado

**A RELAÇÃO DO β -CAROTENO, ESTRESSE OXIDATIVO E RESPOSTA
INFLAMATÓRIA EM ADULTOS E IDOSOS COM DISFAGIA OROFARÍNGEA -
UM ESTUDO TRANSVERSAL**

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

Orientadora: Profa. Dra. Daniela Barbieri Hauschild

Coorientadora: Profa. Dra. Emilia Addison Machado
Moreira

Florianópolis

2023

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

Machado, Mariana

A relação do beta-caroteno, estresse oxidativo e resposta inflamatória em adultos e idosos com disfagia orofaríngea - Um estudo transversal / Mariana Machado ; orientadora, Daniela Barbieri Hauschild, coorientadora, Emilia Addison Machado Moreira , 2023.
132 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós Graduação em Nutrição, Florianópolis, 2023.

Inclui referências.

1. Nutrição. 2. Transtornos na Deglutição. 3. Estresse oxidativo. 4. Resposta Inflamatória. 5. Antioxidantes. I. Barbieri Hauschild, Daniela . II. Addison Machado Moreira , Emilia . III. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Nutrição. IV. Título.

Mariana Machado

**A relação do β -caroteno, estresse oxidativo e resposta inflamatória em adultos e idosos
com disfagia orofaríngea - Um estudo transversal**

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

Prof. Eduardo Benedetti Parisotto, Dr.
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul

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

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

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

Coordenação do Programa de Pós-Graduação

Profa. Daniela Barbieri Hauschild, Dra.
Orientadora

Florianópolis, 2023

RESUMO

Mariana Machado. **A relação do β -caroteno, estresse oxidativo e resposta inflamatória em adultos e idosos com disfagia orofaríngea - Um estudo transversal.** Dissertação (mestrado em Nutrição). Programa de Pós-Graduação em Nutrição, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2021.

Introdução: Na disfagia orofaríngea (DO) pode ocorrer alteração e/ou disfunção na deglutição, em relação à condução dos alimentos da cavidade oral ao estômago. Estas alterações decorrentes da DO e/ou das doenças de base podem afetar o consumo alimentar, estimular a produção de Espécies Reativas de Oxigênio (EROs) e ocasionar o estresse oxidativo. Além disso, as doenças de base podem estimular também a resposta inflamatória, o que contribui para o aumento da produção das EROs. O estresse oxidativo provoca oxidação da membrana lipídica, que por sua vez é atenuada pelo β -caroteno, o que diminui as concentrações séricas deste antioxidante, devido ao aumento da utilização desses antioxidantes. **Objetivo:** Relacionar o estresse oxidativo [(metabólitos do Óxido Nítrico (NOx), Mieloperoxidase (MPO)], e a resposta inflamatória [(Proteína-C Reativa (PCR), Interleucina (IL)-8, IL-1Beta (IL-1 β), Fator de Necrose Tumoral-alfa (TNF- α), Interferon-gama (IFN- γ)] com os valores séricos de β -caroteno em adultos e idosos com DO. **Sujeitos e Métodos:** Estudo transversal (abril/2014 a dezembro/2018) realizado no Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina com adultos e idosos submetidos ao exame de videofluoroscopia da deglutição. Participaram do estudo 72 sujeitos distribuídos em Grupo DO (GDO, n = 51) e Grupo Controle (GC, n = 21). O GDO foi distribuído conforme a categorização dos valores séricos do β -caroteno em: Grupo-normovitaminose (GDO-normo β -caroteno) e Grupo-hipovitaminose (GDO-Hipo β -caroteno). Avaliou-se: estado nutricional [(Índice de Massa Corporal (IMC), composição corporal [*Dual Energy X-ray Absorptiometry* (DXA)], Medida de Independência Funcional (MIF), deglutição (clínica e por exame de videofluoroscopia) e a ingestão alimentar [Questionário de Frequência Alimentar (QFA)]. Além das variáveis clínicas e nutricionais, foram avaliados os marcadores séricos: NOx, MPO, PCR, IL-8, IL-1 β , TNF- α , IFN- γ e β -caroteno. Os dados foram apresentados em mediana e intervalo interquartil (IIQ). A associação dos valores séricos inflamatórios e de estresse oxidativo com a hipovitaminose de β -caroteno, foi avaliada pela regressão logística, bruta e ajustada. Os resultados dos testes estatísticos foram expressos em

odds ration (OR) e intervalo de confiança (IC) de 95%. Para a significância estatística dos resultados foi considerado valor de $p < 0,05$. **Resultados:** No grupo GDO, 54,9% eram do sexo masculino, a mediana de idade foi de 62 anos [IIQ: 19 - 86], a maioria dos sujeitos apresentavam DO de leve a moderada (54,9%; $p < 0,001$) e a maioria foi classificada com independência completa (56,8%; $p = 0,011$). A hipovitaminose de β -caroteno foi prevalente nos sujeitos do GDO em comparação ao GC (29%; $p = 0,005$). Os sujeitos do GDO-Hipo β -caroteno apresentaram nível maior para a mediana do marcador de estresse oxidativo NOx em comparação ao GC (61,3 vs. 28,1 $\mu\text{mol/L}$; $p = 0,004$ respectivamente). Assim como, maior valor dos marcadores de resposta inflamatória foi observado no GDO-Hipo β -caroteno em relação ao GC para a PCR (3,0 vs. 0,7 mg/L; $p < 0,001$) e a IL-8 (24,3 vs. 11,4 pg/mL; $p < 0,001$). Na regressão logística bruta e ajustada não foi identificada associação entre os marcadores de estresse oxidativo e resposta inflamatória e a hipovitaminose de β -caroteno nos grupos GDO. Em contrapartida, os marcadores de estresse oxidativo e de resposta inflamatória NOx (OR: 10,46; $p = 0,036$), PCR (OR: 3,98; $p = 0,014$) e IL-8 (OR: 3,00; $p = 0,028$) foram associados a hipovitaminose de β -caroteno, quando comparados aos sujeitos sem DO pela regressão logística bruta e ajustada. **Conclusões:** Foi identificado menor nível de β -caroteno nos sujeitos com DO, além de maior nível de marcadores de estresse oxidativo (NOx) e de resposta inflamatória (PCR e IL-8). Maior concentração dos marcadores NOx, PCR e IL-8 parecem aumentar a chance de hipovitaminose de β -caroteno, entretanto mais estudos longitudinais devem ser conduzidos com maior tamanho amostral a fim de confirmar tal achado.

Palavras-chave: Transtornos de Deglutição. Inflamação. Estresse Oxidativo. Estado nutricional. Beta-Caroteno.

ABSTRACT

Introduction: In oropharyngeal dysphagia (OD) there may be changes and/or dysfunction in swallowing, in relation to the conduction of food from the oral cavity to the stomach. These changes resulting from OD and/or underlying diseases can affect food consumption, stimulate the production of Reactive Oxygen Species (ROS) and cause oxidative stress. In addition, underlying diseases can also stimulate the inflammatory response, which contributes to increased production of ROS. Oxidative stress causes oxidation of the lipid membrane, which in turn is attenuated by β -carotene, which reduces serum levels of this antioxidant, due to the increased use of these antioxidants. **Objective:** To relate oxidative stress [(Nitric Oxide (NOx) metabolites), Myeloperoxidase (MPO)], and the inflammatory response [(C-Reactive Protein (CRP), Interleukin (IL)-8, IL-1 β), Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α), Interferon- γ (IFN- γ)] with serum levels of β -carotene in adults and elderly people with OD. **Subjects and Methods:** Cross-sectional study (April/2014 to December /2018) carried out at the University Hospital of the Federal University of Santa Catarina with adults and elderly people submitted to the swallowing videofluoroscopy exam. The study included 72 subjects distributed in the DO Group (GDO, n = 51) and the Control Group (GC, n = 21). The GDO was distributed according to the categorization of β -carotene serum levels into: Group-normovitaminosis (GDO-normo β -carotene) and Group-hypovitaminosis (GDO-Hypo β -carotene). Body Mass Index (BMI), body composition [Dual Energy X-ray Absorptiometry (DXA)], Functional Independence Measure (FIM), deglutition (clinical and by videofluoroscopy) and food intake [Food Frequency Questionnaire (FFQ)]. In addition to clinical and nutritional variables, serum markers were evaluated: NOx, MPO, CRP, IL-8, IL-1 β , TNF- α , IFN- γ and β -carotene. Data are presented as median and interquartile range (IQR). The association of inflammatory serum levels and oxidative stress with β -carotene hypovitaminosis was evaluated by crude and adjusted logistic regression. The results of the statistical tests were expressed as odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI). For the statistical significance of the results, a value of $p < 0.05$ was considered. **Results:** In the GDO group, 54.9% were male, the median age was 62 years [IQR: 19 - 86], most subjects had mild to moderate OD (54.9%; $p < 0.001$) and most were classified as having complete independence (56.8%; $p = 0.011$). β -carotene hypovitaminosis was prevalent in GDO subjects compared to CG (29%; $p = 0.005$). The GDO-hypo β -carotene

subjects had a higher median level of the oxidative stress marker NO_x compared to the CG (61.3 vs. 28.1 μmol/L; p = 0.004 respectively). Likewise, a higher value of inflammatory response markers was observed in GDO-Hypo β-carotene compared to GC for CRP (3.0 vs. 0.7 mg/L; p < 0.001) and IL-8 (24 .3 vs. 11.4 pg/mL; p < 0.001). In crude and adjusted logistic regression, no association was identified between markers of oxidative stress and inflammatory response and β-carotene hypovitaminosis in the GDO groups. Markers of oxidative stress and inflammatory response NO_x (OR: 10.46; p = 0.036), CRP (OR: 3.98; p = 0.014) and IL-8 (OR: 3.00; p = 0.028) were associated with β-carotene hypovitaminosis, when compared to subjects without OD by crude and adjusted logistic regression. **Conclusions:** A lower level of β-carotene was identified in subjects with OD, in addition to a higher level of markers of oxidative stress (NO_x) and inflammatory response (PCR and IL-8) Higher concentration of NO_x, CRP and IL-8 markers seem to increase the chance of β-carotene hypovitaminosis, however more long-term longitudinal studies should be conducted with a larger sample size to confirm this finding.

Keywords: Deglutition Disorders. Inflammation. Oxidative stress. Nutritional status. Beta-Carotene.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Esquema neurológico da deglutição.	22
Figura 2 - Influência da microaspiração no estresse oxidativo, resposta inflamatória e estado nutricional.	27
Figura 3 - Esquema da inter-relação entre o estresse oxidativo e a resposta inflamatória nas doenças de bases e na Disfagia Orofaríngea (DO).	41
Figura 4 - Atuação antioxidante do β -caroteno durante o estresse oxidativo e a resposta inflamatória.	45
Figura 5 - Produção de Espécies Reativas de Oxigênio (EROS) durante a inflamação e as consequências da redução da atuação dos antioxidantes β -caroteno.	49
Figura 6 - Inter-relação do estresse oxidativo, resposta inflamatória e atividade antioxidante do β -caroteno na Disfagia Orofaríngea (DO).	52
Figura 7 - Fluxograma de composição da amostra dos grupos com disfagia orofaríngea (DO) e do grupo controle.	72
Figura 8 - Prevalência das doenças de base.	75
Figura 9 - Gráficos de dispersão entre os níveis séricos de β -caroteno e a ingestão diária.	78
Figura 10 - Marcadores de estresse oxidativo e resposta inflamatória estratificados por hipovitaminose de β -caroteno (GDO-hipo β -caroteno), normovitaminose de β -caroteno (GDO-normo β -caroteno) e Grupo Controle (GC)	80
Figura 11 - Gráficos de dispersão entre os níveis séricos de β -caroteno e o marcador Interferon-gama (IFN- γ) e <i>Tumor Necrosis Factor-alpha</i> (TNF- α).	81
Figura 12 - Gráficos de dispersão entre os níveis séricos de β -caroteno e os marcadores Mieloperoxidase (MPO), Metabólitos de Óxido Nítrico (NOx) e Proteína-C Reativa (PCR).	82
Figura 13 - Gráficos de dispersão entre os níveis séricos de β -caroteno e os marcadores Interleucina-1beta (IL-1 β) e Interleucina-8 (IL-8).	83

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Altura estimada para adultos e idosos segundo a altura do joelho (AJ).....	59
Quadro 2 - Cálculo do peso estimado para adultos e idosos segundo a altura do joelho (AJ) e circunferência do braço (CB).	60
Quadro 3 - Classificação do índice de massa corporal (IMC).....	57
Quadro 4 - Classificação do nível de dependência de idosos por Medida de Independência Funcional (MIF).	61
Quadro 5 - Escala de Severidade da Deglutição.....	64
Quadro 6 - Escala de Penetração e Aspiração.	64
Quadro 7 - Escala Funcional de Ingestão por Via Oral [Do inglês: <i>Functional Oral Intake Scale</i> (FOIS)].....	65

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Estudos relacionados as consequências da Disfagia Orofaríngea (DO) no estado nutricional (continua).	33
Tabela 2 - Estudos relacionados com a disfagia orofaríngea (DO), estresse oxidativo e resposta inflamatória.....	43
Tabela 3 - Estudos relacionados ao papel antioxidantes das vitaminas β -caroteno na resposta inflamatória e estresse oxidativo (continua).	51
Tabela 4 - Caracterização clínica e nutricional do Grupo Disfagia Orofaríngea (GDO) e do grupo controle (GC).....	73
Tabela 5 - Caracterização clínica e nutricional do Grupo Disfagia Orofaringe (GDO) normovitaminose de β -caroteno (GDO-normo β -caroteno) e GDO hipovitaminose de β -caroteno (GDO-hipo β -caroteno).....	74
Tabela 6 - Caracterização da independência funcional e da deglutição do Grupo Disfagia Orofaringe (GDO) normovitaminose de β -caroteno (GDO-normo β -caroteno) e GDO hipovitaminose de β -caroteno (GDO-hipo β -caroteno).....	77
Tabela 7 - Marcadores de estresse oxidativo e resposta inflamatória DO grupo controle (GC) e do Grupo Disfagia Orofaríngea (GDO).....	79
Tabela 8 - Associação entre fatores demográficos, clínicos e de estado nutricional com a hipovitaminose de β -caroteno entre os sujeitos com disfagia orofaríngea (DO).	84
Tabela 9 - Regressão logística univariada e multivariada entre os grupos com hipovitaminose de β -caroteno (GDO-hipo β -caroteno) e com normovitaminose de β -caroteno (GDO-normo β -caroteno) e os marcadores de estresse oxidativo e resposta inflamatória.....	84
Tabela 10 - Regressão logística univariada entre os grupos com hipovitaminose de β -caroteno (GDO-hipo β -caroteno) e com Grupo Controle (GC) e os marcadores de estresse oxidativo e resposta inflamatória.....	85

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AJ	Altura do Joelho
AP-1	Proteína ativadora-1
ASED	Avaliação da Segurança da Deglutição
AVC	Acidente Vascular Cerebral
BAP	Do inglês: <i>Biological Antioxidant Potential</i>
BAX/BAK	Do inglês: <i>BCL-2 Associated Protein X / BCL-2 Antagonist-Killer</i>
Bcl-2	Do inglês: <i>B-cell lymphoma 2</i>
CAT	Catalase
CB	Circunferência Braquial
CCL	Comprometimento Cognitivo Leve
CEPSH	Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
Cl	Cloreto
DA	Doença de Alzheimer
DIGEST	Do inglês: <i>Global Pharyngeal Dysphagia Grade</i>
DNA	Do Inglês: <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
DO	Disfagia Orofaríngea
DP	Doença de Parkinson
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
d-ROM	Do inglês: <i>derivate-Reactive Oxygen Metabolites</i>
DX-A	Do inglês: <i>Dual Energy X-ray Absorptiometry</i>
E1	Enzima ativadora de ubiquitina 1
E2	Enzima ativadora de ubiquitina 2
E3	Enzima ativadora de ubiquitina 3
EAT-10	Do inglês: <i>Eating Assessment Tool-10</i>
EI	Esfíncter Esofágico Inferior
EES	Esfíncter Esofágico Superior
ELA	Esclerose Lateral Amiotrófica
EM	Esclerose Múltipla

ERN	Espécies Reativas de Nitrogênio
EROs	Espécies Reativas de Oxigênio
ESPEN	Do inglês: <i>European Society of Clinical Nutrition and Metabolism</i>
FOIS	Do inglês: <i>Functional Oral Intake Scale</i>
GC	Grupo Controle
GDO	Grupo Disfagia Orofaríngea
GPC	Gerador de Padrão Central
GSH	Glutathiona Peroxidase
GST	Glutathiona Transferase
H₂O	Água
H₂O₂	Peróxido de hidrogênio
HIF-1α	Do inglês: <i>Hypoxia-Inducible Fator-1alpha</i>
HO\cdot	Radical Hidroxil
HOCL	Ácido hipocloroso
HPLC	Do inglês: <i>High Performance Liquid Chromatography</i>
HU	Hospital Universitário
IC	Intervalo de confiança
IFN-γ	Interferon-gama
IL-1β	Interleucina-1Beta
IL-17	Interleucina-17
IL-6	Interleucina-6
IL-8	Interleucina-8
IMC	Índice de Massa Corporal
Iκ-B	Do inglês: <i>Ikappa-B</i>
Keap-1	Do inglês: <i>Kelch-like ECH-associated protein-1</i>
kg	Quilograma
L\cdot	Radical Lipídico
LH	Do inglês: <i>Lipid hydroperoxides</i>
LOO\cdot	Do inglês: <i>Lipid peroxy radical</i>
LOOH	Do inglês: <i>Lipid hydroperoxide</i>

MAN	Mini Avaliação Nutricional
MASA	Do inglês: <i>Mann Assessment of Swallowing Ability</i>
MCP-1	Do inglês: <i>Monocyte Chemoattractant Protein-1</i>
MDA	Malondialdeído
MDAr	Malondialdeído Redutase
MDHAR	Monodehidroascorbato
MIF	Medida de Incapacidade Funcional
MLG	Massa Livre de Gordura
MMSE	Do inglês: <i>Mini Mental State Examination</i>
MNA-SF®	Do inglês: <i>Mini Nutritional Assessment-Sort Form®</i>
MPO	Mieloperoxidase
MUST	Do inglês: <i>Malnutrition Universal Screening Tool</i>
N₂	Nitrogênio
NADPH	Do inglês: <i>Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate</i>
NO₂⁻	Nitrito
NO₃⁻	Nitrato
NF-κB	Do inglês: <i>Nuclear Factor-KappaB</i>
NOS	Do inglês: <i>Nitric Oxide Synthase</i>
NO_x	Metabólitos do Oxido Nítrico
Nrf-2	Do inglês: <i>Nuclear respiratory factor-2</i>
OR	Do inglês: <i>Odds Ratio</i>
O₂	Oxigênio
O₂⁻	Superóxido
PAF	Do inglês: <i>Platelet Activation Factor</i>
%CG	Percentual de Gordura Corporal
PCR	Proteína-C Reativa
PUFAs	Ácidos Graxos Poliinsaturados
Ppvv	Pregas Vocais
Prxs	Peroxirredoxina
QFA	Questionário de Frequência Alimentar

RAE	Equivalente de Atividade de Retinol
RE	Retinol Equivalente
SF-12	Do inglês: <i>12-Item Short-Form Survey</i>
SOD	Superóxido Dismutase
SWAL-QOL	Do inglês: <i>Quality of Life in Swallowing Disorders</i>
TACO	Tabela de Composição de Alimentos
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TGF-β	Do inglês: <i>Transforming Growth Factor-beta</i>
TNF-α	Do inglês: <i>Tumor Necrosis Factor-alpha</i>
TTL	Nível Total de Tiol
UFSC	Universidade Federal de Santa Catarina
U	Ubiquitina
UI	Unidade Internacional
USDA	Do inglês: <i>United States Department of Agriculture</i>
UV	Ultravioleta
WHO	Do inglês: <i>World Health Organization</i>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	19
2	REFERENCIAL TEÓRICO	21
2.1	DISFAGIA OROFARÍNGEA	21
2.1.1	Alterações na deglutição.....	21
2.1.2	Complicações da Disfagia Orofaringea relacionadas à presença das doenças de base	25
2.1.3	Impacto da Disfagia Orofaringea no estado nutricional.....	28
2.2	ESTRESSE OXIDATIVO E RESPOSTA INFLAMATÓRIA NA DISFAGIA OROFARÍNGEA.....	35
2.2.1	Relação do estresse oxidativo com Disfagia Orofaringea e a presença das doenças de base.....	35
2.2.2	Relação da resposta inflamatória com Disfagia Orofaringea e a presença das doenças de base.....	38
2.2.3	Relação da resposta inflamatória e estresse oxidativo na disfagia orofaringea	40
2.3	Relação do β -caroteno com o estresse oxidativo e a resposta inflamatória.....	44
3	JUSTIFICATIVA	52
4	HIPÓTESE.....	54
5	OBJETIVOS	55
5.1	OBJETIVO GERAL.....	55
5.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	55
6	METODOLOGIA	56
6.1	DELINEAMENTO DO ESTUDO	56
6.2	CRITÉRIOS ÉTICOS.....	56
6.3	SUJEITOS	56
6.3.1	Cálculo da amostra	57
6.4	PROTOCOLOS DA COLETA DE DADOS	58

6.5	AVALIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL.....	58
6.5.1	Índice de Massa Corporal (IMC)	59
6.5.2	Avaliação da composição corporal.....	60
6.6	MEDIDA DE INDEPENDÊNCIA FUNCIONAL.....	61
6.7	AVALIAÇÃO DA DEGLUTIÇÃO	61
6.7.1	Avaliação clínica da deglutição.....	61
6.7.2	Avaliação de deglutição pelo exame de videofluoroscopia.....	62
6.8	DETERMINAÇÕES BIOQUÍMICAS	65
6.8.1	Preparo da amostra	65
6.8.2	β-caroteno	66
6.8.3	Avaliação dos marcadores de estresse oxidativo e inflamatórios	67
6.9	ANÁLISES ESTATÍSTICAS	69
7	RESULTADOS	72
8	DISCUSSÃO	86
9	PONTOS FORTES E LIMITAÇÕES	95
10	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	96
11	NOTA DE IMPRENSA	97
	REFERÊNCIAS.....	99
	APÊNDICES	112
APÊNDICE A -	Termo de consentimento livre e esclarecido	112
APÊNDICE B -	Protocolo de coleta de dados clínicos.....	116
APÊNDICE C -	Marcadores de estresse oxidativo e resposta inflamatória estratificados por hipovitaminose de β -caroteno (GDO-hipo β -caroteno), normovitaminose de β -caroteno (GDO-normo β -caroteno) e Grupo Controle (GC)	117
	ANEXOS.....	118
ANEXO A -	Aprovação do Comitê de Ética em Seres Humanos/UFSC.....	118
ANEXO B -	Protocolo de avaliação videofluoroscópica de deglutição.....	121

ANEXO C -	Protocolo de avaliação clínica da deglutição.....	124
ANEXO D -	Questionário de frequência alimentar IDE	128
ANEXO E -	Medida de independência funcional	132

1 INTRODUÇÃO

A Disfagia Orofaríngea (DO) é uma condição clínica com etiologias neurológicas, imunológicas, gastresofágicas e congênitas, que acomete sujeitos de qualquer faixa etária (ROMMEL; HAMDY, 2016). Alterações e comprometimentos neurológicos estão associados a maior prevalência da DO, principalmente em idosos (CLAVÉ *et al.*, 2012). Além disso, doenças neuromusculares, histórico de Acidente Vascular Cerebral (AVC), doenças neurológicas [(Doença de Parkinson (DP), Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA)] e câncer de cabeça e pescoço podem ser consideradas etiologias para a DO (ROMMEL; HAMDY, 2016).

Sujeitos com DO podem apresentar alterações na ingestão oral de alimentos devido a necessidade de mudanças na consistência dos mesmos, para facilitar a deglutição (SHIMIZU *et al.*, 2021). As alterações na ingestão e na deglutição podem acarretar problemas graves, tais como a desidratação, o risco de broncoaspiração e as microaspirações (WIRTH *et al.*, 2016). Alguns sujeitos podem reduzir a ingestão de energia, proteína e micronutrientes devido a alteração na consistência e/ou na textura dos alimentos (SABBOUH; TORBEY, 2018), o que pode causar deficiência de micronutrientes antioxidantes, como β -caroteno (MANN; HEUBERGER; WONG, 2013).

As doenças de base, em especial as neurodegenerativas, bem como as consequências da DO, como as microaspirações e alterações no estado nutricional, desencadeiam uma resposta inflamatória, que por sua vez acarreta em aumento da produção de Espécies Reativas de Oxigênio (EROs) (SMITH *et al.*, 2005; SIES; BERNDT; JONES, 2017). Essa produção de EROs ativa algumas proteínas de sinalização, que aumentam ainda mais a quantidade de células pró-inflamatórias circulantes (STEPHENSON *et al.*, 2018; CUI *et al.*, 2020). O aumento da concentração de EROs estimula a defesa antioxidante não enzimática, com vitaminas antioxidantes, como β -caroteno, o que pode diminuir as concentrações circulantes dessas vitaminas (SIES, 1997; SIES; STAHL; SEVANI, 2005). A diminuição de antioxidantes circulantes decorrente do aumento da necessidade e das alterações na ingestão alimentar, desencadeiam um desequilíbrio redox, o que caracteriza o estresse oxidativo (SIES, 1997, 2020). O estresse oxidativo em associação com a resposta inflamatória exacerbada podem causar danos celulares irreversíveis, como apoptose celular (STEPHENSON *et al.*, 2018; SIES, 2020). Tais danos podem estimular e aumentar a produção de EROs e assim, o organismo

recruta mais células inflamatórias (CUI *et al.*, 2020).

A redução de β -caroteno contribui para a diminuição da defesa redox do organismo, o que pode induzir o estresse oxidativo e o processo inflamatório. Por sua vez, sujeitos com DO apresentam associação entre o aumento de marcadores inflamatórios e de estresse oxidativo, como mieloperoxidase (MPO) e metabólitos do óxido nítrico (NO_x), e a redução dos valores de β -caroteno (HOMEM *et al.*, 2020).

Com base nos dados disponíveis na literatura que indicam redução dos valores séricos de β -caroteno em sujeitos com DO, e ao fato dessa mesma população apresentar complicações respiratórias e nutricionais que afetam o estresse oxidativo e a resposta inflamatória, justifica-se estudar a relação do estresse oxidativo (NO_x, MPO), e da resposta inflamatória [PCR, Interleucina (IL)-8, IL-1beta (IL-1 β), Fator de Necrose Tumoral-alfa (TNF- α), Interferon-gama (IFN- γ)] com os valores séricos de β -caroteno em adultos e idosos com DO.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 DISFAGIA OROFARÍNGEA

2.1.1 Alterações na deglutição

A deglutição é uma função fisiológica, executada por diversos músculos da cavidade oral, faringe, laringe e esôfago, controlados por pares cranianos e periféricos, além de coordenados pelo tronco cerebral e núcleos motores (SHAW; MARTINO, 2013). Esse processo tem como objetivo conduzir os alimentos e líquidos da cavidade oral até o estômago e divide-se em três fases distintas: a fase oral, a fase faríngea e a fase esofágica (ROMMEL; HAMDY, 2016; SASEGBON; HAMDY, 2017).

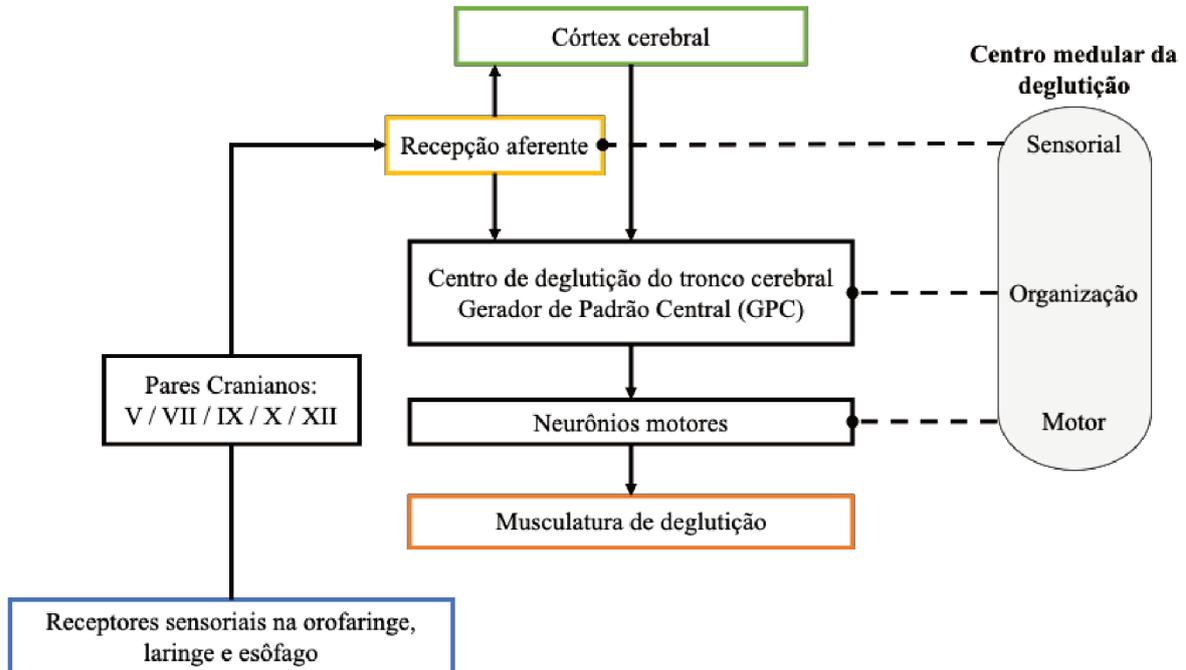
Durante o processo de deglutição estão envolvidos os ossos, como a mandíbula, a maxila e o palato duro, além de cartilagens como a cartilagem tireoide, cartilagem crinoide, aritenoides e epiglote. Essas estruturas garantem o suporte para que os músculos possam contrair e são fundamentais na proteção das vias áreas, como a epiglote, que atua para que o bolo alimentar seja conduzido para o esôfago (SHAW; MARTINO, 2013).

Na cavidade oral, o alimento ingerido passa pelo processo de mastigação, e é formado o bolo alimentar. Este é empurrado pela língua contra a parede posterior da faringe, conduzido por movimentos peristálticos da faringe até o esfíncter esofágico superior (EES), que ao relaxar permite a passagem do bolo alimentar para o esôfago. Ao chegar no esfíncter esofágico inferior (EEI), a presença do bolo alimentar estimula o relaxamento do esfíncter, e libera a sua passagem para o estômago (SEBASTIAN *et al.*, 2015).

Além das estruturas físicas, o processo de deglutição também envolve o sistema nervoso central, responsável pela coordenação dos movimentos. O controle neurológico da deglutição pode ser organizado conforme descrito na Figura 1. Os pares cranianos ao receberem os estímulos sensoriais dos receptores da orofaringe, laringe e esôfago ativam a recepção aferente (nível sensorial do centro medular da deglutição). A recepção aferente manda sinais tanto para o córtex cerebral quanto para o centro de deglutição do tronco cerebral e para o Gerador de Padrão Central (GPC) (nível organizacional do centro medular da deglutição). Ao receber os sinais do córtex cerebral, o GPC estimula os neurônios motores (nível motor do centro medular

da deglutição), que ativam a musculatura da deglutição (MISTRY; HAMDY, 2008).

Figura 1 - Esquema neurológico da deglutição.



FONTE: Adaptado de Dimant (1996) e Mistry, Hamdy (2008)

Disfunções e alterações físicas ou neurológicas no processo da deglutição, caracterizam a disfagia, e podem gerar dificuldades ou incapacidade de conduzir o alimento e líquidos de forma adequada e segura até o estômago. No caso da DO, a fase orofaríngea da deglutição está alterada (CLAVÉ; SHAKER, 2015; WIRTH *et al.*, 2016). As manifestações clínicas da DO variam de acordo com a sua etiologia, que pode ser mecânica ou neurogênica (ROMMEL; HAMDY, 2016).

Sintomas diretamente associados à DO são: tosse, acúmulo e extravasamento de comida pela boca, regurgitação nasal e alterações na voz. Entretanto, alguns sujeitos não apresentam sintomas claros, ou desenvolvem sintomas indiretamente relacionados, como: perda de peso, infecções torácicas, pneumonia e perda de força muscular (ROMMEL; HAMDY, 2016).

Para o diagnóstico da DO inicialmente deve-se realizar uma triagem para avaliar os possíveis sinais e sintomas, além de investigar o risco de aspiração (LEONARD; KENDALL, 2018). Com base na triagem, os sujeitos que apresentam alto risco para disfagia são

encaminhados para a avaliação clínica da deglutição (SHAKER *et al.*, 2012). A avaliação clínica da deglutição consiste na investigação detalhada do histórico clínico do paciente, a realização de exame clínico, o teste da função motora e a avaliação da ingestão de alimentos (FURKIM *et al.*, 2014). Ao fim da avaliação clínica da deglutição, é definida a necessidade ou não de realizar uma avaliação instrumental da deglutição (exame de videofluroscopia) para confirmar o diagnóstico. São várias as técnicas utilizadas para esse processo e a escolha do tipo de ferramenta utilizada dependerá do tipo de disfagia que se investiga (ROMMEL; HAMDY, 2016).

Sujeitos com DO podem apresentar doenças de base, que interferem nas suas condições motoras e cognitivas, o que aumenta seu grau de dependência e compromete sua autonomia. A Medida de Independência Funcional (MIF) é uma ferramenta, que apesar de não avaliar a deglutição em si, é muito utilizada na prática clínica para identificar o grau de dependência de sujeitos hospitalizados. Um estudo com sujeitos pós-AVC identificou que a pontuação reduzida para a MIF pode ser preditor para disfagia (pontuação MIF <60) (KOPEY; CHAE; VARGO, 2010). Outro estudo avaliou a relação entre a pontuação da MIF e a pontuação da *Mann Assessment of Swallowing Ability* (MASA). Os resultados desse estudo indicaram que tanto a pontuação da MIF, como a da MASA, são preditores independentes de pneumonia. Tal resultado sugere que o risco de pneumonia em sujeitos com doenças neurodegenerativas pode ser avaliado por meio da capacidade funcional do sujeito. Portanto, a MIF pode ser utilizada como preditor de risco para pneumonia, em especial àquelas decorrentes de broncoaspiração por alterações na deglutição (MITANI *et al.*, 2018).

As doenças de base associadas à DO podem causar alterações estruturais ou neurogênicas, que desencadeiam a DO. As causas estruturais incluem alterações na estrutura orofaríngea, como estenose luminal, câncer de cabeça e pescoço, ou divertículos. Por sua vez, a DO neurogênica decorre de alterações neuromusculares associadas ao controle da deglutição. Dentre as etiologias da DO neurogênica estão AVC, DP, Doença de Alzheimer (DA), ELA, entre outras doenças neuromusculares e degenerativas (SEBASTIAN *et al.*, 2015). A DO é caracterizada ainda, como uma síndrome geriátrica devido a perda muscular e alterações fisiológicas do envelhecimento (PAYNE; MORLEY, 2017).

Uma revisão sistemática reuniu 189 publicações que avaliaram a prevalência e/ou a etiologia da DO. A prevalência na população em geral, variou de 1,7 a 11,3%, em idosos foi de

16%, e até 55,2% em idosos hospitalizados (RODEN; ALTMAN, 2013). Com base nos achados da literatura foi evidenciado, que a principal causa da DO são doenças de base neurológicas e cerebrovascular, como AVC, DP e DA, associadas à faixas etárias mais altas (>50 anos) (KALF *et al.*, 2012; ALAGIAKRISHNAN; BHANJI; KURIAN, 2013). Outras causas comuns estudadas são doenças neuromusculares degenerativas, como a Esclerose Múltipla (EM) e a distonia cervical (DE PAUW *et al.*, 2002; CAMARGO *et al.*, 2008; RODEN; ALTMAN, 2013).

Um estudo transversal com 4.995 sujeitos residentes de lares de idosos na região da Västerbotten, Suécia identificou que 15% dos sujeitos apresentavam DO. O estudo aplicou o mesmo questionário [MDDAS (Do inglês: *Multi-Dimensional Dementia Assessment Scale*)] nos anos de 2007 e 2013 com o objetivo de determinar possíveis fatores associados à DO. O comprometimento cognitivo aumentou em 1,56 as chances de desenvolver DO (OR: 1,56; IC 95%: 1,14-2,12; $p = 0,005$), enquanto a independência para atividade de vida diária reduziu em 0,86 as chances de desenvolver DO (OR: 0,81; IC 95%: 0,79-0,83; $p < 0,001$) (HÄGGLUND; GUSTAFSSON; LÖVHEIM, 2022).

Um estudo da *University of New México* avaliou, com o exame de videofluoroscopia, a deglutição de 22 sujeitos diagnosticados com Distrofia Muscular Oculofaríngea. Dos sujeitos avaliados, 96% apresentaram algum grau de disfagia, de acordo com o grau do DIGEST (do inglês: *Global Pharyngeal Dysphagia Grade*). E destes, 50% apresentavam disfagia leve, 15% disfagia moderada e 31% disfagia severa (TABOR *et al.*, 2018).

Rofes *et al.* (2018) acompanharam durante um ano após a primeira internação, 395 sujeitos diagnosticados com AVC, admitidos de forma consecutiva (pelo menos duas internações) no período do estudo. A prevalência de DO no grupo estudado foi de 45% durante a internação hospitalar. Além disso, 32% dos sujeitos apresentaram alterações na eficácia e na segurança da deglutição. Os dados do estudo identificaram ainda, que a taxa de mortalidade é maior em sujeitos com DO pós-AVC, comparados com aqueles sem DO.

Adultos diagnosticados com EM responderam a um questionário referente a qualidade de vida de sujeitos com alterações na deglutição, o *Quality of Life in Swallowing Disorders* (SWAL-QOL) (MCHORNEY *et al.*, 2002). A partir das respostas coletadas foi identificado que 38% dos sujeitos tinham DO. Além disso, mesmo aqueles sem o diagnóstico de DO apresentaram sintomas como tosse, sensação alimento “preso” e pigarro após a refeição. A

frequência desses sintomas variou entre as frases “às vezes”, “frequentemente” e “quase sempre”, o que identifica alta frequência de sintomas de DO nessa população (ALALI; BALLARD; BOGAARDT, 2018).

Idosos maiores de 65 anos institucionalizados foram acompanhados durante um ano pelo projeto ULISSE (*Un Link Informatico sui Servizi Sanitari Esistenti*) na Itália. O estudo identificou, entre outras informações, que sujeitos mais velhos apresentaram alterações cognitivas, diversas doenças crônicas e neurodegenerativas, como DP e DA, além de uso de diversas medicações (LATTANZIO *et al.*, 2010). A partir dos dados coletados no projeto denominado ULISSE, os autores Jukic Peladic *et al.* (2019) identificaram prevalência da DO em 12,8% dos sujeitos. Foram identificados também maiores prejuízos cognitivos (89,4%) e no estado nutricional (14,1%) dos sujeitos diagnosticados com DO (JUKIC PELADIC *et al.*, 2019).

2.1.2 Complicações da Disfagia Orofaríngea relacionadas à presença das doenças de base

A DO pode prejudicar o estado nutricional e a capacidade de engolir alimentos e/ou medicamentos (BHATTACHARYYA, 2014), além de causar impactos relacionados ao refluxo gastroesofágico, tempo prolongado para realizar refeições, uso de vias alternativas de alimentação (sonda nasoesofágica, nasogástrica e/ou nutrição parenteral) e impactos socioeconômicos (BARTLETT; MOORE; THIBEAULT, 2018; BHATTACHARYYA, 2014).

O estudo de Bartlett, Moore e Thibeault (2018) acompanhou 42 sujeitos com diagnóstico de DO por 6 meses. Foi aplicado um questionário com um item referente aos sintomas da disfagia, *Eating Assessment Tool-10* (EAT-10) (BELAFSKY *et al.*, 2008) e outro item referente à condições de saúde, *12-Item Short-Form Survey* (SF-12), no início e ao final do estudo. Apesar de não encontrarem diferença entre os dois momentos, o desmame da sonda nasoesofágica foi significativamente associado a redução da pontuação do *EAT-10*, o que indica melhora na deglutição. Além disso, foi observado que sujeitos com DO apresentam maiores pontuações em ambos os questionários, o que indica redução na qualidade de vida e condições de saúde (BARTLETT; MOORE; THIBEAULT, 2018).

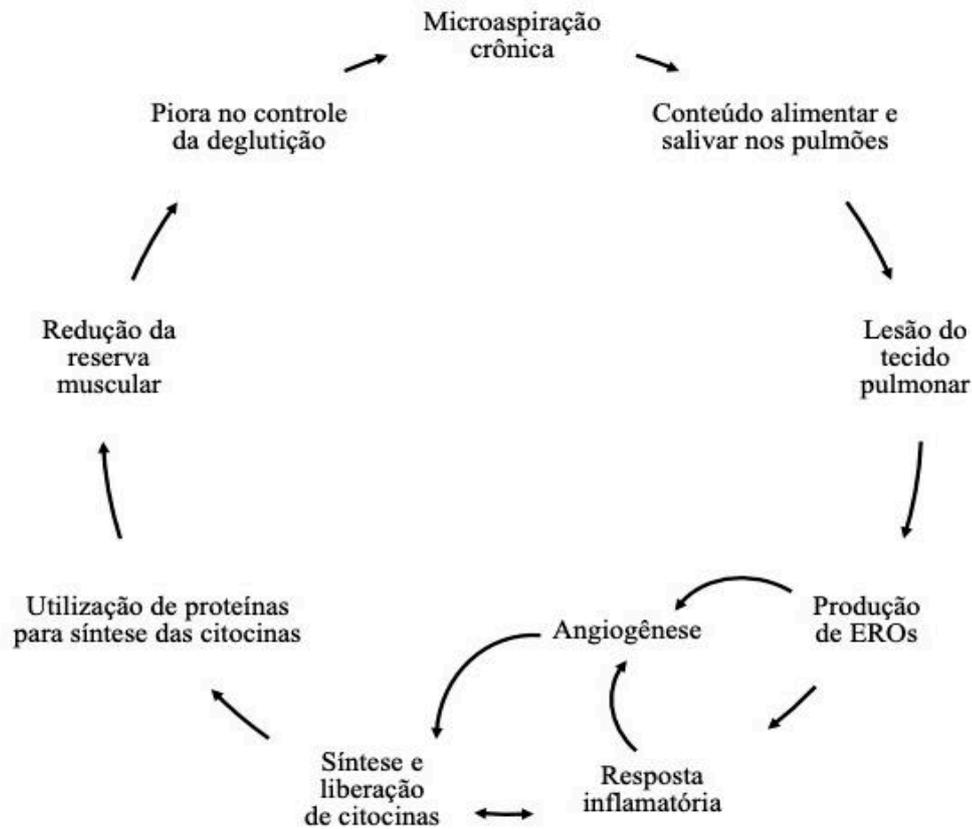
Além das complicações mencionadas, a DO pode provocar complicações associadas à aspiração (COHEN *et al.*, 2016). A aspiração é resultado das alterações na deglutição, que

permitem a entrada de conteúdo oral nas vias aéreas, principalmente em sujeitos com refluxo de tosse ineficaz. Essa aspiração pode ocorrer de duas formas uma delas como uma macro aspiração, onde grande quantidade de conteúdo entra nas vias aéreas, e a outra como microaspirações (MANDELL; NIEDERMAN, 2019).

Apesar de as microaspirações ocorrerem de forma fisiológica, principalmente durante o sono (HUXLEY *et al.*, 1978), se a ocorrência for de forma crônica pode ser prejudicial ao organismo devido ao acúmulo de conteúdo alimentar nos pulmões (DIBARDINO; WUNDERINK, 2015). A presença do conteúdo alimentar e salivar nos pulmões pode alterar a microbiota pulmonar, causar lesão aos tecidos e estimular a resposta inflamatória. Esses eventos caracterizam a pneumonia aspirativa (MANDELL; NIEDERMAN, 2019).

A microaspiração crônica induz a lesão de células pulmonares e desencadeia a produção de EROs com o intuito de estimular a angiogênese e aumentar a irrigação sanguínea para o processo de cicatrização (KIM; WEST; BYZOVA, 2013). Por sua vez, a resposta inflamatória no pulmão, recruta células inflamatórias que secretam citocinas que estimulam a angiogênese e linfangiogênese, como o TNF- α (COSTA; INCIO; SOARES, 2007; EBIHARA *et al.*, 2016). Todos os processos, ocasionados pela microaspiração em associação com as doenças de base na DO, formam um ciclo vicioso caracterizado por estresse oxidativo exacerbado, inflamação crônica e prejuízo no estado nutricional (Figura 2) (EBIHARA *et al.*, 2016). Conforme ilustrado na Figura 2, a microaspiração crônica provoca a deposição de conteúdo alimentar e salivar nos pulmões, gera lesão celular e estimula a produção de EROs. A produção de EROs estimula a resposta inflamatória e ambas estimulam a angiogênese. Em associação com a resposta inflamatória a angiogênese é estimulada, e então ocorre a síntese e a liberação de citocinas pró-inflamatórias, por meio do catabolismo de proteínas e consequente redução da reserva muscular. Por sua vez, essa redução prejudica o controle da deglutição, o que aumenta a ocorrência de microaspirações (EBIHARA *et al.*, 2016).

Figura 2 - Influência da microaspiração no estresse oxidativo, resposta inflamatória e estado nutricional.



EROs = Espécies Reativas de Oxigênio.

FONTE: adaptado de EBIHARA *et al.*, 2016.

O estresse oxidativo e a resposta inflamatória também são influenciados pelas doenças de base, como por exemplo na presença de DP, na DA e/ou com o processo de envelhecimento (HALLIWELL, 2015). No caso de doenças neurodegenerativas pode-se evidenciar a presença de estresse oxidativo (KANNAPPAN *et al.*, 2011; WINIARSKA-MIECZAN *et al.*, 2020). A produção de EROs pelas células cerebrais é estimulada pela oxidação de lipídios estruturais da membrana, desnaturação de proteínas e desordens na replicação do Ácido Desoxirribonucleico (DNA - do inglês: *Deoxyribonucleic Acid*), além das deformidades nas organelas celulares e da redução dos mecanismos antioxidantes dessas células (WINIARSKA-MIECZAN *et al.*, 2020). Essa produção de EROs exacerbada pode acarretar redução da concentração de oxigênio nas mitocôndrias, devido ao acúmulo de moléculas reativas. Por exemplo, as células cerebrais, por necessitarem de grande concentração de oxigênio, podem sofrer dano celular, devido a alteração

no suprimento adequado de oxigênio (HALLIWELL, 2006).

No caso das doenças neurodegenerativas, outro fator importante no desenvolvimento e na progressão da doença é a resposta inflamatória. Com a elevação da produção das EROs e as demais desordens celulares, as micróglias iniciam o processo inflamatório com a síntese e liberação de citocina pró-inflamatórias [(como por exemplo: IL-1 β , interleucina-6 (IL-6) e TNF- α)]. Além das citocinas, essas células também produzem e liberam EROs e NO $_x$, o que exacerba o estresse oxidativo (PAJARES *et al.*, 2020).

Outro fator, que interfere de forma negativa no estresse oxidativo e na resposta inflamatória, é o processo de envelhecimento. O envelhecimento é caracterizado pela perda progressiva das funções de tecidos e órgãos (FLATT, 2012). De acordo com Beckman e Ames (1998) esse envelhecimento é decorrente do acúmulo de EROs, produzido durante a degradação e oxidação de macromoléculas (lipídios, proteínas e DNA). A perda progressiva da função celular também causa dano oxidativo, o que eleva a produção de EROs e aumenta a necessidade de moléculas antioxidantes, para retornar ao equilíbrio redox (LIGUORI *et al.*, 2018). Com a progressão do envelhecimento e a produção exacerbada de EROs é estimulada a resposta inflamatória. O estresse oxidativo e a resposta inflamatória exacerbados, juntos ou isoladamente podem ocasionar alterações no estado nutricional e levar a dificuldade de locomoção e o aumento da fragilidade (CHANDRASEKARAN; IDELCHIK; MELENDEZ, 2017; LIGUORI *et al.*, 2018).

2.1.3 Impacto da Disfagia Orofaríngea no estado nutricional

O principal manejo da DO é a alteração na consistência dos alimentos ofertados, com o intuito de reduzir o risco de aspiração e facilitar a deglutição. Em contrapartida, essas alterações prejudicam a ingestão alimentar, devido às consistências mais pastosas. Dentre as principais causas para a redução da ingestão, estão a redução: do prazer em se alimentar, da tolerância estomacal (presença de fibras no espessante) e da percepção do sabor, além do prolongamento das horas de refeição (WU *et al.*, 2020).

As alterações nas consistências dos alimentos foram associadas à desnutrição em instituições de cuidados de longa duração canadenses. No estudo foram avaliados 638 sujeitos, dos quais 47,2% (n = 301) precisavam de alguma alteração na textura dos alimentos. As

pontuações da Mini Avaliação Nutricional versão reduzida (MNA-SF[®]) foram menores no grupo que necessitava de alteração na consistência dos alimentos ($p < 0,001$). Identificou-se neste estudo, a associação significativa e negativa entre as alterações na consistência alimentar (como por exemplo, na forma física dos alimentos: picados ou em purê) e a pontuação da MNA-SF[®] (VUCEA *et al.*, 2018). Além das alterações na consistência dos alimentos, o uso de sonda nasoesofágica, gastrostomia ou outra via de alimentação alternativa também pode interferir no estado nutricional (PARK *et al.*, 2021). Um estudo com sujeitos diagnosticados com DO após AVC verificou que o uso de sonda oroesofágica intermitente na primeira semana de internação pode manter o estado nutricional ao considerar a massa livre de gordura (kg) determinada pelo exame de bioimpedância (YAN *et al.*, 2022).

Um estudo na Holanda avaliou a associação entre a DO e a desnutrição em idosos institucionalizados. A partir dos dados coletados, foi possível identificar que 10% dos idosos apresentavam algum grau de desnutrição, segundo os critérios de desnutrição [(Índice de Massa Corporal (IMC) $< 18,5 \text{ kg/m}^2$ e perda de peso não intencional)] da *European Society of Clinical Nutrition and Metabolism* (ESPEN). Destes, a maior parte tinha DO ou tinha alguma dificuldade para engolir ou sintoma de DO. Além disso, o risco de desnutrição foi maior naqueles residentes com DO (HUPPERTZ *et al.*, 2018).

Blanař *et al.* (2019) desenvolveram um estudo multicêntrico em hospitais da Áustria, por 5 anos com o objetivo de avaliar o risco de desnutrição nos sujeitos com DO. Ao todo foram avaliados 23.684 sujeitos, dos quais 18,9% ($n = 3.321$) apresentavam risco de desnutrição pela *Malnutrition Universal Screening Tool* (MUST). Foi encontrada forte associação positiva entre o risco de desnutrição e a DO, quando aplicada a regressão univariada ($p < 0,001$). Também foram identificados os preditores de disfagia naqueles que apresentavam risco nutricional. Dentre os principais preditores estavam o AVC, câncer, doenças neurodegenerativas e respiratórias. Com as análises realizadas, o estudo concluiu que a disfagia aumenta em até três vezes o risco de desnutrição (OR = 3,05; IC 95%: 2,69 - 3,46; $p < 0,001$) (WEGNER *et al.*, 2018).

A presença da DO também foi associada ao risco de desnutrição em sujeitos diagnosticados com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC). Foi identificada entre o risco de desnutrição, definida pelo questionário *SWAL-QOL*, uma correlação forte e negativa com a pontuação no domínio 3 (duração da alimentação), e uma correlação moderada e positiva

com o domínio 5 (seleção de alimentos) do mesmo questionário (WEGNER *et al.*, 2018). Resultado semelhante foi encontrado no estudo de Cabre *et al.* (2010), em que sujeitos com internação por aspiração, apresentaram pior estado nutricional por meio da Mini Avaliação Nutricional (MAN[®]).

É importante destacar que tanto as doenças de base, como o processo de envelhecimento também apresentam em comum a perda de massa muscular pode acarretar a perda de força muscular (BELENGUER-VAREA *et al.*, 2020; CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2019). Por sua vez, a sarcopenia é definida como a ocorrência de ambas (perda da massa e da força muscular) e pode ser influenciada por diversos fatores como alterações na ingestão alimentar, processos inflamatórios e dificuldades para deglutir (BELENGUER-VAREA *et al.*, 2020).

A desnutrição está associada não somente à redução do IMC, mas também a perda de massa muscular (GARIBALLA; ALESSA, 2013). Akazawa *et al.* (2019) observaram em seu estudo que sujeitos com DO apresentam maior acúmulo de gordura intramuscular na região do quadríceps. O aumento do depósito de gordura intramuscular está associado a redução da força muscular e o aumento da dependência (AKAZAWA *et al.*, 2017). Achado semelhante de um estudo realizado pelo nosso grupo de pesquisa, também foi encontrado um percentual de gordura maior nos sujeitos com DO quando comparado com os controles ($p < 0,008$) (HOMEM *et al.*, 2020).

As alterações da composição corporal, tanto referentes a perda de massa muscular como ao aumento da adiposidade, podem ser avaliadas por exames de imagem, como o exame por absorptometria de raios-x de dupla energia [DXA (do inglês: *Dual-Energy X-ray absorptiometry*)] (HEYMSFIELD *et al.*, 2015). Um estudo avaliou a composição corporal de adultos saudáveis maiores de 50 anos, dividindo-os em faixas etárias: 50-59 anos, 60-69 anos, e as outras duas outras faixas etárias de 70-79 anos e 80-89 anos de idade. Avaliação realizada com a DXA identificou que com aumento da faixa etária, houve redução da massa livre de gordura e massa muscular, o que indica perda da reserva muscular em idosos. Além disso nas faixas etárias acima de 70 anos, foi identificado percentual de gordura corporal (%GC) maior que nas faixas etárias mais jovens (JIANG *et al.*, 2015).

A sarcopenia quando é acompanhada de um aumento do %GC, denomina-se de obesidade sarcopenica (BAUMGARTNER *et al.*, 2004). Um estudo com sujeitos diagnosticado com distrofia muscular, avaliou a sarcopenia e a obesidade sarcopenica por meio dos resultados

do DXA. Todos os sujeitos com distrofia muscular apresentaram percentual de índice de massa muscular apendicular abaixo da referência ($<7,26 \text{ kg/m}^2$ em homens e $5,45 \text{ kg/m}^2$ mulheres) (BAUMGARTNER *et al.*, 2004; MERLINI; VAGHEGGINI; COCCHI, 2014). Além disso, o %GC de todos os sujeitos estava acima do valor de referência para o %GC $>28\%$ para os homens e $>40\%$ para as mulheres (BAUMGARTNER *et al.*, 2004; MERLINI; VAGHEGGINI; COCCHI, 2014). Com base nos dados do estudo de Merlini, Vagheggini e Cocchi (2014) é possível identificar como a distrofia muscular, assim como outras doenças de base da DO, podem impactar de forma negativa no estado nutricional.

O aumento do %GC foi identificado em sujeitos com DP em um estudo realizado no departamento de neurologia do *Kaohsiung Chang Gung Memorial Hospital*. A composição corporal foi avaliada pela DXA em sujeitos diagnosticados com DP, classificados com sarcopenia e sem sarcopenia, além de avaliarem sujeitos saudáveis como grupo controle. Além do aumento do %GC, os sujeitos com DP sem sarcopenia apresentaram menor percentual de massa muscular em comparação com o grupo controle. Tais achados indicam que sujeitos com DP apresentam perda de massa muscular, o que pode contribuir para o desenvolvimento de complicações, como a DO (LEE *et al.*, 2019).

A perda e a atrofia muscular também podem estar associadas com a aspiração para a cavidade pulmonar de conteúdo oral (KOMATSU *et al.*, 2018). Estudos em modelos animais e em humanos identificaram atrofia da musculatura envolvida na respiração, na deglutição e nos músculos esqueléticos em casos de pneumonia por aspiração (NIHEI *et al.*, 2015; KOMATSU *et al.*, 2018). Tais achados podem estar associados a redução da movimentação devido a imobilização ao leito, bem como à resposta inflamatória que estimula o catabolismo proteico (KOMATSU *et al.*, 2018).

Outro fator importante com relação ao estado nutricional, são as concentrações séricas de antioxidantes. Antioxidantes como β -caroteno podem estar reduzidos em sujeitos com DO, tanto pela alteração da ingestão como pelo aumento da necessidade do nutriente (ARULSELVAN *et al.*, 2016). A diminuição dos valores séricos de β -caroteno foi identificada em sujeitos com DO, em associação com a elevação de marcadores de estresse oxidativo (NOx e MPO) (HOMEM *et al.*, 2020).

Diante do exposto, percebe-se que a DO pode interferir de forma negativa no estado nutricional, como mostram os estudos descritos na Tabela 1. As alterações da ingestão alimentar

em sujeitos com DO, além de interferirem nos valores séricos de antioxidantes por exemplo, β -caroteno, afetam a composição *corporal* e a reserva de massa muscular (ARULSELVAN *et al.*, 2016; AKAZAWA *et al.*, 2017; KOMATSU *et al.*, 2018).

Tabela 1 - Estudos relacionados as consequências da Disfagia Orofaríngea (DO) no estado nutricional (continua).

Autor	Desenho do estudo	População/ Idade	Categorização	Parâmetros Avaliados	Principais resultados
Cabre <i>et al.</i> , 2010	Estudo Observacional	Idosos com pneumonia aspirativa com DO (n = 74, idade ¹ = 86 anos) Idosos com pneumonia aspirativa sem DO (n = 60, idade ¹ = 83 anos)	- Por mortalidade: 30 dias vs. um ano - Presença de DO: Idosos com disfagia vs. idosos sem disfagia - Nível de incapacidade Funcional: Classificação Barthel >40 vs. Classificação Barthel ≤40	- Achados Clínicos - Exames Laboratoriais - Raio-X de tórax - MAN - Avaliação subjetiva da deglutição	- A prevalência de sinais clínicos de aspiração era maior em idosos institucionalizados com DO. - Pacientes com DO tiveram pior estado nutricional, maior mortalidade na internação hospitalar e maior taxa de cuidado residencial após a alta. - A mortalidade <30 dias após a alta foi maior no grupo com DO, assim como em um ano após a alta.
Huppertz <i>et al.</i> , 2018	Transversal	Idosos institucionalizados (n = 6.349, idade ¹ = 84 anos)	- Idosos com DO vs. Idosos sem problemas de DO	- Peso - IMC - EAT-10	- Prevalência de desnutrição foi maior no grupo com DO (12,1%). - Sintomas de disfagia foram encontrados em 6,9% da amostra total.
Akazawa <i>et al.</i> , 2019	Transversal	Idosos hospitalizado (n = 103, Idade ² = 84 anos)	- Idosos com DO vs. idosos sem DO - Pela gravidade da disfagia	- Peso - IMC - Massa muscular do quadríceps - Massa adiposa subcutânea da coxa - PCR	- Idosos com disfagia severa apresentaram maior intensidade do eco - o que indica maior depósito de gordura na região do quadríceps em comparação aos demais graus de DO.

¹Média. ²Mediana. EAT-10 = *Eating Assessment Tool-10*. IMC = Índice de Massa Corporal. MAN = Mini Avaliação Nutricional. PCR = Proteína-C Reativa.

Tabela 1 - Estudos relacionados as consequências da Disfagia Orofaríngea (DO) no estado nutricional (conclusão).

Autor	Desenho do estudo	População/ Idade	Categorização	Parâmetros Avaliados	Principais resultados
Blanař <i>et al.</i> , 2019	Transversal	Sujeitos com idade ≥ 18 anos e hospitalizados por qualquer doença (n = 17.580, Idade ¹ = 67 anos)	- Sujeitos com MUST ≥ 1 vs. Sujeitos com MUST = 0	- MUST - Presença de disfagia - IMC	- Média do IMC foi maior no grupo sem risco de desnutrição (MUST = 0 e $p < 0,001$). - A prevalência de disfagia foi maior no grupo com risco de desnutrição (MUST ≥ 1 e $p < 0,001$; 13,6%). - A disfagia aumenta o risco de desnutrição ($p < 0,001$).
Homem <i>et al.</i> , 2019	Transversal	Sujeitos com DO (n = 47, Idade ² = 62 anos)	- GDO leve vs. GDO moderado vs. GDO grave - GDO vs. GC	- IMC - %GC - PCR - β -caroteno - Vitamina C - MPO - NOx	- IMC e %GC foi maior nos sujeitos do grupo GDO em relação ao GC. - IMC foi significativamente menor no GDO grave em comparação com GDO leve ($p < 0,008$). - A DO foi associada a menores níveis de β -caroteno e Vitamina C ($p < 0,001$) e a maiores concentrações de MPO e NOx ($p = 0,008$ e $p = 0,011$ respectivamente).

¹Média. ²Mediana. GC = Grupo Controle. GDO = Grupo com Disfagia Orofaríngea. IMC = Índice de Massa Corporal. MPO = Mieloperoxidase. MUST = *Malnutrition Universal Screening Tool*. NOx = Metabólitos de Óxido Nítrico. %GC = Percentual de Gordura Corporal. PCR = Proteína-C Reativa.

2.2 ESTRESSE OXIDATIVO E RESPOSTA INFLAMATÓRIA NA DISFAGIA OROFARÍNGEA

2.2.1 Relação do estresse oxidativo com Disfagia Orofaringea e a presença das doenças de base

Os radicais livres são moléculas reativas com elétrons desemparelhados na sua camada de valência. Esses radicais se formam a partir da interação do oxigênio com determinadas moléculas, para troca de um ou mais elétrons (CHANDRASEKARAN; IDELCHIK; MELENDEZ, 2017). Também são produzidas na troca de elétrons entre moléculas reativas, como as EROs e as espécies reativas de nitrogênio (ERN) (POWERS *et al.*, 2011; LIGUORI *et al.*, 2018). A exacerbação da produção dessas espécies reativas interfere de forma negativa na homeostase celular, devido a sua instabilidade e necessidade de elétrons. O peróxido de hidrogênio e hidroperóxido orgânico são as principais EROs sintetizadas durante as reações oxidativas. Já óxido nítrico e o dióxido de nitrogênio, que fazem parte das ERNs, também são sintetizadas durante as reações metabólicas do organismo (SIES; BERNDT; JONES, 2017).

Fisiologicamente a produção de moléculas reativas é necessária e faz parte de diversas reações metabólicas. Para que as concentrações fisiológicas dessas moléculas não se elevem, existem diferentes mecanismos enzimáticos e não enzimáticos que regulam sua concentração nas células (CHANDRASEKARAN; IDELCHIK; MELENDEZ, 2017). Esse equilíbrio entre a produção e a oxidação é coordenado pela defesa antioxidante das células e caracteriza o equilíbrio redox (LIGUORI *et al.*, 2018). A defesa antioxidante é constituída por duas vias principais, a via de oxidação não enzimática e a via de oxidação enzimática (LIU *et al.*, 2018). Dentre as enzimas antioxidantes estão a superóxido dismutase (SOD), a catalase (CAT), a glutaciona peroxidase (GSH) e a transferase (GST), além da peroxirredoxina (Prxs) (BIRBEN *et al.*, 2012). Por sua vez, as defesas antioxidantes não enzimáticas são moléculas de baixo peso molecular, como as vitaminas e alguns de seus precursores, e determinados minerais (BIRBEN *et al.*, 2012). Em sujeitos saudáveis o equilíbrio entre a produção e a defesa antioxidante é mantido, mas em situações em que a defesa antioxidante não consegue suprimir os valores de EROs e ERNs, ocorre o estresse oxidativo (SIES, 2020).

O estresse oxidativo é caracterizado pelo desequilíbrio entre os oxidantes e os

antioxidantes, devido a produção exacerbada de EROs, que causa sobrecarga nos sistemas de defesa antioxidante (SIES, 1997). O aumento da produção de moléculas oxidantes ocorre devido a injúria ou desordem metabólica, o que desencadeia acúmulo de EROs nas células e consequentemente dano celular (CHEN; LIU, 2017). Os danos celulares induzidos pelas EROs decorrem da oxidação e degradação de moléculas presentes nas células (PISOSCHI; POP, 2015). As EROs oxidam e degradam proteínas, lipídios, carboidratos e DNA para retornarem ao seu estado de estabilidade, por meio da troca de elétrons com essas moléculas (LUSHCHAK, 2014). Uma das reações mais comuns causadas pelo acúmulo de EROs é a peroxidação lipídica da membrana plasmática (SIES; BERNDT; JONES, 2017). O superóxido, o radical hidroxil e outras EROs também degradam moléculas mitocondriais, nucleares e do retículo endoplasmático. Os danos causados por essas reações levam ao aumento da permeabilidade celular e provocam o influxo de íons de cálcio, o que por sua vez, levam ao rompimento das fitas de DNA, aumento da permeabilidade, edema devido a entrada de água e apoptose da célula quando os danos se tornam irreversíveis (SIES, 2020).

A formação de moléculas reativas também ocorre em resposta a injurias, como é o caso da produção de NOx durante a inflamação. Dentre os mecanismos de desenvolvimento das doenças neurodegenerativas, está o excesso de NOx, que pode contribuir de forma direta e indireta para o dano celular na doença. Na forma direta, a toxicidade do NOx é decorrente de sua ligação com proteínas que contém ferro (hemoglobina), que inibe a respiração celular devido a retenção do oxigênio na hemoglobina. A falta de oxigênio provoca apoptose das células neurológicas e aumenta o estímulo à inflamação. Já seu efeito tóxico indireto está associado a produção de EROs e ERNs devido a sua combinação com moléculas de oxigênio, o que causa o estresse oxidativo (RITCHIE *et al.*, 2017).

Para a formação das moléculas reativas são realizados diferentes processos que são conduzidos por diversas enzimas e substâncias. Dentre essas enzimas está a MPO, que pertence à família das peroxidases expressas principalmente nos neutrófilos e monócitos, envolvida no processo de neuroinflamação e estresse oxidativo (NAUSEEF, 2018; CHEN *et al.*, 2020). Inicialmente a MPO encontrasse inativa nessas células e com a ativação da resposta inflamatória inicia um ciclo catalítico, que oxida o nitrito, o cloreto de nitrila e o radical de dióxido de nitrogênio. No caso de respostas inflamatórias exacerbadas a atividade da MPO é intensificada, provoca estresse oxidativo e danifica os tecidos saudáveis (NDREPEPA, 2019).

A ativação da MPO também estimula a produção de EROs e ERNs, o que pode modular a polarização das membranas de células neurológicas, bem como as vias de sinalização da resposta inflamatória (CHEN *et al.*, 2020).

Um estudo acompanhou nas primeiras 48 horas os valores séricos de marcadores de estresse oxidativo em sujeitos internados devido à AVC. Em comparação com o grupo controle (sujeitos sem risco de AVC), os sujeitos com diagnóstico de AVC apresentaram valores mais elevados de malondialdeído (MDA). O aumento do malondialdeído indica exacerbação do estresse oxidativo nesses sujeitos com AVC (SHAAFI *et al.*, 2021). Essa exacerbação pode ocorrer por conta da ativação da MPO, que produz EROs e estimula a peroxidação lipídica. O malondialdeído é um metabólito formado durante a peroxidação lipídica, portanto seu aumento pode ser influenciado pelo aumento da MPO (BASKOL *et al.*, 2006).

O estresse oxidativo vem sendo associado ao desenvolvimento de doenças neurodegenerativas, como a DP. A produção de EROs danifica a substância cinzenta do cérebro por meio da peroxidação de lipídios, oxidação de proteínas e oxidação de DNA (JENNER; OLANOW, 1996). Essa degradação altera a produção de dopamina e interfere na condução dos impulsos neurológicos (SUN *et al.*, 2016). Há evidências de que todo esse processo é induzido principalmente por alterações no conteúdo de ferro do cérebro, disfunção mitocondrial, ativação da monoamina-oxidase ou mesmo por alterações no sistema de defesa antioxidante (GAKI; PAPAVASSILIOU, 2014). Valores elevados de marcadores de estresse oxidativo também foram encontrados num estudo na Alemanha com idosos classificados com níveis de fragilidade de acordo com o fenótipo de Freid (FRIED *et al.*, 2001). O estudo avaliou a relação entre fragilidade e alguns marcadores de estresse oxidativo (potencial biológico antioxidante [BAP - do inglês: *Biological Antioxidant Potential*], derivados de metabólitos reativos de oxigênio [d-ROM - do inglês: *derivate-Reactive Oxygen Metabolites*] e níveis de tiol total [TTL]). Houve diferença significativa entre idosos frágeis e não frágeis para d-ROM e TTL. Os resultados indicam estresse oxidativo exacerbado em idosos frágeis e com diagnóstico de doenças de base (SAUM *et al.*, 2015).

Diante do exposto acima, verifica-se que o desequilíbrio entre a produção e a oxidação das EROs pode ser influenciado pelas doenças de base e a DO, o que indica uma relação entre o estresse oxidativo, as doenças de base e a DO.

2.2.2 Relação da resposta inflamatória com Disfagia Orofaríngea e a presença das doenças de base

A inflamação é uma resposta do corpo à injúria, que desencadeia diferentes reações até chegar ao processo completo de cicatrização (GERMOLEC *et al.*, 2018). É caracterizada pelo aumento do fluxo sanguíneo e da permeabilidade vascular, na fase aguda. Ainda nesta fase ocorre acúmulo de fluido, leucócitos e mediadores inflamatórios, como citocinas. Quando a injúria é persistente, a resposta aguda passa a ser crônica, e é caracterizada pelo desenvolvimento de respostas imunológicas humorais e celulares específicas (FEGHALI; WRIGHT, 1997).

Durante a fase aguda da inflamação são ativadas plaquetas e células granulocíticas, como basófilos, neutrófilos e eosinófilos, que por sua vez estimulam complexos de prostaglandinas e leucotrienos. A liberação dessas substâncias induz a vasodilatação no sistema sanguíneo, e o aumento da permeabilidade, o que facilita a passagem das células inflamatórias (principalmente neutrófilos) pela parede do vaso sanguíneo para chegar à lesão (GERMOLEC *et al.*, 2018). Por meio da ativação do inflamossoma das células granulocíticas, no caso de danos nos tecidos, é liberada a IL-1 β , que inicia o processo de inflamação pelo recrutamento de mais células inflamatórias (linfócitos, eosinófilos, monócitos, plaquetas, mastócitos) (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2013).

A resposta inflamatória aguda pode se tornar crônica quando não pode ser resolvida, devido a persistência da injúria. No caso de doenças neurodegenerativas, como a DA, a inflamação crônica é leve, o que acarreta em prejuízos ao longo prazo, devido a progressão da doença (SAEEDI; RASHIDY-POUR, 2021). A resposta inflamatória crônica é mediada por macrófagos e linfócitos T, além de outras células, em menor proporção, como eosinófilos e mastócitos. Essas células por sua vez, secretam mediadores inflamatórios diferentes dos de fase aguda, como IL-1, TNF- α , interleucina-17 (IL-17) e IFN- γ , com o objetivo de regenerar o tecido lesionado e preencher as lesões com fibrose (GERMOLEC *et al.*, 2018).

Nas etiologias associadas à DO, como doenças neurodegenerativas, câncer de cabeça e pescoço, traumas e envelhecimento, a resposta inflamatória está presente de forma crônica. As reações envolvidas na resposta inflamatória afetam as células e microrganismos alvos, mas prejudicam demais células do organismo (LIU *et al.*, 2017). Durante essa resposta inflamatória

são produzidos mediadores solúveis, envolvidos no recrutamento de leucócitos por meio do aumento da expressão de moléculas de adesão celular. Eles se dividem em quatro categorias, com base em suas funções. A primeira categoria abrange os metabólitos lipídicos inflamatórios, como o fator de ativação plaquetária (PAF) e os derivados do ácido araquidônico (prostaglandinas, leucotrienos, lipoxinas). A segunda categoria diz respeito às cascatas de proteases, que produzem diversos peptídeos pró-inflamatórios. Na terceira categoria encontra-se o óxido nítrico, potente vasodilatador endógeno, envolvido também no estresse oxidativo. E na quarta categoria estão as citocinas, principais responsáveis por determinar como a resposta inflamatória será desenvolvida. Essa característica das citocinas é decorrente do fato delas serem as responsáveis por ativar as células inflamatórias, que variam de acordo com a citocina circulante (FEGHALI; WRIGHT, 1997).

Alguns mediadores inflamatórios são utilizados como biomarcadores da resposta inflamatória, ou seja, se elevados indicam a presença de processo inflamatório. Dentre esses marcadores, estão as citocinas, que participam da sinalização para as células inflamatórias e estimulam diversas reações ao longo do processo. O tipo de citocina produzida varia conforme a fase da resposta inflamatória (GERMOLEC *et al.*, 2018). Dentre os marcadores da resposta inflamatória crônica estão a PCR e as citocinas IL-8, IL-1 β , TNF- α , e IFN- γ (AKDIS *et al.*, 2016).

Na DA o processo inflamatório pode ser identificado devido a alterações morfológicas nas micróglia, células responsáveis pela resposta inflamatória cerebral (GLASS *et al.*, 2010). Além disso, durante a neuroinflamação, ocorre a ativação dos astrócitos devido a vários fatores, como ácidos graxos saturados livres, lipopolissacarídeos e estresse oxidativo. Essa neuroinflamação produz citocinas inflamatórias e enzima ciclooxigenase-2, que estimulam a produção do peptídeo β -amiloide (SAWIKR *et al.*, 2017). O β -amiloide se deposita nos emaranhados de neurofibrilares, aumenta a resposta inflamatória na região e danifica ainda mais os neurônios saudáveis (AKIYAMA *et al.*, 2000).

A ELA é uma doença neuromuscular pró-inflamatória, muito associada a DO e com resposta inflamatória exacerbada (CHEŁSTOWSKA; KUŹMA-KOZAKIEWICZ, 2020). Um estudo avaliou valores séricos de alguns marcadores inflamatórios, dentre eles a PCR, em sujeitos diagnosticados com ELA. Os valores elevados de PCR foram associados positivamente à gravidade do comprometimento funcional (LUNETTA *et al.*, 2017). Um estudo de caso-

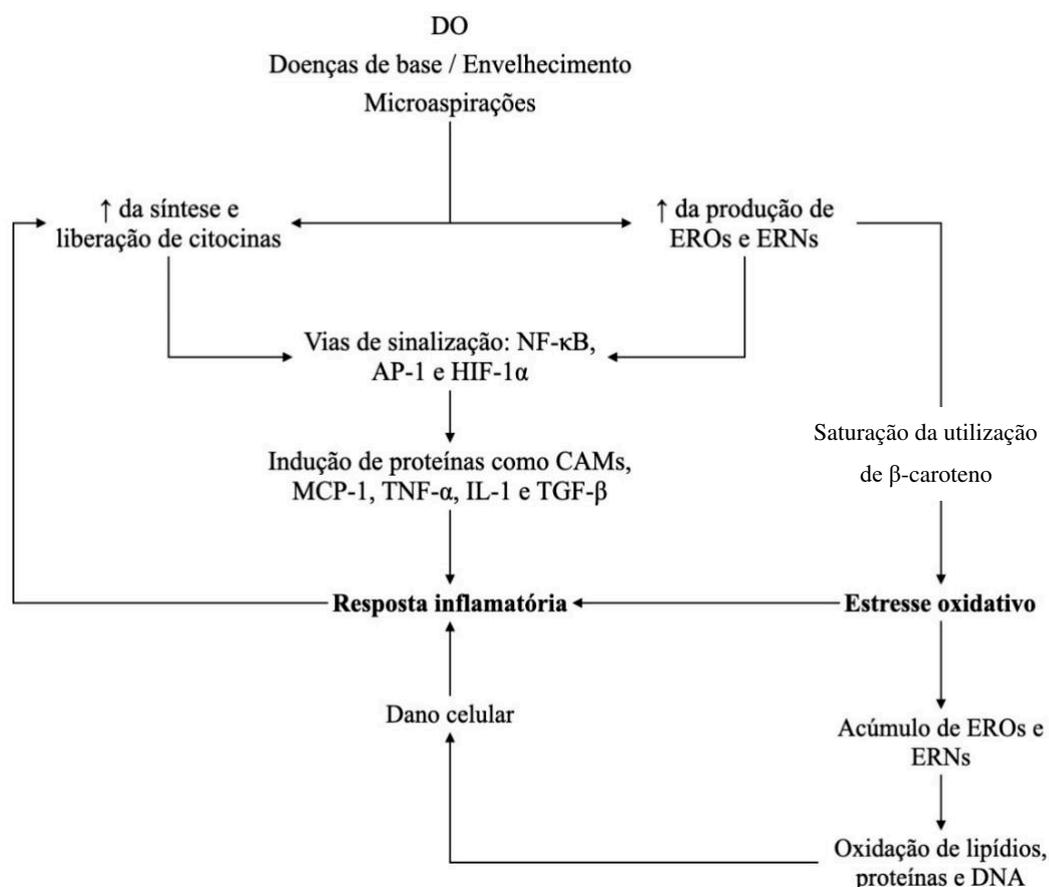
controle, em sujeitos diagnosticados com ELA, EM e DP, avaliou as concentrações séricas de PCR e creatina, antes e após o diagnóstico com um intervalo de dois anos. Os sujeitos com ELA apresentaram valores de PCR mais elevados após o diagnóstico da doença, o que pode indicar exacerbação da resposta inflamatória, com a progressão da doença (CUI *et al.*, 2020)

Outro fator potencial para o desencadeamento da resposta inflamatória é o envelhecimento. O envelhecimento é caracterizado por mudanças na composição corporal, desequilíbrio entre a produção e utilização de energia, redução da neuroplasticidade e desregulação da homeostase. Em conjunto esses fatores estimulam resposta inflamatória, além de exacerbá-la quando já existe uma doença crônica (BEKTAS *et al.*, 2018). Esse potencial inflamatório do envelhecimento foi estudado por Morrisette-Thomas *et al.* (2014), e identificaram uma forte associação entre os marcadores inflamatórios (IL-6, IL-1, TNF- α e PCR) com o avanço da idade e a presença de doenças crônicas.

2.2.3 Relação da resposta inflamatória e estresse oxidativo na disfagia orofaríngea

A resposta inflamatória é um mecanismo de defesa natural e faz parte da patogênese de doenças agudas e crônicas. Por sua vez, o estresse oxidativo é outro fator inserido na patogênese de diversas doenças, como DA e DP (HUSSAIN *et al.*, 2016). Ambos os processos se interligam devido ao fato de a resposta inflamatória produzir moléculas reativas, ao mesmo tempo que as moléculas reativas estimulam a resposta inflamatória por meio do dano celular (LUGRIN *et al.*, 2014). A Figura 3 esquematiza o processo, em que o estresse oxidativo estimula a resposta inflamatória tanto pela produção de moléculas reativas e como pelo dano celular. Em contrapartida componentes e reações da resposta inflamatória produzem moléculas reativas, que exacerba o estresse oxidativo.

Figura 3 - Esquema da inter-relação entre o estresse oxidativo e a resposta inflamatória nas doenças de bases e na Disfagia Orofaríngea (DO).



AP-1= Proteína Ativadora-1. ERNs = Espécies Reativas de Nitrogênio. EROs = Espécies Reativas de Oxigênio. HIF-1 α = Fator Indutível por Hipóxia alpha. IL-1 = Interleucina-1. MCP-1 = *Monocyte Chemoattractant Protein-1*. NF- κ B = Fator Nuclear-kappa B. TGF- β = Fator de Crescimento Transformante beta. TNF- α = Fator de Necrose Tumoral-alfa.

FONTE: Adaptado de Lugin *et al.* (2014)

Essa inter-relação entre o estresse oxidativo e a resposta inflamatória, tem como ponto chave, a produção de EROs (RIVAS-ARANCIBIA *et al.*, 2016). A exacerbação na produção, provoca modificações em proteínas reguladoras e transcritoras de processos celulares, por meio da oxidação das cadeias laterais de resíduos de aminoácidos. Essas modificações podem alterar fatores de transcrição sensíveis a oxidantes, como o fator nuclear-kappa B (NF- κ B) que ao ser ativado transloca-se para o núcleo das células e induzir a expressão de vários genes que expressam proteínas inflamatórias. Outros fatores de transcrição associados são a proteína ativadora-1 (AP-1), o fator indutível por hipóxia alpha (HIF-1 α), a β -catenina, o fator nuclear

2 (Nrf-2) e o receptor ativador do proliferador de peroxissoma gama (ESPINOSA-DIEZ *et al.*, 2015).

Em contrapartida a resposta inflamatória tem entre seus mecanismos iniciais de ação a produção de EROs pelos neutrófilos poli nucleares pode lesionar tecidos e parede celular de patógenos. A principal via de produção dessas EROs é por meio da enzima fosfato de dinucleótido de nicotinamida e adenina oxidase (NADPH), que ao finalizar a reação produz um radical hidroxila ou um ácido hipocloroso. Ambos os radicais (hidroxila e ácido hipocloroso) que causam lesões nos tecidos e podem alterar os fatores de transcrição são catalisados pela MPO (CHAPPLE, 1997; CHATTERJEE, 2016).

Alguns estudos mais antigos, como o de Babu *et al.* (2008), avaliaram a inter-relação entre o estresse oxidativo e a resposta inflamatória. No estudo mencionado a relação entre o estresse oxidativo e a resposta inflamatória foi identificada em sujeitos com diagnosticados com ELA em um hospital do norte da Índia. Foram determinados os valores séricos de TNF- α , IFN- γ e NOx, num grupo de sujeitos com ELA, e em outro grupo de sujeitos saudáveis, para controle. O grupo com ELA apresentou valores mais elevados de NOx quando comparado ao grupo controle. Além disso o tempo de diagnóstico da ELA, foi positivamente associado aos valores de TNF- α ($p < 0,001$), o que indica que com o decorrer do tempo o estresse oxidativo e a resposta inflamatória tornam-se exacerbados (BABU *et al.*, 2008).

Outro estudo publicado em 2014, avaliou os mesmos marcadores (TNF- α , IFN- γ e NOx) em sujeitos com diagnóstico de DA e os comparou com sujeitos com comprometimento cognitivo leve. Os resultados indicaram que os valores elevados de NOx e IFN- γ podem estar associados ao desenvolvimento da DA leve. Além disso foi identificado que o aumento da produção de NOx está relacionada com o aumento dos valores séricos de TNF- α e IFN- γ (BELKHELFA *et al.*, 2014). Na Tabela 2 é possível visualizar alguns dos artigos disponíveis na literatura que avaliaram o estresse oxidativo e a resposta inflamatórias em sujeitos com DO e/ou com algumas das doenças de base.

Tabela 2 - Estudos relacionados com a disfagia orofaríngea (DO), estresse oxidativo e resposta inflamatória.

Autor	Desenho do estudo	População/ Idade	Categorização	Parâmetros Avaliados	Principais resultados
Babu <i>et al.</i> , 2008	Transversal	Sujeitos com ELA (n = 22, Idade ¹ = 42 anos). Grupo controle (n = 9, Idade ¹ = 43 anos)	- Grupo controle vs. sujeitos com ELA	- TNF- α - IFN- γ - NOx	- Valores séricos de TNF- α e IFN- γ foram significativos e elevados ($p < 0,001$) em pacientes com ELA. - Valores de NOx foram maiores e significativo ($p < 0,05$) vs. sujeitos normais. - Altos níveis de TNF- α foram considerados citotóxicos, e podem contribuir na progressão da ELA.
Belkelfa <i>et al.</i> , 2014	Transversal	Sujeitos = Doença Alzheimer (n = 25, Idade ¹ = 76 anos) Sujeitos com CCL (n = 7, Idade ¹ = 71 anos) Grupo controle (n = 9, Idade ¹ = 73 anos)	- Estágios da Doença Alzheimer (DA) e sujeitos com CCL vs. Grupo controle	- TNF- α - IFN- γ - NOx	- Valores séricos elevados de IFN- γ (656 ± 96 pg/mL) foram detectados no estágio leve da DA. - Produção de NOx é dependente de IFN- γ em pacientes com CCL e DA leve ($p < 0,05$). - Valores > de NO e de TNF- α foram associados entre si no estágio grave da ($p < 0,05$). - Produção de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α e IFN- γ) pode estar envolvida nos efeitos deletérios neurológicos observados no desenvolvimento da pela via do NO.
Saum <i>et al.</i> , 2015	Transversal	- Idosos de uma coorte alemã (n = 2518) Idade ¹ = 70 anos	- Idosos não frágeis vs. idosos frágeis	- d-ROM - TTL - BAP - PCR	- Os valores médios de d-ROM, TTL e PCR foram > entre os sujeitos frágeis vs. sujeitos não frágeis ($p < 0,001$). - Os quartis mais altos de d-ROM e PCR foram associados positiva e significativamente com a fragilidade [d-ROM (OR: 2,02; IC 95%: 1,25-3,25) e PCR (OR: 3,15; IC 95%: 2,00-4,96)].
Lunetta <i>et al.</i> , 2017	Transversal	Coorte - com ELA (n = 394) Idade ¹ = 60 anos Coorte replicada - com ELA (n = 116) Idade ¹ = 67 anos	- Coorte vs. coorte replicada	- PCR - Escala de avaliação funcional da ELA	- Os valores séricos de PCR dos sujeitos da primeira coorte foram correlacionados com a gravidade da ELA ($p < 0,004$). - Resultados semelhantes foram encontrados na coorte replicada.

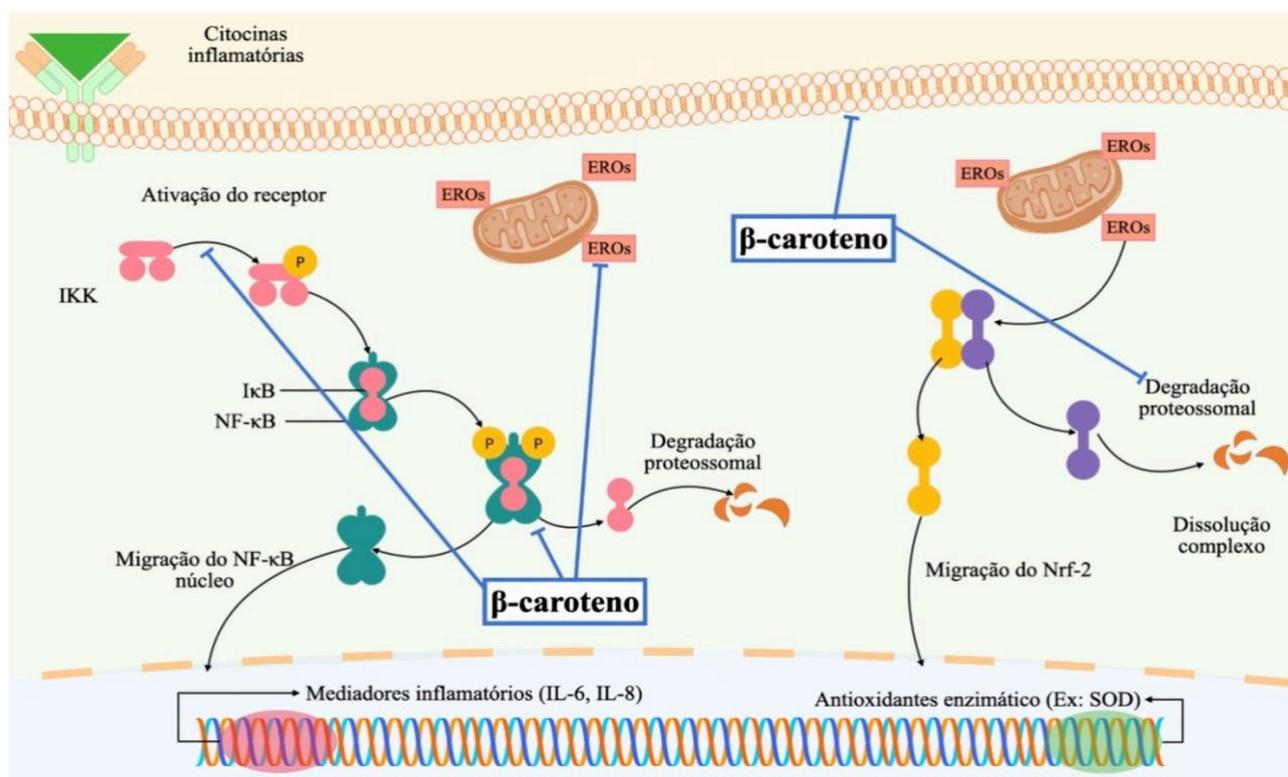
¹Média. CCL = Comprometimento Cognitivo Leve. IFN- γ = Interferon-gama. MAN = Mini Avaliação Nutricional. NOx = Óxido Nítrico. TNF- α = Fator de Necrose Tumoral- α . BAP = Potencial Antioxidante Biológico. d-ROM = Derivate of Reactive Oxygen Metabolites. ELA = Esclerose Lateral Amiotrófica. PCR = Proteína-C reativa. TTL = nível Total de Tiol.

2.3 RELAÇÃO DO β -CAROTENO COM O ESTRESSE OXIDATIVO E A RESPOSTA INFLAMATÓRIA

O β -caroteno é um dos principais carotenoides digeríveis presentes nas frutas e vegetais consumidos por humanos, além de uma das principais fontes de vitamina A (BOHN *et al.*, 2019). Dentre suas funções, o β -caroteno atua como defesa antioxidante não enzimática (RIBEIRO *et al.*, 2020). Sua ação antioxidante pode ocorrer por meio de oxidação, redução, abstração de átomo de hidrogênio e reações de adição, protegendo a membrana plasmática da peroxidação (Figura 4) (RIBEIRO *et al.*, 2018). No processo de oxidação, as EROs removem um elétron da molécula de carotenoide, para formar cátions de radical carotenoide (JOMOVA; VALKO, 2013). Já no processo de redução de carotenoides, são formados ânions radicais carotenoides. Na abstração de hidrogênio do carotenoide é formado um ânion carotenoide e um radical estabilizado por ressonância. E por fim, nas reações de adição as moléculas reativas são adicionadas ao carotenoide. Todas essas atividades antioxidantes auxiliam no equilíbrio redox, para evitar que as concentrações de EROs aumentem e causem danos celulares (RIBEIRO *et al.*, 2020).

Na Figura 4 identifica-se os principais mecanismos de ação antioxidante do β -caroteno como atenuante das repostas desencadeadas pelo estresse oxidativo e pela resposta inflamatória. O β -caroteno pode inibir a fosforilação da proteína I NF- κ B (I κ B) e interagir com seus resíduos para inativar a via do complexo NF- κ B, o que impede a migração NF- κ B para o núcleo da célula. Se liberado do complexo, o NF- κ B migra para o núcleo e modula a transcrição dos mediadores inflamatórios. Durante a desequilíbrio redox, o complexo entre Keap1 (do inglês: *Kelch-like ECH-associated protein 1*) e Nrf2 (do inglês: *Nuclear factor erythroid 2-related factor 2*) é alterado, o que causa a dissociação do complexo. Ao ser dissociado, o Nrf2 migra para núcleo para modular a transcrição de antioxidantes enzimáticos e o Keap1 pode ser degradado pelo proteossoma ou pode interagir com o β -caroteno para modificar suas propriedades físicas. O β -caroteno também atua na inibição da produção de EROs e na proteção da membrana plasmática por meio da doação de elétrons às moléculas tóxicas (SATHASIVAM; KI, 2018).

Figura 4 - Atuação antioxidante do β -caroteno durante o estresse oxidativo e a resposta inflamatória.

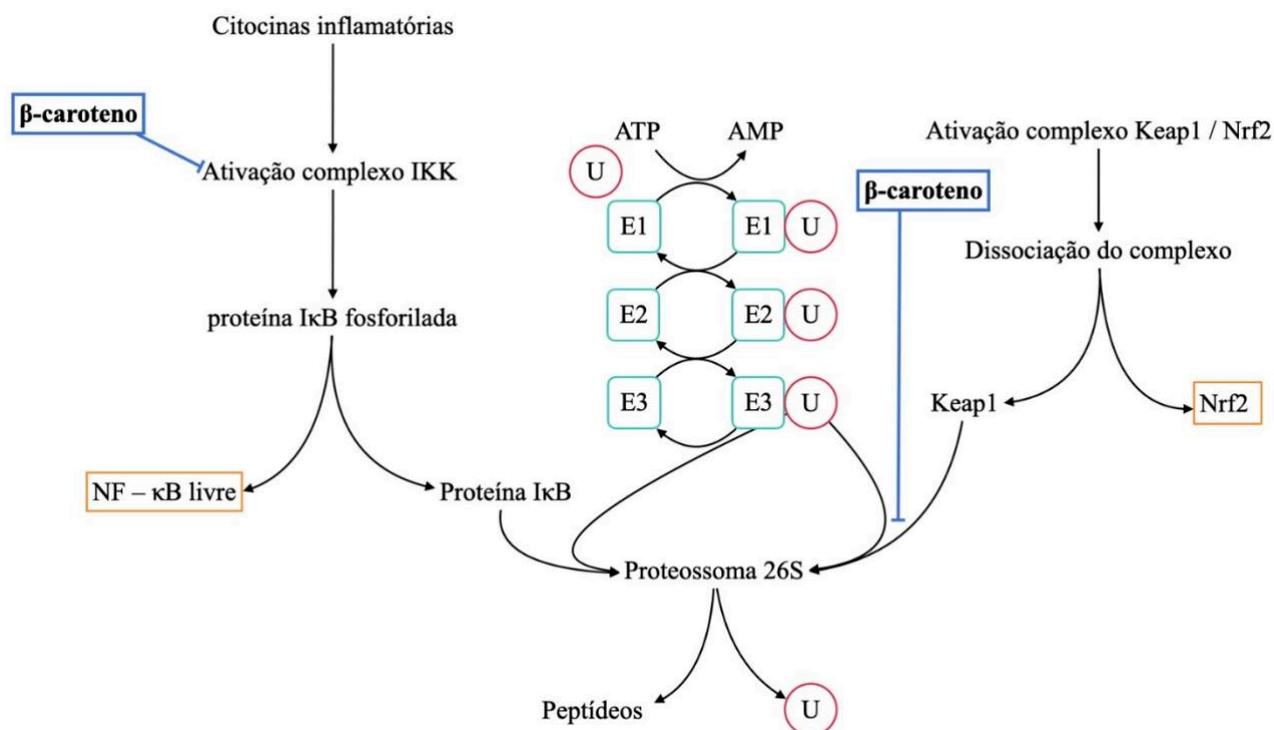


EROs = Espécies Reativa de Oxigênio. IKK = Complexo quinase I κ B. IL-6 = Interleucina-6. IL-8 = Interleucina-8. I κ B = Do inglês: *IkappaB kinase*. Keap1 = do inglês: *Kelch-like ECH-associated protein 1*. Nrf2 = do inglês: *Nuclear factor erythroid 2-related factor 2*. SOD = Superóxido Dismutase.

FONTE: Adaptado de Sathasivam e Ki (2018)

Durante o estresse oxidativo e a resposta inflamatória, a proteína I κ B é fosforilada pelo complexo quinase I κ B (IKK), o que leva à ubiquitinação e degradação proteossomal da proteína I κ B (Figura 4a). A ubiquitinação ocorre por meio das enzimas ativadoras de ubiquitina 1, 2 e 3 (E1, E2 e E3), como ilustrado na Figura 4a, até que a proteína I κ B chegue ao proteossoma 26S e sofra degradação. Na presença do β -caroteno ocorre a interação dos resíduos de cisteína das subunidades IKK e do NF- κ B, o que inibe a via do NF- κ B e por consequência a ubiquitinação e degradação proteossomal da proteína I κ B. Ainda na Figura 4a observa-se que a dissociação do complexo Keap1-Nrf2, libera a Keap1 para seguir o mesmo processo de ubiquitinação e degradação proteossomal que a proteína I κ B. O β -caroteno pode impedir a degradação proteica por meio da interação com os resíduos proteicos (TSUCHIHASHI *et al.*, 1995; AYALA; MUÑOZ; ARGÜELLES, 2014; KAULMANN; BOHN, 2014).

Figura 4a - Esquema bioquímico da atuação do β -caroteno como inibidor da ativação do complexo quinase I κ B (IKK) e da degradação proteica da proteína *nuclear factor erythroid 2-related factor* (Nrf2).



E1/E2/E3 = Enzimas ativadoras de ubiquitina. IKK = Complexo quinase I κ B. I κ -B = Do inglês: *IkappaB kinase*. Keap1 = do inglês: *Kelch-like ECH-associated protein 1*. Nrf2 = Do inglês: *Nuclear factor erythroid 2-related factor 2*. SOD = Superóxido Dismutase. U = Ubiquitina.

FONTE: Adaptado de Tsuchihashi *et al.* (1995); Ayala, Muñoz e Argüelles (2014); Kaulmann e Bohn (2014)

Um estudo em modelos animais induziu a fibrose hepática para avaliar o efeito do β -caroteno na inflamação. A suplementação com β -caroteno atenuou a depleção de glicogênio hepático e a produção de nitrito. Além disso, o β -caroteno reduziu a expressão do NF- κ B, fator de transcrição associado à produção de citocinas pro inflamatórias (LATIEF; AHMAD, 2020). Wang *et al.* (2018) avaliaram os valores séricos de β -caroteno e a relação β -caroteno/retinol em sujeitos com esteatose hepática e em um grupo controle. Os resultados sugerem que a esteatose hepática diminui os valores séricos de β -caroteno, em decorrência do estresse oxidativo e da resposta inflamatória.

Li, Hong e Zheng (2019) avaliaram a atuação do β -caroteno na resposta inflamatória induzida por lipopolissacarídeos *in vitro* com macrófagos. As células que foram tratadas com solução de β -caroteno apresentaram atenuação de diversos mecanismos da resposta inflamatória. Houve

redução da liberação das citocinas IL-1 β , IL-6 e TNF- α , além de diminuição da expressão de mRNA dos lipopolissacarídeos. Os sinais de transcrição da NF- κ B também foram atenuados nas células tratadas com β -caroteno (LI; HONG; ZHENG, 2019).

Os valores de β -caroteno podem ser reduzidos devido a ingestão aumentada nas defesas antioxidantes. Estudo com sujeitos com câncer de boca avaliou se os valores de antioxidantes, estresse oxidativo e resposta inflamatória eram alterados. Dentre os achados, foi verificada uma redução dos valores de β -caroteno em sujeitos com estágios do câncer mais avançados. E nestes estágios de câncer avançado, observou-se que a PCR e a IL-6 também se apresentavam em maiores concentrações séricas, associado a redução dos valores séricos da catalase, que tem como função ser uma enzima antioxidante (CHAN *et al.*, 2020).

Um estudo avaliou valores séricos de vitaminas antioxidantes (retinol, licopeno, α -caroteno, β -caroteno, α -tocoferol e γ -tocoferol) e as concentrações de marcadores inflamatórios (PCR) e déficits neurológicos (Escala de AVC, Índice de Barthel e Escala de Rankin modificada) em sujeitos pós-AVC. Dentre os resultados, foram identificadas concentrações plasmáticas de β -caroteno reduzidas, além de valores de PCR mais elevados entre os pacientes com AVC isquêmico agudo em comparação com os sujeitos do grupo controle. Os valores de β -caroteno nos sujeitos com AVC, foram associados negativamente com os valores de PCR ($r = -0,29$; $p < 0,01$) e com déficits neurológicos ($r = -0,28$; $p < 0,05$) (CHANG *et al.*, 2005).

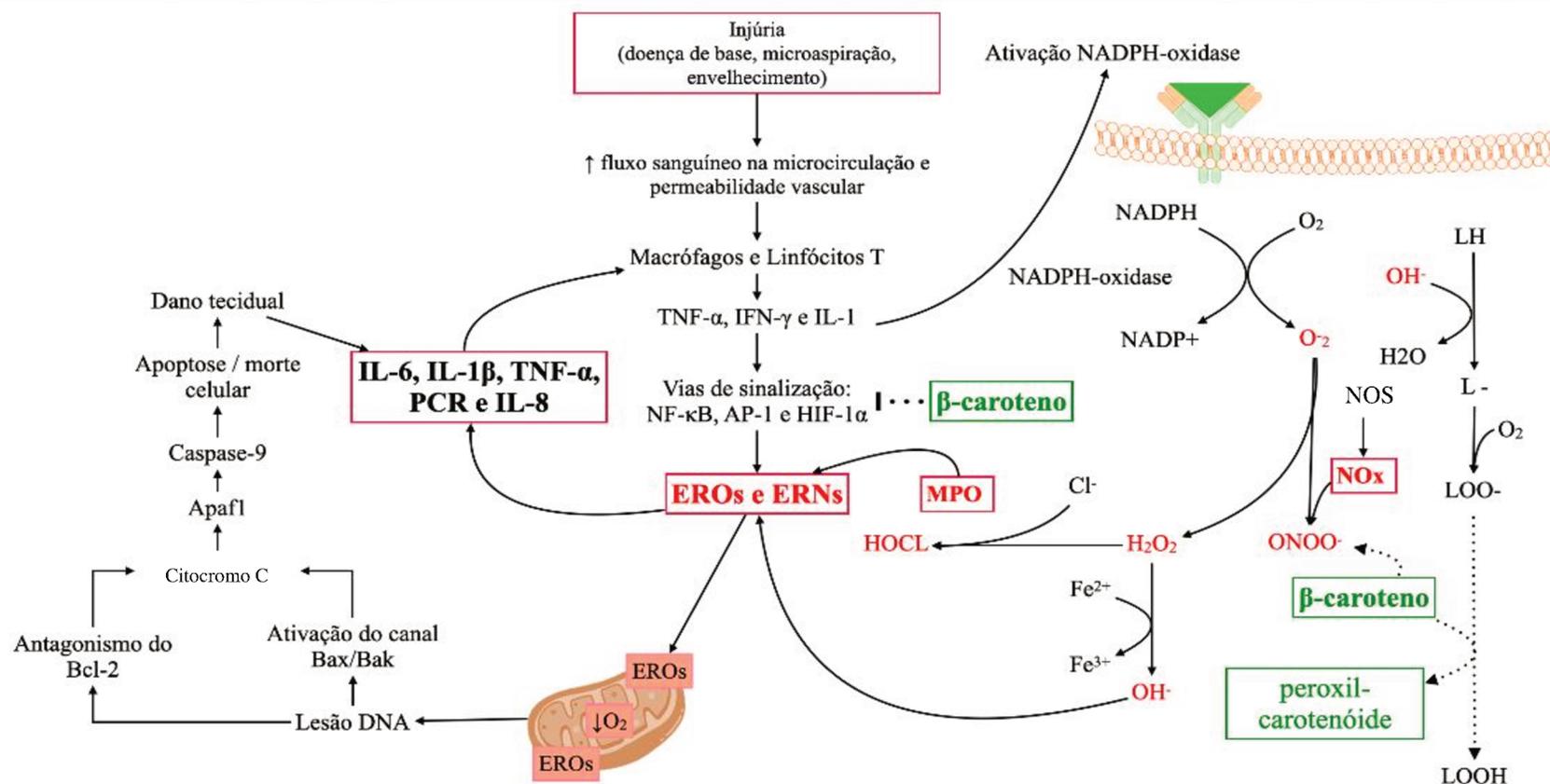
Com base nos achados fica evidente a importância de valores séricos de β -caroteno adequados para evitar danos celulares. O papel dessa vitamina foi estudado por Mitchell, Paiva e Heaton (1999) em modelos animais com síndrome fetal do álcool. Os valores de β -caroteno antes da suplementação estavam reduzidos e marcadores de neurotoxicidade foram encontrados nas amostras. Com a suplementação de β -caroteno, houve melhora significativa na proteção neurológica, com aumento da sobrevida. Tais achados sugerem que a suplementação terapêutica de β -caroteno pode diminuir os danos celulares decorrentes do estresse oxidativo e da resposta inflamatória (MITCHELL; PAIVA; HEATON, 1999).

Um estudo publicado por Hong e Lee (2020) associou os valores séricos de β -caroteno com o marcador inflamatório PCR. Ao avaliarem as concentrações de β -caroteno, em sujeitos fumantes e que consumiam álcool, foi observada correlação negativa entre os valores séricos de PCR e β -caroteno (HONG; LEE, 2020). A ingestão dietética de β -caroteno foi avaliada numa coorte sueca e relacionada com o risco de desenvolvimento de DP. A ingestão adequada de β -caroteno foi

associada a menor risco para DP (YANG; TARNG, 2018).

A Figura 5 resume o papel do β -caroteno no estresse oxidativo e na resposta inflamatória. Com o estímulo recorrente das doenças de bases associadas à DO e das microaspirações, ocorre o aumento do fluxo sanguíneo na microcirculação (seja pulmonar, neurológica ou sistêmica). Esse aumento do fluxo estimula a liberação de citocinas, como TNF- α e IL-1 pelas células endoteliais, o que aumenta a permeabilidade vascular e recruta células inflamatórias (EL-AGAMEY *et al.*, 2004). As citocinas produzidas também ativam fatores de sinalização nas mitocôndrias, que podem ser inibidos pelo β -caroteno. Além de levarem ao aumento da produção de EROs e ERNs, com concomitante aumento da utilização de vitaminas antioxidantes, como β -caroteno. As células inflamatórias recrutadas produzem o IFN- γ que ao ligar-se a receptores na membrana plasmática ativa tanto a enzima NADPH-oxidase, como a enzima óxido nítrico-sintase (NOS) (independente de sua isoforma), pode aumentar a produção de EROs e óxido nítrico, respectivamente. A ERO forma H_2O_2 , que pode formar ácido hipocloroso (HOCL) com adição de uma molécula de cloro através da ação da MPO ou pode formar uma hidroxila através da reação de Fenton. O óxido nítrico pode se unir com o superóxido, formando peróxido nítrico (SIES, 1997; SIES; JONES, 2020). Com o aumento da produção de EROS, ocorre a peroxidação lipídica da membrana plasmática devido ao contato do ácido graxo poli-insaturado com a ERO, que sequestra um hidrogênio da molécula lipídica. O ácido graxo poli-insaturado em contato com a hidroxila forma uma molécula de água (H_2O) e um radical lipídico que em associação com O_2 forma um radical peroxil. Esse processo da peroxidação lipídica é atenuado pelo β -caroteno, pela doação de hidrogênio para as EROs (principalmente superóxido e radical hidroxil) (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2013). Entretanto, quando os valores circulantes de β -caroteno são inferiores à sua ação torna-se ineficaz na oxidação das EROs. Isso ocorre devido a utilização elevada dessas vitaminas na defesa antioxidante, o que pode levar ao aumento da concentração de EROs e redução da concentração de oxigênio na mitocôndria. Essas alterações mitocondriais geram proteínas anormalmente dobradas e lesões no DNA, o que ativa o canal regulador apoptótico BAX/BAK (Do inglês: *BCL-2 associated protein X and BCL-2 Homologous Antagonist-Killer Protein*) e o antagonismo do gene Bcl-2 (do inglês: *B-cell lymphoma 2*). Ao serem ativados, esses liberam o Citocromo C da mitocôndria, o que ativa reações do fator de ativação 1 da protease apoptótica e da enzima Caspase-9. Tais reações causam a apoptose celular e estimulam novamente o processo inflamatório (SMITH *et al.*, 2005; RODWELL *et al.*, 2015)

Figura 5 - Produção de Espécies Reativas de Oxigênio (EROS) durante a inflamação e as consequências da redução da atuação dos antioxidantes β -caroteno.



Cl⁻ = Cloreto. EROs = Espécies Reativas de Oxigênio. H₂O₂ = Peróxido de Hidrogênio. HOCl = Ácido Hipocloroso. IFN- γ = Interferon-gama. IL-1 = Interleucina 1. iNOS = Óxido-Nítrico-sintase. L \cdot = Radical Lipídico. LH = Do inglês: *Lipid Hydroperoxides*. LO \cdot = Do inglês: *Lipid Peroxyl Radical*. LOO \cdot = Do inglês: *lipid hydroperoxide*. LOOH = Hidroperóxido Lipídico. MPO = Mieloperoxidase. NADPH = Nicotinamida Adenina Dinucleótido Fosfato. O₂ = Oxigênio. O₂⁻ = Superóxido. OH \cdot = Radical Hidroxil. ONOO⁻ = Peroxido Nítrico. TNF- α = Fator de Necrose Tumoral.

FONTE: Adaptado de Smith *et al.* (2005); Rodwell *et al.* (2015).

As relações abordadas até o momento também podem se apresentar de forma contrária, ou seja, as doenças neurodegenerativas podem diminuir os valores do β -caroteno, devido a exacerbação do estresse oxidativo e resposta inflamatória (RASZEWSKI *et al.*, 2016). Na Tabela 3 foram descritos este e outros estudos que relacionaram o papel antioxidante do β -caroteno no estresse oxidativo e na resposta inflamatória.

Tabela 3 - Estudos relacionados ao papel antioxidantes das vitaminas β -caroteno na resposta inflamatória e estresse oxidativo (continua).

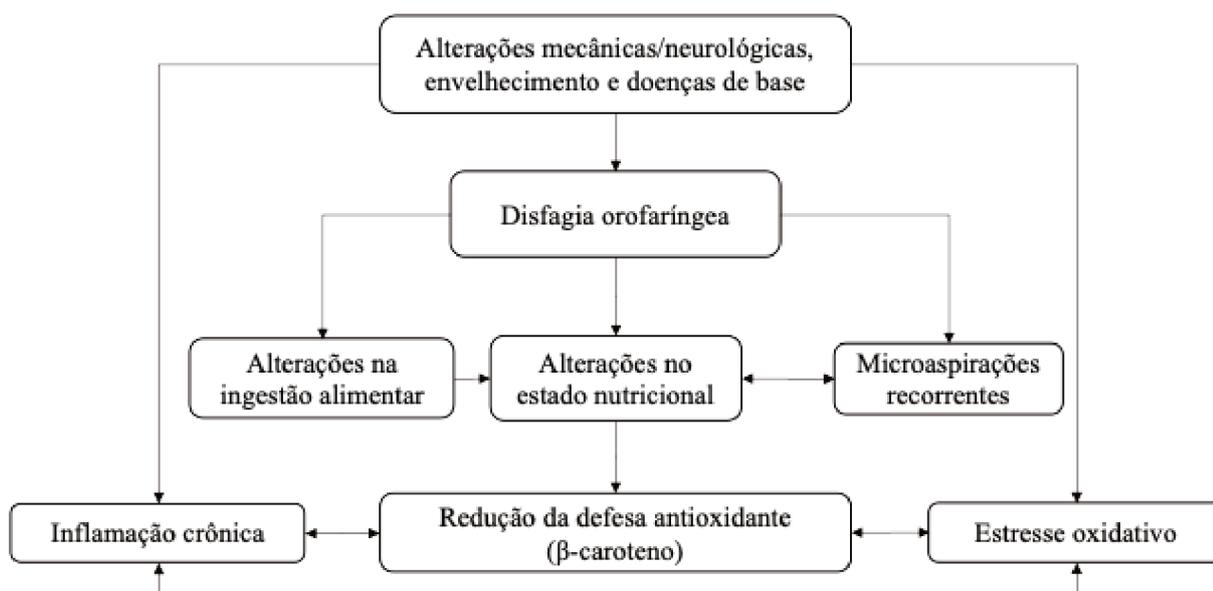
Autor	Desenho do estudo	População	Categorização	Parâmetros Avaliados	Principais resultados
Bourdel-Marchasson <i>et al.</i> , 2001	Estudo caso-controle	- Idosos saudáveis (n = 23, Idade ¹ = 76 anos) - Idosos com DA (n = 20, Idade ¹ = 80 anos)	- Idosos com DA vs. Idosos saudáveis	- MDA ($\mu\text{mol/l}$) - Retinol ($\mu\text{mol/l}$)	- Valores séricos de retinol foram < idosos com DA vs. idosos saudáveis ($p = ,014$). - Concentração MDA foi > idosos com DA vs. idosos saudáveis ($p = 0,036$). - Os valores de MDA foram inversamente associados ao retinol ($p = 0,025$).
Raszewski <i>et al.</i> , 2016	Transversal	- Sujeitos com demência (n = 33, Idade ¹ = 71 anos) - Sujeitos com DP (n = 31, Idade ¹ = 77 anos) - Grupo controle (n = 40, Idade ¹ = 73 anos)	- Sujeitos com demência vs. Sujeitos com DP vs. Grupo controle - Sujeitos com demência + DP (n = 64) vs. Grupo controle	- Vitamina A ($\mu\text{mol/l}$) - Score MMSE	- Valores séricos de vitamina A foram significativamente < sujeitos com demência e DP vs. grupo controle ($p = 0,028$).
Chan <i>et al.</i> , 2020	Transversal	Sujeitos com câncer oral (n = 194, idade ¹ = 54 anos)	- T \leq 1 vs. T2 vs. T3 vs. T4	- MDA - IL-6 - PCR - IMC - β -caroteno - Catalase	- Prevalência de deficiência de β -caroteno foi de 46% na amostra total. - Sujeitos do T3 e T4 tiveram níveis significativamente < catalase ($p < 0,03$) e níveis significativamente > de PCR e IL-6 ($p < 0,01$). - Valores séricos de β -caroteno foram negativamente associados ao risco de obesidade ($p < 0,05$).

¹Média. DA = Doença de Alzheimer. DP = Doença de Parkinson. IL-6 = Interleucina-6. MDA = malondialdeído. MMSE = Do inglês: *Mini-Mental State Examination*. PCR = Proteína-C Reativa.

3 JUSTIFICATIVA

Conforme elucidado na figura 6, as doenças de base da DO estimulam o estresse oxidativo e a resposta inflamatória, que por sua vez, apresentam reações metabólicas complementares entre si (LEHNINGER; NELSON; COX, 2013). Tais processos são influenciados pela redução da atividade antioxidante do β -caroteno, decorrente da sobrecarga do sistema antioxidante provocada pelo estresse oxidativo e pelas alterações no estado nutricional (SIES, 1997). Essas alterações e as microaspirações são decorrentes da DO e relacionam-se, devido a redução da reserva muscular provocada pelas alterações nutricionais e pelo processo inflamatório (WU *et al.*, 2020).

Figura 6 - Inter-relação do estresse oxidativo, resposta inflamatória e atividade antioxidante do β -caroteno na Disfagia Orofaríngea (DO).



Fonte: Autora, 2021

Diante do exposto, verifica-se que os estudos na literatura avaliaram a influência da presença da DO, sob o estresse oxidativo, a resposta inflamatória (AKIYAMA *et al.*, 2000; BAIERLE *et al.*, 2015; KWON; NIEDZIELSKA *et al.*, 2016; LEE, 2019) e a atividade antioxidante do β -caroteno (BOURDEL-MARCHASSON *et al.*, 2001; ULLEGADDI; POWERS; GARIBALLA, 2006), nos sujeitos com diferentes etiologias da DO. Tais estudos

permitiram identificar elevadas taxas de DO em doenças neurodegenerativas e no envelhecimento, condições essas caracterizadas por inflamação e estresse oxidativo, e que apresentam consequências na evolução da doença (KALF *et al.*, 2012; BHATTACHARYYA, 2014; ROFES *et al.*, 2018). Em contrapartida, as evidências acerca do β -caroteno mostram seus efeitos na prevenção e/ou atenuação do estresse oxidativo e da resposta inflamatória (SIES, 1997; BOURDEL-MARCHASSON *et al.*, 2001; ESPINOSA-DIEZ *et al.*, 2015). Pesquisas que avaliem tal relação formam uma lacuna na literatura, fato que torna esta pesquisa inovadora por contribuir com as interações entre dados que possam esclarecer tal relação. A relevância deste estudo está em elucidar a relação do antioxidante, β -caroteno com os marcadores de estresse oxidativo e de resposta na DO. Tais informações possibilitarão a criação de protocolos, que poderão incluir a necessidade de se suplementar o β -caroteno, para um melhor prognóstico no tratamento de sujeitos desta população. Além disso, este estudo poderá contribuir para o desenvolvimento outras de pesquisas experimentais.

4 HIPÓTESE

Diante das informações apresentadas até o momento, sugere-se as seguintes hipóteses a serem confirmadas ou refutadas:

H_{nula}: Adultos e idosos com DO com redução dos valores séricos de β -caroteno não apresentam estresse oxidativo e não tem alteração da resposta inflamatória.

H_{alternativa}: Adultos e idosos com DO com redução dos valores séricos de β -caroteno apresentam estresse oxidativo e alteração da resposta inflamatória.

5 OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a associação dos valores séricos de β -caroteno com o estresse oxidativo [(metabólitos do Óxido Nítrico (NO_x), Mieloperoxidase (MPO)], e a resposta inflamatória [(Proteína-C Reativa (PCR), Interleucina (IL)-8, IL-1-beta (IL-1 β), Fator de Necrose Tumoral-alfa (TNF- α), Interferon-gama (IFN- γ)] em adultos e idosos com DO.

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar o estado nutricional pelo Índice de Massa Corporal (IMC);
- Avaliar a composição corporal (Percentual de Gordura Corporal (%GC) e Massa Livre de Gordura (MLG) por Absorciometria Radiológica de Dupla Energia - DXA (do inglês: *Dual-Energy X-ray absorptiometry*);
- Avaliar a deglutição por parâmetros clínicos e por videofluoroscopia;
- Avaliar os valores séricos de β -caroteno;
- Avaliar os valores séricos de estresse oxidativo (NO_x, MPO), e os marcadores inflamatórios (PCR, IL-8, IL-1 β , TNF- α , IFN- γ);
- Relacionar os valores séricos de β -caroteno com o estresse oxidativo e a resposta inflamatória na DO;
- Avaliar parâmetros clínicos e nutricionais associados a hipovitaminose de β -caroteno.

6 METODOLOGIA

6.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Estudo transversal com pacientes diagnosticados com DO encaminhados para o exame de videofluoroscopia da deglutição no Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina (HU/UFSC) denominado Professor Polydoro Ernani de São Thiago. A coleta de dados ocorreu de forma prospectiva entre abril/2014 e dezembro/2018.

6.2 CRITÉRIOS ÉTICOS

Este estudo é um subprojeto do projeto 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) (ANEXO A) e cadastrado na plataforma Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (RBR-2FBQP5 e UTN: U1111-1161-5468).

A anuência dos sujeitos deu-se com o preenchimento do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE A). Os sujeitos que participaram do estudo receberam orientação fonoaudiológica e nutricional conforme suas necessidades.

6.3 SUJEITOS

A amostra do estudo foi constituída por sujeitos adultos (idade ≥ 19 e < 60 anos) (WHO, 1995) e idosos (idade ≥ 60 anos) (WHO, 2002) de ambos os sexos. A amostra foi distribuída em grupo com disfagia orofaríngea (GDO) e grupo controle (GC).

O GDO foi distribuído conforme a categorização dos valores séricos do β -caroteno (WHO, 1995) em: normovitaminose de β -caroteno [GDO-normo β -caroteno ($> 0,15 \mu\text{mol/L}$ de β -caroteno)] e hipovitaminose de β -caroteno [GDO-hipo β -caroteno ($\leq 0,15 \mu\text{mol/L}$ de β -caroteno)].

O padrão de referência para os marcadores: NO_x, MPO, PCR, IL-8, IL-1 β , TNF- α , IFN- γ foram os valores encontrados no GC, visto que até a presente data, não se tem conhecimento de valores de referência na literatura para os marcadores estudados.

No grupo GDO foram incluídos todos os sujeitos encaminhados para a realização da videofluoroscopia que apresentaram DO de acordo com a escala de severidade (O'NEIL *et al.*, 1999). Foram excluídos sujeitos: gestantes, fumantes, pacientes com febre, edema, portadores de câncer, doenças inflamatórias e autoimunes ou em uso de antibióticos, anti-inflamatórios não hormonais, imunossupressores, anti-histamínicos e corticosteroides até 30 dias antes da coleta de dados. Os sujeitos do GDO foram encaminhados pela equipe médica dos serviços de internação e ambulatoriais, para o exame de videofluoroscopia decorrente de queixas associadas à problema de deglutição. Os encaminhamentos foram provenientes principalmente do ambulatório de otorrinolaringologia do HU/UFSC, assim como de serviços de saúde externos ao HU/UFSC.

Foram incluídos no GC sujeitos eutróficos conforme IMC (WHO, 2006) e pareados ao GDO por sexo e a idade, selecionados aleatoriamente por meio: divulgação pessoal, digital, impressa na comunidade acadêmica da UFSC e centros de: saúde e comunitários. Excluiu-se sujeitos com doenças: pulmonares, cardiovascular, degenerativas, neurológicas, reumáticas e câncer, diabetes mellitus, refluxo gastroesofágico, gestantes, mulheres no período menstrual, fumantes e ex-fumantes. Não era permitido ter consumido medicamentos anti-inflamatórios - até 30 dias e suplemento vitamínico - até 90 dias anteriores à coleta) antes da coleta. No GC o único exame que não foi realizado foi o exame de videofluoroscopia, por questões éticas.

6.3.1 Cálculo da amostra

A variável desfecho IL-8 foi utilizada como base para o cálculo amostral pois mostrou-se significativamente mais elevada em sujeitos com DO em comparação ao grupo controle (SUN *et al.*, 2016). Foi considerada a diferença entre as médias de 4,4 pg/mL da IL-8 de sujeitos com DO e sujeitos do grupo controle (sem DO), com um desvio padrão de $\pm 4,4$ pg/mL, poder de teste de 80%, Intervalo de Confiança (IC) de 95%, razão 1:1 entre os grupos. Desta forma, a amostra deveria ter 35 sujeitos em cada grupo.

6.4 PROTOCOLOS DA COLETA DE DADOS

Foram avaliados os sujeitos encaminhados para a videofluoroscopia que apresentaram DO, e os elegíveis foram convidados a participar do estudo. No dia da coleta os sujeitos foram encaminhados para a coleta de sangue e posteriormente para a realização da avaliação clínica da deglutição e exame de videofluoroscopia. No mesmo dia também foram realizados o exame da composição corporal por meio do DXA, além da coleta dos dados antropométricos (peso e altura) e aplicação do Questionário de Frequência Alimentar (QFA).

Foram coletados por meio de prontuários médicos e fonoaudiológicos e de entrevistas, os dados de identificação (nome, sexo, idade e datas dos procedimentos) e o histórico clínico (motivo do encaminhamento e comorbidades prévias), em instrumento previamente desenvolvido (APENDICE B), que incluiu os dados da MIF, da avaliação antropométrica, dos valores dos marcadores bioquímicos e das características alimentares. Foram registrados ainda, a análise da deglutição por videofluoroscopia (ANEXO B), o exame para a avaliação clínica da deglutição (ANEXO C), o QFA (ANEXO D) e a MIF (ANEXO E). Por fim as amostras biológicas de sangue para as determinações bioquímicas foram coletadas por profissionais enfermeiros especializados no Laboratório de Análises Clínicas do HU/UFSC.

O GC foi avaliado por fonoaudiólogo treinado pela avaliação clínica da deglutição. Excluídos sinais clínicos de DO não tem indicação médica para exame de videofluoroscopia. O GC foi avaliado para a definição dos pontos de corte como parâmetros de referências para os marcadores de estresse oxidativo e inflamatórios, já que estes, não estão definidas na literatura.

6.5 AVALIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL

Medidas antropométricas foram realizadas por equipe treinada e equipamentos calibrados semanalmente, no Laboratório de Antropometria do Centro de Ciências da Saúde da UFSC.

6.5.1 Índice de Massa Corporal (IMC)

O IMC é o quociente entre o peso em quilogramas (kg) e a altura em metros quadrado, definido e mensurado conforme a *World Health Organization* (WHO), 1995. A altura foi aferida por meio do estadiômetro com escala de precisão de 0,1 cm e campo de uso de 0,35 a 2,13 m da marca *Alturaexata*[®] (Belo Horizonte, MG, Brasil). No momento da coleta o sujeito estava na posição ereta, descalço, com os pés unidos, braços pendentes ao lado do corpo, com olhar para frente em direção ao horizonte, encostado no estadiômetro com a superfície posterior da cabeça, costas, nádegas e calcanhares. Sendo ainda, orientado a respirar profundamente e manter-se nesta posição até finalizar a mensuração da medida (WHO, 1995).

Para os sujeitos, que por algum motivo, não foi possível realizar a aferição da altura, utilizou-se a altura estimada a partir da Altura do Joelho (AJ) (CHUMLEA; GUO; STEINBAUGH, 1994) (Quadro 1). Para a aferição da AJ o sujeito ficou em posição supina, com a perna esquerda flexionada formando um ângulo reto no joelho e no tornozelo e a aferição foi realizada com fita métrica de precisão 0,1 cm entre a cabeça da fíbula e o calcanhar.

Quadro 1 - Altura estimada para adultos e idosos segundo a altura do joelho (AJ).

Adultos (≥19 e <60 anos de idade)
Altura (branco/homem) = $71,85 + (1,88 \times AJ)$
Altura (negro/homem) = $73,42 + (1,79 \times AJ)$
Altura (branco/mulher) = $70,25 + (1,87 \times AJ) - (0,06 \times idade)$
Idosos (≥60 anos de idade)
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; STEINBAUGH, 1994).

O peso foi aferido por meio de uma balança eletrônica portátil com capacidade máxima de 199,95 kg e sensibilidade de 50 g, da marca *Marte*[®] Balanças e Aparelhos de Precisão Ltda., modelo LC200-PP (Santa Rita do Sapucaí, MG, Brasil). O sujeito estava em posição anatômica e ereta, descalço, com o mínimo possível de roupa e acessório, apoiado em ambos os pés no centro da balança, mantendo a cabeça e o olhar para frente (WHO, 1995).

Nos casos em que a aferição não pode ser feita, estimou-se o peso a partir de equações propostas por Chumlea *et al.* (1988) (Quadro 2). As equações utilizadas consideravam a AJ, a circunferência do braço (CB) e a idade do sujeito. Para a mensuração da CB, identificou-se o

ponto médio entre o acrômio e o olecrano com o braço direito flexionado num ângulo reto e posteriormente o sujeito posicionou seu braço estendido ao longo do corpo e a palma da mão voltada para a coxa, sendo a fita métrica posicionada no ponto médio (WHO, 1995).

Quadro 2 - Cálculo do peso estimado para adultos e idosos segundo a altura do joelho (AJ) e circunferência do braço (CB).

Adultos ≥19 a < 60 anos de idade
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
Idosos > 60 anos de idade
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).

6.5.2 Avaliação da composição corporal

A composição corporal foi avaliada pelo DXA, *Prodigy Advance*[®] (General Electric[®], SP, Brasil), de acordo com as recomendações do fabricante. O sujeito foi posicionado em decúbito dorsal na linha central da mesa do scanner com os braços estendidos ao longo do corpo e com as mãos espalmadas para baixo. Todos os objetos de metal (fechos de correr, molas, fivelas e botões) foram retirados para não afetar o feixe de raios-x. Os dados de Percentual de Gordura Corporal (%GC) e Massa Livre de Gordura (MLG) em kg foram registrados por meio do software Lunar enCORE GE Healthcare, GE MEDICAL SYSTEMS LUNAR[®] (General Electric[®], Madison, USA). O DXA utiliza a técnica de escaneamento do corpo por meio de dois feixes de raio-x, para identificar as diferentes atenuações de densidades dos tecidos corporais tais como a gordura, o mineral ósseo e o tecido magro não gorduroso (PAIVA *et al.*, 2002).

A mensuração da composição corporal é feita a partir do cálculo da diferença entre a energia emitida pela radiação e a energia detectada pelo aparelho após ser absorvida pelo corpo ou segmento desejado (SHEAHAN *et al.*, 2005). Trata-se de uma técnica não invasiva e segura que pode determinar a composição corporal por meio da mensuração da gordura corporal (em gramas e percentual) e da massa livre de gordura.

6.6 MEDIDA DE INDEPENDÊNCIA FUNCIONAL

A independência funcional foi avaliada pelo instrumento desenvolvido por Granger *et al.* (1986) (ANEXO E) que avalia de forma quantitativa a MIF e foi validada por Riberto *et al.* (2004). O instrumento avalia atividades pela capacidade de realizar as tarefas propostas: autocuidado, locomoção, controle esfinteriano, comunicação e cognição social (memória, interação social e resolução de problemas). A pontuação varia de 18 a 126 pontos, sendo dependência total = 1, independência completa = 7 (RIBERTO *et al.*, 2004). A classificação será conforme o Quadro 4 (RICCI; KUBOTA; CORDEIRO, 2005).

Quadro 3 - Classificação do nível de dependência de idosos por Medida de Independência Funcional (MIF).

Pontuação	Classificação
18 pontos	Dependência completa
19 - 60 pontos	Dependência modificada (assistência de até 50% da tarefa)
61 - 103 pontos	Dependência modificada (assistência de até 25% da tarefa)
104 - 126 pontos	Independência completa/ modificada

Adaptado de Ricci, Kubota, Cordeiro, 2005.

6.7 AVALIAÇÃO DA DEGLUTIÇÃO

6.7.1 Avaliação clínica da deglutição

A avaliação clínica da deglutição foi realizada por fonoaudiólogo capacitado segundo o protocolo de Avaliação da Segurança da Deglutição (ASED) (ANEXO C) (FURKIM *et al.*, 2014), de acordo com os seguintes critérios: sujeito em repouso, controle cervical, respiração, vedamento labial, presença de sialorreia, refluxo nasal, postura de língua, mandíbula, estase de saliva em cavidade oral, oximetria e ausculta cervical.

A deglutição espontânea foi avaliada por sinais clínicos de aspiração (tosse, voz molhada e dispneia), além de aspectos na estrutura oral como dentição e condições de higiene oral. Avaliou-se a sensibilidade dos sujeitos a partir do toque em regiões da face e língua, além de reflexos orais como de vômito e palatal (presença, ausência ou exacerbação). A eficiência da mobilidade, velocidade, amplitude, força e precisão da língua, lábios, bochechas e mandíbula foi avaliada. A avaliação da voz foi realizada por meio de tempos máximos de fonação para /a/

e relação s/z, com qualidade vocal classificada em normal, soprosa, voz molhada ou rugosa. Avaliou-se a intensidade vocal em normal, reduzida ou aumentada. Para a avaliação funcional dos alimentos foram monitoradas a ausculta cervical e a saturação de oxigênio durante a oferta de diferentes tipos de consistência (líquido, néctar, mel, pudim, sólido), bem como a posição que foram ofertados e os utensílios utilizados para a oferta (copo, canudo, colher e seringa).

A ausculta cervical é utilizada na avaliação clínica para verificar a presença de secreção e/ou resíduos laringotraqueais, que são indicadores de penetração/aspiração laríngea. Para realizar a ausculta cervical foi utilizado o estetoscópio Littmann® modelo Classic II, 3M do Brasil (Sumaré, São Paulo, Brasil). O estetoscópio foi posicionado na parte lateral da cartilagem cricoide, na junção entre a laringe e a traqueia, anteriormente à carótida. Quando a ausculta estava normal, foi classificada como negativa para penetração/aspiração e se alterada, foi classificada como positiva para penetração/aspiração (TAKAHASHI; GROHER; MICHI, 1994).

A saturação de oxigênio periférica foi feita com o oxímetro de pulso (Nonmin® Plymouth, Minnessota, USA). A presença de penetração/aspiração foi considerada quando ocorreu queda da saturação $\geq 2\%$ durante e logo após a deglutição (SMITH *et al.*, 2000).

6.7.2 Avaliação de deglutição pelo exame de videofluoroscopia

A avaliação da deglutição por meio de videofluoroscopia foi feita apenas nos sujeitos com DO, visto que os sujeitos do GC não apresentavam indicação clínica para a realização do exame. O exame foi realizado no setor de radiologia do HU/UFSC, por fonoaudiólogo e médico radiologista, ambos treinados, a partir do encaminhado do médico responsável. O equipamento para radiologia e fluoroscopia utilizado no hospital era da marca *Precision Rxi*®, General Electric® (São Paulo, SP, Brasil), com captação de imagem com a resolução de 1024 x 1024 *pixels*.

O exame foi realizado com o sujeito sentado na posição de 90°, com monitoração da saturação de oxigênio por meio do oxímetro de pulso Nonnim® (Plymouth, Minnessota, USA). Foram observadas as incidências de perfil, anteroposterior e oblíqua esquerda do sujeito durante a deglutição do contraste baritado, com diferentes consistências. No exame foi utilizado um contraste baritado na concentração de 66,7% da marca Opti-Bar®, Alko (Taquara, RJ, Brasil)

diluído em água filtrada e acrescido de espessante, de acordo as consistências avaliadas. A diluição do contraste variou de acordo com a consistência e viscosidade avaliados. Para a consistência de líquido: 20 mL de água + 30 mL de bário; para a consistência de néctar: bário puro; para a consistência de mel: 15 mL de água + 20 mL de bário + meia medida do espessante; para a consistência de pudim: 15 mL de água + 20 mL de bário + uma medida do espessante. Para a consistência sólida foi utilizada a bolacha cream-cracker, Isabela[®] (Bento Gonçalves, RS, Brasil) embebida em bário puro e acrescentada no pudim. A oferta das consistências ocorre em goles livres, 5 mL, 10 mL e 20 mL, conforme protocolo do Serviço de Fonoaudiologia do Hospital Universitário (FURKIM *et al.*, 2014) (ANEXO B).

A partir do exame de videofluoroscopia foi realizada a classificação da deglutição com a Escala de Severidade da Deglutição proposta por O'Neil *et al.* (1999) (Quadro 5) e para a avaliação dos níveis de penetração e aspiração laríngea foi utilizada a escala de Penetração e Aspiração laríngea proposta por Rosenbek *et al.* (1996) (Quadro 6).

Quadro 4 - Escala de Severidade da Deglutição.

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

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

Quadro 5 - Escala de Penetração e Aspiração.

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

Fonte: (ROSENBEEK *et al.*, 1996). Ppvv = Pregas vocais.

Após a avaliação o exame de videofluoroscopia, a ingestão por via oral foi classificada de acordo com a Escala Funcional de Ingestão por Via Oral [Do inglês: *Functional Oral Intake Scale (FOIS)*] (CRARY; CARNABY MANN; GROHER, 2005) (Quadro 7).

Quadro 6 - Escala Funcional de Ingestão por Via Oral [Do inglês: *Functional Oral Intake Scale (FOIS)*]

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

Fonte: (CRARY; CARNABY MANN; GROHER, 2005).

6.8 DETERMINAÇÕES BIOQUÍMICAS

6.8.1 Preparo da amostra

A amostra foi coletada no laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário - HU/UFSC, por profissionais de enfermagem treinados. O sujeito foi orientado a permanecer em jejum por 10 horas para a coleta. Foi coletado um volume de sangue de 10 mL em tubos contendo gel separador para a determinação dos marcadores de estresse oxidativo e inflamatórios, além do β - caroteno. Os marcadores inflamatórios foram dosados no Laboratório de Pesquisa em Imunologia da UFSC e a amostra para a determinação de β -caroteno foi armazenada em freezer a -80°C e posteriormente transportadas em nitrogênio líquido para o Laboratório de Nutrição Experimental da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba/MG, a fim de realizar a dosagem das vitaminas.

6.8.2 β -caroteno

A concentração de β -caroteno foi determinada com o soro. O material foi obtido a partir de duas etapas: no preparo das amostras foram misturados 0,5 mL de soro em 1 mL de etanol, sendo agitado em vórtex da Marconi® (Piracicaba, SP, Brasil, modelo MA 162) por 1 minuto. Em seguida foi acrescentado 1 mL de hexano e agitado por 2 minutos em vortex da Marconi® (Piracicaba, SP, Brasil, modelo MA 162) e centrifugado em centrífuga refrigerada, da Eppendorf® modelo 5804R (Hamburgo, Hamburgo, Alemanha,) a 3.000 rpm por 10 minutos a 4°C. Após a centrifugação, foi retirado 0,5 mL do sobrenadante, colocado em outro tubo para secar em nitrogênio (N₂) e reconstituído com 0,5 mL de fase móvel ou metanol para injeção em *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC) - modelo 10AT VP (Shimadzu Co., Nakagyo-Kkyoto, Kyoto Prefecture Japão), em coluna ODS 2 (Spherisor, 5 micra). Foi utilizada a fase móvel de metanol/diclorometano/acetonitrila (10:20:70) em fluxo de 1 mL/minuto, com detecção Ultravioleta (UV)/visível. O pico de β -caroteno foi marcado no comprimento de onda de 325 nm. As concentrações foram calculadas por meio de padrão externo de β -caroteno e os resultados expressos em $\mu\text{mol/L}$ (ARNAUD *et al.*, 1991). O valor de referência utilizado para determinar hipovitaminose foram $<0,15 \mu\text{mol/L}$ de β -caroteno (WHO, 1995).

6.8.2.1 Avaliação da ingestão alimentar

Para corrigir as concentrações séricas do β -caroteno foi avaliado a ingestão alimentar deste nutriente. O objetivo foi de comparar os valores das determinações séricas de β -caroteno, com aqueles obtidos na avaliação da ingestão alimentar. Para os sujeitos que não necessitavam de via alimentar alternativa (sonda alimentar, gastrostomia ou nutrição parenteral), foi utilizado para a avaliação da ingestão o QFA (ANEXO D) 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). Sujeitos que necessitavam de via alimentar alternativa parcial ou total, tiveram as informações nutricionais da fórmula enteral utilizada coletadas do rótulo do fabricante e associadas ao QFA quando a via alimentar alternativa era complementar a via oral. A aplicação do QFA foi realizada por um profissional treinado, com o auxílio de um álbum fotográfico

(GALEAZZI *et al.*, 1996) para identificação das medidas caseiras relatadas pelo entrevistado. Após o registro do QFA, as medidas caseiras foram convertidas em gramas e com auxílio de uma tabela de conversão de medidas caseiras (PINHEIRO *et al.*, 2008). Posteriormente foi estimado a ingestão médio por dia dos alimentos, para calcular e analisar a consumo total de energia diária, bem como de β -caroteno. Para os cálculos de consumo diário, os valores obtidos em gramas dos alimentos foram registrados em uma planilha do programa *Microsoft Office Excel 2010*[®] e a partir da composição calórica e química dos alimentos disponíveis na Tabela de Composição de Alimentos (TACO) (TACO, 2011) e na tabela de alimentos da *United States Department of Agriculture* (USDA) (USDA, 2017), foram estimadas a ingestão de energia e β -caroteno. Os valores de β -caroteno foram convertidos por meio da seguinte equivalência: 1 RE corresponde a 6 μ g de β -caroteno; 1 unidade internacional (UI) corresponde a 0,3 de RE e 1 RE corresponde a $\frac{1}{2}$ equivalente de atividade de retinol (RAE) (NAS-NCR, 1989). Após os cálculos para determinação da ingestão de β -caroteno, foi realizado um ajuste do consumo de β -caroteno em relação ao consumo energética total da dieta (WILLETT; HOWE; KUSHI, 1997), a partir de regressão linear no programa estatístico *Statistical Package for the Social Sciences*[®] versão 16.0 (SPSS INC, 2008).

6.8.3 Avaliação dos marcadores de estresse oxidativo e inflamatórios

6.8.3.1 Metabólitos do óxido nítrico (NOx)

O óxido nítrico foi determinado pela formação de seus metabólitos nitrito (NO_2^-) e nitrato (NO_3^-), por meio da reação de Griess, conforme a metodologia proposta por Green *et al.* (1982). Uma amostra de 300 μ L de soro foi submetida a desproteinização, através da adição de 30 μ L de sulfato de zinco (20%), agitação em vórtex e incubação em banho de gelo (4°C) por 45 minutos. Na sequência as amostras foram centrifugadas (2.500 rpm por 15 minutos) e para encerrar essa primeira etapa foi obtido um sobrenadante que foi utilizado para reação de conversão com vanádio. Em seguida 100 μ L do sobrenadante foram transferidos para uma cubeta e diluídos em solução contendo 200 μ L de solução saturada de cloreto de vanádio (0,8%) (p/v) e ácido clorídrico (3%) (p/v). Na mesma cubeta foram adicionados 200 μ L de solução de Griess, reagente 1 [sulfanilamida (1%) (v/v), ácido fosfórico (5%) (v/v)] e reagente 2 [alfa-

naftil-etilenodiamina (0,1%) (p/v)], sendo então a mistura incubada durante 40 minutos, à 37°C. A reação de NO₂⁻ com esse reagente produziu uma coloração rósea, que foi quantificada por meio da leitura das densidades óticas em leitor ELISA, Organon-Tecknica® (Roseland, NJ, USA) em 540 nm. As concentrações padrões de NO₂⁻ (0-150 µmol/L) também tiveram as densidades óticas determinadas, permitindo a quantificação dos valores de nitrito/nitrato na amostra, em µmol/L, com auxílio da equação da reta, sendo considerado aceitável um valor de “R” acima de 0,9. Os resultados foram expressos em µmol/L. Os valores de referência utilizados foram a mediana encontrados no GC.

6.8.3.2 Mieloperoxidase (MPO)

A atividade da MPO foi avaliada pelo método desenvolvido por Rao *et al.* (1993). Aliquotas de 20 µL do soro das amostras [MPO de neutrófilos humanos (0,7-140 mU/mL)] foram transferidas para placas de ELISA com 96 poços de fundo chato e a foram adicionados 180 µL de solução tampão (0,167 mg/mL de o-dianisidina 2HCl e 0,0005% de H₂O₂) para iniciar a reação bioquímica. Após 15 minutos de incubação, à temperatura ambiente, a reação enzimática foi interrompida e adicionados 30 µL de azida sódica (1%). Posteriormente o material passou pela centrifugação (3.000 rpm por 5 minutos), para que os sobrenadantes e as concentrações padrões de MPO fossem mensurados pela medida colorimétrica (450 nm), em leitor ELISA, Organon-Tecknica® (Roseland, NJ, USA). Os valores foram expressos em mU/mL, com o auxílio da equação da reta, sendo considerado aceitável um valor de “R” acima de 0,9. Os valores de referência utilizados foram a mediana encontrados no GC.

6.8.3.3 Proteína-C Reativa (PCR)

Para a determinação dos valores de PCR foi utilizado o método de nefelometria, utilizando o equipamento BN® II e o reagente CardioPhase® hsCRP, fabricados pela *Siemens Healthcare Diagnostics* (Tarrytown, NI, USA). A nefelometria quantifica os valores de PCR a partir da determinação do movimento das partículas da solução, formadas pelo complexo antígeno-anticorpo (PCR ligada ao anticorpo monoclonal anti-PCR). A técnica promove a aglutinação das partículas de poliestireno revestidas com anticorpo monoclonal específico

contra a PCR humana, quando em contato com uma amostra que contenha PCR. Um feixe de luz incidente passa pela cuveta onde está ocorrendo a reação antígeno-anticorpo e consequente formação de aglutinados, promovendo uma dispersão proporcional à concentração dos aglutinados no tubo. O feixe de luz que sofre a dispersão é detectado por sensores que o transformam em um sinal. Este sinal, plotado na curva de calibração, determinou a concentração de PCR da amostra na unidade desejada. Foram seguidas as recomendações do fabricante em relação ao preparo do reagente e o protocolo do ensaio contido no manual de utilização do equipamento. Os valores de referência utilizados foram a mediana encontrados no GC, expressos mg/L.

6.8.3.4 Interleucina-8 (IL-8), interleucina-1 β (IL-1 β), Fator de necrose tumoral (TNF- α) e Interferon- γ (IFN- γ)

Para a determinação das concentrações das citocinas foi utilizada a citometria de fluxo com sistema comercial para mensuração de citocinas (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) conforme as instruções do fabricante. Os dados foram obtidos por um citômetro de fluxo FACS Canto II (BD Biosciences, Califórnia, USA) por meio do software CellQuest-Pro. Curvas padrões para cada citocina foram plotadas e as concentrações de cada amostra foram calculadas usando o software FCAP array v.1.0.2 (BD-Biosciences[®], Osasco, SP, Brasil). A curva da concentração foi calculada a partir da curva padrão e os resultados das citocinas foram expressos em pg/mL. Os valores de referência utilizados foram a mediana encontrados no GC.

6.9 ANÁLISES ESTATÍSTICAS

Os dados coletados foram compilados em um banco de dados no programa *Microsoft office Excel 2010*[®] e foram analisados por meio do *software STATA*[®] MP - *Parallel Edition* Versão 14.0 (Stata Inc, 2015, College Station, Texas, USA). Foi verificada a normalidade dos dados e a homogeneidade das variâncias por meio da aplicação dos testes de Shapiro-Wilk e teste F de Levene, respectivamente. As variáveis quantitativas foram descritas em mediana e

intervalo interquartil (IIQ), já as variáveis nominais foram apresentadas em categorias de frequência conforme o aparecimento nos grupos descritos. A ingestão alimentar de β -caroteno foi ajustada pela ingestão total energética por meio de regressão linear, como variável de confusão (WILLETT; HOWE; KUSHI, 1997).

A análise descritiva foi realizada em duas etapas, com utilização do teste *t-Student* para avaliar a diferença de médias entre dois grupos das variáveis simétricas, e do teste *U de Mann-Whitney* para verificar se existe diferença entre as medianas de dois grupos para variáveis assimétricas. O teste qui-quadrado para amostras dependentes e independentes foi utilizado para identificar o valor de dispersão de variáveis nominais. Na primeira etapa da análise descritiva foi realizada a comparação entre os grupos GDO e GC quanto às variáveis de estresse oxidativo e resposta inflamatória (MPO, NO_x, PCR, IL-1 β , IL-8, TNF- α e IFN- γ) e as variáveis clínicas (idade, sexo, IMC, %MLG, %GC, ingestão diária e valores séricos de β -caroteno).

Na segunda etapa realizou-se a comparação entre os três grupos, GDO-normo β -caroteno, GDO-hipo β -caroteno e GC, quanto às variáveis de estresse oxidativo e resposta inflamatória (MPO, NO_x, PCR, IL-1 β , IL-8, TNF- α e IFN- γ) e as variáveis clínicas e de avaliação da DO [Escala de Severidade da Deglutição (O'NEIL *et al*, 1999), Escala de Penetração e Aspiração (ROSENBERK *et al*, 1996), MIF (RICCI, KUBOTO e CORDEIRO, 2005), uso de sonda naso enteral ou gastrostomia, ingestão diária e valores séricos de β -caroteno]. Foram utilizados o teste ANOVA, para variáveis simétricas, seguido do teste *pos hoc* Dunett; e para variáveis assimétricas o Teste Kruskal-Wallis seguido do teste *pos hoc* Wilcoxon-Mann-Whitney.

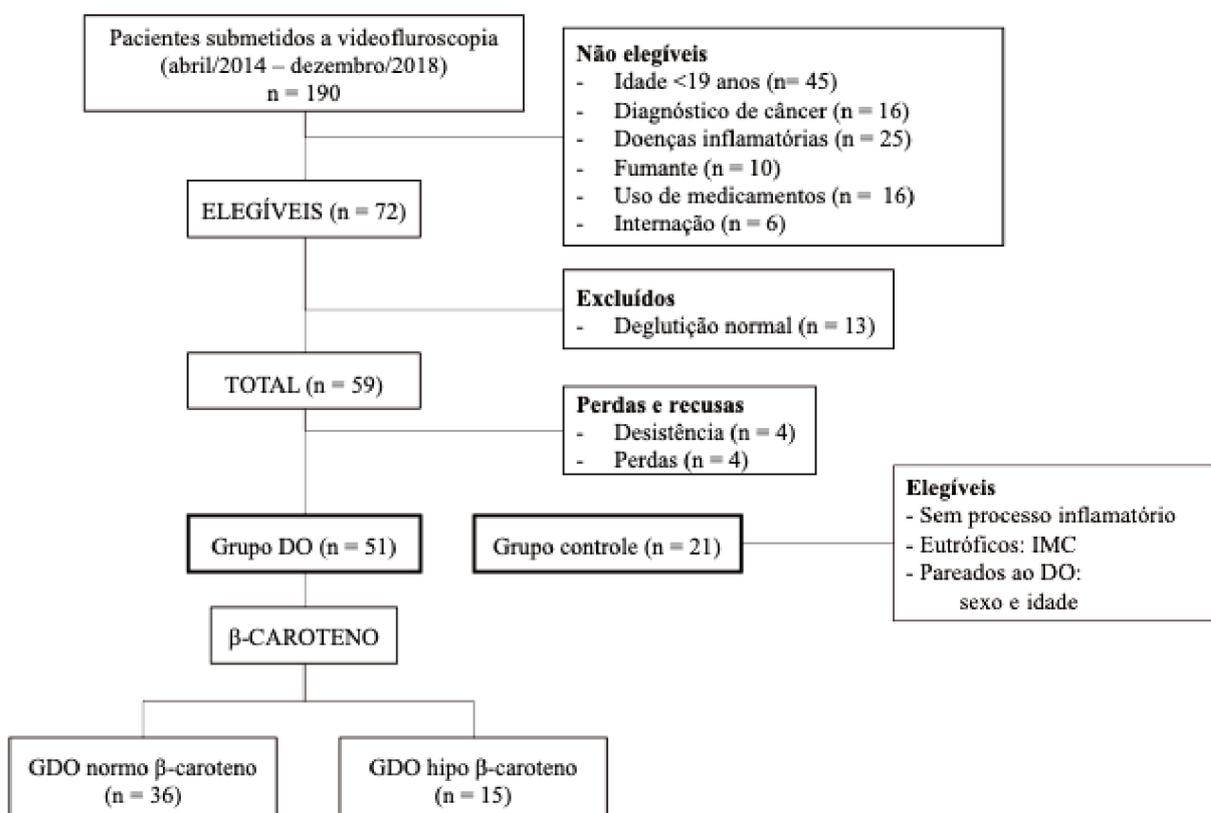
Para identificar a existência de correlação entre os valores séricos de β -caroteno e as variáveis de estresse oxidativo e resposta inflamatória (MPO, NO_x, PCR, IL-1 β , IL-8, TNF- α e IFN- γ) foram confeccionados gráficos de dispersão, com posterior determinação do Coeficiente de *Spearman* (r_s). Para determinar a relação as variáveis de estresse oxidativo e resposta inflamatória (MPO, NO_x, PCR, IL-1 β , IL-8, TNF- α e IFN- γ), as variáveis clínicas e nutricionais (idade, sexo, MIF, diagnóstico de doenças neurológicas e neurodegenerativas, modificação da consistência alimentar, Escala de Severidade da Deglutição, uso de sonda ou gastrostomia, IMC, %MLG e %GC) e a hipovitaminose de β -caroteno, foi confeccionado o modelo de regressão logística univariada com aplicação do teste de *Wald* para obter o valor da significância estatística. Com inclusão das variáveis que estavam associadas ao desfecho na análise bruta, considerando $p < 0,20$ se apropriado. Os dados foram expressos em razão de

chance (*odds ration*) e Intervalo de Confiança 95% (IC 95%). Para a significância estatística dos resultados foi considerado valor de $p < 0,05$.

7 RESULTADOS

No período de abril/2014 a dezembro/2018, foram encaminhados 190 sujeitos para realizar o exame de videofluoroscopia da deglutição no HU/UFSC. Após as perdas e exclusões a amostra final foi de 51 sujeitos no GDO e no GC foram incluídos 21 voluntários que atendiam os critérios de inclusão. O GDO foi distribuído de acordo com os valores séricos de β -caroteno em normovitaminose ($n = 36$) e hipovitaminose ($n = 15$), conforme figura 7.

Figura 7 - Fluxograma de composição da amostra dos grupos com disfagia orofaríngea (DO) e do grupo controle.



Fonte: A autora (2021).

A caracterização clínica e do estado nutricional dos grupos GDO e GC está disposta na tabela 4. A idade pela mediana foi semelhante e sem diferença estatística entre o GDO [Mediana: 62 anos (IIQ: 19 - 86 anos)] e o GC [Mediana: 58 anos (IIQ: 31 - 73 anos)]. No grupo GDO, 62,7% dos sujeitos tinham idade igual ou superior a 60 anos de idade. Ainda no GDO, a

prevalência de sujeitos do sexo masculino foi de 54,9%, enquanto que no GC foi de 42,8 ($p = 0,353$). Na caracterização do estado nutricional, não houve diferença entre GDO e GC para o IMC ($p = 0,142$), bem como para o %MLG ($p = 0,352$) e para o %GC ($p = 0,484$). A ingestão alimentar para β -caroteno não teve diferença ($p = 0,320$) entre os grupos. Os valores séricos de β -caroteno foram 33% menor ($p = 0,005$) no GDO (Mediana: 0,43 $\mu\text{mol/L}$ [IIQ: 0,23 - 1,20]) em comparação ao GC (Mediana: 0,43 $\mu\text{mol/L}$ [IIQ: 0,23 - 1,20]). A prevalência de hipovitaminose de β -caroteno foi de 29% nos sujeitos com DO, sendo que no GC não foi identificada prevalência de hipovitaminose ($p = 0,005$).

Tabela 4 - Caracterização clínica e nutricional do Grupo Disfagia Orofaríngea (GDO) e do grupo controle (GC).

Variável	GDO (n = 51)	GC (n = 21)	p
<i>Variáveis demográficas e clínicas</i>			
Idade (anos) [¥]	62 [19 - 86]	58 [31 - 73]	0,065 ¹
Sexo [n (%)]			
Feminino	23 (45,1)	12 (57,1)	0,353 ²
Masculino	28 (54,9)	9 (42,8)	
<i>Variáveis de estado nutricional</i>			
IMC (kg/m ²) [¥]	23,6 [18,2 - 37,4]	23,1 [18,9 - 24,9]	0,142 ¹
%MLG (%) [¥]	42,2 [26,4 - 66,9]	39,4 [23,6 - 62,5]	0,352 ¹
%GC (%) [¥]	34,7 [14,0 - 55,7]	33,5 [15,0 - 44,9]	0,484 ¹
<i>β-caroteno</i>			
Ingestão diária (mg/d) [¥]	3.300,6 [619,0 - 9177,8]	3.946,3 [1538,3 - 9812, 4]	0,320 ¹
Níveis séricos ($\mu\text{mol/L}$) [¥]	0,29 [0,02 - 0,96]	0,43 [0,23 - 1,20]	0,005¹
Hipovitaminose [n (%)]	15 (29,4)	0 (0)	0,005²

VO = Via oral. EPA = Escala de Penetração e Aspiração. MIF: Medida de Independência Funcional. IMC = Índice de Massa Corporal. %MLG = Percentual de massa livre de gordura. %GC = Percentual de gordura corporal.

[¥]Mediana [Intervalo interquartil mínimo - Intervalo interquartil máximo]. ¹Teste U de Mann Whitney. ²Qui-quadrado amostras independentes.

Na tabela 5 estão descritas as variáveis clínicas e de estado nutricional, estratificadas pelos valores séricos de β -caroteno, com o GC. Não houve diferença entre os grupos GDO-normo β -caroteno e GDO-hipo β -caroteno com relação a idade e o sexo. Não foi identificada diferença em nenhuma das variáveis de estado nutricional. Embora não significativo, a ingestão alimentar de β -caroteno foi 56% menor nos indivíduos com hipovitaminose ($p = 0,057$).

Tabela 5 - Caracterização clínica e nutricional do Grupo Disfagia Orofaringe (GDO) normovitaminose de β -caroteno (GDO-normo β -caroteno) e GDO hipovitaminose de β -caroteno (GDO-hipo β -caroteno).

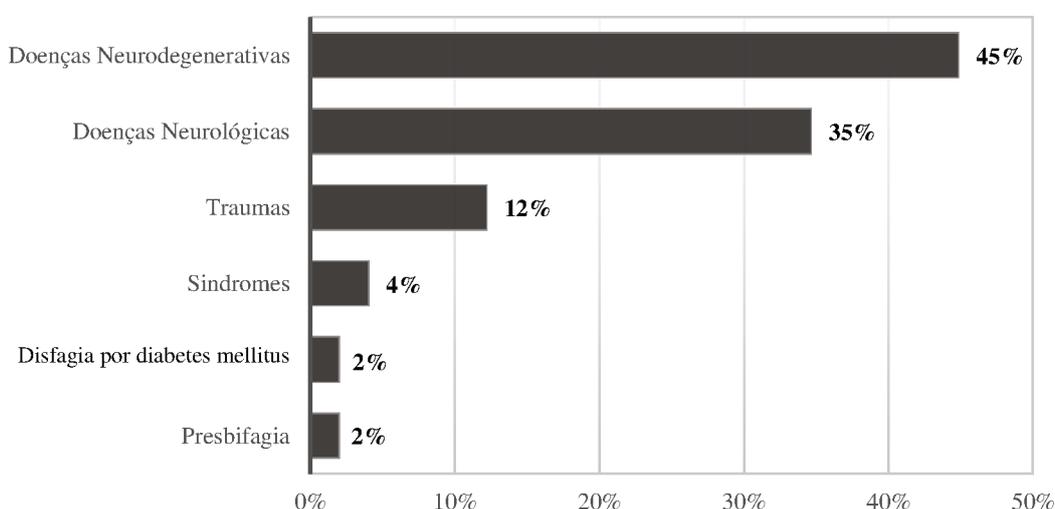
Variável	GDO-normo β -caroteno (n = 36)	GDO-hipo β -caroteno (n = 15)	GC (n = 21)	p
Variáveis demográficas e clínicas				
Idade (anos) [¥]	63 [26 - 86]	57 [19 - 79]	58 [31 - 73]	0,055 ²
Sexo [n (%)]				
Feminino	19 (52,8)	4 (26,6)	12 (57,1)	0,157 ¹
Masculino	17 (47,2)	11 (73,3)	9 (42,8)	
Variáveis de estado nutricional				
IMC (kg/m ²) [¥]	23,6 [18,2 - 37,4]	24,9 [18,3 - 30,2]	23,1 [18,9 - 24,9]	0,335 ²
%MLG (%) [¥]	42,2 [26,4 - 66,9]	42,7 [33,1 - 56,8]	39,4 [23,6 - 62,5]	0,646 ²
%GC (%) [¥]	33,0 [14,1 - 55,7]	36,3 [14,0 - 49,1]	33,5 [15,0 - 44,9]	0,773 ²
β-caroteno				
Ingestão diária (mg/d) [¥]	3.743,6 [619,0 - 2.654,9]	2.219,2 [727,1 - 9.727,2]	3.946,3 [1.538,3 - 9.812, 4]	0,057 ²
Níveis séricos (μ mol/L) [¥]	0,32 [0,16 - 0,96] ^a	0,10 [0,02 - 0,15] ^a	0,43 [0,23 - 1,20] ^b	<0,001 ²

IMC = Índice de Massa Corporal. %MLG = Percentual de massa livre de gordura. %GC = Percentual de gordura corporal.

[¥]Mediana [Intervalo interquartil mínimo - Intervalo interquartil máximo]. ¹Teste χ^2 para κ amostras independentes. ²Kruskal-Walis com *pos hoc* Wilcoxon-Mann-Whitney. Letras diferentes indicam diferença significativa entre os grupos.

Com relação a prevalência das doenças de base (Figura 8), 45% dos sujeitos com DO tinham o diagnóstico de doenças neurodegenerativas, sendo elas: Doenças de Parkinson (n = 12; 54,5%), ELA (n = 8; 36,3%) e Doença de Alzheimer (n = 2; 9,09%). E nas doenças neurológicas a prevalência foi de 35%, entre elas: Acidente Vascular Cerebral (n = 13; 76,5%), Neuropatia trigeminal (n = 1; 5,8%), Coreia (n = 1; 5,8%), Paralisia Supra Nuclear Progressiva (n = 1; 5,8%) e Doença de Machado-Joseph (n = 1; 5,8%). Com prevalências mais baixas, as demais causas para DO eram: traumas (n = 6; 12%), síndromes (n = 2; 4%), disfagia por Diabetes Mellitus e Presbifagia (n = 1; 2% em ambas) (Figura 8).

Figura 8 - Prevalência das doenças de base.



FONTE: A autora (2022).

Na tabela 6 estão descritas as variáveis de independência funcional e de avaliação da deglutição, estratificadas em GDO-normo β -caroteno e GDO-hipo β -caroteno. A mediana dos pontos da MIF foi 33% maior no GDO-normo β -caroteno em comparação GDO-hipo β -caroteno, apesar de não apresentar diferença ($p = 0,051$) (Tabela 6). Ao avaliar a MIF por classificação, também não foi encontrada diferença entre os grupos ($p = 0,191$). No GDO-hipo β -caroteno a classificação pela FOIS foi de: 20% dos sujeitos com dieta via oral suspensa (Nível 1: n = 3); 13,3% com via alimentar alternativa e mínima VO (Nível 2: n = 2); 6,7% com via alimentar alternativa com consistente VO (Nível 3: n = 1); 6,7% com VO total com múltiplas consistências (com preparo especial) (Nível 5: n = 1); 20% com VO total com múltiplas

consistências (Nível 6: n = 3) e 33,3% com VO total sem restrições (Nível 7: n = 5). Já no GDO-normo β -caroteno a classificação pela FOIS foi de: 8,3% dos sujeitos com dieta via oral suspensa (Nível 1: n = 3); 5,5% com via alimentar alternativa e mínima VO (Nível 2: n = 2); 2,78% com via alimentar alternativa com consistente VO (Nível 3: n = 1); 2,78% com VO com única consistência (Nível 4: n = 1); 16,6% com VO total com múltiplas consistências (com preparo especial) (Nível 5: n = 6); 25% com VO total com múltiplas consistências (Nível 6: n = 9) e 38,9% com VO total sem restrições (Nível 7: n = 14).

Pela Escala de Severidade da DO, segundo O'Neil *et al.* (1999), não houve diferença na mediana das pontuações entre os grupos GDO-hipo β -caroteno e GDO-normo β -caroteno ($p = 0,672$). Também não houve diferença entre os grupos com relação a ocorrência de dieta via oral modificada ou suspensa, apesar de a frequência do GDO-hipo β -caroteno ser 7,7% maior ($p = 0,670$). Além disso, a frequência de DO grave foi 56% maior no GDO-hipo β -caroteno ($p = 0,670$). Com relação a presença de aspiração e penetração não foi encontrada diferença ($p = 0,964$ e $p = 0,637$, respectivamente) entre os grupos GDO-normo β -caroteno e GDO-hipo β -caroteno. Na avaliação do uso de sonda nasoesnteral ou gastrostomia observou-se que, a frequência do GDO-hipo β -caroteno foi de 33,33%, em contrapartida a frequência do GDO-normo β -caroteno foi de 13,89% ($p = 0,111$) (Tabela 6).

Tabela 6 - Caracterização da independência funcional e da deglutição do Grupo Disfagia Orofaringe (GDO) normovitaminose de β -caroteno (GDO-normo β -caroteno) e GDO hipovitaminose de β -caroteno (GDO-hipo β -caroteno).

Variáveis	GDO-normo β -caroteno (n = 36)	GDO-hipo β -caroteno (n = 15)	p
MIF			
MIF (pontos) [¥]	110 [18 - 130]	73 [21 - 124]	0,051 ¹
MIF - Classificação [n (%)]			
Completamente dependente	1 (2,78)	-	0,191 ²
Parcialmente dependente	12 (33,33)	9 (60)	
Independente	23 (63,89)	6 (40)	
FOIS			
FOIS (pontos) [¥]	6 [1 - 7]	6 [1 - 7]	0,340 ¹
FOIS - Classificação [n (%)]			
Nível 1	3 (8,33)	3 (20)	0,699 ²
Nível 2	2 (5,56)	2 (13,33)	
Nível 3	1 (2,78)	1 (6,67)	
Nível 4	1 (2,78)	-	
Nível 5	6 (16,67)	1 (6,67)	
Nível 6	9 (25)	3 (20)	
Nível 7	14 (38,89)	5 (33)	
Escala de Severidade da Deglutição^Ω			
Severidade da Deglutição (pontos) [¥]	4,5 [1 - 6]	5 [1 - 6]	0,672 ¹
Severidade da Deglutição - Classificação [n (%)]			
<i>Dieta Via Oral Normal</i>			
Deglutição normal	-	-	0,670 ²
Deglutição funcional	10 (27,78)	3 (20,00)	
<i>Dieta Via Oral Modificada</i>			
DO leve	8 (22,22)	5 (33,33)	
DO leve a moderada	8 (22,22)	2 (13,33)	
DO moderada	4 (11,11)	1 (6,67)	
<i>Dieta Via Oral Suspensa</i>			
DO moderada a grave	2 (5,56)	1 (6,67)	
DO grave	4 (11,11)	3 (20)	
PAS			
PAS (pontos) [¥]	2 [1 - 8]	2 [1 - 8]	0,991 ¹
Presença de Aspiração e Penetração [n (%)]			
Presença de aspiração	7 (19,44)	3 (20)	0,964 ²
Presença de penetração	19 (52,78)	9 (60)	0,637 ²
Uso de Sonda Nasoenteral ou Gastrostomia* [n (%)]			
Uso de sonda ou gastrostomia	5 (13,89)	5 (33,33)	0,111 ²

MIF = Medida de Independência Funcional (RICCI; KUBOTO; CORDEIRO, 2005). FOIS = *Functional Oral Intake Scale* (CRARY; CARNABY MANN; GROHER, 2005). *Uso de sonda nasoenteral ou gastrostomia. PAS = Escala de Penetração e Aspiração (ROSENBERK *et al*, 1996). ^ΩO'NEIL *et al*, 1999.

[¥]Mediana [Intervalo interquartil mínimo - Intervalo interquartil máximo]. ¹Teste U de Mann Whitney. ²Qui-quadrado para amostras independentes.

Os marcadores de estresse oxidativo e resposta inflamatória estão descritos na tabela 7. A mediana dos valores séricos foi significativamente maior nos sujeitos do GDO para: MPO em 5% (IIQ: 17% - 28%; $p = 0,04$), NOx em 109% (IIQ: -37% - 112%; $p = 0,001$), PCR em 180% (IIQ: 0% - 873%; $p < 0,001$) e IL-8 em 98% (IIQ: 45% - 171%; $p < 0,001$), em relação ao GC. As demais variáveis de resposta inflamatória, IL-1 β ($p = 0,286$), TNF- α ($p = 0,837$) e IFN- γ ($p = 0,103$) não apresentaram diferença quando comparados entre o GDO e o GC (Tabela 7).

Tabela 7 - Marcadores de estresse oxidativo e resposta inflamatória DO grupo controle (GC) e do Grupo Disfagia Orofaríngea (GDO).

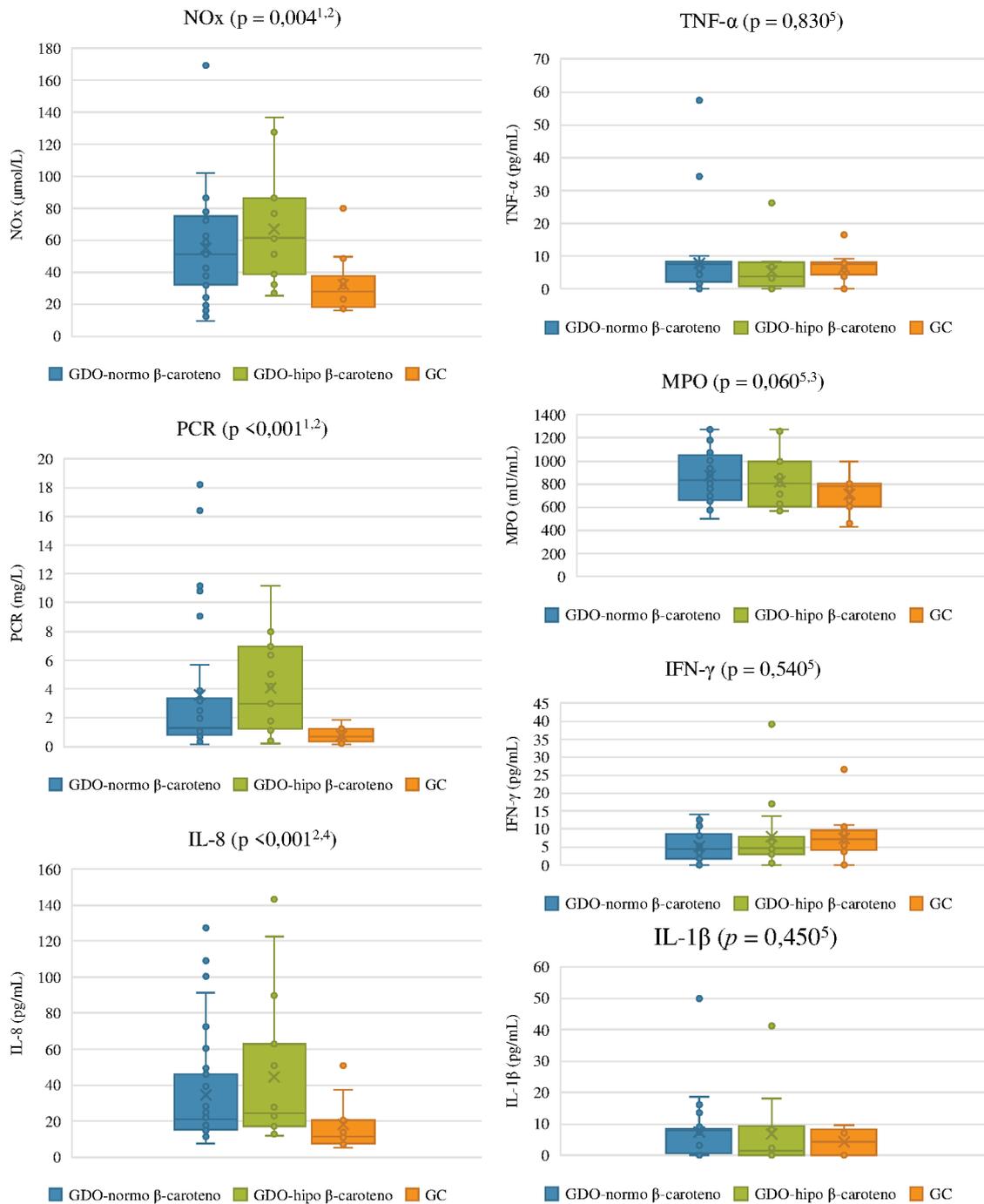
Variáveis	GDO (n = 51)	GC (n = 21)	P ¹
MPO (mU/mL) [§]	828,5 [499,5 - 1275,9]	785,6 [428,3 - 995,1]	0,040
NOx (μ mol/L) [§]	58,7 [9,82 - 136,6]	28,1 [15,7 - 79,9]	0,001
PCR (mg/L) [§]	3,1 [0,2 - 18,2]	0,7 [0,1 - 1,8]	<0,001
IL-1 β (pg/mL) [§]	7,4 [0,0 - 50,0]	4,4 [0,0 - 9,7]	0,268
IL-8 (pg/mL) [§]	22,7 [7,7 - 143,5]	11,4 [5,3 - 53,0]	<0,001
TNF- α (pg/mL) [§]	6,6 [0,0 - 57,3]	7,5 [0,0 - 16,6]	0,837
IFN- γ (pg/mL) [§]	5,1 [0,0 - 39,1]	7,2 [0,0 - 26,5]	0,103

MPO = Mieloperoxidase. NOx = Metabólitos do Oxido Nítrico. PCR = Proteína-C reativa. IL-1 β = Interleucina-1-Beta. IL-8 = Interleucina-8. TNF- α = *Tumor Necrosis Factor-alpha*. IFN- γ = Interferon-Gama.

[§]Mediana [Intervalo interquartil mínimo - Intervalo interquartil máximo]. ¹Teste U de Mann Whitney.

Quando comparados os grupos GDO-normo β -caroteno (n = 36), GDO-hipo β -caroteno (n = 15) e GC (n = 21), na figura 10 e no apêndice C, observa-se maior concentração no grupo GDO-hipo β -caroteno, quando comparado ao GC, de NOx ($p = 0,004$), PCR ($p < 0,001$) e IL-8 ($p < 0,001$). Não houve diferença entre os grupos nos demais marcadores de estresse oxidativo e de resposta inflamatória.

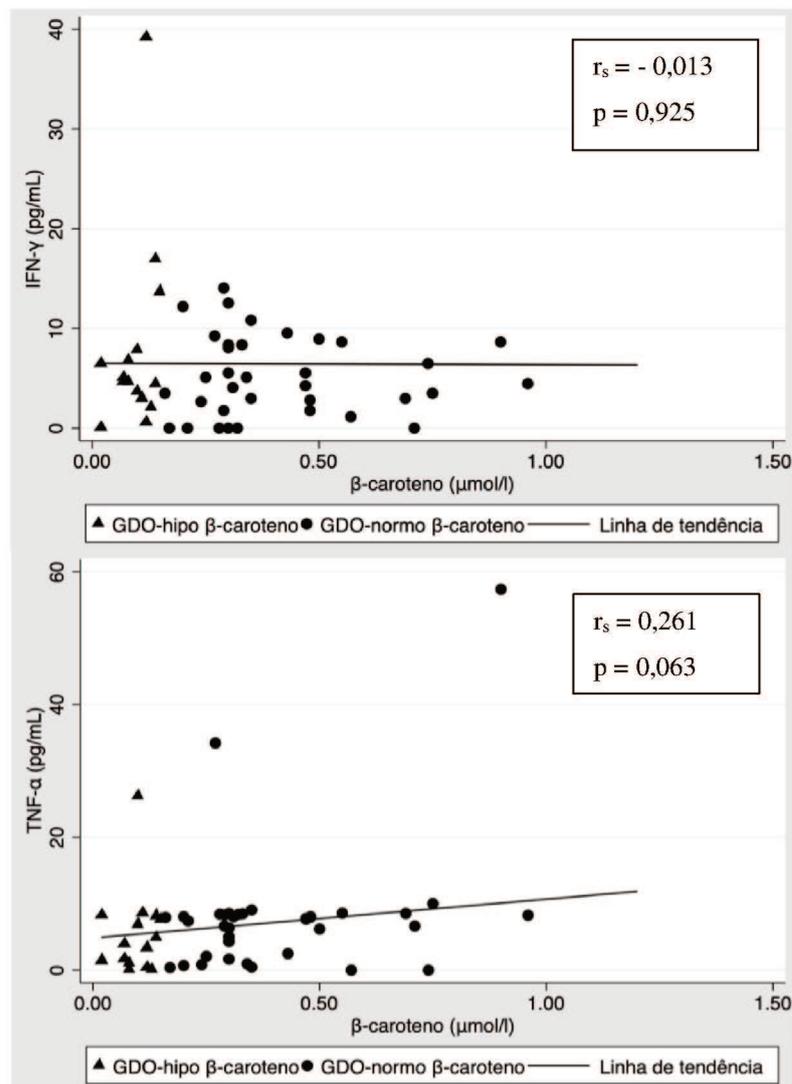
Figura 10 - Marcadores de estresse oxidativo e resposta inflamatória estratificados por hipovitaminose de β -caroteno (GDO-hipo β -caroteno), normovitaminose de β -caroteno (GDO-normo β -caroteno) e Grupo Controle (GC)



MPO = Mieloperoxidase. NOx = Metabólitos do Oxido Nítrico. PCR = Proteína-C reativa. IL-1 β = Interleucina-1Beta. IL-8 = Interleucina-8. TNF- α = *Tumor Necrosis Factor-alpha*. IFN- γ = Interferon-Gama. ¹Dados transformados em SQRT (raiz quadrada). ²Teste de ANOVA com *pos hoc* Dunett. ³Dados transformados em LOG. ⁴Dados transformados em 1/SQRT. ⁵Teste Kruskal-Wallis com *pos hoc* Wilcoxon-Mann-Whitney.

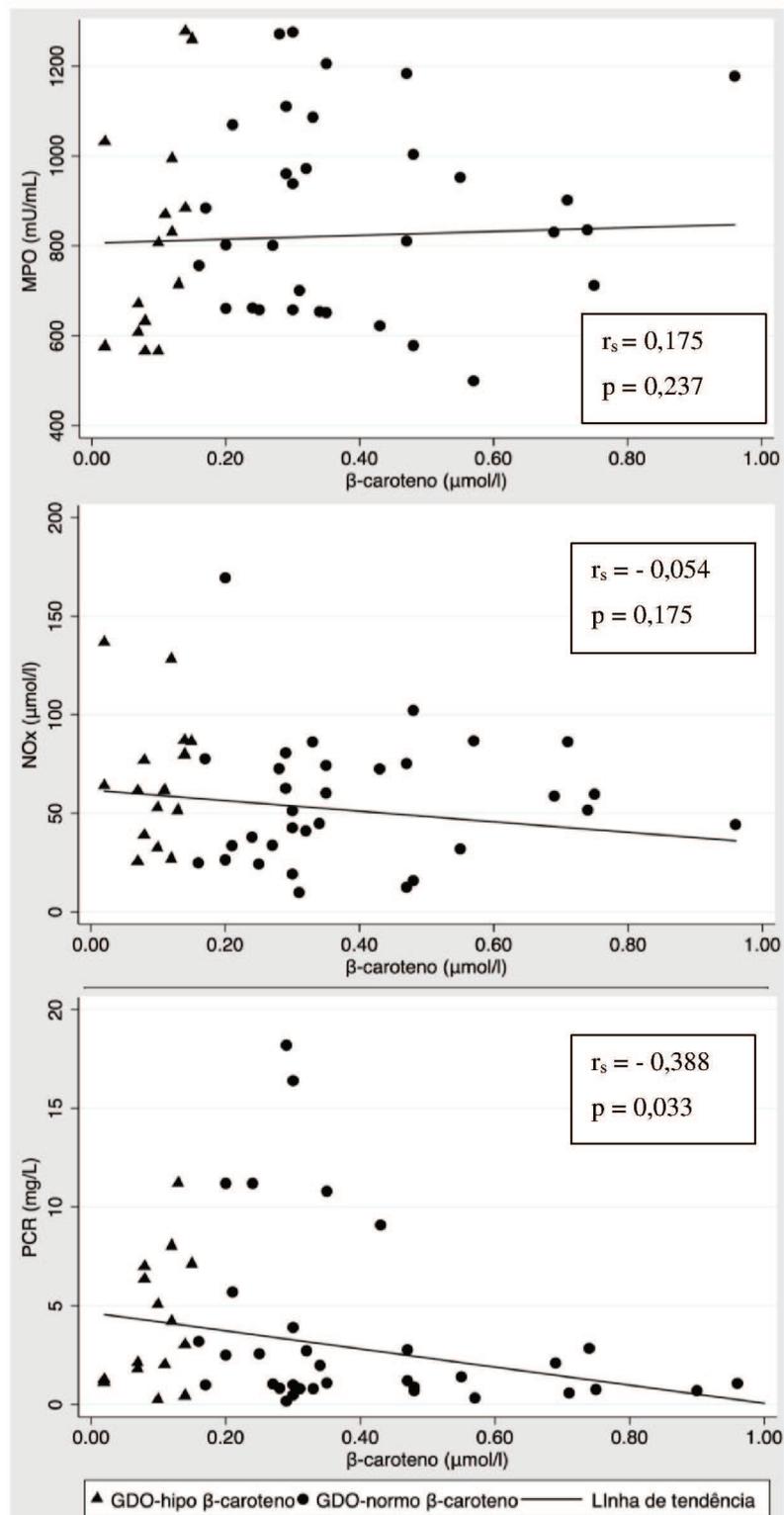
Na figura 11, observa-se que não houve correlação entre os valores séricos de β -caroteno e o marcador IFN- γ e TNF- α . E na figura 12 foi identificada correlação negativa fraca, entre os valores de β -caroteno e de PCR ($r_s = -0,388$; $p = 0,033$). Não houve correlação significativa entre os marcadores de resposta inflamatória IL-1 β e IL-8 com as concentrações de β -caroteno (Figuras 13).

Figura 11 - Gráficos de dispersão entre os níveis séricos de β -caroteno e o marcador Interferon-gama (IFN- γ) e *Tumor Necrosis Factor-alpha* (TNF- α).



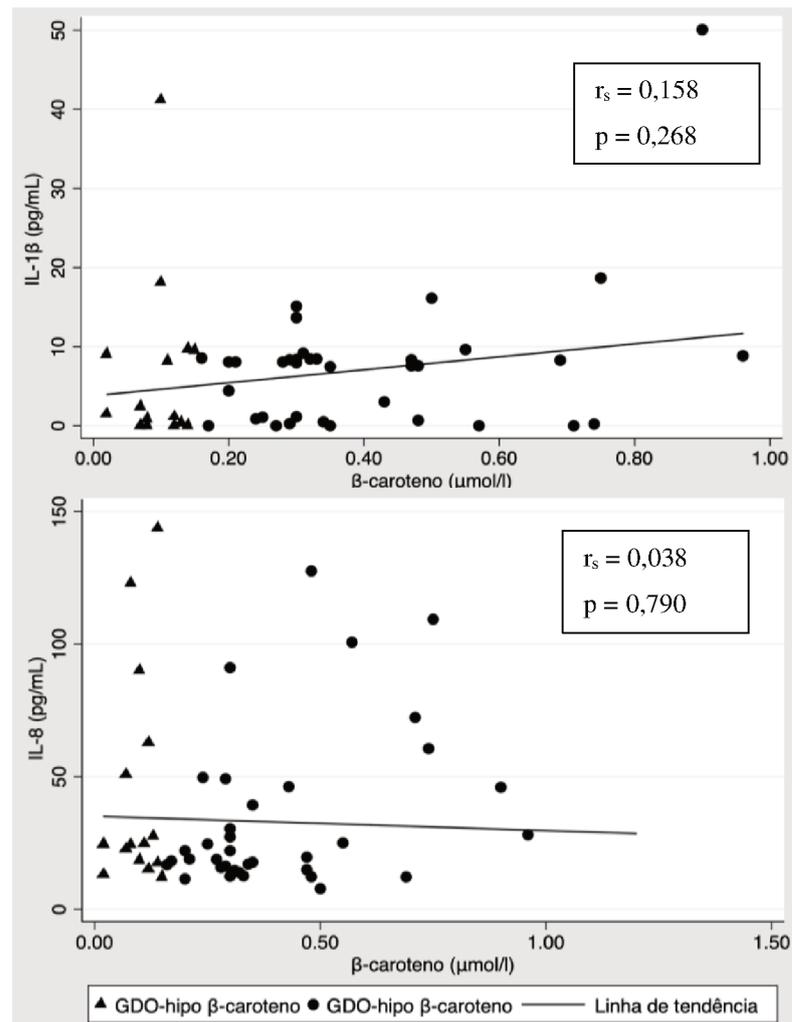
FONTE: A autora (2022).

Figura 12 - Gráficos de dispersão entre os níveis séricos de β -caroteno e os marcadores Mieloperoxidase (MPO), Metabólitos de Óxido Nítrico (NOx) e Proteína-C Reativa (PCR).



FONTE: A autora (2022).

Figura 13 - Gráficos de dispersão entre os níveis séricos de β -caroteno e os marcadores Interleucina-1beta (IL-1 β) e Interleucina-8 (IL-8).



FONTE: A autora (2022).

A independência funcional pela regressão logística univariada foi associada a menor chance de hipovitaminose de β -caroteno (OR: 0,98; IC95%: 0,9 - 1,0; $p = 0,037$). Não foram identificadas associações entre as demais variáveis demográficas, clínicas e de estado nutricional com a hipovitaminose de β -caroteno (Tabela 8). As variáveis demográficas idade, sexo e a variável clínica MIF, foram usadas para a confecção do modelo de regressão logística ajustado (Tabela 9).

Tabela 8 - Associação entre fatores demográficos, clínicos e de estado nutricional com a hipovitaminose de β -caroteno entre os sujeitos com disfagia orofaríngea (DO).

Variável	OR (IC 95%)	<i>p</i>
Variáveis demográficas e clínicas		
Idade (anos)	0,97 [0,9 - 1,0]	0,146
Sexo (feminino/masculino)	3,07 [0,8 - 11,4]	0,095
MIF (classificação)	0,98 [0,9 - 1]	0,037
Doenças neurodegenerativas (sim/não)	0,55 [0,15 - 1,96]	0,364
Doenças neurológicas (sim/não)	1,51 [0,43 - 5,30]	0,516
Modificação da consistência (sim/não)	1,49 [0,59 - 3,72]	0,390
Escala de Disfagia ¹ (pontos)	0,90 [0,63 - 1,28]	0,577
Variáveis de estado nutricional		
IMC (kg/m ²)	0,96 [0,8 - 1,1]	0,624
%MLG (%)	1,00 [0,9 - 1,0]	0,995
%GC (%)	1,00 [0,9 - 1,0]	0,832

MIF = Medida de Independência Funcional. IMC = Índice de Massa Corporal. %MLG = Percentual de massa livre de gordura. OR = *Odds Ratio*. ¹Escala de Severidade da Disfagia O'Neil (1999).

Valores de *p* < 0,20 em negrito são as variáveis a serem utilizadas como ajuste no modelo multivariado.

Da mesma forma, não foi observada associação na análise bruta e ajustada entre marcadores de estresse oxidativo e de resposta inflamatória entre os grupos normovitaminose de β -caroteno e hipovitaminose de β -caroteno (Tabela 9).

Tabela 9 - Regressão logística univariada e multivariada entre os grupos com hipovitaminose de β -caroteno (GDO-hipo β -caroteno) e com normovitaminose de β -caroteno (GDO-normo β -caroteno) e os marcadores de estresse oxidativo e resposta inflamatória.

Variáveis	Bruta OR (IC 95%)	<i>p</i>	Ajustada OR (IC 95%)	<i>p</i>
MPO (mU/mL)	1,21 (0,89 - 1,64)	0,214 ²	1,00 (0,82 - 1,22)	0,972 ²
NOx (μ mol/L)	1,21 (0,99 - 1,03)	0,257 ¹	0,98 (0,96 - 1,01)	0,293 ¹
PCR (mg/L)	1,32 (0,76 - 2,28)	0,320 ¹	1,15 (0,59 - 2,21)	0,672 ¹
IL-1 β (pg/mL)	0,81 (0,92 - 1,06)	0,819	0,98 (0,91 - 1,06)	0,782
IL-8 (pg/mL)	0,01 (1,63 - 168)	0,384 ³	0,04 (4,42 - 422)	0,353 ³
TNF- α (pg/mL)	0,95 (0,86 - 1,06)	0,409	0,96 (0,87 - 1,07)	0,517
IFN- γ (pg/mL)	1,06 (0,96 - 1,18)	0,208	1,18 (0,94 - 1,23)	0,240

MPO = Mieloperoxidase. NOx = Metabólitos do Oxido Nítrico. PCR = Proteína-C reativa. IL-1 β = Interleucina-1-Beta. Il-8 = Interleucina-8. TNF- α = *Tumor Necrosis Factor-alpha*. IFN- γ = Interferon-Gama. OR: *Odds Ratio*. Ajuste pelo sexo, idade e Medida de Independência Funcional (MIF). ¹Dados transformados em SQRT (raiz quadrada). ²Dados transformados em LOG. ³Dados transformados em 1/SQRT (raiz quadrada).

Entretanto quando se comparou o grupo GDO-hipo β -caroteno com o GC, observou-se uma associação dos valores séricos de NOx (OR: 2,37), PCR (OR: 4,54) e IL-8 (OR: 1,00) com o aumento da chance de hipovitaminose de β -caroteno nos sujeitos com DO, em comparação com GC, na análise bruta. E esta associação permaneceu após o ajuste pelo sexo, peso e a ingestão alimentar de β -caroteno [Tabela 10: NOx (OR: 10,46), PCR (OR: 3,98) e IL-8 (OR: 3,00)].

Tabela 10 - Regressão logística univariada entre os grupos com hipovitaminose de β -caroteno (GDO-hipo β -caroteno) e com Grupo Controle (GC) e os marcadores de estresse oxidativo e resposta inflamatória.

Variáveis	Bruta OR (IC 95%)	<i>p</i>	Ajustada OR (IC 95%)	<i>p</i>
MPO (mU/mL)	1,16 (0,93 - 1,44)	0,118 ²	1,20 (0,88 - 1,64)	0,244 ²
NOx (μ mol/L)	2,37 (1,26 - 4,46)	0,007¹	10,46 (1,16 - 94,17)	0,036¹
PCR (mg/L)	4,54 (1,54 - 13,40)	0,006¹	3,98 (1,32 - 11,97)	0,014¹
IL-1 β (pg/mL)	1,04 (0,93 - 1,15)	0,750	1,02 (0,90 - 1,15)	0,690
IL-8 (pg/mL)	1,00 (1,00 - 0,027)	0,011³	3,00 (4,00 - 0,34)	0,028³
TNF- α (pg/mL)	0,96 (0,83 - 1,10)	0,574	0,95 (0,80 - 1,11)	0,544
IFN- γ (pg/mL)	1,00 (0,92 - 1,10)	0,851	0,99 (0,89 - 1,10)	0,935

MPO = Mieloperoxidase. NOx = Metabólitos do Oxido Nítrico. PCR = Proteína-C reativa. IL-1 β = Interleucina-1-Beta. IL-8 = Interleucina-8. TNF- α = *Tumor Necrosis Factor-alpha*. IFN- γ = Interferon-Gama.

OR: *Odds Ratio*. Ajuste pelo sexo, peso e ingestão de β -caroteno. ¹Dados transformados em SQRT (raiz quadrada).

²Dados transformados em LOG. ³Dados transformados em 1/SQRT (raiz quadrada). TE: sem efeito (< 0,1), efeito pequeno (0,2 - 0,4), efeito intermediário (0,5 - 0,7) ou efeito grande (\geq 0,8).

8 DISCUSSÃO

No presente estudo os principais achados mostraram que os sujeitos com DO apresentaram nível menor de β -caroteno sérico, e conseqüentemente maior prevalência de hipovitaminose deste antioxidante. Fator que pode ter contribuído para a exacerbação do estresse oxidativo e da resposta inflamatória, identificados pela maior concentração para os marcadores NOx, PCR, e IL-8 nos sujeitos com DO. Entretanto, o nível sérico de β -caroteno parece ter relação inversa somente com o nível sérico dos marcadores NOx, PCR e IL-8, na presença da DO, independente da ingestão alimentar. Por sua vez, a maioria dos sujeitos com DO necessitou de alterações na consistência dos alimentos e, o grau de disfagia observado para DO foi entre leve a moderada. Além disso, sujeitos com DO parecem não apresentam alterações significativas no seu estado nutricional na presença da DO.

Os sujeitos com DO neste estudo, segundo IMC (WHO, 1995), não apresentam desnutrição. Tal resultado é o inverso daquele encontrado em um estudo com idosos Canadenses (média: 86 anos de idade), em que a desnutrição estava presente em 47,8% e foi associada as alterações nas consistências dos alimentos (VUCEA *et al.*, 2018). Outro estudo realizado na Holanda avaliou a associação entre a DO e a desnutrição em idosos institucionalizados. Foi observado que 10% dos idosos apresentavam algum grau de desnutrição, segundo os critérios de desnutrição [(Índice de Massa Corporal (IMC) $<18,5 \text{ kg/m}^2$ e perda de peso não intencional)] da *European Society of Clinical Nutrition and Metabolism* (ESPEN). Dos indivíduos com DO, 17,2% foram classificados como desnutridos devido à dificuldade para engolir (HUPPERTZ *et al.*, 2018). Em contrapartida, um estudo anterior identificou aumento do %GC e redução da %MLG em sujeitos com DP, no *Kaohsiung Chang Gung Memorial Hospital* (Niaosong District, Kaohsiung City, Taiwan) (LEE *et al.*, 2019). Não foi encontrada diferença estatística com relação ao %GC e ao %MLG entre os grupos GDO e GC, portanto não se pode afirmar que os sujeitos com DO apresentam alterações nas reservas de massa muscular que possam impactar no agravo da DO e das doenças de base. Deste modo, tal achado pode indicar que é necessário avaliar outras variáveis do estado nutricional, além das que foram avaliadas neste estudo. Com objetivo de identificar se existe uma relação com as alterações das variáveis de estresse oxidativo e de resposta inflamatória.

A mediana de idade dos sujeitos com DO no presente estudo foi de 62 anos e 62,5% destes tinham idade acima de 60 anos. Resultados disponíveis na literatura indicam que a prevalência da DO aumenta em até 5% na população idosa, podendo ser 43% maior em idosos hospitalizados (RODEN; ALTMAN, 2013). Tais achados podem justificar pela mediana de idade elevada neste estudo, apesar de não ter sido encontrado diferença da idade entre os grupos (GDO vs. GC) devido ao fato de o GC ter sido pareado ao GDO em sexo e idade. O envelhecimento pode interferir nas condições clínicas e fisiológicas de qualquer sujeito, como descrito no estudo de Hägglund, Gustafsson e Lövheim (2022), que identificou maior chance de desenvolvimento de DO em idosos com comprometimento cognitivo (OR: 1,56; IC 95%: 1,14-2,12; $p = 0,005$). Por sua vez, o mesmo estudo verificou que a independência para atividade de vida diária reduziu em 0,86 a chance de desenvolver DO (OR: 0,81; IC 95%: 0,79-0,83; $p < 0,001$) (HÄGGLUND; GUSTAFSSON; LÖVHEIM, 2022). Essas características clínicas podem interferir em fatores como ingestão alimentar e alterações no estado nutricional (NIHEI *et al.*, 2015; ARULSELVAN *et al.*, 2016; KOMATSU *et al.*, 2018).

A prevalência de sujeitos do sexo masculino foi similar entre os grupos do presente estudo. Numa coorte com sujeitos com DO, a prevalência do sexo masculino foi de 53%, sem apresentar diferença estatística (HANNA; RANDALL, 2021). Entretanto, o estudo transversal de WU *et al.*, 2020 mostrou maior prevalência do sexo masculino, enquanto um outro estudo mostrou maior prevalência do sexo feminino (HÄGGLUND; GUSTAFSSON; LÖVHEIM, 2022). Diante disso, verifica-se que não existe um consenso na literatura sobre o fato da DO ter relação com o sexo, sendo necessários estudos que avaliem esta possível relação.

A maioria dos sujeitos do GDO apresentaram severidade da DO de leve a moderado, ou seja, necessitavam de alterações nas consistências dos alimentos ingeridos. O risco para aspiração teve baixa prevalência nos sujeitos com grau de DO leve a moderado. Para reduzir o risco de aspiração e facilitar a deglutição, a principal conduta no tratamento da DO é a alteração de consistência dos alimentos (WU *et al.*, 2020). Em um estudo realizado em 2018 no Canadá, 638 sujeitos foram avaliados, e deles 47,2% ($n = 301$) precisavam de alguma alteração na textura dos alimentos. A pontuação da MNA-SF[®] foi menor no grupo que necessitava de alteração na consistência dos alimentos ($p < 0,001$) (VUCEA *et al.*, 2018). Tais achados sugerem que a DO pode interferir na ingestão alimentar e acarretar prejuízos nos valores séricos para a vitamina. No presente estudo foi identificada a redução da ingestão alimentar de β -

caroteno em 16,3% dos sujeitos com DO em comparação ao GC, o que pode contribuir para o desenvolvimento de hipovitaminose deste nutriente, como pode ser confirmado pelos menores valores séricos significativos ($p < 0,005$) de β -caroteno no GDO.

A prevalência de hipovitaminose de β -caroteno foi maior nos sujeitos com DO, quando comparados ao GC. Este dado pode ser relevante ao considerar que o β -caroteno desempenha papel importante na manutenção do equilíbrio redox, e ainda, pode estar relacionado ao desenvolvimento e/ou progressão de doenças neurodegenerativas, como a DA, DP e ELA (PETROVIC *et al.*, 2020). Portanto, o menor nível sérico de β -caroteno observado nos sujeitos com DO, no presente estudo, sugere que houve aumento da utilização do β -caroteno como antioxidante. Este fato pode de certa forma interferir no aumento da concentração dos marcadores de estresse oxidativo e da resposta inflamatória. Em um estudo, em sujeitos com DA, foi avaliada a progressão do estado mental, por meio do *Mini Mental State Examination* (MMSE®). Os achados do estudo de Wang *et al.* (2008) sugerem que sujeitos com DA podem apresentar baixo nível circulante de β -caroteno devido ao aumento da necessidade de sua utilização para atender a demanda de defesa antioxidante ocorrido provavelmente pela progressão da doença. Em contrapartida, essa relação também pode ser inversa, em que a progressão da DA ocorre, devido a redução do β -caroteno e consequentemente da defesa antioxidante (WANG *et al.*, 2008). É importante ressaltar que não foram encontrados estudos que utilizassem como estratificação de grupos a hipovitaminose. O estudo de Wang *et al.* (2018) acompanhou o nível de β -caroteno na progressão da DA, por exemplo, porém estratificou os sujeitos conforme os graus de progressão da doença e identificou redução do nível de β -caroteno conforme a progressão da DA. Além disso, o estudo de Latief e Ahmad (2020), avaliou a suplementação do β -caroteno e seu impacto na inflamação, independentemente da presença de hipovitaminose. Tais achados indicam que a investigação e o diagnóstico da hipovitaminose são pouco explorados até o momento. Deste modo faz-se necessário o desenvolvimento de mais estudos que avaliem se o nível sérico de β -caroteno, bem como se o ponto de corte para hipovitaminose está coerente com sinais e sintomas de uma possível deficiência.

A ingestão alimentar de β -caroteno foi 47,1% menor nos sujeitos com DO e com hipovitaminose desse antioxidante em comparação aos sujeitos com DO e com normovitaminose. Antioxidantes como o β -caroteno podem estar depletados em sujeitos com DO, tanto pela alteração da ingestão alimentar em quantidade como em qualidade, e ainda pela

modificação da característica física e/ou química da dieta, além do aumento da necessidade nutricional (ARULSELVAN *et al.*, 2016). Ao comparar o GDO com GC, não foi identificada diferença para ingestão alimentar de β -caroteno. Um fator que pode ter contribuído para tal achado é o uso da sonda nasoenteral ou gastrostomia nos sujeitos com DO, uma vez o uso dos mesmos pode contribuir para a manutenção do estado nutricional e adequação da ingestão alimentar (YAN *et al.*, 2022). Entretanto, parece que independentemente da ingestão alimentar semelhante ao GC, os sujeitos com DO apresentam maior prevalência de hipovitaminose sérica para β -caroteno. Esse resultado é semelhante ao encontrado por Raszewski *et al.* (2016), que verificou uma redução dos valores de β -caroteno em sujeitos com DA, quando comparados com os sujeitos do GC. Neste estudo, o fato de a ingestão alimentar não influenciar de forma significativa o nível sérico de β -caroteno, pode indicar em uma necessidade aumentada deste antioxidante. O aumento da necessidade de β -caroteno pode estar associado à sua utilização para manutenção do equilíbrio redox, já que o β -caroteno atenua o processo de peroxidação lipídica (SATHASIVAM; KI, 2018; PETROVIC *et al.*, 2020). Diante deste fato, a suplementação de β -caroteno pode ser uma intervenção a se considerar para atenuar o processo de estresse oxidativo e de resposta inflamatória, além de evitar a redução do nível sérico deste antioxidante. Um estudo *in vitro* com células de sujeitos com DA, avaliou a suplementação de um complexo vitamínico (Ácido ascórbico, α -tocoferol e β -caroteno) e sua relação com o estresse oxidativo (DE OLIVEIRA *et al.*, 2012). O estudo verificou que o fornecimento desses antioxidantes diminuiu a produção de EROs nas células, bem como atenuou a produção da IL-6 (DE OLIVEIRA *et al.*, 2012). Não foram encontrados até o momento estudos na literatura que avaliem isoladamente a suplementação de β -caroteno em sujeitos com DO ou com doenças de base associadas à DO.

Os resultados do presente estudo mostraram que a DO de certa forma pode exacerbar os marcadores de estresse oxidativo e da resposta inflamatória. Apesar de que pelos modelos de regressão logística não terem mostrado valores significantes. Dentre os marcadores avaliados, a concentração de NOx, PCR e IL-8 mostraram-se significativamente maior nos sujeitos com DO, em comparação aos sujeitos do GC. A resposta inflamatória nas doenças de base na DO, tem sido explorada na literatura, e os achados deste estudo estão de acordo com as informações disponíveis. Um estudo identificou alterações morfológicas nas micróglia, decorrentes da resposta inflamatória desencadeada pela DA (GLASS *et al.*, 2010). Além disso, durante a

neuroinflamação, ocorre a ativação dos astrócitos devido a vários fatores, como ácidos graxos saturados livres, lipopolissacarídeos e estresse oxidativo. Outra doença neurodegenerativa que é prevalente quando associada à DO é a ELA, que por sua vez mostra estar associada a um nível elevado de marcadores inflamatórios, dentre eles a PCR (LUNETTA *et al.*, 2017). Um estudo de caso-controle, em sujeitos diagnosticados com ELA, EM e DP, avaliou a concentração sérica de PCR e de creatina, antes e após o diagnóstico com um intervalo de dois anos. Os sujeitos com ELA apresentaram concentração da PCR mais elevada após o diagnóstico da doença (CUI *et al.*, 2020). No presente estudo, marcador como a PCR mostrou-se elevada, o que pode justificar-se pelo fato de 45% dos sujeitos com DO apresentarem doenças neurodegenerativas.

Os sujeitos que participaram do presente estudo, foram diagnosticados com DO no momento do exame de videofluoscopia. Diferentemente dos estudos de Saum *et al.* (2015) e Lunetta *et al.* (2017), que avaliaram sujeitos que tinham diagnóstico da doença de base e da DO no início do estudo. No presente estudo houve aumento da PCR, dado não observado no estudo de Belkelfa *et al.* (2014), que avaliou sujeitos com diagnóstico prévio de doenças neurodegenerativas e, talvez por isso tenha encontrado resultados diferentes dos achados do presente estudo. Belkelfa *et al.* (2014) encontraram associação entre o tempo de progressão das doenças de base e o nível sérico dos marcadores TNF- α , IFN- γ e NOx, dado que não foi identificado para os marcadores: TNF- α e IFN- γ nos sujeitos com DO, no presente estudo, somente para o NOx. A resposta inflamatória crônica é mediada principalmente por macrófagos e linfócitos T, que secretam entre outros marcadores, IL-1 β , TNF- α , IL-17 e IFN- γ (GERMOLEC *et al.*, 2018). As doenças de base na DO, em especial as doenças neurodegenerativas, são caracterizadas por uma resposta inflamatória crônica, com elevação dos marcadores mencionados, além da PCR (AKDIS *et al.*, 2016; LIU *et al.*, 2017). Além disso, observou-se que foi inversamente associado o aumento do nível sérico de PCR em relação ao de β -caroteno, no estudo de Chan *et al.*, 2005. Entretanto, o nível sérico de PCR e β -caroteno neste estudo parecem ter uma tendência a associação inversa pelos gráficos de dispersão apesar de não ter tido associação significativa. Por sua vez, outros marcadores como TNF- α não apresentaram diferença entre os grupos. Tal achado pode decorrer da atenuação exercida pelo β -caroteno nas vias de sinalização que produzem este marcador (ESPINOSA-DIEZ *et al.*, 2015). Portanto a utilização do β -caroteno para a redução do estresse e/ou da resposta inflamatória podem justificar a redução do nível sérico do β -caroteno.

A elevação da PCR observada no presente estudo estão de acordo com outros achados na literatura, como o estudo de Cui *et al.* (2020), que avaliou sujeitos com diagnóstico de ELA, EM e DP. E foi identificado que os sujeitos com ELA apresentaram valores de PCR elevados após o diagnóstico da doença. Tal achado pode indicar que a resposta inflamatória se exacerba com a progressão da doença (CUI *et al.*, 2020). Os valores elevados de PCR também foram encontrados em idosos frágeis, quando comparados a idosos não frágeis em uma coorte Alemã. No estudo em questão, os quartis elevados de PCR foram associados positivamente com a classificação da fragilidade proposta por Fried *et al.* (2001) nos idosos (OR: 3,15; IC 95% 2,00-4,96) (SAUM *et al.*, 2015). Outro estudo publicado em 2017, com duas coortes, avaliou os valores de PCR em indivíduos com ELA. O aumento da PCR foi correlacionado ao agravamento da ELA ($p < 0,004$) (LUNETTA *et al.*, 2017). Na amostra deste estudo, indica que os resultados encontrados referentes a PCR são semelhantes com as informações disponíveis na literatura.

A IL-8 é uma citocina que vem sendo associada a resposta inflamatória decorrente de lesões pulmonares, isto porque é um potente ativador de neutrófilos, principais células de resposta a lesão pulmonar (ALLEN; KURDOWSKA, 2014). No presente estudo, a IL-8 foi uma das interleucinas elevadas nos sujeitos com DO, isso pode ser explicado ao fato desses sujeitos poderem estar com microaspirações. Dado que pode ter sido desencadeado por processos inflamatórios e lesões pulmonares, que podem ocorrer com o passar do tempo de doença (EBIHARA *et al.*, 2016). Estes e outros achados estão de acordo com os resultados do presente estudo, onde o nível sérico de alguns marcadores de estresse oxidativo (NOx) e de resposta inflamatória (PCR e IL-8) apresentaram-se elevados após os ajustes na análise de regressão logística. Não foram encontrados estudos que associassem a IL-8 com as doenças de base presentes na DO, ou mesmo com a DO em si, entretanto este é um marcador importante na resposta inflamatória de doenças pulmonares, como fibrose cística (LI *et al.*, 2021). Levando em consideração o processo inflamatório desencadeado pelo processo das microaspirações crônicas que os sujeitos com DO podem apresentar. Este fato sugere que o aumento da IL-8 pode se justificar pela ocorrência dessas microaspirações. Apesar de não terem sido encontrados estudos em humanos, o estudo de Vaz *et al.* (2020) verificou num estudo *in vitro* que a IL-8 apresentou um papel importante no processo inflamatório de células neurológicas de sujeitos com DA. Deste modo, os achados do presente estudo mostraram que os indivíduos com DO com maior concentração de IL-8 pode estar associada tanto às microaspirações, como às

doenças de base, em especial as neurodegenerativas.

O nível sérico elevado de NOx observado no GDO neste estudo está de acordo com os achados publicados por Shaafi *et al.* (2021), em que sujeitos com diagnóstico de AVC apresentaram valores elevados de malondialdeído, metabólito proveniente da oxidação lipídica da membrana. Essa oxidação da membrana pode decorrer da ativação da MPO na presença do NOx, portanto o aumento da oxidação pode ser influenciado pelo aumento de ambos os marcadores (BASKOL *et al.*, 2006). Além disso, alguns estudos têm mostrado que o estresse oxidativo está envolvido nas doenças de base na DO. Essa relação vem sendo estudada por meio da avaliação da produção de EROs, como no estudo de Jenner e Olanow (1996) que identificou que as EROs comprometem o funcionamento das células da substância negra do cérebro. O estudo de Babu *et al.* em 2008 com indivíduos com ELA, identificou elevação dos valores de NOx nos sujeitos com ELA em comparação a sujeitos saudáveis ($p < 0,05$) (BABU *et al.*, 2008). Tais achados estão de acordo com os resultados encontrados no presente estudo, em especial quando são considerados os valores séricos de estresse oxidativo (NOx) e a resposta inflamatória (PCR e IL-8).

O marcador de estresse oxidativo MPO, e os marcadores de resposta inflamatória, IL-1 β , TNF- α e IFN- γ não foram associados à hipovitaminose de β -caroteno, e à DO neste estudo. Entretanto, no estudo de Badu *et al.* (2008) foi identificado, que a elevação dos valores de TNF- α e IFN- γ , estavam associadas com o aumento do NOx e da progressão da doença ELA. Por sua vez, em outro estudo com estes mesmo marcadores, identificou que a produção de NOx é dependente de IFN- γ em pacientes com DA (BELKHELFA *et al.*, 2014). Tais achados são inversos aos encontrados no presente estudo, principalmente ao considerar que mesmo com a concentração elevada de NOx, os marcadores de resposta inflamatória não apresentaram diferença entre os grupos. São necessários mais estudos que elucidem essa relação, em especial, nos sujeitos com DO.

Um estudo com idosos na Alemanha identificou a elevação dos valores de marcadores de estresse oxidativo (metabólitos reativos de oxigênio, potencial antioxidante biológico e nível total de tiol). Além disso, o processo de envelhecimento pode interferir no estresse oxidativo e na resposta inflamatória. De acordo com Liguori *et al.* (2018), a perda progressiva das funções celulares decorrentes do envelhecimento pode contribuir para a elevação da produção de EROs, e conseqüentemente aumente da necessidade de nutrientes antioxidantes. Além, de contribuir

para a ativação da resposta inflamatória. Desta forma, a idade elevada no presente estudo, pode interferir no nível sérico de estresse oxidativo e da resposta inflamatória, juntamente com as doenças de base. E o aumento da utilização do β -caroteno, e a redução sérica observada, pode ser justificada pela presença do estresse oxidativo exacerbado em idosos. Os estudos descritos acima são alguns dos poucos estudos disponíveis na literatura que têm associado os marcadores avaliados neste estudo, o que torna seus achados relevantes para preencher uma lacuna da literatura.

O papel do β -caroteno na manutenção do equilíbrio redox, pode estar relacionado ao desenvolvimento e/ou progressão de doenças neurodegenerativas, como a DA, a DP e a ELA. Dentre os mecanismos de desenvolvimento dessas doenças está a peroxidação lipídica, que ao final da reação libera outras moléculas tóxicas, que estimulam ainda mais a produção de EROs e conseqüentemente aumentam o estresse oxidativo. O β -caroteno pode atenuar, entre outras reações, a peroxidação lipídica da membrana plástica, ou seja, pode contribuir para a minimização e/ou prevenção de danos neurológicos (PETROVIC *et al.*, 2020)

Em um estudo, em sujeitos com DA, foi avaliada a progressão do estado mental, por meio do *Mini Mental State Examination* (MMSE). Nesta escala, quanto maior a pontuação, melhor era o estado mental e de cognição cognitiva do sujeito, assim como menor pontuação era um pior prognóstico. Foram avaliados diferentes marcadores antioxidantes, dentre eles o β -caroteno, e foi observado que o baixo nível sérico de β -caroteno ocorreu simultaneamente com valor baixo para a pontuação da escala de MMSE. Tal achado sugere que devido à progressão da doença e ao aumento da exacerbação de estresse oxidativo e/ou da resposta inflamatória em sujeitos com DA pode levar a uma menor concentração sérica de β -caroteno circulante. Em contrapartida, essa relação também pode ser inversa, onde a progressão da doença ocorre, por consequência da redução sérica do β -caroteno, que atua na defesa antioxidante (WANG *et al.*, 2018).

O objetivo geral deste estudo foi identificar a relação do estresse oxidativo e da resposta inflamatória com o nível sérico de β -caroteno em sujeitos com DO. A partir dos achados, observa-se que existe relação entre esses processos e a concentração sérica de β -caroteno, apesar de serem necessários mais estudos para descrever essa relação. Além disso, a relação do estresse oxidativo e da resposta inflamatória, foi mais evidente quando avaliada a presença de DO, em relação ao GC. Tal achado pode dar-se ao fato de o marcador de estresse oxidativo, a

MPO após ajustes, não estar elevado por estar associado à utilização do β -caroteno na atenuação desse marcador. Além disso, a utilização do β -caroteno pode explicar a alta prevalência da hipovitaminose desse antioxidante nos sujeitos com DO, pelo aumento significativo de alguns marcadores de estresse oxidativo e da resposta inflamatória. Os resultados deste estudo contribuem com uma lacuna da literatura, visto que são poucos os estudos publicados que abordam a temática em conjunto.

Os achados disponíveis na literatura e as análises iniciais deste estudo mostraram possível relação inversa entre os valores séricos de β -caroteno tanto com o estresse oxidativo, como com a resposta inflamatória e, em especial na presença da DO identificada na regressão logística a associação com a hipovitaminose de β -caroteno.

9 PONTOS FORTES E LIMITAÇÕES

Destaca-se no presente estudo que o mesmo foi desenvolvido em um hospital de referência para este tipo de estudo no Estado de Santa Catarina. A representatividade dos sujeitos com DO, visto que diversidade de doenças de base é muito presente nestes sujeitos. Além da padronização das técnicas para avaliação da DO e o rigor metodológico para a determinação dos marcadores laboratoriais. Ressalta-se ainda que este estudo pode preencher uma lacuna que existe na literatura, visto que são poucos os estudos desenvolvidos em humanos sobre a temática proposta. Dentre as limitações desta pesquisa estão o delineamento transversal, que não permite a determinação de causalidade, e o pequeno tamanho amostral, que pode ocasionar erro tipo β .

10 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo buscou avaliar a relação do estresse oxidativo e da resposta inflamatória com os valores séricos de β -caroteno. Os resultados encontrados mostraram que:

- O estado nutricional dos sujeitos com DO parece não sofrer alterações significativas na presença da DO, uma vez que não houve diferença estatística entre os grupos;
- A maioria dos sujeitos com DO apresentaram necessidade de alterações na dieta Via Oral e apresentaram grau de disfagia entre DO leve a moderada;
- Os sujeitos com DO apresentam valores séricos de β -caroteno reduzidos e maior prevalência de hipovitaminose deste antioxidante;
- Os valores de NO_x, PCR e IL-8 apresentam-se elevados nos sujeitos com DO, portanto apresentam estresse oxidativo e resposta inflamatória elevados;
- As maiores concentrações de NO_x, PCR e IL-8 parecem aumentar a chance para hipovitaminose de β -caroteno, independente da presença da DO.

O estudo pode contribuir com informações relevantes para o desenvolvimento de novas pesquisas sobre este tema, além de contribuir para aprimorar a avaliação e acompanhamento nutricional de sujeitos com DO. Por sua vez, os resultados deste estudo também fornecem dados para embasamento de estudos que tenham como objetivo avaliar a suplementação de β -caroteno como atenuante do estresse oxidativo e da resposta inflamatória de sujeitos com DO. Sugere-se a realização de estudos adicionais com amostras probabilísticas que abordem a relação do estresse oxidativo e da resposta inflamatória com os valores séricos de β -caroteno, para elucidação dos mecanismos envolvidos nesta relação.

11 NOTA DE IMPRENSA

Esta pesquisa foi desenvolvida no Programa de Pós Graduação em Nutrição da UFSC (PPGN/UFSC) e teve como objetivo - relacionar o estresse oxidativo [(metabólitos do Oxido Nítrico (NO_x), Mieloperoxidase (MPO)], e a resposta inflamatória [(Proteína-C Reativa (PCR), Interleucina (IL)-8, IL-1Beta (IL-1β), Fator de Necrose Tumoral-alfa (TNF-α), Interferon-gama (IFN-γ)] com os valores séricos de β-caroteno em adultos e idosos com DO encaminhados para a videofluoroscopia da deglutição para diagnóstico da DO no Hospital Universitário da UFSC. O estudo foi conduzido pela mestrandia, Mariana Machado (Bolsista UNIEDU/SED-SC), com orientação da Profa. Daniela Barbieri Hauschild e coorientação da Profa. Dra. Emilia Addison Machado Moreira. Na DO é observado uma condição caracterizada pela dificuldade em deglutir alimentos líquidos e/ou sólidos da boca ao estômago com segurança, e comumente está associada às doenças de base, como Doença de Parkinson (DP) e Doença de Alzheimer (DA), além de ser prevalente em idosos. As principais causas de DO são decorrentes de alterações neurológicas e acomete principalmente idosos por serem mais susceptíveis ao desenvolvimento de doenças neurodegenerativas, além de apresentarem alterações fisiológicas na contração e controle muscular. Sujeitos com DO podem apresentar alterações na ingestão oral de alimentos devido a necessidade de mudanças na consistência, para facilitar a deglutição. Essas alterações na ingestão e na deglutição podem acarretar problemas como desidratação, risco de broncoaspiração e microaspirações, além da redução da ingestão de energia, proteína e micronutrientes, o que pode causar deficiência de micronutrientes antioxidantes, como β-caroteno. Foram avaliados no presente estudo os valores séricos de β-caroteno, de estresse oxidativo enzima MPO, NO_x e de marcadores inflamatórios PCR, TNF-α, IL-1β e IL-6. Ao avaliar os resultados obtidos, observou-se associações entre os valores séricos dos marcadores de estresse oxidativo (NO_x) e resposta inflamatória (PCR e IL-8) com a hipovitaminose de β-caroteno e a DO. Além disso, os sujeitos com DO apresentaram maior prevalência de hipovitaminose de β-caroteno em comparação aos controles, sujeitos sem DO. A análise dos dados obtidos no estudo mostrou ainda, que independente do sexo, peso e ingestão de β-caroteno, os valores séricos de NO_x, PCR e IL-8 podem aumentar as chances de redução dos valores de β-caroteno em indivíduos com DO quando comparados à indivíduos sem DO. Assim, ressalta-se a importância do acompanhamento nutricional e fonoaudiológico para a manutenção de

saúde do paciente com DO e aumento da sobrevida. Sugere-se a realização de estudos adicionais com amostras probabilísticas que abordem a relação do estresse oxidativo e da resposta inflamatória com os valores séricos de β -caroteno, para elucidar os mecanismos envolvidos nesta relação.

REFERÊNCIAS

- AKAZAWA, N. *et al.* Dysphagia is more strongly associated with increased intramuscular adipose tissue of the quadriceps than with loss of muscle mass in older inpatients. **Nutrition Research**, New York, v. 65, p. 71-78, 2019.
- AKAZAWA, N. *et al.* Relationships between intramuscular fat, muscle strength and gait independence in older women: A cross-sectional study. **Geriatrics & Gerontology International**, New Jersey, v. 17, n. 10, p. 1683-1688, 2017.
- AKDIS, M. *et al.* Interleukins (from IL-1 to IL-38), interferons, transforming growth factor β , and TNF- α : Receptors, functions, and roles in diseases. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, [S. l.], v. 138, n. 4, p. 984-1010, 2016.
- AKIYAMA, H. *et al.* Inflammation and Alzheimer's disease. **Neurobiology of Aging**, [S. l.], v. 21, n. 3, p. 383-421, 2000.
- 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**, [S. l.], v. 56, n. 1, p. 1-9, 2013.
- ALALI, D.; BALLARD, K.; BOGAARDT, H. The frequency of dysphagia and its impact on adults with multiple sclerosis based on patient-reported questionnaires. **Multiple Sclerosis and Related Disorders**, [S. l.], v. 25, n. 4, p. 227-231, 2018.
- ALLEN, T. C.; KURDOWSKA, A. Interleukin 8 and acute lung injury. **Archives of Pathology & Laboratory Medicine**, [S. l.], v. 138, n. 2, p. 266-269, 2014.
- ARNAUD, J. *et al.* Simultaneous determination of retinol, alpha-tocopherol and beta-carotene in serum by isocratic high-performance liquid chromatography. **Journal of Chromatography**, [S. l.], v. 572, n. 2, p. 103-116, 1991.
- ARULSELVAN, P. *et al.* Role of antioxidants and natural products in inflammation. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, [S. l.], v. 2016, n. 1, p. 1-15, 2016.
- AYALA, A.; MUÑOZ, M. F.; ARGÜELLES, S. Lipid peroxidation: Production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, [S. l.], v. 2014, n. 1, p. 1-31, 2014.
- BABU, G. N. *et al.* Elevated inflammatory markers in a group of amyotrophic lateral sclerosis patients from northern India. **Neurochemical Research**, [S. l.], v. 33, n. 6, p. 1145-1149, 2008.
- BAIERLE, M. *et al.* Relationship between inflammation and oxidative stress and cognitive decline in the institutionalized elderly. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, [S. l.], v. 2015, n. 1, p. 1-12, 2015.

BARTLETT, R. S.; MOORE, J. E.; THIBEAULT, S. L. Temporal analysis of factors associated with EAT-10 in outpatients with oropharyngeal dysphagia from a tertiary care clinic. **Dysphagia**, [S. l.], v. 33, n. 4, p. 457-467, 2018.

BASKOL, G. *et al.* Investigation of protein oxidation and lipid peroxidation in patients with rheumatoid arthritis. **Cell Biochemistry and Function**, [S. l.], v. 24, n. 4, p. 307-311, 2006.

BAUMGARTNER, R. N. *et al.* Sarcopenic obesity predicts instrumental activities of daily living disability in the elderly. **Obesity Research**, New Jersey, v. 12, n. 12, p. 1995-2004, 2004.

BECKMAN, K. B.; AMES, B. N. The free radical theory of aging matures. **Physiological Reviews**, Rockville, v. 78, n. 2, p. 547-581, 1998.

BEKTAS, A. *et al.* Aging, inflammation and the environment. **Experimental Gerontology**, [S. l.], v. 105, n. 2, p. 10-18, 2018.

BELAFSKY, P. C. *et al.* Validity and reliability of the Eating Assessment Tool (EAT-10). **The Annals of Otolaryngology, Rhinology, and Laryngology**, [S. l.] v. 117, n. 12, p. 919-924, 2008.

BELENGUER-VAREA, Á. *et al.* Oxidative stress and exceptional human longevity: Systematic review. **Free Radical Biology and Medicine**, [S. l.], v. 149, n. 7, p. 51-63, 2020.

BELKHELFA, M. *et al.* IFN- γ and TNF- α are involved during Alzheimer disease progression and correlate with nitric oxide production: A study in Algerian patients. **Journal International Society for Interferon and Cytokine Research**, New York, v. 34, n. 11, p. 839-847, 2014.

BHATTACHARYYA, N. The prevalence of dysphagia among adults in the United States. **Official Journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery**, [S. l.], v. 151, n. 5, p. 765-769, 2014.

BIRBEN, E. *et al.* Oxidative stress and antioxidant defense. **The World Allergy Organization Journal**, Canadá, v. 5, n. 1, p. 9-19, 2012.

BLANAŘ, V. *et al.* Dysphagia and factors associated with malnutrition risk: A 5-year multicentre study. **Journal of Advanced Nursing**, [S. l.], v. 75, n. 12, p. 3566-3576, 2019.

BOHN, T. *et al.* β -Carotene in the human body: Metabolic bioactivation pathways - from digestion to tissue distribution and excretion. **The Proceedings of the Nutrition Society**, Reino Unido, v. 78, n. 1, p. 68-87, 2019.

BOURDEL-MARCHASSON, I. *et al.* Antioxidant defenses and oxidative stress markers in erythrocytes and plasma from normally nourished elderly Alzheimer patients. **Age and Ageing**, Inglaterra, v. 30, n. 3, p. 235-241, 2001.

- CABRE, M. *et al.* Prevalence and prognostic implications of dysphagia in elderly patients with pneumonia. **Age and Ageing**, Inglaterra, v. 39, n. 1, p. 39-45, 2010.
- CAMARGO, C. H. F. *et al.* Cervical dystonia: Clinical and therapeutic features in 85 patients. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, São Paulo, v. 66, n. 1, p. 15-21, 2008.
- CHAN, M.-Y. *et al.* The risks of ubiquinone and β -carotene deficiency and metabolic disorders in patients with oral cancer. **BMC Cancer**, [S. l.], v. 20, n. 1, p. 310, 2020.
- CHANDRASEKARAN, A.; IDELCHIK, M. D. P. S.; MELENDEZ, J. A. Redox control of senescence and age-related disease. **Redox Biology**, [S. l.], v. 11, p. 91-102, 2017.
- CHANG, C. Y. *et al.* Plasma levels of lipophilic antioxidant vitamins in acute ischemic stroke patients: Correlation to inflammation markers and neurological deficits. **Nutrition**, [S. l.], v. 21, n. 10, p. 987-993, 2005.
- CHAPPLE, I. L. Reactive oxygen species and antioxidants in inflammatory diseases. **Journal of Clinical Periodontology**, [S. l.], v. 24, n. 5, p. 287-296, 1997.
- CHATTERJEE, S. Chapter Two - Oxidative stress, inflammation, and disease. In: DZIUBLA, T.; BUTTERFIELD, D. A. (org.). **Oxidative Stress and Biomaterials**. [S. l.]: Academic Press, 2016. p. 35-58.
- CHEŁSTOWSKA, B.; KUŹMA-KOZAKIEWICZ, M. Biochemical parameters in determination of nutritional status in amyotrophic lateral sclerosis. **Neurological Sciences**, [S. l.] v. 41, n. 5, p. 1115-1124, 2020.
- CHEN, L.; LIU, B. Relationships between stress granules, oxidative stress, and neurodegenerative diseases. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, [S. l.], v. 2017, n. 1, p. 1-10, 2017.
- CHUMLEA, W. C. *et al.* Prediction of body weight for the nonambulatory elderly from anthropometry. **Journal of the American Dietetic Association**, [S. l.], v. 88, n. 5, p. 564-568, 1988.
- CHUMLEA, W. C.; GUO, S. S.; STEINBAUGH, M. L. Prediction of stature from knee height for black and white adults and children with application to mobility-impaired or handicapped persons. **Journal of the American Dietetic Association**, [S. l.], v. 94, n. 12, p. 1385-1388, 1994.
- CLAVÉ, P. *et al.* Pathophysiology, relevance and natural history of oropharyngeal dysphagia among older people. **Nestle Nutrition Institute Workshop Series**, [S. l.], v. 72, p. 57-66, 2012.
- CLAVÉ, P.; SHAKER, R. Dysphagia: Current reality and scope of the problem. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, [S. l.], v. 12, n. 5, p. 259-270, 2015.

COHEN, D. L. *et al.* Post-stroke dysphagia: A review and design considerations for future trials. **International Journal of Stroke: Official Journal of the International Stroke Society**, [S. l.], v. 11, n. 4, p. 399-411, 2016.

COSTA, C.; INCIO, J.; SOARES, R. Angiogenesis and chronic inflammation: Cause or consequence? **Angiogenesis**, [S. l.], v. 10, n. 3, p. 149-166, 2007.

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

CRUZ-JENTOFT, A. J. *et al.* Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. **Age and Ageing**, [S. l.], v. 39, n. 4, p. 412-423, 2010.

CRUZ-JENTOFT, A. J. *et al.* Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis. **Age and Ageing**, [S. l.], v. 48, n. 1, p. 16-31, 2019.

CUI, C. *et al.* Creatinine and C-reactive protein in amyotrophic lateral sclerosis, multiple sclerosis and Parkinson's disease. **Brain Communications**, [S. l.], v. 2, n. 2, p. 1-10, 2020.

DE OLIVEIRA, B. F. *et al.* Ascorbic acid, alpha-tocopherol, and beta-carotene reduce oxidative stress and proinflammatory cytokines in mononuclear cells of Alzheimer's disease patients. **Nutritional Neuroscience**, [S. l.], v. 15, n. 6, p. 244-251, 2012.

DE PAUW, A. *et al.* Dysphagia in multiple sclerosis. **Clinical Neurology and Neurosurgery**, [S. l.], v. 104, n. 4, p. 345-351, 2002.

DIBARDINO, D. M.; WUNDERINK, R. G. Aspiration pneumonia: A review of modern trends. **Journal of Critical Care**, [S. l.], v. 30, n. 1, p. 40-48, 2015.

DIMANT, N. E. Firing up the swallowing mechanism. **Nature Medicine**, [S. l.], v. 2, n. 11, p. 1190-1191, 1996.

EBIHARA, S. *et al.* Dysphagia, dystussia, and aspiration pneumonia in elderly people. **Journal of Thoracic Disease**, [S. l.], v. 8, n. 3, p. 632-639, 2016.

EL-AGAMEY, A. *et al.* Carotenoid radical chemistry and antioxidant/pro-oxidant properties. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, [S. l.], v. 430, n. 1, p. 37-48, 2004.

ESPINOSA-DIEZ, C. *et al.* Antioxidant responses and cellular adjustments to oxidative stress. **Redox Biology**, [S. l.], v. 6, p. 183-197, 2015.

FEGHALI, C. A.; WRIGHT, T. M. Cytokines in acute and chronic inflammation. **Frontiers in Bioscience: A Journal and Virtual Library**, [S. l.], v. 2, p. 12-26, 1997.

FLATT, T. A new definition of aging? **Frontiers in Genetics**, [S. l.], v. 3, p. 1-2, 2012.

- FRIED, L. P. *et al.* Frailty in older adults: Evidence for a phenotype. **The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences**, [S.L.], v. 56, n. 3, p. 146-157, 1 mar. 2001.
- FURKIM, A. M. *et al.* Evaluación clínica de las disfagias orofaríngeas. In: CHÁVEZ, F. S. *et al.* **Tratado de Evaluación de Motricidad Orofacial y Áreas Afines. 3ª**. Madrid: Giuntieos Psychometrics, 2014. p. 233-246.
- GAKI, G. S.; PAPAVALASSILOU, A. G. Oxidative stress-induced signaling pathways implicated in the pathogenesis of Parkinson's disease. **NeuroMolecular Medicine**, [S. l.], v. 16, n. 2, p. 217-230, 2014.
- GALEAZZI, M. A. *et al.* **Registro Fotográfico para Inquiridos Dietéticos: Utensílios e Porções**. Goiânia: NEPA (Unicamp) e DNUT (UFG), 1996.
- GARIBALLA, S.; ALESSA, A. Sarcopenia: Prevalence and prognostic significance in hospitalized patients. **Clinical Nutrition**, [S. l.], v. 32, n. 5, p. 772-776, 2013.
- GERMOLEC, D. R. *et al.* Markers of inflammation. **Methods in Molecular Biology**, Clifton, v. 1803, n. 5, p. 57-79, 2018.
- GLASS, C. K. *et al.* Mechanisms underlying inflammation in neurodegeneration. **Cell**, [S. l.], v. 140, n. 6, p. 918-934, 2010.
- GRANGER, C. *et al.* Advances in functional assessment for medical rehabilitation. **Topics in Geriatric Rehabilitation**, [S. l.], v. 1, n. 3, p. 59-74, 1986.
- HÄGGLUND, P.; GUSTAFSSON, M.; LÖVHEIM, H. Oropharyngeal dysphagia and associated factors among individuals living in nursing homes in northern Sweden in 2007 and 2013. **BMC Geriatrics**, v. 22, n. 1, p. 1-11, 2022.
- HALLIWELL, B. Oxidative stress and neurodegeneration: Where are we now? **Journal of Neurochemistry**, [S.L.], v. 97, n. 6, p. 1634-1658, jun. 2006.
- HALLIWELL, B. **Free Radicals in Biology and Medicine**. Singapore: Oxford University Press, 2015. 896 p.
- HANNA, R.; RANDALL, D. R. Progression of swallowing dysfunction and associated complications of dysphagia in a cohort of patients with serial videofluoroscopic swallow examinations. **The Journal of Laryngology and Otology**, [S. l.], v. 132, n. 7, p. 593-598, 2021.
- HENN, R. L. *et al.* Development and validation of a food frequency questionnaire (FFQ-Porto Alegre) for adolescent, adult and elderly populations from Southern Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, [S. l.], v. 26, n. 11, p. 2068-2079, 2010.

HEYMSFIELD, S. B. *et al.* Skeletal muscle mass and quality: Evolution of modern measurement concepts in the context of sarcopenia. **Proceedings of the Nutrition Society**, [S. l.], v. 74, n. 4, p. 355-366, 2015.

HOMEM, S. G. *et al.* Relationship between oropharyngeal dysphagia, nutritional status, antioxidant vitamins and the inflammatory response in adults and elderly: A cross-sectional study. **Clinical Nutrition ESPEN**, [S. l.], v. 38, n. 1, p. 211-217, 2020.

HONG, K. H.; LEE, Y. Negative correlation between vitamin A and positive correlation between vitamin E and inflammation among healthy adults in Korea: Based on the Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) 2016-2018 7th Edition. **Journal of Inflammation Research**, [S. l.], v. 13, n. 1, p. 799-811, 2020.

HUPPERTZ, V. A. L. *et al.* Association between oropharyngeal dysphagia and malnutrition in Dutch nursing home residents: Results of the National Prevalence Measurement of Quality of Care. **The Journal of Nutrition, Health & Aging**, [S. l.], v. 22, n. 10, p. 1246-1252, 2018.

HUSSAIN, T. *et al.* Oxidative stress and inflammation: What polyphenols can do for us? **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, [S. l.], v. 2016, n. 1, p. 1-9, 2016.

HUXLEY, E. J. *et al.* Pharyngeal aspiration in normal adults and patients with depressed consciousness. **The American Journal of Medicine**, [S. l.], v. 64, n. 4, p. 564-568, 1978.

JENNER, P.; OLANOW, C. W. Oxidative stress and the pathogenesis of Parkinson's disease. **Neurology**, [S. l.], v. 47, n. 6/3, p. 161-170, 1996.

JIANG, Y. *et al.* Aged-related changes in body composition and association between body composition with bone mass density by body mass index in Chinese Han men over 50-year-old. **PLOS ONE**, [S. l.], v. 10, n. 6, p. 1-10, 2015.

JOMOVA, K.; VALKO, M. Health protective effects of carotenoids and their interactions with other biological antioxidants. **European Journal of Medicinal Chemistry**, [S. l.], v. 70, p. 102-110, 2013.

JUKIC PELADIC, N. *et al.* Dysphagia in nursing home residents: Management and outcomes. **Journal of the American Medical Directors Association**, [S. l.], v. 20, n. 2, p. 147-151, 2019.

KALF, J. G. *et al.* Prevalence of oropharyngeal dysphagia in Parkinson's disease: A meta-analysis. **Parkinsonism & Related Disorders**, [S. l.], v. 18, n. 4, p. 311-315, 2012.

KANNAPPAN, R. *et al.* Neuroprotection by spice-derived nutraceuticals: You are what you eat! **Molecular Neurobiology**, [S. l.], v. 44, n. 2, p. 142-159, 2011.

KAULMANN, A.; BOHN, T. Carotenoids, inflammation, and oxidative stress-implications of cellular signaling pathways and relation to chronic disease prevention. **Nutrition Research**, New York v. 34, n. 11, p. 907-929, 2014.

KIM, Y. W.; WEST, X. Z.; BYZOVA, T. V. Inflammation and oxidative stress in angiogenesis and vascular disease. **Journal of Molecular Medicine**, Berlin, v. 91, n. 3, p. 323-328, 2013.

KOMATSU, R. *et al.* Aspiration pneumonia induces muscle atrophy in the respiratory, skeletal, and swallowing systems. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, [S. l.], v. 9, n. 4, p. 643-653, 2018.

KOPEY, S. A.; CHAE, J.; VARGO, M. M. Does a 3-sip test detect dysphagia in acute stroke rehabilitation patients? **PM & R: The Journal of Injury, Function, and Rehabilitation**, [S.l.], v. 2, n. 9, p. 822-828, 2010.

KUMAR, V.; ABBAS, A.; ASTER, J. **Robbins Basic Pathology**. 9^a. ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2013.

KWON, M.; LEE, J. H. Oro-pharyngeal dysphagia in Parkinson's disease and related movement disorders. **Journal of Movement Disorders**, [S. l.], v. 12, n. 3, p. 152-160, 2019.

LATIEF, U.; AHMAD, R. β -carotene inhibits NF- κ B and restrains diethyl nitrosamine-induced hepatic inflammation in Wistar rats. **International Journal for Vitamin and Nutrition Research**, [S. l.], v. 5, n. 6, p. 1-10, 2020.

LATTANZIO, F. *et al.* Health care for older people in Italy: The U.L.I.S.S.E. **The Journal of Nutrition, Health & Aging**, Italy, v. 14, n. 3, p. 238-242, 2010.

LEE, C.Y. *et al.* Correlation between executive network integrity and sarcopenia in patients with Parkinson's disease. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 16, n. 24, p. 1-12, 2019.

LEHNINGER, A. L.; NELSON, D. L.; COX, M. M. **Lehninger Principles of Biochemistry**. 6^a. ed. New York: W.H. Freeman, 2013.

LEONARD, R.; KENDALL, K. **Dysphagia Assessment and Treatment Planning: A Team Approach**, 4^a. ed. San Diego: Plural Publishing, 2018. 388 p.

LI, R.; HONG, P.; ZHENG, X. β -carotene attenuates lipopolysaccharide-induced inflammation via inhibition of the NF- κ B, JAK2/STAT3 and JNK/p38 MAPK signaling pathways in macrophages. **Animal Science Journal: Nihon Chikusan Gakkaiho**, [S. l.], v. 90, n. 1, p. 140-148, 2019.

LI, X. *et al.* The role of IL-8 in the chronic airway inflammation and its research progress. **Journal of Clinical Otolaryngology-Head and Neck Surgery**, [S. l.], v. 35, n. 12, p. 1144-1148, 2021.

LIGUORI, I. *et al.* Oxidative stress, aging, and diseases. **Clinical Interventions in Aging**, [S. l.], v. 13, p. 757-772, 2018.

- LIU, C. H. *et al.* Biomarkers of chronic inflammation in disease development and prevention: Challenges and opportunities. **Nature Immunology**, [S. l.], v. 18, n. 11, p. 1175-1180, 2017.
- LIU, Z. *et al.* Role of ROS and nutritional antioxidants in human diseases. **Frontiers in Physiology**, [S. l.], v. 9, n. 477, p. 1-14, 2018.
- LUGRIN, J. *et al.* The role of oxidative stress during inflammatory processes. **Biological Chemistry**, [S. l.], v. 395, n. 2, p. 203-230, 2014.
- LUNETTA, C. *et al.* Serum C-Reactive protein as a prognostic biomarker in Amyotrophic Lateral Sclerosis. **JAMA Neurology**, [S. l.], v. 74, n. 6, p. 660-667, 2017.
- LUSHCHAK, V. I. Free radicals, reactive oxygen species, oxidative stress and its classification. **Chemico-Biological Interactions**, [S. l.], v. 224, p. 164-175, 2014.
- MANDELL, L. A.; NIEDERMAN, M. S. Aspiration Pneumonia. **The New England Journal of Medicine**, [S. l.], v. 380, n. 7, p. 651-663, 2019.
- MANN, T.; HEUBERGER, R.; WONG, H. The association between chewing and swallowing difficulties and nutritional status in older adults. **Australian Dental Journal**, [S. l.], v. 58, n. 2, p. 200-206, 2013.
- MCHORNEY, C. A. *et al.* The SWAL-QOL and SWAL-CARE outcomes tool for oropharyngeal dysphagia in adults: III. Documentation of reliability and validity. **Dysphagia**, [S. l.], v. 17, n. 2, p. 97-114, 2002.
- MERLINI, L.; VAGHEGGINI, A.; COCCHI, D. Sarcopenia and sarcopenic obesity in patients with muscular dystrophy. **Frontiers in Aging Neuroscience**, [S. l.], v. 6, n. 274, p. 1-6, 2014.
- MISTRY, S.; HAMDY, S. Neural control of feeding and swallowing. **Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America**, [S. l.], v. 19, n. 4, p. 709-728, 2008.
- MITANI, Y. *et al.* Relationship between the Functional Independence Measure and Mann Assessment of Swallowing Ability in hospitalized patients with pneumonia. **Geriatrics & Gerontology International**, [S. l.], v. 18, n. 12, p. 1620-1624, 2018.
- MITCHELL, J. J.; PAIVA, M.; HEATON, M. B. The antioxidants vitamin E and beta-carotene protect against ethanol-induced neurotoxicity in embryonic rat hippocampal cultures. **Alcohol**, Fayetteville (N.Y.), v. 17, n. 2, p. 163-168, 1999.
- MORRISETTE-THOMAS, V. *et al.* Inflamm-aging does not simply reflect increases in pro-inflammatory markers. **Mechanisms of Ageing and Development**, [S. l.], v. 139, n. 1, p. 49-57, 2014.
- NAS-NCR, N. R. C. (US) C. on D. and H. **Diet and Health: Implications for Reducing Chronic Disease Risk**. Washington (DC): National Academies Press (US), 1989.

- NAUSEEF, W. M. Biosynthesis of human myeloperoxidase. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, [S. l.], v. 642, n. 1, p. 1-9, 2018.
- NDREPEPA, G. Myeloperoxidase - A bridge linking inflammation and oxidative stress with cardiovascular disease. **Clinica Chimica Acta**, [S. l.], v. 493, n. 1, p. 36-51, 2019.
- NIEDZIELSKA, E. *et al.* Oxidative stress in neurodegenerative diseases. **Molecular Neurobiology**, [S. l.], v. 53, n. 6, p. 4094-4125, 2016.
- NIHEI, M. *et al.* Chronic inflammation, lymphangiogenesis, and effect of an anti-VEGFR therapy in a mouse model and in human patients with aspiration pneumonia. **The Journal of Pathology**, [S. l.], v. 235, n. 4, p. 632-645, 2015.
- O'NEIL, K. H. *et al.* The dysphagia outcome and severity scale. **Dysphagia**, [S. l.], v. 14, n. 3, p. 139-145, 1999.
- PAIVA, C. R. E. *et al.* Avaliação da composição corporal em meninos brasileiros: O método de impedância bioelétrica. **Revista Brasileira de Cineantropometria & Desempenho Humano**, [S. l.], v. 4, n. 1, p. 1-9, 2002.
- PAJARES, M. *et al.* Inflammation in Parkinson's disease: Mechanisms and therapeutic implications. **Cells**, [S. l.], v. 9, n. 7, p. 1-32, 2020.
- PARK, J. W. *et al.* Body fat percentage and availability of oral food intake: Prognostic factors and implications for nutrition in amyotrophic lateral sclerosis. **Nutrients**, [S. l.], v. 13, n. 11, 2021.
- PAYNE, M. A.; MORLEY, J. E. Dysphagia: A new Geriatric Syndrome. **Journal of the American Medical Directors Association**, [S. l.], v. 18, n. 7, p. 555-557, 2017.
- PETROVIC, S. *et al.* Lipid peroxidation and antioxidant supplementation in neurodegenerative diseases: A review of human studies. **Antioxidants**, Basel (SE), v. 9, n. 11, p. 1-27, 2020.
- PINHEIRO, A. B. *et al.* **Tabela para Avaliação do Consumo Alimentar em Medidas Caseiras**. 4. ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2008.
- PISOSCHI, A. M.; POP, A. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. **European Journal of Medicinal Chemistry**, [S. l.], v. 97, n. 1, p. 55-74, 2015.
- POWERS, S. K. *et al.* Reactive oxygen species: Impact on skeletal muscle. **Comprehensive Physiology**, [S. l.], v. 1, n. 2, p. 941-969, 2011.
- RAO, T. S. *et al.* Comparative evaluation of arachidonic acid (AA) and tetradecanoylphorbol acetate (TPA) induced dermal inflammation. **Inflammation**, [S. l.], v. 17, n. 6, p. 723-741, 1993.

RASZEWSKI, G. *et al.* Homocysteine, antioxidant vitamins and lipids as biomarkers of neurodegeneration in Alzheimer's disease versus non-Alzheimer's dementia. **Annals of Agricultural and Environmental Medicine**, [S. l.], v. 23, n. 1, p. 193-196, 2016.

RIBEIRO, D. *et al.* Antioxidant and pro-oxidant activities of carotenoids and their oxidation products. **Food and Chemical Toxicology**, [S. l.], v. 120, n. 1, p. 681-699, 2018.

RIBEIRO, D. *et al.* β -Carotene and its physiological metabolites: Effects on oxidative status regulation and genotoxicity in vitro models. **Food and Chemical Toxicology**, [S. l.], v. 141, n. 1, p. 1-38, 2020.

RIBERTO, M. *et al.* Validação da versão Brasileira da Medida de Independência Funcional. **Revista Acta Fisiátrica**, [S. l.], 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**, [S. l.], v. 39, n. 4, p. 655-662, 2005.

RITCHIE, R. H. *et al.* The opposing roles of NO and oxidative stress in cardiovascular disease. **Pharmacological Research**, Australia, v. 116, n. 1, p. 57-69, 2017.

RIVAS-ARANCIBIA, S. *et al.* Oxidative stress, inflammation, and formation of beta-Amyloid 1-42 in Brain, In: **Free Radical and Disease**. Ed.: Intech Open Science, 2016.

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

RODWELL, V. W. *et al.* **Harper's Illustrated Biochemistry**. 31^a. ed. New York: McGraw-Hill Education, 2015.

ROFES, L. *et al.* Prevalence, risk factors and complications of oropharyngeal dysphagia in stroke patients: A cohort study. **The Official Journal of The European Gastrointestinal Motility Society**, [S. l.], v. 30, n. 8, p. 1-10, 2018.

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

ROSENBEK, J. C. *et al.* A penetration-aspiration scale. **Dysphagia**, [S. l.], v. 11, n. 2, p. 93-98, 1996.

SABBOUH, T.; TORBEY, M. T. Malnutrition in stroke patients: Risk factors, assessment, and management. **Neurocritical Care**, [S. l.], v. 29, n. 3, p. 374-384, 2018.

SASEGBON, A.; HAMDY, S. The anatomy and physiology of normal and abnormal swallowing in oropharyngeal dysphagia. **The Official Journal of the European Gastrointestinal Motility Society**, [S. l.], v. 29, n. 11, 2017.

SATHASIVAM, R.; KI, J. S. A review of the biological activities of microalgal carotenoids and their potential use in healthcare and cosmetic industries. **Marine Drugs**, [S. l.], v. 16, n. 1, p. 1-31, 2018.

SAUM, K. U. *et al.* Association between oxidative stress and frailty in an elderly German population: Results from the ESTHER Cohort Study. **Gerontology**, [S. l.], v. 61, n. 5, p. 407-415, 2015.

SAWIKR, Y. *et al.* Chapter Two - Neuroinflammation in Alzheimer's disease: The preventive and therapeutic potential of polyphenolic nutraceuticals. In: DONEV, R. (org.). **Advances in Protein Chemistry and Structural Biology**. Academic Press ed. London: [s. n.], 2017. v. 108, p. 33-57.

SEBASTIAN, S. *et al.* Oropharyngeal dysphagia: Neurogenic etiology and manifestation. **Indian Journal of Otolaryngology and Head and Neck Surgery**, [S. l.], v. 67, n. 1, p. 119-123, 2015.

SHAAFI, S. *et al.* The significance of the oxidative stress markers in the one-year prognosis of patients with acute ischemic stroke: A case-control study. **BMC Neurology**, [S. l.], v. 21, n. 1, p. 1-8, 2021.

SHAKER, R. *et al.* **Manual of Diagnostic and Therapeutic Techniques for Disorders of Deglutition**. New York: Springer, 2012. 412 p.

SHAW, S. M.; MARTINO, R. The normal swallow: Muscular and neurophysiological control. **Otolaryngologic clinics of North America**, [S. l.], v. 46, n. 6, p. 937-956, 2013.

SHEAHAN, N. F. *et al.* Commissioning and quality assurance protocol for Dual Energy X-ray Absorptiometry (DEXA) systems. **Radiation Protection Dosimetry**, [S. l.], v. 117, n. 1-3, p. 288-290, 2005.

SHIMIZU, A. *et al.* Nutritional Management Enhances the Recovery of Swallowing Ability in older patients with sarcopenic dysphagia. **Nutrients**, [S. l.], v. 13, n. 2, p. 1-10, 2021.

SIES, H. Oxidative stress: Oxidants and antioxidants. **Experimental Physiology**, [S. l.], v. 82, n. 2, p. 291-295, 1997.

SIES, H. Oxidative Stress: Concept and some practical aspects. **Antioxidants**, Basel, v. 9, n. 9, p. 1-6, 2020.

SIES, H.; BERNDT, C.; JONES, D. P. Oxidative Stress. **Annual Review of Biochemistry**, [S. l.], v. 86, n. 1, p. 715-748, 2017.

SIES, H.; JONES, D. P. Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents. **Nature Reviews. Molecular Cell Biology**, [S. l.], v. 21, n. 7, p. 363-383, 2020.

SIES, H.; STAHL, W.; SEVANIAN, A. Nutritional, dietary and postprandial oxidative stress. **The Journal of Nutrition**, [S. l.], v. 135, n. 5, p. 969-972, 2005.

SMITH, C. M. *et al.* Oxygen Toxicity and Free Radical Damage. *In: Marks' Basic Medical Biochemistry: A Clinical Approach*. 2^a. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005. p. 439 - 457.

SMITH, H. A. *et al.* The combination of bedside swallowing assessment and oxygen saturation monitoring of swallowing in acute stroke: A safe and humane screening tool. **Age and Ageing**, [S. l.], v. 29, n. 6, p. 495-499, 2000.

SPSS INC. **SPSS 16.0 Guide to Data Analysis**. Upper Saddle River: Prentice Hall, 2008.

STEPHENSON, J. *et al.* Inflammation in CNS neurodegenerative diseases. **Immunology**, [S. l.], v. 154, n. 2, p. 204-219, 2018.

SUN, J. *et al.* Plasma IL-6/IL-10 ratio and IL-8, LDH, and HBDH level predict the severity and the risk of death in AIDS patients with Pneumocystis pneumonia. **Journal of Immunology Research**, v. 2016, n. 1, p. 1-10, 2016.

TABOR, L. C. *et al.* Oropharyngeal dysphagia profiles in individuals with oculopharyngeal muscular dystrophy. **Neurogastroenterology and Motility: The Official Journal of the European Gastrointestinal Motility Society**, [S. l.], v. 30, n. 4, p. 1-6, 2018.

TACO. **Tabela Brasileira de Composição de Alimentos**. 4^a. ed. Campinas: NEPA – UNICAMP, 2011. 42p

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

TSUCHIHASHI, H. *et al.* Action of β -carotene as an antioxidant against lipid peroxidation. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, [S. l.], v. 323, n. 1, p. 137-147, 1995.

ULLEGADDI, R.; POWERS, H. J.; GARIBALLA, S. E. Antioxidant supplementation with or without B-group vitamins after acute ischemic stroke: A randomized controlled trial. **JPEN. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, [S. l.], v. 30, n. 2, p. 108-114, 2006.

USDA, United States Department of Agriculture. **FoodData Central**. 2016.

VAZ, M. *et al.* IL-8 and MCP-1 impact on tau phosphorylation and phosphatase activity. **Current Alzheimer Research**, [S. l.], v. 17, n. 11, p. 985-1000, 2020.

VUCEA, V. *et al.* Modified texture food use is associated with malnutrition in long term care: An analysis of making the most of mealtimes (M3) project. **The Journal of Nutrition, Health & Aging**, [S. l.], v. 22, n. 8, p. 916-922, 2018.

WANG, C. *et al.* Effect of enteral nutrition tolerance assessment standardized process management on ventilator associated pneumonia and prognosis in patients with tracheotomy

and long-term mechanical ventilation in intensive care unit. **Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue**, [S. l.], v. 30, n. 12, p. 1173-1177, 2018.

WANG, W. *et al.* Nutritional biomarkers in Alzheimer's disease: The association between carotenoids, n-3 fatty acids, and dementia severity. **Journal of Alzheimer's Disease**, [S. l.], v. 13, n. 1, p. 31-38, 2008.

WEGNER, D. A. *et al.* Oropharyngeal deglutition, nutrition, and quality of life in individuals with chronic pulmonary disease. **CoDAS**, [S. l.], v. 30, n. 3, p. 1-5, 2018.

WHO, W. H. O. **Physical Status: The Use and Interpretation of Anthropometry: Report of a WHO Expert Committee**. Geneva, Switzerland: [s. n.], 1995.

WHO, W. H. O. **Active Ageing: A Policy Framework**. 2002. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/67215>. Acesso em: 04 de julho de 2021.

WHO, W. H. O. **Body Mass Index - BMI**. [S. l.: s. n.] Disponível em: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>. Acesso em: 05 de julho de 2021.

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

WINIARSKA-MIECZAN, A. *et al.* The role of dietary antioxidants in the pathogenesis of neurodegenerative diseases and their impact on cerebral oxidoreductive balance. **Nutrients**, v. 12, n. 2, p. 1-10, 2020.

WIRTH, R. *et al.* 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, 2016.

WU, C. C. *et al.* Oropharyngeal dysphagia increased the risk of pneumonia in patients undergoing nasogastric tube feeding. **Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition**, v. 29, n. 2, p. 266-273, 2020.

YANG, C. Y.; TARNG, D. C. Diet, gut microbiome and indoxyl sulphate in chronic kidney disease patients. **Nephrology (Carlton, Vic.)**, v. 23 Suppl. 4, p. 16-20, 2018.

YAN, X. L. *et al.* Individualized nutritional support for hospitalized patients with oropharyngeal dysphagia after stroke: A randomized controlled trial. **Frontiers in nutrition**, [s. l.], v. 9, 2022.

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

DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO

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

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

Florianópolis, __/__/_____.

Assinatura do sujeito

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 sujeito / responsável

Assinatura da pesquisadora

Telefone para contato: _____

DECLARAÇÃO DO PESQUISADOR RESPONSÁVEL

Eu, Diane de Lima Oliveira, portadora do CPF: 948.213.300-59, residente na cidade de Florianópolis -SC, e eu Suellen Guesser Homem, portadora do CPF: 081.897.429-06 residente na cidade de Florianópolis, nos comprometemos em ressarcir/ indenizar qualquer dano causado ao sujeito 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 () ambulatório ()

Dados clínicos:

Encaminhamento (clínica): _____

Diagnóstico de encaminhamento do exame: _____

Tempo de diagnóstico: _____

Comorbidades associadas:

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

Medicamentos atuais: _____

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

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

Avaliação Nutricional

Peso: _____ kg Altura: _____ m IMC: _____ kg/m²

% Gordura corporal: _____ Massa magra: _____ kg

Avaliação dos marcadores inflamatórios:

IL1 β : _____ pg/mL - IL6: _____ pg/mL - TNF- α : _____ pg/mL - PCR: _____ md/dL - MPO: _____ pg/mL - NOx: _____ pg/mL - Vitamina E: _____ μ ML - β -Caroteno: _____ μ ML - Vitamina C: _____ mg/dL

Ingestão calórica: _____ kcal

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

Vitamina E: _____ mg/dia - β -Caroteno: _____ μ g/dia - Vitamina C: _____ mg/dia

Preferência por alguma consistência alimentar: não () sim () _____.

APÊNDICE C - Marcadores de estresse oxidativo e resposta inflamatória estratificados por hipovitaminose de β -caroteno (GDO-hipo β -caroteno), normovitaminose de β -caroteno (GDO-normo β -caroteno) e Grupo Controle (GC)

Variáveis	GDO-normo β -caroteno (n = 36)	GDO-hipo β -caroteno (n = 15)	GC (n = 21)	p
MPO (mU/mL) [‡]	833,2 [499,5 - 1275,9]	806,5 [564,5 - 1.275,9]	785,6 [428,3 - 995,1]	0,060 ^{5,3}
NOx (μ mol/L) [‡]	51,4 [9,8 - 169,4] ^a	61,3 [25,2 - 136,6] ^a	28,1 [15,7 - 79,9] ^b	0,004 ^{1,2}
PCR (mg/L) [‡]	1,3 [0,1 - 18,2] ^a	3,0 [0,2 - 11,2] ^a	0,71 [0,1 - 1,8] ^b	<0,001 ^{1,2}
IL-1 β (pg/mL) [‡]	8,0 [0,0 - 50,0]	1,4 [0,0 - 41,1]	4,4 [0,0 - 9,7]	0,450 ⁵
IL-8 (pg/mL) [‡]	20,8 [7,7 - 127,5] ^a	24,3 [11,9 - 143,5] ^a	11,4 [5,3 - 53,0] ^b	<0,001 ^{2,4}
TNF- α (pg/mL) [‡]	7,7 [0,0 - 57,3]	3,8 [0,0 - 26,2]	7,5 [0,0 - 16,6]	0,830 ⁵
IFN- γ (pg/mL) [‡]	4,4 [0,0 - 14,0]	4,6 [0,0 - 39,1]	7,2 [0,0 - 26,5]	0,540 ⁵

MPO = Mieloperoxidase. NOx = Metabólitos do Oxido Nítrico. PCR = Proteína-C reativa. IL-1 β = Interleucina-1Beta. IL-8 = Interleucina-8. TNF- α = *Tumor Necrosis Factor-alpha*. IFN- γ = Interferon-Gama.

[‡]Mediana [Intervalo interquartil mínimo - Intervalo interquartil máximo]. ¹Dados transformados em SQRT (raiz quadrada). ²Teste de ANOVA com *pos hoc Dunett*. ³Dados transformados em LOG. ⁴Dados transformados em 1/SQRT. ⁵Teste Kruskal-Wallis com *pos hoc Wilcoxon-Mann-Whitney*. Letras diferentes indicam diferença significativa entre os grupos.

ANEXOS

ANEXO A - APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM SERES HUMANOS/UFSC

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA - UFSC



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

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

Pesquisador: Emilia Addison Machado Moreira

Área Temática:

Versão: 5

CAAE: 24862813.8.0000.0121

Instituição Proponente: Universidade Federal de Santa Catarina

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.227.825

Apresentação do Projeto:

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

Objetivo da Pesquisa:

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

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

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

UF: SC **Município:** FLORIANOPOLIS

Telefone: (48)3721-6094

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

Continuação do Parecer: 1.227.825

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

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

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

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Sem considerações adicionais.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

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

Recomendações:

Sem recomendações adicionais.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

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

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

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

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

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA - UFSC



Continuação do Parecer: 1.227.825

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

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

FLORIANOPOLIS, 14 de Setembro de 2015

Assinado por:
Washington Portela de Souza
(Coordenador)

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

ANEXO B - PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO VIDEOFLUOROSCÓPICA DE DEGLUTIÇÃO



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO POLYDORO ERNANI DE SÃO TIAGO

Coordenadoria Especial de Fonoaudiologia

AVALIAÇÃO VIDEOFLUOROSCÓPICA DA DEGLUTIÇÃO

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

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

manual	deglutição com oferta de colher vazia/seca	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	
3.3 FASE ESOFÁGICA: <i>avaliada pelo médico radiologista</i>		
4. CONCLUSÃO		
Fonoaudiólogo:		Médico:
CRFa.		CRM.

Fonte: adaptado de FURKIM *et al.*, 2014

ANEXO C - 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: _____

<p>1.1 DIAGNÓSTICO NEUROLÓGICO: 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: _____</p>	<p>1.2 TUMORES DE CABEÇA E PESCOÇO: Tipo: _____ Extensão e Localização da lesão: _____ <input type="checkbox"/> Radioterapia <input type="checkbox"/> Quimioterapia Cirurgia: _____ Data: ____/____/____ Relatório Cirúrgico: _____</p>
<p>1.3 OUTRAS COMORBIDADES: <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</p>	

2. ASPECTOS CLÍNICOS

2.1 Histórico Clínico: _____

Medicação: _____

<p>2.3 BRONCOPNEUMONIA: <input type="checkbox"/>Não <input type="checkbox"/>Sim Quantas: _____</p> <p>2.4 ESTADO NUTRICIONAL (WHO, 2008): _____</p>	<p>2.5 VIA DE ALIMENTAÇÃO: <input type="checkbox"/>Oral <input type="checkbox"/>Parenteral <input type="checkbox"/>Sonda nasoentérica <input type="checkbox"/>Sonda orogástrica <input type="checkbox"/>Gastrostomia <input type="checkbox"/>Sonda nasogástrica <input type="checkbox"/>Jejunostomia</p>
--	--

<p>2.6 SINAIS VITAIS (Repouso): Frequência cardíaca: _____ Frequência respiratória: _____ Temperatura: _____ Pressão arterial: _____</p> <p>2.7 RESPIRAÇÃO: <input type="checkbox"/> Ambiente <input type="checkbox"/> Oxigenodependente <input type="checkbox"/> Ventilação Mecânica (VM) Intubação: _____ Extubação: _____</p>	<p>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 Insuflado <input type="checkbox"/> Parcialmente Insuflado <input type="checkbox"/> Desinsuflado Válvula de Fala: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim Tipo: _____</p>
<p>3 CONSCIÊNCIA</p> <p>3.1 GLASGOW: () 3 () 4 () 5 () 6 () 7 () 8 () 9 () 10 () 11 () 12 () 13 () 14 () 15 () Na</p> <p>3.2 RESPONSIVO: <input type="checkbox"/> Menos de 15 minutos <input type="checkbox"/> Mais de 15 minutos</p>	<p>4 COGNITIVO</p> <p>4.1 HABILIDADES DE COMUNICAÇÃO 4.1.1 Afasia: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim Tipo: _____ 4.1.2 Disartria: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim Tipo: _____ 4.1.3 Apraxia da Fala: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim 4.1.4 Rancho Los Amigos (TCE) () 1 () 2 () 3 () 4 () 5 () 6 () 7 () 8 () Na</p>
<p>5. OBSERVAÇÃO NO REPOUSO</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>6.2 SE TRAQUEOSTOMIZADO: <i>Blue Dye Test:</i></p>	<p>5.7 POSTURA DE LÍNGUA: <input type="checkbox"/> Ndn <input type="checkbox"/> Protrusão</p> <p>5.8 MANDÍBULA: <input type="checkbox"/> Continte <input type="checkbox"/> Não Continte</p> <p>5.9 ESTASE DE SALIVA EM CAVIDADE ORAL: <input type="checkbox"/> Presente <input type="checkbox"/> Ausente</p> <p>5.10 OXIMETRIA: _____</p> <p>5.11 AUSCULTA CERVICAL: <input type="checkbox"/> Positiva <input type="checkbox"/> Negativa</p> <p>6 DEGLUTIÇÃO ESPONTANEA</p> <p>6.1 SINAIS CLÍNICOS DE ASPIRAÇÃO: <input type="checkbox"/> Tosse <input type="checkbox"/> Dispneia <input type="checkbox"/> Voz “Molhada”</p> <p>6.4 AUSCULTA CERVICAL: <input type="checkbox"/> Positiva <input type="checkbox"/> Negativa</p>

<input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo 6.3 OXIMETRIA: _____	
7 AVALIAÇÃO ESTRUTURAL 7.1 DENTIÇÃO 7.1.1 Dentição: <input type="checkbox"/> completa <input type="checkbox"/> incompleta <hr/> 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"/> overjet <input type="checkbox"/> overbite <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. 7.1.5 Higiene Oral: <input type="checkbox"/> Bom estado geral <input type="checkbox"/> Regular estado geral <input type="checkbox"/> Pobre estado geral	7.2 SENSIBILIDADE 7.2.1 Facial e Intraoral (toque = 1. diminuída; 2. exacerbada) a) Facial: normal alterada <hr/> b) Língua: normal alterada <hr/> 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: <input type="checkbox"/> presente <input type="checkbox"/> ausente <input type="checkbox"/> exacerbado 7.4 MOBILIDADE ISOLADA (1-mobilidade, 2-velocidade, 3-amplitude, 4-força, 5-precisão) 7.4.1 Língua: <input type="checkbox"/> eficiente <input type="checkbox"/> não eficiente: 1-2-3-4-5 7.4.2 Lábios: <input type="checkbox"/> eficiente <input type="checkbox"/> não eficiente: 1-2-3-4-5 7.4.3 Bochechas: <input type="checkbox"/> eficiente <input type="checkbox"/> não eficiente: 1-2-3-4-5 7.4.4 Mandíbula: <input type="checkbox"/> eficiente <input type="checkbox"/> não eficiente: 1-2-3-4-5
8 AVALIAÇÃO VOCAL 8.1 Tempo Máximo de Fonação (média): /a/ _____ Relação s/z: _____ 8.2 TOSSE VOLUNTÁRIA: <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim 8.5 APÓS DEGLUTIÇÃO DE SALIVA: <input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> voz “molhada”	8.3 QUALIDADE VOCAL: <input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> soprosidade <input type="checkbox"/> rugosidade <input type="checkbox"/> voz “molhada” 8.4 INTENSIDADE VOCAL: <input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> reduzida <input type="checkbox"/> aumentada 8.7 EXCURSIONAMENTO DA LARINGE:

<p>8.6 RESSONÂNCIA: <input type="checkbox"/>normal <input type="checkbox"/>hipernasal <input type="checkbox"/>hiponasal</p>	<p>/a/ grave: <input type="checkbox"/>incompetentes <input type="checkbox"/>competente /i/agudo: <input type="checkbox"/>incompetentes <input type="checkbox"/>competentes</p>
<p>9 AVALIAÇÃO FUNCIONAL DE ALIMENTOS Condições na avaliação e oferta da dieta: 9.1 POSIÇÃO: <input type="checkbox"/>sentado 90° <input type="checkbox"/>sentado 45° Com adaptações: <input type="checkbox"/>não <input type="checkbox"/>sim Quais: _____</p> <p>9.2 DIETA OFERTADA: <input type="checkbox"/>Líquida: <input type="checkbox"/>água _____ mL <input type="checkbox"/>Suco _____ mL <input type="checkbox"/>Néctar <input type="checkbox"/>Mel <input type="checkbox"/>Pudim <input type="checkbox"/>Sólida: bolacha água e sal</p>	<p>9.3 UTENSÍLIOS: copo canudo seringa colher: plástico metal café chá sobremesa sopa</p> <p>9.4 OBSERVAÇÃO DA ALIMENTAÇÃO DO PACIENTE</p> <p>9.4.1 Fase Antecipatória: Alimenta-se sozinho: <input type="checkbox"/>não <input type="checkbox"/>sim Eficiente: <input type="checkbox"/>não <input type="checkbox"/>sim Com adaptações: <input type="checkbox"/>não <input type="checkbox"/>sim Quais: _____</p>

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

ANEXO D - Questionário de frequência alimentar IDE

Identificação

Registro: _____ Nome: _____

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

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? Quantos meses do ano? Quantas <PORÇÕES> você comeu a cada vez?				
	Nº vezes	Tempo*	Meses/ano	Quantidade
Cacetinho/bisnaguinha				()UP ()UG
Sanduche de presunto e queijo/torrada				()Unidade
Pão (sanduche/forma/leite/caseiro/manteiga/batata)				()Fatia
Pão (integral/centeio/trigo/aveia)				() Fatia
Pão <i>light</i>				() Fatia
Sanduche 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				() Csp
Barra de cereal				() unidade
Nescau, Toddy ou outros				()Cchá () Csp
Leite integral				() CP ()CM ()CG
Leite desnatado				() CP ()CM ()CG
Leite semi-desnatado				() CP ()CM ()CG
Leite de soja				() CP ()CM ()CG
logurte integral				()Pote () GP ()GG
logurte (desnatado/light)				()Pote () GP ()GG
Requeijão normal/ <i>Käshimier</i>				() Ponta faca () Cchá
Requeijão <i>light</i>				() Ponta faca () Cchá
Queijo (<i>mussarela</i> /lanche/colonial/provolone)				()FP ()FM () FG
Queijo (branco/minas/ricota)				()FP ()FM () FG
Creme de leite/Nata				()Cchá () Csp
Leite condensado				()Cchá () Csp
Manteiga/Margarina normal				() Ponta faca () Cchá
Margarina <i>light</i>				() Ponta faca () Cchá
Maionese normal				() Ponta faca () Cchá
Maionese <i>light</i>				() Ponta faca () Cchá
Mortadela/Salame/Murcilha/Presunto Gordo				()FP ()FM () FG
Presunto magro/Peito de peru/Chester				()FP ()FM () FG
Mel/Geleia/Chimia/Uvada/Goiabada/Figada/Pessegada/Marmelada				() Ponta faca () Cchá

* **Tempo:** Dia/Semana/Mês/Ano.

	Nº vezes	Tempo*	Meses/ano	Quantidade
Geléia diet/Chimia <i>diet</i>				()Cchá ()Csp
Salada de frutas				()CP ()CM ()CG ()Pote
Abacate				()UP ()UG
Abacaxi				()FP ()FG
Banana				()UP ()UM ()UG
Caqui				()UP ()UG
Laranja/Bergamota				()UP ()UG
Maçã/Pêra				()UP ()UG
Mamão/Papaia				()Ft ()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				()Csp
Arroz integral				()Csp
Feijão/Lentilha				()CoP ()CoM ()CoG
Grão de bico				()CoP ()CoM ()CoG
Canjica				()CoP ()CoM ()CoG
Salada de batata ou maionese				()Csp
Batata cozida				()UP ()UM ()UG
Nhoque				()Csp ()Pegador
Batata frita				()Pegador ()Porção
Aipim cozido				()PP ()PM ()PG
Aipim frito/Polenta frita				()PP ()PM ()PG
Polenta (cozida/assada)				()Csp ()PP ()PM ()PG
Bolinho de arroz ou batata				()Unidade
Macarrão/Massas				()Csp ()Pegador
Panqueca/Canelone/Rondele				()Unidade
Lasanha				()PP ()PM ()PG
Abóbora/Moranga				()Csp
Abobrinha/Chuchu				()Csp
Agrião/Alface/Chicória/ Radiche/ Rúcula				()Pires ()Folhas
Salada misturada				()Csp ()Pires
Beterraba (crua/cozida)				()Csp
Brócolis/Couve/Espinafre				()Csp ()Ramos
Cebola (crua/assada)				()Csp
Cenoura (crua/cozida)				()Csp
Couve-flor				()Csp ()Ramos
Milho verde				()EspigaP ()EspigaM
Milho enlatado				()Csp
Repolho				()Csp
Vagem				()Csp

* **Tempo:** Dia/Semana/Mês/Ano.

	Nº vezes	Tempo*	Meses/ano	Quantidade
Tomate cru				() UP () UM () UG
Legumes variados				() Csp
Legumes empanados fritos				() Ramo () Rodela
Sopa de legumes ou de verduras				() CoP () CoM () CoG
Sopa com arroz/massa/capeletti				() CoP () CoM () CoG
Ovo/Omelete/Ovo mexido				() Unidade () Csp
Cachorro-quente/Xis de carne ou frango				() Unidade
Pastelão/Empadão/Quiche				() PP () PM () PG
Pizza				() FP () FM () FG
Pastel/Coxinha/Risoles/Croquete (fritos)				() UP () UM () UG
Guisado/Almôndega				() Csp () Unidade
Churrasco				() PP () PM () PG
Carne de gado				() PP () PM () PG
Frango com pele				() PP () PM () PG
Frango sem pele				() PP () PM () PG
Carne de porco				() PP () PM () PG
Carne de soja				() Csp
Bucho/Mondongo				() Csp () Prato
Vísceras (moela/figado)				() Peça () Csp
Coraçãozinho				() Unidade
Bacon/Toucinho				Registrar só frequência
Linguiça/Salsichão				() Unidade () Csp
Salsicha				() UP () UM () UG
Peixe (fresco/congelado)				() PP () PM () PG
Tofu				() Fatia
Sushi				() Unidade
Sashimi				() Fatia
Sardinha/Atum (conserva)				() Lata () Csp
Camarão				() Csp () Unidade
Chocolate em barra/Bombom				() UP () UM () UG
Brigadeiro/Negrinho/Doce com chocolate				() Unidade
Pudim/Ambrosia/Doce de leite/Arroz doce/Flãn				() Csp () PP () PM () PG
Sorvete				() Csp () Bola
Sorvete light				() Csp () Bola
Tortas em geral				() PP () PM () PG
Fruta em calda				() PP () PM () PG
Café preto passado				() XP () XM () XG
Café expresso				() XP () XM () XG
Café solúvel				() Cchá
Café cappuccino				() XP () XM () XG
Café sem cafeína				() XP () XM () XG
Chá				() XP () XM () XG
Chimarrão				() Cuia () Térmica
Água (fora café/chá)				() CP () CM () CG

* **Tempo:** Dia/Semana/Mês/Ano.

	Nº vezes	Tempo	Meses/ano	Quantidade
Refrigerante				()CP ()CM ()CG
Refrigerante (diet/light)				()CP ()CM ()CG
Açúcar				()Cchá ()Csp
Adoçante (líquido/pó)				()Gotas ()Sachês
Amendoim/Nozes/Castanha-do-Pará/ Castanha-de-caju				()Punhado ()Unidade
Uva passa				()Csp
Guloseimas/Paçoquinha/rapa durinha/maria-mole/merenguiho/puxa-puxa				()Unidade
Bala/Chiclete				()Unidade
Pipoca				()SaP ()SaM ()SaG
Chips/Fandango/Milhopã				()SaP ()SaM ()SaG
Outro				

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

ANEXO E - MEDIDA DE INDEPENDÊNCIA FUNCIONAL

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

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