



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

FLÁVIA PEREIRA DA COSTA CHRISTIANINI

ANÁLISE DO FECHAMENTO DO VESTÍBULO LARÍNGEO, DA PRESSÃO DE
LÍNGUA E DA CONECTIVIDADE FUNCIONAL EM INDIVÍDUOS COM DOENÇA DE
PARKINSON

CAMPINAS

2024

FLÁVIA PEREIRA DA COSTA CHRISTIANINI

ANÁLISE DO FECHAMENTO DO VESTÍBULO LARÍNGEO, DA PRESSÃO DE
LÍNGUA E DA CONECTIVIDADE FUNCIONAL EM INDIVÍDUOS COM DOENÇA DE
PARKINSON

Tese apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade
Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a
obtenção do título de Doutora em Gerontologia.

ORIENTADOR: PROF^a DR^a LUCIA FIGUEIREDO MOURÃO

ESTE TRABALHO CORRESPONDE À VERSÃO
FINAL DA TESE DEFENDIDA PELA
ALUNA FLÁVIA PEREIRA DA COSTA CHRISTIANINI E ORIENTADA PELA
PROF^a DR^a LUCIA FIGUEIREDO MOURÃO

CAMPINAS

2024

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

C462a Christianini, Flávia Pereira da Costa, 1987-
Análise do fechamento do vestibulo laríngeo, da pressão de língua e da conectividade funcional em indivíduos com doença de Parkinson / Flávia Pereira da Costa Christianini. – Campinas, SP : [s.n.], 2024.

Orientador: Lucia Figueiredo Mourão.
Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Doença de Parkinson. 2. Transtornos de deglutição. 3. Língua. 4. Faringe. 5. Imagem por ressonância magnética. I. Mourão, Lucia Figueiredo, 1971-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações Complementares

Título em outro idioma: Analysis of laryngeal vestibule closure, tongue pressure, and functional connectivity in individuals with Parkinson's disease

Palavras-chave em inglês:

Parkinson disease

Deglutition disorders

Tongue

Pharinx

Magnetic resonance imaging

Área de concentração: Gerontologia

Titulação: Doutora em Gerontologia

Banca examinadora:

Lucia Figueiredo Mourão [Orientador]

Aline Mansueto Mourão

Mara Suzana Behlau

Luiz Cláudio Martins

Maria Fernanda Bagarollo

Data de defesa: 04-04-2024

Programa de Pós-Graduação: Gerontologia

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0002-9842-4201>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/3497015537141617>

COMISSÃO EXAMINADORA DA DEFESA DE DOUTORADO

FLÁVIA PEREIRA DA COSTA CHRISTIANINI

ORIENTADOR: PROFA DRA LUCIA FIGUEIREDO MOURÃO

MEMBROS TITULARES:

- 1. PROFA. DRA. LUCIA FIGUEIREDO MOURÃO**
- 2. PROFA. DRA. ALINE MANSUETO MOURÃO**
- 3. PROFA. DRA. MARA SUZANA BEHLAU**
- 4. PROF. DR. LUIZ CLÁUDIO MARTINS**
- 5. PROFA. DRA. MARIA FERNANDA BAGAROLLO**

Programa de Pós-Graduação em Gerontologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da FCM.

Data de Defesa: 04/04/2024

*Dedico essa tese ao **Leandro**, que faz meus sonhos se tornarem realidade e deixa meus dias mais leves, felizes e completos.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente as pessoas que fizeram esse trabalho poder ser realizado: **os pacientes e os participantes do grupo controle**. Sem vocês, isso não teria sido possível. Meu eterno agradecimento a todos que disponibilizaram seu tempo para vir a UNICAMP participar desse estudo.

O processo até a finalização da tese foi lento e muitas vezes desanimador, ainda mais quando tivemos que enfrentar uma pandemia e a incerteza que ela trouxe sobre o futuro. Porém as pessoas que aqui recebem o agradecimento fizeram esses anos serem mais leves, felizes e com muitas realizações no caminho, fazendo valer cada gota de esforço e resiliência aqui concentradas.

Um agradecimento especial à minha orientadora **Lucia Figueiredo Mourão**, que nesses anos de pós-graduação, ensinou, criou oportunidades, e, principalmente me acolheu em sua casa, me fazendo sentir parte de sua linda família. Tenho certeza de que os ensinamentos e ética aprendidos, assim como o laço criado nesses anos, perdurarão por toda a vida.

A todos os membros do **Laboratório de Estudos em Disfagia (LabED)** que proporcionaram anos incríveis com muita troca de conhecimento e aprendizado.

À **Rachel Paes Guimarães** que gentilmente nos acolheu no Laboratório de Neuroimagem e fez com que a coleta de dados fosse possível.

Ao **Raphael Fernandes Casseb**, que sempre com muita boa vontade e excesso de paciência, me auxiliou desde a escuta empática nos momentos de desânimo até a conclusão dos caminhos metodológicos e estatísticos, cruciais para a finalização dessa tese.

Às amigas que compartilharam essa jornada comigo: **Aline Oliveira, Camila Lirani, Cinthia Madeira e Carolina Freiria**. A amizade de vocês foi fundamental para que esse projeto fosse finalizado. À Aline, agradeço por todo auxílio no começo dessa jornada. À Camila e Cinthia, agradeço pelo apoio, pela ajuda, pelo ombro amigo, por serem luz nessa caminhada e me permitirem fazer parte da vida de vocês. E por fim, um especial agradecimento a Carol, que esteve ao meu lado a todo momento, compartilhando tanto as alegrias quanto as frustrações, obrigada por segurar minha mão e não soltar durante esse processo. Que a amizade feita nesses anos, seja levada ao longo da vida.

A todos meus familiares, principalmente minha mãe **Maria Angélica** por me guiar no caminho da independência, me fazendo uma mulher mais forte e meu saudoso pai **Carlos Henrique**, que me incentivou por toda infância e adolescência a trilhar os caminhos da educação.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

RESUMO

Introdução: A deglutição normal depende da integridade de vias centrais e periféricas e sua alteração, comumente conhecida como disfagia, é um sintoma comum da doença de Parkinson (DP). Além do comprometimento de vias neurológicas centrais, alterações como a redução na pressão da língua e fechamento incompleto do vestíbulo laríngeo podem afetar a segurança da deglutição e aumentar o risco de aspiração pulmonar. **Objetivo:** verificar a relação entre o fechamento de vestíbulo laríngeo (FVL) com a pressão de língua e a conectividade funcional em pacientes com doença de Parkinson. **Métodos:** Essa tese foi dividida em dois estudos e teve a participação de pacientes com DP e um grupo controle composto por indivíduos saudáveis. Todos realizaram avaliações neurológicas e videofluoroscopia da deglutição. Para o Estudo I os participantes realizaram medidas de pressão de língua com o Iowa Oral Performance Instrument (IOPI): pressão máxima anterior e posterior, resistência isométrica anterior e posterior da língua isotônica, resistência isotônica e pressão anterior e posterior da língua durante a deglutição de saliva. Para o Estudo II foi realizada a ressonância magnética funcional em estado de repouso (rs-fMRI) com posterior aplicação da metodologia baseada em sementes para análise dos dados. O estudo I teve a participação de 23 pacientes com DP idiopática (64,9 anos) e 24 participantes do grupo controle (64,1 anos) e o estudo II teve 19 pacientes com DP (63,1 anos) e 30 no grupo controle (63,4 anos). Nos dois estudos os pacientes estavam nos estágios de leve a moderado da DP. **Resultados:** No estudo I, em comparação com o grupo controle, os pacientes com DP tiveram um declínio estatisticamente significativo nas tarefas de pressão máxima posterior, resistência isotônica, resistência isométrica anterior e posterior e pressão posterior de língua durante a deglutição. Pacientes com DP apresentaram piores escores faríngeos, incluindo escores de FVL e os pacientes que apresentaram FVL incompleto tiveram menores escores de resistência isométrica anterior da língua quando comparados àqueles com FVL completo. O estudo II encontrou conectividade aumentada em pacientes com DP quando comparado ao grupo controle: conectividade média do globo pálido interno direito com o precuneus direito e esquerdo, giro cingulado médio direito e esquerdo, giro cingulado posterior direito e esquerdo, lobo parietal superior direito e esquerdo, giro supramarginal esquerdo e cuneus esquerdo. Pacientes com DP com FVL incompleto apresentaram conectividade aumentada entre globo pálido interno direito e giro cingulado médio direito e esquerdo e giro cingulado posterior direito e esquerdo e entre o estriado ventral e a ínsula posterior esquerda. **Conclusão:** Pacientes com DP com FVL incompleto apresentaram redução na isometria anterior de língua. Esses resultados apontam para um potencial uso clínico desta tarefa para avaliação e manejo da disfagia em pacientes com DP. Pesquisas futuras em reabilitação podem trazer mais informações sobre a melhora da deglutição em pacientes com doença de Parkinson realizando estudos de reabilitação com foco nas regiões com conectividade aumentada, indicadas neste estudo.

Palavras-chave: Doença de Parkinson; Transtornos de Deglutição; Língua; Faringe; Imagem por Ressonância Magnética.

ABSTRACT

Introduction: Normal swallowing depends on the integrity of central and peripheral pathways, and its alteration, commonly known as dysphagia, is a common symptom of Parkinson's disease (PD). In addition to central neurological pathway impairments, changes such as reduced tongue pressure and incomplete laryngeal vestibule closure (LVC) are alterations that can affect swallowing safety and increase the risk of pulmonary aspiration. **Objective:** To investigate the relationship between laryngeal vestibule closure, tongue pressure, and functional connectivity in patients with Parkinson's disease. **Methods:** This thesis was divided into two studies involving PD patients and a control group composed of healthy individuals. All participants underwent neurological assessments and Videofluoroscopic Swallow Study. For Study I, participants underwent tongue pressure measurements using the Iowa Oral Performance Instrument (IOPI): maximum anterior and posterior pressure, isotonic and isometric tongue endurance, and anterior and posterior tongue pressure during saliva swallowing. For Study II, resting-state functional magnetic resonance imaging (rs-fMRI) was performed, followed by seed-based methodology for data analysis. Study I included 23 idiopathic PD patients (average age 64.9 years) and 24 control group participants (average age 64.1 years), while Study II involved 19 PD patients (average age 63.1 years) and 30 control group participants (average age 63.4 years). Patients were in the mild to moderate stages of PD in both studies. **Results:** In Study I, compared to the control group, PD patients had a statistically significant decline in posterior maximum pressure, isotonic endurance, anterior and posterior isometric endurance, and tongue pressure during posterior swallowing. PD patients exhibited worse pharyngeal scores, including LVC scores, and those with incomplete LVC had lower anterior tongue isometric resistance scores compared to those with complete LVC. Study II found increased connectivity in PD patients compared to the control group: average connectivity of the right internal globus pallidus with the right and left precuneus, right and left middle cingulate gyrus, right and left posterior cingulate gyrus, right and left superior parietal lobe, left supramarginal gyrus, and left cuneus. PD patients with incomplete LVC showed increased connectivity between the right internal globus pallidus and the right and left middle cingulate gyrus and posterior cingulate gyrus, and between the ventral striatum and the left posterior insula. **Conclusion:** PD patients with incomplete LVC showed a reduction in anterior tongue isometric endurance. These results suggest a potential clinical use of this task for the assessment and management of dysphagia in PD patients. Future research in rehabilitation may provide further insights into improving swallowing in patients with Parkinson's disease by conducting rehabilitation studies focused on regions with increased connectivity indicated in this study.

Keywords: Parkinson Disease; Deglutition Disorders; Tongue; Pharynx; Magnetic Resonance Imaging.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Procedimentos realizados nos Estudos I e II.....	25
Figura 2. Comparação entre grupos das medidas de pressão de língua e de deglutição.....	36
Figura 3. Áreas com conectividade aumentada com o globo pálido interno direito..	39
Figura 4. Áreas de conectividade aumentada com o caudado posterior esquerdo.....	39
Figura 5. Áreas de conectividade aumentada com o putâmen anterior esquerdo....	40
Figura 6. Áreas de conectividade aumentada com o estriado ventral esquerdo.....	40

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Aspectos neurológicos e demográficos dos pacientes com doença de Parkinson.....	35
Tabela 2. Comparação dos componentes faríngeos do MBSImP e escalas da deglutição entre os grupos.....	37
Tabela 3. Comparação das medidas de pressão de língua com o FVL no grupo DP.....	38
Tabela 4. Correlação da conectividade funcional com a videofluoroscopia da deglutição.....	42

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CDR	Clinical Dementia Rating
DOSS	Dysphagia Outcome and Severity Scale
DP	Doença de Parkinson
EAT-10	Eating Assessment Tool
fMRI	Ressonância Magnética funcional
FVL	Fechamento do vestíbulo laríngeo
GPI	Globo pálido interno
H&Y	Hoehn and Yahr
HC	Hospital das Clínicas
IOPI	Iowa Oral Performance Instrument
MBSImP	Modified Barium Swallow Impairment Profile
PAS	Penetration-Aspiration Scale
PET	Tomografia por emissão de pósitrons
Pmax	Pressão máxima da língua
RM	Ressonância Magnética
ROI	Region of interest
rs-fMRI	Ressonância Magnética funcional em estado de repouso
rTMS	Estimulação magnética transcraniana repetitiva
SCOPA-COG	Scales for Outcomes in Parkinson's disease - Cognition
SDQ-DP	Swallowing Disturbance Questionnaire
SNc	Núcleo subtálmico
UDPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
VFD	Videofluoroscopia da deglutição

Sumário

1. INTRODUÇÃO	13
1.1. Doença de Parkinson e disfagia	14
1.2. Fechamento do vestíbulo laríngeo e pressão de língua na doença de Parkinson.....	15
1.3. Estudos de neuroimagem e deglutição na doença de Parkinson.....	16
2. HIPÓTESES	21
3. OBJETIVOS	22
3.1 Objetivo geral	22
3.2. Objetivos específicos.....	22
4. METODOLOGIA.....	23
4.1. Critérios de inclusão e exclusão da pesquisa	23
4.2. Número de participantes de cada estudo	25
4.3. Avaliações neurológicas	26
4.4. Anamnese e avaliação fonoaudiológica da deglutição.....	27
4.5. Estudo I - Medidas de pressão de língua e da deglutição – IOPI.....	29
4.6. Estudo II - Ressonância Magnética funcional em estado de repouso (rs-fMRI)	32
5. RESULTADOS	35
5.1. Estudo I	35
5.2. Estudo II	38
6. DISCUSSÃO	43
6.1. Estudo I	43
6.2. Estudo II	47
7. CONCLUSÃO.....	55
8. REFERÊNCIAS.....	57
9. APÊNDICE	65
10. ANEXOS	66

1. INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, o envelhecimento populacional tem sido objeto de ampla discussão devido ao aumento da longevidade em todo o mundo. As pessoas estão vivendo mais e todos os países vão registrar um crescimento tanto no tamanho como na proporção de pessoas idosas na população(1). Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS)(1), até 2030, uma em cada seis pessoas no mundo terá 60 anos ou mais e até 2050, a população global de idosos duplicará, atingindo 2,1 bilhões, apresentando desafios significativos para garantir que os sistemas sociais e de saúde estejam adequadamente preparados para essa mudança demográfica(1)

O aumento da idade frequentemente está associado ao aumento da prevalência de certas doenças, como a doença de Parkinson (DP), o que representa um desafio em constante crescimento para a saúde pública. Estima-se que 6,1 milhões de indivíduos tiveram o diagnóstico da doença de Parkinson (DP) até 2016, número aproximadamente 2 vezes maior que em 1990 (2,3). À medida que a população global envelhece, espera-se que a prevalência da DP duplique nas próximas duas décadas(4)

Devido a ampla gama de sintomas que prejudicam os pacientes com DP, esta tese optou por focar no estudo da disfagia, um sintoma comum da doença e que pode trazer riscos à saúde dos pacientes. Os aspectos relacionados a deglutição na doença de Parkinson (DP) vêm sendo estudados ao longo dos últimos anos. Para o nosso estudo, selecionamos o fechamento do vestíbulo laríngeo (FVL), que é um componente da biomecânica da deglutição comumente comprometido na DP e iremos analisá-lo com medidas de pressão de língua e com a conectividade funcional em estado de repouso.

Para melhor compreensão dos resultados, optou-se pela divisão em dois estudos. O Estudo I refere-se ao artigo que já foi publicado na *Journal of Oral Rehabilitation* intitulado “*Isometric tongue endurance and incomplete laryngeal vestibule closure in Parkinson's disease*”(5). Na introdução, um breve referencial teórico é apresentado para compreendermos a necessidade de estudos que analisem as medidas de pressão de língua com os componentes da biomecânica da deglutição, como o fechamento do vestíbulo laríngeo. Posteriormente,

traremos o referencial teórico para o embasamento do Estudo II, com pesquisas de neuroimagem e deglutição na DP.

1.1. Doença de Parkinson e disfagia

A doença de Parkinson é um distúrbio neurodegenerativo caracterizada pela morte de neurônios dopaminérgicos na substância negra (3) e apresenta uma combinação de sintomas motores e não motores (6). O diagnóstico da doença é primordialmente clínico (7,8), com a presença dos sinais e sintomas motores como, tremor de repouso, bradicinesia, rigidez e instabilidade postural (9). Os pacientes também apresentam o que é descrito na literatura como sintomas motores secundários, sendo um deles a disfagia (6,9), que é a dificuldade na deglutição, no que focaremos nos próximos parágrafos.

Apesar de ser um sintoma motor secundário nos pacientes com DP (3), a disfagia é um sintoma comum na doença, porém é frequente o seu subdiagnóstico (6). Suas complicações, como desnutrição e pneumonia aspirativa, estão entre as maiores causas de morbidade e mortalidade nestes pacientes (10,11).

A prevalência da disfagia varia entre estudos, em margens percentuais de 11-81% (12) a 100% (13), e depende de fatores como o método utilizado para sua verificação e o estágio da doença. Tem-se maior prevalência de disfagia quando se utiliza avaliação instrumental nesses pacientes, sendo esse sintoma encontrado em 82% dos pacientes, caindo para 35% quando utilizados apenas protocolos de autoavaliação (14). Alguns dos preditores clínicos de disfagia na doença de Parkinson são estágio maior que 3 na escala Hoehn and Yahr (H&Y), UDPDRS escala motora III>26, relevante perda de peso ou índice de massa corporal menor que 20kg/m², sialorreia, demência, disartria e duração da doença maior que 10 anos (13,15,16).

São encontradas alterações em todas as fases da deglutição: nas fases preparatória oral e oral são observados movimentos repetitivos e anormais da língua, redução nas medidas de pressão de língua, resíduo oral, escape prematuro anterior do bolo, mastigação deficiente, tremor lingual, dificuldades na ejeção do bolo e lenta e limitada excursão mandibular. Em fase faríngea os pacientes apresentam contração faríngea e elevação laríngea reduzidas,

resíduos em valéculas e seios piriformes, atraso no fechamento do vestíbulo laríngeo que está ligado a maior chance de aspiração pulmonar, déficits somatossensoriais, redução da taxa de deglutição espontânea e movimento laríngeo e faríngeo prejudicado devido à rigidez muscular. Na fase esofágica há presença de hipomotilidade esofágica, espasmos, maior tempo de trânsito esofágico e múltiplas contrações (16–22).

Os pacientes com DP apresentam frequentes riscos de aspiração pulmonar, o que gera graves comprometimentos a sua saúde, sendo fundamental que o mecanismo de proteção das vias áreas funcione adequadamente para garantir a segurança da deglutição. Por isso, selecionamos o fechamento do vestíbulo laríngeo (FVL) como principal componente da deglutição a ser estudado. Além disso, para que a deglutição ocorra adequadamente é importante que haja integridade do sistema muscular e nervoso, tanto central quanto periférico. Para esse fim, adicionamos a nossa análise do FVL, a língua como órgão muscular fundamental para um adequado processo biomecânico da deglutição e a conectividade funcional em estado de repouso para verificar os caminhos neurais na deglutição na DP.

1.2. Fechamento do vestíbulo laríngeo e pressão de língua na doença de Parkinson

A primeira parte do nosso estudo focou na associação entre medidas de força de língua e o fechamento do vestíbulo laríngeo na doença de Parkinson. Esse estudo já foi publicado (5) e traremos nessa seção uma breve introdução da literatura.

A língua é um componente muscular importante para a adequada realização da biomecânica da deglutição. Ela desempenha um papel importante tanto em fase oral quanto faríngea, pois permite a manipulação e propulsão dos alimentos da cavidade oral para a faringe (23) e sua força adequada é necessária para uma deglutição segura (24,25). Por isso, a pressão da língua tem sido investigada nos últimos anos como um possível comprometimento em pacientes com DP disfágicos (26–33), com uma recente metanálise mostrando que um terço dos pacientes apresentam redução na força anterior de língua e um quarto

apresentam redução em tarefas de resistência, com manifestação em estágios iniciais e piora com a progressão da doença (21).

Outro mecanismo importante na segurança da deglutição é o fechamento do vestíbulo laríngeo. É um mecanismo complexo que depende do movimento de várias estruturas: adução e aproximação das cartilagens aritenóideas com a epiglote e eversão da epiglote, que ocorre com a retração da base da língua, excursão hiolaríngea e constrição faríngea (34). Mudanças na movimentação desses componentes pode interferir na segurança da deglutição, levando a aspiração pulmonar (35). Pacientes com DP apresentam atraso nesse fechamento (22,36) e essa alteração está associada a um comprometimento na proteção de vias aéreas, e, conseqüente aumento dos riscos de aspiração laringotraqueal (36,37).

As medidas de força de língua associadas a testes que avaliam a biomecânica da deglutição podem ser úteis para identificar prejuízos na funcionalidade e segurança da deglutição na DP, melhorando os alvos de diagnóstico e tratamento (38). A investigação da associação entre medidas de pressão de língua e o FVL aprofunda nosso conhecimento sobre a relevância da pressão de língua no mecanismo de proteção das vias aéreas na DP. Também contribui para a seleção de programas específicos de treinamento de reabilitação baseados na fisiologia do exercício (39).

1.3. Estudos de neuroimagem e deglutição na doença de Parkinson

A deglutição normal depende da integridade de vias centrais e periféricas, sendo que o comprometimento de quaisquer delas pode resultar na disfagia. Por isso, a segunda parte desse estudo, focou em estudar a neuroimagem para melhor entender os caminhos neurais que levam aos problemas de deglutição nos pacientes com DP.

O modelo mais citado para se explicar a progressão neuropatológica da doença é a hipótese de Braak (40). O comprometimento neuropatológico ocorre em estágios iniciais (estágios 1 e 2) na medula e na região olfatória, progredindo para a substância negra (porção compacta) e outras estruturas do mesencéfalo (estágios 3 e 4) e evoluindo para o córtex cerebral (estágios 5 e 6). Várias são

as estruturas cerebrais acometidas pela doença e que podem estar relacionadas a uma piora na deglutição.

Estudos com ressonância magnética funcional são utilizados para melhor compreendermos a fisiopatologia da disfagia, podendo auxiliar na avaliação das redes neuronais na DP (41), além de terem se mostrado eficazes para fornecer evidências do controle neurofisiológico complexo da deglutição (42).

Em idosos saudáveis as áreas da deglutição ativadas incluem região do córtex, os giros pré e pós-centrais direitos, lobo frontal bilateral, regiões parietais bilaterais (giros inferior e superior), giro temporal superior direito (43), o córtex pericentral lateral, perisilviano e cingulado anterior (44), porções dos córtex motor e somatossensorial primário e da área pré-motora, o giro temporal superior (estendendo-se aos giros de Heschl), os núcleos lentiformes (putâmen e globo pálido), o tálamo, a ínsula e os lóbulos parietais bilateralmente (23).

Uma recente metanálise mostrou que a deglutição é regulada pelo córtex sensorial e motor, com alta probabilidade de ativação na ínsula bilateral, giro pré-central bilateral, giro pós-central bilateral, giro temporal transversal esquerdo, giro frontal medial direito, giro frontal inferior bilateral e giro cingulado bilateral (45).

Em comparação a adultos jovens, idosos apresentam uma redução nas áreas somatossensoriais primárias, o que indica um declínio no processamento neural dos sinais sensoriais para coordenar a resposta da deglutição (23) e também é verificada ativação cortical adicional em algumas áreas cerebrais podendo indicar que eles necessitam de um esforço maior que os mais jovens para deglutir o mesmo tipo de consistência e quantidade, sugerindo que os jovens podem utilizar de forma mais eficiente o córtex para a mesma tarefa (43).

A identificação do controle neural de diferentes componentes da deglutição foi pesquisada em adultos jovens saudáveis e os resultados indicaram que os componentes faríngeos da deglutição (como o fechamento da laringe) dependem mais fortemente de redes subcorticais, enquanto os componentes orais da deglutição (como a elevação da língua) dependem mais da inervação sensorio-motora cortical (46).

Através da ressonância magnética foi possível analisar mudanças estruturais e funcionais nos diferentes estágios da DP, sendo os estágios moderado e grave com presença de maior comprometimento. Na análise estrutural foi observada perda de massa cinzenta em várias regiões, inclusive

giro frontal inferior, córtex cingulado anterior e ínsula (regiões afetadas em estudos de conectividade funcional e deglutição em pacientes com DP (47) e alterações em conectividade funcional nas redes visuais, sensório-motoras e cerebelares (48).

Um estudo de neuroimagem e deglutição na DP mostrou que a incidência e piora da disfagia com o avanço da doença pode ser causada por mecanismos de compensação a nível cortical durante as primeiras etapas da doença, verificando-se diminuição dessa ativação na presença de disfagia (49). Pacientes não disfágicos com doença de Parkinson apresentaram uma mudança pronunciada do pico de ativação em direção às partes laterais do córtex pré-motor, motor e parietal inferolateral, com ativação reduzida da área motora suplementar. Esse padrão não foi encontrado em pacientes disfágicos com doença de Parkinson. Os autores concluíram que na DP, não apenas os circuitos do tronco cerebral e dos gânglios da base, mas também as áreas corticais modulam a função da deglutição de forma clinicamente relevante. Adicionalmente concluíram que existem mudanças cerebrais adaptativas na deglutição para compensar as vias motoras deficientes, e ainda, que com a cessação da ativação das áreas corticais com o progresso da doença, acarreta-se a piora da disfagia (49).

Em outro estudo, pacientes com DP com disfagia tiveram conectividade funcional significativamente aumentada no cerebelo, córtex pré-motor esquerdo, área motora suplementar, córtex motor primário, polo temporal direito do giro temporal superior, giro frontal inferior, córtex cingulado anterior e ínsula em comparação com pacientes sem disfagia, concluindo que isso pode estar intimamente relacionado ao mecanismo fisiopatológico da disfagia em pacientes com DP (47).

A conectividade funcional em estado de repouso é significativamente reduzida nos córtex sensoriais bilaterais, lóbulo parietais superiores e inferiores e áreas do lóbulo occipital e temporais em pacientes com DP com sialorreia (50). Porém, ambos os subgrupos de DP (com e sem sialorreia) mostraram alterações na conectividade funcional nas alças cortico-estriatais quando comparados com indivíduos saudáveis (50), sendo esse achado consistente com uma revisão narrativa que mostrou que as mudanças de conectividade funcional envolvendo

a via cortico-estriatal têm sido frequentemente demonstradas em pacientes com DP (51).

Trinta e oito pacientes disfágicos com DP receberam estimulação magnética transcraniana repetitiva (rTMS) em córtex motor e alterações na ativação cerebral foram comparadas com controles saudáveis (52). Antes do tratamento, pacientes com DP apresentaram maior ativação no giro pré-central, área motora suplementar e cerebelo, sendo essas ativações enfraquecidas após o tratamento. Apresentaram ativação diminuída no giro parahipocampal, núcleo caudado e tálamo esquerdo, com ativação aumentada após o tratamento. Esses achados sugerem que a função de deglutição em pacientes com DP com disfagia melhorou após rTMS, o que pode ter ocorrido devido à ativação aumentada do núcleo caudado e do giro para-hipocampal (52).

Mais recentemente foi estudada através de tomografia por emissão de pósitrons (PET) e videofluoroscopia da deglutição a distribuição da disponibilidade do transportador estriatal de dopamina por subtipo de disfagia (53). Os autores encontraram que para um item da fase oral (perda prematura do bolo) houve uma diminuição da disponibilidade no putâmen póstero-ventral bilateral e para quatro itens de fase faríngea (atraso no início de fase faríngea, elevação laríngea prejudicada, tempo de trânsito faríngeo aumentado e presença de aspiração nas vias aéreas) a depleção dopaminérgica do estriado ventral bilateral e do caudado ântero-posterior foi comumente relacionada à disfagia. Concluíram que, como alvo potencial da neuromodulação na DP, é necessário identificar os córtices cerebrais funcionalmente conectados à região estriatal revelados neste estudo e que um método interessante a ser utilizado é a análise de conectividade baseada em sementes (53).

Esse estudo em específico nos trouxe importantes hipóteses a serem discutidas e investigadas em nosso estudo. Abaixo trazemos uma descrição breve sobre a conectividade funcional em estado de repouso e o método de avaliação baseado em sementes.

A Ressonância Magnética funcional em estado de repouso (rs-fMRI) avalia a região e o circuito neuronal durante o repouso e a conectividade das diferentes regiões cerebrais (50). Comparado a ressonância magnética funcional (fMRI) baseado em tarefas, o rs-fMRI permite estudar simultaneamente diferentes redes, melhorando as chances de detectar distúrbios de conectividade

relacionados a doenças (51) e não requer que o indivíduo realize uma tarefa durante o exame (54). É um método importante para estudar a função cerebral por causa de sua alta resolução temporal e espacial e sua não invasividade (47).

Diferentes abordagens podem ser utilizadas na análise de dados da rs-fMRI e uma delas é a análise baseada em sementes. Essa análise consiste na identificação de uma região de interesse (*region of interest* - ROI) e investigar a conectividade funcional dessa região (ou semente) com todas as outras regiões do cérebro, calculando a correlação cruzada entre a série temporal dessa semente e o restante do cérebro (54).

Entender a conectividade cerebral entre diferentes regiões cerebrais na DP e relacioná-las a deglutição é primordial para que sejam estabelecidas medidas de prevenção ou estratégias de reabilitação, a fim de evitar maiores dificuldades do ponto de vista da deglutição e outros agravos frequentes na doença, como a aspiração e a pneumonia.

Analisando os estudos descritos nessa seção verificamos que tanto alterações a nível central quanto muscular são esperados na doença de Parkinson e contribuem para o agravamento da disfagia, conforme a progressão da patologia. Por isso, estudos que analisem o comprometimento muscular e neural associado à função da deglutição são importantes para promover o diagnóstico e acompanhamento precoce da disfagia, avançar em estratégias de redirecionamento terapêutico desses indivíduos e consequente melhoria da eficiência e segurança da deglutição.

2. HIPÓTESES

Apresentaremos a seguir as hipóteses dos dois estudos dessa tese.

Estudo I

1. Os pacientes com DP apresentam pressão de língua reduzida em comparação ao grupo controle, principalmente em resistência, deglutição de saliva e tarefas isométricas;
2. Pacientes com DP apresentam piores escores em fase faríngea da deglutição, como fechamento do vestíbulo laríngeo incompleto;
3. Pode haver redução da pressão da língua no subgrupo DP com fechamento do vestíbulo laríngeo incompleto.

Estudo II

1. Os pacientes com DP apresentarão conectividade aumentada entre as regiões cerebrais em relação ao grupo controle;
2. Pode haver conectividade aumentada entre regiões subcorticais e corticais nos pacientes com DP, devido ao comprometimento subcortical primário da doença;
3. O fechamento do vestíbulo laríngeo incompleto nos pacientes com DP pode estar associado a um aumento de conectividade entre áreas subcorticais e corticais, como um suposto mecanismo de compensação.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Verificar a relação entre o fechamento de vestíbulo laríngeo com a pressão de língua e a conectividade funcional em pacientes com doença de Parkinson.

3.2. Objetivos específicos

Estudo I

Verificar a relação entre pressão de língua e proteção de vias aéreas, especificamente o fechamento do vestíbulo laríngeo, em pacientes com DP:

(1) comparar medidas de pressão de língua e eventos fisiológicos na fase faríngea da deglutição entre DP e grupo controle, e

(2) analisar a associação entre pressão de língua e fechamento do vestíbulo laríngeo na DP.

Estudo II

Investigar as alterações da conectividade funcional do cérebro em pacientes com doença de Parkinson através de ressonância magnética funcional em estado de repouso (rs-fMRI):

(1) comparar a conectividade funcional entre pacientes com DP e grupo controle, e

(2) correlacionar a conectividade funcional com o fechamento do vestíbulo laríngeo, escore oral e faríngeo da deglutição.

4. METODOLOGIA

A pesquisa teve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da UNICAMP (parecer nº 91231518.3.0000.5404) (Anexo 1). Vale salientar que essa pesquisa seguiu as orientações da resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, que versa sobre a ética e as diretrizes para as pesquisas envolvendo seres humanos no Brasil. Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE – Anexo 2) após receberem todas as informações necessárias em relação a sua participação e tirarem as dúvidas com o pesquisador responsável. Foram também informados sobre o sigilo dos dados e sobre sua utilização para fins científicos. Os resultados dos exames foram anexados ao respectivo prontuário do participante na UNICAMP e todos receberam orientações após a realização dos procedimentos da pesquisa e, se houvesse necessidade, encaminhamentos para outras demandas.

O estudo foi realizado no Ambulatório de Distúrbios do Movimento do Hospital das Clínicas (HC), no Laboratório de Neuroimagem da Faculdade de Ciências Médicas (FCM) da UNICAMP e no setor de radiologia do Gastrocentro da UNICAMP.

A pesquisa teve a participação de pacientes com doença de Parkinson idiopática e um grupo controle composto por indivíduos neurologicamente saudáveis. Os participantes com DP foram recrutados no Ambulatório de Distúrbios do Movimento do HC, com avaliação neurológica realizada pelos médicos neurologistas do serviço. O grupo controle, composto por indivíduos neurologicamente saudáveis, foi recrutado por meio de divulgação com panfletagem (Apêndice 1) em espaços públicos e com convite aos acompanhantes dos participantes com DP que estivessem dentro dos critérios de inclusão e exclusão da pesquisa.

4.1. Critérios de inclusão e exclusão da pesquisa

O grupo com pacientes com DP apresentou os seguintes critérios de inclusão: ter condições de retornar para reavaliação e dispor de telefone para contato; diagnóstico neurológico médico de DP segundo os critérios do Banco de Cérebro de Londres; classificação nos estágios iniciais e intermediários da

Doença de Parkinson pela escala H&Y; não apresentar alterações cognitivas avaliadas pelo *Scales for Outcomes in Parkinson's disease - Cognition* (SCOPA-COG); não estar em uso de benzodiazepínicos e estar em uso de doses estáveis de antiparkinsonianos por pelo menos 30 dias antes do início do estudo, sendo medicamentos prescritos pelo médico neurologista; assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), concordando em participar do estudo.

Os critérios de exclusão para esse grupo foram: parkinsonismo atípico (esse termo se refere a um grupo de doenças neurodegenerativas que apresenta algumas características clínicas semelhantes à DP, porém com outros sintomas associados, além de uma resposta diferente ao tratamento e um prognóstico pior); pacientes com diagnóstico psiquiátrico; histórico de cirurgias gástricas ou em região de cabeça e pescoço; história prévia ou atual de câncer, acidentes ou outros traumatismos em região de cabeça e pescoço; internação recente (há menos de 2 semanas); dependência prévia ou atual de substâncias psicoativas (drogas e álcool); exposição crônica a substâncias neurotóxicas (tratamentos de quimioterapia ou radioterapia); não possuir os dentes frontais e laterais superiores ou utilizar prótese mal adaptada; contraindicações para o exame de ressonância magnética: próteses metálicas, marca-passo cardíaco, pacientes em uso da terapia de estimulação cerebral profunda (DBS), claustrofobia severa, cliques metálicos intracranianos para aneurisma; contraindicação para o exame de videofluoroscopia da deglutição (VFD): uso de traqueostomia ou via alternativa de alimentação; história prévia de alergia alimentar; história prévia de alergia ao reagente utilizado (sulfato de bário).

O grupo controle teve como critérios de inclusão: disponibilidade para realizar os procedimentos necessários e assinar o termo de consentimento livre e esclarecido; ter 55 anos ou mais; classificação em grau 0 pelo Clinical Dementia Rating (55).

Os critérios de exclusão foram: participantes com diagnóstico psiquiátrico e/ou neurológico; não possuir os dentes frontais e laterais superiores ou utilizar prótese mal adaptada; histórico de cirurgias gástricas ou em região de cabeça e pescoço; história prévia ou atual de câncer, acidentes ou outros traumatismos em região de cabeça e pescoço; internação recente (há menos de 2 semanas); dependência prévia ou atual de substâncias psicoativas (drogas e álcool); exposição crônica a substâncias neurotóxicas (tratamentos de quimioterapia ou

radioterapia); as contraindicações para os exames de ressonância magnética e VFD apresentados anteriormente.

4.2. Número de participantes de cada estudo

A primeira parte do estudo, correspondente ao Estudo I, já foi publicado em revista internacional (5) e teve a participação de 23 pacientes com DP e 24 indivíduos compondo o grupo controle. No Estudo II, inicialmente havia 35 indivíduos no grupo controle e 23 no grupo Parkinson, porém, devido a movimentação excessiva da cabeça foi necessária a exclusão de 5 indivíduos do grupo controle, totalizando no final 30 participantes e exclusão de 4 indivíduos do grupo Parkinson, totalizando 19 participantes.

O número de indivíduos difere em cada grupo devido a necessidade de exclusão segundo os critérios propostos na metodologia. Participaram de ambas as coletas, 17 indivíduos do grupo Parkinson e 14 do grupo controle.

Todos os participantes com DP realizaram as avaliações neurológicas, assim como os do grupo controle realizaram a aplicação de teste para avaliar a cognição. Ambos os grupos realizaram anamnese e avaliação da deglutição. Adicionalmente, para o Estudo I os participantes realizaram medidas de pressão de língua e para o Estudo II foi realizada a ressonância magnética funcional. A Figura 1, inserida abaixo, mostra a divisão dos procedimentos realizados em cada estudo.

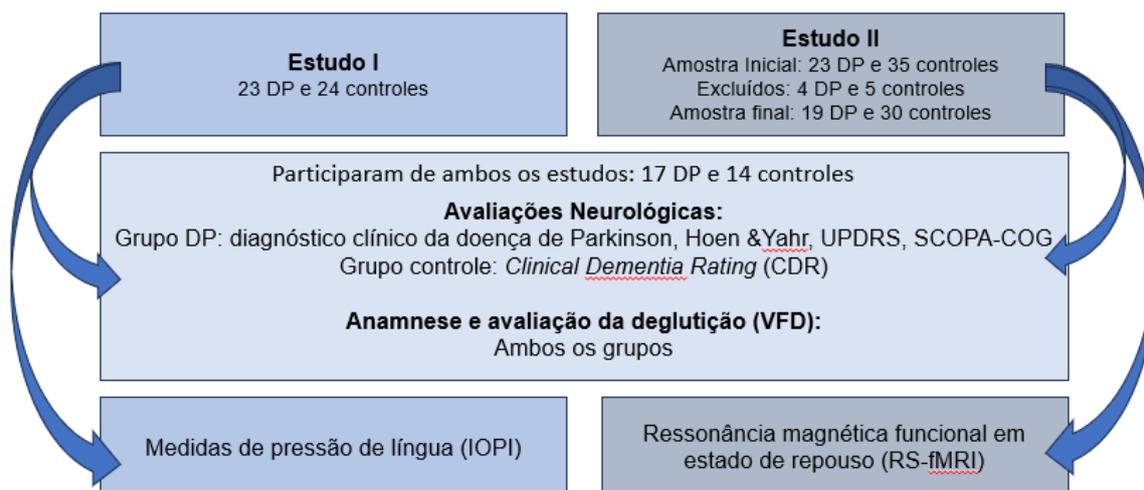


Figura 1. Procedimentos realizados nos Estudos I e II

4.3. Avaliações neurológicas

As avaliações dos participantes com DP foram realizadas por médicos neurologistas do Ambulatório de Distúrbios do Movimento do HC da UNICAMP. Dentre as escalas e protocolos utilizados, destacamos abaixo os de interesse para nosso estudo:

- Diagnóstico clínico da DP de acordo com os Critérios do Banco de Cérebro de Londres (56);

- *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS - anexo 3): essa escala foi desenvolvida na década de 80 para avaliar vários aspectos da doença de Parkinson, incluindo sintomas motores e não motores. A escala pode ser usada tanto em ambiente clínico quanto em pesquisas. É dividida em 4 subescalas: I – Estado mental, Comportamento e Humor; II – Atividades de vida diária; III – Exame motor; IV – Complicações do tratamento. Quanto maior o score, maior a gravidade de acometimento da doença (57);

- *Hoehn e Yahr* (H&Y - anexo 4): essa escala foi desenvolvida na década de 60 para avaliar a incapacidade dos indivíduos com a doença. Em sua forma original, compreende cinco estágios de classificação e em sua forma modificada são sete estágios. Os estágios avaliam se o envolvimento motor é uni ou bilateral e o comprometimento do equilíbrio/marcha. Os pacientes classificados nos estágios de 1 a 3 apresentam incapacidade leve a moderada, e aqueles classificados nos estágios 4 e 5 apresentam incapacidade grave (58);

- *SCales for Outcomes in PArkinson's disease-COGnition* (SCOPA-COG - anexo 5): é um instrumento de aplicação rápida, curta, confiável e válido para avaliar a função cognitiva na DP (59). É composto por 10 itens divididos em quatro domínios: memória (4 itens); atenção (2 itens); função executiva (3 itens) e função visuoespacial (1 item). As pontuações variam de 0 a 43, com pontuações mais altas refletindo melhor desempenho. A nota de corte para comprometimento cognitivo é 23/24 pontos. Essa escala está validada para o português brasileiro (60).

A avaliação cognitiva do grupo controle foi realizada por neuropsicólogos e foi aplicada a *Clinical Dementia Rating* (CDR - anexo 6) (61). Essa escala foi desenvolvida em 1979 para graduar a demência na doença de Alzheimer. Essa escala avalia cognição e comportamento e está dividida em seis categorias cognitivo-comportamentais: memória, orientação, julgamento ou solução de

problemas, relações comunitárias, atividades no lar ou de lazer e cuidados pessoais e está validada para o português (55). Para participar do estudo, os indivíduos deveriam pontuar 0 (zero), ou seja, não possuírem nenhuma alteração(62).

4.4. Anamnese e avaliação fonoaudiológica da deglutição

Todos os indivíduos foram avaliados por fonoaudiólogos com experiência e treinamento na avaliação da deglutição. Neste momento, foram coletadas as informações necessárias para o estudo e aplicados os questionários de autoavaliação da deglutição.

As informações foram adquiridas por meio de entrevista com o indivíduo e seus familiares e dados específicos sobre os pacientes foram coletados por meio de consulta ao prontuário.

Participantes do grupo DP e do grupo controle responderam o questionário de autoavaliação da deglutição *Eating Assessment Tool* (EAT-10) (Anexo 7) (63). A aplicação do questionário tem como objetivo avaliar se os indivíduos apresentavam queixas e estimar o risco para disfagia. O questionário é formado por 10 questões, sendo três questões do domínio funcional, três do domínio emocional e quatro do domínio físico. A soma desses itens pode variar de 0 a 40 e valores iguais ou maiores que 3, indicam que a pessoa tem risco para disfagia (63). O *Swallowing Disturbance Questionnaire* (SDQ-PD – Anexo 8) foi traduzido e adaptado culturalmente para o português brasileiro e é um instrumento para detecção de risco de disfagia em indivíduos com DP (64). Apresenta 15 questões, das quais cinco estão relacionadas com a fase oral da deglutição e 10 questões relacionadas com a fase faríngea. Quatorze perguntas foram classificadas por uma escala de quatro pontos, sendo 0 referente a nunca, 1 raramente, 2 frequentemente e 3 muito frequentemente, e uma pergunta por “sim /não”. É um questionário simples, de fácil aplicação, podendo ser aplicado em ambiente ambulatorial. Uma pontuação igual ou maior que 11 está relacionada como risco para disfagia (64).

A avaliação videofluoroscópica da deglutição foi realizada no setor de Raio X do Gastrocentro, vinculado ao Hospital das Clínicas da UNICAMP. O

protocolo utilizado como base para avaliação do exame foi o *Modified Barium Swallow Impairment Profile (MBSImP)*TM© (Anexo 9) (65).

A videofluoroscopia da deglutição foi realizada com a utilização de sulfato de bário (Bariogel® 100% da Cristália) em duas etapas: a primeira avaliou a vista lateral, na qual foram oferecidas as seguintes consistências e volumes: líquido ralo (30% bário; 5mL, duas ofertas, deglutições controladas e contínuas), líquido espessado – néctar (50% bário; 5mL, deglutições controladas e contínuas), líquido espessado – mel (100% bário; 5 mL), consistência de pudim (70% bário + espessante; 5 mL), sólido (biscoito). A segunda etapa avaliou a visão anteroposterior, em que foram oferecidas apenas as seguintes consistências: líquido espessado – néctar (5 mL) e consistência de pudim (5 mL). Doze eventos de deglutição foram realizados durante a VFD, com todas as consistências e sequências de ofertas realizadas de acordo com o protocolo *Modified Barium Swallow Impairment Profile (MBSImP)*TM© (65). O MBSImP compreende uma avaliação e interpretação padronizada, confiável e válida dos dados da VFD, fornecendo medidas da fisiologia da deglutição (65,66).

Para posterior investigação, os resultados foram gravados digitalmente a partir de uma fonte de raios X (Shimadzu, 120 kV e 800 mA) com o software Pinnacle Studio Video Editing em formato MP4. Os conjuntos de dados da VFD foram analisados por um fonoaudiólogo certificado pelo MBSImP, que desconhecia os dados da avaliação clínica ou qualquer informação sobre idade, patologia ou estágio da doença neurológica e em constante atualização sobre o protocolo.

Ao todo foram analisados 17 componentes: 1. vedamento labial, 2. controle de língua/bolo alimentar, 3. preparação do bolo/mastigação, 4. transporte do bolo/mobilidade de língua, 5. resíduo oral, 6. início da deglutição faríngea, 7. elevação do palato mole, 8. elevação laríngea, 9. excursão anterior do hioide, 10. movimento de epiglote, 11. Fechamento do vestíbulo laríngea, 12. onda faríngea, 13. contração faríngea, 14. abertura do esfíncter esofágico superior, 15. retração da base da língua, 16. resíduo faríngeo e 17. limpeza esofágica. Cada componente é avaliado em uma escala que varia de 0-4, 0-3 ou 0-2, de modo que zero, indica a ausência de alterações e as escalas mais altas, 4, 3 e 2, indicam maior alteração da deglutição relacionado à estrutura em questão. Ao final, não existe um *score* total, pois os componentes são separados

em grupos: componentes orais de 1 a 6, faríngeos de 7 a 16 e esofágico, componente número 17.

Durante a realização do exame foram analisados possíveis episódios de penetração e aspiração e, nesses casos, testados a eficácia de manobras de proteção de vias aéreas, bem como outras estratégias protetivas. Ao final da avaliação, o indivíduo e seu acompanhante recebiam uma devolutiva do exame e orientações em relação à alimentação, necessidade de uso de manobras compensatórias e/ou outras estratégias para minimizar riscos e, caso houvesse necessidade, um encaminhamento para outros serviços.

A *Penetration-Aspiration Scale* (PAS – anexo 10) (67) é uma escala validada e utilizada para descrever eventos relacionados à penetração e aspiração durante a avaliação instrumental da deglutição, sendo importante para identificarmos a segurança da deglutição do indivíduo. A pontuação é determinada pelo nível de material presente abaixo e acima das pregas vocais e se esse conteúdo foi eliminado ou não, variando de 1 (sem invasão de vias aéreas) a 8 (aspiração silenciosa).

Outra escala utilizada em nosso estudo foi a *Dysphagia Outcome and Severity Scale* (DOSS – anexo 11) (68), que é uma escala simples de classificação funcional da gravidade da deglutição, de acordo com o nível de dieta, nível de independência e tipo de nutrição. A escala varia de uma pontuação de 1 (disfagia grave, incapaz de tolerar qualquer via oral com segurança) a uma pontuação de 7 (dieta normal em todas as situações).

Para ser incluído no Estudo I, os participantes realizaram tarefas de pressão de língua, que serão descritas no item 4.5 e para o Estudo II, os participantes realizaram a Ressonância Magnética funcional em estado de repouso, item 4.6.

4.5. Estudo I - Medidas de pressão de língua e da deglutição – IOPI

O modelo de instrumento utilizado para coletar os dados foi o *Iowa Oral Performance Instrument*, IOPI Pro-version 3.1. O IOPI é um instrumento projetado especificamente para avaliar a função da língua (69) usando um bulbo de plástico cheio de ar de aproximadamente 3,5 cm de comprimento e 1,2 cm de

largura (volume interno aproximado de 2,8 mL), acoplado a um transdutor de plástico de 11,5 cm de comprimento e um dispositivo portátil de medição de variação de pressão, em kPa, exibida em um display de cristal líquido. O IOPI é o dispositivo mais comumente usado para medir a pressão da língua, e vários estudos forneceram teste-reteste e confiabilidade entre avaliadores do IOPI(70). No Brasil, esse aparelho só pode ser utilizado para fins de pesquisa.

A coleta foi realizada por fonoaudiólogos que foram previamente treinados. Antes de iniciar a coleta de dados, foi fornecida uma explicação detalhada do procedimento, com uso de imagens para facilitar a compreensão. Para obtenção das medidas foram selecionadas duas regiões da língua: anterior e posterior. Para as medidas anteriores, o bulbo do IOPI foi colocado no centro da língua, diretamente atrás dos dentes anteriores (atrás dos incisivos centrais), e para a posição posterior, o bulbo foi alinhado com o primeiro molar inferior (70). O investigador marcou o local correto do bulbo com fita vermelha para facilitar o posicionamento em cavidade oral (71). É importante destacar que os participantes são estimulados a todo momento por meio de incentivo verbal a empurrar o bulbo apenas com a língua durante a execução da tarefa (39,72).

As seguintes tarefas de pressão da língua foram obtidas com o IOPI: pressão máxima anterior e posterior, resistência isotônica e isométrica da língua e pressão anterior e posterior da língua durante a deglutição de saliva. Não havia uma ordem na realização das tarefas pelos participantes, porém a pressão máxima anterior e posterior de língua necessitava ser realizada previamente a obtenção das medidas de resistência isotônica e isométrica da língua, uma vez que essas medidas são obtidas colocando-se 50% da pressão máxima como alvo, conforme será elucidado a seguir.

Pressão máxima da língua (Pmax):

Para essa avaliação, o bulbo foi colocado na região anterior, atrás dos incisivos centrais, e na região posterior alinhado com o primeiro molar inferior (70). Foi solicitado aos participantes que empurrassem o bulbo contra o palato o mais forte possível com a língua, com três tentativas de 2 segundos cada e intervalos de descanso de 90 segundos (39,70). A leitura mais alta foi selecionada para análises adicionais.

Resistência da língua

Para a tarefa isométrica, os participantes deveriam aplicar pressão no bulbo o maior tempo possível, equivalente a 50% da Pmax nas regiões anterior e posterior da língua (70). A resistência foi medida com um cronômetro e após uma diminuição de >10% da pressão alvo por mais de 2 segundos, era parada a contagem. Foram permitidas três tentativas com intervalo de descanso de 90 segundos entre cada (39,70) e a leitura mais alta foi usada para análise posterior.

A tarefa isotônica foi realizada apenas uma vez na região anterior da língua. Com o mesmo alvo de pressão da tarefa isométrica, os participantes foram solicitados a pressionar a língua contra o palato o máximo de vezes possível. As repetições foram registradas e, se houvesse um declínio de pressão > 10% do alvo por mais de duas vezes, a contagem era interrompida (39).

Pressão da língua durante a deglutição (anterior e posterior)

Os participantes foram instruídos a manter a saliva na cavidade oral e não a engolir por 60 segundos. Após esse período, o bulbo foi colocado na cavidade oral (anterior e posterior) (70), e os pacientes foram orientados a deglutir a saliva como de costume, sem esforço adicional. Foram realizadas três tentativas nas regiões anterior e posterior, com intervalo de 60 segundos entre cada uma. A leitura de pressão mais alta foi usada para análise posterior (73).

Análise Estatística

Os dados foram analisados para comparar a pressão da língua e a fisiologia da deglutição entre os grupos DP e controle e investigar se o incompleto fechamento do vestíbulo laríngeo em pacientes com DP poderia estar relacionado aos resultados alterados da pressão da língua.

Para comparar a pressão da língua (variável contínua) entre os grupos DP e controle, primeiro avaliamos a normalidade dos dados analisando visualmente os histogramas e realizando o teste de Kolmogorov-Smirnov. O teste *t de Student* foi utilizado para os dados que apresentaram distribuição normal, enquanto o teste de *Mann-Whitney* foi utilizado para os demais casos.

Para investigar as diferenças de pressão de língua e os componentes faríngeos da deglutição dentro do grupo de pacientes com DP, realizamos a dicotomização como proposto por Martin-Harris et al., 2015 (66), dividindo os

pacientes em subgrupos normais e alterados, e comparamos esses subgrupos pelo teste de *Mann-Whitney*. Para verificar a relação entre as medidas de pressão de língua e o fechamento do vestíbulo laríngeo, o grupo DP também foi dicotomizado entre fechamento completo e incompleto (66) e os subgrupos comparados pelo teste de *Mann-Whitney*.

Para variáveis ordinais, como componentes faríngeos do protocolo *Modified Barium Swallow Impairment Profile* (MBSimP), *Penetration-Aspiration Scale* (PAS) e *Dysphagia Outcome and Severity Scale* (DOSS), também foi utilizado o teste de *Mann-Whitney*.

A análise estatística foi realizada no software IBM SPSS *Statistics* (versão 22), com nível de significância estabelecido em $\alpha = 0,05$.

4.6. Estudo II - Ressonância Magnética funcional em estado de repouso (rs-fMRI)

Aquisição de dados da Ressonância Magnética

Todos os pacientes com DP estavam medicados no momento da aquisição, e, para a obtenção de imagens em estado de repouso, todos os indivíduos foram instruídos a permanecer com os olhos fechados e não dormir.

O exame de ressonância magnética teve o mesmo protocolo de aquisição de imagens para os dois grupos, adquiridas no aparelho de RM 3T Achieva-Intera Philips: sequência de EPI (echo-planar image) de 6 minutos com voxel isotrópico de 3 mm × 3 mm × 3 mm, sem gap, 39 cortes, FOV = 240 mm × 240 mm, TE = 30 ms, TR = 2000 ms, flip angle = 90°, e 180 volumes (dinâmica), em varredura de 6 min. As imagens estruturais foram adquiridas utilizando protocolo sagital de imagem ponderada em T1 de alta resolução (T1WI), com voxels isotrópicos de 1 mm³, sem gap, ângulo de inclinação = 35°, tempo de repetição (TR)/tempo de eco (TE) = 7,1/3,2 ms e campo de visão (FOV) = 240 × 240 mm².

Análise da conectividade funcional

Para pré-processar as imagens funcionais, utilizamos o programa UF²C (versão 7.1) (74) implementado em Matlab, que se baseia no SPM12 (75) (versão 7771, *Wellcome Trust Center for Neuroimaging*, Londres, Reino Unido, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>, RRID: SCR_007037). Primeiramente todas as

imagens funcionais e estruturais foram reorientadas no SPM12 para definir a comissura anterior como origem do espaço da imagem.

Posteriormente, foram excluídos 5 indivíduos do grupo controle e 4 pacientes com DP que apresentaram uma movimentação excessiva da cabeça, o que poderia induzir resultados espúrios. Com isso, o grupo controle totalizou 30 indivíduos e o grupo Parkinson, 19 pacientes na análise final.

A definição espacial das regiões de interesse (ROIs, do inglês *regions of interest*) foi baseada na abrangência de regiões que estão comprometidas nos pacientes com DP nos estádios de leve a moderado, mais especificamente regiões da área subcortical. Para isso, realizamos a busca na literatura objetivando fazer uma análise de conectividade funcional baseada em sementes. Essa abordagem investiga a conectividade funcional entre uma semente pré-selecionada (ou ROI) e outros vóxeis cerebrais (51). Para que essa análise seja realizada adequadamente, esse método requer uma hipótese a priori e uma seleção rigorosa de ROIs apropriados (51). Por isso, selecionamos em nosso estudo, ROIs em regiões subcorticais, por ser uma área afetada mais inicialmente na DP (40). Também nos embasamos em um estudo que identificou alterações presentes nessas regiões que necessitavam de um olhar mais direcionado de novas abordagens, como a que aplicamos em nossa metodologia (53).

Separamos 10 regiões, bilateralmente, totalizando 20 sementes, gerando um mapa de conectividade para cada semente com todos os vóxeis do cérebro.

Para as regiões do caudado anterior, caudado posterior, putâmen dorsal anterior, putâmen dorsal posterior, putâmen ventral e estriado ventral (53) (foi utilizado o *Oxford-Imanova Striatal Structural Atlas* (76). Para o tálamo utilizamos o *Oxford Thalamic Connectivity Atlas* e as regiões de interesse foram: núcleo ventral posterior lateral do tálamo, que se projeta para os córtices somatossensoriais, e, duas áreas juntas, o núcleo ventral lateral e o núcleo ventral anterior do tálamo, que se projetam para as áreas do córtex motor e pré-motor (77). O globo pálido interno (GPi) e o núcleo subtálamico (SNc) foram retirados do *Atlas of Human Subcortical Brain nuclei* (<https://identifiers.org/neurovault.collection:3145>) (78).

Análise estatística

A análise estatística foi realizada no Matlab. Os grupos foram comparados com o teste t para duas amostras e as covariáveis idade e sexo foram incluídas na análise. Definimos um nível de significância (α) de 0,001 e foi realizada a correção para taxa de falsas descobertas (FDR, do inglês, *false discovery rate*) (79) visando controlar o efeito de múltiplas comparações. O atlas *Neuromorphometrics* (<https://www.neuromorphometrics.com/>), disponível via SPM, foi utilizado para descrever as regiões com os descritivos anatômicos.

Posteriormente realizamos a correlação de Pearson controlado para sexo e idade para verificarmos a relação entre as regiões cerebrais com conectividade aumentada com as escalas PAS e DOSS, os escores totais de fase oral e fase faríngea e o fechamento do vestíbulo laríngeo (MBSImP) (65). Optamos pela inclusão de ambos os grupos nessa análise, a fim de termos uma maior variabilidade nos dados e conseqüentemente caracterizar melhor a correlação, uma vez que o exame de videofluoroscopia também pode ser aplicado em pessoas saudáveis. Para avaliar se havia um comportamento distinto entre os grupos, foi realizada uma análise visual dos gráficos de dispersão, para verificar a presença de tendências lineares diferentes entre eles, ou se poderiam ser considerados como um único grupo contínuo.

5. RESULTADOS

5.1. Estudo I

O Estudo I (5) (Anexo 12 - propriedade de *John Wiley & Sons Inc, the Wiley Companies*) foi realizado com 23 participantes com DP idiopática (idade média = $64,9 \pm 13,7$ anos) e 24 participantes do grupo controle (idade média = $64,1 \pm 6,9$ anos). O tempo médio desde o diagnóstico foi de $9,5 \pm 7,1$ anos, variando de 9 meses a 25 anos.

A Tabela 1 apresenta os dados do questionário de autoavaliação da deglutição SDQ-PD e das escalas neurológicas H&Y e UPDRS (pontuação total e subescala III). Os pacientes com DP encontravam-se em estágios iniciais da doença (HY 1,5–3) e 60,9% não apresentavam risco de disfagia.

Tabela 1. Aspectos neurológicos e demográficos dos pacientes com doença de Parkinson

Demográfico	Idade Duração da doença	Média (D-P)
		64,9 (13,7)
		9,5 (7,1)
Risco de Disfagia	SDQ-DP	Mediana (Min-Max)
		8,5 (0,5-23,5)
	H&Y	2,5 (1,5-3)
Avaliação neurológica	UPDRS Total	37 (15–67)
	UPDRS III	19 (6–34)

H&Y, *Hoehn and Yahr scale*; UPDRS, *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*; D-P, Desvio-Padrão; Min, mínimo; Max, máximo.

A Figura 2 mostra uma comparação da pressão da língua e de deglutição entre os grupos. As seguintes tarefas de pressão de língua foram significativamente distintas: pressão máxima posterior ($p = 0,024$), resistência isotônica ($p = 0,002$), resistência isométrica anterior ($p = 0,012$) e posterior ($p = 0,003$) e pressão da língua durante a deglutição posterior ($p = 0,003$), com valores mais baixos em pacientes com DP.

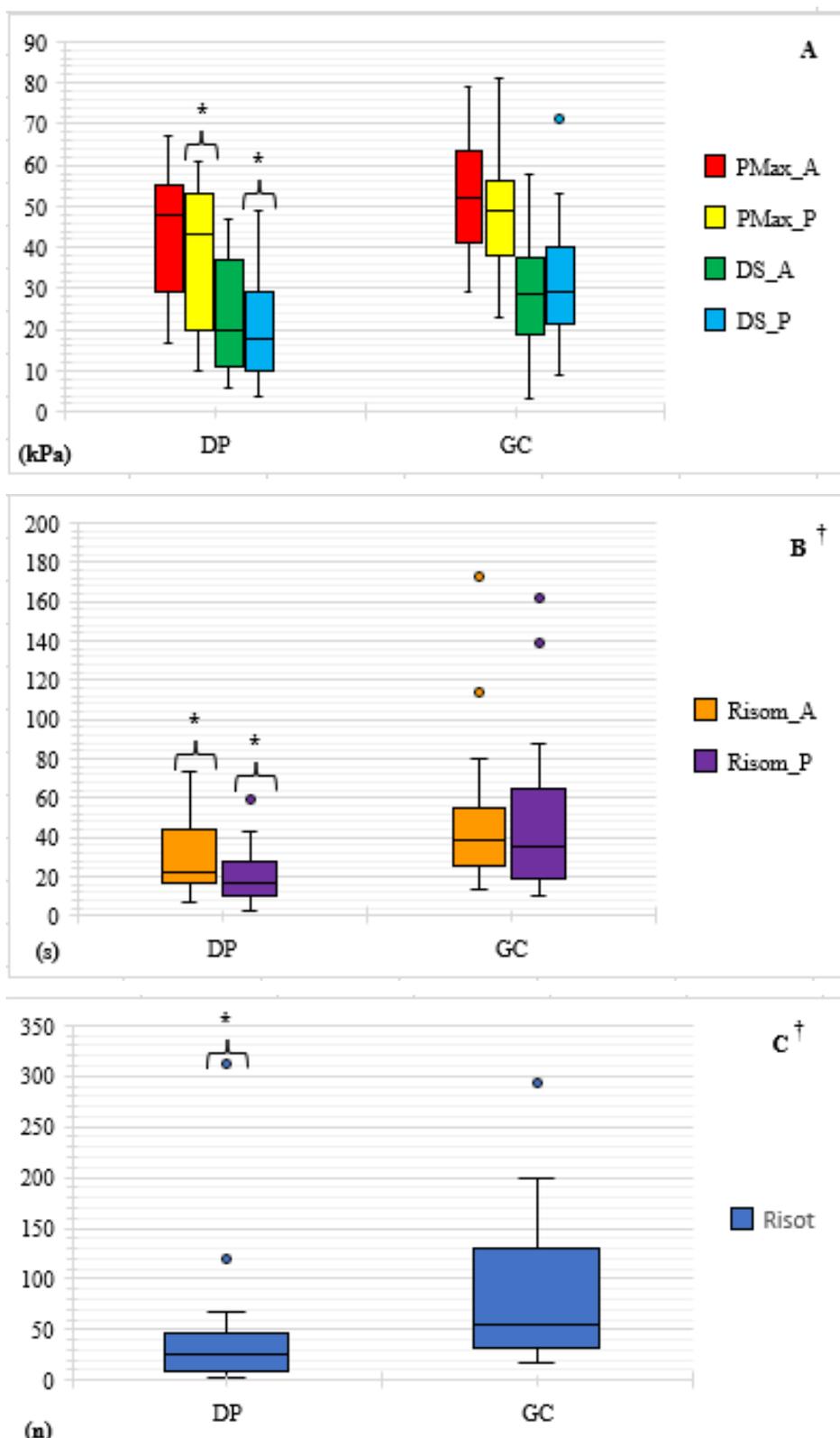


Figura 2. Comparação das medidas de pressão de língua e de deglutição entre grupos Parkinson e controle

A: anterior; P: posterior; DP: doença de Parkinson; GC: grupo controle.
 Gráfico A: PMax, pressão máxima de língua; DS, deglutição de saliva; (kPa), quilopascals;
 Gráfico B: Risom, resistência isométrica; (s), segundos;

Gráfico C: RIsot, resistência isotônica; (n), número de repetições.

Para variáveis com distribuição normal foi utilizado o teste t de Student (Gráfico A).

†Para variáveis que não apresentaram distribuição normal foi utilizado o teste de *Mann-Whitney* (Gráficos B e C).

*p < 0,05, com valores menores no grupo DP.

A comparação entre os grupos dos 10 eventos de fisiologia da deglutição da fase faríngea com base no MBSImP e nas escalas de deglutição revelou piora significativa nos pacientes com DP: escores totais da fase faríngea (p = 0,004), fechamento do vestíbulo laríngeo (p = 0,004), onda faríngea (p = 0,004), retração de base de língua (p = 0,036), resíduo faríngeo (p = 0,032), escala DOSS (p = 0,034) e escala PAS (p = 0,026) (Tabela 2). Houve escore máximo na escala PAS no grupo DP, indicando aspiração silenciosa.

Tabela 2. Comparação dos componentes faríngeos do MBSImP e escalas da deglutição entre os grupos com Parkinson e controle

	DP (N = 23)	GC (N = 24)	P
	Média (D-P) / Mediana (Min-Max)	Média (D-P) / Mediana (Min-Max)	
Escore total fase faríngea	7,0 (3,1) / 7 (0-12)	4,5 (2,3) / 5 (0-9)	0,004*
Elevação do palato mole	0,0 (0,0) / 0 (0-0)	0,0 (0,0) / 0 (0-0)	1,000
Elevação laríngea	0,6 (0,5) / 1 (0-1)	0,4 (0,5) / 0 (0-1)	0,196
Excursão anterior do hioide	0,5 (0,5) / 0,5 (0-1)	0,2 (0,4) / 0 (0-1)	0,078
Movimento da epiglote	0,1 (0,3) / 0 (0-1)	0,0 (0,0) / 0 (0-0)	0,144
Fechamento do vestíbulo laríngeo	0,4 (0,5) / 0 (0-1)	0,04 (0,2) / 0 (0-1)	0,004*
Onda faríngea	0,3 (0,5) / 0 (0-1)	0,0 (0,0) / 0 (0-0)	0,004*
Contração faríngea	0,3 (0,9) / 0 (0-3)	0,1 (0,6) / 0 (0-3)	0,53
Abertura do segmento faringoesofágico	0,9 (0,5) / 1 (0-2)	0,6 (0,5) / 1 (0-1)	0,052
Retração da base da língua	2,1 (0,7) / 2 (1-3)	1,8 (0,4) / 2 (1-2)	0,036*
Resíduo faríngeo	2,3 (0,8) / 2 (1-3)	1,8 (0,4) / 2 (1-3)	0,032*
PAS	2,2 (1,5) / 2 (1-8)	1,5 (0,6) / 1 (1-3)	0,026*
DOSS	5,3 (1,0) / 5 (2-7)	5,9 (1,0) / 6 (5-7)	0,034*

DP: Doença de Parkinson; GC: grupo controle; D-P: desvio-padrão; Min: mínimo; Max: máximo; MBSImP: *Modified Barium Swallow Impairment Profile*; PAS: *Penetration and Aspiration Scale*; DOSS: *Dysphagia Outcome and Severity Scale*.

Mann-Whitney test, *p < 0,05.

A análise seguinte da tabela 3 incluiu a comparação de um único componente, o fechamento do vestíbulo laríngeo, agrupado dicotomicamente (66), e medidas de deglutição e pressão de língua. O FVL esteve alterado em nove pacientes com DP, enquanto os escores de resistência isométrica anterior

da língua ($p = 0,046$), PAS ($p = 0,001$) e DOSS ($p = 0,028$) também apresentaram piores valores neste grupo.

Tabela 3. Comparação das medidas de pressão de língua no grupo Parkinson com FVL alterado e normal

	FVL – Media (D-P) / Mediana (Min-Max)		<i>p</i>
	Alterado (N = 9)	Normal (N = 14)	
PMax			
Anterior	37,6 (14,6) / 37 (17-62)	47,9 (15,6) / 50,5 (20-67)	0,124
Posterior	31,3 (16,9) / 25 (12-60)	41,3 (16,5) / 46,5 (10-61)	0,277
Risotônica	24,1 (18,7) / 26 (2-55)	53,7 (81,1) / 27 (2-312)	0,477
Risométrica			
Anterior	23,2 (19,5) / 20,2 (6,8-73,3)	35,3 (16,6) / 34,8 (13,6-70,3)	0,046*
Posterior	16,6 (17,3) / 11 (2,4-58,7)	23,6 (15,0) / 21,3 (4,4-60,7)	0,096
Deglutição de saliva			
Anterior	22,1 (12,7) / 19 (6-46)	25 (13,9) / 22,5 (8-47)	0,557
Posterior	18 (9,27) / 18 (7-38)	22,92 (15,46) / 18,5 (4-49)	0,688
PAS	3,2 (1,9) / 3 (2-8)	1,6 (0,6) / 1,5 (1-3)	0,001*
DOSS	22,1 (12,7) / 19 (6-46)	25 (13,9) / 22,5 (8-47)	0,557

DP: doença de Parkinson; FVL: fechamento do vestíbulo laringeo; D-P: desvio-padrão; Min: mínimo; Max: máximo; Pmax: pressão máxima; Risotônica: resistência isotônica; Risométrica: resistência isométrica; PAS: *Penetration and Aspiration Scale*; DOSS: *Dysphagia Outcome and Severity Scale*.

Mann-Whitney test, * $p < 0,05$.

5.2. Estudo II

O estudo II teve a participação de 19 pacientes com DP (média de idade de 63,1 anos \pm 13,3) e 30 participantes no grupo controle (média de 63,4 anos \pm 7,0). O tempo médio desde o diagnóstico foi de 10,4 \pm 7,1 anos, variando de 1 ano a 25 anos e o estágio da doença foi considerado de leve a moderado pela escala H&Y (mediana de 2,5, com valor mínimo de 1,5 e máximo de 3).

Foi realizada a comparação entre os dois grupos para verificar as diferenças de conectividade funcional entre eles. Após a correção para múltiplas comparações, verificamos que a conectividade da série temporal média do globo

pálido interno direito foi significativamente maior nos pacientes com DP que no grupo controle ($p_{\text{corrigido}} = 0,02$). As áreas que mostraram conectividade aumentada com o globo pálido interno direito foram precuneus direito e esquerdo, giro cingulado médio direito e esquerdo, giro cingulado posterior direito e esquerdo, lobo parietal superior direito e esquerdo, giro supramarginal esquerdo e cuneus esquerdo (Figura 3).

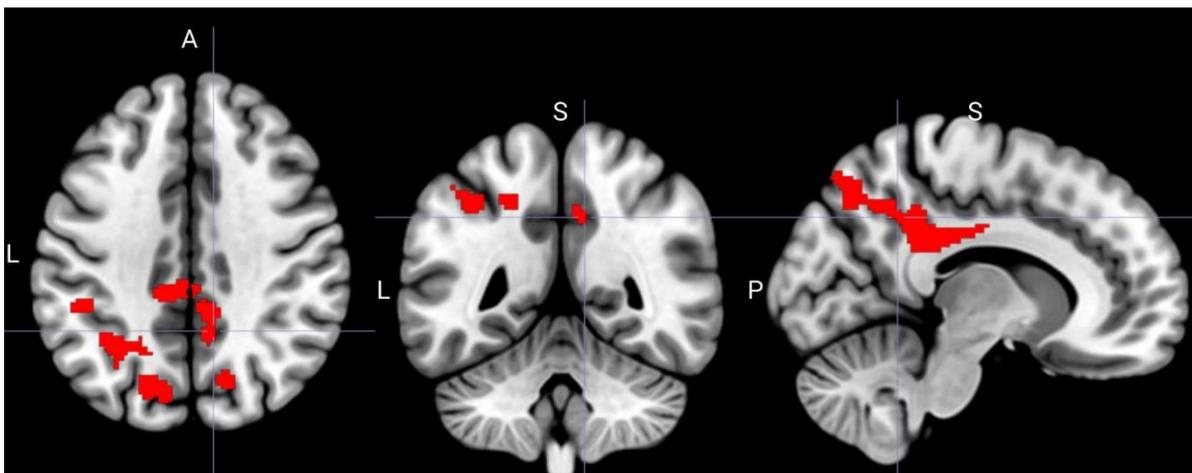


Figura 3. Áreas com conectividade aumentada com o globo pálido interno direito no grupo Parkinson.

Outros resultados apresentaram significância em nossa análise, porém não sobreviveram à correção para múltiplas comparações pelo método FDR. No grupo controle foi observado um aumento de conectividade entre o caudado posterior esquerdo e o cerebelo porção exterior direita e lobo cerebelar VIII-X ($p_{\text{não corrigido}} = 0,004$) (Figura 4).

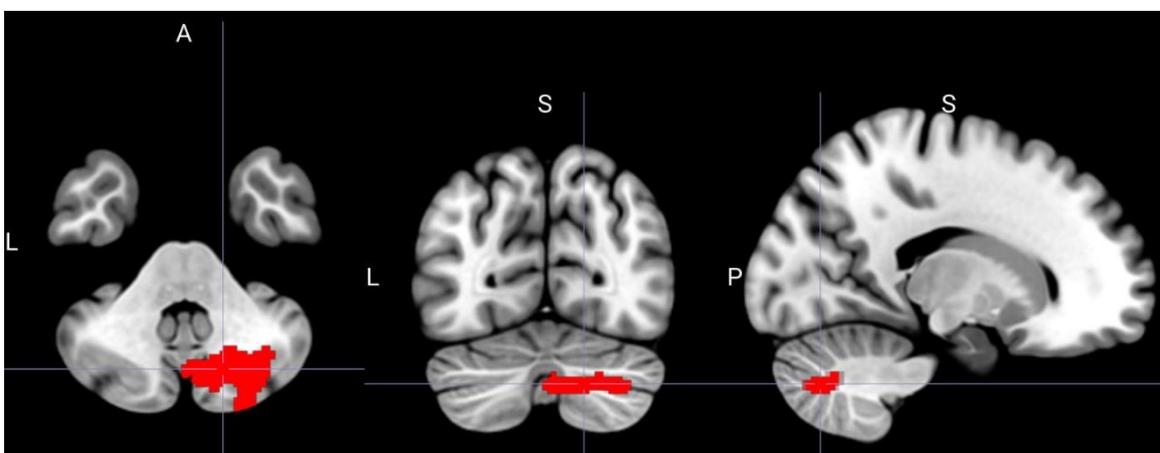


Figura 4. Áreas de conectividade aumentada com o caudado posterior esquerdo no grupo controle.

No grupo Parkinson verificamos que o putâmen anterior esquerdo mostrou maior conectividade com o giro pós central esquerdo, giro pré-central esquerdo e giro supramarginal esquerdo ($p_{\text{não corrigido}} = 0,013$) (Figura 5). E o estriado ventral esquerdo apresentou maior conectividade com opérculo central, ínsula posterior e ínsula anterior, putâmen e globo pálido (todos do lado esquerdo) ($p_{\text{não corrigido}} = 0,0097$) (Figura 6).

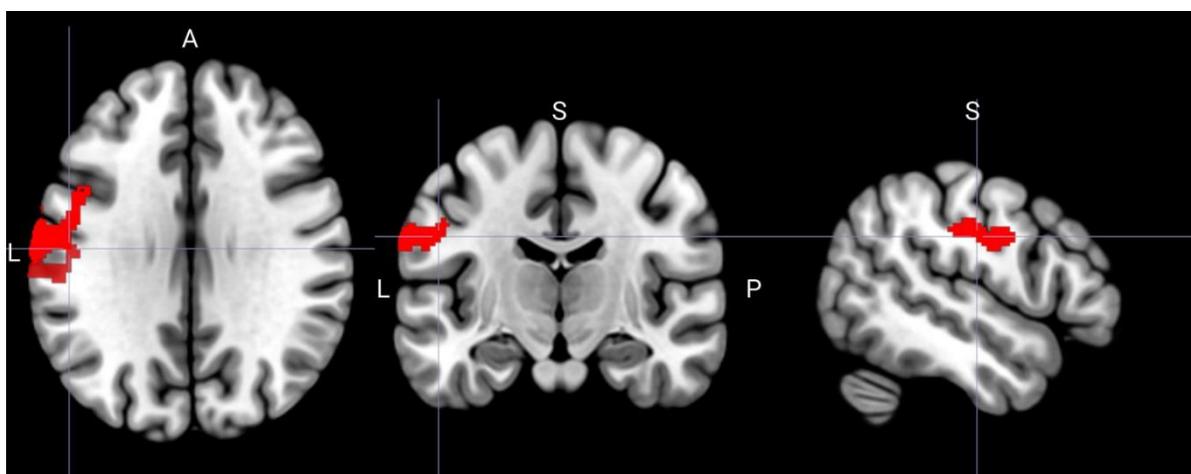


Figura 5. Áreas de conectividade aumentada com o putâmen anterior esquerdo no grupo Parkinson.

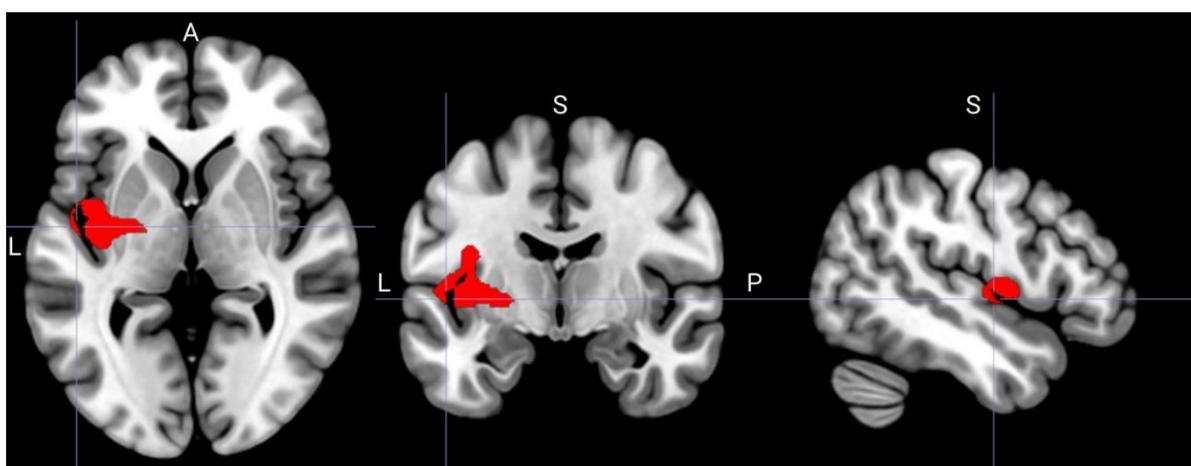


Figura 6. Áreas de conectividade aumentada com o estriado ventral esquerdo no grupo Parkinson

Posteriormente, foi realizada a correlação parcial de Pearson entre a conectividade funcional com as escalas PAS e DOSS e os escores totais da fase oral e faríngea e o componente de fechamento de vestíbulo laríngeo. Utilizamos para essa análise todos os resultados obtidos anteriormente na comparação entre grupos para conectividade funcional, mesmo que os resultados não tenham sobrevivido a correção para múltiplas comparações, uma vez que apresentam similaridades com outros estudos, sendo importante sua apresentação e discussão. Além disso, fizemos as análises dos gráficos de dispersão, em que observamos uma piora gradativa dos resultados abaixo no grupo DP.

Na tabela 4 verificamos os resultados encontrados. Em relação a escala PAS, quanto maior risco de penetração e aspiração, mais baixa a pontuação na escala DOSS ($p = 0,00$), indicando maior gravidade da disfagia. Quanto maior a pontuação na escala PAS, ou seja, indivíduos com risco de penetração/aspiração, maior a conectividade entre globo pálido direito e giro cingulado médio direito e esquerdo ($p = 0,00$). Em relação a escala DOSS, quanto maior a gravidade da disfagia, maior a conectividade entre globo pálido direito e giro cingulado médio direito e esquerdo ($p = 0,00$) e putâmen anterior esquerdo e giro pré-central esquerdo ($p = 0,01$).

O escore oral total apresentou correlação positiva entre a conectividade funcional do globo pálido direito e giro supramarginal esquerdo ($p = 0,04$). O escore faríngeo total teve correlação com as escalas PAS e DOSS, quanto maior o escore total, maior o risco de penetração/aspiração ($p = 0,00$) e maior a gravidade da disfagia ($p = 0,00$). Em relação a conectividade funcional, verificamos que quanto maior a alteração de fase faríngea maior a conectividade entre globo pálido direito e giro cingulado médio direito e esquerdo ($p = 0,00$) e giro cingulado posterior direito ($p = 0,01$) e esquerdo ($p = 0,00$); putâmen anterior esquerdo e giro pós central esquerdo e giro pré-central esquerdo ($p = 0,01$).

Em relação ao fechamento do vestíbulo laríngeo verificamos que quanto maior seu escore, ou seja, indicação de fechamento incompleto, maior o risco de penetração/aspiração ($p = 0,00$) e maior a gravidade da disfagia ($p = 0,01$). A conectividade esteve aumentada entre globo pálido direito e giro cingulado médio direito e esquerdo ($p = 0,00$) e giro cingulado posterior direito ($p = 0,00$) e esquerdo ($p = 0,01$) e o estriado ventral e a ínsula posterior esquerda ($p = 0,04$).

Tabela 4. Correlação da conectividade funcional com parâmetros da videofluoroscopia da deglutição no grupo Parkinson e controle

	PAS	DOSS	GPID – Giro cingulado médio direito	GPID - Giro cingulado médio esquerdo	GPID - Giro cingulado posterior direito	GPID - Giro cingulado posterior esquerdo	GPID – Giro supramarginal esquerdo	Put_ant_E – giro pós central esquerdo	Put_ant_E – Giro pré central esquerdo	Est_Vent – ínsula posterior esquerda
PAS										
r	1,000	-0,84	0,56	0,57	0,31	0,27	-0,002	0,33	0,36	0,26
p		0,00*	0,00*	0,00*	0,13	0,2	0,997	0,097	0,06	0,23
DOSS										
r	-0,84	1.000	-0,54	-0,53	-0,56	-0,34	-0,18	-0,37	-0,42	-0,32
p	0,00*		0,00*	0,00*	0,05	0,294	0,48	0,05	0,01*	0,1
Escore oral										
r	0,1	-0,22	0,22	0,24	0,31	0,34	0,38	0,24	0,22	0,19
p	0,74	0,34	0,34	0,28	0,13	0,08	0,04*	0,29	0,35	0,46
Escore faríngeo										
r	0,52	-0,5	0,47	0,49	0,42	0,46	0,1	0,42	0,44	0,32
p	0,00*	0,00*	0,00*	0,00*	0,01*	0,00*	0,72	0,01*	0,01*	0,11
Fechamento do Vestíbulo laríngeo										
r	0,63	-0,43	0,52	0,57	0,47	0,43	0,1	0,25	0,24	0,38
p	0,00*	0,01*	0,00*	0,00*	0,00*	0,01*	0,71	0,26	0,29	0,04*

Controlada para idade e sexo

Legenda: GPID, globo pálido interno direito; Put_ant_E, putâmen anterior esquerdo; Est_Vent, estriado ventral

r (coeficiente de correlação); p (p-valor)

correlação: *significância ($p < 0,05$).

6. DISCUSSÃO

O envelhecimento frequentemente traz consigo desafios de saúde, e para aqueles que vivem com doenças neurodegenerativas como a doença de Parkinson, esses desafios podem ser ainda mais pronunciados. A disfagia pode afetar negativamente a qualidade de vida desses pacientes. Pode ocorrer dificuldade progressiva na ingestão oral, seja de alimentos, bebidas ou medicamentos, perda de peso, desidratação, desnutrição e limitação das atividades sociais(80).

A aspiração pulmonar é uma das mais frequentes comorbidades na doença de Parkinson, por isso, tivemos como foco de nossa tese, estudar a relação entre o fechamento do vestíbulo laríngeo com medidas de pressão de língua e com a conectividade funcional em estado de repouso. O completo fechamento do vestíbulo laríngeo é de extrema importância para a segurança da deglutição, pois evita que os alimentos penetrem ou sejam aspirados para as vias áreas inferiores. Estudar sua relação com as estruturas responsáveis pela deglutição, como a língua, tão importante na fisiologia muscular, e, o sistema nervoso central, com o controle sensório-motor, é importante para evoluirmos com melhores métodos de avaliação e tratamento para os nossos pacientes.

A seguir trataremos a discussão mais aprofundada dos resultados de cada estudo.

6.1. Estudo I

As hipóteses do estudo I foram confirmadas. Pacientes com DP apresentaram menores medidas de pressão máxima de língua e resistência em comparação ao grupo controle saudável (28–30,81), incluindo comprometimento da biomecânica da deglutição faríngea, como fechamento do vestíbulo laríngeo, onda faríngea, retração da base da língua e resíduo faríngeo. Além disso, o grupo DP com FVL incompleto apresentou declínio na resistência isométrica anterior da pressão da língua, na segurança e gravidade da deglutição.

A língua exerce maior força propulsora durante a deglutição normal (72). A língua auxilia na mastigação, e então sua ponta toca a porção anterior do palato duro, e suas contrações musculares conduzem o bolo alimentar para a

região posterior, onde é impulsionado para a faringe (82,83). Usando o IOPI, descobrimos que a resistência isotônica, a resistência isométrica anterior e posterior e a pressão posterior da língua durante a deglutição foram menores em pacientes com DP. Considerando que a deglutição utiliza uma força submáxima (72), observamos que mesmo tarefas de resistência que utilizam 50% da pressão máxima já haviam demonstrado maior comprometimento em pacientes com DP do que em controles saudáveis. Uma metanálise recente relatou uma redução nas tarefas de resistência em um quarto dos pacientes com DP (21). A pressão da língua é um fator relacionado à disfagia nesta população e pode ser altamente valiosa na prática clínica, oferecendo um sinal para avaliação instrumental e intervenção precoce(21,30,38). Pesquisas destacam que uma redução na pressão da língua pode ser um preditor de redução da ingestão de alimentos, aumento do horário das refeições e disfagia (84).

Este estudo também investigou a função de deglutição usando a videofluoroscopia da deglutição. O protocolo MBSImP(65) foi utilizado para quantificar e comparar os comprometimentos da deglutição faríngea em pacientes com DP, com foco no FVL. O estudo videofluoroscópico da deglutição é a única opção para visualizar o FVL durante a deglutição(65). Os resultados mostraram diferenças estatisticamente significativas e comprometimento da fisiologia faríngea em pacientes com DP, incluindo piores escores no fechamento do vestíbulo laríngeo, onda faríngea, retração da base da língua e resíduo faríngeo.

Como mencionado anteriormente, o fechamento do vestíbulo laríngeo é resultado da ação coordenada de diversos eventos fisiológicos (34). O fechamento completo do vestíbulo laríngeo é caracterizado pela ausência de espaço aéreo ou traço de bário no vestíbulo durante o exame videofluoroscópico, resultando em contato completo das aritenóides com base da epiglote e inversão epiglótica completa sobre a base das aritenóides(34,85). Em nossa amostra, dos mecanismos anteriormente citados como responsáveis pelo completo fechamento do vestíbulo laríngeo, a retração da base da língua foi o único com diferença estatisticamente significativa, o que contribuiu para a inversão completa da epiglote sobre a base das aritenóides. A elevação laríngea, a excursão anterior do hióide e o movimento epiglótico não foram significativamente diferentes entre os grupos. Isto sugere que uma redução na

pressão da língua pode desempenhar um papel crucial no FVL em pacientes com DP.

Focando apenas na relação entre FVL e a pressão de língua em pacientes com DP, descobrimos que pacientes com fechamento incompleto do vestíbulo laríngeo também apresentaram redução da resistência isométrica anterior da língua e da segurança da deglutição, analisada pelo PAS, e da gravidade, analisada pelo DOSS. Estudos demonstraram que a perda de pressão da língua na região anterior do palato duro está fortemente relacionada à disfagia na fase faríngea da deglutição (28) e que pacientes com DP com fraqueza anterior da língua apresentaram piora da deglutição segundo questionário de autoavaliação, relatando um período prolongado de duração da alimentação e redução do desejo de comer (86).

Para que a deglutição ocorra de forma segura e eficiente, é necessário que todos os mecanismos funcionem adequadamente. Embora a medida da pressão da língua não avalie o movimento da base da língua, todo o corpo da língua desempenha um papel importante na força mecânica para transportar o bolo alimentar até a faringe (87). A língua impulsiona rapidamente o alimento da região anterior para a posterior (87), com maior amplitude de pressão da língua no segmento anterior da língua durante a deglutição e maior percentual de pressão isométrica máxima na região posterior da língua (71). A maior parte da língua consiste em fibras musculares resistentes à fadiga, mas a região anterior da língua possui fibras do tipo IIa, que são fibras resistentes à fadiga e fibras do tipo IIb, que são fatigáveis (88). Isso pode ser uma das razões pelas quais apenas a região anterior da língua é afetada em pacientes com Parkinson com fechamento incompleto do vestíbulo laríngeo.

Pacientes com DP apresentam alto risco de aspiração, presumivelmente maior do que em idosos saudáveis (28). Em idosos saudáveis, a pressão isométrica e de deglutição nas regiões anterior e posterior da língua é menor em pacientes que aspiram, com menor pressão da língua predispondo à aspiração (89). Em pacientes com DP, a presença de redução na pressão isométrica máxima da língua foi associada à redução na segurança e na eficiência da deglutição de líquidos finos (38). Uma pressão adequada da língua contra o palato estabelece uma força geral para que a biomecânica da deglutição ocorra corretamente. A pressão isométrica da língua e/ou a pressão média de

deglutição podem indicar proteção inadequada das vias aéreas, o que pode levar a um alto risco de aspiração (38).

É importante focar na avaliação dos componentes da função protetora das vias aéreas para entender como a pressão da língua interage com outros eventos fisiológicos comprometidos, o que pode contribuir negativamente para a biomecânica da deglutição (38). Como o FVL é um componente protetor da função das vias aéreas, descobrimos que os pacientes com DP com fechamento incompleto do vestíbulo laríngeo apresentam duração reduzida da pressão anterior da língua no bulbo contra o palato. Assim, observamos o potencial uso clínico da resistência isométrica anterior da língua na avaliação da disfagia em pacientes com DP.

Em nossa amostra, os pacientes com DP foram classificados como H&Y 1,5–3, que é considerado um estágio leve/moderado da doença (90,91). Além disso, a pontuação média do SDQ-DP foi inferior à pontuação de corte para o risco de disfagia, indicando que pacientes com DP têm dificuldade de perceber a disfagia. Mesmo nos estágios iniciais, foi possível detectar menor pressão de língua em comparação ao grupo controle e aspiração sem tosse, ressaltando a importância do encaminhamento dos pacientes para reabilitação da deglutição assim que diagnosticada a doença.

Nosso estudo apresentou limitações, incluindo um tamanho amostral limitado de participantes com DP. A análise videofluoroscópica da deglutição foi realizada utilizando um protocolo clínico (MBSImP) focado em eventos clínicos de deglutição e distribuição irregular de pacientes nos estágios H&Y da doença. Em pesquisas futuras, o tempo e as medidas cinemáticas também poderiam contribuir para uma avaliação mais detalhada da biomecânica da deglutição na DP. Também é importante investigar a associação entre a pressão da língua e outros mecanismos da fase faríngea que colaboram com o fechamento do vestíbulo laríngeo, como a contração faríngea e a elevação laríngea.

Este estudo demonstrou uma redução na resistência isométrica anterior da língua em pacientes com FVL incompleto (em comparação com pacientes com fechamento completo) e, portanto, revelou o impacto potencial da redução da pressão da língua na biomecânica da deglutição em pacientes com DP. Este estudo também enfatizou a importância da utilização de medidas de pressão da língua em diferentes tarefas da prática clínica como indicadores de deterioração

da deglutição. Essas avaliações devem ser rotineiras nos pacientes com DP para promover encaminhamento precoce para avaliação da deglutição e tratamento mais preciso da disfagia.

6.2. Estudo II

O estudo II teve por objetivo investigar as alterações da conectividade funcional do cérebro em pacientes com doença de Parkinson por meio da ressonância magnética funcional em estado de repouso (rs-fMRI), realizando comparação entre os grupos com DP e grupo controle e a correlação com dados da videofluoroscopia da deglutição, como o componente de fechamento de véstíbulo laríngeo. Com isso, suscitamos algumas hipóteses que foram corroboradas em nossos resultados e serão discutidas nessa seção.

Conectividade funcional entre pacientes com DP e grupo controle

A primeira hipótese foi confirmada. Os pacientes com DP apresentaram conectividade aumentada entre algumas regiões cerebrais em comparação com o grupo controle. Em nossa análise estatística utilizamos a correção para múltiplas comparações (método FDR) para corrigir os valores de testes de hipóteses, uma vez que conduzimos vários testes consecutivos. Com isso, identificamos conectividade média do globo pálido interno direito com o precuneus direito e esquerdo, giro cingulado médio direito e esquerdo, giro cingulado posterior direito e esquerdo, lobo parietal superior direito e esquerdo, giro supramarginal esquerdo e cuneus esquerdo. Essa interação funcional entre vias cortico-estriatais é em geral encontrada na literatura de rs-fMRI em pacientes com DP (incluindo em estágios iniciais) (51).

O dado acima confirma nossa segunda hipótese de que a conectividade nos pacientes com DP estaria aumentada entre regiões subcorticais e corticais. Apesar de não sobreviverem à correção para múltiplas comparações, outros achados também mostram essa interação entre córtex e região subcortical em pacientes com DP, sendo importante sua inclusão na discussão desse estudo. O putâmen anterior esquerdo apresentou maior conectividade com o giro pós central esquerdo, giro pré central esquerdo e giro supramarginal esquerdo. E o estriado ventral esquerdo apresentou maior conectividade com opérculo central,

ínsula posterior e ínsula anterior, e outras regiões subcorticais como o putâmen e globo pálido esquerdo. Estas áreas também foram descritas com alterações na conectividade em investigações anteriores de rs-fMRI (48,92).

Correlação entre a conectividade funcional e o fechamento do vestíbulo laríngeo, escore oral e faríngeo da deglutição

Nas correlações entre a conectividade funcional e os componentes da videofluoroscopia da deglutição verificamos que no fechamento incompleto do vestíbulo laríngeo a conectividade esteve aumentada entre globo pálido interno direito e giro cingulado médio direito e esquerdo e giro cingulado posterior direito e esquerdo e entre o estriado ventral e a ínsula posterior esquerda. Também houve a relação de que na presença de fechamento incompleto do vestíbulo laríngeo, há maior risco de penetração/aspiração e maior gravidade da disfagia nos pacientes com Parkinson.

Os indivíduos com risco de penetração/aspiração tiveram maior conectividade entre globo pálido direito e giro cingulado médio direito e esquerdo. E quanto maior a gravidade da disfagia, maior a conectividade entre globo pálido direito e giro cingulado médio direito e esquerdo e giro cingulado posterior direito, entre putâmen anterior esquerdo e giro pós central esquerdo e giro pré central esquerdo. No escore total oral observamos conectividade funcional aumentada entre o globo pálido direito e giro supramarginal esquerdo. No escore total faríngeo, quanto maior a alteração de fase faríngea maior a conectividade entre globo pálido interno direito e giro cingulado médio e posterior direito e esquerdo e entre putâmen anterior esquerdo e giro pós central esquerdo e giro pré central esquerdo.

De acordo com levantamento da literatura, temos quatro importantes estudos na área de neuroimagem em DP e deglutição. Os estudos utilizaram diferentes abordagens, como a magnetoencefalografia (49), a fMRI relacionada a execução de tarefa (52), a tomografia por emissão de pósitrons (PET) (53) e um único estudo utilizou a conectividade funcional em estado de repouso (rs-fMRI) (47), contudo não realizou a análise baseada em sementes, tornando o presente estudo, o primeiro a analisar dessa forma as alterações da deglutição na DP. Esses estudos serão discutidos mais detalhadamente a seguir.

O estudo que utilizou a magnetoencefalografia (49) encontrou uma mudança pronunciada do pico de ativação em direção às partes laterais do córtex pré-motor, motor e parietal inferolateral, com ativação reduzida da área motora suplementar nos pacientes com DP não disfágicos, não encontrando esse padrão no grupo de DP disfágicos. Concluíram que não apenas os circuitos do tronco cerebral e dos gânglios da base, mas também as áreas corticais modulam a função da deglutição de maneira clinicamente relevante e que, a ausência dessa estratégia adaptativa, resulta na manifestação de disfagia (49). Em nosso estudo verificamos que pacientes que apresentam alterações da deglutição, com aumento de pontuação de escore oral, faríngeo e presença de penetração/aspiração e piora da gravidade da disfagia têm conectividade aumentada em regiões corticais, como giro cingulado médio e posterior, giro supramarginal, giros pré e pós-central e ínsula, mostrando que supostamente há uma compensação nessas vias corticais para que a execução motora da deglutição também ocorra em pacientes com DP disfágicos nos estágios de 1 a 3 da doença.

O único estudo que utilizou a conectividade funcional em estado de repouso verificou maior conectividade no cerebelo, córtex pré-motor esquerdo, área motora suplementar, córtex motor primário, o polo temporal direito do giro temporal superior, giro frontal inferior, córtex cingulado anterior e ínsula, em paciente DP disfágicos em comparação com pacientes sem disfagia (47). Os autores concluíram que devido ao comprometimento das regiões subcorticais, as áreas corticais intrinsecamente ligadas a deglutição estão com conectividade aumentada para auxiliar os pacientes com DP na realização dessa tarefa, podendo isto estar intimamente relacionado ao mecanismo fisiopatológico da disfagia em pacientes com DP (47). Ampliamos o conhecimento trazido por esse estudo, realizando uma análise completa da videofluoroscopia da deglutição tanto no grupo DP quanto no grupo controle, separando-se em fase oral e faríngea e trazendo resultados da escala PAS e DOSS. Além disso, focamos no estudo do fechamento do vestíbulo laríngeo em relação ao aumento da conectividade funcional.

Após dez dias de sessões com estimulação magnética transcraniana no córtex motor em pacientes com DP disfágicos, foi encontrada na fMRI que antes do tratamento, os pacientes com DP com disfagia apresentavam maior ativação

no giro pré-central, área motora suplementar e cerebelo em comparação com controles saudáveis, e essa ativação aumentada foi enfraquecida após o tratamento. Além disso, os pacientes exibiam diminuição da ativação no giro parahipocampal, núcleo caudado e tálamo esquerdo em comparação com controles saudáveis, e essa ativação aumentou após o tratamento. Os autores sugerem que a função de deglutição em pacientes com DP com disfagia melhorou após a estimulação magnética transcraniana do córtex motor e que isso pode ser devido à ativação aumentada do núcleo caudado e do giro parahipocampal (52). Como limitação, citam a ausência de exame instrumental na avaliação da deglutição dos pacientes com DP após tratamento, porém esse estudo demonstra a necessidade de mais estudos que tragam outros possíveis alvos de tratamento de estimulação cerebral em pacientes disfágicos com DP.

Por fim, o estudo mais recente estudou a distribuição da disponibilidade do transportador de dopamina do estriado (DAT) por subtipo de disfagia utilizando a tomografia por emissão de pósitrons (PET) como metodologia. Eles encontraram a associação de diminuição da disponibilidade de DAT com um subitem da fase oral e quatro subitens da fase faríngea, sendo esses relacionados à degeneração dopaminérgica do caudado bilateral ântero-posterior e do corpo estriado ventral. Concluíram haver a necessidade de estudos de conectividade baseada em sementes para identificar possíveis alvos de tratamento de neuromodulação através da estimulação de regiões corticais funcionalmente conectados as áreas subcorticais prejudicadas (53). Com base nesse estudo, traçamos uma linha metodológica e trouxemos resultados da interação de uma região que apresenta conectividade aumentada com outras regiões, iniciando a compreensão de novas vias de estimulação terapêutica em pacientes com DP disfágicos.

Identificamos nesse estudo áreas envolvidas no processamento sensorial e na integração entre entradas sensoriais e saídas motoras e/ou coordenação e controle motor, como o giro supramarginal localizado no lobo parietal, a ínsula, e os gânglios da base, cujas suas funções e os pertinentes achados encontrados são a seguir debatidos.

O giro supramarginal está anatomicamente alocado no lobo parietal e tem funções ligadas à percepção sensorial e ao processamento e integração de informações obtidas pelos sentidos, como a percepção auditiva e visual, e forma

parte da área de Wernicke, que é uma unidade funcional no córtex cerebral que possui um papel importante na compreensão da linguagem falada. Um estudo com fMRI mostrou ativação do giro supramarginal durante a tosse (93), tarefa que requer um movimento motor oral para ocorrer. Em nosso estudo identificamos uma correlação entre piora da fase oral e aumento de conectividade entre globo pálido direito e giro supramarginal esquerdo. Podemos supor que esse mecanismo está interligado para melhora da execução motora durante a deglutição quando se inicia uma piora do controle motor oral nos pacientes com DP.

Várias pesquisas de neuroimagem em deglutição realizadas com idosos saudáveis mostram ativação de regiões do giro cingulado (23,44,94,95). Em nosso estudo, essa região apresentou conectividade aumentada em relação ao globo pálido interno direito nos pacientes com DP com comprometimento de fase faríngea e fechamento incompleto do vestibulo laríngeo. Essa região está ligada a áreas motoras envolvidas na execução do movimento, para preparação e processamento motor de ordem superior (93), e em três tarefas motoras diferentes, como engolir, bater a língua e pigarrear compartilham muitas áreas comuns de ativação, sendo uma delas o giro cingulado (46). Pacientes com fechamento laríngeo incompleto têm o giro cingulado com conectividade aumentada como uma suposta via de compensação entre uma região cortico-estriatal, sinalizando a importância da funcionalidade dessa região nos mecanismos de fase faríngea para os pacientes em estágios iniciais da doença de Parkinson.

O estudo de Kim et al. 2023, relacionou o disparo da fase faríngea em região mais inferior, a exemplo da perda prematura do bolo, com a diminuição da disponibilidade de dopamina no putâmen póstero-ventral bilateral, sugerindo a necessidade de estudos com rs-fMRI para viabilizar uma melhor compreensão sobre qual via cortico-estriatal estaria ativada (53). Apesar de não termos encontrado alteração no putâmen em fase oral, verificamos uma correlação entre outra região dos gânglios da base e seu aumento de conectividade com o giro supramarginal contralateral, permitindo-se pressupor que se trata de um processo compensatório, dependente de confirmação ulterior por outros estudos. Nesse mesmo estudo, alguns itens de fase faríngea (atraso no início de fase faríngea, elevação laríngea prejudicada, tempo de trânsito faríngeo

aumentado e presença de aspiração nas vias aéreas) tiveram a depleção dopaminérgica do estriado ventral bilateral e do caudado ântero-posterior comumente relacionada à disfagia. Em nosso estudo identificamos conectividade aumentada entre putâmen anterior esquerdo e giros pré e pós-central esquerdo quanto pior o escore faríngeo e entre estriado ventral e ínsula posterior esquerda na presença de fechamento laríngeo incompleto. Assim como dito anteriormente, estes achados sugerem que os giros pré e pós-central e a ínsula podem atuar como via de compensação para alterações de fase faríngea e de fechamento incompleto do vestíbulo laríngeo.

A ínsula é uma região que está ativada durante a deglutição (23,45,46,93,95–97). Desempenha um importante papel para integração de informações sensoriais com modalidades motoras (93), porém a exata localização relatada como ativa durante a deglutição e tarefas relacionadas ainda se mantém inconsistente (46). A ativação da ínsula ocorre tanto em tarefas concernentes a fase oral (97) quanto faríngea (46,93). O achado do nosso estudo corrobora o encontrado por Malandraki et al., 2009 (46) de que a ínsula posterior possivelmente está mais implicada em atividades menos voluntárias e porções mais automáticas da deglutição, como o fechamento da laringe.

O giro pré-central está localizado no lobo frontal e contém o córtex motor primário (área 4 de Brodmann). Ele está envolvido na integração de sinais de diferentes regiões do cérebro para modular os movimentos voluntários do tronco e membros. O giro pós-central está localizado no lobo parietal e é conhecido como córtex somatossensorial (áreas 1, 2 e 3 de Brodmann). É a região do cérebro que recebe e integra informações sensitivas relacionadas ao toque e à percepção da posição do corpo e dos movimentos. Ambos os giros estão ativados durante a deglutição (43,44) e o giro pré-central se mostrou ativado durante a execução de uma tarefa laríngea (pigarro) (46). Nesse estudo, quanto maior escore faríngeo e presença de fechamento incompleto do vestíbulo laríngeo maior foi a conectividade entre putâmen anterior esquerdo e giros pré e pós-central esquerdo, evidenciando uma possível necessidade de maior ativação dessas regiões corticais para modulação motora e sensitiva dos movimentos de fase faríngea.

Os gânglios da base (estriado ou caudado-putâmen e globo pálido) consistem em uma variedade de grupos de células subcorticais envolvidos

principalmente no controle motor, juntamente com uma ampla variedade de funções, como aprendizagem motora, funções executivas e comportamento e emoções (98). Têm base patológica claramente estabelecida na causa da DP, porém a compreensão da fisiopatologia dos gânglios da base não fornece uma explicação adequada para as características fundamentais da doença de Parkinson, a rigidez e o tremor (98,99), apesar da estimulação cerebral profunda (DBS) no GPi ter se mostrado mais eficiente para rigidez e discinesias (100). Somado a essa informação, o nosso número amostral não seria relevante para realizarmos a divisão do grupo DP entre esses dois sintomas, permanecendo as análises sem essa separação. No que se refere à organização da deglutição, diferentes redes neuronais coexistem para que um comportamento motor complexo ocorra e os gânglios da base são ativados em conjunto com giro frontal inferior, córtex sensorial, corpo caloso e tálamo. Os autores dessa proposta especulam que na deglutição este módulo possa servir para integrar informações sensoriais sobre o bolo alimentar (propriedades do bolo, viscosidade, dentre outros) com a representação interna dos movimentos da deglutição (96).

Os componentes faríngeos da deglutição dependem mais de redes subcorticais para que sua função ocorra adequadamente (46), e, especificamente a elevação laríngea, um dos mecanismos responsáveis pelo adequado fechamento do vestíbulo laríngeo, é controlado pelo tronco cerebral e o putâmen (101). Em nosso estudo, o globo pálido interno e o putâmen mostraram aumento de conectividade com algumas regiões corticais que já foram descritas como ativas durante a deglutição, como o giro cingulado e o giro pré-central e pós-central (45,46), sendo importante o desenvolvimento de pesquisas futuras nessas regiões corticais para verificar a melhora da disfagia em pacientes com DP.

É crucial ressaltar o impacto que o aumento no número de pacientes com doença de Parkinson terá sobre os sistemas de saúde pública, especialmente devido ao envelhecimento da população. Por essa razão, é fundamental planejar e implementar ações de saúde pública voltadas para os idosos, particularmente aqueles com doenças neurológicas. No caso da DP, é essencial realizar um diagnóstico precoce dos problemas de deglutição para evitar complicações futuras que afetam não apenas a qualidade de vida do paciente, mas também aumentam os custos com saúde. Além disso, é importante incentivar pesquisas

que investiguem estratégias de reabilitação da disfagia nesses pacientes, visando proporcionar resultados mais eficazes e baseados em evidências na prática clínica, beneficiando assim o bem-estar e a qualidade de vida dos pacientes.

Nosso estudo apresenta algumas limitações: (1) o número amostral de pacientes com DP foi pequeno, principalmente quando levamos em consideração a prevalência de disfagia em pacientes com DP; (2) a limitação em realizar exames de ressonância magnética funcional em atividade com pacientes com DP, por conta da dificuldade de manter a cabeça sem movimento. Utilizamos em nossa análise um protocolo clínico de videofluoroscopia e futuros estudos podem utilizar de medidas temporais da VFD para uma análise mais aprofundada das relações com o controle sensoriomotor na DP.

Em conclusão, esse estudo trouxe importante conhecimento de regiões cerebrais com aumento de conectividade em pacientes com DP disfágicos em estágios de leve a moderado da doença, podendo indicar potenciais alvos de tratamento de neuromodulação. Por meio da análise das imagens funcionais de RM com metodologia baseada em sementes, identificamos regiões do córtex cerebral com conectividade aumentada em relação à região estriatal. Pesquisas futuras em reabilitação com foco nas regiões identificadas nesse estudo podem trazer mais informações sobre a melhora da deglutição em pacientes com doença de Parkinson.

7. CONCLUSÃO

Com base nos achados desta tese foi possível observar redução nas medidas de pressão máxima posterior, resistência isotônica, resistência isométrica anterior e posterior e pressão posterior de língua durante a deglutição nos pacientes com DP (Estudo I). Os pacientes com DP apresentaram piora nos escores totais da fase faríngea e em alguns eventos fisiológicos de fase faríngea, como o fechamento do vestibulo laríngeo, a onda faríngea, a retração de base de língua e o resíduo faríngeo. Os pacientes com DP com fechamento incompleto do vestibulo laríngeo apresentaram redução na resistência isométrica anterior da língua, revelando o potencial impacto da redução da pressão da língua na biomecânica da deglutição em pacientes com DP.

Além disso foram verificadas diferentes áreas com conectividade aumentada em pacientes com DP. Esses pacientes apresentaram conectividade aumentada entre o globo pálido interno direito e o precuneus direito e esquerdo, o giro cingulado médio direito e esquerdo, o giro cingulado posterior direito e esquerdo, o lobo parietal superior direito e esquerdo, o giro supramarginal esquerdo e o cuneus esquerdo. Na presença de piora do escore oral em pacientes com DP, houve conectividade aumentada entre o globo pálido interno direito e o giro supramarginal. Já, a piora do escore faríngeo revelou conectividade aumentada entre o globo pálido direito e o giro cingulado médio direito e esquerdo e o giro cingulado posterior direito e esquerdo e entre o putâmen anterior esquerdo e os giros pós-central esquerdo e pré-central esquerdo. Pacientes com fechamento incompleto do vestibulo laríngeo apresentaram conectividade aumentada entre globo pálido interno direito e giro cingulado médio direito e esquerdo e giro cingulado posterior direito e esquerdo e entre o estriado ventral e a ínsula posterior esquerda. A metodologia de análise de conectividade funcional em estado de repouso selecionada nesse estudo trouxe informações sobre as áreas cerebrais subcorticais e corticais que estão com a conectividade aumentada na DP, podendo contribuir para estudos futuros a respeito de potenciais alvos de tratamento nesses pacientes.

Ambos os estudos nos trazem relevantes informações sobre potenciais alvos de tratamento da deglutição na doença de Parkinson. Medidas de pressão de língua podem ser utilizadas rotineiramente nos pacientes como indicadores

de piora da deglutição e possíveis alvos de tratamento de estimulação cerebral surgem com necessidade de futuras pesquisas sobre sua aplicabilidade e funcionalidade nesses pacientes.

8. REFERÊNCIAS

1. Ageing and Health. WHO - World Health Organization. October 2022. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>.
2. Dorsey ER, Elbaz A, Nichols E, Abbasi N, Abd-Allah F, Abdelalim A, et al. Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2018 Nov;17(11):939–53.
3. Armstrong MJ, Okun MS. Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease. *JAMA*. 2020 Feb 11;323(6):548.
4. Dorsey ER, Sherer T, Okun MS, Bloem BR. The Emerging Evidence of the Parkinson Pandemic. *J Parkinsons Dis*. 2018 Dec 18;8(s1):S3–8.
5. da Costa FP, Casseb RF, de Lima DP, Ponsoni A, Guimarães RP, Mourão LF. Isometric tongue endurance and incomplete laryngeal vestibule closure in Parkinson's disease. *J Oral Rehabil*. 2023 Dec 21;50(12):1401–8.
6. Cosentino G, Todisco M, Giudice C, Tassorelli C, Alfonsi E. Assessment and treatment of neurogenic dysphagia in stroke and Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol*. 2022 Dec;35(6):741–52.
7. Rizzo G, Copetti M, Arcuti S, Martino D, Fontana A, Logroscino G. Accuracy of clinical diagnosis of Parkinson disease. *Neurology*. 2016 Feb 9;86(6):566–76.
8. Zaidel A, Arkadir D, Israel Z, Bergman H. Akineto-rigid vs. tremor syndromes in Parkinsonism. *Curr Opin Neurol*. 2009 Aug;22(4):387–93.
9. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008 Apr 1;79(4):368–76.
10. D'Amelio M, Ragonese P, Morgante L, Reggio A, Callari G, Salemi G, et al. Long-term survival of Parkinson's disease. *J Neurol*. 2006 Jan 18;253(1):33–7.
11. Won JH, Byun SJ, Oh BM, Park SJ, Seo HG. Risk and mortality of aspiration pneumonia in Parkinson's disease: a nationwide database study. *Sci Rep*. 2021 Mar 23;11(1):6597.
12. Takizawa C, Gemmell E, Kenworthy J, Speyer R. A Systematic Review of the Prevalence of Oropharyngeal Dysphagia in Stroke, Parkinson's Disease, Alzheimer's Disease, Head Injury, and Pneumonia. *Dysphagia*. 2016 Jun 12;31(3):434–41.
13. Simons JA. Swallowing Dysfunctions in Parkinson's Disease. In 2017. p. 1207–38.

14. Kalf JG, de Swart BJM, Bloem BR, Munneke M. Prevalence of oropharyngeal dysphagia in Parkinson's disease: A meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012 May;18(4):311–5.
15. Coelho M, Marti MJ, Tolosa E, Ferreira JJ, Valldeoriola F, Rosa M, et al. Late-stage Parkinson's disease: the Barcelona and Lisbon cohort. *J Neurol*. 2010 Sep 22;257(9):1524–32.
16. Suttrup I, Warnecke T. Dysphagia in Parkinson's Disease. *Dysphagia*. 2016 Feb 21;31(1):24–32.
17. Pfeiffer RF. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2011 Jan;17(1):10–5.
18. Fuh J. Swallowing difficulty in Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg*. 1997 May;99(2):106–12.
19. Potulska A, Friedman A, Królicki L, Spychala A. Swallowing disorders in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2003 Aug;9(6):349–53.
20. Umemoto G, Furuya H. Management of Dysphagia in Patients with Parkinson's Disease and Related Disorders. *Internal Medicine*. 2020 Jan 1;59(1):7–14.
21. Pitts LL, Cox A, Morales S, Tiffany H. A Systematic Review and Meta-analysis of Iowa Oral Performance Instrument Measures in Persons with Parkinson's Disease Compared to Healthy Adults. *Dysphagia*. 2022 Feb 17;37(1):99–115.
22. Leow LP, Beckert L, Anderson T, Huckabee ML. Changes in Chemosensitivity and Mechanosensitivity in Aging and Parkinson's Disease. *Dysphagia*. 2012 Mar 1;27(1):106–14.
23. Malandraki GA, Perlman AL, Karampinos DC, Sutton BP. Reduced somatosensory activations in swallowing with age. *Hum Brain Mapp*. 2011 May 11;32(5):730–43.
24. Todd JT, Lintzenich CR, Butler SG. Isometric and swallowing tongue strength in healthy adults. *Laryngoscope*. 2013 Oct 5;123(10):2469–73.
25. Kim HD, Choi JB, Yoo SJ, Chang MY, Lee SW, Park JS. Tongue-to-palate resistance training improves tongue strength and oropharyngeal swallowing function in subacute stroke survivors with dysphagia. *J Oral Rehabil*. 2017 Jan 15;44(1):59–64.
26. Solomon NP, Robin DA, Lushei ES. Strength, Endurance, and Stability of the Tongue and Hand in Parkinson Disease. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*. 2000 Feb;43(1):256–67.
27. Fukuoka T, Ono T, Hori K, Wada Y, Uchiyama Y, Kasama S, et al. Tongue Pressure Measurement and Videofluoroscopic Study of Swallowing in Patients with Parkinson's Disease. *Dysphagia*. 2019 Feb 8;34(1):80–8.

28. Minagi Y, Ono T, Hori K, Fujiwara S, Tokuda Y, Murakami K, et al. Relationships between dysphagia and tongue pressure during swallowing in Parkinson's disease patients. *J Oral Rehabil*. 2018 Jun 6;45(6):459–66.
29. O'Day C, Frank E, Montgomery A, Nichols M, McDade H. Repeated tongue and hand strength measurements in normal adults and individuals with Parkinson's disease. *Int J Orofacial Myology*. 2005 Nov;31:15–25.
30. Pitts LL, Morales S, Stierwalt JAG. Lingual Pressure as a Clinical Indicator of Swallowing Function in Parkinson's Disease. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*. 2018 Feb 15;61(2):257–65.
31. McAuliffe MJ, Ward EC, Murdoch BE, Farrell AM. A Nonspeech Investigation of Tongue Function in Parkinson's Disease. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2005 May 1;60(5):667–74.
32. Solomon NP, Robin DA. Perceptions of effort during handgrip and tongue elevation in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2005 Sep;11(6):353–61.
33. Solomon NP, Robin DA, Luschei ES. Strength, Endurance, and Stability of the Tongue and Hand in Parkinson Disease. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*. 2000 Feb;43(1):256–67.
34. Vose A, Humbert I. "Hidden in Plain Sight": A Descriptive Review of Laryngeal Vestibule Closure. *Dysphagia*. 2019 Jun 30;34(3):281–9.
35. Lazarus C. Tongue Strength and Exercise in Healthy Individuals and in Head and Neck Cancer Patients. *Semin Speech Lang*. 2006 Nov;27(4):260–7.
36. Nascimento W, Arreola V, Sanz P, Necati E, Bolivar-Prados M, Michou E, et al. Pathophysiology of Swallowing Dysfunction in Parkinson Disease and Lack of Dopaminergic Impact on the Swallow Function and on the Effect of Thickening Agents. *Brain Sci*. 2020 Sep 4;10(9):609.
37. Steele CM, Cichero JAY. Physiological Factors Related to Aspiration Risk: A Systematic Review. *Dysphagia*. 2014 Jun 23;29(3):295–304.
38. Sevitz JS, Perry SE, Borders JC, Dakin AE, Curtis JA, Troche MS. The Relationship Between Lingual Strength and Functional Swallowing Outcomes in Parkinson's Disease. *Dysphagia*. 2023 Aug 7;38(4):1169–83.
39. Clark HM. Specificity of Training in the Lingual Musculature. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*. 2012 Apr;55(2):657–67.
40. Braak H, Tredici K Del, Rüb U, de Vos RAI, Jansen Steur ENH, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. 2003 Mar;24(2):197–211.

41. de Schipper LJ, Hafkemeijer A, van der Grond J, Marinus J, Henselmans JML, van Hilten JJ. Altered Whole-Brain and Network-Based Functional Connectivity in Parkinson's Disease. *Front Neurol*. 2018 Jun 6;9.
42. Malandraki GA, Johnson S, Robbins J. Functional MRI of swallowing: From neurophysiology to neuroplasticity. *Head Neck*. 2011 Oct 7;33(S1).
43. Humbert IA, Fitzgerald ME, McLaren DG, Johnson S, Porcaro E, Kosmatka K, et al. Neurophysiology of swallowing: Effects of age and bolus type. *Neuroimage*. 2009 Feb;44(3):982–91.
44. Martin R, Barr A, MacIntosh B, Smith R, Stevens T, Taves D, et al. Cerebral cortical processing of swallowing in older adults. *Exp Brain Res*. 2006 Nov 20;176(1):12–22.
45. Huang H, Yan J, Lin Y, Lin J, Hu H, Wei L, et al. Brain functional activity of swallowing: A meta-analysis of functional magnetic resonance imaging. *J Oral Rehabil*. 2023 Feb;50(2):165–75.
46. Malandraki GA, Sutton BP, Perlman AL, Karampinos DC, Conway C. Neural activation of swallowing and swallowing-related tasks in healthy young adults: An attempt to separate the components of deglutition. *Hum Brain Mapp*. 2009 Oct 26;30(10):3209–26.
47. Gao J, Guan X, Cen Z, Chen Y, Ding X, Lou Y, et al. Alteration of Brain Functional Connectivity in Parkinson's Disease Patients with Dysphagia. *Dysphagia*. 2019 Aug 29;34(4):600–7.
48. Guimarães RP, Arci Santos MC, Dagher A, Campos LS, Azevedo P, Piovesana LG, et al. Pattern of Reduced Functional Connectivity and Structural Abnormalities in Parkinson's Disease: An Exploratory Study. *Front Neurol*. 2017 Jan 13;7.
49. Suntrup S, Teismann I, Bejer J, Suttrup I, Winkels M, Mehler D, et al. Evidence for adaptive cortical changes in swallowing in Parkinson's disease. *Brain*. 2013 Mar;136(3):726–38.
50. Hou Y, Luo C, Yang J, Song W, Ou R, Liu W, et al. A resting-state fMRI study on early-stage drug-naïve Parkinson's disease patients with drooling. *Neurosci Lett*. 2016 Nov;634:119–25.
51. Tessitore A, Cirillo M, De Micco R. Functional Connectivity Signatures of Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis*. 2019 Oct 11;9(4):637–52.
52. Huang PL, Wang SJ, Sun RF, Zhu ZM, Li XL, Li WS, et al. Increased activation of the caudate nucleus and parahippocampal gyrus in Parkinson's disease patients with dysphagia after repetitive transcranial magnetic stimulation: a case-control study. *Neural Regen Res*. 2022;17(5):1051.

53. Kim JH, Jeon J, Lee Y, Kim SM, Cheon M, Kim JY. Striatal Dopaminergic Loss and Dysphagia in Parkinson Disease. *Clin Nucl Med*. 2023 Feb;48(2):143–9.
54. Bonzano L, Bortoletto M, Zazio A, Iester C, Stango A, Gasparotti R, et al. The hand motor hotspot for seed-based functional connectivity of hand motor networks at rest. *Front Neurosci*. 2022;16:896746.
55. Macedo Montaña MBM, Ramos LR. Validade da versão em português da Clinical Dementia Rating. *Rev Saude Publica*. 2005 Dec;39(6):912–7.
56. Daniel SE, Lees AJ. Parkinson's Disease Society Brain Bank, London: overview and research. *J Neural Transm Suppl*. 1993;39:165–72.
57. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S, Martinez-Martin P, et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale presentation and clinimetric testing results. *Movement Disorders*. 2008 Nov 15;23(15):2129–70.
58. Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT, Counsell C, et al. *Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: Status and recommendations The Movement Disorder Society Task Force on rating scales for Parkinson's disease*. *Movement Disorders*. 2004 Sep 30;19(9):1020–8.
59. Marinus J, Visser M, Verwey NA, Verhey FRJ, Middelkoop HAM, Stiggelbout AM, et al. Assessment of cognition in Parkinson's disease. *Neurology*. 2003 Nov 11;61(9):1222–8.
60. Carod-Artal FJ, Martínez-Martin P, Kummer W, da Silveira Ribeiro L. Psychometric attributes of the SCOPA-COG Brazilian version. *Movement Disorders*. 2008 Jan 25;23(1):81–7.
61. Hughes CP, Berg L, Danziger W, Coben LA, Martin RL. A New Clinical Scale for the Staging of Dementia. *British Journal of Psychiatry*. 1982 Jun 29;140(6):566–72.
62. Morris JC. The Clinical Dementia Rating (CDR). *Neurology*. 1993 Nov;43(11):2412.
63. Gonçalves MIR, Remaili CB, Behlau M. Cross-cultural adaptation of the Brazilian version of the Eating Assessment Tool - EAT-10. *Codas*. 2013 Dec 16;25(6):601–4.
64. Ayres A, Ghisi M, Rieder CR de M, Manor Y, Olchik MR. Tradução e adaptação cultural do swallowing disturbance questionnaire para o português-brasileiro. *Revista CEFAC*. 2016 Aug;18(4):828–34.
65. Martin-Harris B, Brodsky MB, Michel Y, Castell DO, Schleicher M, Sandidge J, et al. MBS Measurement Tool for Swallow Impairment—

- MBSImp: Establishing a Standard. *Dysphagia*. 2008 Dec 15;23(4):392–405.
66. Martin-Harris B, McFarland D, Hill EG, Strange CB, Focht KL, Wan Z, et al. Respiratory-Swallow Training in Patients With Head and Neck Cancer. *Arch Phys Med Rehabil*. 2015 May;96(5):885–93.
 67. Rosenbek JC, Robbins JA, Roecker EB, Coyle JL, Wood JL. A penetration-aspiration scale. *Dysphagia*. 1996;11(2):93–8.
 68. O’Neil KH, Purdy M, Falk J, Gallo L. The Dysphagia Outcome and Severity Scale. *Dysphagia*. 1999 May;14(3):139–45.
 69. Potter NL, Bajwa A, Wilson EH, VanDam M. Developmental Changes in Tongue Strength, Swallow Pressures, and Tongue Endurance. *Dysphagia*. 2021 Oct 10;36(5):854–63.
 70. Adams V, Mathisen B, Baines S, Lazarus C, Callister R. Reliability of Measurements of Tongue and Hand Strength and Endurance Using the Iowa Oral Performance Instrument with Healthy Adults. *Dysphagia*. 2014 Feb 18;29(1):83–95.
 71. Gingrich LL, Stierwalt JAG, Hageman CF, LaPointe LL. Lingual Propulsive Pressures Across Consistencies Generated by the Anteromedian and Posteromedian Tongue by Healthy Young Adults. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*. 2012 Jun;55(3):960–72.
 72. Robbins J, Humpal NS, Banaszynski K, Hind J, Rogus-Pulia N. Age-Related Differences in Pressures Generated During Isometric Presses and Swallows by Healthy Adults. *Dysphagia*. 2016 Feb 2;31(1):90–6.
 73. Robbins J, Kays SA, Gangnon RE, Hind JA, Hewitt AL, Gentry LR, et al. The Effects of Lingual Exercise in Stroke Patients With Dysphagia. *Arch Phys Med Rehabil*. 2007 Feb;88(2):150–8.
 74. de Campos BM, Casseb RF, Cendes F. UF2C — User-Friendly Functional Connectivity: A neuroimaging toolbox for fMRI processing and analyses. *SoftwareX*. 2020 Jan;11:100434.
 75. Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ, Poline J -P., Frith CD, Frackowiak RSJ. Statistical parametric maps in functional imaging: A general linear approach. *Hum Brain Mapp*. 1994 Jan 13;2(4):189–210.
 76. Tziortzi AC, Haber SN, Searle GE, Tsoumpas C, Long CJ, Shotbolt P, et al. Connectivity-Based Functional Analysis of Dopamine Release in the Striatum Using Diffusion-Weighted MRI and Positron Emission Tomography. *Cerebral Cortex*. 2014 May;24(5):1165–77.
 77. Behrens TEJ, Johansen-Berg H, Woolrich MW, Smith SM, Wheeler-Kingshott CAM, Boulby PA, et al. Non-invasive mapping of connections

- between human thalamus and cortex using diffusion imaging. *Nat Neurosci*. 2003 Jul 15;6(7):750–7.
78. Pauli WM, Nili AN, Tyszka JM. A high-resolution probabilistic in vivo atlas of human subcortical brain nuclei. *Sci Data*. 2018 Apr 17;5(1):180063.
 79. Benjamini Y, Drai D, Elmer G, Kafkafi N, Golani I. Controlling the false discovery rate in behavior genetics research. *Behavioural Brain Research*. 2001 Nov;125(1–2):279–84.
 80. Cosentino G, Avenali M, Schindler A, Pizzorni N, Montomoli C, Abbruzzese G, et al. A multinational consensus on dysphagia in Parkinson's disease: screening, diagnosis and prognostic value. *J Neurol*. 2022 Mar 21;269(3):1335–52.
 81. Solomon N, Lorell DM, Robin D, Rodnitzky R, Luschei ES. Tongue strength and endurance in mild to moderate Parkinson's disease. *J Med Speech Lang Pathol*. 1995 Jan 1;3:15–26.
 82. Matsuo K, Palmer JB. Anatomy and Physiology of Feeding and Swallowing: Normal and Abnormal. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2008 Nov;19(4):691–707.
 83. Sasegbon A, Hamdy S. The anatomy and physiology of normal and abnormal swallowing in oropharyngeal dysphagia. *Neurogastroenterology & Motility*. 2017 Nov 25;29(11).
 84. Namasivayam-MacDonald AM, Morrison JM, Steele CM, Keller H. How Swallow Pressures and Dysphagia Affect Malnutrition and Mealtime Outcomes in Long-Term Care. *Dysphagia*. 2017 Dec 21;32(6):785–96.
 85. Logemann JA, Kahrilas PJ, Cheng J, Pauloski BR, Gibbons PJ, Rademaker AW, et al. Closure mechanisms of laryngeal vestibule during swallow. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 1992 Feb 1;262(2):G338–44.
 86. Pitts LL, Kanadet RM, Hamilton VK, Crimmins SK, Cherney LR. Lingual Pressure Dysfunction Contributes to Reduced Swallowing-Related Quality of Life in Parkinson's Disease. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*. 2019 Aug 15;62(8):2671–9.
 87. Logemann JA. Swallowing disorders. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2007 Aug;21(4):563–73.
 88. Solomon N. What Is Orofacial Fatigue and How Does It Affect Function for Swallowing and Speech? *Semin Speech Lang*. 2006 Nov;27(4):268–82.
 89. Butler SG, Stuart A, Leng X, Wilhelm E, Rees C, Williamson J, et al. The Relationship of Aspiration Status With Tongue and Handgrip Strength in Healthy Older Adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2011 Apr 1;66A(4):452–8.

90. Leopold NA, Kagel MC. Prepharyngeal dysphagia in Parkinson's disease. *Dysphagia*. 1996;11(1):14–22.
91. Umemoto G, Tsuboi Y, Kitashima A, Furuya H, Kikuta T. Impaired Food Transportation in Parkinson's Disease Related to Lingual Bradykinesia. *Dysphagia*. 2011 Sep 29;26(3):250–5.
92. Agosta F, Gatti R, Sarasso E, Volonté MA, Canu E, Meani A, et al. Brain plasticity in Parkinson's disease with freezing of gait induced by action observation training. *J Neurol*. 2017 Jan 24;264(1):88–101.
93. Simonyan K, Saad ZS, Loucks TMJ, Poletto CJ, Ludlow CL. Functional neuroanatomy of human voluntary cough and sniff production. *Neuroimage*. 2007 Aug;37(2):401–9.
94. Mosier KM, Liu WC, Maldjian JA, Shah R, Modi B. Lateralization of cortical function in swallowing: a functional MR imaging study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1999 Sep;20(8):1520–6.
95. Hamdy S, Mikulis DJ, Crawley A, Xue S, Lau H, Henry S, et al. Cortical activation during human volitional swallowing: an event-related fMRI study. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 1999 Jul 1;277(1):G219–25.
96. Mosier K, Bereznaya I. Parallel cortical networks for volitional control of swallowing in humans. *Exp Brain Res*. 2001 Oct 1;140(3):280–9.
97. Martin RE, MacIntosh BJ, Smith RC, Barr AM, Stevens TK, Gati JS, et al. Cerebral Areas Processing Swallowing and Tongue Movement Are Overlapping but Distinct: A Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *J Neurophysiol*. 2004 Oct;92(4):2428–43.
98. Lanciego JL, Luquin N, Obeso JA. Functional neuroanatomy of the basal ganglia. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012 Dec 1;2(12):a009621.
99. Fazl A, Fleisher J. Anatomy, Physiology, and Clinical Syndromes of the Basal Ganglia: A Brief Review. *Semin Pediatr Neurol*. 2018 Apr;25:2–9.
100. Hariz M, Blomstedt P. Deep brain stimulation for Parkinson's disease. *J Intern Med*. 2022 Nov 13;292(5):764–78.
101. Zhang Z, Yan L, Xing X, Zhu L, Wu H, Xu S, et al. Brain Activation Site of Laryngeal Elevation During Swallowing: An fMRI Study. *Dysphagia*. 2023 Feb 27;38(1):268–77.
102. Baraçal-Prado ACC, Lima DP de, Mourão LF, Crespo AN, Martin-Harris B, Davidson K, et al. Tradução para o português brasileiro e adaptação cultural da Definição de Pontuações de Componentes (Component Scores Definition) pertencentes ao Modified Barium Swallow Impairment Profile – MBSImP^(TM). *Codas*. 2021;33(6).

9. APÊNDICE

Apêndice 1 – Panfleto de divulgação da pesquisa

A Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP está recrutando pessoas com **doença de Parkinson e pessoas sem problemas de saúde acima de 55 anos** para fazer parte de uma pesquisa e realizar uma avaliação completa sem custo



Para fazer parte é preciso:



- ✓ Não ter histórico de AVC, traumas ou cirurgias em região de cabeça e pescoço;
- ✓ Não ter realizado quimioterapia ou radioterapia;
- ✓ Não ter feito cirurgia no estômago ou ter alguma doença gástrica em tratamento;
- ✓ Não portar marcapasso ou placas metálicas no corpo;
- ✓ Comparecer à UNICAMP para as avaliações (ressonância magnética funcional e exame da deglutição).

Interessados entrar em contato:
adriponsoni@gmail.com ou flaviapdacosta@yahoo.com.br
telefone: (19) 98610-0609 ou (19) 99690-1783

10. ANEXOS

Anexo 1 – Aceite do Comitê de Ética em Pesquisa da UNICAMP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Conectividade funcional em estado de repouso das áreas da deglutição na doença de Parkinson e em idosos neurologicamente sadios

Pesquisador: Lucia Figueiredo Mourao

Área Temática:

Versão: 5

CAAE: 91231518.3.0000.5404

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas da UNICAMP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.451.053

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_138671_1_E2.pdf	02/07/2019 07:04:43		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_detalhado_modificado_26_06_2019.docx	02/07/2019 06:56:08	ALINE LUSTOSA PINTO DE OLIVEIRA	Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	EMENDA_CEP_26_06_2019.docx	02/07/2019 06:54:54	ALINE LUSTOSA PINTO DE OLIVEIRA	Aceito
Parecer Anterior	PB_PARECER_ACEITACAO_CEP_3412499_E1.pdf	02/07/2019 06:54:18	ALINE LUSTOSA PINTO DE OLIVEIRA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE26_06_2019.docx	02/07/2019 06:53:29	ALINE LUSTOSA PINTO DE OLIVEIRA	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto_parkinson.pdf	09/05/2018 15:20:23	ALINE LUSTOSA PINTO DE OLIVEIRA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CAMPINAS, 11 de Julho de 2019

Assinado por:
Renata Maria dos Santos Celeghini
 (Coordenador(a))

Anexo 2 – Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Título da Pesquisa: Conectividade funcional em estado de repouso das áreas da deglutição na doença de Parkinson e em idosos neurologicamente saudáveis

Pesquisadoras Responsáveis: Profa Dra Lucia Figueiredo Mourão, Adriana Ponsoni, Aline Oliveira e Flávia Christianini

Você está sendo convidado(a) como voluntário(a) a participar desta pesquisa. Este documento, tem como objetivo garantir seus direitos como participante. Ele é elaborado em duas cópias, uma que deverá ficar com você e outra com o pesquisador.

Por favor, leia com atenção e calma, aproveitando para esclarecer suas dúvidas. Se houverem perguntas antes ou mesmo depois de assiná-lo, você poderá perguntar para o pesquisador. Se preferir, pode levar este Termo para casa e consultar seus familiares ou outras pessoas antes de decidir participar. Não haverá nenhum tipo de prejuízo se você não aceitar participar ou desistir de participar da pesquisa em qualquer momento.

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: Os motivos que nos levam a estudar o ato de engolir (conhecido como deglutição) nos idosos sem doenças neurológicas e pessoas com a Doença de Parkinson são: as modificações no ato de engolir durante o envelhecimento, a frequência de engasgos nessa população e a falta de estudos que analisem essa dificuldade. O objetivo é estudar o ato de engolir dessas pessoas, usando os dados coletados durante a avaliação da deglutição (aplicação de questionário e exame de videofluoroscopia da deglutição) e também informações disponíveis no prontuário do Hospital das Clínicas da Unicamp (escalas neurológicas e resultado do exame de Ressonância Magnética Funcional).

PROCEDIMENTOS: Participando do estudo você está sendo convidado a realizar uma avaliação na qual serão feitas algumas perguntas a respeito de sua saúde geral e também sobre o ato de engolir. Essa avaliação não será gravada e neste momento serão oferecidos alguns alimentos, como bolacha, água e água engrossada com espessante alimentar.

Em seguida será realizado um exame em uma cabine de raio X, chamado Videofluoroscopia da deglutição, feito por médico radiologista e a pesquisadora. Nesse exame, você irá engolir bolacha, espessante alimentar e água dissolvida em contraste de bário. Esse exame será gravado em áudio e vídeo em formato digital, para que seja analisado pela pesquisadora. Os arquivos serão armazenados com identificação apenas de suas iniciais e número de registro do Hospital das Clínicas, em serviço privado online.

Os procedimentos serão realizados em dois dias. Por isso, será necessário deslocar-se duas vezes para a Unicamp. Os dados coletados serão incluídos no grupo de participantes idosos sem doenças neurológicas ou participantes com Doença de Parkinson.

DESCONFORTOS E RISCOS: Você não deve participar desse estudo se apresentar: próteses metálicas, marca-passo cardíaco, terapia de estimulação cerebral profunda (DBS), claustrofobia severa, cliques metálicos intracranianos para aneurisma; histórico de cirurgias gástricas ou em região de cabeça e pescoço; história prévia ou atual de câncer, acidentes ou outros traumatismos em região de cabeça e pescoço; tatuagem na região da cabeça e pescoço, internação recente (há menos de 2 semanas); dependência prévia

ou atual de substâncias psicoativas (drogas e álcool); exposição crônica a substâncias Neurotóxicas (tratamentos de quimioterapia ou radioterapia, pesticidas ou solventes industriais), uso de traqueostomia ou via alternativa de alimentação; história prévia de alergia alimentar; história prévia de alergia ao reagente utilizado (sulfato de bário).

A realização dos procedimentos pode trazer possíveis desconfortos e riscos, como incomodo intestinal (prisão de ventre) e exposição a radiação. Antes da realização dos procedimentos você será informado sobre esses possíveis desconfortos e os cuidados necessários após o exame (não ingerir bebidas gaseificadas ou alcólicas durante dois dias e tomar bastante água). Caso seja necessário, os procedimentos poderão ser interrompidos a qualquer momento caso você peça, mesmo durante o exame. Para reduzir os riscos, o exame de videofluoroscopia terá duração máxima de 5 minutos, conforme indicado pela literatura.

Sobre a ressonância magnética funcional pode haver incomodo em ficar confinado e deitado no aparelho durante o exame, porém ele será diminuído pelo tempo curto do exame.

BENEFÍCIOS: A sua participação na pesquisa tem como benefícios a avaliação do ato de engolir, os fonoaudiólogos realizarão orientações que podem auxiliar na alimentação e reduzir possíveis riscos relacionados a dificuldade em engolir, como engasgos e passagem de alimentos para o pulmão. Além disso, a participação permitirá compreender melhor o ato de engolir de idosos sem doenças neurológicas e pessoas com Doença de Parkinson.

FORMA DE ACOMPANHAMENTO E ASSISTÊNCIA: Os participantes que apresentarem dificuldades para se alimentar serão orientados e encaminhados para acompanhamento periódico no Ambulatório de Disfagia, do Hospital das Clínicas da Unicamp, mesmo após o encerramento ou interrupção da pesquisa. Caso haja necessidade, poderá haver encaminhamento ao fonoaudiólogo, médicos, nutricionistas, fisioterapeutas ou psicólogos de outros serviços.

GARANTIA DE ESCLARECIMENTO, LIBERDADE DE RECUSA E GARANTIA DE SIGILO: Você será orientado(a) sobre a pesquisa sempre que desejar. Você é livre para recusar-se a participar ou interromper sua participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e em caso de recusa ou desistência em participar, você não irá sofrer nenhuma penalidade.

Você não será identificado em nenhum momento durante ou após a pesquisa, sua identidade será mantida em sigilo. Após a avaliação e análise do exame de videofluoroscopia será feito um relatório que será incluído no seu prontuário do Hospital das Clínicas da Unicamp.

CUSTOS DA PARTICIPAÇÃO, RESSARCIMENTO E INDENIZAÇÃO POR EVENTUAIS DANOS: A sua participação na pesquisa não irá exigir nenhum gasto adicional, pois o exame de ressonância magnética será realizado quando já houver consulta ambulatorial agendada na Unicamp. Portanto, nesse caso, não haverá nenhuma forma de reembolso e nenhum tipo de ressarcimento. Se houver despesas de transporte devido a participação da pesquisa, no momento em que necessitar vir para realizar a videofluoroscopia da deglutição, estas serão de responsabilidade da pesquisadora. Neste caso, o ressarcimento será feito em dinheiro, no dia do seu comparecimento e irá corresponder apenas as despesas de deslocamento relacionados à participação exclusiva na pesquisa e que você não teria se não participasse. Este item não se aplica aos custos que você já tem na rotina do atendimento ambulatorial no hospital. Você terá a garantia ao direito a indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa.

CONTATO: Em caso de dúvidas sobre a pesquisa, você poderá entrar em contato com as pesquisadoras Lucia Figueiredo Mourão por meio dos telefones: (19) 998896950/(19) 35218800 ou email: luciafigueiredomourao@gmail.com; Adriana Ponsoni por meio do telefone (11) 96557-5327 ou email: adriponsoni@gmail.com; Aline Oliveira por meio do telefone (19) 98876-4040 ou email: lineglp@gmail.com; Flávia Christianini, por meio do telefone (19) 99690-1783 ou email flaviapdacosta@yahoo.com.br. Em caso de denúncias ou reclamações sobre sua participação e sobre questões éticas do estudo, você poderá entrar em contato com a secretária do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Unicamp das 8:30hs às 11:30hs e das 13:00hs as 17:00hs na Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126; CEP: 13083-887 Campinas – SP; telefone (19) 3521-8936 ou (19) 3521-7187; e-mail cep@fcm.unicamp.br.

O COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA (CEP): o papel do CEP é avaliar e acompanhar os aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos. A Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) tem por objetivo desenvolver a regulamentação sobre a proteção dos seres humanos envolvidos nas pesquisas. Desempenha um papel coordenador da rede de Comitês de Ética em Pesquisa (CEPs) das instituições, além de assumir a função de órgão consultor na área de ética em pesquisas.

CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO: Após ter recebido esclarecimentos sobre a natureza da pesquisa, seus objetivos, métodos, benefícios previstos, potenciais riscos e o incômodo que este possa acarretar, aceito participar e declaro estar recebendo uma via original deste documento assinada pelo pesquisador e por mim, tendo todas as folhas por nós rubricadas:

Nome do(a) participante: _____

Contato telefônico: _____

E-mail (opcional): _____

_____ Data: ____/____/____

(Assinatura do participante ou nome e assinatura do seu RESPONSÁVEL LEGAL)

RESPONSABILIDADE DO PESQUISADOR: Asseguro ter cumprido as exigências da resolução 466/2012 CNS/MS e complementares na elaboração do protocolo e na obtenção deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Asseguro, também, ter explicado e fornecido uma via deste documento ao participante. Informo que o estudo foi aprovado pelo CEP perante o qual o projeto foi apresentado. Comprometo-me a utilizar o material e os dados obtidos nesta pesquisa exclusivamente para as finalidades previstas neste documento ou conforme o consentimento dado pelo participante.

_____ Data: ____/____/____

(Assinatura do pesquisador)

Anexo 3 - UPDRS - *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (57)

UPDRS

UPDRS: **SUBESCALA I Estado Mental , Comportamento . Humor**

1 - Comprometimento Intelectual

0 =Nenhum

1=Leve: Esquecimento, com lembrança parcial dos eventos; sem outras dificuldades

2=Perda moderada da memória, com desorientação e dificuldade moderada para resolver problemas complexos. Leve dificuldade para realizar funções domésticas, com necessidade de auxílio ocasional.

3 = Perda acentuada da memória, com desorientação temporo-espacial. Comprometimento sério para resolver problemas

4 = Perda acentuada da memória, só conservando a auto-orientação. Incapaz de julgar e de resolver problemas. Requer muita ajuda com seus cuidados pessoais, não podendo ser deixado sozinho.

2 - Distúrbios do pensamento

0 =Nenhum

1 =Sonhos vívidos

2 =Alucinações “benignas”, estando a crítica preservada

3= Alucinações ou delírios raros a freqüentes, sem crítica, podendo interferir com as atividades diárias

4 =Alucinações, delírios ou psicose persistente, Não tem capacidade de cuidar de si próprio.

3 - Depressão

0 =Ausente

1 =Períodos de tristeza ou culpa maiores que o normal, nunca se estendendo por dias ou semanas

2 = Depressão prolongada (1 semana ou mais)

3=Depressão prolongada com sintomas neurovegetativos (insônia, anorexia, perda de peso,)

4 =Depressão prolongada com sintomas neurovegetativos e idéias suicidas

4 - Motivação e iniciativa

0 =Normal

1 =Menos assertivo que o normal; mais passivo

2 =Perda da iniciativa ou desinteresse por atividades não rotineiras

3 =Perda de iniciativa ou interesse nas atividades rotineiras

4 = Perda total da motivação

SUBESCALA II – Atividades da Vida Diária (“ON” e “OFF”)

5- Fala

0 = Normal

1=Levemente comprometida, ainda sem dificuldades de ser entendido

2=Moderadamente afetada; algumas vezes é solicitado a repetir frases

3=Intensamente afetada; freqüentemente precisa repetir o que falou

4=Fala ininteligível na maior parte do tempo

6 - Salivação

0 = Normal

1 = Leve excesso de saliva, às vezes escorre da boca à noite ao deitar

2 = Excesso moderado de saliva; pode escorrer um pouco durante o dia

- 3 = Excesso de saliva evidente, escorre da boca
- 4 = Escorrimento constante; usa lenço com frequência

7 - Deglutição

- 0 = Normal
- 1 = Raros engasgos
- 2 = Engasgos ocasionais
- 3 = Há necessidade de comida pastosa
- 4 = Necessitam sonda nasogástrica ou alimentação por gastrostomia

8- Escrita a mão

- 0 = Normal
- 1 = Discretamente pequena ou lenta
- 2 = Moderadamente pequena ou lenta; todas as palavras são legíveis
- 3 = Intensamente afetada; nem todas as palavras são legíveis
- 4 = A maioria das palavras não são legíveis

9- Cortando Alimentos e Segurando Utensílios

- 0 = Normal
- 1 = Algo lento e desajeitado; ajuda não é necessária
- 2 = Pode cortar a maioria dos alimentos, apesar e lento e desajeitado; alguma ajuda é necessária
- 3 = Os alimentos devem ser cortados por alguém; entretanto pode se alimentar sozinho
- 4 = Necessita ser alimentado

10- Vestir

- 0 = Normal
- 1 = Algo lento, mas não precisa de ajuda
- 2 = Necessita de ajuda ocasionalmente para abotoar e colocar os braços nas mangas
- 3 = Necessita de ajuda considerável, mas pode fazer coisas sozinho
- 4 = Precisa de ajuda

11- Higiene

- 0 = Normal
- 1 = Algo lento, mas não precisa de ajuda
- 2 = Precisa de ajuda no chuveiro ou no banho: muito lento nos cuidados de higiene
- 3 = Precisa de ajuda para se lavar, escovar os dentes pentear e ir ao banheiro
- 4 = Precisa de cateter de Foley ou outras ajudas mecânicas

12- Deitar e Ajustar as Roupas de Cama

- 0 = Normal
- 1 = Algo lento e desajeitado; ajuda não é necessário
- 2 = Pode deitar sozinho e ajustar os lençóis mas com grande dificuldade
- 3 = Pode iniciar, mas não consegue deitar ou ajustar os lençóis sozinho
- 4 = Necessita de ajuda

13- Queda

- 0 = Normal
- 1 = Quedas raras
- 2 = Quedas ocasionais, menos de uma vez ao dia
- 3 = Quedas em media de uma vez ao dia
- 4 = Quedas em media de mais de uma vez ao dia

14- Paradas ao andar

0= Nenhuma

1= Raras paradas ao andar; pode iniciar hesitações

2= Paradas ocasionais ao andar

3= Paradas freqüentes; quedas ocasionais devido as paradas

4= Quedas freqüentes devido às paradas

15- Andar

0= Nenhuma

1= discreta dificuldade; pode não balançar os braços ou tende a arrasta os pés

2= Dificuldade moderada, pode requerer pequena ou nenhuma ajuda

3= Intenso distúrbio ao andar; necessita de ajuda

4= Não consegue andar, mesmo com ajuda

16- Tremor

0 = Ausente

1 = Discreto ou nenhum; não incomoda o paciente

2 = Moderado; incomoda o paciente

3 = Intenso; interfere com muitas atividades

4 = Marcante; interfere com maioria das atividades

17- Queixas Sensoriais Relacionadas ao Parkinson

0 = Ausentes

1 = Ocasionalmente apresenta torpor formigamento e dor leve

2 = Freqüentemente tem torpor, formigamento e dor; sem incomodar

3 = Sensações freqüentes de dor

4 = Dores atormentantes

SUBESCALA III**18- Fala**

0 = Normal

1 = Discreta perda de expressão, dicção e/ou volume

2 = Monótono, arrastado, mas é entendido; ligeiramente prejudicado

3 = Intensamente alterado; difícil de entender

4 = Sem possibilidade de ser entendido

19- Expressão Facial

0 = Normal

1 = Leve hipomimia; pode ser normal "face de pôquer"

2 = Leve mas definitivamente ha diminuição da expressão facial

3 = Hipomimia moderada; lábios separados algum tempo

4 = Face com mascara ou fixa; intensa ou total perda da expressão facial

20= Tremor em Repouso

0 = Ausente

1 = Leve ou infreqüente

2 = Amplitude moderada e persistente, ou moderada amplitude e intermitente

3 = Amplitude moderada e presente na maioria do tempo

4 = Marcante amplitude e presente na maior parte do tempo

21- Tremor das mãos de Ação ou Postura

0 = Ausente

1 = Leve; presente em ação

2 = Amplitude moderada, presente na ação

3 = Amplitude moderada; presente na postura fixa ,bem como na ação

4 = Grande amplitude; interfere com a alimentação

22- Rigidez (avaliada nos movimentos passivos,nas grandes articulações com paciente sentado e relaxado)

0 = Ausente

1= Leve ou visível apenas quando ativada pelo espelho ou outros movimentos

2 = Leve ou moderada

3 = Intensa, mas em media a maioria dos movimentos são possíveis

4 = Intensa; maioria dos movimentos é difícil

23- Toque de dedos

0 = Normal

1 = Ligeiramente devagar e/ou redução de amplitude

2-Moderadamente afetada; limitado e cansativo, pode interromper o movimento

3 = Intensamente alterado; hesita freqüentemente em iniciar os movimentos ou pode deter os movimentos em andamento

4 = Difícilmente pode fazer o requerido

24- Movimentos com as mãos (abrir e fechar as mãos rapidamente e sucessivamente, com a maior amplitude possível, cada mão em separado)

0 = Normal

1 = Ligeiramente devagar e/ou redução da amplitude

2 = Moderadamente afetado, limitado e cansativo, pode descansar durante movimento

3 = Intensamente afetado; hesitação freqüente ao iniciar o movimento ou descansa aos movimentos seguidos

4 = Difícilmente pode fazer o requerido

25= Movimentos rápidos alternando as mãos (movimentos de supinação e pronação com as mãos, verticalmente ou horizontalmente; com a máxima amplitude possível, com as duas mãos simultaneamente.)

0 = Normal

1 = Levemente devagar e/ou redução da amplitude

2 = Moderadamente afetada; limitado e cansativo pode interromper o movimento

3=Intensamente afetado; hesita freqüentemente em iniciar os movimentos ou pode deter os movimentos em andamento

4 = Difícilmente pode fazer o requerido

26- Agilidade com as pernas (o paciente levanta a perna do chão em sucessões rápidas, levantando totalmente a perna; amplitude deve ser de 3 polegadas)

0 = Normal

1 = Levemente devagar e/ou redução da amplitude

2=Moderadamente afetada; limitado e cansativo pode interromper durante o movimento

3=Intensamente afetado; hesita freqüentemente ao iniciar o movimento ou descansa aos movimentos seguidos

4 = Difícilmente podem fazer o requerido

27- Levantando da cadeira (paciente levantará da cadeira de madeira ou aço com os braços cruzados no tórax).

0 = Normal

1 = Devagar, ou precisa de mais uma tentativa para conseguir

2 = Puxa a si próprio pelos braços da cadeira

3 = Tende a cair de costas e tem que tentar mais de uma vez para conseguir, mas consegue sem ajuda

4 = Incapacitado de conseguir sem ajuda

28- Postura

0 = Ereta normal

1 Não totalmente ereta, ligeiramente inclinada; pode ser normal para pessoa idosa

2 = Postura ligeiramente inclinada, anormal; pode tender para um lado

3 Intensamente inclinada com cifose; pode tender moderadamente para um dos lados

4 = Flexão marcante, com extrema anormalidade postura

29- Passo

0 = Normal

1 Anda devagar; pode arrastar os pés, com pequenos passos, mas sem propulsão e sem pressa

2 Anda com dificuldade, mas necessita pouca ou nenhuma ajuda; pode ter alguma pressa, passos curtos ou propulsão

3 = Alterações intensas no passo, necessita de ajuda

4 = Não consegue andar de maneira alguma, mesmo com ajuda

30-Estabilidade postural (resposta para súbito deslocamento produzido com puxão nos ombros enquanto o paciente esta ereto, com os olhos abertos e pernas ligeiramente separadas, o paciente é preparado)

0 = Normal

1 = Retropulsão, mas recupera sem ajuda

2 = Ausência de resposta postural; pode cair se não amparado pelo examinador

3 = Muito instável; tende a perder o equilíbrio espontaneamente

4 = Impossibilitado se manter de pé sem ajuda

31= Bradicinesia corporal e hipocinesia (combinação lenta, hesitante, redução do balanço diminuído dos braços, pequena amplitude e pobreza dos movimentos em geral).

0 = Nenhuma

1=Mínima lentidão, dando aos movimentos a lentidão característica; pode ser normal para algumas pessoas; amplitude pode estar reduzidas

2=Leve grau de lentidão e pobreza dos movimentos que são definidos como anormais; alternativamente alguma redução de amplitude

3 = Moderadamente lento; pobreza ou pequena amplitude dos movimentos

4 = Lentidão marcante; pobreza ou pequena amplitude dos movimentos

SUBESCALA IV Complicações do tratamento

A - Discinesias

32- Duração: Qual a proporção do dia acordado no qual as discinesias estão presentes?

0= Nenhuma

1= 1-25% do dia

2= 26-50% do dia

3= 51-75% do dia

4= 76-100% do dia

33- Quão desabilitantes são as discinesias?

(histórico: pode ser alterada no exame do consultório).

- 0 = Não desabilitantes
- 1 = Levemente desabilitantes
- 2 = Moderadamente desabilitantes
- 3 = Intensamente desabilitantes
- 4 = Completamente desabilitantes

34- Discinesias dolorosa: Quão dolorosas são as discinesias?

- 0 = Sem dor
- 1 = Levemente
- 2 = Moderadamente
- 3 = Intensamente
- 4 = Marcante

35- Presença de distonia matinal (histórico).

- 0 = Não
- 1 = Sim

B - Flutuações clínicas

36- Há algum período “off” previsível no prazo após a dose do medicamento? 0 = Não 1 = Sim

37- Há algum período “off” não previsível no prazo após a dose do medicamento? 0 = Não 1 = Sim

38- Algum período “off” aparece subitamente (ex. Dentro de poucos segundos) ? 0 = Não 1 = Sim

39- Qual a proporção dos períodos “off” quando acordado, em média ?

- 0 = Nenhuma
- 1 = 1-25% do dia
- 2 = 26-50% do dia
- 3 = 51-75% do dia
- 4 = 56-100% do dia

Anexo 4 – Escala Hoehn & Yahr (58)**Estágios Modificados de HOEHN e YAHR**

Estágio 0 = Sem sinais de doença

Estágio 1 = Doença unilateral

Estágio 1,5 = Envolvimento axial e unilateral

Estágio 2 = Doença bilateral sem alterações do balanço

Estágio 2,5 = Doença leve bilateral com recuperação nos testes

Estágio 3 = Doença leve e moderada bilateral; alguma instabilidade postural; independência física

Estágio 4 = Incapacidade grave; ainda capaz de andar e levantar sem ajuda

Estágio 5 = Cadeira de rodas a menos que ajudado

Anexo 5 - Scales for Outcomes in Parkinson's disease-cognition (SCOPA-COG) (59,60)

ESCALA COGNITIVA (SCOPA – Cog)

Estado do paciente no momento da avaliação: ON OFF

Memória e Aprendizagem

1. *Recordação verbal:*

Instrução ao paciente: “Leia em voz alta as 10 seguintes palavras que vou lhe mostrar. Tente memorizar todas que puder. Quando acabar de lê-las, eu pedirei que me diga todas as palavras que você lembrar. A ordem das palavras não é importante”.

Manteiga	
Braço	
Praia	
Carta	
Rainha	
Cabine	
Pau	
Bilhete	
Gramma	
Motor	
SOMA	

Nº de respostas corretas	PONTUAÇÃO O (marcar com círculo)
10	5
8 – 9	4
6 – 7	3
5	2
4	1
≤ 3	0

Pontuação...../ 5

2. *Dígitos inversos*

Instrução ao paciente: “Vou ler uma série de números. Quando terminar gostaria que você os repetisse em ordem inversa. Por exemplo, se digo 2-7-3, você deve dizer... (pausa) 3-7-2. Entendeu?”.

Em ordem inversa:

Pontuação...../ 2

5. Dizer os meses do ano em ordem inversa

Instrução ao paciente: “Gostaria que você dissesse os meses do ano de trás para frente, começando pelo último mês. Tente não se esquecer de nenhum”.

Dezembro – Novembro – Outubro – Setembro – Agosto – Julho – Junho – Maio – Abril
– Março – Fevereiro – Janeiro

Pontuação: 0 erros = 2; 1 erro = 1; ≥ 2 erros = 0

Pontuação...../ 2

Funções executivas**6. Punho-lado-palma**

- Nota:
1. O PUNHO com o dedo polegar para baixo
 2. O LADO com os dedos estendidos e o polegar para baixo
 3. A PALMA com os dedos estendidos.

Pontuação: 10 corretas = 3; 9 corretas = 2; 8 corretas = 1; ≤ 7 corretas = 0

Pontuação...../ 3

7. Fluência semântica

Animais.....
.....
.....
.....

Pontuação (Animais): ≥ 25 corretas = 6; 20-24 corretas = 5; 15-19 corretas = 4; 10-14 corretas = 3; 5-9 corretas = 2; 1-4 corretas = 1; 0 corretas = 0

Pontuação...../ 6

8. Dados**Situação 1: SIM = PAR; NÃO = IMPAR**

Instrução “Diga SIM quando você veja um dado com um número par, e diga NÃO quando seja ímpar.”

Situação 2: SIM = MAIOR, NÃO = MENOR

Instruções: “Preste atenção neste dado (passe a página). Diga SIM quando o número do dado apresentado for maior que o anterior e diga NÃO quando o número do dado for menor que o anterior”.

Nº do dado	Resposta correta	Pontos (0/1)
4	-	-
2	Não	
1	Não	
5	Sim	
3	Não	
2	Não	
5	Sim	
4	Não	
5	Sim	
6	Sim	
5	Não	
	SOMA:	

Pontuação: 10 corretas = 3; 9 corretas = 2; 8 corretas = 1; ≤ 7 corretas = 0

Pontuação...../ 3

Função visuoespacial

9. Composição de figuras

Instruções: "Abaixo, vou lhe mostrar uma série de padrões e uma figura completa à esquerda da página. Unindo-se dois ou três consegue-se uma figura idêntica à mostrada. Você deve decidir quais padrões unir para conseguir a figura. Faremos primeiro uns exemplos".

1. (1,4)	<input type="checkbox"/>
2. (2,3)	<input type="checkbox"/>
3. (2,5)	<input type="checkbox"/>
4. (1,3,5)	<input type="checkbox"/>
5. (2,3)	<input type="checkbox"/>

Pontuação...../ 5

MEMÓRIA - 10. Recordação tardia

Instrução: "Me diga todas as palavras que se recorde dentre as 10 que você aprendeu no princípio do teste".

Manteiga	<input type="checkbox"/>
Braço	<input type="checkbox"/>
Praia	<input type="checkbox"/>
Carta	<input type="checkbox"/>
Rainha	<input type="checkbox"/>
Cabine	<input type="checkbox"/>
Pau	<input type="checkbox"/>
Bilhete	<input type="checkbox"/>
Gramma	<input type="checkbox"/>
Motor	<input type="checkbox"/>
SOMA	<input type="checkbox"/>

Nº de respostas corretas	PONTUAÇÃO (marcar com círculo)
10	5
8 – 9	4
6 – 7	3
5	2
4	1
≤ 3	0

Anexo 6 - Clinical Dementia Rating (CDR) (55,61)

Retirado de <https://linhasdecuidado.saude.gov.br/portal/demencia/avaliacao-clinica-da-demencia/>

		Saudável CDR 0	Demência Questionável CDR 0,5	Demência Leve CDR 1	Demência Moderada CDR 2	Demência Grave CDR 3
C A T E G O R I A	Memória	Sem perda de memória, ou apenas esquecimento discreto e inconsistente	Esquecimento leve e consistente; lembrança parcial de eventos; "esquecimento benigno"	Perda de memória moderada, mais acentuada para fatos recentes; o déficit interfere com atividades do dia a dia	Perda de memória grave; apenas material muito aprendido é retido; materiais novos são rapidamente perdidos	Perda de memória grave; apenas fragmentos permanecem
	Orientação	Plenamente orientado	Plenamente orientado	Dificuldade moderada com as relações de tempo; orientado no espaço no exame, mas pode ter desorientação geográfica em outros locais	Em geral desorientado	Orientação pessoal apenas
	Julgamento e Solução de Problemas	Resolve bem problemas do dia a dia, juízo crítico é bom em relação ao desempenho passado	Leve comprometimento na solução de problemas, semelhanças e diferenças	Dificuldade moderada na solução de problemas, semelhanças e diferenças; julgamento social em geral mantido	Gravemente comprometido para solução de problemas, semelhanças e diferenças. Juízo social em geral comprometido	Incapaz de resolver problemas ou de ter qualquer juízo crítico
	Assuntos na Comunidade	Função independente no desempenho habitual de trabalho, compras, negócios, finanças e grupos sociais	Leve dificuldade nestas atividades	Incapaz de funcionar independentemente nestas atividades, embora ainda possa desempenhar algumas; pode parecer normal à avaliação superficial	Sem possibilidade de desempenho fora de casa. Parece suficientemente bem para ser levado a atividades fora de casa	Sem possibilidade de desempenho fora de casa. Parece muito doente para ser levado a atividades fora de casa
	Lar e Passatempos	Vida em casa, passatempos e interesses intelectuais mantidos	Vida em casa, passatempos e interesses intelectuais levemente afetados	Comprometimento leve mas evidente em casa; abandono das tarefas mais difíceis; passatempos e interesses mais complicados são também abandonados	Só realiza as tarefas mais simples. Interesses muito limitados e pouco mantidos	Sem qualquer atividade significativa em casa
	Cuidados Pessoais	Plenamente capaz	Plenamente capaz	Necessita assistência ocasional	Requer assistência no vestir-se e na higiene	Requer muito auxílio nos cuidados pessoais. Em geral incontinente

Anexo 7 – Eating Assessment Tool (EAT-10) (63)

Instrumento de Autoavaliação da Alimentação (EAT-10)

Data: _____ Prontuário: _____

Nome: _____

Peso: _____ Altura: _____

Fale sobre seu problema de engolir.

Liste todos os exames de deglutição que você fez (data e resultados).

O quanto essas situações são um problema para você?
Marque o melhor número para o seu caso.

	0 = não é um problema		4 = é um problema muito grande		
1. Meu problema para engolir me faz perder peso.	0	1	2	3	4
2. Meu problema para engolir não me deixa comer fora de casa.	0	1	2	3	4
3. Preciso fazer força para beber líquidos.	0	1	2	3	4
4. Preciso fazer força para engolir comida (sólidos).	0	1	2	3	4
5. Preciso fazer força para engolir remédios.	0	1	2	3	4
6. Dói para engolir.	0	1	2	3	4
7. Meu problema para engolir me tira o prazer de comer.	0	1	2	3	4
8. Fico com comida presa/entalada na garganta.	0	1	2	3	4
9. Eu tusso quando como.	0	1	2	3	4
10. Engolir me deixa estressado.	0	1	2	3	4
Total EAT-10					

Anexo 8 - Swallowing Disturbance Questionnaire (SDQ-DP) (64)

Questionário de detecção de disfagia em pacientes com Doença de Parkinson (SDQ-DP)				
0 = Nunca; 1 = Raramente (1 vez ao mês ou menos); 2 = Frequentemente (1 a 7 vezes na semana); 3 = Muito frequentemente (mais de 7 vezes na semana)				
Questões	0	1	2	3
1. Você tem alguma dificuldade em mastigar comidas sólidas como uma maçã, uma bolacha de água e sal ou uma bolacha recheada?				
2. Depois de engolir o alimento, algum resto de comida ainda fica na sua boca, bochecha, embaixo da língua ou no céu da boca?				
3. Quando você come ou bebe, o alimento ou o líquido saem pelo seu nariz?				
4. O alimento mastigado escapa para fora da sua boca?				
5. Você sente que tem muita saliva na sua boca? Você baba ou tem dificuldades em engolir sua saliva?				
6. Você tenta engolir várias vezes a comida mastigada antes que ela realmente desça pela garganta?				
7. Você tem dificuldades em engolir comida sólida? (Por exemplo, maçã e bolachas ficam presas na sua garganta?)				
8. Você tem dificuldades em engolir alimentos pastosos?				
9. Você sente como se a comida estivesse presa na sua garganta enquanto você come?				
10. Você tosse enquanto engole líquidos?				
11. Você tosse enquanto engole comida sólida?				
12. Você sente sua voz se modificar imediatamente depois de comer ou beber? Como se estivesse mais rouca ou fraca?				
13. Fora das refeições, você tem dificuldade de engolir a saliva? Você tosse ou se engasga com a sua saliva?				
14. Você apresenta dificuldade para respirar durante as refeições?				
		Sim	Não	
15. Você teve alguma infecção respiratória (pneumonia, bronquite) durante o último ano?				

Anexo 9 – Modified Barium Swallow Impairment Profile (MBSimP) (65)

- Versão para o português brasileiro (102)

ESCALA MARTIN-HARRIS PARA VIDEOFLUOROSCOPIA DA DEGLUTIÇÃO – MBSimP™©

Alteração oral

Componente 1 – Vedamento labial

Julgue em qualquer momento da deglutição.

0 = Ausência de escape labial

1 = Escape interlabial; sem progressão para o lábio anterior

2 = Escape pelo espaço interlabial ou comissura labial; sem extensão além da borda do vermelhão dos lábios

3 = Escape progredindo para o meio do queixo

4 = Escape além do meio do queixo

Componente 2 – Controle lingual do bolo alimentar

Julgue apenas na contenção do bolo líquido e antes dos movimentos produtivos da língua.

0 = Bolo contido entre a língua e o fechamento palatal

1 = Escape para a cavidade bucal lateral/assoalho de boca

2 = Escape posterior menor do que a metade do bolo

3 = Escape posterior maior do que a metade do bolo

Componente 3 – Preparação / mastigação do bolo

Julgue apenas durante a oferta de meio biscoito seco revestido com pudim.

0 = Mastigação e trituração eficientes e com duração apropriada

1 = Mastigação/trituração lenta e prolongada, com reunião completa do bolo

2 = Mastigação/trituração desorganizada, com pedaços sólidos não mastigados

3 = Mastigação/trituração mínima, com a maioria do bolo não mastigado

Componente 4 – Transporte do bolo/movimento lingual

Julgue após o primeiro movimento produtivo de língua para o transporte de bolo na cavidade oral.

0 = Movimento de língua vigoroso

1 = Movimento de língua com início tardio

2 = Movimento de língua lento

3 = Movimento de língua repetitivo ou desorganizado

4 = Movimento de língua mínimo ou ausente

Componente 5 – Resíduo oral

Julgue após a primeira deglutição ou após a última deglutição nas tarefas de deglutições sequenciais.

0 = Ausência de resíduo oral

1 = Traços de resíduos revestindo as estruturas orais

2 = Coleção de resíduos do bolo nas estruturas orais

3 = Permanência da maioria do bolo

4 = Limpeza mínima ou ausente

Local: A = Assoalho da boca B = Palato C = Língua D = Sulco lateral

Componente 6 – Início da fase faríngea da deglutição

Julgue durante o primeiro movimento vigoroso de deslocamento anterossuperior do osso hioide.

0 = Cabeça do bolo no ângulo posterior do ramo da mandíbula (primeira excursão do osso hioide)

1 = Cabeça do bolo nas valéculas

2 = Cabeça do bolo na face laríngea da epiglote

3 = Cabeça do bolo no seio piriforme

4 = Nenhum início visível em qualquer local

Alteração faríngea

Componente 7 – Elevação do palato mole

Julgue durante o deslocamento máximo do palato mole.

0 = Ausência de bolo entre o palato mole (PM)/parede faríngea (PF)

1 = Coluna com traço de contraste ou ar entre PM e PF

3 = Escape para nasofaringe

3 = Escape para a cavidade nasal

4 = Escape para a narina com ou sem saída alimentar

Componente 8 – Elevação laríngea

Julgue quando a epiglote estiver na sua posição mais horizontal.

0 = Movimento superior completo da cartilagem tireoide com completa aproximação das aritenoides ao pecíolo da epiglote

1 = Movimento superior parcial da cartilagem tireoide/aproximação parcial das aritenoides ao pecíolo da epiglote

2 = Movimento superior mínimo da cartilagem tireoide com mínima aproximação das aritenoides ao pecíolo da epiglote

3 = Ausência de movimento superior da cartilagem tireoide

Componente 9 – Excursão anterior do hioide

Julgue no auge da deglutição ou no máximo deslocamento anterior do hioide.

0 = Movimento anterior completo

1 = Movimento anterior parcial

2 = Ausência de movimento anterior

Componente 10 – Movimento epiglótico

Julgue no auge da deglutição ou no máximo deslocamento anterior do hioide.

0 = Inversão completa

1 = Inversão parcial

2 = Ausência de inversão

Componente 11 – Fechamento do vestíbulo laríngeo

Julgue no auge da deglutição ou no máximo deslocamento anterior do hioide.

0 = Completo; ausência de ar/contraste no vestíbulo laríngeo

1 = Incompleto; estreita coluna de ar/contraste no vestíbulo laríngeo

2 = Ausente; ampla coluna de ar/contraste no vestíbulo laríngeo

Componente 12 – Onda de limpeza faríngea

Julgue durante toda a duração da fase faríngea.

0 = Presente – completa

1 = Presente – diminuída

2 = Ausente

Componente 13 – Contração faríngea

Julgue na visão anteroposterior em repouso e durante o máximo movimento das estruturas.

0 = Completo

1 = Incompleto (pseudodivertículo)

2 = Abaulamento unilateral

3 = Abaulamento bilateral

Componente 14 – Abertura do segmento faringo-esofágico (SFE)

Julgue durante a máxima distensão do SFE e durante sua abertura e fechamento.

0 = Distensão/duração completas; sem obstrução do fluxo

1 = Distensão/duração parciais; obstrução parcial do fluxo

2 = Distensão/duração mínimas; obstrução acentuada do fluxo

3 = Ausência de distensão com total obstrução do fluxo

Componente 15 – Retração da base de língua (BL)

Julgue durante a máxima retração da base de língua.

0 = Ausência de contraste entre BL e parede faríngea (PF)

1 = Traço de contraste ou ar entre BL e PF

- 2 = Estreita coluna de contraste entre BL e PF
- 3 = Ampla coluna de contraste ou ar entre BL e PF
- 4 = Ausência de mobilidade posterior visível da BL

Componente 16 – Resíduo faríngeo

Julgue após a primeira deglutição ou após a última deglutição no caso de deglutições sequenciais.

- 0 = Limpeza faríngeo completa
- 1 = Traço de resíduo dentro ou sobre as estruturas faríngeas
- 2 = Coleção de resíduos dentro ou sobre as estruturas faríngeas
- 3 = Maioria do contraste dentro ou sobre as estruturas faríngeas
- 4 = Ausência ou limpeza faríngeo mínima

Local: A= Base da Língua B= Pregas ariepiglóticas C=Valéculas D=Seios piriformes E=Parede faríngeo F=Difuso (>3 áreas)

Alteração esofágica

Componente 17 – Clareamento esofágico em posição ortostática

Julgue em visão anteroposterior durante o trânsito do bolo da cavidade oral até o segmento esofágico inferior (SEI).

- 0 = Limpeza completa; revestimento esofágico
- 1 = Retenção esofágica
- 2 = Retenção esofágica com fluxo retrógrado abaixo do seguimento faringo-esofágico (SFE)
- 3 = Retenção esofágica com fluxo retrógrado através do SFE
- 4 = Limpeza mínima ou ausente

Anexo 10 - Penetration-Aspiration Scale – PAS(67)

ESCALA DE PENETRAÇÃO E ASPIRAÇÃO (Rosenbek et al, 1996)		
Categoria	Nível	Descrição
Penetração	1	Contraste não entra em via aérea.
	2	Contraste entra até acima das pregas vocais, sem resíduo.
	3	Contraste permanece acima das pregas vocais, resíduo visível.
	4	Contraste atinge pregas vocais, sem resíduo.
	5	Contraste atinge pregas vocais, resíduo visível.
Aspiração	6	Contraste passa o nível glótico, mas não há resíduo no nível subglótico.
	7	Contraste passa o nível glótico com resíduo no nível subglótico, apesar de o paciente responder.
	8	Contraste passa a glote com resíduo na subglote, mas o paciente não responde.

Anexo 11 - Dysphagia Outcome and Severity Scale – DOSS(68)

CLASSIFICAÇÃO DA DEGLUTIÇÃO (Escala O'Neil et al, 1999)		
<input type="checkbox"/>	Deglutição normal	Normal para todas as situações. Nenhuma estratégia ou tempo extra é necessário.
<input type="checkbox"/>	Dentro dos limites funcionais - compensações espontâneas	Dieta normal, deglutição funcional. O paciente pode ter discreto atraso oral ou faríngeo, estase ou vestígio cobrindo epiglote, mas consegue clarear espontaneamente. Pode necessitar de tempo extra para as refeições. Não há aspirações ou penetrações em todas as consistências.
<input type="checkbox"/>	Disfagia discreta	Supervisão distante, pode necessitar de restrição de uma consistência. O paciente pode apresentar: aspiração somente de líquidos, mas com forte reflexo de tosse para completo clareamento. Penetração supra PPVV com uma ou mais consistências, ou sobre PPVV com uma consistência, mas com clareamento espontâneo. Estase faríngea, que é clareada espontaneamente; discreta disfagia oral com redução da mastigação e/ou estase oral, que é clareada espontaneamente.
<input type="checkbox"/>	Disfagia discreta/moderada	Supervisão intermitente, restrição a uma ou 2 consistências. O paciente pode apresentar estase na faringe, clareada com orientação. Aspiração com 1 consistência, com reflexo de tosse fraco ou ausente; ou penetração ao nível das PPVV com tosse com 2 consistências ou penetração no nível de PPVV sem tosse com 1 consistência.
<input type="checkbox"/>	Disfagia moderada	Total assistência, supervisão ou estratégias, restrição a 2 ou mais consistências. O paciente pode apresentar estase moderada na faringe, clareada com orientação. Estase moderada na cavidade oral, clareada por orientação. Penetração no nível de PPVV sem tosse, com 2 ou mais consistências; ou aspiração com 2 consistências, com reflexo de tosse fraco ou ausente; ou aspiração com 1 consistência, sem tosse na penetração.
<input type="checkbox"/>	Disfagia Moderada/Grave	Máxima assistência ou uso de estratégias com V.O. parcial (tolerância ao menos a 1 consistência com segurança, com uso total de estratégias). O paciente pode apresentar estase grave na faringe, incapaz de clarear ou necessitar de vários comandos. Estase grave ou perda do bolo na fase oral, incapaz de limpar ou necessita de vários comandos. Aspiração com 2 ou mais consistências, sem reflexo de tosse; tosse voluntária fraca ou aspiração de 1 ou mais consistências sem tosse; penetração até PPVV com 1 ou mais consistências, sem tosse.
<input type="checkbox"/>	Disfagia grave	V.O. Suspensa. O paciente pode apresentar estase grave na faringe, sendo incapaz de clarear. Estase ou perda do bolo grave na fase oral, sendo incapaz de clarear. Aspiração silente com 2 ou mais consistências, com tosse voluntária não funcional ou incapaz de deglutir.

Anexo 12 – Artigo publicado: *Isometric tongue endurance and incomplete laryngeal vestibule closure in Parkinson's disease* (propriedade de *John Wiley & Sons Inc, the Wiley Companies*)



Anexo 13 – Comprovante de autorização do artigo

Dear Mrs. Flavia Pereira da Costa,

Thank you for placing your order through Copyright Clearance Center's RightsLink® service.

Order Summary

Licensee: Mrs. Flavia Pereira da Costa
 Order Date: Jan 26, 2024
 Order Number: 5716501349975
 Publication: Journal of Oral Rehabilitation
 Title: Isometric tongue endurance and incomplete laryngeal vestibule closure in Parkinson's disease
 Type of Use: Dissertation/Thesis
 Order Total: 0.00 USD

View or print complete [details](#) of your order and the publisher's terms and conditions.

Sincerely,

Copyright Clearance Center

Inteiro teor da licença (exceto termos e condições):

JOHN WILEY AND SONS LICENSE
 TERMS AND CONDITIONS

Jan 26, 2024

This Agreement between Mrs. Flavia Pereira da Costa ("You") and John Wiley and Sons ("John Wiley and Sons") consists of your license details and the terms and conditions provided by John Wiley and Sons and Copyright Clearance Center.

License Number 5716501349975

License date Jan 26, 2024

Licensed Content
 Publisher John Wiley and Sons

Licensed Content
 Publication Journal of Oral Rehabilitation

Licensed Content
 Title Isometric tongue endurance and incomplete laryngeal vestibule closure in Parkinson's disease

Licensed Content
 Author Lucia Figueiredo Mourão, Rachel Paes Guimarães, Adriana Ponsoni, et al

Licensed Content Date Aug 21, 2023
 Licensed Content Pages 1
 Type of use Dissertation/Thesis
 Requestor type Author of this Wiley article
 Format Print and electronic
 Portion Full article
 Will you be translating? Yes, without English rights
 Number of languages 1
 Title of new work ANÁLISE DO FECHAMENTO DO VESTÍBULO LARÍNGEO, DA PRESSÃO DE LÍNGUA E DA CONECTIVIDADE FUNCIONAL EM INDIVÍDUOS COM DOENÇA DE PARKINSON
 Institution name Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP
 Expected presentation date Apr 2024
 Specific Languages Portuguese
 Mrs. Flavia Pereira da Costa
 Rua Paul Harris 200
 Requestor Location Araras, SP 13600-230
 Brazil
 Attn: Mrs. Flavia Pereira da Costa
 Publisher Tax ID EU826007151