



Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” - UNESP

Faculdade de Filosofia de Ciências - Campus de Marília, S.P.

ALINE RODRIGUES PINTO

Marília

2015

ALINE RODRIGUES PINTO

**DEGLUTIÇÃO OROFARÍNGEA E RITMOS BIOLÓGICOS NA INSUFICIÊNCIA
RENAL CRÔNICA**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Fonoaudiologia da Faculdade de Filosofia e Ciências “Júlio de Mesquita Filho” UNESP – Marília (SP) para obtenção do título de mestre em Fonoaudiologia. Área de Concentração: Distúrbios da Comunicação Humana.

Orientadora: Dra. Luciana Pinato

Co-orientadora: Dra. Roberta Gonçalves da Silva

Marília

2015

Pinto, Aline Rodrigues.

P659d Deglutição orofaríngea e ritmos biológicos na insuficiência renal crônica / Aline Rodrigues Pinto. – Marília, 2015.

78 f. ; 30 cm.

Dissertação (Mestrado em Fonoaudiologia) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Filosofia e Ciências, 2015.

Bibliografia: f. 53-66

Orientador: Luciana Pinato.

Co-orientadora: Roberta Gonçalves da Silva

1. Insuficiência renal. 2. Distúrbios da deglutição. 3. Deglutição. 4. Melatonina. 5. Inflamação. I. Título.

CDD 616.32

ALINE RODRIGUES PINTO

**DEGLUTIÇÃO OROFARÍNGEA E RITMOS BIOLÓGICOS NA INSUFICIÊNCIA
RENAL CRÔNICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Fonoaudiologia, Área de Concentração Distúrbios da Comunicação Humana, da Faculdade de Filosofia e Ciências, Universidade Estadual Paulista – UNESP – Campus de Marília, para obtenção do título de Mestre em Fonoaudiologia.

BANCA EXAMINADORA

Orientador: _____

Dr^a Luciana Pinato

Universidade Estadual Paulista – UNESP FFC/Marília-SP.

2º Examinador: _____

Dr^a Jeniffer de Cássia Rillo Dutka

Universidade de São Paulo – USP FOB/ Bauru-SP.

3º Examinador: _____

Dr^a Célia Maria Giacheti

Universidade Estadual Paulista – UNESP FFC/Marília-SP.

Marília, 23 de fevereiro de 2015.

DEDICATÓRIA

À **Deus**, por sempre me conceder sabedoria nas escolhas dos melhores caminhos, coragem para acreditar, força para não desistir e proteção para me amparar.

Aos meus pais **Rubens** e **Cleonice**, pelo amor incondicional, pelos incentivos e ensinamentos. Tudo o que sou hoje devo a vocês.

Ao meu irmão **Marcel**, a minha cunhada **Marcela** e a meu sobrinho **Lucas**, pelo carinho e companheirismo de sempre.

Ao meu noivo **Paulo**, por todo amor e dedicação. Por ter permanecido ao meu lado, me incentivando a percorrer este caminho, por compartilhar angústias e dúvidas sempre estendendo sua mão amiga.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora **Dr^a Luciana Pinato**, por acreditar em mim desde o começo, confiando a mim grandes desafios, sempre disposta a me ouvir e a ensinar. Obrigada pela compreensão e por me receber em seu laboratório sempre de braços abertos, sem o qual este sonho não teria sido possível. Minha eterna gratidão.

À minha coorientadora **Dr^a Roberta Gonçalves da Silva**, por compartilhar seus conhecimentos, sempre disposta a ouvir e a ajudar. Pelo exemplo de pessoa e profissional dedicada. Obrigada por me permitir cumprir mais uma etapa ao seu lado. Minha eterna gratidão.

À **Dr^a Paula Cristina Cola**, pelo carinho, disponibilidade e prontidão em ajudar sempre.

À **Dr^a Célia Giacheti, Dr. Roberto Oliveira Dantas e Dr^a Jeniffer Dutka** pelas indispensáveis sugestões e por colaborarem para o aperfeiçoamento deste trabalho.

Ao **Programa de Pós-Graduação em Fonoaudiologia da UNESP – Marília**, por todo auxílio e suporte prestados.

À **Santa Casa de Misericórdia da cidade de Marília**, por permitir a realização deste sonho oferecendo sempre todo o suporte necessário.

À toda **equipe médica de Nefrologia da Santa Casa de Misericórdia da cidade de Marília**, por abrir as portas deste universo incrível, sempre a disposição para ensinar e a ouvir minhas sugestões.

À toda **equipe de enfermagem, auxiliares de enfermagem e técnicos em radiologia da Santa Casa de Misericórdia da cidade de Marília**, pela disposição e dedicação de sempre. Sem vocês esse sonho não seria possível.

Aos **pacientes da Santa Casa de Misericórdia da cidade de Marília**, sem os quais esse trabalho não se concretizaria.

Aos integrantes do **Laboratório de Estudos em Neuroinflamação sob coordenação da Dr^a Luciana Pinato**, especialmente a amiga Nathani pela colaboração e companheirismo nesta etapa tão importante de minha carreira profissional.

As minhas **amigas de trabalho da Santa Casa de Misericórdia da cidade de Marília**, que dia a dia foram pacientes em ouvir e compreender meus momentos de alegrias e angústias.

Aos **familiares e amigos**, pela amizade sincera, respeito e carinho e por serem pessoas tão especiais em minha vida.

Enfim, a todos aqueles que de uma maneira ou de outra contribuíram para que este percurso pudesse ser concluído.

“É o tempo da travessia: e, se não ousarmos fazê-la,
teremos ficado, para sempre, á margem de nós mesmos”

(Fernando Pessoa)

RESUMO

PINTO, A.R. **DEGLUTIÇÃO OROFARÍNGEA E RITMOS BIOLÓGICOS NA INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA, 2014**. Dissertação (mestrado) – Pós-graduação em Fonoaudiologia. Universidade Estadual Paulista. UNESP. FFC / Marília – SP.

Baseado na observação clínica de prejuízo no processo de deglutição em indivíduos com insuficiência renal crônica (IRC) em âmbito hospitalar, no presente estudo foi investigada a hipótese de alterações na deglutição orofaríngea nesta população. Como as causas e possíveis consequências da disfagia na IRC ainda não foram investigadas o presente estudo contemplou também o estudo de variáveis biológicas que comprovadamente influenciam parâmetros clínicos como este, sendo estas o sono, a produção de melatonina, hormônio produzido pela glândula pineal, com papel importante na modulação do ritmo circadiano de sono-vigília e relacionado com sistema imune e os níveis de citocinas inflamatórias. A hipótese deste estudo seria de que pacientes com IRC podem apresentar quadros de disfagia concomitantemente a distúrbios de sono, sendo estes causados por déficit na produção de melatonina em consequência a altos níveis de citocinas inflamatórias.

Objetivos: Caracterizar o perfil de deglutição e as variáveis ritmicas biológicas sono, melatonina e citocinas inflamatórias em indivíduos com IRC. **Metodologia:** O grupo IRC foi composto por 20 indivíduos adultos, O grupo controle foi composto por 19 indivíduos adultos saudáveis, Para avaliação da deglutição foram utilizados a Videofluoroscopia (VFD) e a Functional Oral Intake Scale (FOIS) e para avaliação do sono o questionário do Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh (PSQI – BR). Para a dosagem de melatonina foi coletada saliva dos indivíduos em intervalos de 4 horas ao longo de 24 horas e para a dosagem de citocinas foi realizada coleta de sangue as 13:00h e a 1:00h. As quantificações foram realizadas utilizando-se kits comerciais pelo método ELISA. **Resultados:** Com relação a deglutição na IRC, a VFD mostrou que 16 indivíduos apresentaram alteração de fase oral e faríngea, três indivíduos alterações somente de fase faríngea e um indivíduo apresentou alterações exclusivas de fase oral da deglutição. Previamente à realização da VFD, foi verificado que quatro indivíduos (20%) encontravam-se no nível 5 da escala FOIS, enquanto 16 indivíduos (80%) encontravam-se no nível 7; após a realização da VFD foi constatado mudança da FOIS em seis indivíduos para o nível 1, sete para o nível 4, quatro para o nível 5 e três para o nível 6. A alteração da FOIS pós VFD esta relacionada a necessidade de alteração da dieta devido a prejuízos de segurança e eficiência da deglutição constatados neste exame. Além disso, por meio da VFD foi constatado penetração e aspiração laringotraqueal em 30% dos indivíduos. Com relação ao sono, os indivíduos do grupo IRC apresentaram uma média maior no escore global do PSQI que os indivíduos do grupo controle, o que representa pior qualidade do sono para o grupo IRC. Além disso, o PSQI mostrou que o grupo IRC apresentou percentual maior de indivíduos com distúrbios de sono quando comparados ao grupo controle. Quanto à análise do conteúdo de melatonina, o grupo IRC apresentou conteúdo menor de melatonina do que o GC tanto no período diurno quanto no período noturno. Não houve variação entre o conteúdo dia e noite no grupo IRC demonstrando falta de ritmicidade na produção de melatonina, ao contrário do GC que apresentou ritmicidade normal na produção de melatonina com pico no período noturno. Na análise dos níveis de citocinas inflamatórias, verificou-se que o grupo IRC apresentou média maior nos conteúdos de TNF e de IL6 durante o dia. **Conclusões:** Os dados indicam de forma inédita a presença de quadros de disfagia orofaríngea na IRC com aspiração laringotraqueal em 30% dos sujeitos, sugerindo investigação

e intervenção fonoaudiológica precoce. Além disso, indivíduos com IRC apresentaram indicativo de distúrbios de sono, baixa produção de melatonina com ausência de ritmicidade dia e noite e altos níveis diurnos de TNF e IL6.

Palavras chaves: 1. Insuficiência Renal, 2. Transtorno de Deglutição, 3. Deglutição, 4. Melatonina, 5. Inflamação.

ABSTRACT

Based on clinical observation of injury in the swallowing process in patients with chronic renal failure in hospital environment, in the present study the possibility of changes was investigated in oropharyngeal swallowing in this population. As the causes and possible consequences of dysphagia in chronic renal failure were not yet investigated, it also included the study of biological variables which demonstrably influence clinical parameters such as this one, and these are: sleep, melatonin production, a hormone produced by the pineal gland, with important function in circadian rhythm modulation of sleep-wakefulness and related to the immune system and inflammatory cytokine levels. The hypothesis of this study was that patients with chronic renal failure may have dysphagia conditions concomitant to sleep disorders, which are caused by deficits in melatonin production due to high levels of inflammatory cytokines. Objectives: To characterize the swallowing profile and sleep biological rhythmic variables, melatonin and inflammatory cytokines in patients with chronic renal failure. Methodology: The chronic renal failure group was composed of 20 people, the control group consisted of 19 healthy adult people. To swallowing assessment were used Videofluoroscopy and the Functional Oral Intake Scale (FOIS) and for sleep assessment - the Pittsburgh Sleep Quality Index questionnaire (PSQI - BR). For the melatonin dosage spit from people was collected at 4 hours break over 24 hours and to the cytokine dosage was performed the blood collect from 1 pm to 1 am. The measurements were performed using commercial kits through ELISA method. Results: Relating to swallowing in chronic renal failure, the Videofluoroscopy showed that 16 people had changes of oral and pharyngeal phase, three individuals had change only in pharyngeal phase and only one person presented unique changes of oral phase of swallowing. Previously to the Videofluoroscopy applying, it was found that four people (20%) were at level 5 in FOIS scale, while 16 people (80%) were at level 7; after Videofluoroscopy completion, it was found a change in FOIS scale in six people for level 1, seven for the level 4, four for level 5 and 3 for level 6. The alteration of FOIS after Videofluoroscopy is related to the necessity of a diet change due to security losses and swallowing efficiency observed in this examination. Furthermore, through the Videofluoroscopy was found penetration and laryngo-tracheal aspiration in 30% of patients. Related to sleep, people from chronic renal failure group had a higher average in the global PSQI score than people from the control group, which stands worse sleep quality for the chronic renal failure group. In addition, the PSQI showed that the chronic renal failure group had greater percentage of people with sleep disorders compared to the control group. The analysis of melatonin content, chronic renal failure group presented a lower content of melatonin than the control group during the day and at night. There was no variation between day and night contents on chronic renal failure group demonstrating lack of rhythmicity in melatonin production, unlike the control group that had normal rhythmicity in melatonin production with peak at night. On the analysis of inflammatory cytokines levels, it was found that the chronic renal failure group had a higher average in the TNF contents and IL6 ones during the day. Conclusions: The data indicate on an unheard way the presence of oropharyngeal dysphagia states in chronic renal failure with laryngo-tracheal aspiration in 30% of people, suggesting research and early phonoaudiologic intervention. Furthermore, people with chronic renal failure presented indications of sleep disorders, low melatonin production with absence of rhythmicity day and night and high day levels of TNF and IL6.

Key words: 1. Kidney Disease, 2. Deglutition Disorders, 3. Swallowing, 4. Melatonin, 5. Inflammation.

LISTA DE ANEXOS

| | |
|---|----|
| ANEXO 1 – Documento de aprovação do CEP da Faculdade de Filosofia e Ciências-UNESP/Marília (Processo nº 0667/2013)..... | 67 |
| ANEXO 2 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE..... | 69 |
| ANEXO 3 – Escala de Coma de Glasgow..... | 71 |
| ANEXO 4 – <i>Functional Oral Intake Scale</i> – FOIS (Crary et al., 2005)..... | 72 |
| ANEXO 5 – Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh versão em Português do Brasil (PSQI-BR)..... | 73 |
| ANEXO 6 – Salivete..... | 78 |

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Perfil da biomecânica da deglutição na insuficiência renal crônica (IRC) obtido por exame de videofluoroscopia. Número de indivíduos do grupo IRC com biomecânica da deglutição sem alterações, com Fase Oral alterada, com Fase Faríngea alterada e com Fases Oral e Faríngea alteradas..... 35
- Figura 1.** Número de indivíduos do grupo IRC em cada nível de ingestão oral segundo a escala FOIS realizada pré (2A) e pós (2B) a realização da videofluoroscopia da deglutição (VFD)..... 36
- Figura 2.** Número de indivíduos do grupo IRC com presença de aspiração laringotraqueal constatado em videofluoroscopia da deglutição (VFD) em cada classificação da FOIS pré realização de VFD (3A) e de acordo com a caracterização do Perfil de Deglutição na VFD (3B)..... 37
- Figura 4.** Média \pm erro padrão da média do escore global segundo Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh nos grupos controle e IRC..... 38
- Figura 5.** Percentuais (%) de indivíduos dos grupos: controle (GC) e insuficiência renal crônica (IRC) com ou sem distúrbios de sono..... 39
- Figura 6:** Comparação entre as médias \pm erro padrão da média dos conteúdos diurno e noturno de melatonina salivar nos grupos insuficiência renal crônica (IRC) e controle 40
- Figura 7.** Comparação entre as médias \pm erro padrão da média dos conteúdos diurnos de TNF **(A)** e IL6 **(B)** entre o grupo insuficiência renal crônica (IRC) e controle41

Figura 8: Análise de correlação entre os conteúdos de Melatonina noturno e dados do PSQI no grupo Insuficiência Renal Crônica (IRC)..... 42

Figura 9. A: Análise de correlação entre os conteúdos noturnos de Melatonina e de TNF. **B:** Análise de correlação entre os conteúdos noturnos de Melatonina e de IL6.....43

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AANAT - arilalquil-amina-N-acetiltransferase

CEP - Comitê de Ética em Pesquisa

ELISA - *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*

FFC - Faculdade de Filosofia e Ciências

FOIS – *Functional Oral Intake Scale*

IL - Interleucina

IRC - Insuficiência Renal Crônica

Pg/ml – picograma por mililitros

TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TNF - *Tumor Necrosis Factor*

VFD - Videofluoroscopia da Deglutição

SUMÁRIO

| | |
|--|----|
| 1. Introdução | 17 |
| 2. Justificativa | 25 |
| 3. Objetivos | 27 |
| 4. Casuística e Método | 28 |
| 4.1 Aspectos éticos..... | 28 |
| 4.2 Casuística..... | 28 |
| 4.3 Método..... | 30 |
| 4.3.1 Avaliação Videofluoroscópica da Deglutição..... | 30 |
| 4.3.1 Aplicação da Functional Oral Intake Scale | 31 |
| 4.3.2 Aplicação de instrumento para avaliação da qualidade do sono.... | 31 |
| 4.3.3 Coleta de saliva..... | 32 |
| 4.3.4 Coleta de sangue..... | 33 |
| 4.3.5 Análise dos Resultados | 33 |
| 5. Resultados | 35 |
| 6. Discussão..... | 44 |
| 7. Conclusões..... | 52 |
| 8. Referências Bibliográficas..... | 53 |
| 9. Anexos..... | 67 |

1. INTRODUÇÃO

A Insuficiência Renal Crônica (IRC) é caracterizada pela presença de alterações na taxa de filtração glomerular e/ou de lesão parenquimatosa durante um período de três meses ou mais (STRASINGER, 2000; BARROS et al., 2006). Dentre as doenças que podem evoluir para esta patologia está a hipertensão arterial, a diabetes e as glomerulo nefrites (SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA, 2008).

Em indivíduos normais a filtração glomerular é da ordem de 110 a 120 mL/min correspondente à função de filtração de cerca de 2.000.000 de néfrons (glomérulos e túbulos renais). Em pacientes com IRC a filtração se reduz podendo chegar, em casos avançados, à 10-5 mL/min quando então o tratamento dialítico ou o transplante renal se fazem necessários. A consequência bioquímica dessa redução de função se traduz na retenção de solutos tóxicos geralmente provenientes do metabolismo protéico, que podem ser avaliados indiretamente por meio das dosagens da uréia e creatinina plasmáticas, que se elevam progressivamente (DRAIBE, 2002).

Progressivamente, com a redução inicial de um certo número de néfrons, aqueles remanescentes tornam-se hiperfiltrantes, hipertrofiam-se, sofrem alterações da superfície glomerular e modificações de permeabilidade da membrana glomerular às proteínas. Essas alterações levam à produção renal de fatores de crescimento, citocinas inflamatórias e hormônios (DRAIBE, 2002). A inflamação e o estresse oxidativo estão assim envolvidos no quadro da IRC (HIMMELFARB, 2004; ALI et al., 2013), sendo a microinflamação crônica e a presença de infecções (VAMVAKAS et al., 1998) características proeminentes da própria doença e suas complicações (CACHOFEIRO et al., 2008; FILIOPOULOS et al., 2009, CHEUNG et al., 2010).

Pacientes com IRC tendem a apresentar assim altas concentrações plasmáticas de mediadores inflamatórios como o Fator de Necrose Tumoral (TNF), interleucinas 1 e 6 (IL-1 e IL-6) além de marcadores do estress oxidativo (CARRERO et al., 2010), os quais caracterizam o estado inflamatório (MAŁYSZKO et al., 2012).

Ainda que não esteja claro quais são os mecanismos envolvidos, sabe-se que pacientes com IRC além do quadro inflamatório podem apresentar alterações na regulação do eixo hipotálamo-hipófise, no sistema imune, no padrão de sono, no humor e aparentemente na deglutição, sendo que a ocorrência destes sintomas parece depender da doença básica, dos hábitos alimentares e do grau de redução da função renal (PARKER et al., 2000; PARKER et al., 2003; NOVAK et al., 2006; KOCH et al., 2009).

Alguns destes fenômenos têm sido investigados nos últimos anos com o intuito de compreender e intervir para a melhora do quadro clínico geral e da qualidade de vida dos pacientes. Apesar da observação clínica e relatos de alterações na biomecânica da deglutição que aparentam durante o período de internação hospitalar, este fenômeno ainda não foi investigado cientificamente nestes indivíduos.

Somente um estudo por meio de questionário estruturado referenciou sintomas orais na IRC, trazendo como principal queixa e achado, durante avaliação clínica, a xerostomia (VESTERINEN et al., 2012), fator este relevante já que pacientes com queixa de xerostomia estão no grupo de risco para disfagia orofaríngea (BASSI et al., 2014). As causas da xerostomia na IRC ainda não foram esclarecidas (MOLZAHN et al., 1997). Ainda, sintomas como distúrbios digestivos, alterações neurológicas e hipertensão ocorreriam devido a toxicidade urêmica

(RUTKOWSKI et al., 2006). Outra comorbidade frequente na IRC, a anemia pode apresentar como sintomas comuns a disgeusia e a disfagia (HANSEN et al., 2008).

Sabe-se também, por investigações realizadas em outros quadros patológicos, que tais alterações, podem estar relacionados dentre outros a alterações no estado de alerta e na ritmicidade biológica do indivíduo (WESTERGREN et al., 2001) sintomas estes presentes nesta população e que podem assim interferir no prognóstico de reabilitação da deglutição (HANSEN et al., 2008; BRADY et al., 2009).

Com relação a deglutição, esta define-se como um processo sinérgico composto por 5 fases intrinsecamente relacionadas, seqüenciais e harmônicas (fase antecipatória, fase preparatória oral, fase oral, fase faríngea e fase esofágica), de modo que o alimento e / ou saliva seja transportado de forma eficiente e segura da boca até o estômago. Para que seja eficiente, esse ato depende de complexa ação neuromuscular (sensibilidade, paladar, propriocepção, mobilidade, tônus e tensão), além da intenção de se alimentar. Portanto, faz-se necessária completa integridade de vários sistemas neuronais como vias aferentes, integração dos estímulos no sistema nervoso central, comando motor voluntário, resposta motora e vias eferentes (FURKIM e MATTANA, 2004). Assim, considerando que na IRC há alterações no nível de consciência e queixas de xerostomia, justifica-se a investigação da hipótese de que estes pacientes possam apresentar disfagia orofaríngea.

Quanto ao estado de alerta e alterações em ritmicidades biológicas como o ciclo sono-vigília, sabe-se que o sistema de temporização circadiana, através do qual diversos ritmos biológicos são expressos é influenciado pelo hormônio melatonina (RUSSCHER et al., 2012). A melatonina, em condições normais, é

produzida durante a noite, marcando esta fase e modulando a qualidade do sono (RUSSCHER et al., 2012). Na IRC, por fatores ainda não esclarecidos, ocorre uma queda na produção de melatonina noturna (VILJOEN et al., 1992; KARASEK et al., 2005; KOCH et al., 2010a; KOCH et al., 2010b; RUSSCHER et al., 2012), o que poderia levar ao quadro de distúrbio de sono, sonolência diurna e déficit no alerta.

Os estudos sobre distúrbios de sono nesta população, tiveram início em 1992 e na sua maioria, foram relacionados com a qualidade de vida em pacientes em diálise, revelando que os mesmos influenciam a vitalidade e saúde geral desses pacientes (MOLZAHN et al., 1997; PARKER et al., 2003; NOVAK et al., 2006; KOCH et al., 2009).

A baixa qualidade do sono neste indivíduos poderia ser fator agravante do quadro geral na IRC já que a qualidade do sono é essencial para o desenvolvimento adequado das funções cognitivas, emocionais, psíquicas e físicas, sendo uma função biológica fundamental na consolidação da memória, na termorregulação, na conservação e restauração da energia e restauração do metabolismo energético encefálico (REIMÃO, 1996; FERRARA e de GENNARO, 2001; ROTH et al., 2002; MÜLLER et al., 2007). A prevalência de disfunção cognitiva pode ser alta em indivíduos com IRC em tratamento dialítico, apesar dessa condição ser pouco diagnosticada (RADICÉ et al., 2010; SARNAK et al., 2013).

Assim, o sono destaca-se dentre os ritmos biológicos com maior influência nas alterações no estado de alerta (KIM et al., 2013). O nível de alerta, por sua vez, influencia diretamente no processo de deglutição, podendo ou não favorecer complicações no estado geral do indivíduo ao longo do tempo, sendo de grande relevância intervenções aplicadas a este fator (WESTERGREN et al., 2001). Apesar disto, nenhum estudo explorou a hipótese dos efeitos indiretos dos níveis de alerta

rebaixados nesta população por problemas neurológicos ou distúrbios de sono (MOLZAHN et al., 1997), influenciando a biomecânica da deglutição (WESTERGREN et al., 2001).

O fato de pacientes com IRC, especialmente aqueles que estão em hemodiálise, apresentarem distúrbios do sono (RUSSCHER et al., 2012) levantou a hipótese de que estes apresentariam déficit na produção de melatonina.

Informações sobre as taxas de melatonina em pacientes com IRC mostraram que o aumento de melatonina noturna endógena, que está associada com o início da propensão do sono, está ausente em pacientes em hemodiálise (KARASEK et al., 2005; KOCH et al., 2010a; KOCH et al., 2010b; RUSSCHER et al., 2012) e que a administração exógena de melatonina melhora parâmetros objetivos e subjetivos do sono (KOCH et al., 2008; 2010; RUSSCHER et al., 2012), porém falta ainda esclarecer as causas da queda do conteúdo endógeno de melatonina (VILJOEN et al., 1992; KARASEK et al., 2005).

Até o momento as hipóteses levantadas para o bloqueio da melatonina seriam de que o tratamento com diálise durante o dia poderia levar a uma indução de sono neste período com conseqüente insônia noturna, ficando o indivíduo exposto a luz à noite o que bloquearia a produção de melatonina (VAZIRI et al., 1993; PARKER et al., 2000; PARKER et al., 2003; NOVAK et al., 2006). Dentre os possíveis efeitos indutores de sono da hemodiálise estariam a elevação da produção da citocina interleucina 1 (IL-1) e a indução de desequilíbrios de osmolaridade (síndrome de desequilíbrio), que está associada com depressão do estado de alerta (PARKER et al., 2000). Além disso, a hemodiálise causa uma elevação na temperatura do corpo (parcialmente causado pela IL-1) o que desencadeia processos reflexos de esfriamento. Devido a conhecida associação entre início do sono e resfriamento

corporal, a hemodiálise poderia assim aumentar a sonolência (VAZIRI et al., 1993; PARKER et al., 2000; PARKER et al., 2003).

A via de síntese da melatonina envolve a sinalização da alternância claro-escuro ambiental para a glândula pineal. A retina, órgão sensível a luz ambiental, ao receber a informação fótica, sincroniza os núcleos supraquiasmáticos do hipotálamo (NSQ), de onde esta informação é retransmitida por uma via polissináptica ao gânglio simpático cervical superior e em seguida vão atingir a glândula pineal que é assim influenciada pelo sistema adrenérgico (SIMMONEAUX e RIBELAYGA, 2003). Na ausência da luz ocorre a acetilação da serotonina pela ação da enzima arilalquil-amina-N-acetiltransferase (AA-NAT), originando o precursor N-acetilserotonina (NAS) que é metilado em 5-metoxi-N-acetilriptamina ou melatonina. O aumento de secreção de melatonina à noite, bem como sua liberação na corrente sanguínea e no líquido cefalorraquidiano marcam o escuro nestes dois importantes compartimentos de distribuição (MALPAUX et al., 1997; SKINNER et al., 2005). Assim, por ser um transdutor da informação fótica ambiental para o corpo, a melatonina é considerada um modulador da qualidade de sono.

O uso de beta bloqueadores, comum em pacientes em diálise, ou o comprometimento da capacidade de resposta dos receptores b-adrenérgicos relatados na insuficiência renal (SOUCHET et al., 1986; HOLMES et al., 1989; KARASEK et al., 2005) também poderiam inibir a produção de melatonina pela diminuição da AA-NAT (HOLMES et al., 1989).

Apesar das evidências de que pacientes com IRC tendem a apresentar altas concentrações plasmáticas de mediadores inflamatórios como o TNF, A IL-1 e a IL-6, além de marcadores do estress oxidativo que caracterizam um estado inflamatório (PARKER et al., 2000), uma causa até então não explorada neste caso seria o

bloqueio da produção pineal de melatonina por moléculas da via inflamatória como já demonstrado em outras patologias (PONTES et al., 2006; MARKUS et al., 2007; PINATO et al., 2013).

Outra hipótese para o rebaixamento dos níveis de alerta na IRC seria a de que a diálise poderia ser responsável também por um quadro conhecido por “Dialysis Dementia”) que inclui alterações de linguagem e fala, tremores, rebaixamento intelectual e convulsões (DRAIBE et al., 2002). Este quadro se dá quando o centro de diálise não elimina convenientemente o alumínio da água utilizada para a composição do banho de diálise, resultando em uma intoxicação neurológica central pelo metal, causando demência (RAKOWSKI et al., 2006). Os primeiros sinais podem ser distúrbios de linguagem e fala ou também com distúrbios da deglutição, que podem ocorrer durante ou após a diálise; e após meses, essas características tornam-se persistentes, associadas a mioclonias, crises convulsivas, distúrbios do equilíbrio e alterações cognitivas especialmente comprometendo a memória (RAKOWSKI et al., 2006).

Por último, outra possível causa para o comprometimento do alerta nesta população seria a presença de encefalopatia urêmica caracterizada por alterações sensoriais, irritabilidade, sonolência e coma, sendo mais frequentes em pacientes renais cuja diálise é realizada com fluxos de sangue e banho elevados (DRAIBE et al., 2002; RUTKOWSKI et al., 2006).

Forma-se assim uma hipótese de eventos sequenciais de causas e consequências que levariam a complexa sintomatologia da IRC. Baseada nos fatos clínicos encontrados e no conhecimento prévio demonstrado em diversos estudos desenvolvidos em outras patologias com quadro inflamatório semelhante, a idéia é de que o quadro inflamatório presente em pacientes com IRC participariam do

bloqueio da produção noturna de melatonina. Este, por sua vez, determinaria distúrbios na ritmicidade circadiana destes indivíduos, evidenciado principalmente em alterações no ciclo sono-vigília. O ciclo sono-vigília, que comprovadamente modula a performance de diversos outros fenômenos fisiológicos como o alerta, a atenção, memória, performances motoras, o humor e o sistema imune (GASPAR et al., 1998; KIM et al., 2013) poderia agravar o quadro geral contribuindo para possíveis problemas na biomecânica da deglutição.

2. JUSTIFICATIVA

Esta segue baseada na hipótese de que o quadro inflamatório presente em pacientes com IRC participariam do bloqueio da produção noturna de melatonina e que este, por sua vez, determinaria distúrbios na ritmicidade circadiana, evidenciado principalmente em alterações no ciclo sono-vigília, no qual comprovadamente modula a performance de diversos outros fenômenos fisiológicos (GASPAR et al., 1998; KIM et al., 2013) podendo agravar o quadro geral contribuindo para possíveis problemas na biomecânica da deglutição.

A observação de pacientes com IRC durante o período de internação hospitalar mostra queixas de xerostomia e indicativo de que alterações na biomecânica da deglutição podem fazer parte deste quadro clínico. Porém, apesar da relevância, este fenômeno ainda não foi investigado nesta população. A investigação destes parâmetros pode contribuir para uma intervenção precoce com menor prejuízo aos aspectos nutricional, de hidratação e no estado pulmonar destes indivíduos.

Alterações na ritmicidade de algumas variáveis biológicas podem conhecidamente influenciar em diversas características clínicas. O ciclo sono-vigília é um estes fenômenos cíclicos que quando alterado pode influenciar performances cognitivas e motoras. A presença de distúrbios de sono nesta população já foi demonstrada em estudos prévios e suas causas e consequências começam a ser investigadas. A principal causa destes distúrbios seria um déficit na produção do hormônio melatonina que desempenha comprovada ação no início, manutenção e qualidade do sono. Embora vários fatores tenham sido apontados como responsáveis pelo bloqueio na produção de melatonina, a inflamação periférica,

presente neste quadro é uma das possíveis causas ainda não exploradas nesta população.

Sendo assim, a investigação sobre a biomecânica da deglutição, da qualidade do sono, do padrão de produção de melatonina e de citocinas inflamatórias visam contribuir no entendimento das causas e consequências de vários sintomas clínicos nestes indivíduos, além de levantar esclarecimentos que possam auxiliar em suas futuras terapias farmacológicas e /ou intervenção fonoaudiológica precoce no que se refere a segurança e eficácia de deglutição.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Caracterizar o perfil de deglutição e as variáveis rítmicas biológicas padrão de sono, ritmo de produção de melatonina e o padrão de expressão de citocinas inflamatórias em indivíduos com IRC.

3.2 Objetivos específicos

1. Caracterizar o perfil de deglutição orofaríngea em indivíduos com IRC;
2. Caracterizar o padrão de sono em indivíduos com IRC;
3. Analisar e Comparar o ritmo de produção de melatonina entre o grupo IRC e grupo controle;
4. Analisar e Comparar o padrão de expressão de citocinas entre o grupo IRC e grupo controle;
5. Correlacionar a concentração de melatonina e o nível de citocinas no grupo IRC.

4. CASUÍSTICA E MÉTODO

4.1. Aspectos éticos

Estudo clínico transversal realizado por meio de parceria entre a Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” da Faculdade de Filosofia e Ciências de Marília / UNESP e a Irmandade da Santa Casa de Misericórdia da cidade de Marília / SP, seguindo protocolo de estudo aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” da Faculdade de Filosofia e Ciências de Marília / UNESP, nº 0667/2013 (ANEXO 1). Todos os indivíduos e/ou representantes legais assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE (ANEXO 2), segundo recomendações da Resolução do Conselho Nacional de Saúde (CNS 196/96) sobre Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos.

4.2. Casuística

Participaram desta pesquisa 39 indivíduos adultos de ambos os gêneros, divididos em dois grupos: grupo IRC e grupo controle (GC).

O grupo IRC foi composto por 20 indivíduos adultos atendidos na Irmandade Santa Casa de Misericórdia da cidade de Marília com diagnóstico médico de IRC, sendo 7 do gênero masculino e 13 do gênero feminino, com faixa etária entre 29 a 79 anos (média de $54,9 \pm 3,3$ anos).

Os critérios de inclusão foram:

1. Diagnóstico médico prévio de IRC;
2. Indivíduos em período de internação hospitalar que realizavam tratamento de hemodiálise;
3. Indivíduos que não utilizavam drogas psicoativas, melatonina ou medicamentos que influenciassem a via de síntese e/ou de liberação de

melatonina.

4. Ausência de acometimentos neurológicos como Traumatismo Crânio Encefálico ou Acidente Vascular Encefálico e ausência de intervenção médica invasiva como Intubação Orotraqueal (IOT).

Afim de promover a comparação entre os ritmos biológicos em presença de inflamação crônica ou não, fez-se necessário o GC.

O GC foi composto por 19 indivíduos adultos saudáveis, sendo 5 do gênero masculino e 14 do gênero feminino, com faixa etária entre 30 a 74 anos (média de $55,6 \pm 3,6$ anos).

Os critérios de inclusão foram:

1. Ausência de diagnóstico, evidências e/ou queixas de insuficiência renal;
2. Ausência de histórico de doenças neurológicas;
3. Ausência de queixas relacionadas a deglutição;
4. Indivíduos que não utilizassem drogas psicoativas, melatonina ou medicamentos que influenciem a via de síntese e/ou de liberação de melatonina.

Antes do procedimento de avaliação objetiva da deglutição realizamos uma entrevista clínica informal a todos os pacientes do grupo IRC sobre possíveis queixas orofaríngeas. Destas, a única queixa presente foi a sensação de xerostomia, relatada por 100% dos indivíduos com IRC com a terminologia “boca seca”.

Ainda, nesta etapa, foi aplicado a Escala de Coma de Glasgow (ANEXO 3), uma escala neurológica com o objetivo de registrar o nível de consciência de um

indivíduo, no qual os indivíduos do grupo IRC apresentaram nível de consciência com pontuação entre 14 e 15.

4.3. MÉTODO

4.3.1 Avaliação Videofluoroscópica da Deglutição

A avaliação videofluoroscópica da deglutição (VFD) foi realizada somente nos indivíduos do grupo IRC. Participaram deste exame o fonoaudiólogo, um técnico em radiologia e um técnico em enfermagem. A avaliação da deglutição envolveu adição do contraste radiológico sulfato de bário (bariogel®) em proporção de 50% de bário para 50% da consistência alimentar, sem que a mesma sofresse alteração, nas consistências alimentares líquida, néctar e mel que obedeceram ao padrão ADA (ADA, 2002).

Cada indivíduo foi avaliado durante a deglutição das consistências líquida, néctar e mel, oferecidas em colher com 5mL, 10mL e 15mL (totalizando 3 colheres para cada consistência alimentar). A consistência líquida foi também oferecida inicialmente em colher, em 5mL, e posteriormente em deglutição livre (em copo).

Para a preparação das consistências e volumes supracitados utilizamos os seguintes materiais: copo plástico descartável, colher de plástico descartável, seringa de 20mL (para medição de volumes), sulfato de bário (bariogel®), espessante alimentar instantâneo com agente espessante de amido de milho modificado e maltodextrina, e suco em pó dietético sabor pêra (diluído previamente em 500mL de água). Para preparação de cada consistência foi utilizado o medidor fornecido pelo fabricante do espessante alimentar.

Para a realização do exame os pacientes foram posicionados sentados, a 90°. Os limites anatômicos abrangiam desde a cavidade oral até o esôfago, sendo o

limite anterior evidenciado pelos lábios, posteriormente a parede da faringe, superiormente a nasofaringe e inferiormente o esôfago cervical (CHEE et al., 2005).

O equipamento utilizado foi um arco em C da marca Siemens, modelo cerimobil. As imagens foram transmitidas a um monitor de vídeo acoplado ao arco e gravadas por meio de “dupla-captação”, a partir do qual as imagens foram captadas por uma máquina filmadora em *High Definition* (HD) e gravadas em DVD.

A classificação dos achados do exame de VFD foi baseada nos parâmetros de eficácia e segurança propostos na literatura por Clavé et al. (2008) classificando os achados de acordo com os seguintes critérios: biomecânica da deglutição sem prejuízos; fase oral da deglutição alterada (presença de incoordenação oral, prejuízo em propulsão e resíduo oral); fase faríngea da deglutição alterada (presença de resíduo, penetração e aspiração laringotraqueal); e fases oral e faríngea alteradas.

4.3.2 Aplicação da Functional Oral Intake Scale (FOIS)

Para classificar o nível de ingestão oral foi aplicada a *Functional Oral Intake Scale* (FOIS), proposta por Crary et al. (2005) pré e pós a VFD (ANEXO 4).

Os achados videofluoroscópicos da deglutição e o nível de ingestão oral foram analisados individualmente e agrupados, segundo as semelhanças, utilizando como critério a presença de aspiração laringotraqueal. Na análise da VFD foi considerada a faixa etária dos indivíduos. Além disso, na análise dos dados, a presença de aspiração laringotraqueal foi relacionada às caracterizações do padrão da biomecânica da deglutição orofaríngea e aos níveis da FOIS.

4.3.3 Aplicação de instrumento para avaliação da qualidade do sono

Responderam ao Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh (PSQI) (ANEXO 5) os indivíduos dos grupos IRC e controle. Este questionário tem sido amplamente utilizado para medir a qualidade de sono em diferentes quadros patológicos

incluindo pacientes com doença renal crônica, transplantados renais, diabéticos, portadores de dor crônica, Doença de Parkinson, doença inflamatória intestinal, asma e câncer (COSTA et al., 2005; SABBATINI et al., 2005; RANJBARAN et al., 2007; YUKSEL et al., 2007; MYSTAKIDOU et al., 2007), e tem como objetivo fornecer uma medida de qualidade de sono padronizada, fácil de ser respondida e interpretada, que discrimine os pacientes entre “bom dormidores” e “maus dormidores” e avalie transtornos do sono (BERTOLAZI et al., 2011).

O questionário consiste de dezenove questões auto-administradas e cinco questões respondidas por seus companheiros de quarto. Estas últimas são utilizadas somente para informação clínica (Anexo 4). As 19 questões são agrupadas em 7 componentes (qualidade subjetiva do sono, a latência para o sono, a duração do sono, a eficiência habitual do sono, os transtornos do sono, o uso de medicamentos para dormir e a disfunção diurna), com pesos distribuídos numa escala de 0 a 3. As pontuações dos componentes são somadas para produzirem um escore global, que varia de 0 a 21, onde, quanto maior a pontuação, pior a qualidade do sono. Um escore global do PSQI > 5 é indicativo de que o indivíduo tem grandes dificuldades em pelo menos 2 dos componentes, ou dificuldades moderadas em mais de 3 componentes (BERTOLAZI et al., 2011).

4.3.4 Coleta de saliva

A coleta de saliva para quantificação da melatonina foi realizada nos indivíduos do grupo IRC em leito de internação hospitalar, pela equipe de pesquisa responsável, com auxílio da equipe de enfermagem em 6 pontos do dia, de 4/4 horas, com início as 8:00h da manhã, por meio de pequenos rolos de algodão próprios para este fim (Salivetes™) (ANEXO 6). O algodão permaneceu na boca por cerca de um minuto, até que ficasse embebido de saliva. Vale ressaltar que, durante

a coleta das amostras de saliva, 100% dos indivíduos do grupo IRC referiram sensação de “boca seca”. A presença de xerostomia na maioria dos pacientes do grupo IRC dificultou, porém, não inviabilizou a coleta. O material coletado foi armazenado em recipiente limpo sem acréscimo de conservantes ou inibidores de protease, e mantido congelado à -20°C. A coleta de saliva do grupo controle foi realizada pelos mesmos em domicílio e o material foi mantido em -20°C até o momento do transporte para o laboratório, utilizando-se gelo seco, para evitar o descongelamento.

Com relação a Análise laboratorial, as quantificações dos conteúdos de melatonina em saliva foram realizadas utilizando-se a metodologia de dosagem por kit comercial ELISA. Para análise estatística utilizamos a média dos pontos dia (conteúdos da fase clara: 8:00h, 12:00h e 16:00h) e dos pontos noite (conteúdos da fase escura: 20:00h, 00:00h e 04:00h).

4.3.5 Coleta de sangue

A coleta de sangue dos indivíduos do grupo IRC foi realizada pela equipe de enfermagem especializada por meio de seringas previamente heparinizadas em dois horários diferentes do dia, sendo a primeira no meio da fase de claro (entre 13:00h e 15:00 horas) e a segunda no meio da fase de escuro (entre 1:00h e 4:00h). Após centrifugação, à 1500 rpm durante 10 minutos à 4°C as amostras foram mantidas em -80°C até o momento das quantificações.

As quantificações dos conteúdos citocinas em sangue foram realizadas utilizando-se a metodologia de dosagem por kit comercial ELISA.

4.3.6 Análise dos Resultados

Os resultados foram apresentados por meio de medidas descritivas para observar as variáveis e expressos como média \pm erro padrão da média. A

comparação de médias foi feita por teste "T" de Student, no caso de duas médias e a correlação entre as variáveis foi feita a partir do coeficiente de correlação de postos de Spearman com o software Graphpad .

5. RESULTADOS

Com relação a caracterização do perfil de deglutição dos indivíduos do grupo IRC, 16 indivíduos (média de idade de $53,8 \pm 3,8$ anos) apresentaram alteração de fase oral e faríngea, três indivíduos (média de idade de $65 \pm 2,5$ anos) apresentaram alterações somente de fase faríngea e um indivíduo (43 anos) apresentou alterações exclusivas de fase oral da deglutição. Nenhum dos indivíduos apresentou biomecânica da deglutição sem alterações (Figura 1).

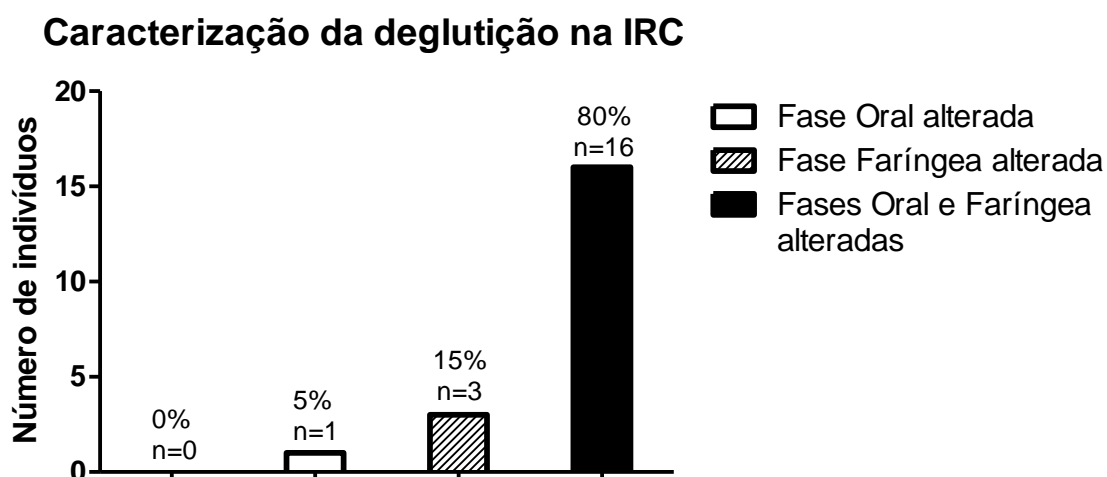


Figura 1. Perfil da biomecânica da deglutição na insuficiência renal crônica (IRC) obtido por exame de videofluoroscopia. Número de indivíduos do grupo IRC com biomecânica da deglutição sem alterações (0%, n=0), com Fase Oral alterada (5%; n=1), com Fase Faríngea alterada (15%; n=3) e com Fases Oral e Faríngea alteradas (80%; n=16).

Com relação à caracterização da ingestão oral no grupo IRC, por meio da aplicação da FOIS, foi verificado que, previamente à realização da VFD, quatro indivíduos (20%) encontravam-se no nível 5 e que 16 indivíduos (80%) encontravam-se no nível 7 da escala FOIS (Figura 2A). Após a realização da VFD, com as adaptações alimentares necessárias, foi constatado alteração da FOIS em seis indivíduos para o nível 1, sete para o nível 4, quatro para o nível 5 e três para o nível 6 (Figura 2B).

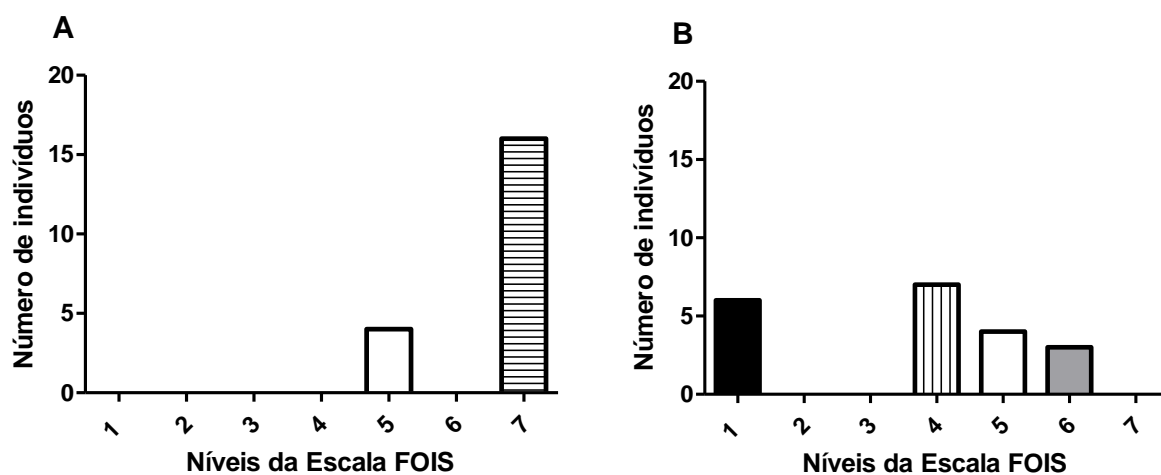


Figura 2. Número de indivíduos do grupo insuficiência renal crônica (IRC) em cada nível de ingestão oral (1-7) segundo a escala FOIS realizada pré (A) e pós (B) realização da Videofluoroscopia da Deglutição (VFD), n=20.

Além disso, por meio da VFD foi constatada penetração e aspiração laringotraqueal em 30% dos indivíduos (n=6). Destes, 33,3% (n=2) encontravam-se no nível 5 e os outros 66,6% (n=4) no nível 7 da escala FOIS previamente à realização da VFD (Figura 3A). Por outro lado, quando a variável presença de aspiração laringotraqueal foi relacionada a classificação dos achados do exame de VFD foi observada presença de aspiração laringotraqueal em 16,6% (n=1) dos classificados com alteração de Fase Faríngea, e de 83,3% (n=5) dos classificados com alteração nas Fases Oral e Faríngea da deglutição (Figura 3B).

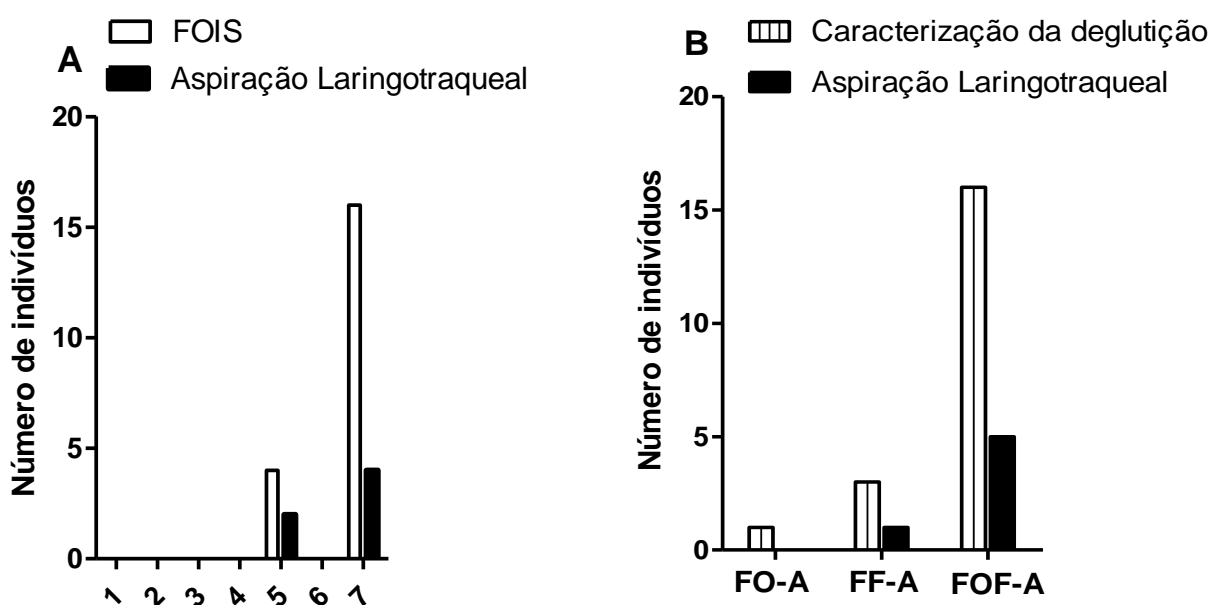


Figura 3. Número de indivíduos do grupo insuficiência renal crônica com presença de aspiração laringotraqueal constatado em Videofluoroscopia da Deglutição (VFD) em cada classificação da FOIS pré-realização de VFD (A) e em cada classificação: fase oral alterada (FO-A), fase faríngea alterada (FF-A) e fases oral e faríngea alteradas (FOF-A) de acordo com a caracterização do Perfil de Deglutição na VFD (B), n=20.

Com relação ao padrão de qualidade de sono, os indivíduos do grupo IRC apresentaram uma média maior no escore global do PSQI ($8,3 \pm 3,0$) que os indivíduos do grupo controle ($4,8 \pm 3,0$), o que segundo o instrumento de análise de qualidade de sono utilizado representa indicativo de pior qualidade do sono para o grupo IRC (Figura 4).

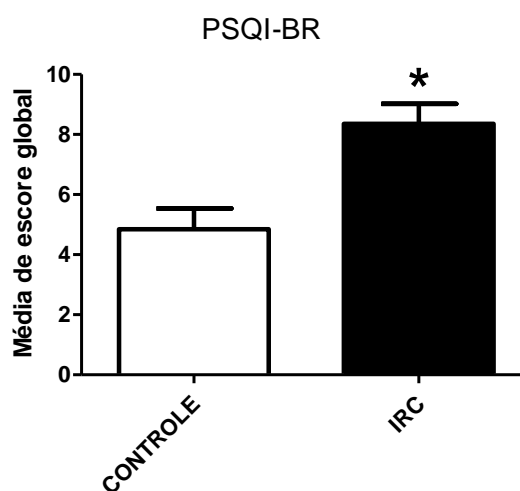


Figura 4. Média \pm erro padrão da média do escore global obtida através de aplicação do Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh nos grupos controle (n=19) e IRC (n=20). *P<0,001.

Além disso, os resultados do mesmo instrumento mostraram que os pacientes do grupo IRC apresentaram um percentual maior de distúrbios de sono (presente em 100% dos indivíduos; n=20) quando comparados aos indivíduos do grupo controle (aproximadamente 31,6%; n=6) (Figura 5).

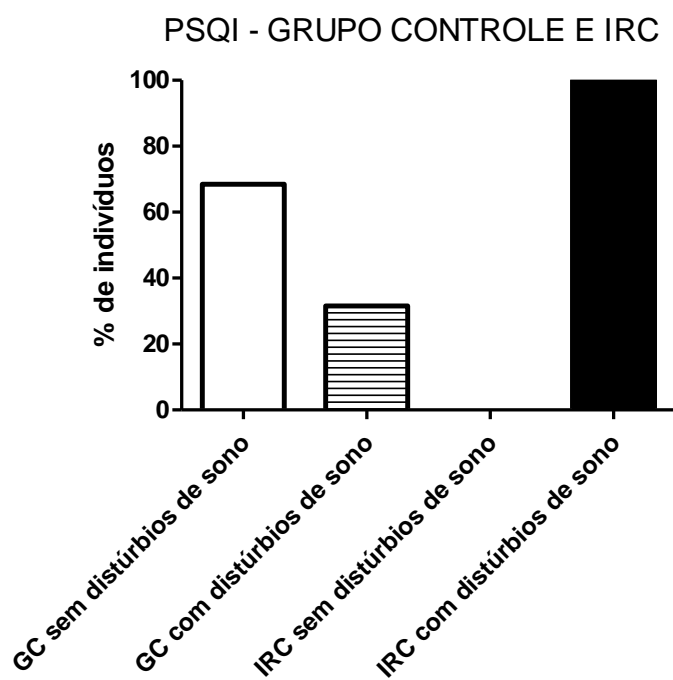


Figura 5. Percentuais (%) dos indivíduos dos grupos controle (GC), n=19, e Insuficiência Renal Crônica (IRC), n=20, agrupados em controles (GC) sem distúrbios de sono, GC com distúrbios de sono, IRC sem distúrbios de sono e IRC com distúrbios de sono segundo o questionário PSQI de avaliação da qualidade de sono.

Quanto à análise do conteúdo de melatonina observou-se que os pacientes do grupo IRC apresentaram conteúdo menor de melatonina do que os indivíduos do GC tanto no período diurno, quanto no período noturno (Figura 6A e 6B).

Em relação ao conteúdo diurno de melatonina, os indivíduos do grupo IRC produziram aproximadamente 27,5% ($0,73 \pm 0,09$ pg/ml) se comparado a média do GC no mesmo período ($2,65 \pm 0,25$ pg/ml); já em relação ao conteúdo noturno, os indivíduos do grupo IRC produziram aproximadamente 24% ($1,11 \pm 0,22$ pg/ml) da média do GC no mesmo período ($4,60 \pm 0,56$ pg/ml). Além disso, não houve variação entre o conteúdo diurno e noturno no grupo IRC o demonstrou falta de ritmicidade na produção de melatonina neste grupo, ao contrário do grupo controle que apresentou ritmicidade normal na produção de melatonina com pico no período noturno.

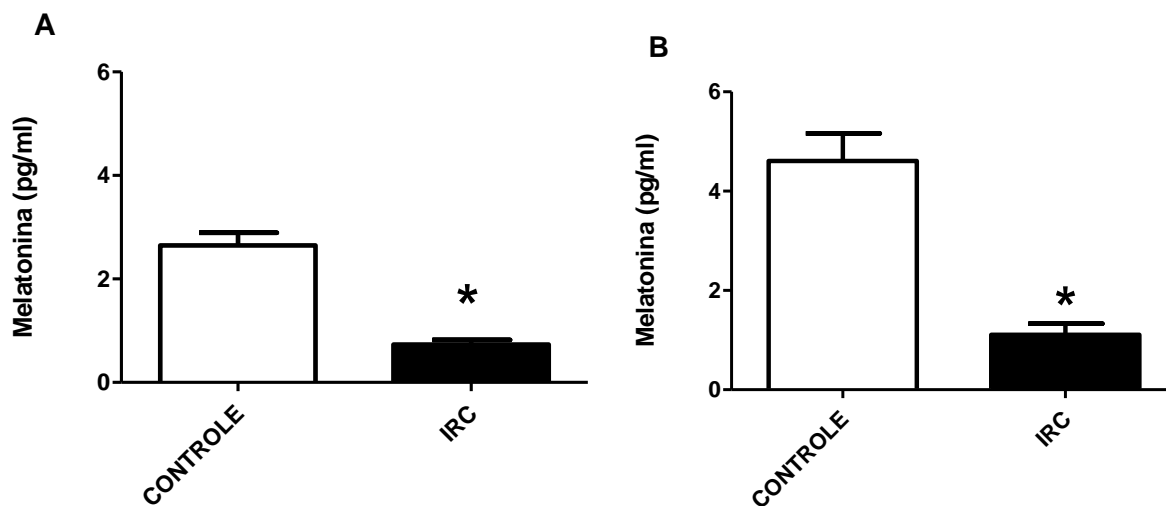


Figura 6. Comparação entre as médias \pm erro padrão da média dos conteúdos diurno (A) e noturno (B) de melatonina salivar entre os grupos controle ($n = 19$) e insuficiência renal crônica (IRC) ($n = 20$), $*P < 0,05$.

Na análise dos níveis de citocinas inflamatórias, verificou-se que os indivíduos do grupo IRC apresentaram uma média maior no conteúdo diurno de TNF ($62,3 \pm 9,2$), do que os indivíduos do grupo controle no mesmo período ($31,6 \pm 5,0$) (Figura 7A). Da mesma forma, os indivíduos do grupo IRC também apresentaram uma média maior no conteúdo diurno de IL-6 ($34,5 \pm 16,6$) do que os indivíduos do grupo controle no mesmo período ($0,55 \pm 0,54$) (Figura 7B).

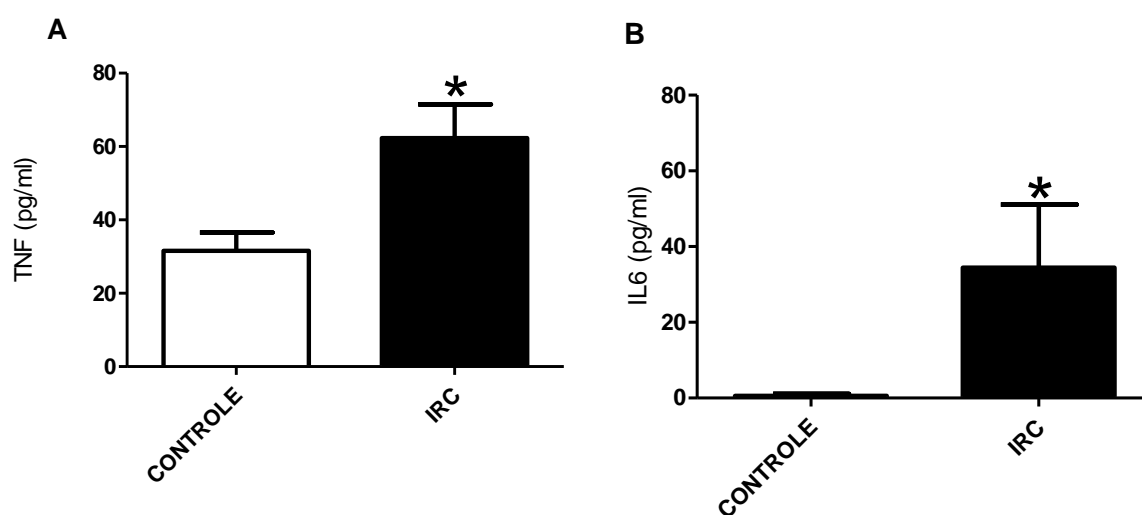


Figura 7. Em **A**, Comparação dos conteúdos (médias \pm erro padrão da média) diurnos de TNF entre o grupo controle (n=19) e o grupo Insuficiência Renal Crônica (IRC) (n=20). Em **B**, comparação dos conteúdos (médias \pm erro padrão da média) diurnos de IL-6 entre o grupo controle (n=19) e o grupo Insuficiência Renal Crônica (IRC) (n=20), *P<0,05.

Na análise de correlação entre as concentrações de melatonina e níveis de citocinas (figuras 8 e 9), foi encontrada correlação negativa entre os conteúdos de TNF (diurno) e Melatonina (noturno) (Figura 8A).

Apesar de alguns indivíduos do grupo IRC com altas concentrações de IL-6 apresentarem baixo conteúdo de melatonina, o bloqueio também esteve presente em indivíduos com baixas concentrações de IL-6, o que resultou em falta de correlação estatística entre estas duas variáveis (Figuras 8B e 9B). O mesmo resultado foi encontrado na análise de correlação entre melatonina noturna e TNF (noturno) (Figura 9A).

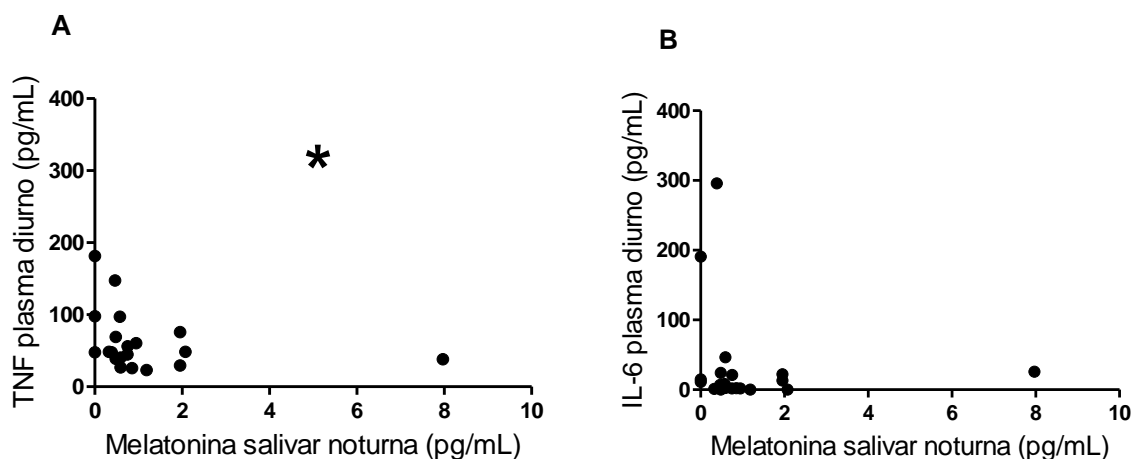


Figura 8. Análise de correlação entre os conteúdos de Melatonina (noturno) e de TNF (diurno), $R = - 0,457$ e $*P < 0,05$ (A) e entre os conteúdos de Melatonina (noturno) e de IL-6 (diurno) (B) ambos no grupo Insuficiência Renal Crônica.

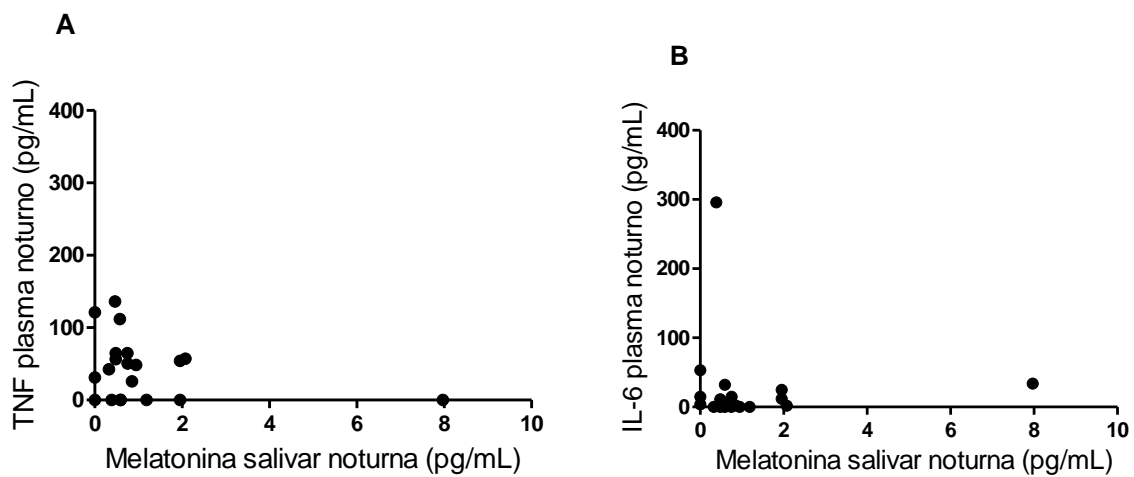


Figura 9. Análise de correlação entre os conteúdos de Melatonina (noturno) e de TNF (noturno) **(A)** e entre os conteúdos de Melatonina (noturno) e de IL-6 (noturno) **(B)** no grupo Insuficiência Renal Crônica.

6.DISSCUSSÃO

6.1. Deglutição Orofaríngea e Insuficiência Renal Crônica

A produção de conhecimento sobre parâmetros que indiquem mudanças na biomecânica da deglutição em diversas patologias ainda é um procedimento em evolução nas pesquisas em disfagia (SILVA et al., 2010). Enquanto em muitas patologias a presença de disfagia já é considerada como parte do quadro clínico, em outras, esta característica ainda é subestimada. O presente estudo foi o primeiro a descrever a biomecânica da deglutição em indivíduos com IRC.

Os resultados da VFD mostraram alta incidência de alteração de fase oral e faríngea (80%) nesta população, casos com alterações somente de fase faríngea (15%) e com alterações exclusivas de fase oral da deglutição (5%). Embora a falta de outros estudos similares impossibilite comparar este dado epidemiológico com outros estudos nesta mesma população, sabe-se que a disfagia orofaríngea possui incidência semelhante em populações com quadros neurológicos como o acidente vascular encefálico (SCHELP et al., 2004; CHAI et al., 2008; MARTINO et al., 2012). O fato de nenhum dos indivíduos com IRC ter apresentado biomecânica da deglutição sem alterações inclui a IRC no patamar de patologias candidatas a apresentarem quadros de disfagia orofaríngea e apontam assim a necessidade da investigação e intervenção fonoaudiológica precoce.

Fato ainda mais significativo da importância desta avaliação foi a presença de aspiração laringotraqueal em seis indivíduos (30%). É conhecido que este achado, quando não diagnosticado ou frente ausência de intervenção adequada, pode favorecer

quadros de prejuízo nutricional e de imunidade, permitindo assim a aquisição de novas doenças ou até mesmo ser fatal (TERAMOTO S., 2009).

Além disto, e levando-se em consideração que a escala FOIS aponta as mudanças ocorridas na alimentação (SILVA et al., 2010; CARNABY-MANN et al., 2010; ROFES et al., 2013), o fato de quatro indivíduos (20%) com IRC encontrarem-se no nível 5 e de 16 indivíduos (80%) encontrarem-se no nível 7 da escala FOIS, previamente à realização da VFD, mostra que esta população apresenta dieta via oral não gerenciada, quando muitas vezes deveria estar com restrição de consistência alimentar da dieta via oral ou até mesmo em uso de via alternativa de alimentação.

Sendo a FOIS um instrumento de classificação do tipo de dieta que determinado indivíduo realiza a ingestão, pode-se dizer que a alteração da FOIS verificada pós VFD está relacionada a necessidade de alteração da consistência da dieta via oral devido prejuízos de segurança e eficiência da deglutição constatados no exame objetivo de deglutição (SILVA et al., 2010; CARNABY-MANN et al., 2010; ROFES et al., 2013).

Na investigação sobre a relação entre presença de aspiração laringotraqueal e a classificação dos níveis da FOIS foi demonstrado que, dos seis indivíduos nos quais foi constatado penetração e aspiração laringotraqueal, dois indivíduos (33,3%) encontravam-se no nível 5 e os outros quatro indivíduos (66,6%) no nível 7 da escala FOIS previamente à realização da VFD (Figura 3A). Com a alteração da FOIS pós VFD, estes seis indivíduos constatados com aspiração laringotraqueal permaneceram com via oral zero enquanto ainda instáveis com relação a qualidade de sono e ritmicidade dia e noite, afim de favorecer segurança e eficiência da biomecânica da deglutição .

Estes dados sugerem que alterações na biomecânica da deglutição podem fazer parte do quadro clínico da IRC, necessitando intervenção, sendo que as causas deste fenômeno ainda precisam ser investigadas em futuros estudos.

Um parâmetro a ser investigado seria a presença de sensação de xerostomia, descritas nesta população no presente estudo, podendo esta contribuir para dificuldades na fase oral da deglutição, uma vez que este sintoma dificulta o preparo de forma adequada o bolo alimentar e isso pode interferir na qualidade e segurança da alimentação (VESTERINEN et al., 2012; BASSI et al., 2014).

Outras possíveis causas para a disfagia orofaríngea na IRC seriam as complicações e/ou comorbidades com repercussão no sistema neuromotor, como a neuropatia urêmica e a encefalopatia urêmica, nível de consciência, níveis de alerta, distúrbios de sono, dano neuronal induzido pelas toxinas urêmicas, lesões cerebrovasculares isquêmicas, estresse oxidativo, inflamação crônica e anemia (BASTOS et al., 2004). No caso da anemia, vale ressaltar que como sintomas mais comuns tem-se o cansaço e exaustão, dispneia e arritmia, além da possibilidade de causar sintomas como cefaleia, zumbido nos ouvidos, disgeusia e disfagia (BASTOS et al., 2004).

Além disso, sabe-se que há disfunções cognitivas na IRC, principalmente nos domínios de atenção, flexibilidade cognitiva, memória e aprendizagem, inflamação (PLISKIN et al., 1996; YOON et al., 2009; VESTERINEN et al., 2012; BUGNICOURT et al., 2013; da MATTA et al., 2014).

Os mecanismos envolvidos nesse processo ainda não foram completamente elucidados, mas pesquisas sugerem que, além das lesões neuronais induzidas pelas

toxinas urêmicas, o risco de comprometimento cognitivo e demência nesses pacientes se deve à alta prevalência de lesões cerebrovasculares isquêmicas, sintomáticas ou não (BUGNICOURT et al., 2013).

A presença, portanto, do olhar fonoaudiológico nas manifestações clínicas da IRC pode ser fator determinante para se evitar possíveis complicações clínicas decorrentes da presença ou não de prejuízos na biomecânica da deglutição.

6.2 Ritmos Biológicos e Insuficiência Renal Crônica

Estudos sobre distúrbios de sono na população com IRC, na sua maioria, foram relacionados com a qualidade de vida de pacientes em diálise, revelando que os mesmos influenciam a vitalidade, morbidez e são determinantes para a saúde geral desses pacientes (MOLZAHN et al., 1997; PARKER et al., 2000; PARKER 2003; NOVAK et al., 2006; KOCH et al., 2009). Os principais problemas de sono relatados por esta população seriam sono atrasado, sono fracionado e despertar de manhã muito cedo (DE VECCHI et al., 2000). Estudos têm confirmado a presença de ampla variedade de distúrbios como insônia, tempo de latência de sono aumentado, sono fragmentado e tempo de sono diminuído (APERIS et al., 2012). Os resultados do presente estudo mostraram a presença de distúrbios do sono em 100% dos indivíduos com IRC, percentual maior que de indivíduos controle pareados por idade e sexo (aproximadamente 32%), e maior que o da literatura que descreve distúrbios de sono em 50–80% dos pacientes com IRC, incluindo aqueles submetidos a hemodiálise (PARKER et al., 2003; RUSSCHER et al., 2012).

A importância dos achados do presente estudo quanto à presença de distúrbios de sono nesta população encontra subsídios em dados da literatura que mostram que

distúrbios de sono levam ao comprometimento do desempenho em várias funções e à sonolência diurna (BONNET, 2005). Além disso, há comprometimento da função imune e piora de perfis de risco cardiovascular (WELLENS et al., 1972; WINGARD e BERKMAN, 1983; KRUEGER e MAIDE, 1990; SHEPARD, 1992).

As causas dos distúrbios de sono nesta população, apesar de pouco exploradas, apontam para que em grande parte, isso se deva a um ciclo circadiano anormal de melatonina (KOCH et al., 2010a; KOCH et al., 2010b). Nossos resultados corroboram com esta idéia já que apontam para um bloqueio na produção diurna e noturna de melatonina na IRC o que determina a falta de ritmicidade dia/noite nestes indivíduos. No presente estudo, a média do conteúdo de melatonina salivar no início da propensão do sono encontrada do grupo controle foi 5,9 pg/mL em concordância com a literatura que descreve como normal o conteúdo de 4 pg/mL para este período (NAGTEGAAL et al., 1998). Quando a média fica abaixo deste valor e o tempo de latência do sono é >15 min, os pacientes são considerados como candidatos ao uso da melatonina para melhora de parâmetros de sono (KOCH et al., 2008). No presente trabalho foi quantificado o conteúdo de 1,13 pg/mL nos pacientes do grupo IRC para este período. O uso da melatonina neste caso poderia ser uma boa opção já que a precificação de diversos hipnóticos nesta população têm sido frequentemente ineficiente (KOCH et al., 2008).

Segundo estudos anteriores, as causas para o bloqueio da produção de melatonina nesta população poderiam estar associadas com o tratamento de diálise durante o dia, que pode levar a uma indução de sono neste período e consequente insônia noturna (PARKER et al., 2000; PARKER, 2003; NOVAK et al., 2006). A

hemodiálise teria também como outro possível efeito indutor de sono, a elevação da produção da citocina interleucina (IL-1) e a indução de desequilíbrios de osmolaridade no cérebro e soro (síndrome de desequilíbrio), que está associada com depressão do estado de alerta (PARKER et al., 2000). Além disso, a hemodiálise causa uma elevação na temperatura do corpo (parcialmente causado pela IL-1). Este aumento, por sua vez, desencadeia processos de esfriamento. Devido a conhecida associação entre início do sono e resfriamento corporal, a hemodiálise pode assim aumentar a sonolência (PARKER et al., 2000).

O comprometimento da capacidade de resposta dos receptores b-adrenérgicos relatados na insuficiência renal poderiam diminuir a síntese de melatonina na pineal (SOUCHET et al., 1986; HOLMES et al., 1989; KARASEK et al., 2005). A supressão da AA-NAT neste caso já foi descrita em modelo experimental em ratos (HOLMES et al., 1989). Além disso, o uso de beta bloqueadores comum em pacientes em diálise também poderia inibir a produção de melatonina pela diminuição da AA-NAT, enzima chave na biossíntese de melatonina (SOUCHET et al., 1986; KARASEK et al., 2005). Contudo, no presente estudo nenhum dos pacientes do grupo IRC faziam uso destes medicamentos.

Apesar de conhecido, por outros modelos, que a inflamação periférica pode bloquear a produção de melatonina (MARKUS et al., 2007), a hipótese de que os altos índices de citocinas inflamatórias presente na IRC bloqueariam a produção de melatonina não haviam sido exploradas. Nossos resultados de dosagens de citocinas inflamatórias corroboram com estudos anteriores que afirmaram que pacientes com IRC tendem a apresentar altas concentrações plasmáticas de mediadores inflamatórios

como o TNF, A IL-1 e a IL-6, além de marcadores do estress oxidativo que caracterizam um estado inflamatório (PALMA et. al., 2007).

O presente estudo, foi assim, o primeiro a demonstrar que altos níveis diurnos de TNF apresentam correlação negativa com os baixos níveis de melatonina noturna encontradas nesta população. Nossos resultados sugerem que os altos níveis diurnos de TNF podem bloquear a síntese de melatonina na glândula pineal na IRC. Este achado comprova a ação do eixo-imune pineal, já demonstrado em outras condições patológicas inflamatórias. De acordo com este conceito, em condições patológicas a síntese e liberação de melatonina pela glândula pineal passa a ser controlada também pelo sistema imune e por sua vez influencia reciprocamente este sistema (MARKUS et al., 2007). Isto envolve uma rede dinâmica e intrincada que atua ao longo da resposta inflamatória, integrando vias de sinalização e processos de regulação nos níveis molecular, celular e organísmico que determinam que em condições de injúria, o pico noturno de melatonina seja suprimido no início da resposta inflamatória pela citocina TNF (MARKUS et al., 2007; CARRERO et al., 2010).

Estes achados abrem perspectivas para o desenvolvimento de novas terapias que possam restabelecer os níveis fisiológicos de melatonina amenizando diversos problemas relacionados a falta deste hormônio e levando a melhora da qualidade de sono e conseqüentemente da qualidade de vida deste pacientes.

A falta de estudos sobre conseqüências comportamentais dos baixos conteúdos de melatonina e conseqüentemente dos distúrbios de sono na IRC ressaltam a importância de novas pesquisas que possam analisar as conseqüências da diminuição do alerta pela sonolência excessiva diurna em diversas características clínicas, como

na biomecânica da deglutição, podendo assim auxiliar na construção do conhecimento e contribuir para o tratamento multidisciplinar para esta população.

7.CONCLUSÕES

Quanto à caracterização, os achados do exame de videofluoroscopia mostraram a presença de quadros de disfagia orofaríngea na IRC em 100% dos indivíduos, sendo dentre estes, constatado aspiração laringotraqueal em 30%, sugerindo investigação e intervenção fonoaudiológica precoce.

Quanto à caracterização e comparação, os indivíduos com IRC apresentaram indicativo de distúrbios de sono provavelmente devido à baixa produção de melatonina demonstrada com ausência de ritmicidade dia e noite. Com relação as citocinas inflamatórias, os indivíduos com IRC apresentaram altos níveis diurno de TNF e IL-6 em comparação ao grupo controle.

Quanto às correlações, os níveis da citocina TNF diurna apresentaram correlação negativa com os níveis de melatonina noturna em indivíduos com IRC.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALI, B.H.; AL-HUSSENI, I.; BEEGAM, S.; AL-SHUKAILI, A.; NEMMAR, A.; SCHIERLING, S.; QUEISSER, N.; SCHUPP, N. Effect of Gum Arabic on Oxidative Stress and Inflammation in Adenine-Induced Chronic Renal Failure in Rats. PLoS One. 2013 Feb; 8(2):e55242.

AMERICAN DIETETIC ASSOCIATION (ADA). Food and nutrition misinformation: position of ADA. J Am Diet Assoc, 2002; 102:260-266.

APERIS, G.; PRAKASH, P.; PALIOURAS, C.; PAPAKONSTANTINO, N.; ALIVANIS, P. The role of melatonin in patients with chronic kidney disease undergoing haemodialysis. J Ren Care. 2012 Jun;38(2):86-92.

BARROS, E. et al. Nefrologia: rotinas, diagnóstico e tratamento. 3. ed. São Paulo, SP: Artmed, 2006, p. 32-38, 2006.

BASTOS, M.G.; CARMO, W.B.; ABRITA, R.R.; ALMEIDA, E.C.; MAFRA, D.; COSTA, D.M.N.; GONÇALVES, J.A.; OLIVEIRA, L.A. SANTOS, F.R.; PAULA, R.B. Doença Renal Crônica: Problemas e Soluções. J Bras Nefrol. 2004; 26 (4): 202-215.

BASSI, D.; FURKIM, A.M.; SILVA, C.A.; COELHO, M.S.P.H.; ROLIM, M.R.P.; ALENCAR, M.L.A.; MACHADO, M.J. Identificação de grupos de risco para disfagia

orofaríngea em pacientes internados em um hospital universitário. *CoDAS*. 2014; 26(1):17-27.

BERTOLAZI, N.A.; FAGONDES, S.C.; HOFF, L.S.; DARTORA, E.G.; MIOZZO, I.C.S.; BARBA, M.E.F.; et al. Validation of the Brazilian Portuguese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index. *Sleep Med*. 2011;12:70-75.

BONNET, M.H. Acute sleep deprivation. In: *Principles and Practice of Sleep Medicine*, 4th edn, eds Kryger MH, Roth T, Dement WC. Philadelphia, PA: Elsevier-Saunders, 2005; 52–67.

BRADY, S.L.; PAPE, T.L.; DARRAGH, M.; ESCOBAR, N.G.; RAO, N. Feasibility of instrumental swallowing assessments in patients with prolonged disordered consciousness while undergoing inpatient rehabilitation. *J Head Trauma Rehabil*. 2009 Sep-Oct;24(5):384-91.

BUGNICOURT, J.M.; GODEFROY, O.; CHILLON, J.M.; CHOUKROUN, G.; MASSY, Z.A. Cognitive disorders and dementia in CKD: the neglected kidney-brain axis. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24:353-63.

CACHOFEIRO, V.; GOICOCHEA, M.; DE VINUESA, S.G.; OUBINA, P.; LAHERA, V.; et al. Oxidative stress and inflammation, a link between chronic kidney disease and cardiovascular disease. *Kidney Int Suppl*. 2008 Dec; (111):S4-9.

CARRERO, J.J.; STENVINKEL, P. Inflammation in end-stage renal disease—what have we learned in 10 years? *Semin Dial.* 2010; 23: 498–509.

CARNABY-MANN, G.D.; CRARY, M.A. McNeill dysphagia therapy program: a case-control study. *Arch Phys Med Rehabil* 2010;91(5):743-9.

CHAI, J.; CHU, F.C.S.; CHOW, T.W.; SHUM, N.C. Prevalence of malnutrition and its risk factors in stroke patients residing in an infirmary. *Singap Med J.* 2008; 49 (4): 290-6.

CHEE, C.; ARSHAD, S.; SINGH, S.; MISTRY, S.; HAMDY, S. The influence of chemical gustatory stimuli and oral anesthesia on healthy human pharyngeal swallowing. *Chem Senses.* 2005; 30 (5): 393-400.

CHEUNG, W.W.; PAIK, K.H.; MAK, R.H. Inflammation and cachexia in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 711–724.

CLAVÉ, P.; ARREOLA, V.; ROMEA, M.; MEDINA, L.; PALOMERA, E.; SERRA-PRAT, M. Accuracy of the volume-viscosity swallow test for clinical screening of oropharyngeal dysphagia and aspiration. *Clin Nutr.* 2008; 27:806–815.

COSTA, D.D.; BERNATSKY, S.; DRITSA, M.; CLARKE, A.E.; DASGUPTA, K.; KESHANI, A.; PINEAU, C. Determinants of sleep quality in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2005. Apr 15; 53(2): 272-278.

CRARY, M.A.; MANN, G.D.; GROHER, M.E. Initial psychometric assessment of a functional oral intake scale for dysphagia in stroke patients. *Arch Phys Med Rehab.* 2005 Aug; 86(8):1516-20.

DA MATTA, S.M.; MOREIRA, J.; MELO e KUMMER, A.; BARBOSA, I.G.; TEIXEIRA, A.L.; SIMÕES e SILVA, A.C. Alterações cognitivas na doença renal crônica: uma atualização. *J Bras Nefrol* 2014;36(2):241-245.

DE VECCHI, A.; FINAZZI, S. & PADALINO R. Sleep disorders in peritoneal and haemodialysis patients as assessed by a self-administered questionnaire. *International Journal of Artificial Organs.* 2000. 23, 237–242.

DRAIBE, S.A. Insuficiência renal crônica. In: Ajzen, H.; Schor, N.; editor. *Guias de medicina ambulatorial e hospitalar. Nefrologia.* São Paulo: Manole; 2002. p. 179-194.

FERRARA, M.; DE GENNARO, L. How much sleep do we need? *Sleep Medicine*, 2001; 5(2):155-179.

FILIOPOULOS, V.; VLASSOPOULOS, D. Inflammatory syndrome in chronic kidney disease: pathogenesis and influence on outcomes. *Inflamm Allergy Drug Targets.* 2009. 8: 369–382.

FURKIM, A.M.; MATTANA, A. Fisiologia da Deglutição Orofaríngea. In: FERREIRA, L.P.; BELFI-LOPES, D.M.; LIMONGE, S.C.O. (Orgs.) Tratado de Fonoaudiologia. São Paulo: Roca, 2004.cap. 18, p. 212-218.

GASPAR, S.; MORENO, C.; MENNA-BARRETO, L. Os plantões médicos, o sono e a ritmicidade biológica. Revista da Associação Médica Brasileira, 1998; 44; 239-245.

HANSEN, T.S.; LARSEN, K.; ENGBERG, A.W. The association of functional oral intake and pneumonia in patients with severe traumatic brain injury. Arch Phys Med Rehabil. 2008. Nov;89(11):2114-20.

HIMMELFARB, J. Linking oxidative stress and inflammation in kidney disease: which is the chicken and which is the egg? Semin Dial 2004; 17: 449–454.

HOLMES, E.W.; HOJVAT, S.A.; KAHN, S.E.; BERNES, E.W.JR. Testicular dysfunction in experimental chronic renal insufficiency: a deficiency of nocturnal pineal N-acetyltransferase activity. Br J Exp Pathol. 1989; 70: 349–56.

KARASEK, M.; SZUFLET, A.; CHRZANOWSKI, W.; ZYLINSKA, K.; SWIETOSLAWSKI, J. Decreased melatonin nocturnal concentrations in haemodialyzed patients. Neuro Endocrinol Lett. 2005; 26: 653–6.

KIM, M.J.; LEE, J.H.; DUFFY, J.F. Circadian Rhythm Sleep Disorders. JCOM Journal. 2013 November. Vol. 20, No 11.

KOCH, B.C.; NAGTEGAAL, J.E.; HAGEN, E.C.; VAN DER WESTERLAKEN, M.M.L.; BORINGA, J.B.; KERKHOF, G.A.; TER WEE, P.M. The effects of melatonin on sleep-wake rhythm of daytime haemodialysis patients: a randomized, placebo-controlled, cross-over study (EMSCAP study). Br J Clin Pharmacol. 2008.

KOCH, B.C.; HAGEN, E.C.; NAGTEGAAL, J.E.; BORINGA, J.B.; KERKHOF, G.A.; TER WEE, P.M. Effects of nocturnal hemodialysis on melatonin rhythm and sleep-wake behavior: an uncontrolled trial. Am J Kidney Dis. 2009 Apr;53(4):658-64.

KOCH, B.C.; VAN DER PUTTEN, K.; VAN SOMEREN, E.J.; WIELDERS, J.P.; TER WEE, P.M.; NAGTEGAAL, J.E.; GAILLARD, C.A. Impairment of endogenous melatonin rhythm is related to the degree of chronic kidney disease (CREAM study). Nephrol Dial Transplant. 2010a Feb;25(2):513-9.

KOCH, B.C.; NAGTEGAAL, J.E.; HAGEN, E.C.; WEE, P.M.; KERKHOF, G.A. Different melatonin rhythms and sleep-wake rhythms in patients on peritoneal dialysis, daytime hemodialysis and nocturnal hemodialysis. Sleep Med. 2010b Mar;11(3):242-6.

KRUEGER, J.M.; MAIDE, J.A. Short analytical review: sleep as a host defense: its regulation by microbial products and cytokines. *Clin Immunol Immunopathol* 1990. 57: 188–9.

MALPAUX, B. et al. Control of the circannual rhythm of reproduction by melatonin in the ewe. *Brain Research Bulletin*, 1997; 44(4): 431-438.

MAŁYSZKO, J.; KOC-ŻÓRAWSKA, E.; LEVIN-IAINA, N.; et al. New parameters in iron metabolism and functional iron deficiency in patients on maintenance hemodialysis. *Pol Arch Med Wewn.* 2012; 122: 537-542.

MARKUS, R.F.; FERREIRA, Z.S.; FERNANDES, P.A.C.M.; CECON, E. The Immune-Pineal Axis: A Shuttle between Endocrine and Paracrine Melatonin Sources. *Neuroimmunomodulation*. 2007. 14:126-133.

MARTINO, R.; MARTIN, R.E.; BLACK, S. Dysphagia after stroke and its management. *CMAJ*, 2012. 184 (10): 1127-8.

MOLZAHN, A.E.; NORTHCOTT, H.C. & DOSSETOR J.B. Quality of life of individuals with end stage renal disease: perceptions of patients, nurses, and physicians. *ANNA Journal*. 1997. 24, 325–333.

MÜLLER, M.R.; GUIMARÃES, S.S. Impacto dos transtornos do sono sobre o funcionamento diário e a qualidade de vida. Estudos de Psicologia I Campinas I 2007 outubro - dezembro. 24(4); 519-528.

MYSTAKIDOU, K.; PARPA, E.; TSILIKA, E.; PATHIAKI, M.; GENNATAS, K.; SMYRNIOTIS, V.; VASSILIOU, I. The relationship of subjective sleep quality, pain, and quality of life in advanced cancer patients. Sleep. 2007 Jun; 30(6):737-742.

NAGTEGAAL, E.; PEETERS, E.; SWART, W.; SMITS, M.; KERKHOF, G.; VAN DER MEER, G. Correlation between concentrations of melatonin in saliva and serum in patients with delayed sleep phase syndrome. Ther Drug Monit 1998; 20: 181–3.

NOVAK, M.; SHAPIRO, C.M.; MENDELSSOHN, D.; MUCSI, I. Diagnosis and management of insomnia in dialysis patients. Semin Dial 2006; 19: 25–31.

PALMA, B.D.; TIBA, P.A.; MACHADO, R.B.; TUFIK, S.; SUCHECKI, D. Repercussões imunológicas dos distúrbios do sono: o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal como fator modulador. Rev. Bras. Psiquiatr. 2007 May. vol.29 suppl.1 São Paulo.

PARKER, K.P.; BLIWISE, D.L.; RYE, D.B. Haemodialysis disrupts basic sleep regulatory mechanisms: building hypotheses. Nurs Res 2000; 49: 327–32.

PARKER, K.P. Sleep disturbances in dialysis patients. *Sleep Med Rev* 2003; 7: 131–43.

PINATO, L.; da SILVEIRA CRUZ-MACHADO, S.; FRANCO, D.G.; CAMPOS, L.M.; CECON, E.; FERNANDES, P.A.; BITTENCOURT, J.C.; MARKUS, R.P. Selective protection of the cerebellum against intracerebroventricular LPS is mediated by local melatonin synthesis. *Brain Struct Funct.* 2013 Dec 22.

PLISKIN, N.H.; YURK, H.M.; HO, L.T.; UMANS, J.G. Neurocognitive function in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 1996;49:1435- 40.

PONTES, G.N.; CARDOSO, E.C.; CARNEIRO-SAMPAIO, M.M.S.; MARKUS, R.P. Injury switches melatonin production source from endocrine (pineal) to paracrine (phagocytes) – melatonin in human colostrum and colostrum phagocytes. *J Pineal Res.* 2006. 41:136-141.

RADIĆ, J.; LJUTIĆ, D.; RADIĆ, M.; KOVAČIĆ, V.; SAIN, M.; CURKOVIĆ, K.D. The possible impact of dialysis modality on cognitive function in chronic dialysis patients. *Neth J Med* 2010;68:153-7.

RAKOWSKI, D.A.; CAILLARD, S.; AGODOA, L.Y.; ABBOTT, K.C. Dementia as a Predictor of Mortality in Dialysis Patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006. 1: 1000–1005.

RANJBARAN, Z.; KEEFER, L.; FARHADI, A.; STEPANSKI, E.; SEDGHI, S.; KESHAVARZIAN, A. Impact of sleep disturbances in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007 Nov; 22(11):1748-1753.

REIMÃO, R. *Sono: estudo abrangente* (2a. ed.). 1996; São Paulo: Atheneu.

ROFES, L.; VILARDELL, N.; CLAVÉ, P. Post-stroke dysphagia: progress at last. *Neurogastroenterol Motil* 2013;25(4):278-82.

RUSSCHER, M.; KOCH, B.; NAGTEGAAL, E.; VAN DER PUTTEN, K.; TER WEE, P.; GAILLARD, C. The role of melatonin treatment in chronic kidney disease. *Front Biosci*. 2012; Jun 1; 17:2644-2656.

RUTKOWSKI, P. Clinical and metabolic consequences of uremic toxicity. *Przegl Lek*. 2006;63(4):209-17.

SABBATINI, M.; CRISPO, A.; PISANI, A.; GALLO, R.; CIANCIARUSO, B.; FUIANO, G.; FEDERICO, S.; ANDREUCCI, V.E. Sleep quality in renal transplant patients: a never investigated problem. *Nephrol Dial Transplant*. 2005 Jan; 20(1):194-198. Epub 2004 Dec 7.

SARNAK, M.J.; TIGHIOUART, H.; SCOTT, T.M.; LOU, K.V.; SORENSEN, E.P.; GIANG, L.M.; et al. Frequency of and risk factors for poor cognitive performance in hemodialysis patients. *Neurology* 2013;80:471- 80.

SCHELP, A.O.; COLA, P.C.; GATTO, A.R.; SILVA, R.D.; & CARVALHO L.D. Incidência de disfagia orofaríngea após acidente vascular encefálico em hospital público de referência. *Arq Neuropsiquiatr*, 2004;62(2-B), 503-506.

SHEPARD, J.W.Jr. Hypertension, cardiac arrhythmias, myocardial infarction, and stroke in reaction to obstructive sleep apnea. *Clin Chest Med* 1992; 13: 437–58.

SIMMONEAUX, V.; RIBELAYGA, C. Generation of the melatonin endocrine message in mammals: a review of the complex regulation of melatonina synthesis by Norepinephrine, peptides, and other pineal transmitters. *Pharmacology Reviews*, 2003; 55(2):325-295.

SILVA, R.G.; JORGE, A.G.; PERES, F.M.; COLA, P.C.; GATTO, A.R.; SPADOTTO, A.A. Protocolo para Controle de Eficácia Terapêutica em Disfagia Orofaríngea Neurogênica (Procedon). *Rev CEFAC* 2010;12:75-81.

SKINNER, H.; MACKANESS, C.; BEDFORTH, N.; MAHAJAN, R. Cerebral haemodynamics in patients with chronic renal failure: effects of haemodialysis. *Br J Anaesth* 2005;94:203-5.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA. Insuficiência Renal Crônica. 2008. Disponível em:<<http://www.sbn.org.br>>. Acesso em: 10 fev. 2013.

SOUCHET, T.; BRÉE, F.; BAATARD, R.; FONTENAILLE, C.; D'ATHIS, P.H.; TILLEMENT, J.P.; KIECHEL, J.R.; LHOSTE, F. Impaired regulation of b-2-adrenergic receptor density in mononuclear cells during chronic renal failure. *Biochem Pharmacol* 1986; 35: 2513–9.

STRASINGER, S. K. Uroanálise e fluidos biológicos. 3. ed. 2000. São Paulo, SP: Premier.

VAMVAKAS, S.; BAHNER, U.; HEIDLAND, A. Cancer in end-stage renal disease: potential factors involved -editorial. *Am J Nephrol* 1998; 18: 89–95.

VAZIRI, N.D.; OVEISI, F.; WIERSZBIEZKI, M.; SHAW, V.; SPORTY, L.D. Serum melatonin and 6-sulfatoxymelatonin in end-stage renal disease: effect of hemodialysis. *Artif Organs*. 1993 Sep;17(9):764-769.

VESTERINEN, M.; RUOKONEN, H.; FURUHOLM, J.; HONKANEN, E.; MEURMAN, J.H. Clinical questionnaire study of oral health care and symptoms in diabetic vs. non-diabetic predialysis chronic kidney disease patients. *Clin Oral Investig*. 2012 Apr;16(2):559-563.

VILJOEN, M.; STEYN, M.E.; VAN RENSBURG, B.W.J.; REINACH, S.G. Melatonin in chronic renal failure. *Nephron* 1992; 60: 138–43.

YOON, C.H.; SEOK, J.I.; LEE, D.K.; AN, G.S. Bilateral basal ganglia and unilateral cortical involvement in a diabetic uremic patient. *Clin Neurol Neurosurg*. 2009 Jun;111(5):477-9.

YUKSEL, H.; SOGUT, A.; YILMAZ, O.; DEMET, M.; ERGIN, D.; KIRMAZ, C. Evaluation of sleep quality and anxiety-depression parameters in asthmatic children and their mothers. *Respir Med*. 2007 Dec;101(12):2550-2554.


WELLENS, H.J.; VERMEULEN, A.; DURRER, D. Ventricular fibrillation occurring on arousal from sleep by auditory stimuli. *Circulation* 1972; 46: 661–5.

WESTERGREN; OHLSSON, O.; HALLBERG, I.R. Eating difficulties, complications and nursing interventions during a period of three months after a stroke. *J Adv Nurs*. 2001; 35 (3): 416-426.

WEY, D. Ciclo vigília / sono de crianças: transição da educação infantil para o ensino fundamental, 2002. Dissertação de Mestrado. Instituto de Psicologia, Universidade de São Paulo, São Paulo.

WINGARD, D.L.; BERKMAN, L.F. Mortality risk associated with sleep patterns among adults. *Sleep* 1983; 6: 102–7.

**ANEXO 1 - Documento de aprovação do CEP da Faculdade de Filosofia e Ciências-
UNESP/Marília (Processo nº 0667/2013)**

|  UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA "JÚLIO DE MESQUITA FILHO" Campus de Marília | |
|---|--|
| Parecer do Projeto nº. 0667/2013 | |
| IDENTIFICAÇÃO | |
| 1. Título do Projeto: CORRELAÇÕES ENTRE OS ACHADOS DE DEGLUTIÇÃO E DE RITMOS BIOLÓGICOS EM INDIVÍDUOS COM INSUFICIÊNCIA RENAL | |
| 2. PESQUISADOR RESPONSÁVEL: | |
| Autor(a): Nathani Silva | |
| Autor(a): Aline Rodrigues Pinto | |
| Orientador(a): Luciana Pinato | |
| 3. Instituição do Pesquisador: Faculdade de Filosofia e Ciências – UNESP/Marília | |
| 4. Apresentação ao CEP: 28/03/2013 | |
| 5. Apresentar relatório em: Semestralmente durante a realização da pesquisa. | |
| Objetivos | |
| <p>Objetivo geral Caracterizar o padrão de deglutição e o nível de ingesta oral e associá-lo com as variáveis rítmicas biológicas em indivíduos com insuficiência renal. 3.2 Objetivos específicos 1. Caracterizar o padrão de deglutição e o nível de ingesta oral em indivíduos com insuficiência renal; 2. Caracterizar o padrão de sono-vigília em indivíduos com insuficiência renal; 3. Analisar o ritmo de produção de melatonina em indivíduos com insuficiencia renal; 4. Analisar o padrão de expressão de citocinas inflamatórias em indivíduos com insuficiencia renal.</p> | |
| SUMÁRIO DO PROJETO | |
| <p>A insuficiência renal pode afetar a regulação do eixo hipotálamo-hipófise, o padrão de sono, alterações de humor, imunidade celular e a resposta de anticorpos. O fator que pode correlacionar a melatonina à insuficiência renal é o fato de pacientes com Doença Renal Crônica (DRC), especialmente aqueles que estão em hemodiálise, freqüentemente apresentarem distúrbios do sono (RUSSCHER et al., 2012). Dentre as diversas consequências dos distúrbios de sono está o fato de a sonolência afetar parâmetros fonoaudiológicos como a linguagem, memória e deglutição. Objetivos: Caracterizar o padrão de deglutição e o nível de ingesta oral e associá-lo com variáveis rítmicas biológicas como ciclo sono-vigília e conteúdo de melatonina em indivíduos com insuficiência renal. Metodologia: O grupo pesquisa será composto por 20 indivíduos adultos com idade a partir de 25 anos, de ambos os gêneros, com diagnóstico médico de insuficiência renal. O grupo controle será composto por 20 indivíduos adultos saudáveis com idade a partir de 25 anos. Serão utilizados para a coleta de dados a Avaliação Fonoaudiológica Clínica da Deglutição, exame objetivo de deglutição, aplicação da Funcional Oral Intake Scale-FOIS e do Instrumento de Avaliação da Alimentação (EAT – 10), questionários e diário de sono. Para a dosagem de melatonina, serão coletadas sangue, urina e saliva e a análise será realizada utilizando-se kits comerciais pelo método ELISA. Resultados esperados: Alterações como altos níveis de citocinas inflamatórias e baixos níveis de melatonina que conhecidamente carretam distúrbios do sono e possivelmente de outros ritmos biológicos podem ter influência no desempenho da deglutição</p> | |
| Pag. 1 de 2 | |

em pacientes com insuficiência renal, vislumbrando, portanto, a investigação de possíveis formas de favorecer a o sistema imunológico e a qualidade de vida destes indivíduos através da melhora da qualidade de sono. **Palavras-chave:** transtorno de deglutição, melatonina, sono, insuficiência renal.

COMENTÁRIO DO RELATOR

Após análise do projeto e documentos, acredito que o projeto respeita os preceitos éticos da Resolução 196/96, podendo ser desenvolvido.


PARECER FINAL

O CEP da FFC da UNESP após acatar o parecer do membro relator previamente aprovado para o presente estudo e atendendo a todos os dispositivos das resoluções 196/96 e complementares, bem como ter aprovado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido como também todos os anexos incluídos na pesquisa resolve aprovar o projeto de pesquisa supracitado.

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

DATA DA REUNIÃO

Homologado na reunião do CEP da FFC da Unesp em 26/06/2013.


 Simone Aparecida Capellini
 Presidente do CEP


 José Carlos Miguel
 Diretor da FFC

ANEXO 2- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Solicitamos sua participação no projeto de pesquisa intitulado “Deglutição Orofaríngea e Ritmos Biológicos na Insuficiência Renal Crônica” do Departamento de Fonoaudiologia da Faculdade de Filosofia e Ciências de Marília – UNESP, cujos responsáveis são Fga. Aline Rodrigues Pinto e Prof. Dra. Luciana Pinato.

Este trabalho tem por objetivo: Caracterizar o padrão de deglutição e o nível de ingestão oral e associa-lo com as variáveis rítmicas biológicas em indivíduos com insuficiência renal crônica e comparar estes com dados de referência e/ou com indivíduos controles.

Para que seja realizada a pesquisa é muito importante a sua participação, pois há a necessidade de comparação das respostas dos pacientes;

Participar deste projeto é uma opção sua e não acarretará em alterações em seu tratamento. A qualquer momento você poderá solicitar junto aos responsáveis pelo projeto, esclarecimentos de qualquer natureza.

Esperam-se obter os seguintes benefícios decorrentes da presente pesquisa: ampliar o conhecimento sobre a insuficiência renal e sobre possíveis formas de tratamento;

Se você decidir participar gostaríamos de informar-lhes que:

- a) Os instrumentos de registro utilizados neste estudo incluem para o grupo pesquisa: Protocolo de avaliação clínica da deglutição e exames objetivos de deglutição. Para os grupos pesquisa e controle: Questionário do Sono, coleta de sangue e de saliva, sendo a coleta realizada durante o período de internação hospitalar para os indivíduos com doença renal e em domicílio para o grupo controle.
- b) Os resultados deste estudo talvez não sejam de benefício imediato para a população estudada e poderão demorar meses para ficarem prontos;
- d) Assim que existam resultados, estes serão apresentados a você pelos responsáveis

pela pesquisa e serão divulgados em revistas científicas que circulam entre os profissionais da saúde que tenham interesse nesta área.

g) Sempre que ocorrerem divulgações científicas a sua identidade será mantida em absoluto sigilo.

h) Somente pesquisadores envolvidos com o projeto terão acesso aos dados completos, não sendo permitido o acesso aos dados por terceiros.

Eu, _____ portador (a) do
RG _____ responsável por
_____ concordo em
participar do referido projeto de pesquisa. Declaro estar ciente sobre os itens acima mencionados e ter recebido as devidas explicações sobre o referido projeto, sendo a minha participação voluntária.

Responsável

Aline Rodrigues Pinto – email rodriguespaine@hotmail.com (14) 8142-0148 (Tim)
Profa. Dra. Luciana Pinato- email lpinato@marilia.unesp.br (14) 3402-1300 ramal:1719
Av. Hygino Muzzy Filho 737 - Dept. Fonoaudiologia UNESP/Marília – SP .

ANEXO 3 – Escala de Coma de Glasgow

| Escala de Coma de Glasgow | | |
|---------------------------|------------------------------|-----------|
| Parâmetros | Resposta Observada | Pontuação |
| Abertura Ocular | Espontânea | 4 |
| | Com estímulo verbal | 3 |
| | Com estímulo doloroso | 2 |
| | Nenhuma | 1 |
| Melhor Resposta Verbal | Orientado | 5 |
| | Confuso | 4 |
| | Palavras impróprias | 3 |
| | Sons incompreensíveis | 2 |
| | Nenhuma | 1 |
| Melhor Resposta Motora | Obedece aos comandos | 6 |
| | Localiza e retira o estímulo | 5 |
| | Localiza o estímulo | 4 |
| | Responde em flexão | 3 |
| | Responde em extensão | 2 |
| | Nenhuma | 1 |

Teasdale G, Jennet B. Assesment of coma and impaired consciocness, a practical scale. Lancet 1974; 7872:81-4.

ANEXO 4

Functional Oral Intake Scale – FOIS (Crary et al., 2005)

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

ANEXO 5 - ÍNDICE DE QUALIDADE DE SONO DE PITTSBURGH VERSÃO EM PORTUGUES DO BRASIL (PSQI-BR)

Índice de qualidade de sono de Pittsburgh (PSQI-BR)

Nome: _____ Idade: _____

Data: _____

Instruções:

As seguintes perguntas são relativas aos seus hábitos de sono durante o último mês somente. Suas respostas devem indicar a lembrança mais exata da maioria dos dias e noites do último mês. Por favor, responda a todas as perguntas.

1. Durante o último mês, quando você geralmente foi para a cama à noite?

Hora usual de deitar _____

2. Durante o último mês, quanto tempo (em minutos) você geralmente levou para dormir à noite?

Número de minutos _____

3. Durante o último mês, quando você geralmente levantou de manhã?

Hora usual de levantar _____

4. Durante o último mês, quantas horas de sono você teve por noite? (Este pode ser diferente do número de horas que você ficou na cama).

Horas de sono por noite _____

Para cada uma das questões restantes, marque a melhor (uma) resposta. Por favor, responda a todas as questões.

5. Durante o último mês, com que frequência você teve dificuldade de dormir porque você...

(a) Não conseguiu adormecer em até 30 minutos

Nenhuma no último mês _____

Menos de 1 vez/ semana _____

1 ou 2 vezes/ semana _____

3 ou mais vezes/ semana _____

(b) Acordou no meio da noite ou de manhã cedo

Nenhuma no último mês _____

Menos de 1 vez/ semana _____

1 ou 2 vezes/ semana _____

3 ou mais vezes/ semana _____

(c) Precisou levantar para ir ao banheiro

Nenhuma no último mês _____

Menos de 1 vez/ semana _____

1 ou 2 vezes/ semana _____

3 ou mais vezes/ semana _____

(d) Não conseguiu respirar confortavelmente

Nenhuma no último mês _____

Menos de 1 vez/ semana _____

1 ou 2 vezes/ semana _____

3 ou mais vezes/ semana _____

(e) Tossiu ou roncou forte

Nenhuma no último mês _____

Menos de 1 vez/ semana _____

1 ou 2 vezes/ semana _____

3 ou mais vezes/ semana _____

(f) Sentiu muito frio

Nenhuma no último mês _____

Menos de 1 vez/ semana _____

1 ou 2 vezes/ semana _____

3 ou mais vezes/ semana _____

(g) Sentiu muito calor

Nenhuma no último mês _____

Menos de 1 vez/ semana _____

1 ou 2 vezes/ semana _____

3 ou mais vezes/ semana _____

(h) Teve sonhos ruins

Nenhuma no último mês _____

Menos de 1 vez/ semana _____

1 ou 2 vezes/ semana _____

3 ou mais vezes/ semana _____

(i) Teve dor

Nenhuma no último mês _____

Menos de 1 vez/ semana _____

1 ou 2 vezes/ semana _____

3 ou mais vezes/ semana _____

(j) Outra(s) razão (ões), por favor descreva

Com que frequência, durante o último mês, você teve dificuldade para dormir devido a essa razão?

Nenhuma no último mês _____

Menos de 1 vez/ semana _____

1 ou 2 vezes/ semana _____

3 ou mais vezes/ semana _____

6. Durante o último mês, como você classificaria a qualidade do seu sono de uma maneira geral?

Muito boa _____

Boa _____

Ruim _____

Muito ruim _____

7. Durante o último mês, com que frequência você tomou medicamento (prescrito ou “por conta própria”) para lhe ajudar a dormir?

Nenhuma no último mês _____

Menos de 1 vez/ semana _____

1 ou 2 vezes/ semana _____

3 ou mais vezes/ semana _____

8. No último mês, com que frequência você teve dificuldade de ficar acordado enquanto dirigia, comia ou participava de uma atividade social (festa, reunião de amigos, trabalho, estudo)?

Nenhuma no último mês _____

Menos de 1 vez/ semana _____

1 ou 2 vezes/ semana _____

3 ou mais vezes/ semana _____

9. Durante o último mês, quão problemático foi para você manter o entusiasmo (ânimo) para fazer as coisas (suas atividades habituais)?

Nenhuma dificuldade _____

Um problema leve _____

Um problema razoável _____

Um grande problema _____

10. Você tem um(a) parceiro [esposo(a)] ou colega de quarto?

Não _____

Parceiro ou colega, mas em outro quarto _____

Parceiro no mesmo quarto, mas não na mesma cama _____

Parceiro na mesma cama _____

Se você tem um parceiro ou colega de quarto, pergunte a ele/ela com que frequência, no último mês, você teve ...

(a) Ronco forte

Nenhuma no último mês _____

Menos de 1 vez/ semana _____

1 ou 2 vezes/ semana _____

3 ou mais vezes/ semana _____

(b) Longas paradas na respiração enquanto dormia

Nenhuma no último mês _____

Menos de 1 vez/ semana _____

1 ou 2 vezes/ semana _____

3 ou mais vezes/ semana _____

(c) Contrações ou puxões nas pernas enquanto você dormia

Nenhuma no último mês _____

Menos de 1 vez/ semana _____

1 ou 2 vezes/ semana _____

3 ou mais vezes/ semana _____

(d) Episódios de desorientação ou confusão durante o sono

Nenhuma no último mês _____

Menos de 1 vez/ semana _____

1 ou 2 vezes/ semana _____

3 ou mais vezes/ semana _____

(e) Outras alterações (inquietações) enquanto você dorme; por favor, descreva

Nenhuma no último mês _____

Menos de 1 vez/ semana _____

1 ou 2 vezes/ semana _____

3 ou mais vezes/ semana _____

ANEXO 6 - Salivete

Fonte: http://www.hermespardini.com.br/kits/index.php?cod_kit=68