

PLASTICIDADE NEURAL EM PACIENTES GLOSSECTOMIZADOS

RENATA LÍGIA VIEIRA GUEDES

**Tese apresentada à Fundação Antônio
Prudente para obtenção do título de doutor
em Ciências**

Área de Concentração: Oncologia

Orientadora: Dra. Elisabete Carrara-de Angelis

Co-Orientador: Prof. Dr. Luiz Paulo Kowalski

**Pesquisador colaborador: Dr. Edson Amaro
Junior**

São Paulo

2016

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da Fundação Antônio Prudente

Guedes, Renata Lúcia Vieira

Plasticidade neural em pacientes glossectomizados / Renata Lúcia
Vieira Guedes - São Paulo; 2016.

79p.

Tese (Doutorado)-Fundação Antônio Prudente.

Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração:
Oncologia.

Orientadora: Elisabete Carrara-de Angelis

Descritores: 1. CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO. 2. DISFAGIA.
3. IMAGEM POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL.
4. PLASTICIDADE NEURONAL 5. DEGLUTIÇÃO.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à todos os pacientes do A.C.Camargo Cancer Center.
Por me ensinarem tanto nestes 10 anos de convivência, por todas as lições
de vida e por não perderem a coragem de lutar mesmo diante do diagnóstico
de uma doença ainda tão assustadora para muitos.

Obrigada por me lembrarem todo dia o que realmente importa na vida!

AGRADECIMENTOS

À Deus, pelo dom da vida e pelas inúmeras bênçãos diárias.

Aos meus pais **Vânia** e **José Guedes**, pelo incentivo em buscar o conhecimento, pelos exemplos de vida e dignidade, por entenderem e apoiarem minhas escolhas e sobretudo pelo imenso amor que encurta qualquer distância.

Aos meus irmãos queridos, **Rodrigo** e **Rafael**, pela torcida, pelo apoio e por me ensinarem desde cedo o verdadeiro sentido de amor de irmãos.

Ao meu esposo, **Denis Bernardi Bichuetti**, pelo amor incondicional, por me incentivar tanto, por sonhar meus sonhos junto comigo, pela parceria e sobretudo pela paciência no decorrer do doutorado. Você é minha maior inspiração de profissional e pesquisador! Te amo!

À toda minha família, pelos pilares de amor que me fizeram ser o que sou, e em especial à minha família paulistana, minha sogra **Regina**, meu sogro **José Luiz** e meus cunhados **Luana** e **Victor**, por tanto carinho e por cuidarem de mim como filha/irmã. Vocês foram um presente de Deus na minha vida!

À minha querida orientadora, **Dra. Elisabete Carrara-de Angelis**, por tanto aprendizado nestes 10 anos de trabalho, por acreditar no meu potencial e por me permitir desenvolver esta pesquisa. Trabalhar com você era um sonho desde a Faculdade! Obrigada!

Ao meu co-orientador, **Prof. Dr. Luiz Paulo Kowalski**, pelo auxílio no desenvolvimento deste trabalho, por me ensinar tanto em todas as vezes que o ouvi falar e pela imensa contribuição para a pesquisa em Câncer de Cabeça e Pescoço no mundo. O senhor é um exemplo de profissional!

Ao **Dr. Edson Amaro Junior**, que colaborou grandemente com este trabalho, pela orientação, pela parceria e pela colaboração durante o desenvolvimento deste estudo. Obrigada pela oportunidade de poder fazer parte do seu grupo de pesquisa, e por me fazer acreditar desde o começo que eu era capaz de aprender sobre Ressonância Magnética Funcional.

À pesquisadora e amiga **Dra. Mariana Penteado Nucci da Silva**, que me segurou pela mão e me ajudou em todos os momentos do desenvolvimento deste trabalho. Mari, sem você eu não teria conseguido! Não tenho palavras para agradecer o seu auxílio na coleta e análise dos dados dos exames de ressonância, a sua prontidão em sempre responder todas as minhas intermináveis dúvidas e o seu exemplo de dedicação e amor à pesquisa. Obrigada por tudo!

À todos que compõem o Departamento de Fonoaudiologia do AC Camargo Cancer Center: titulares, residentes, pós-graduandos e secretária, em especial à **Fga. Bruna Morasco Geraldini** pelo auxílio na captação dos pacientes, e à **Fga. Dra. Simone A. Claudino Lopes** pela realização dos exames de videofluoroscopia.

Ao Departamento de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço e ao Departamento de Imagem do AC Camargo Cancer Center, pelo apoio na realização deste trabalho, em especial à **Enf. Julia Mariko Fuwa Toyota** pelo auxílio na captação dos pacientes.

À **Pós-Graduação da Fundação Antônio Prudente**, em especial ao **Prof. Dr. Fernando Soares, Ana Maria Rodrigues Alves Kuninari, Vanuza Barros R. de Oliveira e Luciana Costa P. Castelano** pelo profissionalismo e dedicação a este curso de Pós-graduação.

À **Suely Francisco** e toda equipe da Biblioteca do A.C. Camargo Cancer Center, pelo auxílio na formatação deste trabalho e pelo carinho e disponibilidade em ajudar todos os alunos e profissionais deste Hospital.

Aos queridos amigos do Laboratório de Investigação Médica (LIM 44) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – FMUSP pelo auxílio no desenvolvimento deste trabalho, em especial ao físico **Bruno Fraccino Pastorello** pela parceria no desenvolvimento do software “Hard to Swallow” e aos amigos **Paulo Rodrigo Bazán**, **Raymundo M. De Azevedo Neto** e **Andrea Cristina Lima**, pelas incontáveis vezes que me ajudaram nos testes piloto e no decorrer da coleta dos dados de ressonância magnética.

À todos que compõem o INRAD - Instituto de Radiologia do HCFMUSP, em especial à **Dra. Maria da Graça Morais Martin**, às **Sras. Adelinda Arruda**, **Marcia M. Yamada**, **Mara da Silva** e à biomédica **Rosana A. De Oliveira Maurelli**, pela organização e pelo carinho no agendamento dos pacientes, na resolução da parte burocrática e na realização dos exames.

À todos os meus queridos amigos, que de perto ou de longe me cercam de coisas boas, vibram com minhas conquistas e me permitem compartilhar amor. Em especial à **Catharina Castro**, **João Paulo Rodrigues**, **Neyller Montoni**, **Lidianne Veloso**, **Luciana Buarque**, **Flávia Accioly**, **Manuela Pereira**, **Edione Santos**, **Ivy Jungerman**, **Elma Azevedo** e **Weslania Viviane**.

À **Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo - FAPESP** pelo auxílio financeiro concedido durante a realização deste estudo.

À **Dra. Lucia Figueiredo Mourão**, pela valiosa contribuição no processo de qualificação e durante o desenvolvimento deste trabalho.

À todos os **pacientes** e **voluntários** que generosamente participaram deste estudo.

RESUMO

Guedes RLV. **Plasticidade neural em pacientes glossectomizados**. São Paulo; 2016. [Tese de Doutorado-Fundação Antônio Prudente].

Objetivo: Avaliar as ativações cerebrais relacionadas à função de deglutição pré e pós-cirurgia em pacientes com diagnóstico de tumor de língua. **Método:** Foi realizado um estudo prospectivo e descritivo transversal incluindo pacientes com diagnóstico de câncer de língua e adultos saudáveis sem queixas relacionadas à deglutição (grupo controle). Os pacientes incluídos foram avaliados através de ressonância magnética funcional (RMf) do cérebro (paradigma evento-relacionado; deglutição de saliva versus repouso), avaliação videofluoroscópica (VF) da deglutição e avaliação da qualidade de vida (QV) relacionada à deglutição em 3 momentos: pré-cirurgia, pós-cirurgia recente (média de 1 mês) e pós-cirurgia tardio (média de 3 meses). Para o grupo controle, foi realizada apenas a RMf e os sujeitos foram pareados pela idade e gênero. Os dados foram descritos e as análises foram correlacionadas entre os momentos de avaliação e o grupo controle vs. pacientes. A análise das imagens de RMf foi realizada pelo programa estatístico FMRIB Software Library (FSL) versão 6.0 (*Centre for Functional MRI of Brain - FMRIB, Analysis Group, Oxford, UK, <http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/>*). As imagens estruturais foram analisadas por inspeção visual através do programa FSLview. **Resultados:** Foram avaliados 8 pacientes, a maioria (5 pacientes) do gênero masculino, com média de idade de 50 anos. Todos os pacientes foram avaliados no momento pré-cirurgia. Destes, 6 foram reavaliados no pós-cirúrgico 1 e 3 no pós-cirúrgico 2. O grupo controle foi composto por 6 sujeitos saudáveis. A inspeção visual das imagens funcionais demonstrou uma redução da ativação cerebral no momento pré-cirúrgico, quando comparado ao grupo controle com sujeitos saudáveis, nas seguintes áreas: córtex pré-motor, córtex motor primário, córtex somatossensorial primário, giros pré e pós-

central, ínsula e cerebelo, todas bilateralmente. No momento pós-cirúrgico 1 foi observado um discreto aumento do volume de ativação, e no momento pós-cirúrgico 2 a ativação manteve praticamente o mesmo volume, porém com áreas melhor distribuídas (giro subcentral direito estendendo-se para o giro frontal inferior, giro supramarginal bilateral, lóbulo cerebelar superior esquerdo estendendo-se para o vermis superior e o lóbulo cerebelar superior direito), apesar de menores e com menos *clusters* quando comparadas ao grupo controle. **Conclusão:** Os pacientes com diagnóstico de tumor de língua apresentaram modificações na rede neural relacionada à deglutição no momento pré-cirúrgico, sendo estas mudanças caracterizadas por uma redução na extensão dos *clusters* nas áreas relacionadas à função de deglutição. Pacientes avaliados no pós-cirúrgico recente, apresentaram discreto aumento na extensão dos *clusters* nas mesmas áreas do pré-cirúrgico. Os pacientes avaliados no momento pós-cirúrgico tardio, demonstraram maior distribuição da ativação cerebral em áreas não observadas na avaliação do momento pós-cirúrgico 1 (recente).

SUMMARY

Guedes RLV. [**Neuroplasticity in glossectomy patients**]. São Paulo; 2016. [Tese de Doutorado-Fundação Antônio Prudente].

Objective: Assess brain activations related with pre- and postoperative swallowing function in patients with tongue tumors. **Method:** A prospective and descriptive cross-sectional study was performed including patients diagnosed with tongue cancer and healthy adults without complaints related to swallowing (control group). Patients included in the study were assessed using functional magnetic resonance imaging (fMRI) of the brain (event-related paradigm; saliva swallowing versus rest), videofluoroscopy assessment (VF) of swallowing and quality of life assessment (QoL) associated with swallowing at 3 time points: preoperative, postoperative 1 (recent; mean: 1 month) and postoperative 2 (late; mean: 3 months). For the control group, only fMRI was performed and the subjects were matched for age and gender. Data were described and analyzes were correlated between time points and control group vs. patients. The analysis of fMRI images used the statistical program FMRIB Software Library (FSL) version 6.0 (Centre for Functional Magnetic Resonance Imaging of the Brain - FMRIB, Analysis Group, Oxford, UK, <http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/>). Structural images of FLAIR and VBM sequences were analyzed by visual inspection through the FSLview software program. **Results:** We evaluated eight patients; the majority (five patients) was male, with a mean age of 50 years. All patients were assessed pre-surgery. Of these, six were reassessed at post-surgical 1 and three at post-surgical 2. The control group consisted of six healthy subjects. Visual inspection of functional imaging demonstrates a reduction in brain activation at preoperative period when compared to the control group of healthy subjects in the following areas: premotor cortex, primary motor cortex, primary somatosensory cortex, pre- and post-central gyrus, insula and cerebellum, all bilaterally. A discreet increase in activation volume was observed at postoperative 1, while activation was observed to remain practically at the same volume at postoperative 2, but with areas more evenly distributed (right sub-central gyrus extending to the inferior frontal gyrus,

bilateral supramarginal gyrus, left superior cerebellar lobe extending to the superior vermis and the right superior cerebellar lobe), although smaller and with less clusters when compared to control group. **Conclusion:** Patients diagnosed with tongue cancer present changes in the neural network associated with swallowing at preoperative, with these changes characterized by a reduction in the extension of clusters in areas related to swallowing function. Patients assessed at postoperative 1 presented a slight increase in the extension of clusters when compared to the same areas at preoperative. Patients evaluated at late postoperative time demonstrated greater distribution of brain activation in areas non-observed areas in the evaluation at post-surgical 1 (recent).

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Efeito BOLD.....	6
Figura 2	Fluxograma dos pacientes do estudo.....	28
Figura 3	Símbolos utilizados para os comandos saliva e/ou repouso.....	33
Figura 4	Sinal da deglutição no software “Hard to Swallow”, com os picos demonstrados pela marcação no círculo verde....	37
Figura 5	Mapa cerebral de um voluntário saudável do teste piloto, no contraste entre deglutição e repouso (z-score > 2,3; p < 0,05) demonstrando a comparação dos filtros para redução do movimento de cabeça.....	38
Figura 6	Análise em grupo da ativação cortical pelo exame de RMf no estudo piloto, durante a deglutição de saliva (N=5; z-score > 2,3; p < 0.05).....	39
Figura 7	Análise em grupo da ativação cortical pelo exame de RMf.....	46
Figura 8	Análise pareada de grupo da ativação cortical pelo exame de RMf entre os grupos controle (N= 6) e pré-cirúrgico (N= 6), no contraste controle > pré-cirúrgico, durante a tarefa de deglutição de saliva versus repouso (z-score > 2,3; p < 0,05).....	47
Figura 9	Da esquerda para direita: visão da face lateral esquerda, visão supero-posterior, visão da face lateral direita e visão supero-anterior do cérebro.....	48

LISTA DE TABELAS E QUADRO

Tabela 1	Caracterização do grupo controle quanto ao gênero, faixa etária e escolaridade (N= 6).....	31
Tabela 2	Caracterização da casuística quanto à videofluoroscopia da deglutição pré-cirurgia (N= 8), pós-cirurgia 1 (N= 6) e pós-cirurgia 2 (N= 3) para a consistência líquida (5ml e 20m).....	41
Tabela 3	Caracterização da casuística quanto à videofluoroscopia da deglutição pré-cirurgia (N= 8), pós-cirurgia 1 (N= 6) e pós-cirurgia 2 (N= 3) para a consistência líquida-espessado néctar (5ml e 20m).....	41
Tabela 4	Descrição das médias do questionário de qualidade de vida MDADI).....	42
Quadro 1	Caracterização da casuística quanto ao gênero, faixa etária, diagnóstico e tratamento (N= 8).....	30
Quadro 2	Intervalos entre os estímulos aleatorizados conforme distribuição de Poisson.....	35

LISTA DE ABREVIATURAS

ANOVA	Análise de covariância
AP	Ântero-posterior
BET	Brain extraction tool
BOLD	Blood oxygenation level dependent
EPI	Echo-planar images
FMRIB	Functional MRI of brain
FILM	FMRIB's Improved linear model
FOV	Field of view
FWHM	Full with half maximum
GP	Glossectomia parcial
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
MCFLIRT	Motion correction using FMRIB's linear registration tool
MDADI	Questionário de disfagia M.D. Anderson
MNI	Montreal Neurological Institute
QV	Qualidade de vida
RM	Ressonância Magnética
RMf	Ressonância magnética funcional
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TE	Tempo de eco
TR	Tempo de repetição
USB	Universal serial bus
VBM	Voxel based morphometric
VF	Videofluoroscopia

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO	1
2	OBJETIVOS	11
2.1	Objetivo Geral.....	11
2.2	Objetivos Específicos	11
3	CASUÍSTICA E METODOLOGIA	13
3.1	Critérios de Inclusão.....	13
3.2	Critérios de Exclusão.....	14
3.3	Avaliações	14
3.3.1	Ressonância Magnética Funcional.....	15
3.3.2	Videofluoroscopia da deglutição.....	21
3.3.3	Qualidade de vida.....	23
3.4	Intervenções	24
3.4.1	Fonoterapia	24
4	ANÁLISE ESTATÍSTICA	26
4.1	Análise Estatística das Imagens de RMF	26
4.2	Análise Estatística da Videofluoroscopia e Qualidade de Vida.....	27
5	RESULTADOS	28
5.1	Caracterização da Amostra	28
5.2	Teste Piloto e Criação de um Paradigma em RMF para o Estudo	31
5.3	Videofluoroscopia da Deglutição	40
5.4	Qualidade de Vida	42
5.5	Ressonância Magnética Funcional – Pacientes	43
6	DISCUSSÃO	49
6.1	Casuística.....	49

6.2	Paradígma	51
6.3	Tarefa de Deglutição	53
6.4	Videofluoroscopia da Deglutição e Qualidade de Vida.....	55
6.5	Ressonância Magnética Funcional e Deglutição	57
6.6	Limitações deste Estudo.....	64
7	CONCLUSÃO	68
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	69

ANEXOS

Anexo 1 Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa-CEP

Anexo 2 Termo de Consentimento - Pacientes

Anexo 3 Ficha de Registro de Dados

Anexo 4 Questionário de Disfagia M. D. Anderson (MDADI)

Anexo 5 Tabelas com os Picos de Ativação Máxima – MNI Structural
Atlas

1 INTRODUÇÃO

A deglutição é um processo complexo que envolve estruturas interligadas e que depende de uma interação entre eventos motores e sensoriais divididos em diferentes fases: preparatória oral, oral, faríngea e esofágica. Inicialmente, o controle neural da deglutição era considerado um evento automático constituído por uma sequência de eventos da musculatura faríngea e esofágica, mediado pelo tronco cerebral, e era comumente chamado de “reflexo”. Entretanto, pesquisas recentes sobre a base neural da deglutição indicam que este é um evento padronizado e mediado por processos neurofisiológicos mais complexos (ROBBINS et al. 2008; MALANDRAKI et al. 2011a).

Estudos neurofisiológicos evidenciaram que o processo de deglutição é governado por redes neurais especializadas e exige uma coordenação afinada com outros sistemas e estruturas do trato aerodigestivo superior. A coordenação deste processo é realizada por mecanismos neurais distribuídos através de um sistema de nervos cranianos e da medula espinal, incluindo nervos periféricos e seus núcleos centrais e centros neurais capazes de coordenar, integrar e sequenciar atividades voluntárias e automáticas envolvidas na deglutição (ROBBINS et al. 2008; PAINE et al. 2011; MALANDRAKI et al. 2011a). Os padrões de desempenho da via neural central da deglutição são fixados para as fases faríngea e esofágica: inibições múltiplas e excitações dos músculos participantes ocorrem numa

ordem constante. Contudo, esta fixação é modulada por diferentes estímulos sensoriais, tais como temperatura, textura, sabor dos alimentos, e, sugere-se, até mesmo, influência de sua apresentação visual (ESTRELA et al. 2009). Quando esta rede de funcionamento descrita acima falha, o indivíduo pode apresentar alguma dificuldade no processo de deglutição, caracterizada como disfagia. A disfagia, neste caso, pode estar relacionada a alterações nos centros neurais central e sensoriomotor periférico envolvidos na deglutição, podendo ocasionar desnutrição, desidratação, aspiração e problemas respiratórios.

Dentre as possíveis etiologias para a ocorrência da disfagia estão o câncer de cabeça e pescoço e as alterações advindas de seu tratamento. Mais da metade dos pacientes com tumores de cabeça e pescoço apresentam disfagia em algum momento do tratamento, especialmente aqueles com doença em estágio avançado. As alterações de deglutição neste grupo de indivíduos podem acarretar limitações funcionais relacionadas à alimentação, assim como limitações sociais e emocionais, com grande impacto na qualidade de vida (QV) (GILLESPIE et al. 2004; VARTANIAN et al. 2004; THOMAS et al. 2008; NEY et al. 2009).

Uma estrutura que tem forte contribuição no processo de deglutição é a língua, um órgão muscular formado por quatro pares de músculos divididos em: intrínsecos, responsáveis pela mudança no formato ou no contorno da língua, e extrínsecos, responsáveis pelas mudanças na posição da língua dentro da cavidade oral. Durante todas as fases da deglutição a língua é ativa, promovendo força de propulsão para o direcionamento do

bolo na cavidade oral, faringe, orofaringe e em direção ao esôfago (PALMER 2003; ROBBINS et al. 2005; MURRY e CARRAU 2006; STIERWALT e YOUMANS 2007). Nos humanos, o controle motor da língua é essencial para diversas funções, dentre elas a mastigação e a deglutição. No cérebro, o córtex motor media o controle voluntário e comportamental dos movimentos da língua através de conexões corticobulbares para os neurônios motores inferiores, que têm seus corpos celulares localizados no núcleo do nervo hipoglosso dentro do bulbo (Penfield e Boldrey 1938, citado por CORFIELD et al. 1999, p.1468).

Os pacientes submetidos ao tratamento oncológico para os tumores de língua, seja cirúrgico (glossectomias) e/ou radioquimioterápico (radioterapia e/ou quimioterapia), geralmente apresentam alta taxa de morbidade e um decréscimo nos índices relacionados à QV. Tratando-se do procedimento cirúrgico, os piores resultados funcionais relacionados à deglutição são observados em pacientes mais idosos, com ressecção da base da língua e tratamento radioterápico associado (BANDEIRA et al. 2008; SMITH et al. 2008; PAULOSKI et al. 2009). Nos casos em que o tratamento é a radioterapia exclusiva, o paciente pode apresentar diferentes sequelas em diferentes graus de gravidade como edema e fibrose da região exposta, trismo, mucosite, xerostomia, odinofagia, dermatite actínica, perda ponderal e necessidade do uso de via alternativa de alimentação. Estas sequelas podem acarretar alterações na comunicação oral (voz e fala) e na deglutição em diferentes graus (NOVAES 2000; BARROS 2007).

A habilidade de reorganização de uma função após um dano muscular é dependente de adaptações que ocorrem a nível cerebral. Nos casos de ressecção de porções da língua, por exemplo, o cérebro deve reaprender a usar o órgão remanescente. O mecanismo pelo qual o cérebro codifica a experiência e aprende novos comportamentos chama-se plasticidade neural, que também pode ser descrita como a habilidade do cérebro em mudar. Essas mudanças podem ser relacionadas ao treinamento, experiência, idade, doenças ou lesões (centrais ou periféricas). É através deste mecanismo que o cérebro danificado reaprende novos comportamentos perdidos em resposta à reabilitação (COHEN et al. 1998; MOSIER et al. 2005; KLEIM e JONES 2008; BORELLA e SACCHELLI 2009).

Esta reorganização é um objetivo preliminar da recuperação neural para facilitar a reabilitação da função e pode ser influenciada pela experiência, comportamento, prática de tarefas e resposta a lesões. A importância de se entender o controle neural da deglutição e o papel da língua nesta função relaciona-se em parte ao fato de que a sequência motora da deglutição é produzida por um grupo de músculos pareados, organizados na linha média. Pouco se sabe sobre o controle neural dos movimentos realizados por este grupo de músculos, pois os princípios para os conceitos atuais de controle motor e neuroplasticidade foram formados com base nos movimentos dos membros superiores e inferiores.

Porém, estudos de mapeamento cerebral sugerem que o controle neural da orofaringe e da deglutição é distinto do controle motor dos

membros em termos da extensão em que os músculos estão representados em ambos os hemisférios, assim como dos efeitos neuroplásticos ocasionados por lesões centrais (HAMDY et al. 1998; MUELLBACHER et al. 1999; MISTRY et al. 2007; SOROS et al. 2009).

Uma das formas de se avaliar como o cérebro se comporta diante de adaptações e também durante a realização de algumas tarefas, como na função de deglutição, é através de exames de imagem. A ressonância magnética funcional (RMf) é um método de neuroimagem que monitora a atividade cerebral associada com a performance de uma tarefa solicitada através da análise de mudanças locais na oxigenação do sangue. Este método visa localizar a atividade cerebral com base na comparação de imagens adquiridas durante diferentes estados de atividade neuronal. Desde os anos 90 é considerado um método não invasivo para estudar a função cerebral em humanos (OGAWA et al. 1990).

Os estudos iniciais utilizaram o sangue como um contraste endógeno para demonstrar que com sequências rápidas de imagens, as mudanças temporais no sinal da ressonância magnética ocorriam juntamente aos eventos hemodinâmicos. Desta forma, sendo sensível ao efeito da mudança do nível de oxigenação da corrente sanguínea (efeito *BOLD – Blood Oxygenation Level Dependent* – Figura 1), a RMf pode demonstrar respostas hemodinâmicas e metabólicas secundárias para modificações na atividade neuronal. A utilização deste método de avaliação constitui uma boa ferramenta para investigar a neurofisiologia da deglutição e os efeitos de seu tratamento na neuroplasticidade, além do papel das áreas supramedulares

do cérebro neste processo (OGAWA et al. 1990, 1998; MALANDRAKI et al. 2011b; OTADUY et al. 2011; PAINE et al. 2011).

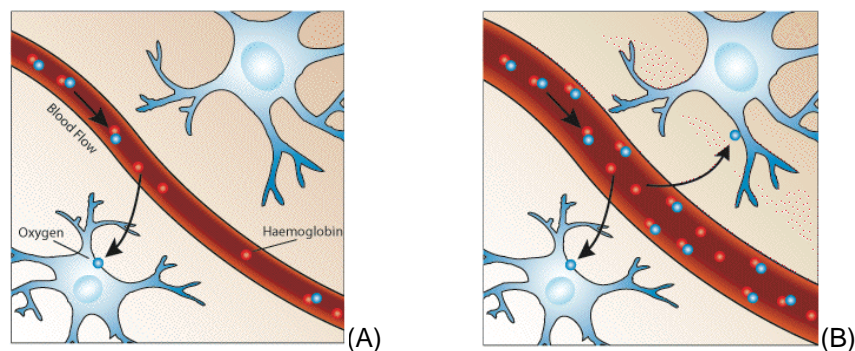


Figura 1 - Efeito BOLD: repouso (A) versus ativação cerebral (B) durante a realização de uma tarefa motora

Os primeiros estudos de RMf em deglutição foram publicados em 1999, quando MOSIER et al. descreveram as regiões cerebrais envolvidas na deglutição de saliva e de água em oito indivíduos saudáveis. Os resultados demonstraram ativação bilateral no giro pré-central (córtex motor primário), córtex sensoriomotor primário, área motora suplementar, córtex pré-frontal, giro cingulado, ínsula e giro temporal superior. HAMDY et al. (1999) realizaram um estudo com dez voluntários saudáveis com o objetivo de avaliar a neuroanatomia funcional cerebral usando RMf durante a deglutição de 5ml de água. Foi observada ativação no córtex cingulado, córtex sensoriomotor caudolateral, ínsula anterior, córtex opercular frontal, córtex pré-motor superior, córtex temporal ânteromedial, córtex somatosensorial anterolateral e pré-cuneus.

Desde então, a maior parte dos estudos realizados com RMf em deglutição são observacionais e com indivíduos saudáveis em diferentes faixas etárias. BABAEI et al. (2010) avaliaram a RMf de um grupo de 14 indivíduos saudáveis com o objetivo de avaliar o efeito do estímulo sensorial nutritivo na representação cortical da deglutição. A função de deglutição foi avaliada com diferentes estímulos (saliva, água e três sabores - chocolate, limão e pipoca) e com três pistas associadas (visual – figura; olfatória – odor do alimento e gustativa – sabor do alimento). Foi observada ativação cortical em todas as áreas associadas à deglutição, com maiores respostas de ativação quando apresentados os estímulos gustativos, o que sugere que a utilização de estímulos deste tipo pode melhorar a função de deglutição.

Em um estudo realizado com dez indivíduos jovens e nove idosos, MALANDRAKI et al. (2011b) identificaram os sítios de ativação neural de diferentes componentes da deglutição através da RMf e investigaram as diferenças relacionadas à idade no controle neural da mesma. Foi solicitada uma tarefa de deglutição (3ml de água) e três outras tarefas de controle (“prepare-se para engolir”, “coloque a língua atrás dos dentes incisivos superiores” e “faça um pigarro”). Foram observadas ativações corticais mais fortes no córtex somatosensorial dos indivíduos jovens durante as tarefas motoras avaliadas e atividades limitadas ou reduzidas nas áreas envolvidas no processamento sensorial, integração sensório-motora e/ou coordenação e controle motor dos idosos.

Um estudo recente de OGURA et al. (2012) demonstrou as mudanças corticais em oito indivíduos saudáveis no momento da realização de

exercícios isotônicos de língua. Observou-se que durante a realização de quatro diferentes tipos de exercícios, as áreas de ativação comum foram o giro pré-central e o cerebelo, e que quanto mais complexa a organização muscular durante o exercício, mais áreas corticais são ativadas.

Apesar destes avanços, pouco se sabe sobre as adaptações corticais relacionadas a lesões periféricas, como no caso das glossectomias, onde existem dois artigos publicados até o momento, ambos em pacientes submetidos a glossectomias parciais (GP). MOSIER et al. (2005) avaliaram quatro pacientes com diagnóstico de carcinoma epidermóide de língua oral submetidos à GP e reconstrução com fechamento primário. Os pacientes não apresentavam alterações de deglutição (disfagia) e foram submetidos à ressonância magnética funcional em média seis meses após o tratamento, sendo comparados com um grupo de sujeitos saudáveis. A atividade do córtex cerebral e do cerebelo foi caracterizada através da RMf, com a hipótese de que os pacientes GP, quando comparados com indivíduos saudáveis (grupo controle), apresentariam diferenças na representação sensoriomotora da língua, e que estas diferenças seriam dependentes do tamanho da ressecção. Na comparação intra-grupos, foi observado que ambos os grupos apresentaram ativação cortical das mesmas áreas (córtex pré-motor, área motora suplementar, córtex motor e sensitivo primários, córtex parietal, giro temporal superior, ínsula, cerebelo e gânglios da base). Porém, apenas os pacientes GP apresentaram ativação cortical no giro temporal inferior e médio e nas áreas do hipocampo, que são regiões associadas com o planejamento dos movimentos mecânicos da língua

durante a deglutição. Os autores sugerem que estes resultados podem indicar uma adaptação do córtex à glossectomia e um remapeamento das áreas responsáveis pelo movimento da língua durante a deglutição.

HAUPAGE et al. (2010) avaliaram seis pacientes submetidos à GP seis meses após a cirurgia, através de RMf, utilizando apenas inspeção visual. Nenhum paciente foi submetido à reabilitação fonoaudiológica e todos corrigiram o defeito cirúrgico com fechamento primário. Foram observadas mudanças adaptativas no lóbulo parietal superior, área motora suplementar e cíngulo anterior no momento pós-cirúrgico. Além disso, foi observada forte ativação no giro pré-central, região associada com o movimento da língua, o que sugere uma readaptação no sistema nervoso central após o tratamento cirúrgico.

Informações sobre a reorganização cortical cerebral relacionada à função de deglutição antes ou após o tratamento cirúrgico em pacientes tratados de tumores de língua são escassas, porém podem ser extremamente úteis no tratamento e no delineamento do prognóstico da disfagia, assim como no entendimento sobre o papel da língua na deglutição. Não há estudos que detalhem as adaptações corticais pré-cirurgia em comparação a um grupo saudável, ou seja, qual o impacto (tanto na funcionalidade da deglutição quanto nas adaptações cerebrais) de deglutir na presença do tumor.

Assim, a hipótese deste estudo baseia-se na premissa de que os pacientes apresentarão uma redução no efeito BOLD quando comparados com os sujeitos saudáveis (controles), visto que já existe uma diferença na

movimentação da língua durante a deglutição devido à presença do tumor. A comparação dos momentos de avaliação deve demonstrar sinais de redução da amplitude do efeito BOLD nas regiões sensoriomotoras primárias, cerebelo, ínsula e região motora suplementar na avaliação pré-cirurgia, com aumento após a cirurgia, visto que estas áreas são relacionadas com o planejamento motor e com a coordenação dos refinados movimentos envolvidos na deglutição. Espera-se que no momento pós-cirúrgico, sejam observadas ativações de áreas cerebrais não observadas no exame pré-cirúrgico como uma compensação à retirada do órgão, ou parte dele, e à necessidade de outras estruturas da cavidade oral e orofaringe (mandíbula, bucinadores, faringe, etc.) realizarem um trabalho compensatório para auxiliar na manipulação do bolo e na deglutição.

Assim, com base na literatura atual, foram elaboradas as seguintes hipóteses neuroanatômicas para este estudo:

- Hipótese 1: no grupo controle, durante a tarefa de deglutição de saliva, será observada ativação cerebral nas seguintes áreas quando comparado ao repouso: giro pré-central (córtex motor primário); giro pós-central (córtex somatosensorial primário); córtex pré-motor; lobo parietal superior; área motora suplementar; córtex cingulado anterior; ínsula e cerebelo.
- Hipótese 2: para o grupo de pacientes no momento pré-cirurgia, será observada diminuição no efeito BOLD nas áreas cerebrais relacionadas à tarefa de deglutição, quando comparados ao grupo controle, exceto para as áreas relacionadas ao planejamento motor

(área motora suplementar e córtex cingulado anterior). Será observada a ocorrência de ativação cerebral nas seguintes áreas: córtex pré-motor; córtex parietal (giro supramarginal); área motora suplementar; giro pré-central (córtex motor primário); córtex cingulado anterior; ínsula e cerebelo.

- Hipótese 3: no momento pós-cirurgia, os pacientes apresentarão padrão de ativação cortical similar ao grupo controle, dependendo se sua função de deglutição estiver ou não normalizada. Será observada ativação cerebral nas seguintes áreas: giro pré-central (córtex motor primário); córtex parietal (giro supramarginal); área motora suplementar; córtex cingulado anterior; ínsula e cerebelo.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

- Avaliar as ativações cerebrais relacionadas à função de deglutição em pacientes tratados do câncer de língua.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever as modificações na rede neural do grupo de pacientes pré-cirurgia, em comparação à um grupo controle;
- Descrever as modificações na rede neural do grupo de pacientes pós-cirurgia (recente e tardio);

3 CASUÍSTICA E METODOLOGIA

Trata-se de um estudo prospectivo e descritivo, realizado nos Departamentos de Cirurgia de Cabeça e Pescoço e Otorrinolaringologia e de Fonoaudiologia do A.C.Camargo Cancer Center, e no Instituto de Radiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). O recrutamento dos pacientes foi realizado no A.C.Camargo Cancer Center, e os exames de ressonância magnética funcional e estrutural de todos os participantes da pesquisa (pacientes e controles) foram realizados no HCFMUSP. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do A.C.Camargo Cancer Center, em 16/02/2012 sob o nº 1636/11 (Anexo 1).

Foram considerados os seguintes critérios para o recrutamento dos pacientes:

3.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

A população do estudo foi constituída de indivíduos maiores de 18 anos, de ambos os gêneros, com diagnóstico primário de tumor de cavidade oral ou orofaringe com acometimento da língua, independente do estadiamento clínico, que foram submetidos à glossectomia (parcial, subtotal ou total) após avaliação multidisciplinar no Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço e Otorrinolaringologia desta instituição. O grupo controle

foi formado apenas por sujeitos saudáveis, pareados quanto a idade e gênero e sem queixas relacionadas à deglutição.

3.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

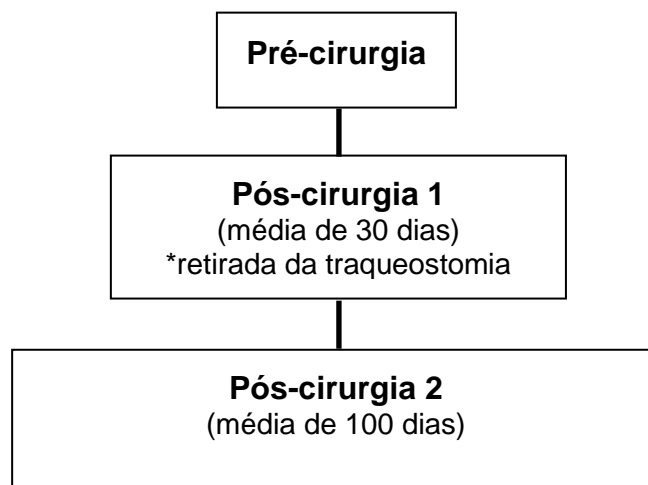
Foram excluídos pacientes com tratamento ou cirurgia prévias na região da cabeça e do pescoço, com alterações neurológicas e/ou déficit na compreensão e/ou expressão da linguagem ou que se recusaram a participar do estudo. Os indivíduos com déficit de compreensão e/ou expressão da linguagem foram identificados através do diagnóstico médico de alteração neurológica que constava no prontuário.

De acordo com os critérios para realização do exame de RM, também foram excluídos: pacientes com marcapasso cardíaco, artefatos ortodônticos ou qualquer outra prótese de metal, com tatuagens na região da cabeça e do pescoço, claustrofóbicos ou que se recusaram a realizar o exame.

3.3 AVALIAÇÕES

Foi solicitado aos pacientes a leitura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE – Anexo 2), visando o esclarecimento de dúvidas a respeito do projeto e sua execução. O documento foi assinado em duas vias, com uma das vias permanecendo com o paciente e outra em posse do pesquisador. Foram coletados dados pessoais e clínicos, de acordo com a ficha de registro de dados (Anexo 3).

As análises foram realizadas em três momentos distintos:



Foram realizadas avaliações multidimensionais com os pacientes incluídos no estudo, sendo elas: ressonância magnética funcional, avaliação videofluoroscópica da deglutição e avaliação da qualidade de vida.

3.3.1 Ressonância Magnética Funcional

Todos os exames de RMf foram realizados no Instituto de Radiologia do HCFMUSP, nos três momentos da avaliação descritos anteriormente. As imagens foram adquiridas no equipamento de ressonância magnética (RM) de 3T (Philips Achieva 3.0T – Eindhoven, Holanda), que possui um gradiente Quasar Dual de até 80mT/m, onde as aquisições foram sempre realizadas com a versão do software de operação do tomógrafo LX v.9.1.

As imagens foram obtidas utilizando-se a bobina de crânio de 32 canais, através de seis aquisições sendo três sequências estruturais normais do exame clínico e três sequências funcionais com os parâmetros descritos

abaixo. Foi construído um paradigma de deglutição para realização do experimento (Item 5.2), aplicado durante as sequências funcionais.

- **Sequências de imagens estruturais:**

- 3D Sagital – registro: tempo de eco (TE)= 6ms; tempo de repetição (TR)= 2.4ms; matriz 272 x 273; número de fatias= 20; 108 volumes; 45 graus de *flip angle*, *field of view* (FOV) = 160 x 160; duração de 51 seg.
- Sequência VBM (*voxel based morphometric*) - imagem estrutural de alta resolução: tempo de eco (TE)= 3.2ms; tempo de repetição (TR)= 7ms; matriz 240 x 240; número de fatias= 180; 108 volumes; 8 graus de *flip angle*, *field of view* (FOV) = 240 x 240; duração de 5 min e 58 seg.

- **Sequência de imagens funcionais:**

- Sequência EPI (*Echo-planar images*): tempo de eco (TE)= 30ms; tempo de repetição (TR)= 2.000ms; matriz 272 x 273; número de fatias= 40; 108 volumes; 90 graus de *flip angle*, com espessura de 3mm de *voxels* isotrópicos e duração de 3 min e 42 seg.

- **Instrumentos para estímulos e coleta de dados comportamentais**

Todos os instrumentos utilizados no ambiente da RM foram produzidos com materiais adequados para que não houvesse qualquer tipo de interferência na imagem. Para instalação destes equipamentos foi

utilizado um painel de penetração ligando o equipamento de RM à sala de instrumentação. Os instrumentos utilizados foram:

- *Trigger*: aparelho destinado a sincronizar com precisão a aquisição de RMf e a apresentação dos estímulos visuais (Zurc & Zurc, São Paulo – SP). Seu funcionamento está relacionado ao reconhecimento do pulso de RM e subsequente envio de um pulso de sincronização a um computador, que é utilizado para apresentar os estímulos dos paradigmas através de uma porta Serial Paralela, Universal Serial Bus (USB);
- Tela de projeção: consiste em um anteparo de acrílico posicionado perpendicularmente à maca do aparelho, a uma distância de 150 cm da entrada do *scanner*;
- Espelho refletor acoplado à bobina de crânio, que permite a visualização dos estímulos na tela de projeção quando na posição decúbito dorsal;
- Projetor de vídeo multimídia Dell (Estados Unidos), modelo 2400mp – localizado no console, fora do ambiente magnético;
- Sensor para detecção da movimentação laríngea: consiste em um monitor de movimentos respiratórios (banda pneumática) que é parte dos equipamento da máquina de RM.

Após coletadas, as imagens de RMf foram pré-processadas utilizando-se o pacote de análise FSL v 6.0 (*Centre for Functional MRI of Brain - FMRI, Analysis Group, Oxford, UK, <http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/>*) com os seguintes parâmetros e ferramentas: correção de movimento cefálico

através da ferramenta de interpolação MCFLIRT (FMRIB'S *Linear registration tool*), correção temporal da imagem de aquisição conforme a orientação de aquisição de cada fatia, filtro espacial de 5mm FWHM (*full width half maximum*) e filtro temporal para minimizar os artefatos causados pelos ruídos fisiológicos de baixa frequência (*highpass temporal filtering* – WOOLRICH et al. 2001). Após serem pré-processadas, as imagens foram analisadas estatisticamente utilizando-se o modelo linear geral com a ferramenta FILM (WOOLRICH et al. 2001).

Para detecção dos movimentos de elevação laríngea foi desenvolvido um *software* ("Hard to Swallow", em fase de registro), e os dados fisiológicos obtidos foram utilizados como preditores de resposta para a função cerebral durante a realização da tarefa (deglutição da saliva *versus* repouso). Também foram utilizados os dados dos parâmetros da movimentação de cabeça como co-variável para minimizar os falsos positivos.

Cada indivíduo realizou três sequências funcionais que foram analisadas individualmente (*first level*) e em seguida foi gerado um mapa de grupo (*high level*), proporcionando aumento do poder de detecção do sinal BOLD para o evento de deglutição de saliva. Todas as imagens foram registradas no cérebro padrão MNI 152 (*Montreal Neurological Institute*) para proporcionar a comparação entre os grupos e na própria imagem estrutural do indivíduo, melhorando o registro das imagens.

Para o registro das imagens foi utilizada a ferramenta FLIRT (*Linear Image Registration Tool* – JENKINSON e SMITH 2001; JENKINSON et al. 2002). Os mapas de grupos foram analisados através do modelo linear geral

para efeito fixo com limiar estatístico de z-score $> 2,3$ e valor de $p < 0,05$, corrigido por *cluster* para o cérebro inteiro, comparando o efeito entre sujeitos (Ex: pré operatório x controle).

- **Procedimento**

Antes do procedimento experimental, foi realizada uma breve sessão para familiarizar o paciente com a deglutição em posição supina e para a tarefa de deglutição de saliva. Todos os sujeitos foram posicionados em decúbito dorsal na maca do equipamento de RM, com a cabeça apoiada em posição neutra na bobina, e quando necessário foi utilizado um coxim de espuma nas laterais da cabeça, entre o fone de proteção auricular e a bobina, para minimizar a movimentação de cabeça durante a tarefa de deglutição. Em caso de alteração visual, o paciente utilizou um óculos apropriado para o ambiente de RM, e a acuidade visual foi testada antes do início do exame.

As tarefas do experimento envolveram três *runs* (sessões de coleta de imagens) de 12 deglutições de saliva (total de 36) e 12 períodos de repouso para cada paciente, apresentados de forma pseudorrandômica. O intervalo entre os estímulos foi randomizado para evitar o efeito de previsibilidade. Os participantes foram orientados a deglutir uma vez, assim que visualizassem o sinal correspondente à tarefa de deglutição de saliva, ou manter-se em repouso. As pistas visuais utilizadas foram o símbolo de uma bola ou de uma cruz, randomizados aleatoriamente.

O voluntário visualizou as pistas para realização das tarefas através de um espelho montado acima da bobina de crânio, local onde se posiciona a cabeça do paciente, e refletido para a tela de projeção posicionada no pé da maca de digitalização. Os eventos da deglutição (solicitados ou não) foram monitorados através de uma banda pneumática infantil, que faz parte do equipamento de RM e foi alocada no pescoço do paciente. Os picos representativos da elevação laríngea durante a deglutição foram monitorados para garantir o comprimento das tarefas e para identificar deglutições inadvertidas, e foram sincronizados com o início dos pulsos derivados da aquisição do sistema de ressonância magnética, com o computador usado para apresentar o estímulo visual e os pulsos de RM. Então, o aparelho de aquisição de dados obteve os sinais do movimento laríngeo no momento exato da deglutição, assim como o momento do estímulo e o pulso para a duração de cada experimento.

Durante toda a coleta de imagens, o examinador esteve presente auxiliando o paciente através de um microfone para checar seu conforto e reforçar as orientações sobre a realização de tarefas e a não movimentação da cabeça.

Após a aquisição, foi realizado o pré-processamento de todas as imagens para viabilizar a comparação entre e intra-sujeitos considerando 100% do mapeamento cerebral. As regiões cerebrais funcionais relacionadas à deglutição incluem, dentre outras, as regiões cortical e subcortical, cerebelo e gânglios da base (HUMBERT e ROBBINS 2007). Neste estudo, foi realizada uma avaliação da ativação em todo o cérebro,

analisando o comportamento destas regiões específicas e do cérebro inteiro, entre os grupos e intra-pacientes, no pré e no pós-cirúrgico.

- **Grupo controle para RMf**

Estudos prévios referem que no momento pré-cirúrgico os pacientes já podem apresentar alterações da fisiologia da deglutição, devido à presença de tumores na região da cavidade oral, a depender do tamanho do tumor e do grau de comprometimento anatômico e fisiológico (PAULOSKI et al. 2000; PATTERSON e WILSON 2011). Estas modificações podem ser observadas através de avaliação clínica da deglutição e várias diferenças biomecânicas podem ser observadas na avaliação instrumental. A inclusão deste grupo controle com indivíduos saudáveis foi necessária para auxiliar na determinação dos parâmetros de normalidade para a ativação cerebral, na elaboração do paradigma utilizado durante o exame de RMf e na construção das hipóteses deste estudo. Para este grupo, foi utilizado o termo de consentimento livre e esclarecido descrito no Anexo 2, e o exame de RMf foi realizado apenas uma vez. É importante ressaltar que o grupo controle foi pareado em relação ao gênero e à idade do grupo de pacientes, conforme explicitado nos resultados (Tabela 2).

3.3.2 Videofluoroscopia da deglutição

Para os exames de videofluoroscopia (VF), foi utilizado um equipamento radiológico da marca GE[®], modelo Prestilix 1600X, acoplado a um aparelho de gravação de DVD da marca Panasonic[®]. Os indivíduos

foram posicionados sentados a 90°, com o foco da imagem fluoroscópica definido anteriormente pelos lábios, superiormente pelo palato duro, posteriormente pela parede posterior da faringe e inferiormente pela bifurcação da via aérea e esôfago (na altura da 7ª vértebra cervical). Considerando-se a visão lateral, o contraste de bário foi oferecido nas consistências líquida e líquida-espessada (néctar), nas quantidades de 5ml e 20ml, oferecidas na colher e no copo, respectivamente. O contraste de bário ofertado foi misturado à água em uma proporção de 1:1, conforme prescrição do fabricante, e um espessante industrializado foi acrescentado ao bário líquido, considerando-se 2 colheres de 3ml de espessante para cada 30ml de bário. Foram analisadas as seguintes variáveis qualitativas:

A Presença de estase

Foi considerada estase quando houve resíduo aparente em alguma estrutura faríngea após a 1ª deglutição (LOGEMANN 1993). Para estase na valécula e recessos piriformes foi considerada a escala proposta por EISENHUBER et al. (2002). Estes autores citam somente estase na valécula e recessos piriformes, mas também foi considerada a presença de estase no esfíncter esofágico superior.

0 = nenhum resíduo

1 (discreta) = < 25% da altura da estrutura

2 (moderada) = >25% e <50% da altura da estrutura

3 (grave) = > 50% da altura da estrutura

A estase encontrada na cavidade oral, base de língua e parede posterior de faringe (LOGEMANN 1993) foi considerada subjetivamente levando-se em conta a região de contato de cada estrutura: cavidade oral x palato duro, base de língua x palato mole e parede posterior de faringe x face laríngea da epiglote.

B Presença de penetração e/ou aspiração

A presença e o grau de penetração ou aspiração foram avaliados de acordo com a escala proposta por ROSENBECK et al. (1996). Se tais episódios fossem observados nos exames, foi analisada a quantidade e a consistência em que foram observados: 5ml e/ou 20ml, líquido e/ou líquido-espessado néctar.

3.3.3 Qualidade de vida

Os pacientes foram solicitados a responder o Questionário de Disfagia M. D. Anderson (*MDADI*) (CHEN et al. 2001; GUEDES et al. 2013) (Anexo 4) em todos os momentos das avaliações. O *MDADI* é um instrumento específico para avaliação do impacto da disfagia na QV relacionada à deglutição de pacientes tratados do câncer de cabeça e pescoço. O questionário possui 20 questões sendo uma global e as outras subdivididas em três domínios: emocional (seis questões), funcional (cinco questões) e físico (oito questões). Cada questão possui cinco possíveis respostas (concordo totalmente, concordo, sem opinião, discordo e discordo totalmente) que são pontuadas nesta ordem numa escala de 1-5. A

pontuação final de cada domínio varia de 0 a 100, e quanto menor a pontuação pior o efeito da disfagia na QV do paciente. O valor de cada domínio é calculado separadamente, onde a soma dos valores de cada questão é dividida pelo número de questões e multiplicada por 20. A questão global possui um escore que varia entre 20 (funcionalidade extremamente baixa) e 100 (funcionalidade normal) e o escore total final do questionário (*MDADI T*) corresponde à média dos domínios multiplicada por 20 (KAZI et al. 2008).

Segundo CHEN et al. (2009), a limitação para deglutir demonstrada pelo *MDADI T* varia da seguinte forma: 0-20: limitação profunda; 21-40: limitação grave; 41-60: limitação moderada; 61-80: limitação média; 81-100: limitação mínima.

3.4 INTERVENÇÕES

3.4.1 Fonoterapia

Os pacientes avaliados no 3º momento (pós-cirúrgico 2), foram submetidos à fonoterapia no ambulatório do Departamento de Fonoaudiologia desta Instituição e realizaram exercícios diretos e indiretos para reabilitação da deglutição (abordagem miofuncional). As técnicas terapêuticas escolhidas foram baseadas em evidências científicas e a frequência dos exercícios realizados faz parte da rotina clínica dos pacientes atendidos no ambulatório de Fonoaudiologia e foram determinados de acordo com as necessidades, objetivos e habilidades de cada paciente. O

processo terapêutico foi realizado por fonoaudiólogos treinados e com igual competência para aplicação de ambos os métodos (terapia direta e/ou indireta) (LANGMORE e MILLER 1994; LOGEMANN 2005; LOGEMANN 2008; MCCABE et al. 2009; SPEYER et al. 2010).

- **Terapia Indireta**

Consiste na aplicação de técnicas de reabilitação sem a oferta de alimento, visando a melhora dos controles sensoriomotores associados à função de deglutição. Os exercícios podem visar a sensibilidade (tátil, térmica e química), a mobilidade (exercícios isotônicos), a força (exercícios isométricos) ou a resistência (exercícios isocinéticos) (LOGEMANN et al. 1995; HAMDY et al. 2003; SCIORTINO et al. 2003; ZHEN et al. 2012).

- **Terapia Direta**

Consiste na aplicação de técnicas de reabilitação associadas à oferta de alimento. São utilizadas diferentes estratégias para favorecer a eficiência da deglutição, como modificação no volume, na consistência e na temperatura do alimento, utilização de manobras posturais para direcionamento do bolo alimentar ou de manobras de proteção das vias aéreas durante a deglutição (LOGEMANN 2008; LOGEMANN et al. 2009)

4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

4.1 ANÁLISE ESTATÍSTICA DAS IMAGENS DE RMF

A análise das imagens de RMf foi realizada utilizando o programa estatístico FMRIB Software Library (FSL) versão 6.0 (*Centre for Functional MRI of Brain - FMRIB, Analysis Group, Oxford, UK, <http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/>*). As imagens estruturais das sequências FLAIR e VBM foram analisadas por inspeção visual de um neuroradiologista com 20 anos de experiência (EAJ) através do programa FSLview.

As imagens EPI (*Echo-planar Imaging*) individuais (*First level analysis*) foram pré-processadas nas seguintes etapas: correção de movimento utilizando a opção MCFLIRT (*Motion Correction using FMRIB's Linear Registration Tool*), cuja orientação de aquisição foi a ântero-posterior (AP), no sentido *regular up*; remoção de voxels em estruturas extra-encefálicas com a ferramenta BET (*Brain Extraction Tool*); suavização espacial com um filtro Gaussiano de 5mm, para aumento da relação sinal ruído das imagens; filtro temporal passa-alto para remoção de artefatos de baixa frequência, conforme já explicado anteriormente, com tempo máximo de passagem de 100s e controle dos limites de oscilação do sinal BOLD associados à estimulação. Para controle dos resultados falso positivos, foi considerado significativo o conjunto de voxels (*clusters*) sobreviventes ao limiar estatístico de *z-score* > 2,3 e valor de *p* < 0,05 para todas as áreas consideradas ativadas (WORSLEY 2001).

A análise de grupo foi realizada com as imagens individuais processadas e registradas no espaço padrão MNI 152 utilizando a ferramenta de registro linear (*FMRIB's Linear Image Registration Tool – FLIRT*) e na comparação entre os grupos foi utilizada a opção *fixed effect*, que é considerada mais sensível para se avaliar a ativação, porém é restrita nas inferências que podem ser feitas a partir de seus resultados pois ignora a variância dos sujeitos. Assim, os resultados deste estudo não são representativos da população em geral e podem ser aplicados apenas nos grupos participantes (SMITH et al. 2004; WOOLRICH et al. 2009; JENKINSON et al. 2012).

Diferenças de ativações entre os grupos foram avaliadas por contrastes com a análise de covariância (ANOVA), através do teste t para amostras independentes. Para controle de resultados falso negativos, foi considerado significativo o conjunto de *voxels (clusters)* sobreviventes ao limiar de z-score $> 2,3$ ($p = 0,05$) corrigidos para comparações múltiplas com o limiar de significância de $p < 0,05$ (WORSLEY 2001).

4.2 ANÁLISE ESTATÍSTICA DA VIDEOFLUOROSCOPIA E QUALIDADE DE VIDA

Os dados qualitativos da fisiologia da deglutição por meio da videofluoroscopia e do impacto na QV relacionada à deglutição serão apresentados de forma descritiva.

5 RESULTADOS

5.1 CARACTERIZAÇÃO DA CASUÍSTICA

- **Grupo de pacientes**

Foram identificados 18 pacientes elegíveis (Figura 2) em um período de 1 ano e 2 meses (Agosto de 2014 à Outubro de 2015). Destes, dois recusaram, um apresentou intercorrências clínicas e não foi submetido ao tratamento cirúrgico e sete não foram incluídos por impossibilidade na realização dos exames de RMf e videofluoroscopia (máquina quebrada, retroprojetor com defeito, data não disponível a tempo para o momento pré cirúrgico e imprevistos técnicos).

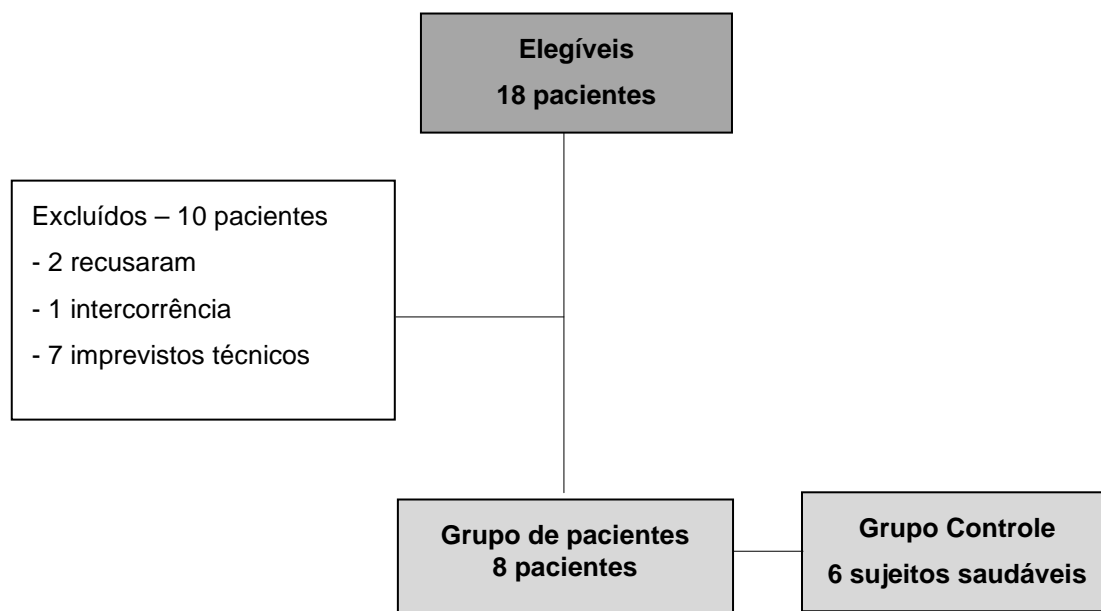


Figura 2 - Fluxograma dos pacientes do estudo

Dos pacientes elegíveis, oito concordaram em participar do estudo, assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido e foram incluídos. Todos os pacientes participantes do estudo eram destros, tinham média de idade de 50 anos (Mín-máx 35-64 anos; mediana de 53 anos) e a maioria (quatro pacientes) com ensino superior como grau de escolaridade. A caracterização da casuística e os dados clínico-patológicos e de tratamento estão apresentados no Quadro 1.

No momento pós-cirúrgico 1, seis pacientes foram incluídos e dois foram excluídos devido a não retirada da traqueostomia e à recusa em retornar para a segunda avaliação. No momento pós-cirúrgico 2, três pacientes foram incluídos; os outros dois não retornaram devido aparecimento de um segundo tumor primário e por recusa em retornar para a terceira avaliação. Os resultados expostos referem-se aos momentos pré, pós-cirúrgico 1 (em média 32 dias) e pós-cirúrgico 2 (em média 115 dias).

Quadro 1 - Caracterização da casuística quanto ao gênero, faixa etária, diagnóstico e tratamento (N= 8).

Paciente	Gênero	Idade (anos)	Local da lesão	Tamaho da Ressecção (cm)	Estadiamen to clínico	Tratamento cirúrgico	Tratamento complementar
1	F	64	Borda lateral direita	2,5x1,5	T1N0M0	Glossectomia parcial D + fechamento primário	_____
2	M	35	Língua esquerda	7,5x3,5x2	T3N0M0	Pelveglossectomia subtotal E + EC bilateral (níveis I-III) + microcirurgia	RDT
3	F	49	Língua esquerda	7,3x6,6x4,0	T4N2M0	Pelveglossectomia subtotal <i>pull through</i> + EC bilateral níveis I-IV E e níveis I-III a D + microcirurgia	_____
4	F	51	Borda lateral esquerda	4,6x3,0x0,9	T1N0M0	Pelveglossectomia parcial E + EC seletivo E níveis I-III	_____
5	M	56	Língua lateral esquerda	5,4x4,5x2,7	T3N2M0	Pelveglossectomia parcial E + EC bilateral (níveis I-III a D e níveis I-V a E) ampliado para veia jugular interna	RDT + QT
6	M	35	Borda lateral direita	4,0x2,5x2,3	T2N0M0	Pelveglossectomia parcial D + ECSOH D + microcirurgia	_____
7	M	55	Borda lateral direita	2,4x2,3	T1N0M0	Glossectomia parcial D + ECSOH D	_____
8	M	55	Borda lateral + base de língua esquerda	3,2x1,1	T3N0M0	_____	_____

Legenda: D= direita; E= esquerda; EC= esvaziamento cervical; ECSOH= esvaziamento cervical supraomoióideo; RDT= radioterapia; QT= quimioterapia. Obs.: os pacientes 3 e 8 foram avaliados apenas no momento pré-cirurgia.

- **Grupo controle**

A casuística do grupo controle foi composta de seis sujeitos saudáveis, destros e sem queixas relacionadas à deglutição, pareados em gênero e idade com o grupo de paciente. Segundo o teste não paramétrico de Mann-Whitney, os grupos (pacientes x controles) não apresentaram diferença estatística quanto à idade ($p = 0,697$). Para o teste Chi-quadrado também não foi observada diferença quanto ao gênero ($p = 0,593$) (Tabela 1).

Tabela 1 - Caracterização do grupo controle quanto ao gênero, faixa etária e escolaridade (N= 6).

Variáveis	Categoria	N (%) ou medidas
Gênero	Masculino	3 (50)
	Feminino	3 (50)
Faixa etária (anos)	Mín-máx	34-71
	Mediana	53
	Média \pm dp	48 \pm 10,2
Escolaridade	Ensino superior	6 (100)

Legenda: dp= desvio padrão

5.2 TESTE PILOTO E CRIAÇÃO DE UM PARADIGMA EM RMF PARA O ESTUDO

Durante o período de um ano, foi desenvolvido um paradigma para o exame de RMf que nos permitisse estudar a função de deglutição em pacientes pré e pós glossectomia de forma segura para o paciente e efetiva para responder aos questionamentos trazidos pela ideia da tese. Este

procedimento foi necessário para a observação da atividade cerebral relacionada à função motora de deglutição e envolveu métodos fidedignos para a identificação do movimento estudado durante o exame.

Para a construção do paradigma, foram realizados cinco testes pilotos com sujeitos saudáveis, sendo dois homens e três mulheres, com média de idade de 33,2 anos. Nenhum dos sujeitos convidados a participar do estudo foi excluído. Todos os participantes foram orientados a realizar a tarefa de deglutição em um paradigma evento-relacionado (deglutição de saliva versus repouso) e foram capazes de concluir o exame de RM sem intercorrências. Os dados deste estudo piloto não foram utilizados posteriormente para o grupo controle, já que este foi pareado com a amostra de pacientes.

Inicialmente foi realizado apenas um *run* com dez deglutições de saliva intercaladas com dez momentos de repouso, em seguida dois e finalmente, foi observada uma resposta cortical mais robusta e mais consistente quando realizados três *runs* de 3,6 minutos cada, com 12 deglutições de saliva (total de 36). Cada *run* foi constituído de 12 tarefas de deglutição de saliva intercaladas com 12 períodos de repouso, sendo os períodos de repouso randomizados, conforme descrito abaixo. Para realização da tarefa de deglutição foram utilizados estímulos visuais no centro de uma tela de projeção. O paradigma constava de duas condições: (A) o voluntário era orientado a deglutir após a visualização de um símbolo pré-determinado pelo avaliador e (B) o voluntário era orientado a não realizar nenhum movimento de deglutição e manter-se em repouso após a

visualização de um símbolo, também pré-determinado. Estes dois símbolos (bola e cruz) tinham apresentação diferente entre os voluntários, sendo aleatorizado quem responderia bola e cruz para a condição (A) e (B) respectivamente, ou o contrário (Figura 3).



Figura 3 - Símbolos utilizados para os comandos saliva e/ou repouso.

Em apenas um participante foram testados dois *runs* de deglutição com as tarefas de deglutir a saliva e em seguida, deglutir 3ml de água, ejetada diretamente na cavidade oral de forma manual por um dos pesquisadores. Foi utilizado seringa e tubo plástico posicionado na região anterior da cavidade oral, com auxílio de um adesivo, em sincronia com a ordem visual apresentada para deglutição. O participante relatou dificuldade importante em conter o bolo na cavidade oral, escape de volume de água pelo tubo durante a tarefa de repouso e receio em “engasgar” devido à posição supina. Assim, foi definido o paradigma apenas com a tarefa de deglutição de saliva.

Desta forma, foi optado por utilizar três *runs* de deglutição de saliva para um maior poder estatístico durante o processamento e a análise dos dados. Todos os voluntários concluíram os três *runs* de deglutição e completaram todas as sequências do exame (tempo total: 30,3 minutos). O tempo do intervalo entre os estímulos utilizado inicialmente foi fixo (10

segundos para cada condição – (A) e (B)), porém foi observado um efeito de previsibilidade nos dois primeiros participantes, ou seja, antes de visualizar o símbolo para a tarefa de deglutição de saliva, o movimento laríngeo já era iniciado. Desta forma, o intervalo entre os estímulos do repouso foi aleatorizado e os tempos finais utilizados no paradigma variaram entre 2 e 14 segundos para esta tarefa, conforme distribuição de Poisson (Quadro 2). O tempo para a tarefa de deglutição foi mantido em 10 segundos, para que o voluntário tivesse tempo suficiente para realizar a função com o mínimo de movimento de cabeça associado. O total de condições foi de 12 tentativas de deglutição de saliva e 13 de repouso (iniciando sempre com repouso).

Quadro 2 - Intervalos entre os estímulos aleatorizados conforme distribuição de Poisson.

TEMPO (s)	CONDIÇÃO
8	repouso
10	saliva
10	repouso
10	saliva
10	repouso
10	saliva
6	repouso
10	saliva
14	repouso
10	saliva
6	repouso
10	saliva
6	repouso
10	saliva
4	repouso
10	saliva
8	repouso
10	saliva
4	repouso
10	saliva
4	repouso
10	saliva
12	repouso
10	saliva
4	repouso

Os estímulos foram programados para estar em sincronismo com o pulso de aquisição das imagens da ressonância magnética através do *software* E-prime (Psychology Software Tools, Pittsburg, PA), que controlou e apresentou os estímulos experimentais, junto às sequências de inicialização

do *scanner*. Os estímulos foram sincronizados com o pulso da RM utilizando-se o equipamento *trigger* (Zurc e Zurc).

Para medição do movimento de elevação laríngea e análise dos dados fisiológicos foi adaptado um *hardware* rotineiramente utilizado para monitorar movimentos respiratórios em crianças (banda pneumática), acoplado na região cervical e desenvolvido um algoritmo para converter automaticamente os dados fisiológicos brutos da RM e detectar o movimento de elevação laríngea, que foi posteriormente utilizado como preditor para análise dos dados.

Antes de iniciar o experimento no ambiente de RM, o voluntário foi posicionado sentado em uma maca e foi fixado ao redor do pescoço, na altura da cartilagem tireóidea, a banda pneumática com uma faixa de espuma para auxiliar na fixação. Foi testado o sinal da deglutição (Figura 3) com o voluntário sentado e deitado na posição supino, já na posição correta para a realização do exame. Após este preparo, o anteparo para apresentação dos estímulos foi fixado, a visualização do voluntário testada e iniciada a realização do exame de RMf. Durante a aquisição das imagens, a banda pneumática forneceu todos os dados fisiológicos relacionados à elevação laríngea para proporcionar a correta análise da função de deglutição.

A utilização de um filtro para correção do movimento de cabeça se fez necessária no processamento de imagens em RMf. Neste estudo, foram testados os três tipos de filtros disponíveis no programa FSL, indo do mais simples (*standard*) ao mais completo (*extended*), e foram observados

melhores resultados (menos ruído na imagem) quando utilizado o filtro *extended*, conforme comparação observada na Figura 4 (A e B). Os picos apresentados durante o traçado do *software*, indicativos do movimento de deglutição, foram observados com clareza na maior parte dos dados, como no exemplo da Figura 4, sendo a sensibilidade do *software* em detectar o movimento de elevação laríngea de 86% no teste piloto com cinco voluntários. Os picos observados nos momentos de repouso foram desconsiderados nesta análise, e em caso de dois picos sugestivos de deglutição, foi considerado o mais robusto (de maior amplitude).

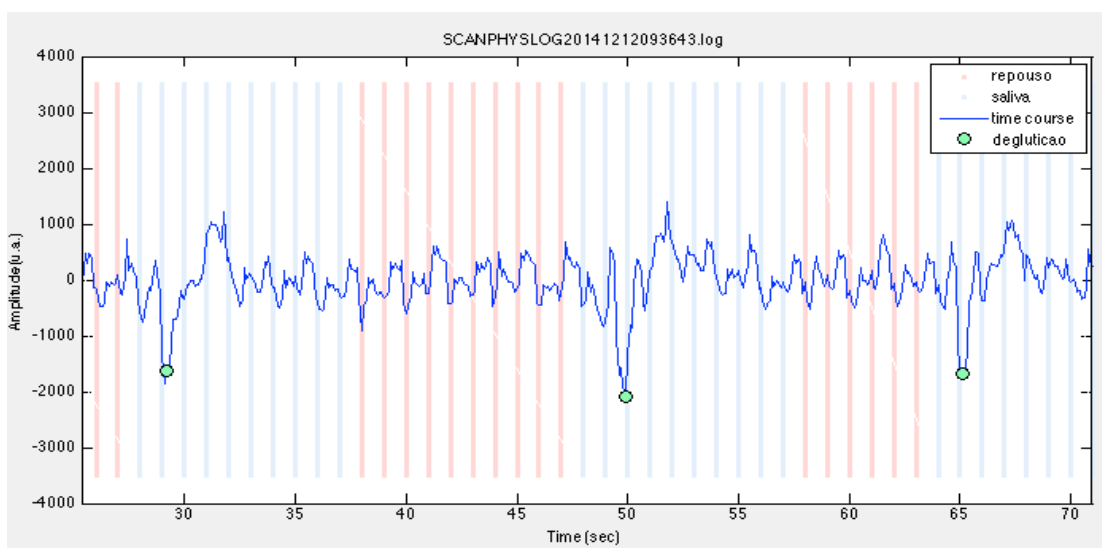
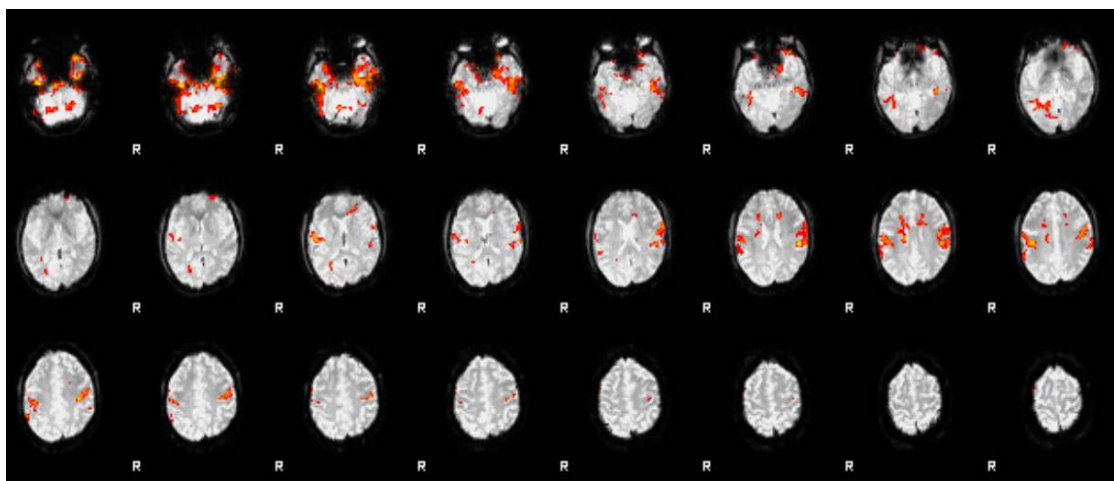
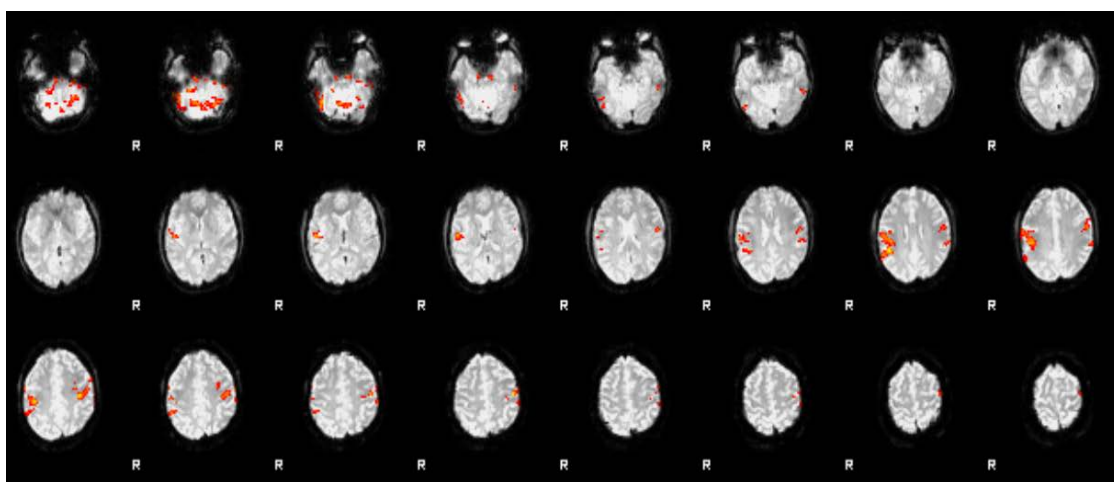


Figura 4 - Sinal da deglutição no software “Hard to Swallow”, com os picos demonstrados pela marcação no círculo verde.



(A)



(B)

Figura 5 - Mapa cerebral de um voluntário saudável do teste piloto, no contraste entre deglutição e repouso (z -score $> 2,3$; $p < 0,05$) demonstrando a comparação dos filtros para redução do movimento de cabeça, sendo (A) sem filtro e (B) com filtro *extended*.

O paradigma final do estudo teve a duração de 30,3 minutos e além das sequências utilizadas no exame de RM, possui três *runs* de 3,6 minutos cada, com 12 tarefas para deglutição de saliva intercaladas com 12 tarefas de repouso e com intervalo inter estímulos entre 2 e 14 segundos. Este intervalo foi o que determinou com bastante precisão as áreas corticais

ativadas durante a tarefa de deglutição de acordo com as hipóteses anatômicas e funcionais, evitando assim a previsibilidade quanto à execução das tarefas.

Os mapas de ativação cortical do grupo de voluntários avaliados no teste piloto estão representados na Figura 5 e apresentaram atividade em regiões relacionadas ao controle da deglutição, já citadas anteriormente na introdução deste estudo: córtex motor primário, córtex somatosensorial, córtex pré-motor, área motora suplementar, ínsula e cerebelo, bilateralmente ($p < 0,05$).

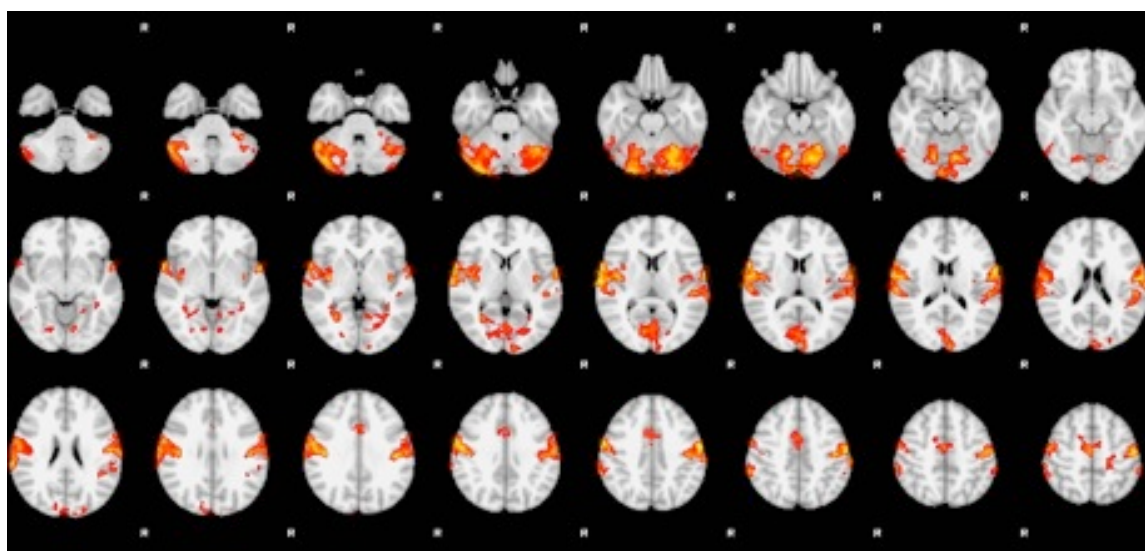


Figura 6 - Análise em grupo da ativação cerebral pelo exame de RMf no estudo piloto, durante a deglutição de saliva (N=5; z-score > 2,3; $p < 0,05$). Em vermelho/amarelo (média do efeito BOLD) as regiões cerebrais com uma diferença significativa: córtex cingulado anterior bilateral, córtex pré-frontal, área motora suplementar, córtex sensorio motor, ínsula e cerebelo. R= hemisfério cerebral direito.

5.3 VIDEOFLUOROSCOPIA DA DEGLUTIÇÃO

Os resultados relacionados à videofluoroscopia da deglutição encontram-se na Tabela 2 (para a consistência líquida) e na Tabela 3 (para a consistência líquido-espessado (néctar)). Foi observado que alguns pacientes apresentavam alterações de deglutição antes da cirurgia (três com estases e dois com penetração discreta), mesmo quando estes não tinham queixas relacionadas a esta função. Os piores resultados foram observados com o aumento do volume ofertado para ambas as consistências e nos três momentos de avaliação.

Um paciente apresentou alteração grave de deglutição no momento pós-cirúrgico 1, provavelmente por se tratar de uma cirurgia de maior porte (pelveglossectomia subtotal). Os exames foram realizados em média nove dias antes da cirurgia, 26 dias no pós-cirúrgico 1 e 115 dias no pós-cirúrgico 2.

Não houve significância estatística na análise de correlação entre o dado comportamental da videofluoroscopia e os dados de ativação cerebral devido ao número reduzido de pacientes participantes do estudo.

Tabela 2 - Caracterização da casuística quanto à videofluoroscopia da deglutição pré-cirurgia (N= 8), pós-cirurgia 1 (N= 6) e pós-cirurgia 2 (N= 3) para a consistência líquida (5ml e 20ml).

Variáveis		Pré		Pós		Pós	
		Cirurgia N (%)		Cirurgia 1 N (%)		Cirurgia 2 N (%)	
		5ml	20ml	5ml	20ml	5ml	20ml
Estase	Sim	3 (37,5)	5 (62,5)	2 (33,3)	4 (66,7)	2 (66,7)	3 (100)
	Não	5 (62,5)	3 (37,5)	4 (66,7)	2 (33,3)	1 (33,3)	0 (0)
Grau da estase	Discreto	3 (37,5)	5 (62,5)	0 (0)	1 (16,7)	2 (66,7)	2 (66,7)
	Moderado	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (16,7)	0 (0)	0 (0)
	Grave	0 (0)	0 (0)	2 (33,3)	2 (33,3)	1 (33,3)	1 (33,3)
Penetração	Sim	1 (12,5)	2 (25)	2 (33,3)	2 (33,3)	1 (33,3)	2 (66,7)
	Não	7 (87,5)	6 (75)	4 (66,7)	4 (66,7)	2 (66,7)	1 (33,3)
Grau da penetração	Discreto	1 (100)	2 (100)	0 (0)	1 (50)	1 (100)	2 (100)
	Moderado	0 (0)	0 (0)	1 (50)	1 (50)	0 (0)	0 (0)
	Grave	0 (0)	0 (0)	1 (50)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Aspiração	Sim	0 (0)	0 (0)	1 (16,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Não	8 (100)	8 (100)	5 (83,3)	6 (100)	3 (100)	3 (100)
Grau da aspiração	Discreto	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Moderado	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Grave	0 (0)	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Tabela 3 - Caracterização da casuística quanto à videofluoroscopia da deglutição pré-cirurgia (N= 8), pós-cirurgia 1 (N= 6) e pós-cirurgia 2 (N= 3) para a consistência líquido-espaçado néctar (5ml e 20ml).

Variável		Pré		Pós		Pós	
		Cirurgia N (%)		Cirurgia 1 N (%)		Cirurgia 2 N (%)	
		5ml	20ml	5ml	20ml	5ml	20ml
Estase	Sim	3 (37,5)	5 (62,5)	3 (50)	5 (83,3)	2 (66,7)	3 (100)
	Não	5 (62,5)	3 (37,5)	3 (50)	1 (16,7)	1 (33,3)	0 (0)
Grau da estase	Discreto	3 (37,5)	5 (62,5)	1 (16,7)	3 (50)	2 (66,7)	2 (66,7)
	Moderado	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (16,7)	0 (0)	0 (0)
	Grave	0 (0)	0 (0)	2 (33,3)	2 (33,3)	1 (33,3)	1 (33,3)
Penetração	Sim	0 (0)	2 (25)	2 (33,3)	1 (16,7)	1 (33,3)	2 (66,7)
	Não	8 (100)	6 (0)	4 (66,7)	5 (83,3)	2 (66,7)	1 (33,3)
Grau da penetração	Discreto	0 (0)	2 (100)	0 (0)	0 (0)	1 (100)	2 (100)
	Moderado	0 (0)	0 (0)	1 (50)	1 (100)	0 (0)	0 (0)
	Grave	0 (0)	0 (0)	1 (50)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Aspiração	Sim	0 (0)	0 (0)	1 (16,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Não	8 (100)	8 (100)	5 (83,3)	6 (100)	3 (100)	3 (100)
Grau da aspiração	Discreto	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Moderado	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Grave	0 (0)	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

5.4 QUALIDADE DE VIDA

Foi observada uma redução no valor dos domínios do questionário para todos os pacientes no momento pré-operatório, com limitação média. No momento pós-cirúrgico 1, esta limitação foi mantida para todos os domínios exceto para o domínio físico, que apresentou uma limitação moderada (média de 65). No momento pós-cirúrgico 2, todos os domínios apresentaram piores escores, conforme descrito na Tabela 4.

Não houve significância estatística na análise de correlação entre o dado comportamental do questionário de QV e os dados de ativação cerebral devido ao número reduzido de pacientes participantes do estudo.

Tabela 4 - Descrição das médias do questionário de qualidade de vida M.D. Anderson nos momentos pré (N= 8) e pós-cirúrgico (N= 5).

Domínio	Pré cirurgia (N= 8)	Pós cirurgia 1 (N= 5)	Pós cirurgia 2 (N= 2)
Emocional	89,4	77,6	49,9
Funcional	85	81,6	62
Físico	78,2	65	61,2
Total	84,13	74,7	57,6

5.5 RESSONÂNCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL – PACIENTES

Todos os pacientes e os participantes do grupo controle realizaram o exame de RMf sem intercorrências e apresentaram menos de 1mm de movimento de cabeça nos eixos x, y e z, conforme aceito pela literatura quando se utiliza um *voxel* de até 3mm (HUMBERT et al. 2009).

A queixa mais comumente observada foi de secura na boca na parte final do exame. Os mapas de ativação cortical do grupo controle (seis sujeitos pareados por gênero e idade) e dos pacientes nos momentos pré (oito pacientes), pós-cirúrgico 1 (seis pacientes) e pós-cirúrgico 2 (três pacientes) encontram-se na Figura 7.

A inspeção visual das imagens demonstra uma redução da ativação cortical no momento pré-cirúrgico, quando comparado ao grupo controle. No momento pós-cirúrgico 1 foi observado um discreto aumento do volume de ativação, e no momento pós-cirúrgico 2 a ativação manteve praticamente o mesmo volume porém ainda com menores áreas e menos *clusters* quando comparado ao grupo controle.

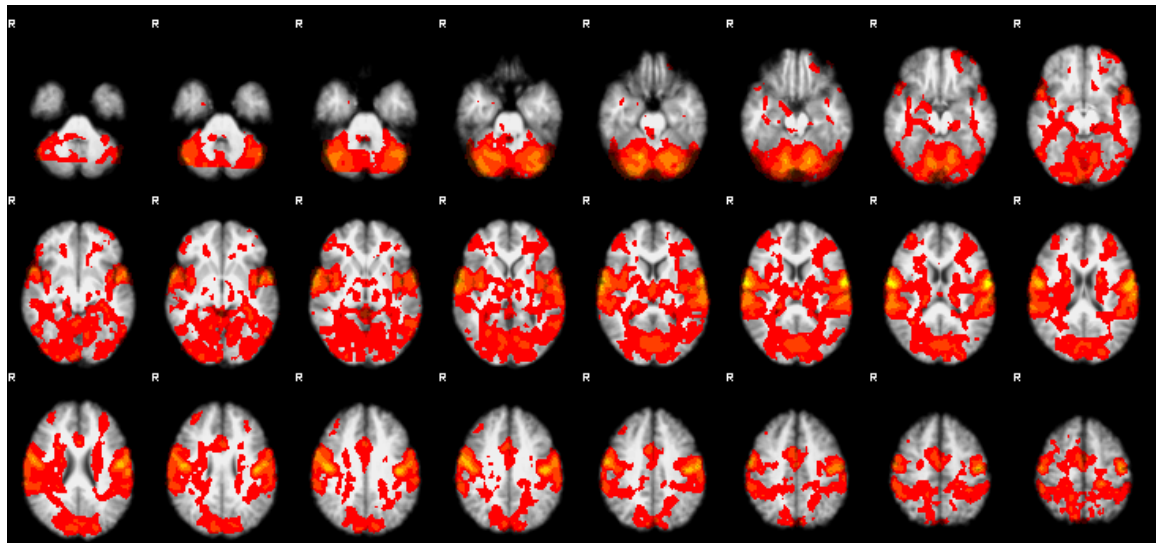
Os picos principais de ativação cerebral estão descritos nas Tabelas (A-D) que se encontram no Anexo 5, conforme as coordenadas MNI *Structural Atlas* de cada pico máximo, o volume do cluster que engloba este pico de ativação e seu limiar estatístico conforme o z-score.

As áreas descritas nos quatro mapas de ativação são similares, englobando as regiões correlacionadas com a atividade de deglutição, porém é possível visualizar que há uma diferença no tamanho dos *clusters*

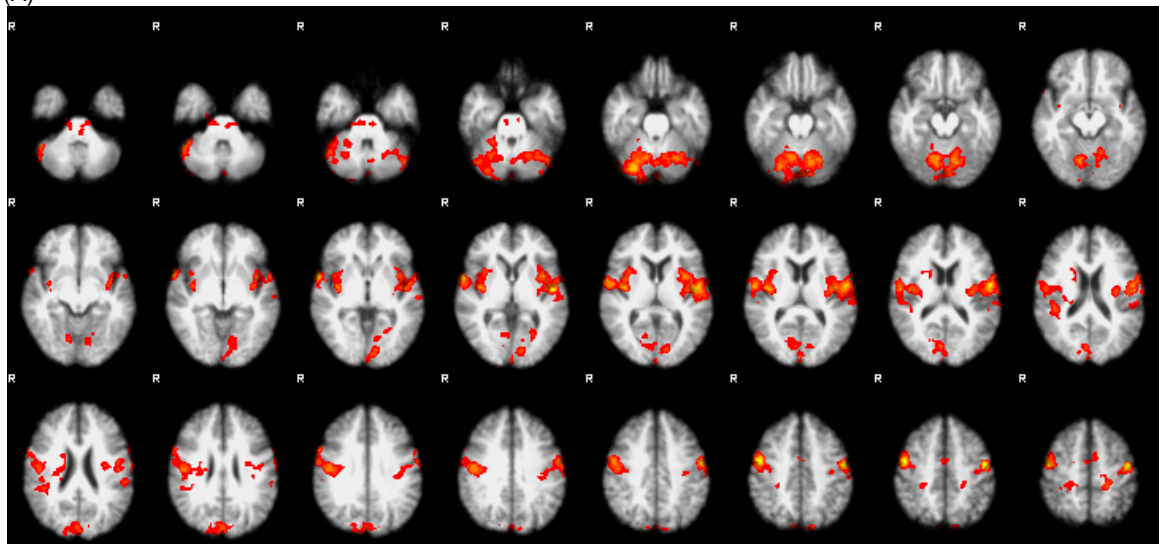
ativados quando comparados o grupo de pacientes (tanto pré como pós-cirúrgico) com o grupo controle. Além disso, ao analisar visualmente os mapas dos pacientes é possível perceber que há uma variação da extensão dos *clusters* ativados ao longo das avaliações. No pré-cirúrgico o mapa apresenta *clusters* com menor extensão, sendo que estas áreas no pós-cirúrgico 1 tendem a ter um maior recrutamento, aproximando-se do grupo controle.

As áreas com maiores ativações foram descritas através dos atlas anatômicos de probabilidade *Juelich Histological Atlas* e *Tailarach Daemon Labels*, disponíveis no programa FSLview. No mapa do paradigma de deglutição do grupo de pacientes pré-cirurgia (Figura 7 (B)), as áreas com maiores ativações foram: córtex pré-motor, córtex motor primário, córtex somatossensorial primário, giros pré e pós-central, ínsula e cerebelo, todos bilateralmente. Por sua vez, no mapa de ativação pós-cirúrgico 1, as áreas com maiores ativações foram: giro frontal inferior, estendendo-se para giro subcentral, ínsula e parte opercular dos giros pré-central e pós-central.

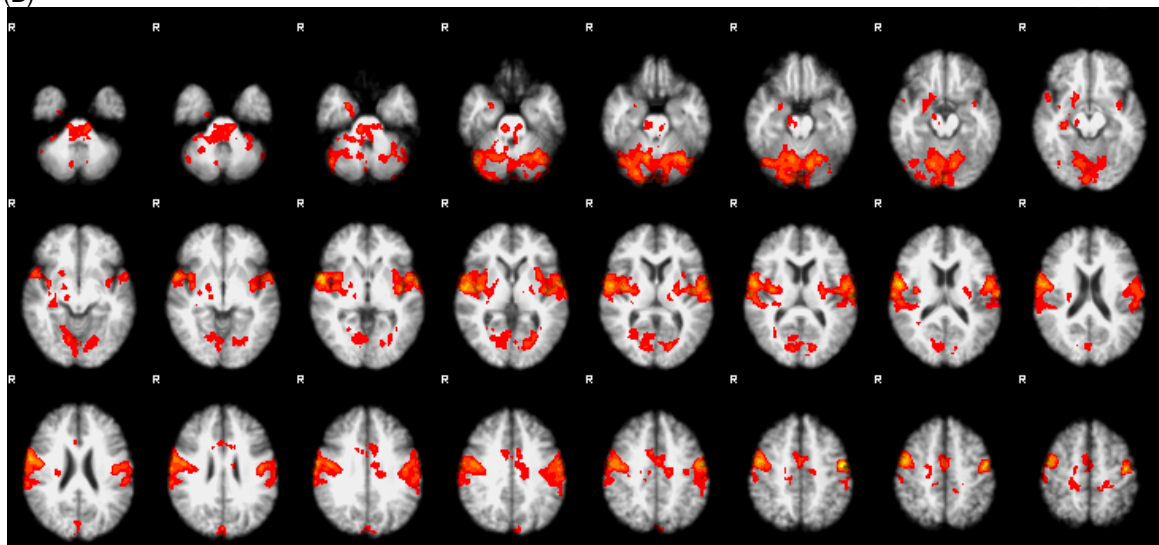
Na avaliação tardia (pós-cirúrgico 2), os três pacientes incluídos foram submetidos à fonoterapia para reabilitação da deglutição e alimentavam-se exclusivamente por via oral com restrições alimentares para sólidos secos. As áreas com maiores ativações neste grupo foram: giro subcentral direito estendendo-se para o giro frontal inferior, giro pré-central, ínsula e giro supramarginal direito; giro supramarginal esquerdo, lóbulo cerebelar superior esquerdo estendendo-se para o vermis superior e o lóbulo cerebelar superior direito.



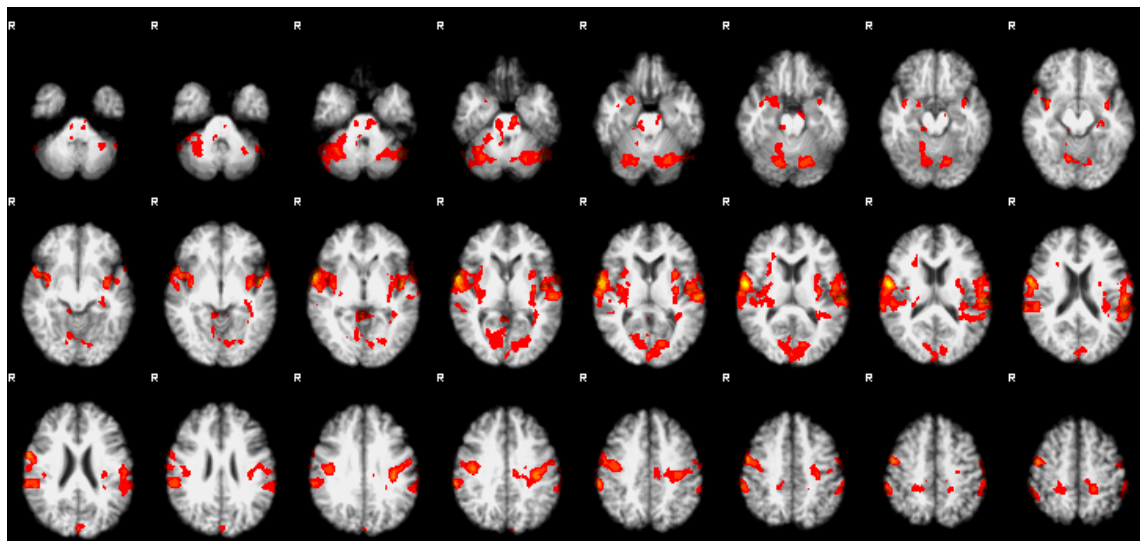
(A)



(B)



(C)



(D)

Figura 7 - Análise em grupo da ativação cortical pelo exame de RMf: (A) mapa do grupo controle (N= 6); (B) mapa do grupo de pacientes pré-cirúrgico (N= 8), (C) mapa do grupo de pacientes pós-cirúrgico 1 (N= 6) e (D) mapa do grupo de pacientes pós-cirúrgico 2 (N= 3) durante a tarefa de deglutição de saliva versus repouso (z -score $> 2,3$; $p < 0,05$). Em vermelho/amarelo (média do efeito BOLD) as regiões cerebrais com uma diferença significativa. R= hemisfério cerebral direito.

Na análise entre o grupo de pacientes pré-cirurgia e o grupo de sujeitos saudáveis (controle), não foi observada nenhuma ativação no contraste pré-cirúrgico $>$ controles, ou seja, as regiões ativadas não foram diferentes. Quando comparado o contraste controles $>$ pré-cirúrgico, foi observada maior ativação cortical em diversas áreas do grupo controle, com predomínio das áreas relacionadas ao controle sensoriomotor da deglutição, bilateralmente (Figura 8), dentre elas: córtex somatosensorial primário e secundário (córtex parietal), córtex motor primário, córtex pré-motor, giro pré-central, giro frontal inferior, área motora suplementar, giro do cíngulo e ínsula. Portanto, o grupo controle demonstrou uma maior ativação, com

diferença estatisticamente significativa, quando comparado com o grupo de pacientes pré-cirurgia, principalmente.

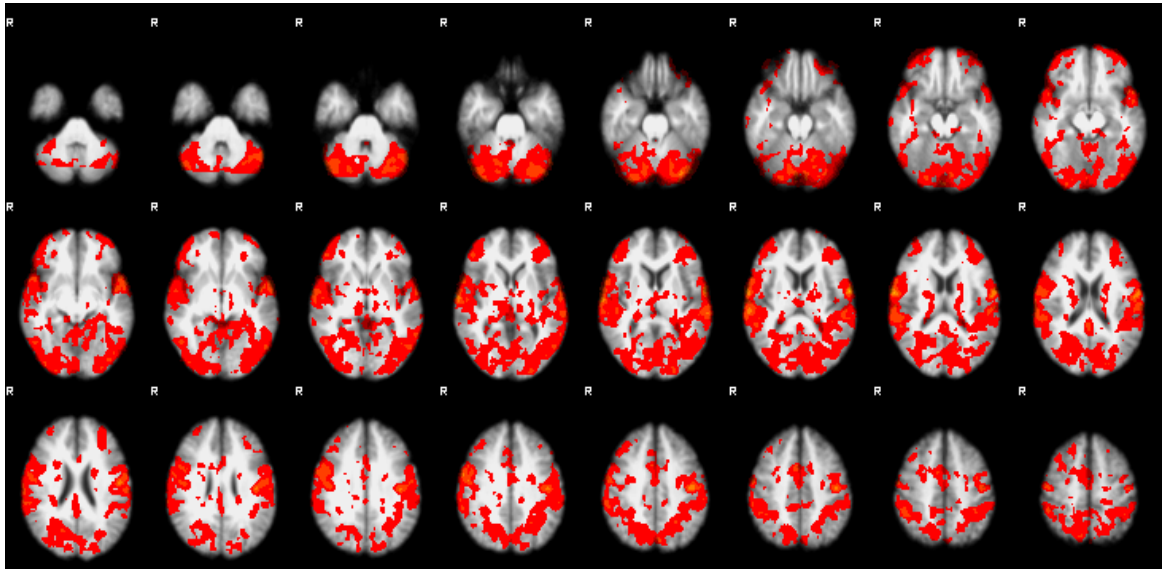


Figura 8 - Análise pareada de grupo da ativação cerebral pelo exame de RMf, entre os grupos controle (N= 6) e pré-cirúrgico (N= 6), no contraste controle > pré-cirúrgico, durante a tarefa de deglutição de saliva versus repouso (z -score > 2,3; p < 0,05). Em vermelho/amarelo (média do efeito BOLD) as regiões cerebrais com diferença significativa. R= hemisfério cerebral direito.

As comparações estão também demonstradas no formato 3D (Figura 7), geradas através do programa MRICron (<http://www.mccauslandcenter.sc.edu/mricro/mricron/>), que seguiram a mesma análise estatística das análises demonstradas anteriormente, para facilitar o entendimento do efeito BOLD em cada momento da avaliação.

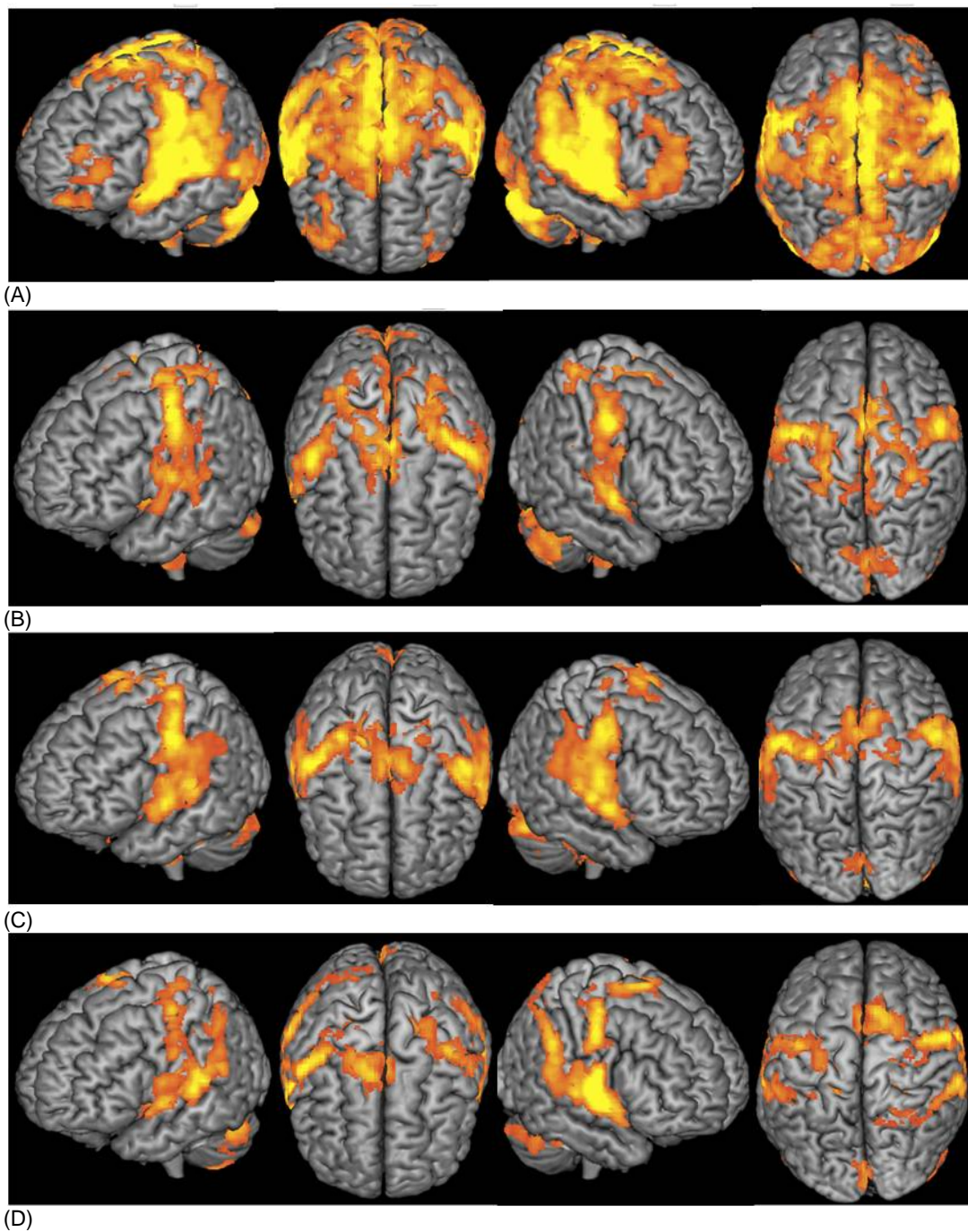


Figura 9 - Da esquerda para direita: visão da face lateral esquerda, visão supero-posterior, visão da face lateral direita e visão supero-anterior do cérebro. Análise em grupo 3D da ativação cerebral pelo exame de RMf: (A) mapa do grupo controle (N= 6); (B) mapa do grupo de pacientes pré-cirúrgico (N= 8), (C) mapa do grupo de pacientes pós-cirúrgico 1 (N= 6) e (D) mapa do grupo de pacientes pós-cirúrgico 2 (N= 3) durante a tarefa de deglutição de saliva versus repouso (z -score $> 2,3$; $p < 0.05$). Em laranja/amarelo (média do efeito BOLD) as regiões cerebrais com uma diferença significativa.

6 DISCUSSÃO

6.1 CASUÍSTICA

O objetivo principal deste estudo foi identificar a localização anatômica específica no córtex cerebral que se mostrou ativa e se esta ativação se modifica durante a função de deglutição em pacientes com tumores de língua em três momentos: pré-cirurgia, pós-cirurgia 1 (recente) e pós-cirurgia 2 (tardio), através da RMf. Em todos os momentos das avaliações, múltiplas regiões mostraram-se ativas, incluindo o córtex pré-motor, córtex motor primário, córtex somatosensorial primário e secundário, giros pré e pós-central, opérculo parietal, giro temporal superior, lóbulo parietal inferior, ínsula e cerebelo.

A escolha de estudar pacientes submetidos à glossectomia foi direcionada pelos vários questionamentos na nossa prática clínica diária sobre como um paciente se adapta para voltar a deglutir após a retirada de parte ou às vezes de toda a língua, um órgão tão importante na função de deglutição. Para MOSIER et al. (1999), as opções terapêuticas para tratar a disfagia são limitadas parcialmente porque o diagnóstico e o tratamento dos déficits funcionais ocorrem apenas no nível periférico. Porém, diversos estudos mostram cada vez mais que o sistema nervoso central é altamente plástico e capaz de se reorganizar funcionalmente diante das alterações periféricas nas unidades neuromusculares.

Mesmo não se avaliando a análise do efeito do tratamento na deglutição nesta população, acreditamos que os objetivos de avaliação da ativação cortical pré e pós cirurgia são de relevância científica, pois há apenas dois estudos sobre o tema na literatura (MOSIER et al. 2005; HAUPAGE et al. 2010), com casuísticas de quatro e seis pacientes e cirurgias parciais, e com resultados de ativação cortical demonstrados com inspeção visual.

A utilização de um grupo controle para a realização de comparações entre sujeitos não submetidos a glossectomias e sem queixas de deglutição foi viável. Apesar de não haver diferença estatística entre as médias de idade e gênero dos grupos (controles x pacientes), considera-se que o fator idade pode trazer diferenças no efeito BOLD relacionado à deglutição em sujeitos saudáveis (HUMBERT et al. 2011; MALANDRAKI et al. 2011b), considerando-se que foram avaliados neste estudo um paciente e dois controles acima de 60 anos. Isto já foi previamente comprovado por algumas pesquisas, dentre elas uma realizada por HUMBERT et al. (2009) com dois grupos de adultos (jovens x idosos), onde foi observado que o grupo de sujeitos idosos ativou mais áreas cerebrais para executar a mesma tarefa de deglutição quando comparados com jovens. Acreditamos que as possíveis diferenças decorrentes deste parâmetro não foram significativas na população estudada.

6.2 PARADIGMA

Para o desenvolvimento deste estudo, foi necessária a criação de um paradigma para investigação da função cerebral relacionada à deglutição. ARDENGHI et al. (2015) em um estudo de revisão, referem que há dificuldade em generalizar os resultados obtidos nas pesquisas devido à variabilidade de tarefas e estímulos empregados que geram ativação de áreas não específicas da deglutição, mas relacionados com o estímulo recebido. Estudos anteriores utilizaram diferentes tipos de metodologia para a observação desta função, porém PECK et al. (2010) referem que estudos de RMf que utilizam paradigmas evento-relacionados têm demonstrado bons resultados, pois minimizam os artefatos de movimento que podem facilmente acontecer em paradigmas em bloco, produzindo resultados falso-positivos.

Os dois estudos existentes na literatura, já citados anteriormente, que avaliaram a ativação cerebral em pacientes glossectomizados, utilizaram paradigmas de deglutição em bloco, enquanto neste estudo foi utilizado um paradigma evento-relacionado, permitindo a apresentação de estímulos (deglutição ou repouso) de forma randomizada e com o intervalo inter-estímulos variado, o que reduz a habilidade do sujeito em prever quando e o que vai acontecer durante o exame e facilita a atenção durante a realização das tarefas (AMARO JÚNIOR e BARKER 2006).

Medidas acuradas dos movimentos laríngeos são imprescindíveis em paradigmas de deglutição nos estudos de RMf. O sistema criado para a captação dos movimentos laríngeos neste estudo (*Software* – “Hard to

Swallow”) se mostrou uma solução simples, combinando a leitura de dados convencionais da RM com um *software* que permite uma detecção robusta e confiável de regiões cerebrais relacionadas à função de deglutição. (GUEDES et al. 2015).

O sistema criado permitiu a análise da ativação cortical em tempo real relacionada à função de deglutição durante o paradigma. A mesma monitorização da elevação laringea pode ser feita através de eletromiografia de superfície ou gravação em vídeo (MOSIER et al. 1999; KERN et al. 2001), porém a utilização do *software* permitiu um melhor entendimento da resposta do sujeito à tarefa, do momento da resposta de deglutição (tarefa repouso-deglute) e uma maior confiabilidade da função motora. O preditor fisiológico fornece o momento correto em que a tarefa foi executada durante o experimento, e a análise da ativação cerebral utiliza este dado para correlacionar o momento exato da ativação no decorrer do tempo.

Neste estudo, utilizamos um intervalo fixo de dez segundos para a tarefa de deglutição, o que permitiu ao paciente tempo suficiente para executar a função com o mínimo de movimento de cabeça associado. SUZUKI et al. (2003) utilizaram o mesmo tempo e observaram uma diminuição importante nos artefatos de movimento durante o exame de RMf. Os mapas de ativação dos pacientes deste estudo demonstraram artefatos de movimento menores do que os valores aceitos pelo programa de análise estatística FSL (1mm para *voxels* até 3mm).

A utilização de filtros durante a análise das imagens de RMf é imprescindível para reduzir os artefatos de movimento cefálico e o ruído

gerado por efeitos fisiológicos como respiração e batimentos cardíacos (JENKINSON et al. 2002). Neste estudo, foram testados dois filtros para correção das imagens, e foi observado melhores resultados com o filtro *extended*, que faz parte do programa utilizado na análise das imagens (MCFLIRT; FSL). Sabe-se que até mesmo a imobilização completa da cabeça do paciente não elimina todos os artefatos de movimento (BIRN et al. 1999), porém quando se trata de uma resposta hemodinâmica (sinal BOLD) o movimento de cabeça ocorre durante a execução da tarefa, que neste caso foi deglutir a saliva, enquanto a resposta BOLD é captada em média 2-5 segundos depois, a depender do estímulo, permitindo assim uma redução destes artefatos de movimento.

6.3 TAREFA DE DEGLUTIÇÃO

Neste estudo, por se tratar de um grupo de pacientes que poderiam apresentar disfagia após a cirurgia, foi utilizada apenas a deglutição de saliva como tarefa, intercalada com períodos de repouso HAUPAGE et al. (2010) referem que a oferta de bolos alimentares dentro do *scanner* nos exames de RMf é complexa e apresenta custos elevados, sendo o desenvolvimento de técnicas mais simples importante para a continuidade destes estudos. No mesmo trabalho, os autores observaram que a deglutição de saliva foi a tarefa que determinou de forma mais significativa a ativação relacionada ao movimento de língua no giro pré-central.

Em outro estudo com a mesma população de pacientes glossectomizados, MOSIER et al. (2005) combinaram os dados relacionados à deglutição de saliva e de 3ml de água, já que não houve diferença estatística significativa entre as mesmas. Em seu estudo realizado com nove mulheres saudáveis, MARTIN-HARRIS et al. (2007) demonstraram um volume total de ativação cerebral maior para a deglutição de água do que para a deglutição de saliva. HUMBERT et al. (2009), por sua vez, sugerem utilizar apenas a saliva para estudos de RMf, principalmente devido à segurança de pacientes que tem risco de aspiração.

O uso da RMf para identificar os correlatos neurais de pacientes disfágicos é limitado por diferentes razões, dentre elas a dificuldade que o paciente pode ter em deglutir enquanto permanece na posição supina, ou decúbito dorsal, (necessária para a realização do exame) e o tempo que este paciente deve ficar dentro da máquina, imóvel e atento aos estímulos relacionados à realização ou não de tarefas. Deglutir em posição supina durante o exame não é familiar para o sujeito participante, exceto para deglutição de saliva (HUMBERT e ROBBINS 2007; MALANDRAKI et al. 2011a). Essa foi uma das grandes preocupações durante a realização deste estudo: se o paciente conseguiria deglutir na posição supina sem intercorrências (engasgo, tosse, movimentação cefálica exagerada), e o quanto a deglutição nesta posição seria realmente similar à posição ereta. Este foi um dos motivos para que optássemos por não avaliar pacientes ainda em uso de traqueostomia no momento pós-cirúrgico, visto que estes são mais propensos a apresentar tosse, seja em posição supina ou ereta.

Em um estudo realizado por SU et al. (2015) foram realizadas medidas de deglutição em 20 sujeitos saudáveis durante o exame de videofluoroscopia nas posições supina e ereta, e não foram observadas diferenças significativas nos escores de penetração/aspiração quando comparadas as deglutições de líquido ou líquido espessado na consistência pudim. Além disso, foram observadas mais penetrações quando os sujeitos se encontravam na posição ereta, apesar de medidas quantitativas da fase faríngea serem maiores na posição supina.

Todos os pacientes participantes deste estudo foram capazes de executar a tarefa de deglutição nos três momentos do estudo, porém a maioria se queixou de sentir a cavidade oral mais ressecada para o último *run* de tarefas, o que é esperado pois a repetição voluntária da função de engolir pode fazer com que o volume salivar diminua no decorrer do exame. Nós não avaliamos se esta sensação de “boca mais seca” influenciou na resposta cortical, pois os três *runs* coletados eram somados e a média destes foi utilizada como preditor para análise dos dados, não sendo possível avaliar cada bloco de tarefas separadamente.

6.4 VIDEOFLUOROSCOPIA DA DEGLUTIÇÃO E QUALIDADE DE VIDA

Os parâmetros observados nos exames de videofluoroscopia da deglutição foram apenas qualitativos neste estudo (presença/ausência e grau de estase, penetração e aspiração). Sabe-se que após o tratamento

cirúrgico dos tumores da língua, os pacientes comumente apresentam alterações de deglutição de gravidade a depender, entre outras coisas, do tamanho e local da ressecção (LAZARUS et al. 2000; PAULOSKI et al. 2009). Porém, avaliar esta função antes do tratamento cirúrgico não é um procedimento de rotina na clínica fonoaudiológica, embora estas informações possam ser relevantes para o tratamento futuro ou até mesmo previamente à cirurgia, como no caso de um dos pacientes deste estudo que já utilizava alimentação enteral por uma disfagia prévia.

São poucos os estudos que descrevem alterações de deglutição através do exame de VF em pacientes pré-cirurgia (PAULOSKI et al. 2000; STARMER et al. 2011; YANG et al. 2015), porém já há evidências da utilização de exercícios preventivos para manutenção da estrutura muscular e da função de deglutição antes ou até durante o tratamento radioquimioterápico, com boas respostas (CARNABY-MANN et al. 2012; OHBA et al. 2016), porém no caso de pacientes que serão submetidos à cirurgia, a literatura ainda não apresenta evidências.

O questionário de QV utilizado neste estudo é o único existente na literatura que foi elaborado especificamente para pacientes tratados do câncer de cabeça e pescoço, demonstrando ser sensível para identificar as modificações no grupo de pacientes estudados (GUEDES et al. 2013). O intuito da aplicação deste questionário foi, antes de tudo, observar como os pacientes se sentiam em relação à própria deglutição, e também utilizar uma informação a mais que auxiliasse no entendimento do funcionamento cerebral relacionado à esta função.

Existem inúmeros estudos que correlacionam a presença da disfagia com piores escores de QV, e isto pode influenciar diretamente a forma como estes pacientes pensam e se comportam diante desta alteração. Não foram feitas correlações entre os escores do questionário utilizado e as ativações corticais, porém observamos que mesmo que os três pacientes avaliados no pós-cirúrgico 2 (média de 115 dias) estivessem com via oral exclusiva e ainda em fonoterapia, apresentaram piores escores para todos os domínios do questionário. Mesmo tratando-se de uma casuística pequena, optamos por tentar correlacionar os dados clínicos comportamentais (VF e QV), e quando utilizados como co-variáveis na análise da imagem funcional, não modificaram o resultado já apresentado anteriormente.

6.5 RESSONÂNCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL E DEGLUTIÇÃO

Avaliar o comportamento cerebral durante a função de deglutição através de neuroimagem funcional é um grande desafio, principalmente por causa dos artefatos potenciais associados com os movimentos de cabeça relacionados à deglutição (BIRN et al. 1998). Estudos anteriores demonstraram que a rede neural da deglutição está localizada em diferentes regiões do córtex cerebral, sendo as mais proeminentes localizadas no córtex pré-motor, córtex cingulado anterior, ínsula, região opercular e giro supra marginal, que algumas vezes aparecem sobrepostas, porém são parte de uma rede neural distinta (LOWELL et al. 2008; SOROS et al. 2009; MALANDRAKI et al. 2010; YUAN et al. 2015). Porém, pouco se sabe sobre o

controle cerebral desta função, assim como os mecanismos compensatórios e a reorganização funcional quando existe uma lesão periférica, como no caso da retirada de parte da língua.

A deglutição envolve não apenas o preparo e a execução de uma sequência motora, mas também a estimulação sensorial de estruturas intraorais e orofaríngeas (SOROS et al. 2009), sendo estes dois controles neurais (sensorial e motor) amplamente descritos nos estudos já citados ao longo deste trabalho (HAMDY et al. 1998; MOSIER et al. 2005; KLEIM e JONES 2008; ROBBINS et al. 2008; BORELLA e SACCHELLI 2009; SOROS et al. 2009; PAINE et al. 2011; MALANDRAKI et al. 2011a; MALANDRAKI et al. 2011b). As áreas cerebrais que se mostraram ativas no grupo de sujeitos saudáveis (grupo controle) foram consistentes com estudos anteriores sobre o controle neural funcional da deglutição avaliado através da RMf em adultos saudáveis (dentre elas o córtex pré-motor, córtex motor primário, córtex parietal, ínsula e cerebelo), o que corrobora com a primeira hipótese deste estudo, com a confiabilidade do paradigma criado e do uso do exame de RMf para a observação do padrão de ativação cerebral durante esta função.

Foi observada uma ativação robusta no grupo controle, sendo o efeito BOLD observado nas seguintes áreas; giro pré-central, giro pós-central, córtex pré-motor, lobo parietal superior, área motora suplementar, córtex cingulado anterior, ínsula e cerebelo, como também ativação do córtex parietal (giro supra marginal), que é uma área de integração sensorial responsável por receber informações sensoriais multimodais e que é

conectada de forma recíproca com áreas motoras do lobo frontal (SOROS et al. 2009). Em seu estudo com pacientes glossectomizados, HAUPAGE et al. (2010) referem que o córtex motor e o córtex parietal podem funcionar sinergicamente e assumir um papel no planejamento e execução motora, integrando *inputs* sensoriais (assumidos pelo córtex parietal) com *inputs* motores (assumidos pelo córtex pré-motor), justificando assim a ativação destas áreas durante a função de deglutição.

No momento pré-cirúrgico, a análise dos resultados demonstrou uma redução na extensão dos *clusters* com efeito BOLD neste grupo de pacientes, confirmando a hipótese 2, com a observação de ativação de áreas cerebrais similares ao grupo controle. Acredita-se que este resultado possa ser justificado por uma redução na sensibilidade intraoral causada pela presença do tumor, com conseqüente desorganização motora, apesar da maioria dos pacientes deste estudo (exceto 1) estarem se alimentando sem dificuldades neste momento. Muitas vezes durante a avaliação clínica dos movimentos da língua, quando ainda não foi realizada a cirurgia, é observada uma redução de sensibilidade ou de amplitude de movimento, porém o ato de deglutir está preservado, ou seja, são observadas através de exame objetivo apenas estases discretas, com ausência de penetrações/aspirações, talvez porque a tentativa de manter a função sensoriomotora da língua continue ativa no córtex cerebral, apesar da redução do volume de ativação, conforme demonstrado neste estudo.

A importância do funcionamento conjunto dos processos motores e sensoriais observados na clínica também é justificada nas bases

neuroanatômicas, onde os neurônios localizados no córtex pré-motor ventral, área motora suplementar e até na parte ventrolateral do córtex pré-frontal são envolvidos na tomada de decisões perceptivas, o que sugere que o processo de plasticidade na rede motora frontal pode ocorrer em conjunto com um processo sensorial (HERNÁNDEZ et al. 2002; ROMO et al. 2004; OSTRY et al. 2016).

Esta informação também pode colaborar com a justificativa da menor extensão da área de ativação da rede neural da deglutição já no momento pré-cirúrgico, onde a presença do tumor modifica a sensibilidade e a percepção do movimento da língua, sendo essa diminuição também observada no momento pós-cirúrgico 1 (recente).

No pós-cirúrgico 1, a retirada de parte do órgão modifica a biomecânica da língua, dificultando seu posicionamento e sua movimentação durante a função de deglutição. Desta forma, o mapa de ativação deste momento compreende áreas da rede neural da deglutição que estão mais relacionadas com regiões cerebrais envolvidas no aprendizado motor, bem como na manipulação e controle do movimento do bolo (neste caso, da saliva).

Para HAUPAGE et al. (2010), durante o processo de reaprendizagem da língua para gerar e compensar a força perdida após o procedimento cirúrgico nas glossectomias, a modulação do cerebelo é primordial para garantir que as pistas táteis e proprioceptivas sejam integradas com os parâmetros de *output* motor, como velocidade, amplitude e direção. A ativação do cerebelo durante a deglutição tem sido reportada por alguns

estudos em RMf, sendo descrito seu envolvimento no controle da coordenação adaptativa, na organização do *input* sensorial com o *output* motor e no aprendizado de movimentos sequenciais, além de oferecer uma modulação adaptativa da musculatura da língua e da faringe, permitindo a representação interna acurada necessária para que uma deglutição funcional ocorra (MOSIER e BEREZNYA 2001; SUZUKI et al. 2003; RANGARATHNAM et al. 2014).

Em nosso estudo foi observada ativação bilateral do cerebelo no grupo controle e em todos os momentos de análise do grupo de pacientes, discretamente com maior extensão no cerebelo à direita para o grupo de pacientes pré e pós-cirurgia. Este achado também foi observado por OGURA et al. (2012) em um estudo com oito indivíduos saudáveis sobre a ativação cortical durante exercícios para disfagia, onde foi observada ativação cerebelar significativa à direita durante o movimento da língua. Porém os estudos são controversos quanto à lateralidade da ativação e não há um consenso sobre qual região do cerebelo é mais importante durante a função de deglutição.

Em um estudo de revisão realizado por RANGARATHNAM et al. (2014), os autores referem que o cerebelo trabalha para monitorar a execução motora e efetivamente comparar o que o corpo pretendia fazer com o que o corpo de fato fez, fazendo ajustes de acordo com o plano motor. Alguns estudos não específicos para a função de deglutição (MIALL et al. 1993; WOLPERT e MIALL 1996; NOWAK et al. 2007; SHADMEHR e KRAKAUER 2008; GALEA et al. 2011) sugerem que o cerebelo é capaz de

antecipar a geração de estímulos sensoriais de um ato motor, sendo envolvido em um processo de retroalimentação que permite um controle eficiente dos movimentos. Isso pode acontecer através de conexões efetas do cerebelo para o córtex parietal, antes mesmo do movimento e *feedback* sensitivos acontecerem. Acreditamos que durante o planejamento motor para a execução da deglutição este mecanismo também pode estar presente, o que justificaria a redução do sinal BOLD nesta região após a retirada de parte da língua, dificultando assim o *feedback* sensorial e a execução do ato motor da língua durante a função de deglutição.

Na avaliação do pós-cirúrgico 2 (tardio, N = 3), foi observada ativação cortical envolvendo principalmente regiões sensoriomotoras, diferente do momento pós-cirúrgico recente. Este resultado está de acordo com a observação de MOSIER et al. (2005) em seu estudo com pacientes glossectomizados 6 meses após a cirurgia. Estes autores referem que uma das respostas adaptativas diante da perda do volume muscular da língua no grupo estudado parece ser uma expansão dos campos receptivos sensoriais proprioceptivos no córtex sensorial primário. Além disso, sabe-se que o aumento da atividade no córtex parietal pode estar relacionada a resposta adaptativa para aumentar o processamento dos movimentos da língua em relação à posição e ao tamanho do bolo, assim como fornecer *feedback* sensorial dentro da cavidade oral (MALANDRAKI et al. 2009; HAUPAGE et al. 2010). O córtex somatosensorial, localizado na região parietal, e o cerebelo representam um papel fundamental na reestruturação da função compensatória no início do ato motor da deglutição em pacientes com

disfagia. O giro supra marginal e o córtex pré-motor (área motora suplementar), por sua vez, são centros importantes para o planejamento dos movimentos necessários para a deglutição (YUAN et al. 2015).

No trabalho de revisão de OSTRY et al. (2016), os autores referem que o aprendizado motor conduz a uma plasticidade sensorial e modifica a percepção. Os autores consideram que esta relação é recíproca, ou seja, a melhora da percepção também produz modificações na função motora e nas áreas motoras do cérebro. Esta afirmação pode justificar o discreto aumento da ativação no giro pós-central no momento pós-cirúrgico, tanto recente quanto tardio, onde a maioria dos pacientes já estava se alimentando ou já tinha sido submetida à estimulação para deglutição durante a terapia fonoaudiológica.

O aprendizado perceptivo, particularmente no sistema somatosensorial, pode ter um papel essencial no aprendizado motor principalmente nos estágios iniciais do aprendizado, quando o exato movimento do órgão é perdido, como acontece no pós-cirúrgico de cirurgias de língua, onde parte deste órgão é removido e a percepção do paciente sobre quando e como deve movimentar a língua durante a função de deglutição é reduzida de forma significativa. Esta tarefa normalmente não é pensada, é realizada e controlada de acordo com o bolo alimentar ofertado, sendo a coordenação sensoriomotora responsável em determinar a quantidade de força e pressão que será utilizada para deglutir, por exemplo, a saliva, uma colher de sopa cremosa ou um pedaço de torrada.

Desta forma, a reabilitação da deglutição em pacientes

glossectomizados exerce um papel de fundamental importância para o desenvolvimento ou até mesmo o aumento de compensações sensoriomotoras diante da ausência parcial da língua, viabilizando ao paciente a chance de reorganizar a função de deglutição para um retorno da alimentação por via oral de forma segura e efetiva, tanto no nível periférico (muscular) como central (cortical). Para PECK et al. (2010), um entendimento da relação entre as modificações mecânicas e neurais da deglutição pode representar um grande potencial na melhora dos resultados em pacientes com disfagia decorrente do tratamento do câncer de cabeça e pescoço.

Desta forma, acreditamos que futuros estudos neste tema avaliem o efeito da terapia fonoaudiológica relacionada à deglutição no funcionamento cerebral, pois a elaboração de programas de reabilitação individualizados para pacientes disfágicos, baseados em estudos de neuroimagem, pode promover uma reorganização compensatória dos centros corticais e melhorar ainda mais os efeitos do tratamento (YUAN et al. 2015).

6.6 LIMITAÇÕES DESTE ESTUDO

Estudos prospectivos em geral apresentam limitações relacionadas à dificuldade de coleta de pacientes. Uma das grandes dificuldades na realização deste estudo foi o número reduzido de participantes, principalmente no momento pós-cirúrgico 2. Acreditamos que os pacientes que se recusaram a retornar para esta última avaliação já apresentavam

melhora importante da função de deglutição, e não quiseram ser submetidos novamente ao exame de RMf, que apesar de ser rápido, foi realizado em outro Hospital e apresenta o desconforto do ruído associado, da sala fria e de ter que se manter imóvel enquanto deglute saliva em posição supino, o que pode ser desconfortável (HUMBERT e ROBBINS 2007). Além disso, tivemos problemas técnicos diversas vezes com os aparelhos utilizados na coleta (máquina de RM, retroprojetor para apresentação de estímulos ou aparelho de videofluoroscopia da deglutição), com a distância entre o Hospital onde os pacientes fizeram o tratamento médico/fonoaudiológico e o local de realização do exame de RMf e até mesmo com a demanda irregular de pacientes que se encaixassem nos critérios de inclusão.

Em alguns casos, foi necessário o encaminhamento para quimioterapia prévia, em outros a lesão foi diagnosticada como benigna após a biópsia. Além disso, alguns pacientes simplesmente não aceitaram participar. O enfrentamento do diagnóstico de câncer não é fácil para alguns, e era exatamente neste momento que eles eram convidados a participar do estudo.

Em relação à tarefa solicitada neste estudo, concordamos que deglutir na posição supina não é fisiológico. Porém, os participantes deglutiram apenas saliva, minimizando os riscos de engasgo ou movimentação exacerbada de cabeça. Para PECK et al. (2010), além de não ser fisiológico, deglutir na posição supina pode demonstrar uma ativação em regiões corticais inespecíficas.

Outro problema na coleta foi conseguir avaliar estes pacientes no momento pós-cirúrgico imediato. Muitos deles evoluíram com dor, sentiam-se inseguros para sair de casa ainda com uso de alimentação alternativa (sonda nasoenteral) e em três casos, não se sentiam confortáveis ao deitar em decúbito dorsal, posição necessária para a realização do exame de RM. Desta forma, o tempo para coleta dos momento pós cirúrgico foi muito variável entre os pacientes. Um outro fator que pode ter influenciado no retorno destes pacientes foi a realização do exame no momento pré operatório, onde o conhecimento dos fatores incômodos (sala fria, ruído da máquina, necessidade de manter-se imóvel por 30 minutos, etc.) pode ter feito com que os pacientes desistissem de participar novamente.

Esses fatores de incômodo citados acima não foram controlados durante a coleta, fato que poderia enriquecer o entendimento dos resultados, pois sabe-se que a ansiedade, o medo e a dor podem influenciar diretamente na ativação cerebral durante a realização de uma tarefa. Acreditamos que se o treinamento dos participantes fosse feito com a real situação do exame, ou seja, dentro da máquina e com o ruído das sequências, talvez os participantes teriam se sentido mais seguros para a realização de todas as sequências do exame. Fica aqui a sugestão para que estes fatores sejam coletados e controlados em estudos futuros.

Uma outra limitação deste trabalho foi a opção em utilizar o efeito fixo para a análise da ativação cortical. Esta análise estatística impede que os resultados sejam generalizados para a população em geral, ou seja, os dados encontrados são considerados apenas para os sujeitos estudados,

que como já explicado anteriormente, foram poucos. Atualmente, nós continuamos coletando mais pacientes para aumentar a amostra e o poder estatístico das análises, para uma nova tentativa de apresentar dados mais robustos, confiáveis, e que possam ser generalizados para os pacientes com diagnóstico de câncer de língua submetidos ao tratamento cirúrgico.

7 CONCLUSÃO

- Pacientes com diagnóstico de tumor de língua apresentam modificações na rede neural relacionada à deglutição no momento pré-cirúrgico, sendo estas mudanças caracterizadas por uma redução na extensão dos *clusters* nas áreas relacionadas à função de deglutição: córtex pré-motor, córtex motor primário, córtex somatossensorial primário, giros pré e pós-central, ínsula e cerebelo, todas bilateralmente.
- Pacientes avaliados no momento pós-cirúrgico 1 (recente) apresentam um discreto aumento na extensão dos *clusters* nas mesmas áreas ativadas no momento pré-cirúrgico.
- Pacientes avaliados no momento pós-cirúrgico 2 (tardio) apresentaram uma maior distribuição da ativação cerebral em áreas não observadas na avaliação recente (giro subcentral direito extendendo-se para o giro frontal inferior, giro supramarginal bilateral, lóbulo cerebelar superior esquerdo extendendo-se para o vermis superior e o lóbulo cerebelar superior direito).

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Amaro E Jr, Barker GJ. Study design in fMRI: basic principles. **Brain Cogn** 2006; 60:220-32.

Ardenghi LG, Signorini AV, Battezzini AC, Dornelles S, Rieder CR. Ressonância magnética funcional e deglutição: revisão sistemática. **Audiol Commun Res** 2015; 20:167-74.

Babaei A, Kern M, Antonik S, et al. Enhancing effects of flavored nutritive stimuli on cortical swallowing network activity. **Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol** 2010; 299:G422-9.

Bandeira AKC, Azevedo EHM, Vartanian JG, Nishimoto IN, Kowalski LP, Carrara-de Angelis E. Quality of life related to swallowing after tongue cancer treatment. **Dysphagia** 2008; 23:183-92.

Barros APB. **Efetividade da reabilitação fonoaudiológica na voz e na deglutição em pacientes irradiados devido ao câncer de cabeça e pescoço**. São Paulo; 2007. [Tese de Doutorado-Fundação Antônio Prudente]

Birn RM, Bandettini PA, Cox RW, Jesmanowicz A, Shaker R. Magnetic field changes in the human brain due to swallowing or speaking. **Magn Reson Med** 1998; 40:55-60.

Birn RM, Bandettini PA, Cox RW, Shaker R. Event-related fMRI of tasks involving brief motion. **Hum Brain Mapp** 1999; 7:106-14.

Borella MP, Sacchelli T. Os efeitos da prática de atividades motoras sobre a neuroplasticidade. **Rev Neurocienc** 2009; 17:16-9.

Carnaby-Mann G, Crary MA, Schmalfluss I, Amdur R. "Pharyngocise": randomized controlled trial of preventative exercises to maintain muscle structure and swallowing function during head-and-neck chemoradiotherapy. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2012; 83:210-9.

Chen AY, Frankowski R, Bishop-Leone J, et al. The development and validation of a dysphagia-specific quality-of-life questionnaire for patients with head and neck cancer: the M. D. Anderson dysphagia inventory. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg** 2001; 127:870-6.

Chen PH, Golub JS, Hapner ER, Johns MM. Prevalence of perceived dysphagia and quality-of-life impairment in a geriatric population. **Dysphagia** 2009; 24:1-6.

Cohen LG, Ziemann U, Chen R, et al. Studies of neuroplasticity with transcranial magnetic stimulation. **J Clin Neurophysiol** 1998; 15:305-24

Corfield DR, Murphy K, Josephs O, et al. Cortical and subcortical control of tongue movement in humans: a functional neuroimaging study using fMRI. **J Appl Physiol** (1985) 1999; 86:1468-77.

Eisenhuber E, Schima W, Schober E, et al. Videofluoroscopic assessment of patients with dysphagia: pharyngeal retention is a predictive factor for aspiration. **AJR Am J Roentgenol** 2002; 178:393-8.

Galea JM, Vazquez A, Pasricha N, de Xivry JJ, Celnik P. Dissociating the roles of the cerebellum and motor cortex during adaptive learning: the motor cortex retains what the cerebellum learns. **Cereb Cortex** 2011; 21:1761-70.

Gillespie MB, Brodsky MB, Day TA, Lee F, Martin-Harris B. Swallowing-related quality of life after head and neck cancer treatment. **Laryngoscope** 2004; 114:1362-7.

Guedes RL, Angelis EC, Chen AY, Kowalski LP, Vartanian JG. Validation and application of the M.D. Anderson Dysphagia Inventory in patients treated for head and neck cancer in Brazil. **Dysphagia** 2013; 28:24-32.

Guedes RL, Pastorello BF, Nucci-da-Silva MP, et al. Reliable and user-friendly detection of swallowing movements during to functional magnetic resonance imaging studies [abstract]. **Dysphagia** 2015; 30:630-1. [Presented at 23rd Annual Meeting-Dysphagia Research Society Annual Meeting and Post-Graduate Course; 2015 mar 12-14; Chicago-(Ill)].

Hamdy S, Jilani S, Price V, Parker C, Hall N, Power M. Modulation of human swallowing behaviour by thermal and chemical stimulation in health and after brain injury. **Neurogastroenterol Motil** 2003; 15:69-77.

Hamdy S, Aziz Q, Rothwell JC, Hobson A, Thompson DG. Sensorimotor modulation of human cortical swallowing pathways. **J Physiol** 1998; 506:857-66.

Hamdy S, Mikulis DJ, Crawley A, et al. Cortical activation during human volitional swallowing: an event-related fMRI study. **Am J Physiol** 1999; 277:G219-25.

Hauptage S, Peck KK, Branski RC, Hsu M, Holodny A, Kraus D. Functional MRI of tongue motor tasks in patients with tongue cancer: observations before and after partial glossectomy. **Neuroradiology** 2010; 52:1185-91.

Hernández A, Zainos A, Romo R. Temporal evolution of a decision-making process in medial premotor cortex. **Neuron** 2002; 33:959-72.

Humbert IA, Robbins J. Normal swallowing and functional magnetic resonance imaging: a systematic review. **Dysphagia** 2007; 22:266-75.

Humbert IA, Fitzgerald ME, McLaren DG, et al. Neurophysiology of swallowing: Effects of age and bolus type. **NeuroImage** 2009; 44:982-91.

Humbert IA, McLaren DG, Malandraki G, Johnson SC, Robbins J. Swallowing intentional off-state in aging and Alzheimer's disease: preliminary study. **J Alzheimers Dis** 2011; 26:347-54.

Jenkinson M, Smith SM. A Global optimisation method for robust affine registration of brain images. **Med Image Anal** 2001; 5:143-56.

Jenkinson M, Bannister P, Brady M, Smith S. Improved Optimization for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images. **NeuroImage** 2002; 17:825-41.

Jenkinson M., Beckmann CF, Behrens TE, Woolrich MW, Smith SM. FSL. **NeuroImage** 2012; 62:782-90.

Kazi R, Prasad V, Venkitaraman R, et al. Questionnaire analysis of swallowing-related outcomes following glossectomy. **ORL** 2008; 70:151-5.

Kern MK, Jaradeh S, Arndorfer RC, Shaker R. Cerebral cortical representation of reflexive and volitional swallowing in humans. **Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol** 200; 280:G354-60.

Kleim JA, Jones TA. Principles of experience-dependent neural plasticity: implications for rehabilitation after brain damage. **J Speech Lang Hear Res** 2008; 51:S225-39.

Langmore SE, Miller RM. Behavioral treatment for adults with oropharyngeal dysphagia. **Arch Phys Med Rehabil** 1994; 75:1154-60.

Lazarus CT, Logemann JA, Pauloski BR, et al. Swallowing and tongue function following treatment for oral and oropharyngeal cancer. **J Speech Lang Hear Res** 2000; 43:1011-23.

Logemann JA, Pauloski BR, Colangelo L, Lazarus C, Fujii M, Kahrilas PJ. Effects of a sour bolus on oropharyngeal swallowing measures in patients with neurogenic dysphagia. **J Speech Hear Res** 1995; 38:556-63.

Logemann JA, Rademaker A, Pauloski BR, et al. A randomized study comparing the shaker exercise with traditional therapy: a preliminary study. **Dysphagia** 2009; 24:403-11.

Logemann JA. The role of exercise programs for dysphagia patients. **Dysphagia** 2005; 20:139-40.

Logemann JA. Treatment of oral and pharyngeal dysphagia. **Phys Med Rehabil Clin N Am** 2008; 19:803-16.

Logemann JA. **Manual for the videofluorography study of swallowing**. Texas: Pro Ed; 1993. Normal radiographic anatomy and physiology of the oropharynx; p.7-27.

Lowell SY, Poletto CJ, Knorr-Chung BR, Reynolds RC, Simonyan K, Ludlow CL. Sensory stimulation activates both motor and sensory components of the swallowing system. **Neuroimage** 2008; 42:285-95.

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; 30:3209-26.

Malandraki GA, Sutton BP, Perlman AL, Karampinos DC. Age-related differences in laterality of cortical activations in swallowing. **Dysphagia** 2010; 25:238-49.

Malandraki GA, Johnson S, Robbins J. Functional MRI of swallowing: From neurophysiology to neuroplasticity. **Head Neck** 2011a; 33 Suppl 1:S14-20.

Malandraki GA, Perlman AL, Karampinos DC, Sutton BP. Reduced somatosensory activations in swallowing with age. **Hum Brain Mapp** 2011b; 32:730-43.

Martin-Harris B, Brodsky MB, Michel Y, Lee FS, Walters B. Delayed initiation of the pharyngeal swallow: normal variability in adult swallows. **J Speech Lang Hear Res** 2007; 50:585-94.

McCabe D, Ashford J, Wheeler-Hegland K, et al. Evidence-based systematic review: oropharyngeal dysphagia behavioral treatments. Part IV--impact of dysphagia treatment on individuals postcancer treatments. **J Rehabil Res Dev** 2009; 46:205-14.

Miall RC, Weir DJ, Wolpert DM, Stein JF. Is the cerebellum a smith predictor? **J Mot Behav** 1993; 25:203-16.

Mistry S, Verin E, Singh S, et al. Unilateral suppression of pharyngeal motor cortex to repetitive transcranial magnetic stimulation reveals functional asymmetry in the hemispheric projections to human swallowing. **J Physiol** 2007; 585:525-38.

Mosier K, Bereznaya I. Parallel cortical networks for volitional control of swallowing in humans. **Exp Brain Res** 2001; 140:280-9.

Mosier K, Patel R, Liu WC, Kalnin A, Maldjian J, Baredes S. Cortical representation of swallowing in normal adults: functional implications. **Laryngoscope** 1999; 109:1417-23.

Mosier K, Liu WC, Behin B, Lee C, Baredes S. Cortical adaptation following partial glossectomy with primary closure: implications for reconstruction of the oral tongue. **Ann Otol Rhinol Laryngol** 2005; 114:681-7.

Muellbacher W, Artner C, Mamoli B. The role of the intact hemisphere in recovery of midline muscles after recent monohemispheric stroke. **J Neurol** 1999; 246:250-6.

Murry T, Carrau RL. **Clinical management of swallowing disorders**. 2nd ed. San Diego: Plural Pub; 2006. Anatomy and function of the swallowing mechanism; p.17-23.

Ney DM, Weiss JM, Kind AJ, Robbins J. Senescent swallowing: impact, strategies, and interventions. **Nutr Clin Pract** 2009; 24:395-413.

Novaes PERS. Radioterapia em neoplasias de cabeça e pescoço. In: Carrara-de Angelis E, Furia CLB, Mourão LF, Kowalski, LP, editores. **A atuação da fonoaudiologia no câncer de cabeça e pescoço**. São Paulo: Lovise; 2000. p.33-41.

Nowak DA, Topka H, Timmann D, Boecker H, Hermsdörfer J. The role of the cerebellum for predictive control of grasping. **Cerebellum** 2007; 6:7-17.

Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. **Proc Natl Acad Sci U S A**. 1990; 87:9868-72.

Ogawa S, Menon RS, Kim SG, Ugurbil K. On the characteristics of functional magnetic resonance imaging of the brain. **Annu Rev Biophys Biomol Struct** 1998; 27:447-74.

Ogura E, Matsuyama M, Goto TK, Nakamura Y, Koyano K. Brain activation during oral exercises used for dysphagia rehabilitation in healthy human subjects: a functional magnetic resonance imaging study. **Dysphagia** 2012; 27:352-60.

Ohba S, Yokoyama J, Kojima M, et al. Significant preservation of swallowing function in chemoradiotherapy for advanced head and neck cancer by prophylactic swallowing exercise. **Head Neck** 2016; 38:517-21.

Ostry DJ, Gribble PL. Sensory plasticity in human motor learning. **Trends Neurosci** 2016; 39:114-23.

Otaduy MCG, Toyama C, Arantes PR, Júnior EA. Técnicas de obtenção das imagens em neurorradiologia. In: Leite CC, Lucato LT, Júnior EA, editores. **Neurorradiologia: diagnóstico por imagem das alterações encefálicas**. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan; 2011. p.1-43.

Paine TL, Conway CA, Malandraki GA, Sutton BP. Simultaneous dynamic and functional MRI scanning (SimulScan) of natural swallows. **Magn Reson Med** 2011; 65:1247-52.

Palmer JM. **Anatomia para a fonoaudiologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2003. Cavidade oral; p.53-90.

Patterson J, Wilson JA. The clinical value of dysphagia preassessment in the management of head and neck cancer patients. **Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg** 2011; 19:177-81.

Pauloski BR, Rademaker AW, Logemann JA, et al. Pretreatment swallowing function in patients with head and neck cancer. **Head Neck** 2000; 22:474-82.

Pauloski BR, Rademaker AW, Lazarus C, Boeckxstaens G, Kahrilas PJ, Logemann JA. Relationship between manometric and videofluoroscopic measures of swallow function in healthy adults and patients treated for head and neck cancer with various modalities. **Dysphagia** 2009; 24:196-203.

Peck KK, Branski RC, Lazarus C, et al. Cortical activation during swallowing rehabilitation maneuvers: a functional MRI study of healthy controls. **Laryngoscope** 2010; 120:2153-9.

Rangarathnam B, Kamarunas E, McCullough GH. Role of cerebellum in deglutition and deglutition disorders. **Cerebellum** 2014; 13:767-76.

Robbins J, Gangnon RE, Theis SM, Kays SA, Hewitt AL, Hind JA. The effects of lingual exercise on swallowing in older adults. **J Am Geriatr Soc** 2005; 53:1483-9.

Robbins J, Butler SG, Daniels SK, et al. Swallowing and dysphagia rehabilitation: translating principles of neural plasticity into clinically oriented evidence. **J Speech Lang Hear Res** 2008; 51:S276-300.

Romo R, Hernández A, Zainos A. Neuronal correlates of a perceptual decision in ventral premotor cortex. **Neuron** 2004; 41:165-73.

Rosenbeck JC. A penetration-aspiration scale. **Dysphagia** 1996; 11:93-8.

Sciortino K, Liss JM, Case JL, Gerritsen KG, Katz RC. Effects of mechanical, cold, gustatory, and combined stimulation to the human anterior faucial pillars. **Dysphagia** 2003; 18:16-26.

Shadmehr R, Krakauer JW. A computational neuroanatomy for motor control. **Exp Brain Res** 2008; 185:359-81.

Smith JE, Suh JD, Erman A, Nabili V, Chhetri DK, Blackwell KE. Risk factors predicting aspiration after free flap reconstruction of oral cavity and oropharyngeal defects. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg** 2008; 134:1205-8.

Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, et al. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. **NeuroImage** 2004; 23:208-19.

Soros P, Inamoto Y, Martin RE. Functional brain imaging of swallowing: an activation likelihood estimation meta-analysis. **Hum Brain Mapp** 2009; 30:2426-39.

Speyer R, Baijens L, Heijnen M, Zwijnenberg I. Effects of therapy in oropharyngeal dysphagia by speech and language therapists: a systematic review. **Dysphagia** 2010; 25:40-65.

Starmer H, Gourin C, Lua LL, Burkhead L. Pretreatment swallowing assessment in head and neck cancer patients. **Laryngoscope** 2011; 121:1208-11.

Suzuki M, Asada Y, Ito J, Hayashi K, Inoue H, Kitano H. Activation of cerebellum and basal ganglia on volitional swallowing detected by functional magnetic resonance imaging. **Dysphagia** 2003; 18:71-7.

Su HK, Khorsandi A, Silberzweig J, et al. Temporal and physiologic measurements of deglutition in the upright and supine position with videofluoroscopy (VFS) in healthy subjects. **Dysphagia** 2015; 30:438-44.

Stierwalt JAG, Youmans SR. Tongue measures in individuals with normal and impaired swallowing. **Am J Speech Lang Pathol** 2007; 16:148-56.

Thomas L, Jones TM, Tandon S, Katre C, Lowe D, Rogers SN. An evaluation of the University of Washington quality of life swallowing domain following oropharyngeal cancer. **Eur Arch Otorhinolaryngol** 2008; 265 Suppl 1:S29-37.

Vartanian JG, Carvalho AL, Yueh B, et al. Long-term quality-of-life evaluation after head and neck cancer treatment in a developing country. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg** 2004; 130:1209-13.

Yang CJ, Roh JL, Choi KH. Pretreatment dysphagia inventory and videofluorographic swallowing study as prognostic indicators of early survival outcomes in head and neck cancer. **Cancer** 2015; 121:1588-98.

Yuan XD, Zhou LF, Wang SJ, et al. Compensatory recombination phenomena of neurological functions in central dysphagia patients. **Neural Regen Res** 2015; 10:490-7.

Wolpert DM, Miall RC. Forward Models for Physiological Motor Control. **Neural Netw** 1996; 9:1265-1279.

Woolrich MW, Ripley BD, Brady JM, Smith SM. Temporal autocorrelation in univariate linear modelling of fMRI data. **NeuroImage** 2001; 14:1370-86.

Woolrich MW, Jbabdi S, Patenaude B, et al. Bayesian analysis of neuroimaging data in FSL. **NeuroImage** 2009; 45:S173-86.

Worsley KJ. Statistical analysis of activation images. In: Jezzard P, Matthews PM, Smith SM, editors. **Functional MRI: an introduction to methods**. New York: Oxford University Press; 2001. p.251-70.

Zhen Y, Wang JG, Tao D, Wang HJ, Chen WL. Efficacy survey of swallowing function and quality of life in response to therapeutic intervention following rehabilitation treatment in dysphagic tongue cancer patients. **Eur J Oncol Nurs** 2012; 16:54-8.

Anexo 1 - Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa-CEP



**Comitê de Ética em
Pesquisa - CEP**

São Paulo, 16 de Fevereiro de 2012.

A
Fonoaudióloga Elisabete Carrara-de-Angelis

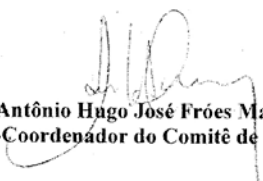
Ref.: Projeto de Pesquisa nº. 1636/11
“Plasticidade neural em pacientes glossectomizados”.

Os membros do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Fundação Antonio Prudente – Hospital do Câncer - A.C. Camargo/SP, em sua última reunião de 14/02/2012, após analisarem as respostas aos questionamentos realizados em reunião de 13/12/2011, **aprovaram** a realização do Protocolo do estudo em referência datado de Janeiro de 2012, o Questionário de Disfagia M. D. Anderson (MDADI) e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e tomaram conhecimento dos seguintes documentos:

- Folha de Rosto para Pesquisa Envolvendo Seres Humanos;
- Termo de Compromisso do Pesquisador com as Resoluções do Conselho Nacional de Saúde;
- Declaração Sobre o Plano de Recrutamento dos Sujeitos de Pesquisa, Circunstâncias e Responsáveis pela Obtenção do TCLE;
- Declaração sobre os Dados Coletados, Publicação dos Dados e Propriedade das Informações Geradas;
- Declaração de Infraestrutura e Instalações do Ambulatório de Fonoaudiologia do Hospital A. C. Camargo;
- Declaração de Ciência e Comprometimento do Departamento de Imagem do Hospital A. C. Camargo;
- Declaração de Ciência e Comprometimento do Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço e Otorrinolaringologia do Hospital A. C. Camargo;
- Orçamento Financeiro Detalhado.

Informações a respeito do andamento do referido projeto deverão ser encaminhadas à assistente do CEP dentro de 06 meses.

Atenciosamente,


Dr. Antônio Hugo José Fróes Marques Campos
2º Vice-Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa

1/1

Anexo 2 - Termo de Consentimento - Pacientes

“PLASTICIDADE NEURAL EM PACIENTES GLOSSECTOMIZADOS”

Introdução

Convidamos você a participar de um estudo que pretende avaliar as modificações relacionadas ao mecanismo de deglutição antes e após o tratamento dos tumores de língua. O objetivo deste estudo é avaliar as modificações cerebrais decorrentes do tratamento fonoaudiológico especificamente em pacientes tratados por câncer de língua. A participação neste estudo é completamente voluntária. Você terá tempo suficiente para decidir se quer participar ou não. Se concordar em participar deste estudo, o pesquisador pedirá o seu consentimento por escrito. Então, você será convidado a participar das avaliações determinadas para o estudo em 4 momentos: antes do tratamento cirúrgico, com o mínimo de 15 à 30 dias após a cirurgia, após 8 sessões de fonoterapia e ao final do tratamento fonoaudiológico, conforme explicado abaixo.

Avaliação da deglutição e tratamento

A avaliação será realizada a partir da videofluoroscopia da deglutição, um exame de imagem que avalia o funcionamento da deglutição a partir da oferta de alimento em diferentes consistências e volumes (líquido, líquido-pastoso e pastoso – 5 e 20ml) misturado a um contraste de bário. Se você decidir participar do estudo, você fará este exame nos 4 momentos citados acima, sendo que no primeiro momento será ofertado apenas a consistência líquida-pastosa no volume de 5ml. A duração estimada para a realização do exame é de 10 minutos. Para o tratamento das alterações relacionadas à deglutição, você deverá comparecer ao ambulatório de fonoaudiologia desta Instituição 2 vezes por semana, e seguir as orientações dadas pelo fonoaudiólogo para sua reabilitação.

Ressonância Magnética Funcional

Será realizada no departamento de imagem, e consta de um exame que não necessita da utilização de contraste. O senhor (a) deverá deitar em uma maca móvel, e será solicitado a realizar tarefas de deglutição (de saliva e de alimento –

5ml de líquido-pastoso), quantas vezes forem necessárias para a gravação das imagens do funcionamento cerebral durante a realização destas tarefas.

Aplicação do Questionário de qualidade de vida

Se você decidir participar do estudo, você receberá 1 questionário sobre qualidade de vida relacionado à sua deglutição: Questionário de Disfagia M. D. Anderson, que avalia a qualidade de vida em deglutição. A duração estimada para a aplicação deste questionário é de aproximadamente 10 minutos e será realizada em 2 momentos: na avaliação inicial (após a cirurgia) e na avaliação final, após a terapia ambulatorial.

Benefícios e riscos potenciais do estudo

Os benefícios potenciais obtidos com este estudo incluem a possibilidade de aquisição de informações que poderão resultar em maior conhecimento sobre o tratamento das alterações de deglutição após as cirurgias de língua, Será possível conhecermos, para minimizarmos o real impacto da alteração da deglutição na sua qualidade de vida. Este estudo também poderá trazer benefícios futuros para outros pacientes com dificuldades na deglutição após o tratamento do câncer.

Não há qualquer risco esperado na realização deste estudo.

Custos para a participação

Não será necessário nenhum gasto financeiro para a participação do estudo. Todas as avaliações serão financiadas pelos responsáveis pelo estudo.

Descontinuação do Estudo

Sua participação neste estudo é completamente voluntária e você é livre para descontinuar do estudo a qualquer momento, sem que isto afete a qualidade do tratamento oferecido por seu médico. Você não precisará dizer por que deseja desligar-se do estudo, porém deverá informar seu médico da sua decisão.

Registro dos Pacientes

Se você participar do estudo, seus registros precisarão ficar disponíveis para o Pesquisador, as autoridades regulatórias e sanitárias pertinentes ou poderão ser publicados com fins científicos, porém sua identidade permanecerá confidencial.

Dúvidas

Se qualquer problema ou pergunta surgirem a respeito do estudo, quanto a seus direitos como participante de uma pesquisa clínica ou a respeito de qualquer dano relacionado à pesquisa, você deverá entrar em contato com:

Fga. Renata Guedes Tel. 8782-5596.

Se o pesquisador principal não fornecer as informações/ esclarecimentos suficientes, por favor, entre em contato com o Coordenador do Comitê de Ética do Hospital do Câncer – SP, pelo Telefone 2189-5020.

FORMULÁRIO DE CONSENTIMENTO DO PACIENTE

Li e entendi este folheto de informações ao paciente e formulário de consentimento composto de 2 páginas. Concordo voluntariamente em participar do estudo acima. Entendo que mesmo após ter assinado o formulário de consentimento, posso deixar de participar do estudo a qualquer momento, sem dizer o motivo, e sem prejuízo ao meu tratamento presente ou futuro pelo médico. Recebi uma cópia deste folheto de informações ao paciente e formulário de consentimento para levar comigo.

Data:

Nome por extenso:.....

Assinatura:

Investigador:

CEP – Comitê de Ética em Pesquisa

Hospital AC Camargo

Horário de funcionamento: de segunda à sexta, das 08 às 18h.

Contato: (11) 2189 – 5020

TERMO DE CONSENTIMENTO – GRUPO CONTROLE

“PLASTICIDADE NEURAL EM PACIENTES GLOSSECTOMIZADOS”

Introdução

Convidamos você a participar de um estudo que pretende avaliar as modificações relacionadas ao mecanismo de deglutição antes e após o tratamento dos tumores de língua. O objetivo deste estudo é avaliar as modificações cerebrais decorrentes do tratamento fonoaudiológico especificamente em pacientes tratados por câncer de língua. A participação neste estudo é completamente voluntária. Você terá tempo suficiente para decidir se quer participar ou não. Se concordar em participar deste estudo, o pesquisador pedirá o seu consentimento por escrito. Então, você será convidado a participar de apenas uma avaliação (ressonância magnética funcional) em 1 momento, marcado com antecedência de acordo com sua disponibilidade de horário. O exame será realizado conforme explicado abaixo.

Ressonância Magnética Funcional

Será realizada no Instituto de Radiologia (INRAD) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), e consta de um exame que não necessita da utilização de contraste. O senhor (a) deverá deitar em uma maca móvel, e será solicitado a realizar tarefas de deglutição de saliva quantas vezes forem necessárias para a gravação das imagens do funcionamento cerebral durante a realização destas tarefas. O exame durará entre 30 e 40 minutos

Benefícios e riscos potenciais do estudo

Os benefícios potenciais obtidos com este estudo incluem a possibilidade de aquisição de informações que poderão resultar em maior conhecimento sobre o tratamento das alterações de deglutição após as cirurgias de língua. Será possível conhecermos, para minimizarmos o real impacto da alteração da deglutição na sua qualidade de vida. Este estudo também poderá trazer benefícios futuros para outros pacientes com dificuldades na deglutição após o tratamento do câncer.

Não há qualquer risco esperado na realização deste estudo.

Custos para a participação

Não será necessário nenhum gasto financeiro para a participação do estudo. Todas as avaliações serão financiadas pelos responsáveis pelo estudo.

Descontinuação do Estudo

Sua participação neste estudo é completamente voluntária e você é livre para descontinuar do estudo a qualquer momento, sem que isto afete a qualidade do tratamento oferecido por seu médico. Você não precisará dizer por que deseja desligar-se do estudo, porém deverá informar seu médico da sua decisão.

Registro dos Pacientes

Se você participar do estudo, seus registros precisarão ficar disponíveis para o Pesquisador, as autoridades regulatórias e sanitárias pertinentes ou poderão ser publicados com fins científicos, porém sua identidade permanecerá confidencial.

Dúvidas

Se o pesquisador responsável não fornecer as informações/esclarecimentos suficientes, por favor entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Fundação Antônio Prudente – Hospital do Câncer – A.C. Camargo/SP pelo telefone (11) 2189-5000, ramais 2069 ou 5020. De segunda-feira à quinta-feira das 7 horas às 18 horas e sexta-feira das 7 horas às 16 horas.

FORMULÁRIO DE CONSENTIMENTO DO PACIENTE

Li e entendi este folheto de informações ao paciente e formulário de consentimento composto de 2 páginas. Concordo voluntariamente em participar do estudo acima. Entendo que mesmo após ter assinado o formulário de consentimento, posso deixar de participar do estudo a qualquer momento, sem dizer o motivo, e sem prejuízo ao meu tratamento presente ou futuro pelo médico. Recebi uma cópia deste folheto de informações ao paciente e formulário de consentimento para levar comigo.

Data:

Nome por extenso:.....

Assinatura:

Investigador:

CEP – Comitê de Ética em Pesquisa

Hospital AC Camargo

Horário de funcionamento: de segunda à quinta-feira, das 07 às 18h; sexta-feira das 07 às 16h.

Contato: (11) 2189 – 5020/2069

Anexo 3 - Ficha de Registro de Dados

GRUPO: _____

Nome: _____ RGH: _____

Sexo: (1) M (2) F

Data de Nascimento ____/____/____ Idade

Estado Civil: S(1) C(2) V(3) D(4)

Filhos: Não (0) Sim (1)

Grau de Escolaridade: (0) analfabeto (1) 1º grau (2) 2º grau (3) Superior

Trabalha atualmente: (0) Não (1) Sim

TRATAMENTO REALIZADO

I) Diagnóstico Médico: _____

Data do Diagnóstico: _____

Tratamento: _____

II) Câncer de Cabeça e Pescoço

Estadiamento: (0) T0 (1) T1 (2) T2 (3) T3 (4) T4 (5) Tx

(0) N0 (1) N1 (2) N2 (3) N3 (4) Nx

(1) M0 (2) M1 (3) Mx

Sítio da lesão Primária: (1) Língua oral (2) Base de língua (3) Outros _____

Tratamento: (1) Cirurgia (2) Radioterapia exclusiva (3) Radioterapia adjuvante (4) Quimioterapia

Adjuvante

Reconstrução (0) Não (1) Sim

Tipo da reconstrução: _____

Esvaziamento (0) Não (1) Sim

(1) Ipsi (2) Contra

Fonoterapia:

Data da avaliação fonoaudiológica: _____

Diagnóstico Fonoaudiológico: (1) disfagia oral (2) disfagia faríngea (3) disfagia orofaríngea

Grau da disfagia (videofluoroscopia): (1) Discreta (2) Discreta/moderada (3) Moderada (4)

Moderada/Grave (5) Grave

Fonoterapia: (1) Grupo 1 (2) Grupo 2 (3) Grupo RDT

Número total de sessões: _____

Via de alimentação (VAA): (1) SNE (2) GTT (3) VO exclusiva (4) Mista

Se VAA: Data de início: _____

Data de término: _____

Traqueostomia (TQT): (0) Não (1) Sim

Se TQT: Data de início: _____

Data de término: _____

Dados da RMf: _____

OBS: _____

Anexo 4 - Questionário de Disfagia M. D. Anderson (MDADI) GUEDES et al. (2013)

Nome: _____

RGH: _____

Data: _____

Este questionário pergunta sobre sua habilidade de engolir (deglutir). Estas informações irão nos auxiliar a entender como você se sente em relação à sua deglutição. As questões que seguem foram preparadas por pessoas que têm problema com sua deglutição. Alguns dos itens podem ser relevantes para você.

Por favor, leia cada questão e marque a resposta que melhor reflete sua experiência na última semana.

Minha capacidade de deglutição limita minhas atividades diárias

Concordo totalmente Concordo Sem opinião Discordo Discordo totalmente

E2. Eu tenho vergonha dos meus hábitos alimentares

Concordo totalmente Concordo Sem opinião Discordo Discordo totalmente

F1. As pessoas têm dificuldade de cozinhar para mim

Concordo totalmente Concordo Sem opinião Discordo Discordo totalmente

P2. É mais difícil engolir no fim do dia

Concordo totalmente Concordo Sem opinião Discordo Discordo totalmente

E7. Sinto-me inseguro quando me alimento

Concordo totalmente Concordo Sem opinião Discordo Discordo totalmente

E4. Eu estou triste pelo meu problema de deglutição

Concordo totalmente Concordo Sem opinião Discordo Discordo totalmente

P6. Deglutir é um grande esforço

Concordo totalmente Concordo Sem opinião Discordo Discordo totalmente

E5. Deixo de sair de casa por causa do meu problema de deglutição

Concordo totalmente Concordo Sem opinião Discordo Discordo totalmente

F5. Meu problema de deglutição tem me causado perda de rendimentos financeiros

Concordo totalmente Concordo Sem opinião Discordo Discordo totalmente

P7. Eu levo mais tempo pra comer por causa do meu problema de deglutição

Concordo totalmente Concordo Sem opinião Discordo Discordo totalmente

P3. As pessoas me perguntam, “Porque você não pode comer isto?”

Concordo totalmente Concordo Sem opinião Discordo Discordo totalmente

E3. Outras pessoas se irritam por causa do meu problema de deglutição

Concordo totalmente Concordo Sem opinião Discordo Discordo totalmente

P8. Eu tenho tosse quando eu tento beber líquidos

Concordo totalmente Concordo Sem opinião Discordo Discordo totalmente

F3. Meus problemas de deglutição atrapalham minha vida pessoal e social

Concordo totalmente Concordo Sem opinião Discordo Discordo totalmente

F2. Eu me sinto à vontade para sair pra comer com meus amigos, vizinhos e parentes

Concordo totalmente Concordo Sem opinião Discordo Discordo totalmente

P5. Eu limito minha alimentação por causa da minha dificuldade de deglutição

Concordo totalmente Concordo Sem opinião Discordo Discordo totalmente

P1. Perco peso devido ao meu problema de deglutição

Concordo totalmente Concordo Sem opinião Discordo Discordo totalmente

E6. Eu tenho baixa autoestima por causa do meu problema de deglutição

Concordo totalmente Concordo Sem opinião Discordo Discordo totalmente

P4. Eu sinto que estou conseguindo deglutir uma grande quantidade de alimentos

Concordo totalmente Concordo Sem opinião Discordo Discordo totalmente

F4. Eu me sinto isolado por causa dos meus hábitos de alimentação

Concordo totalmente Concordo Sem opinião Discordo Discordo totalmente

Obrigado por completar este questionário!

Anexo 5 - Tabelas com os Picos de Ativação Máxima – MNI *Structural Atlas*

Tabela A - Regiões de ativação cerebral com z-score > 2.3 no grupo controle, durante a tarefa de deglutição (N= 6). O volume do *cluster*, as coordenadas do MNI (x, y, z) e o z-score são indicados para cada pico máximo da região ativada.

Região do cérebro	Lateralidade hemisférica	Coordenadas MNI			Volume (mm)	Z-MAX
		x	y	z		
Lóbulo frontal	E	-60	-4	14	92004	16,4

Leg.: E = esquerda; D = direita

Tabela B - Regiões de ativação cerebral com z-score > 2.3 no grupo de pacientes pré-cirurgia, durante a tarefa de deglutição (N= 8). O volume do *cluster*, as coordenadas do MNI (x, y, z) e o z-score são indicados para cada pico máximo da região ativada.

Região do cérebro	Lateralidade hemisférica	Coordenadas MNI			Volume (mm)	Z-MAX
		x	y	z		
Lóbulo frontal	E	-48	-10	50	12496	8,89
Cerebelo	D	30	-78	-24	7396	7,54

Leg.: E = esquerda; D = direita

Tabela C - Regiões de ativação cerebral com z-score > 2.3 no grupo de pacientes pós-cirurgia 1, durante a tarefa de deglutição (N= 6). O volume do *cluster*, as coordenadas do MNI (x, y, z) e o z-score são indicados para cada pico máximo da região ativada.

Região do cérebro	Lateralidade hemisférica	Coordenadas MNI			Volume (mm)	Z-MAX
		x	y	z		
Lóbulo frontal Lóbulo parietal	D	58	-2	16	17737	8,3
Lóbulo frontal	E	-52	-8	46	9560	9,67

Leg.: E = esquerda; D = direita

Tabela D - Regiões de ativação cerebral com z-score > 2.3 no grupo de pacientes pós-cirurgia 2, durante a tarefa de deglutição (N= 3). O volume do *cluster*, as coordenadas do MNI (x, y, z) e o z-score são indicados para cada pico máximo da região ativada.

Região do cérebro	Lateralidade hemisférica	Coordenadas MNI			Volume (mm)	Z-MAX
		x	y	z		
Lóbulo frontal	D	60	-4	14	7037	12,5
Lóbulo parietal	E	-36	-24	34	6624	8,26
Cerebelo	E	-20	-70	-22	4992	6,57
Lóbulo parietal Cerebelo	D	6	-44	-2	468	5,66

Leg.: E = esquerda; D = direita