MARIANA HENRIQUES FERREIRA

Análise das alterações de paladar durante o transplante de células-tronco hematopoiéticas

São Paulo

2018

MARIANA HENRIQUES FERREIRA

Análise das alterações de paladar durante o transplante de células-tronco hematopoiéticas

Versão Corrigida

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Odontológicas para obter o título de Mestre em Ciências.

Área de concentração: Patologia Oral e Maxilofacial e Pacientes Especiais

Orientador: Profa. Dra. Luciana Corrêa

São Paulo

2018

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Catalogação-na-Publicação
Serviço de Documentação Odontológica
Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo

Ferreira, Mariana Henriques.
Análise das alterações de paladar durante o transplante de células-tronco hematopoiéticas / Mariana Henrique Ferreira ; orientador Luciana Corrêa. -- São Paulo, 2018.
94p. : fig., tab., ; 30 cm.

Dissertação (Mestrado) -- Programa de Pós-Graduação em Ciências Odontológicas. Área de Concentração: Patologia Oral e Maxilofacial e Pacientes Especiais. -- Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo.
Versão corrigida

1. Transplante de medula óssea. 2. Disgeusia. 3. Papilas gustativas. I. Corrêa, Luciana. II. Título.

Ferreira MH. Análise das alterações de paladar durante o transplante de células-tronco hematopoiéticas. Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Aprovado em: 01/08/2018

Banca Examinadora

Prof(a). Dr(a). Karem Lopez Ortega

Instituição: Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo

Julgamento: Aprovada

Prof(a). Dr(a). Leticia Bezinelli

Instituição: Hospital Israelita Albert Einstein e Fundação da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo

Julgamento: Aprovada

Prof(a). Dr(a). Andrea Pereira

Instituição: Hospital Israelita Albert Einstein

Julgamento: Aprovada

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, pelas incontáveis bênçãos,

À minha incomparável Professora, orientadora e mentora, Luciana Corrêa, pelos aprendizados, diálogos e oportunidades. Com ela, me torno cada dia uma pessoa e pesquisadora melhor,

Às minhas queridas Fernanda de Paula Eduardo e Letícia Bezinelli, pela maravilhosa oportunidade de trabalho e de pesquisa. Com certeza conseguiram realizar muitos dos meus sonhos,

Aos Professores do Departamento de Patologia, Fábio, Décio, Karen, Suzana, Marilia, Paulo, Marina e Karen, agradeço imensamente pelo altíssimo padrão de ensinamento e incentivo,

À Universidade de São Paulo, agradeço pelo acolhimento desde 2007,

Agradeço ao Petrus, por ser meu maior suporte e fonte de carinho,

Agradeço aos meus pais e ao meu irmão, por nunca me deixarem desistir,

Agradeço à toda minha família, pelo incentivo e orações diárias,

Aos meus colegas de mestrado e doutorado, pelo apoio, confiança e amizade mesmo, algumas vezes, à distância,

Agradeço de coração às minhas amigas e parceiras de trabalho, Roberta, Danielle, Marcella e Paula. Obrigada por não me deixarem sozinha em nenhum momento,

Agradeço à Fabíola, Flávia, Isaac e Marina, e todos os companheiros de laboratório por nunca me deixarem esquecer o valor sincero das amizades de pós-graduação,

Aos meus amigos Maria Fernanda, Leticia, Talita, Natalia, Juliana, Janaina, Rodrigo, Stephanie, Jefferson, Mariana, Jun, Natally, e tantos outros. Agradeço pelos ensinamentos científicos e pessoais que sempre foram tão importantes para mim,

Agradeço à equipe de Oncologia e Hematologia do Hospital Israelita Albert Einstein pela generosa oportunidade de pesquisa, Aos pacientes do TMO, pela disponibilidade e ensinamentos de vida.

"*Estou entre aqueles que acham que*

a ciência tem uma grande beleza." *(Marie Curie)*

RESUMO

Ferreira MH. Análise das alterações de paladar durante o transplante de células-tronco hematopoiéticas [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2018. Versão Corrigida.

As alterações do paladar durante o transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH) são frequentemente descritas em períodos após a finalização do transplante, porém pouco se conhece sobre quais sabores e que tipo de alterações de percepção são vivenciadas pelos pacientes durante o transplante. O objetivo deste trabalho foi caracterizar as alterações do paladar e de despapilação presentes no período de neutropenia do TCTH, bem como verificar se há associação entre essas alterações e variáveis clínicas relacionadas ao transplante e à toxicidade na mucosa oral. Também se avaliou o impacto das alterações do paladar e da mucosa oral na qualidade de vida dos pacientes. Foram selecionados 52 pacientes de TCTH autólogo e alogênico, que realizaram testes de acuidade do paladar antes do condicionamento e durante a neutropenia. Os pacientes foram ainda submetidos a oroscopia para avaliação de mucosite oral e despapilação no dorso da língua. Foi também realizado inquérito quanto a xerostomia e a alterações no paladar. Foi realizado teste de acuidade na percepção dos sabores doce, amargo, azedo e salgado, ofertados em soluções contendo concentrações baixas e altas de substâncias estimuladoras desses sabores. A qualidade de vida foi avaliada pelo questionário EORTC QLQ-C30 e QLQ-H&N35. Detectou-se que os 46,1% dos pacientes exibiram alterações do paladar antes do condicionamento do TCTH, mas que essa frequência aumentou para 90,5% durante a neutropenia (teste do $\chi 2$, p=0.042). O tipo de alteração mais comum foi a hipogeusia dos sabores de concentração mais forte, principalmente do amargo. Alta frequência de pacientes (72,0%) foi detectada exibindo despapilação no período de neutropenia, porém essa despapilação não foi associada às alterações de percepção de cada tipo de sabor. Não houve associação entre alterações do paladar e tipo de transplante, tipo de condicionamento e variáveis relacionadas à toxicidade na cavidade oral e no trato gastrointestinal. Houve associação significativa entre despapilação e duração da mucosite oral ≥8 dias (OR= 5,62, IC95% = 0,98-60,30, p=0.039). As alterações

salivares e do paladar reduziram significativamente na qualidade de vida durante a neutropenia em comparação ao período que antecedeu o condicionamento. Concluiu-se que as alterações do paladar já estão presentes antes do TCTH, mas há aumento da frequência dessas alterações, principalmente de hipogeusia. A despapilação na língua ocorreu após o condicionamento, e foi associada a maior tempo de duração da mucosite oral. O impacto das alterações salivares e do paladar na qualidade de vida do paciente durante a neutropenia é alto e devem ser minimizados mediante a adoção de estratégias mais abrangentes, que incluam manutenção da integridade da mucosa oral.

Palavras-chaves: Transplante de medula óssea. Disgeusia. Papilas gustativas.

ABSTRACT

Ferreira MH. Analysis of taste alterations during hematopoietic cell transplantation [dissertation]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2018. Versão Corrigida.

Taste changes during hematopoietic cell transplantation (HCT) are often described after the end of transplantation, however little is known about which flavors and what type of perception changes are experienced by patients during transplantation. The aim of this study was to characterize the taste alterations and taste buds atrophy present in the period of neutropenia of HCT, as well as to verify if there is association between these alterations and clinical variables related to transplant and oral mucosal toxicity. The impact of taste and oral mucosal changes on patients' quality of life was also evaluated. We selected 52 patients undergoing autologous and allogenic HCT, who underwent taste acuity tests prior to conditioning and during neutropenia. Patients were also submitted to oroscopy for evaluation of oral mucositis and taste buds atrophy. An investigation was also conducted on xerostomia and taste changes. It was carried out an acuity test in the perception of sweet, bitter, sour and salty flavors, offered in solutions containing low and high concentrations of substances stimulating these flavors. Quality of life was assessed by the EORTC questionnaire QLQ-C30 and QLQ-H & N35. It was found that 46.1% of the patients exhibited taste alterations before the conditioning of the HCT, but that this frequency increased to 90.5% during neutropenia ($\chi 2$ test, $p = 0.042$). The most common alteration was the hypogeusia of the strongest concentrations, especially bitter. High frequency of patients (72.0%) were detected with taste buds atrophy in the period of neutropenia, but this taste buds atrophy was not associated with alterations in the perception of each type of taste. There was no association between changes in taste and type of transplant, type of conditioning, and variables related to toxicity in the oral cavity and in the gastrointestinal tract. There was a significant association between taste buds atrophy and oral mucositis duration ≥8 days (OR = 5.62, 95% CI = 0.98-60.30, $p = 0.039$). Salivary and taste changes significantly reduced quality of life during neutropenia compared to the pre-condition period. It

was concluded that taste alterations are already present before HCT, but there is an increase in the frequency of these alterations, mainly hypogeusia. The tongue taste buds atrophy occurred after conditioning, and was associated with a longer duration of oral mucositis. The impact of salivary and taste changes on patient quality of life during neutropenia is high and should be minimized through the adoption of more comprehensive strategies that include maintenance of oral mucosal integrity.

Keywords: Bone marrow transplantation. Dysgeusia. Taste buds.

LISTA DE FIGURAS

Figura 5.1 - Frequência (%) de pacientes que erraram na sensação da intensidade de cada sabor individualmente, antes e depois do condicionamento (valor de p pelo teste do $\chi 2$) 50

Figura 5.2 - Frequência (%) de pacientes que erraram o teor do sabor (fraco ou forte) antes e depois do condicionamento (valor de p pelo teste pareado de McNemar) 51

Figura 5.3 - Frequência (%) de pacientes que não sentiram o sabor, nos períodos antes e depois do condicionamento (valor de p pelo teste Exato de Fisher).....53

Figura 5.4 - Exemplo de atrofia das papilas linguais em paciente submetido a transplante de células hematopoiéticas autólogo. A: Dorso da língua antes do condicionamento, sem evidência de despapilação. B: Dorso da língua depois do condicionamento, exibindo atrofia generalizada das papilas linguais 55

LISTA DE TABELAS

Tabela 4.1 - Concentração das soluções 42

Tabela 5.1 - Características gerais dos pacientes e do transplante (n=52) 46

Tabela 5.2 - Características de mucosite oral, xerostomia, diarreia, náuseas/vômitos e prescrição de nutrição parenteral periférica durante o transplante de células hematopoiéticas (n=52) 47

Tabela 5.3 - Frequência global das alterações de paladar detectadas nos pacientes antes e depois do condicionamento para transplante de células hematopoiéticas. 49

Tabela 5.4 - Frequência (%) de troca do tipo de sabor nos períodos antes e depois do condicionamento para o transplante de células hematopoiéticas. .. 52

Tabela 5.5 - Frequência (%) de pacientes exibindo ausência de sensação do sabor segundo o seu teor nos períodos antes e depois do condicionamento do 54

Tabela 5.6 - Frequência (%) de despapilação segundo as diferentes regiões do dorso da língua antes e depois do condicionamento para o transplante de células hematopoiéticas. 55

Tabela 5.7 - Associação entre alteração no paladar* e local de despapilação no dorso na língua no período depois do condicionamento (n=42). 56

Tabela 5.8 - Associação entre alterações no tipo de sabor e variáveis clínicas relacionadas ao transplante e à toxicidade na mucosa oral e no trato gastrointestinal (n=42). 57

Tabela 5.9 - Associação entre alterações no tipo de sabor e variáveis clínicas relacionadas ao transplante e à toxicidade na mucosa oral e no trato gastrointestinal (n=42). 57

Tabela 5.10 - Frequência das sensações quanto ao paladar reportadas pelos pacientes antes de realizarem os testes dos sabores em cada período avaliado 59

Tabela 5.11 Frequência (%) de situações concordantes e discordantes comparando-se o depoimento do paciente quanto ao seu paladar e os testes de sabor efetuados antes e depois do condicionamento..... 60

Tabela 5.12 - Mediana (valores mínimo e máximo) dos escores analisados para as diferentes escalas de avaliação da qualidade de vida pelo questionário EORTC- QLQ-C30. 61

Tabela 5.13 - Mediana (valores mínimo e máximo) dos escores atribuídos às questões que abordam o impacto da cavidade oral, incluindo o paladar, na qualidade de vida, constantes no questionário QLQ-H&N35 ..... **Erro! Indicador não definido.**

SUMÁRIO

1 **INTRODUÇÃO** 19
2 **REVISÃO DE LITERATURA** 21
2.1 **Definições** 21
2.2 **Papilas gustativas e fisiologia do paladar** 22
2.3 **Paladar e saliva** 26
2.4 **Paladar e tratamento oncológico** 27
2.5 **Transplante de células hematopoiéticas** 30
2.6 **Alteração de paladar e TCTH** 32
2.7 **Alteração no paladar e qualidade de vida** 32
2.8 **Hipótese** 32
3 **PROPOSIÇÃO** 37
3.1 **Geral** 37
3.2 **Específicos** 37
4 **METODOLOGIA** 39
4.1 **Pacientes e elegibilidade** 39
4.2 **Coleta de informações sobre o transplante** 40
4.3 **Cuidados bucais antes e durante o transplante** 40
4.4 **Oroscopia** 42
4.5 **Teste de acuidade do paladar** 42
4.6 **Auto-percepção quando ao paladar e questionário de avaliação da qualidade de vida** 43
4.7 **Análise estatística** 44

5 RESULTADOS ... 46
5.1 Características gerais da amostra ... 46
5.2 Toxicidade na mucosa oral e no trato gastrointestinal ... 48
5.3 Avaliação das alterações de paladar ... 49
5.3.1 Análise geral ... 49
5.3.2 Análise quanto à troca da intensidade do sabor ... 50
5.3.3 Análise quanto à troca do tipo de sabor ... 51
5.3.4 Análise quanto a ausência de sensação de cada sabor ... 53
5.4 Avaliação da despapilação no dorso da língua ... 55
5.4.1 Frequência de despapilação segundo a região do dorso da língua ... 55
5.4.2 Associação entre despapilação e alterações no paladar ... 55
5.5 Variáveis clínicas e alteração de paladar ... 57
5.6 Variáveis clínicas e despapilação ... 57
5.7 Análise da percepção do paciente quanto às alterações no paladar ... 59
5.7.1 Inquérito prévio ao teste do paladar ... 59
5.7.2 Questionário de qualidade de vida ... 60
6 DISCUSSÃO ... 64
7 CONCLUSÕES ... 72
REFERÊNCIAS ... 74
ANEXOS ... 82

1 INTRODUÇÃO

O paladar é um importante sentido do corpo humano responsável pelo reconhecimento dos sabores e textura das substâncias. A função do paladar está ligada às papilas gustativas linguais, as quais dependem da manutenção contínua de células receptoras de sabor. O rompimento da homeostase do tecido gustativo pode ser prejudicial ao sistema gustativo. Certas doenças e condições, bem como o envelhecimento normal, podem estar associados a distúrbios do paladar (Feng et al., 2014).

O paladar e o olfato desempenham papéis fundamentais na proteção contra substâncias nocivas (Clark et al., 2012), contribuem significativamente para o estado nutricional bem como para qualidade de vida (Scordo et al., 2018). Esses sentidos fornecem para o cérebro propriedades atrativas dos alimentos e promovem a manutenção da necessidade de comer. Quando ocorrem distúrbios que diminuem ou alteram essas percepções, o sabor e o odor dos alimentos podem se tornar desinteressantes ou até desagradáveis, o que pode levar à diminuição na ingestão alimentar. As pessoas que possuem essas sensibilidades reduzidas podem compensar as perdas, aumentando a ingestão de substâncias que podem ser prejudiciais ou deixando de ingerir certos tipos de alimentos necessários para o bom funcionamento do organismo (Schiffman; Gatlin, 1993).

Distúrbios do paladar são comuns em pacientes oncológicos e podem se apresentar como perda de paladar (ageusia), alteração (disgeusia) ou sensibilidade aumentada (hipergeusia) ou diminuída (hipogeusia). O impacto desse feito nessa população leva à redução do interesse por alimentos, diminuição da ingestão oral, comprometimento nutricional e perda de peso (van der Werf et al., 2017). Em pacientes que se submetem a cirurgias e cuidados oncológicos, alguns nutrientes são importantes na manutenção de energia e reparação tecidual (Epstein; Barasch, 2010; Epstein et al., 2016).

No transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH), o paciente é submetido a um regime de condicionamento quimioterápico e, por vezes, contendo irradiação corpórea total (TBI, do inglês, *total body irradiation*), cujas doses são de alta toxicidade. Um desses efeitos tóxicos são as alterações do paladar, que podem impactar negativamente na ingestão alimentar, levando a distúrbios nutricionais (Scordo et al., 2018). Os estudos sobre as alterações do paladar no paciente submetido a TCTH em geral envolvem períodos depois do transplante (Boer et al., 2010; Abasaeed et al., 2018), e não durante o mesmo. No presente estudo, nossa proposta foi avaliar as alterações do paladar durante o período de neutropenia presente no TCTH. Conhecendo-se os tipos de alterações, os sabores mais alterados e o impacto na qualidade de vida, estratégias para minimizar esse efeito tóxico sobre os pacientes podem ser melhor elaboradas pela equipe multiprofissional do TCTH.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Definições

As alterações de paladar podem ser classificadas em cinco categorias, de acordo com graus de perda e seus sintomas (Schiffman; Gatlin, 1993): Ageusia: perda total de percepção para algum ou para todos os sabores. Hipogeusia: diminuição da percepção para algum ou para todos os sabores. Hipergeusia: aumento da percepção para algum ou para todos os sabores. Disgeusia: distorção da percepção para algum ou para todos os sabores ou percepção de sabor na ausência de estímulo. Agnosia: Inabilidade total ou parcial de identificar, classificar ou constatar verbalmente um sabor, embora tenha capacidade de reconhecer e distinguir os sabores.

2.2 Papilas gustativas e fisiologia do paladar

Papilas gustativas são órgãos receptores com inúmeras células que traduzem os estímulos gustativos da cavidade oral. Estas podem ser foliáceas, circunvaladas e fungiformes e contém os botões gustativos que são órgãos do sentido especiais que traduzem a informação sensitiva. As papilas filiformes não contêm botões gustativos associadas à sua estrutura. Os botões gustativos se encontram em sua maioria na porção dorsal da língua, e em menor número no palato e orofaringe. Os seres humanos possuem cerca de 5000 botões gustativos formados por aproximadamente 100 células responsáveis pela percepção dos sabores amargo, doce, salgado e azedo. Essas células são circundadas por células epiteliais que se renovam a cada 10 dias (Cheng; Robinson 1991; Just et al., 2005).

Múltiplas células nas papilas são inervadas por fibras nervosas que convertem a informação para o cérebro. Os estímulos passam pelos receptores das células e são transmitidos para fibras nervosas aferentes dos VII, IX e X pares cranianos para converterem a informação em sabores ácido, amargo, doce, salgado e unami (Kapsimalia; Barlow, 2013).

A mucosa lingual tem uma textura específica devido às projeções apicais dos diferentes tipos de papilas gustativas (Just et al., 2005). A anatomia da superfície lingual possui certa variação entre indivíduos com idades diferentes ou com alguma alteração sistêmica, como por exemplo, a língua pilosa encontrada em pacientes idosos e pessoas enfermas. A mucosa do dorso lingual pode modificar devido a imunodeficiências, infecções, distúrbios hematológicos, deficiências metabólicas, e radiação e quimioterapia nos casos de pacientes oncológicos (Scott et al., 1985).

As papilas fungiformes estão localizadas na região anterior da língua e apresentam os órgãos gustativos periféricos, as papilas gustativas. Estas são estruturas formadas por aproximadamente 50-120 células epiteliais com um diâmetro de 25-50 μm. As papilas gustativas possuem uma abertura na superfície superior, o poro gustativo, que tem como área entre 135-225 μm² (Cheng; Robinson 1991).

O paladar é uma entidade complexa que interage com outros sentidos, principalmente olfato e tato. Toda informação transmitida nos órgãos sensoriais é analisada pelo Sistema Nervoso Central (SNC). Isso ocorre quando os alimentos são misturados com a saliva durante a mastigação e moléculas palatáveis são espalhadas aos receptores gustativos na língua, palato, faringe e terço superior do esôfago (Cheng; Robinson, 1991).

Os seres humanos têm cerca de 5.000 botões gustativos, que contêm entre 50 a 100 células responsáveis pela percepção dos sabores. Essas células são circundadas por células epiteliais que se renovam a cada 10 dias. As papilas circunvaladas contêm 40% dessas células, 30% estão nas papilas fungiformes, 30% nas papilas foliáceas e 40% nas papilas circunvaladas (Cheng; Robinson, 1991).

As papilas fungiformes, que têm em média meio milímetro de diâmetro, são mais densas ao longo da ponta e dos lados da língua e variam em número entre os indivíduos. As papilas foliadas são constituídas por cristas distintas ao longo da margem lateral da língua adjacente aos terceiros molares inferiores. As grandes papilas circunvaladas, localizadas na parte posterior da língua, variam em número de 6 a 10. Existem também as glândulas de *Von Ebner* localizadas dentro dos espaços que circundam as papilas foliáceas e circunvaladas. Essas glândulas auxiliam na remoção de debris das lacunas ao redor das papilas e secretam lipase, uma enzima que hidrolisa triglicérides para glicerol e ácidos graxos livres. As secreções das glândulas de *von Ebner* compartilham as funções de outras glândulas salivares, incluindo solubilizar saborizantes, lubrificar, reparar e manter a integridade do epitélio oral (Epstein et al., 2016).

A sensação de gosto é iniciada pela interação de moléculas das substâncias com receptores e canais de íons nas microvilosidades das células receptoras gustativas ou TCR (*Taste Cell Receptors*). Alguns caminhos de transdução de sabor convertem informações químicas em um código celular de segundo mensageiro. Esses mensageiros são tipicamente parte de uma cascata de sinalização que leva à despolarização da TRC e à liberação de Ca2+. Em outros casos, o próprio sabor pode constituir a totalidade ou parte do sinal celular inicial (por exemplo, Na +, K +, H +). A diversidade estrutural e química das substâncias que apresentam sabor necessita de múltiplos mecanismos de transformação (Gilbertson et al., 2000).

As TRCs são células epiteliais modificadas, mas com muitas propriedades neuronais como a capacidade de despolarizar. Todos os três tipos de TRCs são eletricamente excitáveis e formam sinapses com fibras nervosas gustativas aferentes (Cheng; Robinson, 1991).

As células tipo I são sensíveis aos sabores salgados e são responsáveis pela homeostase nos botões gustativos. As células do tipo II são sensíveis aos sabores doce, amargo e unami e também secretam ATP para o meio intersticial. Estas, ligam-se à receptores nas células tipo III ou pré-sinápticas o que resulta na liberação da serotonina, ativando assim os receptores pós-sinápticos que estão envolvidos na transmissão da informação gustativa ao cérebro. As células do tipo III são responsáveis pela sensação dos sabores ácidos e o quarto tipo celular (IV) são as células basais indiferenciadas que agem como células progenitoras para os outros tipos celulares (Cheng; Robinson, 1991).

As células responsáveis pelo reconhecimento dos sabores possuem receptores que reagem no contato com as substâncias na e induzem a percepção dos sabores. Os neurotransmissores liberados por essas células ativam as fibras nervosas aferentes que transportam informações de sabor ao SNC. Os nervos aferentes são a corda do tímpano, que é um ramo do nervo facial, nervo glossofaríngeo e nervo vago. O primeiro se liga às papilas fungiformes nos dois terços anteriores da língua, o glossofaríngeo se conecta aos botões gustativos no terço posterior do dorso lingual e o terceiro tipo transmite a sensibilidade na região orofaríngea (Cheng; Robinson, 1991).

As células dos botões gustativos podem ser ativadas por intermédio de receptores da família do fator de necrose tumoral (TNF, do inglês *tumor necrosis fator*), principalmente aquelas relacionadas à sensação do sabor amargo (Feng et al., 2015).

Existe uma correlação entre o número de papilas gustativas e a sensibilidade gustativa. Estudos mostram que a sensibilidade do paladar é uma função que se dá através da área estimulada e da concentração do sabor. Com o uso de concentrações de sabores em estímulo constante, a sensibilidade gustativa aumenta em relação ao número de papilas fungiformes estimuladas em uma área definida (Just et al., 2006).

As papilas gustativas possuem alguns tipos celulares específicos para detecção de cada sabor. Esses tipos celulares são divididos em dois grupos: os receptores acoplados a proteína G (GPCRs) e receptores do tipo canal. Os diferentes padrões de expressão sugerem que cada sabor pode ser codificado por uma população diferente. O sabor doce é mediado pela família T1R (T1R1, T1R2, T1R3) que pertence à família dos GPCRs, os quais são ativados por várias substâncias, como açucares, adoçantes artificiais e alguns aminoácidos e proteínas (Niki et al., 2010). Embora o T1R3 contribua para o gosto doce, os camundongos geneticamente modificados e com ausência de T1R3, mostraram respostas comportamentais diminuídas, mas não completamente inexistentes aos açúcares. A existência de uma resposta residual ao estímulo gustativo do doce indica que independente do receptor específico, podem existir vias sensíveis a este sabor nas células gustativas (Damak et al., 2003). Além disso, há evidências de que a função gustativa pode ser modulada por hormônios ou outros fatores que atuam sobre os receptores presentes no sistema gustativo periférico, como por exemplo, a leptina, um hormônio peptídico produzido principalmente pelos adipócitos, que suprime as respostas ao sabor doce (Jyotaki et al., 2010). Os receptores relacionados à sensação do amargo são da família T2R. A expressão de genes relacionados a esses receptores pode estar diminuída em pacientes com hipogeusia (Onoda et al., 2011).

As papilas fungiformes se modificam com o tempo, aumentando e/ou diminuindo seu volume. Isso pôde ser visualizado em um estudo com microscopia confocal das papilas fungiformes em dois pacientes saudáveis por um período de 10 semanas. Houve variação no volume das papilas entre a 3ª e 5ª semanas, sendo o maior volume observado na 5ª semana. Entretanto, em pessoas com hipogeusia, as papilas permanecem com menor volume se comparadas às papilas saudáveis, segundo estudo em pacientes com alteração do paladar (Srur et al., 2011).

2.3 Paladar e saliva

A saliva é um fluido bucal composto por diversas substâncias essenciais na proteção da mucosa oral e dentes. É formada pelas glândulas salivares maiores (gl. Parótida, gl. Submandibular e gl. Sublingual) e menores localizadas no lábio inferior, língua, palato e mucosas jugais (Baker et al. 2014). É constituída por uma variedade de eletrólitos, incluindo sódio, cálcio, potássio, magnésio, bicarbonato e fosfatos, imunoglobulinas (Ig), enzimas, proteínas, mucinas e produtos nitrogenados como uréia e amônia. Esse conjunto de substâncias tem o propósito de manutenção de pH em nível ótimo, limpeza e defesa contra microorganismos da placa bacteriana e modular o processo de desmineralização e remineralização, essencial na proteção dos órgãos dentários. Do mesmo modo, a saliva contribui para umidificação e lubrificação da mucosa oral, promovendo uma limpeza mecânica da mucosa (Humphrey; Williamson, 2001).

Um sistema essencial para garantir as atividades celulares é a regulação do pH, denominado efeito tampão, que age evitando lesões pelo excesso de ácido ou bases e ocorre através da ação do fosfato e bicarbonato que neutralizam o excesso de íons H+ ou OH-, mantendo o pH da saliva em torno de 6.9 (Humphrey; Williamson, 2001).

A saliva também possui capacidade antimicrobiana através de suas imunoglobulinas. A imunoglobilina (Ig) A, IgG e IgM são os componentes mais abundantes da saliva e agem na neutralização de vírus e inibem a ligação bacteriana aos tecidos do hospedeiro, principalmente a IgA (McNabb; Tomasi, 1981).

A saliva tem um papel fundamental no início da digestão pela degradação do amido com a amilase e na quebra de gorduras. Um importante papel é também na lubrificação do bolo alimentar facilitando a deglutição. A hipotonicidade da saliva aumenta a capacidade de degustação de alimentos salgados e outras fontes de nutrientes. Essa capacidade de degustação aprimorada depende da presença da gustina que se liga ao zinco, presente nas papilas gustativas (Humphrey; Williamson, 2001).

O fluxo salivar é responsável por transportar as substâncias responsáveis pela sensação do gosto até os receptores gustativos, ativando-o e iniciando a sensação do paladar (Matsuo, 2000). Acredita-se que a sensação do gosto dependa da mistura das substâncias flavorizantes com a saliva, bem como de várias substâncias presentes na saliva, tais como sódio, zinco, anidrase carbônica, lactoperoxidase, prolactina e cistatinas (Muñoz-González et al., 2018).

Um estudo induziu a interrupção do fluxo salivar em indivíduos saudáveis por intermédio da inserção de um aparato bloqueador na saída do ducto da glândula parótida na mucosa oral. Os autores demonstraram que os indivíduos relataram menor sensação do gosto salgado e azedo, mas não do doce e do amargo. Assim parece que o fluxo salivar é determinante para a sensação do paladar de tipos específicos de gosto, tendo grande variação individual (Heinzerling et al., 2011).

2.4 Paladar e tratamento oncológico

A disgeusia é muito frequente como consequência do tratamento oncológico, gerando bastante desconforto ao paciente e prejudicando a ingestão alimentar adequada. As alterações dos sabores “salgado” e “doce” são as mais frequentemente relatadas. A distorção na percepção de outros sabores, como a sensação de sabor metálico na boca também é muito comum. Os hábitos alimentares são governados, em parte, pela detecção oro-sensorial do gosto e o sabor dos nutrientes leva os seres humanos a decidir rapidamente aceitar ou rejeitar o alimento. O paladar é essencial na ingestão de alimentos e a sensação do gosto também proporciona prazer em comer (Murtaza et al., 2017).

A quimioterapia pode provocar dano direto nas células dos botões gustativos ou então alterar indiretamente regiões do cérebro responsáveis pela percepção dos sabores, por intermédio da ação de citocinas inflamatórias. Essas proteínas de sinalização celular promovem aumento da permeabilidade vascular, indução da diferenciação celular e recrutamento de células inflamatórias. Durante o crescimento neoplásico e o tratamento quimioterápico, há aumento considerável dessas citocinas no nível sérico. Estas atuam em diversos órgãos e em regiões do cérebro

responsáveis pela percepção do sabor e olfato (Wang et al., 2009). Durante a inflamação, ocorre sinalização dos receptores *Toll-like* (TLRs), o que induz a expressão de um grande número de citocinas, incluindo interferon (INF). É possível que a ativação de TLRs e receptores de INF possa interromper a transdução normal do sabor ou a renovação celular das papilas gustativas (Wang et al., 2007).

No artigo de Steinbach et al. (2009), no qual foram avaliadas as funções olfatórias e gustativas de pacientes em uso de diversos quimioterápicos (cisplatina, carboplatina, fluoracil, doxorrubicina e ciclofosfamida), foi constatado que a maior alteração de paladar ocorreu durante o tratamento quimioterápico; os pacientes eixbiram alterações na sensação das concentrações fracas e fortes, principalmente dos sabores salgado e amargo. O teste realizado foi com tiras de papel filtro embebidas em soluções e colocadas em diversas regiões do dorso lingual. Os pacientes neste trabalho não confundiram os sabores, mas relataram diminuição na sensação gustativa.

Alguns quimioterápicos podem ser secretados pela saliva, como ciclofosfamida, 5-FU e metotrexate, o que pode piorar a disgeusia. A cisplatina causa neurotoxicidade, ototoxicidade e disgeusia, com pouco efeito sobre o olfato. O 5-FU, oxiliplatina, metotrexato, ciclofosfamida e leucovorin também levam o paciente a disgeusia e aumento da sensação de gosto metálico na boca (Hovan et al., 2010).

O zinco é um componente necessário para renovação celular dos botões gustativos. Os pacientes que utilizam medicamentos que causam redução da quantidade de zinco apresentam alteração de paladar com maior intensidade (Najafizade et al., 2013). São exemplos os anti-hipertensivos inibidores da enzima conversora da angiotensina, o quimioterápico cisplatina e alguns diuréticos. Esses medicamentos e outros contêm radicais sulfidrila que sequestram o zinco (Comeau et al., 2001).

Os pacientes em tratamento de câncer avançado apresentam um estado inflamatório sistêmico importante, resultante da liberação de citocinas que fazem o recrutamento de células inflamatórias, como macrófagos e neutrófilos, e desencadeiam a liberação de uma série e mediadores tóxicos, como as prostaglandinas (Murtaza et al., 2017). As citocinas inflamatórias produzem alguns fatores ligados de forma direta com a mobilização de ácidos graxos e aminoácidos

do tecido adiposo e músculo esquelético, levando o paciente a perda de peso e caquexia. Além disso, os marcadores inflamatórios séricos podem modular áreas cerebrais envolvidas no controle do comportamento alimentar, incluindo alteração de paladar e olfato (Argilés et al., 2014). Esses fatores sugerem que a alteração do paladar nos pacientes com câncer pode acontecer por mudanças tanto nos botões gustativos quanto em níveis cerebrais (Wang et al., 2009).

Schalk et al. (2018) avaliaram pacientes hospitalizados sem exposição a quimioterapia e pacientes oncológicos com exposição a quimioterapia e verificaram que as alterações do paladar foram similares entre os dois grupos, não havendo associação com o condicionamento quimioterápico. Os pacientes oncológicos exibiram alterações na percepção do sabor doce, salgado e umami. Essas alterações foram associadas a estados inflamatórios sistêmicos. Em outro estudo, as alterações do paladar foram encontradas com maior intensidade em pacientes portadores de câncer de pulmão que exibiram grande perda de peso, indicando certa participação da modificação da sensação do paladar nas condições nutricionais do paciente ou vice-versa. Uma das características foi que esses pacientes exibiram grande sensibilidade ao sabor amargo, o que aumentava a inapetência e diminuia a ingestão alimentar (Ovesen et al., 1991).

A alteração de paladar relatada por pacientes sob tratamento oncológico é individual e subjetiva. As respostas dos pacientes às perguntas sobre a disgeusia podem estar associadas a alteração de olfato, gênero do paciente, tipo de tratamento, grau de acometimento da doença e até por fatores emocionais (McGreevy, 2014). Além disso, os pacientes podem estar modificando sua ingestão alimentar na tentativa de contornar esse distúrbio (Rehwaldt et al., 2009; Murtaza et al., 2017). Outros estudos relatam que os pacientes podem estar cientes da sua modificação do paladar, mas considerá-la trivial. Muitos são incapazes de descrever suas sensações de sabor e odor e, portanto, algumas mudanças podem não ser relatadas. Por ser um sintoma pouco tratável, uma vez que poucas intervenções são realmente eficazes, os pacientes comunicam menos sobre esse problema. De Vries et al. (2017) demonstraram haver discrepâncias entre o depoimento espontâneo de pacientes oncológicos quanto às alterações do paladar e os testes gustativos objetivos realizados. Nos depoimentos subjetivos, os pacientes não relataram ter sentido diferenças significativas na sensação do gosto antes e depois do

condicionamento, porém os testes objetivos detectaram alterações, principalmente hipogeusia. Essas alterações levaram os pacientes a ter menos preferência por uma dieta mais rica em proteínas.

Há uma carência de dados na literatura a respeito de tratamentos efetivos documentados para aliviar esses efeitos. Embora os profissionais de saúde tenham treinamento e conhecimento para fornecer informações sobre as alterações de olfato e paladar como possíveis efeitos colaterais antes ou durante a quimioterapia, muitos estudos relatam que possa haver certa indiferença dos profissionais em relação a esses efeitos. Os motivos propostos para isso incluem a subnotificação da disgeusia e hipossomia pelos pacientes e a falta de soluções médicas para amenizar ou restaurar o paladar e olfato (Belqaid et al., 2018).

2.5 Transplante de células hematopoiéticas

O transplante de células hematopoéticas (TCTH) é um tratamento indicado para doenças hematológicas malignas e não-malignas, doenças autoimunes e alguns tumores não hematológicos, como os tumores de células germinativas e neuroblastoma (Copelan, 2006).

O tratamento de transplante de células-tronco hematopoiéticas consiste na administração de altas doses de quimioterapia associada ou não a radioterapia em altas doses com o objetivo de alcançar a imunossupressão do receptor e erradicação ou diminuição da doença residual de base. Em seguida, o paciente recebe a infusão das novas células coletadas por punção da medula óssea, aférese ou cordão umbilical e infundidas através de cateter venoso central. A fonte das células-tronco pode ser da medula óssea do próprio paciente (autólogo) ou de doador da mesma espécie (alogênico) (Copelan, 2006).

A administração de altas doses de quimioterapia e/ou radioterapia associadas à imunossupressão pode levar a diversas complicações em cavidade oral durante e após o tratamento. Uma das principais complicações é a mucosite, que pode causar dor e disfagia impactando negativamente no curso do tratamento (Chaudhry et al.,

2016). Além da mucosite, os efeitos colaterais incluem hipossalivação e alteração do paladar.

Os agentes quimioterápicos afetam o DNA das células epiteliais da cavidade oral. Dessa forma, o potencial de replicação e substituição normais das células na mucosa oral é modificado, podendo levar à atrofia e ulceração (Guggenheimer et al., 1977). A mucosite do trato gastrointestinal é comum no TCTH devido ao condicionamento intenso (Chaudhry et al., 2016). A presença de mucosite grave não só contribui para outras complicações do transplante de medula óssea, mas também provoca dor, inibe a comunicação do paciente, reduz a nutrição e eleva o uso de medicamentos (Gabriel et al., 2003).

A redução da taxa de fluxo salivar e a composição salivar alterada podem resultar em complicações para os pacientes, tais como xerostomia, ardência bucal, alteração de paladar e aumento da susceptibilidade a infecções orais e cárie dentária. Durante o TCTH, a xerostomia é multifatorial, sendo difícil uma associação com alguma variável específica, principalmente medicamentos (Mauramo et al., 2017). Além disso, observam-se alterações dos constituintes salivares durante o TCTH, tais como aumento de superóxido dismutase (Bachmeier et al., 2014), diminuição da atividade antioxidante, redução da IgAs e aumento de albumina (Avivi et al., 2009).

A disgeusia pode ocorrer por mudanças na expressão gênica das papilas gustativas na mucosa lingual e ser exacerbada com a apresentação de mucosite oral. Em pacientes com mucosite severa, há diminuição na expressão de mRNA na mucosa lingual até 2 semanas após o início do tratamento quimioterápico. As papilas gustativas se regeneram constantemente e os quimioterápicos inibem esse *turnover* (Tsutsumi et al., 2016).

Muitas drogas que são prescritas durante o TCTH como profilaxia de infecções ou tratamento de comorbidades, aumentam o desenvolvimento da disgeusia pelos seus efeitos no sistema sensorial. Os antiinflamatórios e antibióticos também podem exacerbar as alterações do paladar. Os principais são diclofenaco de sódio, ibuprofeno, cetoprofeno e nabumetona, ampicilina, tetraciclina e algumas sulfas. Alguns pacientes desenvolvem disgeusia no uso desses medicamentos

referindo “sabor salgado” ou “sabor metálico” durante a ingestão alimentar (Hovan et al., 2010).

2.6 Alteração de paladar e TCTH

Durante o TCTH, a intensidade das alterações do paladar é diferente em cada fase do tratamento. Majorana et al. (2015) realizaram um estudo em crianças sob TCTH e verificaram que houve redução na percepção da intensidade dos quatro sabores durante o condicionamento, mas que esta retornou à normalidade após 6 meses. Em outro estudo com 10 crianças entre 5 a 18 anos em tratamento de células tronco hematopoiéticas, 3 pacientes relataram disgeusia com os sabores azedo e amargo. Para todos os pacientes, a função do paladar se normalizou 2 meses após o transplante (Cohen et al., 2014). Esses dados são importantes, pois estudos relatam que em adultos a normalização do paladar ocorre 1 a 3 anos após o tratamento. Esse contraste é devido à maior capacidade de regeneração das células das papilas gustativas e maior plasticidade do sistema neurosensorial em crianças.

Boer et al. (2010) estudaram 61 pacientes em tratamento de TCTH com alterações do paladar. No Grupo 1 (G1) os pacientes foram avaliados até 150 dias após o TCTH, no grupo 2 (G2) de 151 dias até 1095 dias após o TCTH e no grupo 3 (G3) foram avaliados com mais de 1095 dias após o TCTH. Os resultados mostraram que 24,6% dos pacientes tiveram um aumento da percepção gustativa (5 no G1, 6 no G2 e 4 no G3), 36,1% tiveram uma diminuição da percepção gustativa (10 no G1, 9 no G2 e 3 no G3), 55,7% apresentaram xerostomia (16 no G1, 15 no G2 e 11 no G3) e uma média de 59% apresentaram perda de peso.

Marinone et al. (1991) estudaram as alterações do paladar em pacientes de 4 a 51 meses após o tratamento de TCTH alogênico, e concluíram que houve alteração na percepção dos sabores salgado e azedo e nenhuma mudança nos sabores doce e amargo. Entretanto, após 3 anos do tratamento observou-se alteração dos sabores salgado e doce.

Um estudo investigou a perda da acuidade do paladar em 10 pacientes sob TCTH alogênico. Os autores identificaram que 100% dos pacientes exibiram hipogeusia no período de neutropenia, principalmente do sabor salgado. Foi necessária uma concentração de sal 16 vezes maior do que a normal para poder sentir o gosto salgado. Esses pacientes demonstraram também dificuldades em distinguir o teor do sabor doce, porém com menor intensidade do que o salgado. Depois de 6 meses do TCTH, os pacientes exibiram recuperação da acuidade do paladar para os sabores amargo e azedo, mas não para o salgado e o doce, apesar de esta ter melhorado em relação ao período da neutropenia. Após dois anos do transplante, houve retorno da acuidade do paladar à normalidade (Mattsson et al., 1992).

Os pacientes podem permanecer com disgeusia por até 1 ano após o TCTH, o que implica na sua má-nutrição e dificuldade no ganho de peso. Em um estudo com pacientes após o TCTH (n=161), foram avaliados os índices de disgeusia e ingestão alimentar. No D+350 as dificuldades alimentares estavam presentes em 22% dos pacientes. Dos 17 pacientes desnutridos, a náusea, xerostomia, disgeusia e inapetência estavam ente os sintomas mais associados a esse quadro. A inapetência estava presente em 65% dos pacientes no D+50 e continuou em 9% até o D+350; xerostomia em 56% dos pacientes do D+50 e 20% no D+350; a disgeusia ocorreu em 61% dos pacientes no D+50 e permaneceu em 7% até o D+350. Eles concluíram que apenas 50% dos pacientes conseguiram recuperar seu peso inicial no pós-tratamento (Iestra et al., 2002)

Epstein et al. (2002) realizaram um estudo com pacientes de 90 a 100 dias após o TCTH alogênico para avaliar a qualidade de vida e as funções olfatória e gustativa. Constataram que houve alterações no paladar principalmente no grupo feminino, com aumento da sensibilidade ao salgado, azedo e doce; alguns fatores foram associados a essa alteração, como xerostomia e mudança no olfato.

Em estudo sobre adolescentes em tratamento de TCTH, foi observado que todos os pacientes desenvolveram alteração de paladar. Muitos relataram que os alimentos sólidos e líquidos eram insossos e difíceis de serem ingeridos, causando falta de apetite e náusea. Outros pacientes relataram alterações de paladar específicas como sensação de sabor amargo ou metálico. Porém, aos 100 dias após

o transplante a maioria dos pacientes relataram normalidade do paladar (Rodgers et al., 2010).

2.7 Alteração no paladar e qualidade de vida

A alteração de paladar é um efeito colateral da quimioterapia que impacta negativamente na qualidade de vida dos pacientes. No estudo de Vries et al. (2018), foi aplicado o questionário EORTC-QLQ-30 a pacientes em tratamento de câncer de mama. Nesses pacientes, um melhor relato de paladar e olfato logo após a quimioterapia foi associado à melhora na sua qualidade de vida global, bem como nas suas funções sociais e condição emocional.

No estudo de Hutton et al. (2007), foi avaliada a qualidade de vida relacionada às alterações quimiossensoriais desenvolvidas pelos pacientes durante o tratamento oncológico. O prazer alimentar foi menor entre os indivíduos com queixas quimiossensoriais graves em relação àqueles com queixas leves ou moderadas. O resultado de queixa quimiossensorial foi negativamente associado à qualidade de vida global, e o bem-estar físico e nutricional relacionados à caquexia e anorexia.

Grulke et al. (2012) realizaram uma revisão sistemática sobre estudos que utilizaram o questionário QLQ-C30, da *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC), em pacientes sob TCTH. Os autores selecionaram 33 artigos, envolvendo um total de 2804 pacientes que responderam a esse questionário antes, durante e em períodos após o TCTH. Verificaram haver diferenças nos padrões dos escores avaliados entre os pacientes sob transplante autólogo e alogênico; uma delas é que, durante o transplante, os pacientes sob transplante alogênico tendem a demonstrar melhores índices funcionais e de sintomatologia que os pacientes autólogos, porém nos períodos pós-transplante essa tendência se inverte. Os autores concluem que os níveis de alteração dos escores para se identificar impacto significativo na qualidade de vida ainda precisam ser definidos melhor nesse instrumento aplicado ao TCTH.

As alterações na sensação do paladar podem modificar os escores atribuídos pelos pacientes aos diferentes domínios do questionário QLQ-C30. Um estudo demonstrou que pacientes sob tratamento quimioterápico para câncer de mama que exibiam poucas alterações no paladar e no olfato reportaram melhores escores na saúde global e nas capacidades funcional, social e emocional (de Vries et al., 2018).

Investigações sobre o impacto das alterações do paladar na qualidade de vida de pacientes de TCTH são poucos e restritos a períodos específicos do TCTH (Scordo et al., 2018). Um trabalho avaliou a qualidade de vida de pacientes durante e após o TCTH, utilizando o questionário EORT QLQ-C30 e seu suplementar QLQ-H&N35, que avalia o impacto das alterações na cavidade oral na qualidade de vida de pacientes oncológicos. Esse estudo demonstrou que os pacientes submetidos a TCTH exibiram piora dos escores quando a boca seca, saliva espessa e sensação do paladar e olfato; os autores detectaram um aumento significativo da piora da sensação do paladar, da ordem de 29 vezes (Abasaeed et al., 2018).

A avaliação de Epstein et al. (2002) detectou impacto significativo das alterações do paladar três meses após o TCTH, principalmente nas mulheres. Já o estudo de Campagnaro et al. (2008), que avaliou sintomas em geral durante o TCTH, detectou que os escores se normalizaram 30 dias após o TCTH, com base no M. D. Anderson Symptom Inventory.

2.8 Hipótese

Com base na literatura, elaboramos a hipótese de que, no período de neutropenia do TCTH, seriam detectadas importantes alterações no paladar, e que essas alterações poderiam estar associadas à despapilação no dorso na língua, a frequência e severidade da mucosite oral e ao regime de condicionamento. Também acreditamos que essas alterações do paladar teriam impacto significativo na qualidade de vida.

3 PROPOSIÇÃO

3.1 Geral

Caracterizar as alterações do paladar presentes no período de neutropenia do TCTH.

3.2 Específicos

- Verificar a frequência de ageusia, disgeusia, hipogeusia ou hipergeusia antes e depois do condicionamento para TCTH.
- Verificar a frequência de pacientes exibindo despapilação do dorso da língua.
- Verificar se as alterações do paladar estão associadas a tipo de transplante, regime de condicionamento, profilaxia para doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) e toxicidade na cavidade oral e no trato gastrointestinal.
- Verificar o impacto das alterações do paladar na qualidade de vida dos pacientes durante o período de neutropenia do TCTH.

4 METODOLOGIA

A autora do presente trabalho é membro da equipe de pesquisa (Anexo A). A metodologia a seguir foi previamente aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Odontologia da USP (Anexo B), que foi instituição coparticipante em conjunto com o Hospital Israelita Albert Einstein (Anexo C).

4.1 Pacientes e elegibilidade

Foram selecionados pacientes candidatos a TCTH, internados no Centro de Transplante de Medula Óssea do Hospital Israelita Albert Einstein. Constituíram critérios de inclusão: sexo masculino e feminino; idade entre 18 e 75 anos; indicação de transplante autólogo e alogênico; higienização bucal adequada; ausência de doença periodontal e de outros focos infecciosos previamente ao transplante; funções de mastigação, deglutição e fonação normais previamente ao início do transplante. Constituíram critérios de exclusão: não execução de todas as etapas de higienização bucal orientadas durante o transplante; ausência de colaboração nos testes de diagnóstico do paladar; ausência de registro no prontuário sobre a ingestão alimentar; ausência de registro de dados clínicos de interesse para o projeto no prontuário médico; óbito durante o transplante ou após 30 dias da finalização deste.

Aos pacientes elegíveis, após convite para participar da pesquisa, foi dado esclarecimento sobre a metodologia do presente trabalho, solicitando-se assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido na concordância do paciente em participar da pesquisa.

4.2 Coleta de informações sobre o transplante

Para todos os pacientes, foram coletadas do prontuário médico as seguintes informações: doença primária; regime de condicionamento radio e quimioterápico; drogas profiláticas para infecções; efeitos colaterais advindos do condicionamento; profilaxia para DECH; e número de dias de nutrição parenteral e de diarréia derivada de mucosite gastrointestinal.

Todas as etapas de avaliação, testes e coleta de informações foram realizadas em dois períodos: antes do início do condicionamento para o TCTH (T0) e no período da neutropenia absoluta, ou seja, enquanto o paciente exibiu ≤500 neutrófilos no sangue periférico (T1).

4.3 Cuidados bucais antes e durante o transplante

Todos os pacientes, antes de iniciar o transplante, foram submetidos à adequação do meio bucal, com remoção de focos infecciosos, restaurações dentárias e adequações protéticas, se necessário. Foram também orientados a executar higiene bucal adequada e remoção eficiente da placa bacteriana. Durante o transplante, a higienização foi avaliada diariamente, fazendo-se o reforço da técnica, se necessário. Bochecho duas vezes por dia com solução a base glicose oxidase, lactoperoxidase, lisozima e lactoferrina (enzimas antibacterianas) foi prescrito para todos os pacientes.

Do primeiro dia de condicionamento quimioterápico até o momento de enxertia medular, todos os pacientes foram submetidos a sessão diária de laserterapia de baixa potência. Nessas sessões, foram adotados os seguintes parâmetros: laser InGaAIP, 660 nm, 0.04 cm^2 de área do spot, 100 mW, 8 J/cm^2,

irradiação por ponto, 8s por ponto, 0.24J por ponto para prevenção e tratamento de mucosite oral (Bezinelli et al., 2016).

4.4 Oroscopia

Em todos os pacientes, foi feito exame intrabucal diário, observando-se a integridade da mucosa oral. A mucosite oral foi classificada diariamente por um cirurgião-dentista, utilizando sistema da Organização Mundial de Saúde, o qual inclui as seguintes gradações: 0 – ausência de lesões; 1 - eritema e desconforto, com ou sem sintomatologia dolorosa; 2 - presença de úlceras, sendo possível ingerir alimentos sólidos; 3 - presença de úlceras, sendo possível somente ingerir alimentos líquidos; 4 - presença de úlceras, não sendo possível ingerir alimentos nem líquidos. Esse mesmo profissional examinou a região do dorso da língua e verificou a existência ou não de despapilação ou outra alteração na superfície lingual. A presença de despapilação foi classificada em ausente ou presente, sendo anotada a região de despapilação em imagem da superfície dorsal da língua (Anexo D).

4.5 Teste de acuidade do paladar

Para todos os pacientes, a função do paladar foi determinada usando teste de identificação do sabor a partir do contato com soluções contendo os quatro sabores básicos: doce (açúcar), salgado (NaCl), ácido (ácido cítrico) e amargo (quinino). Soluções aquosas foram preparadas com base nas concentrações presentes na tabela 4.1.

Tabela 4.1 - Concentração das soluções utilizadas para avaliação da percepção dos sabores

Sabor	Solução 1 (concentração alta)	Solução 2 (concentração baixa)
Doce (açúcar)	2,92mmol	0,789mmol
Salgado (NaCl)	2,74mmol	1,1mmol
Ácido (ácido cítrico)	0,156mmol	37,5μmol
Amargo (cafeína)	0,412mmol	0,247mmol

Adaptado de Boer et al. (2010).

As amostras foram acondicionadas em frascos identificados por números, em sequência aleatória para cada paciente. Além dessas soluções, mais dois frascos foram inseridos contendo somente água. Orientamos ao paciente para introduzir na cavidade bucal 10mL de cada solução (oferecido em copo descartável) e movimentá-la na cavidade bucal por 10 segundos expelindo o conteúdo em seguida, sem degluti-lo (Boer et al., 2010). Foi solicitado então que identificasse o sabor percebido como “doce”, “amargo”, “azedo” ou “salgado”, e a intensidade do sabor como “fraco” ou “forte”. Entre cada amostra, houve um intervalo de 30 segundos, durante o qual o paciente lavou sua boca com água destilada. No total, foram oferecidas 8 soluções em cada sessão do teste.

4.6 Auto-percepção quando ao paladar e questionário de avaliação da qualidade de vida

Antes de o paciente iniciar os testes de acuidade do paladar, foi perguntado a ele informalmente como estava o paladar. O depoimento foi anotado e posteriormente categorizado segundo as expressões mais comumente utilizadas pelos pacientes (vide item 5.7.1 em Resultados). Em seguida, foi verificada a frequência de concordâncias e discordâncias detectada entre os depoimentos dados pelos pacientes e os testes objetivos de acuidade do paladar.

O questionário QLQC30 v.3,0 (Aaronson et al., 1993), desenvolvido pela Organização Européia para Pesquisa e Tratamento do Câncer (*European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC)), foi aplicado para todos os pacientes nos períodos antes e depois do condicionamento, este abrangendo o período de neutropenia (Grulke et al., 2012) (Anexo E). A tradução do questionário para o Português do Brasil já é fornecida pela EORTC, tendo sido validada previamente (Vartanian et al., 2006). Foi aplicado também questionário da EORTC específico para a região de cabeça e pescoço (QLQ-H&N35), no qual há questões referentes ao impacto da xerostomia, do olfato e do paladar na qualidade de vida (Anexo F). Esse questionário também está validado para a língua portuguesa do Brasil (Silveira et al., 2010).

Para cálculo dos escores, seguiu-se a recomendação da EORTC, obtendo-se inicialmente a média dos escores atribuídos aos itens pertinentes a cada domínio do questionário. Em seguida, foi realizada transformação linear, no qual os escores foram transformados em valores de 0 a 100 (Fayers et al., 2001). Para apresentação dos resultados, foi obtida mediana e valores máximo e mínimo de cada domínio considerando-se a totalidade dos questionários.

4.7 Análise estatística

Os dados categóricos foram apresentados em frequência absoluta e relativa (%). Os dados contínuos foram apresentados em mediana e valores máximo e mínimo. Para comparação entre os períodos antes e depois do condicionamento, foi realizado teste de $\chi 2$ ou Exato de Fisher. Para comparações pareadas, utilizou-se o teste de McNemar. Os dados contínuos foram comparados entre os períodos por intermédio do teste de Wilcoxon para dados pareados. O nível de significância adotado foi de 5%.

5 RESULTADOS

5.1 Características gerais da amostra

Inicialmente, foram selecionados 54 pacientes de TCTH, dos quais dois não foi possível realizar os testes de paladar antes do condicionamento, sendo eliminados da pesquisa. Foram mantidos então 52 pacientes submetidos a TCTH alogênico (40,4%) e autólogo (59,6%). A tabela 5.1 mostra as características gerais dos pacientes. A maioria foi do sexo masculino (67,3%), com mediana de idade de 53 anos. Quanto à doença primária, os casos mais frequentes foram de mieloma múltiplo (19,2%) e linfoma não-Hodgkin (21,2%). O condicionamento mais frequente foi melfalano (30,8%), seguido de bussulfano/fludarabina (23,1%) e R-BEAM/BEAM (19,2%). A frequência de melfalano diferiu estatisticamente da de bussulfano/ciclofosfamida (5,6%, p=0.012) e ciclosfosfamida/ATG (p=0.050). O condicionamento com TBI foi realizado em 11,5% dos pacientes. Todos esses condicionamentos foram considerados de alto risco para toxicidade na cavidade bucal. A mediana de dias de neutropenia e de transplante foi de 9 e 25 dias, respectivamente. Os pacientes sob transplante alogênico receberam profilaxia para DECH com metrotrexato (19,2%) e ciclofosfamida (15,4%). O tacrolimo foi combinado ou ao metotrexato, ou a ciclosporina ou a ciclofosfamida, ou a micofenolato mofetil em 17 pacientes (32,7%). Em 48 pacientes (92.3%), as doses profiláticas de antimicrobianos foram alteradas para doses terapêuticas, em função da suspeita ou da confirmação de infecções bacterianas, fúngicas ou virais.

Tabela 5.1 – Características gerais dos pacientes e do transplante (n=52)

Características		Valor de p*
Sexo - n (%)		
Masculino	35 (67.3)	0.060
Feminino	17 (32.7)	
Idade – mediana (mín-máx)	53 (19-75)	-
Doença primária - n (%)		
Mieloma Múltiplo	10 (19.2)	
Linfoma não-Hodgkin	11 (21.2)	
Linfoma Hodgkin	4 (7.7)	
Leucemia mieloide aguda	4 (7.7)	0.097
Leucemia mieloide cronica	4 (7.7)	
Leucemia linfocítica aguda	3 (5.8)	
Síndrome mielodisplásica	4 (7.7)	
Doença de Crohn	3 (5.8)	
Outros**	9 (17.3)	
Tipo de transplante - n (%)		
Alogênico	21 (40.4)	0.334
Autólogo	31 (59.6)	
Tratamento - n (%)		
Bussulfano/Fludarabina	12 (23.1)	
Melfalano	16 (30.8)[a]	
R-BEAM/BEAM	10 (19.2)	0.035
Bussulfano/Ciclofosfamida	3 (5.8)	
Ciclofosfamida/ATG	5 (9.6)	
TBI***	6 (11.5)	
Profilaxia de DECH – n (%)		
Contendo metotrexato	10 (19.2)	
Contendo ciclofosfamida	8 (15.4)	0.186
Outros	3 (5.8)	
Dias de neutropenia - mediana (mín-máx)	9 (2-27)	-
Dias de transplante - mediana (mín-máx)	25 (15-112)	-

* Valor de p pelo teste do $\chi 2$. a = diferente estatisticamente em relação a Bussulfano/Ciclofosfamida (p=0.012) e Ciclofosfamida/ATG (p=0.050).
R-BEAM = rituximabe / carmustina / etoposide / cytarabina / melfalano.
BEAM = carmustina / etoposide / cytarabina / melfalano. TBI – total body irradiation.
** Inclui leucemia mielomonocítica crônica (n=1), mielofibrose aguda (n=2), leucemia monocítica aguda (n=1), síndrome Emberger (n=1), esclerose múltipla (n=1), amiloidose renal (n=1), rabdomiossarcoma parameníngeo (n=1), doença de Devic (n=1).
*** Inclui as seguintes combinações: TBI/Bussulfano (n=1), TBI/fludarabina (n=1), TBI/ciclofosfamida (n=4), TBI/Melfalano (n=1).

5.2 Toxicidade na mucosa oral e no trato gastrointestinal

A tabela 5.2 apresenta as características de toxicidade na mucosa oral e no trato gastrointestinal, detectada pela presença de mucosite oral, xerostomia, diarreia sem associação com infecção e de náuseas e vômitos. A tabela também apresenta a prescrição de nutrição parenteral periférica. Nota-se que a maioria dos pacientes exibiu grau máximo de mucosite oral igual a 1 (52,9%) e 2 (29,4), frequências que diferiram estatisticamente dos graus 0, 3 e 4. A maioria dos pacientes exibiu diarreia (92,3%) e náuseas/vômitos (88,5%). Apesar disso, poucos pacientes necessitaram de nutrição parenteral periférica (7,7%). A maioria dos pacientes também exibiu xerostomia (78,8%).

Tabela 5.2 – Características de mucosite oral, xerostomia, diarreia, náuseas/vômitos e prescrição de nutrição parenteral periférica durante o transplante de células hematopoiéticas (n=52)

Toxicidade		**Valor de p**
Grau máximo de mucosite oral – n (%)		
0	3 (5,9)	
1	27 (52,9)a	
2	15 (29,4)b	<0.001
3	5 (9,8)	
4	1 (2,0)	
Dias de mucosite oral – mediana (mín-máx)	7.5 (0-18)	-
Frequência de diarreia – n (%)		
Sim	48 (92,3)	<0.001
Não	4 (7,7)	
Dias de diarreia – mediana (mín-máx)	4 (0-13)	-
Frequência de náuseas/vômitos – n (%)		
Sim	46 (88,5)	<0.001
Não	6 (11,5)	
Dias de náuseas/vômitos - mediana (mín-máx)	3 (0-11)	-
Frequência de nutrição parenteral periférica – n (%)		
Sim	4 (7,7)	<0.001
Não	48 (92,3)	
Dias de nutrição parenteral periférica - mediana (mín-máx)	0 (0-30)	-
Xerostomia – n (%)		
Sim	41 (78,8)	0.001
Não	11 (21,2)	

Valor de p pelo teste do $\chi 2$.
a = estatisticamente diferente dos grau 0 (p<0.001), 3 (p=0.001) e 4 (p<0.001).
b = estatisticamente diferente dos graus 0 (p=0.018) e 4 (p=0.002).

5.3 Avaliação das alterações de paladar

5.3.1 Análise geral

Antes do condicionamento, as alterações do paladar foram avaliadas nos 52 pacientes selecionados. Contudo, após o condicionamento, dez pacientes não realizaram os testes do paladar em função de prostração, náuseas e incômodo durante os testes, um foi a óbito durante a neutropenia, não tendo completado as análises de paladar, e outro foi transferido para a UTI por complicações. Assim, depois do condicionamento, as análises pareadas quanto às alterações do paladar foram realizadas com 42 pacientes.

A tabela 5.3 mostra a frequência global das principais alterações no paladar observadas. Antes do condicionamento, 24/52 (46,1%) pacientes interpretaram erroneamente ou o tipo de sabor, ou sua intensidade, ou então não sentiram o sabor fraco ou o sabor forte testado. Já após o condicionamento, essa frequência cresceu para 38/42 pacientes (90,5%) (teste do $\chi 2$, p=0.042). O erro mais comum foi não interpretar corretamente a intensidade do sabor. Antes do condicionamento, 23/52 (44,2%) interpretaram o sabor como fraco quando era forte ou vice-versa; 3/52 (5,8%) trocaram o tipo de sabor ao testá-lo, e 6/52 (11.5%) não sentiram o sabor fraco ou o sabor forte avaliado. Depois do condicionamento, 22/42 (52,4%) erraram a intensidade do sabor, frequência essa similar à encontrada antes do condicionamento; 15/42 (35,7%) trocaram o tipo de sabor, diferindo estatisticamente da frequência antes do condicionamento (teste do $\chi 2$, p=0.006); e 23/42 não sentiram os sabores, frequência essa estatisticamente maior se comparada ao período antes do condicionamento (p=0.002)

Tabela 5.3 – Frequência global das alterações de paladar detectadas nos pacientes antes e depois do condicionamento para transplante de células hematopoiéticas

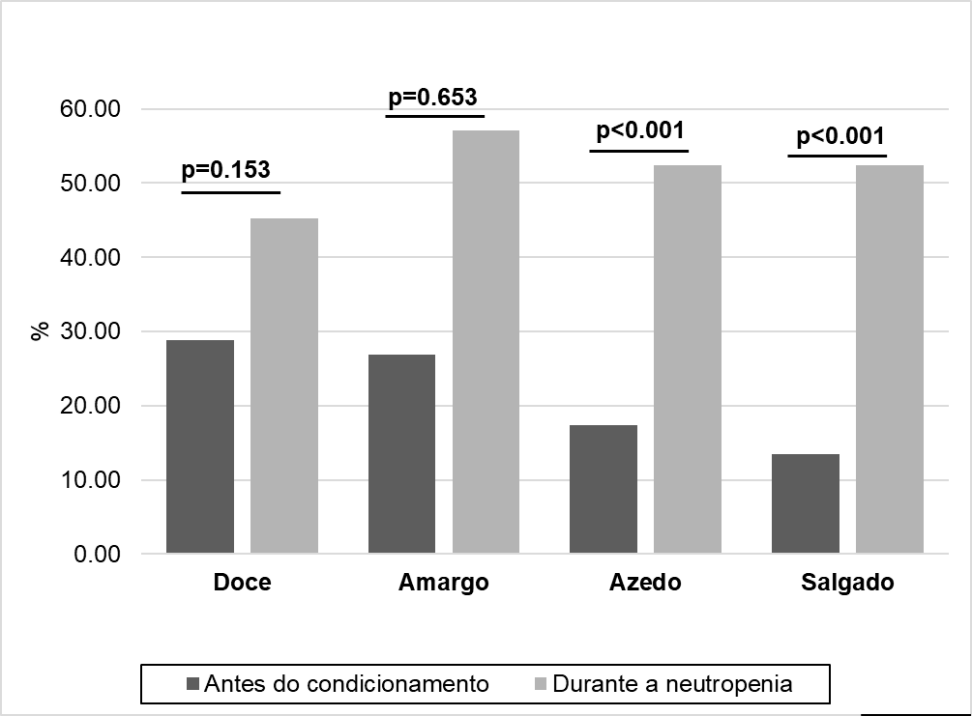
	Antes do condicionamento (n=52) (%)	**Depois do condicionamento (n=42) (%)**	**Valor de p***
Troca quanto a tipo e intensidade do sabor, e ausência da sensação do sabor fraco e do sabor forte	24 (46,1)	38 (90,5)	0.042
Troca quanto à intensidade do sabor (hipogeusia ou hipergeusia)	23 (44,2)	22 (52,4)	0.776
Troca do tipo de sabor (disgeusia)	3 (5,8%)	15 (35,7)	0.006
Ausência da sensação do sabor fraco e do sabor forte	6 (11,5)	23 (44,2)	0.002

* Valor de p pelo teste do $\chi 2$.

5.3.2 Análise quanto à troca da intensidade do sabor

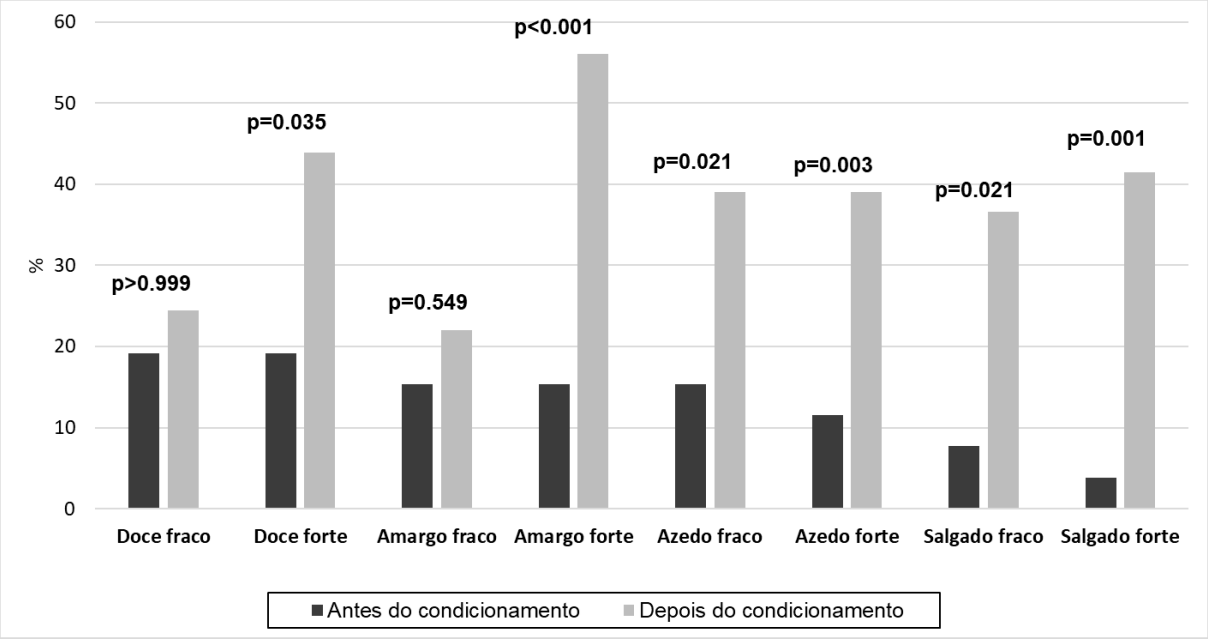
A figura 5.1 mostra a frequência de pacientes que interpretaram erroneamente a intensidade dos sabores. O sabor doce exibiu a maior frequência de erros antes do condicionamento, porém não houve diferenças estatísticas comparando-o com os demais sabores. Depois do condicionamento, a intensidade do sabor amargo foi a mais erroneamente interpretada, porém sem diferenças estatísticas em relação aos demais sabores nesse período. Ao se compararem os sabores individualmente nos períodos antes e depois do condicionamento, em todos houve aumento da frequência de disgeusia depois do condicionamento. Diferenças significativas foram detectadas para azedo (teste do $\chi 2$, $p<0.001$) e salgado (teste do $\chi 2$, $p<0.001$).

Figura 5.1 – Frequência (%) de pacientes que erraram na sensação da intensidade de cada sabor individualmente, antes e depois do condicionamento (valor de p pelo teste do $\chi 2$)



Para se verificar se o erro na interpretação da intensidade estava mais relacionada com o sabor fraco ou forte, analisou-se a frequências de erros na interpretação de cada teor de sabor nos períodos antes e depois do condicionamento. A figura 5.2 exibe as frequências das situações em que o paciente disse “fraco” quando o sabor era forte, e vice-versa. Nota-se que, antes do condicionamento, os sabores doce fraco e doce forte foram os mais erroneamente interpretados. Já depois do condicionamento, o sabor amargo forte exibiu maior frequência de erro. Comparando-se os dois períodos em uma análise pareada, depois do condicionamento os pacientes erraram significativamente mais os sabores doce forte (teste de McNemar, $p=0.035$), amargo forte ($p<0.01$), azedo fraco ($p=0.021$), azedo forte ($p=0.003$), salgado fraco ($p=0.021$) e salgado forte ($p=0.001$).

Figura 5.2 – Frequência (%) de pacientes que erraram o teor do sabor (fraco ou forte) antes e depois do condicionamento (valor de p pelo teste pareado de McNemar)



5.3.3 Análise quanto à troca do tipo de sabor

Verificou-se a frequência de situações em que o paciente trocou o tipo de sabor (Tabela 5.4). Em função do número reduzido dessas situações, não foi realizada análise estatística. Nota-se que, em ambos os períodos analisados, os pacientes trocavam com mais frequência o sabor azedo por salgado e vice-versa.

Tabela 5.4 – Frequência (%) de troca do tipo de sabor nos períodos antes e depois do condicionamento para o transplante de células hematopoiéticas

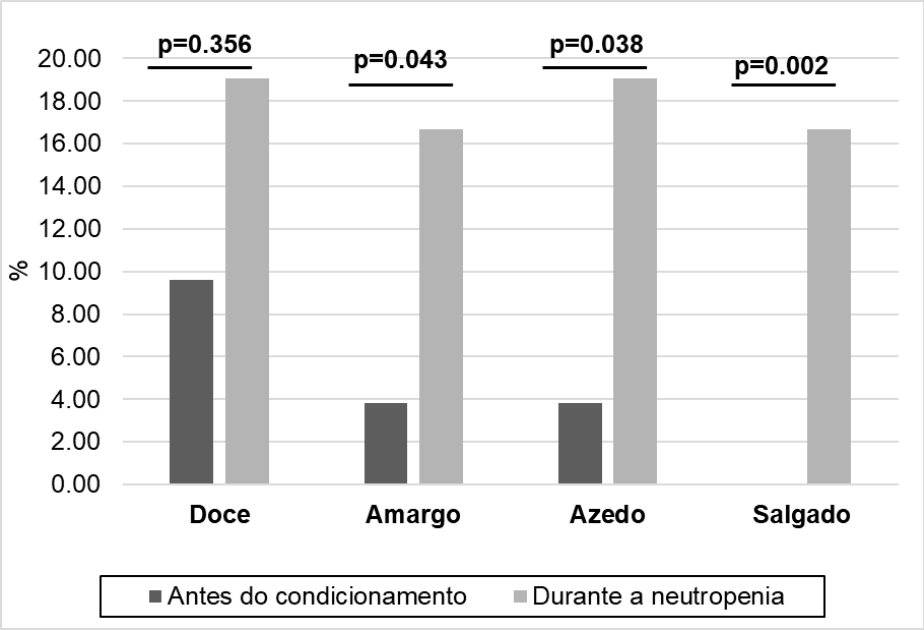
	Sabor correto	Interpretação do paciente	N (%)
Antes do condicionamento	Doce fraco	Azedo	1 (1,9)
(n=52)	Azedo fraco	Salgado	1 (1,9)
	Azedo forte	Salgado	1 (1,9)
	Salgado fraco	Azedo	1 (1,9)
	Salgado forte	Azedo	1 (1,9)
Depois do condicionamento	Doce fraco	Salgado	1 (2,4)
(n=42)	Azedo fraco	Salgado	4 (9,5)
	Azedo forte	Salgado	3 (7,1)
	Salgado fraco	Amargo	1 (2,4)
	Salgado fraco	Azedo	6 (14,3)
	Salgado forte	Azedo	1 (2,4)

5.3.4 Análise quanto a ausência de sensação de cada sabor

Verificou-se também as frequências em que o paciente não sentiu os sabores, independentemente de seu teor (Figura 5.3). Antes do condicionamento, o sabor doce foi o menos sentido pelos pacientes, porém essa frequência não foi estatisticamente diferente da dos demais sabores no mesmo período. Depois do condicionamento, os sabores doce e azedo foram os menos sentidos pelos pacientes, também sem diferenças significativas em relação aos demais tipos de sabor. Comparando-se os dois períodos, a frequência de ausência de sensação do

sabor foi significativamente maior depois do condicionamento para os sabores amargo (Teste Exato de Fisher, p=0.043), azedo (p=0.038) e salgado (p=0.002).

Figura 5.3 – Frequência (%) de pacientes que não sentiram o sabor, nos períodos antes e depois do condicionamento (valor de p pelo teste Exato de Fisher)



As frequências de ausência de sabor considerando-se agora seu teor (fraco ou forte) são mostradas na tabela 5.5. O teor de sabor mais frequentemente não sentido pelos pacientes antes e depois do condicionamento foi o doce fraco (9,6% e 15,4%, respectivamente). Em uma análise pareada (teste de McNemar), depois do condicionamento, os pacientes exibiram ausência de sensação do amargo fraco significativamente maior em relação a antes do condicionamento (p=0.041). Para os demais teores de sabor, não houve diferenças entre os períodos ou então não foi possível aplicar o teste, em função da baixa frequência ou ausência de situações.

Tabela 5.5 – Frequência (%) de pacientes exibindo ausência de sensação do sabor segundo o seu teor nos períodos antes e depois do condicionamento do transplante de células hematopoiéticas

Teor do sabor	Antes do condicionamento (n=52)	Depois do condicionamento (n=42)	Valor de p*
Doce fraco	5 (9.6)	8 (15.4)	0.371
Doce forte	1 (1.9)	0 (0.0)	#
Amargo fraco	1 (1.9)	7 (13.5)	0.041
Amargo forte	1 (1.9)	1 (1.9)	1.000
Azedo fraco	3 (5.8)	7 (13.5)	0.077
Azedo forte	1 (1.9)	0 (0.0)	#
Salgado fraco	0 (0.0)	7 (13.5)	#
Salgado forte	0 (0.0)	0 (0.0)	#

* Valor de p pelo teste pareado de McNemar. # Impossibilidade de aplicação do teste.

5.4 Avaliação da despapilação no dorso da língua

5.4.1 Frequência de despapilação segundo a região do dorso da língua

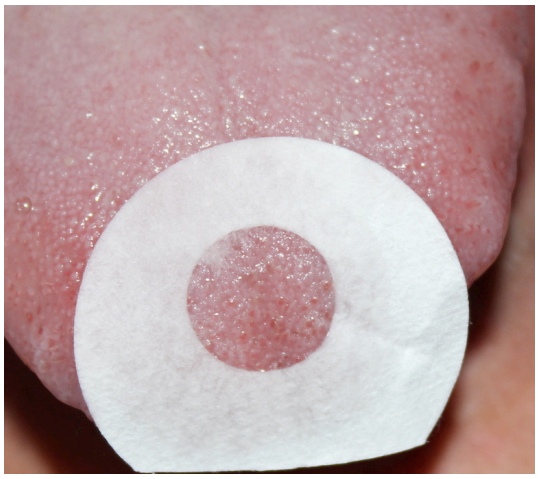
A despapilação em cada local da língua foi analisada nos 52 pacientes antes do condicionamento e em 50 pacientes depois do condicionamento. A tabela 5.6 exibe a frequência de despapilação segundo a região do dorso da língua antes e depois do condicionamento. Poucos casos exibiram despapilação antes do condicionamento, com diferenças significativas em relação ao período depois do condicionamento ($p<0.001$ para todos os locais do dorso da língua). Depois do condicionamento, nota-se que a maioria dos pacientes exibiu atrofia das papilas linguais em praticamente todas as regiões do dorso da língua, sem diferenças estatísticas entre elas. A figura 5.4 ilustra uma situação de despapilação.

Tabela 5.6 – Frequência (%) de despapilação segundo as diferentes regiões do dorso da língua antes e depois do condicionamento para o transplante de células hematopoiéticas

	Antes do condicionamento (n=52)	**Depois do condicionamento (n=50)**	**Valor de p***
Ápice	0 (0,0)	33 (66,0)	<0.001
Bordas anteriores	1 (1,9)	36 (72,0)	<0.001
Bordas posteriores	1 (1,9)	35 (70,0)	<0.001
Base	0 (0,0)	30 (60,0)	<0.001
Valor de p*	0.576	0.945	

* Valor de p pelo teste do $\chi 2$.

Figura 5.4 – Exemplo de atrofia das papilas linguais em paciente submetido a transplante de células hematopoiéticas autólogo. A: Dorso da língua antes do condicionamento, sem evidência de despapilação. B: Dorso da língua depois do condicionamento, exibindo atrofia generalizada das papilas linguais



A

B

5.4.2 Associação entre despapilação e alterações no paladar

Verificamos se houve associação entre a presença de despapilação depois do condicionamento e as alterações do paladar segundo cada sabor. Não houve associação significativa em nenhuma situação (Tabela 5.7). Não fizemos a mesma

avaliação no período antes do condicionamento porque a frequência de pacientes exibindo despapilação foi extremamente baixa.

Tabela 5.7 – Associação entre presença de despapilação e alterações no paladar segundo cada tipo de sabor, observados no período depois do condicionamento (n=42)

Alteração na percepção	Com despapilação (n,%)	Valor de p*
Doce	24 (57,1)	0.465
Azedo	24 (57,1)	1,000
Amargo	27 (64,3)	1,000
Salgado	23 (54,7)	0.198

* Valor de p pelo teste Exato de Fisher.

5.5 Variáveis clínicas e alteração de paladar

Verificamos se algumas variáveis clínicas poderiam estar associadas a alteração do tipo e da intensidade do sabor no período depois do condicionamento. As variáveis analisadas relacionadas ao transplante foram: tipo de condicionamento (bussulfano, melfalano, ciclofosfamida e TBI) e tipo de transplante (autólogo e alogênico). As variáveis relacionadas a toxicidade na mucosa oral e no trato gastrointestinal foram: grau de mucosite oral ≥2, dias de mucosite oral ≥8 e presença de xerostomia. A dicotomização do grau de mucosite oral e de dias de mucosite oral foi feita com base na frequência de mucosite oral segundo os graus e na mediana do tempo de duração (em dias) dessas lesões. Não houve associação significativa entre a alteração do tipo de sabor com nenhuma variável associada ao transplante e à toxicidade na mucosa oral e no trato gastrointestinal (Tabela 5.8). O mesmo se deu quando se analisou a associação entre as alterações na percepção da intensidade do sabor e as mesmas variáveis clínicas (Tabela 5.8).

Tabela 5.8 – Associação entre alterações no tipo de sabor e variáveis clínicas relacionadas ao transplante e à toxicidade na mucosa oral e no trato gastrointestinal (n=42)

	Alteração do tipo de sabor		**Alteração da intensidade do sabor**	
Variável	N (%)	Valor de p*	N (%)	Valor de p*
Bussulfano	8 (19,0)	0.495	8 (19,0)	0.107
Melfalano	16 (38,1)	0.093	17 (40,5)	0.149
Ciclofosfamida	5 (11,9)	0.066	8 (19,0)	0.676
TBI	3 (7,1)	0.353	5 (11,9)	1.000
Alogênico	13 (31.0)	0.741	15 (35,7)	0.714
Mucosite oral grau ≥2	10 (23,8)	1,000	10 (23,8)	0,781
Mucosite oral ≥ 8 dias	11 (26,1)	0,501	12 (28,5)	0,139
Xerostomia	21 (50,0)	0.466	26 (61,9)	0.660

* Valor de p pelo teste Exato de Fisher.

5.6 Variáveis clínicas e despapilação

Verificou-se se havia associação entre despapilação e mesmas variáveis clínicas analisadas anteriormente. Houve associação significativa entre mucosite oral com duração de 8 dias ou mais e presença de despapilação depois do condicionamento (Tabela 5.9), com odds ratio igual a 5,62 (IC95% = 0,98-60,30, p=0.039). Para as demais variáveis analisadas, não foi observada associação significativa (Tabela 5.9).

Tabela 5.9 – Associação entre alterações no tipo de sabor e variáveis clínicas relacionadas ao transplante e à toxicidade na mucosa oral e no trato gastrointestinal (n=42)

	Despapilação depois do condicionamento	
Variável	N (%)	Valor de p*
Bussulfano	14 (33,3)	0.187
Melfalano	21 (50,0)	1,000
Ciclofosfamida	7 (16,7)	0,261
TBI	4 (9,5)	0,358
Alogênico	17 (40,5)	0,758
Mucosite oral grau ≥2	18 (42,8)	0,174
Mucosite oral ≥ 8 dias	22 (52,4)	**0,039**
Xerostomia	31 (73,8)	0,708

* Valor de p pelo teste Exato de Fisher.

5.7 Análise da percepção do paciente quanto às alterações no paladar

5.7.1 Inquérito prévio ao teste do paladar

Foi realizado inquérito ao paciente antes de iniciar os testes do paladar de como estava a sensação do gosto naquele momento. Após a coleta desses depoimentos, foi realizada categorização das informações nas seguintes classificações: a) normal – pacientes que disseram que o paladar estava normal; b) disgeusia – para os pacientes que disseram que o paladar estava alterado, sem dar uma explicação mais específica; esta foi classificada em leve ou intensa, quando o paciente assim a reportou; c) ageusia – para aqueles que reportaram ausência completa do paladar; d) gosto amargo – para os pacientes que responderam sentir um gosto amargo na boca; e) hipogeusia de sabor específico – para aqueles que se queixaram não sentir um gosto específico, ou senti-lo de maneira muito reduzida. Para os pacientes que não souberam descrever seu paladar, foi atribuída a classificação “não soube responder”.

A tabela 5.10 exibe as frequências dessas categorias antes e depois do condicionamento. Nota-se que houve redução significativa de pacientes que disseram estar normal o paladar no período depois do condicionamento em comparação a antes do condicionamento (Teste Exato de Fisher, $p=0.003$), bem como houve aumento significativo de depoimentos se queixando de disgeusia ($p=0.005$) e hipogeusia ($p=0.021$). Não houve alterações significativas nas frequências de pacientes reportando ageusia, disgeusia leve e sensação de sabor amargo na boca. Poucos pacientes, tanto antes do condicionamento quanto depois, se queixaram de disgeusia intensa.

Tabela 5.10 – Frequência das sensações quanto ao paladar reportadas pelos pacientes antes de realizarem os testes dos sabores em cada período avaliado

	Antes do condicionamento (n=52)	**Depois do condicionamento (n=42)**	**Valor de p**
Normal	42 (80,8)	10 (23,8)	0.003
Ageusia	1 (1,9)	5 (11,9)	0.096
Disgeusia	0 (0,0)	7 (16,7)	0.005
Disgeusia leve	6 (11,5)	7 (16,7)	0.566
Disgeusia intensa	0 (0.0)	2 (4,8)	0.207
Sabor amargo	2 (3,8)	6 (14,3)	0.143
Hipogeusia	0 (0,0)	5 (11,9)	0.021
Não soube responder	1 (1,9)	0 (0,0)	1,000

* Valor de p pelo teste Exato de Fisher.

Verificamos também esse depoimento do paciente esteve de acordo com os achados nas alterações do paladar detectadas pelos testes de sabor efetuados. Para tanto, cada resposta foi analisada individualmente, classificando-se como “concordante” o depoimento que se enquadrou nas alterações do paladar encontradas, e “discordante” para aquele em que não foi possível verificar nenhuma concordância. Para que o depoimento “normal” concordasse com os testes de sabor, em todos os sabores e teores o paciente deveria ter acertado o tipo de sabor e sua intensidade. Já para “ageusia”, pelo menos para um dos sabores o paciente deveria ter atribuído zero no momento do teste. Para as situações de disgeusia (incluindo leve e intensa), alteração em pelo menos um sabor já foi suficiente para entender como concordante. Na “hipogeusia”, para ser concordante, o sabor específico reportado pelo paciente como diminuído deveria estar alterado nos testes efetuados. Para “sabor amargo”, aumento na sensação desse sabor deveria estar presente para ser concordante.

A tabela 5.11 mostra a frequência de situações “concordantes” e “discordantes”. Observa-se que a proporção de ambas as situações foi similar entre os dois períodos examinados, nas quais foram mais frequentes as situações concordantes. A situação mais frequente de discordância antes do condicionamento foi quando o paciente reportou “normal”, mas o teste do paladar revelou alterações (18/22 situações, 81,8%). Já depois do condicionamento, as situações discordantes

foram divididas para os depoimentos “normal” (7/14 situações, 50,0%), em que foram encontradas alterações nos testes, “sabor amargo” (3/14 situações, 21,4%), nas quais não foram encontradas alterações no sabor amargo, e “disgeusia” (4/14, 28,5%), em que não havia alterações no paladar nos exames efetuados.

Tabela 5.11 – Frequência (%) de situações concordantes e discordantes comparando-se o depoimento do paciente quanto ao seu paladar e os testes de sabor efetuados antes e depois do condicionamento

	Antes do condicionamento (n=52)	**Depois do condicionamento (n=42)**	**Valor de p***
Concordantes	30 (57,7)	28 (66,7)	0.498
Discordantes	22 (42,3)	14 (33,3)	

* Valor de p pelo teste de $\chi 2$.

5.7.2 Questionário de qualidade de vida

O questionário EORTC QLQ-C30, com o módulo suplementar de QLQ-H&N35, foi respondido por 50 e 42 pacientes antes e depois do condicionamento, respectivamente. A tabela 5.12 mostra a mediana dos escores atribuídos aos domínios do QLQ-C30 em cada período analisado. Como foi realizada análise estatística pareada (teste de Wilcoxon para dados pareados), nem sempre a apresentação dos dados em mediana (valores mínimo e máximo) condizem com o valor de p. Nota-se uma piora significativa do estado de saúde geral depois do condicionamento em comparação ao período inicial. Também se observa piora dos sintomas como fadiga, náusea e vômito, dor, dispneia, perda de apetite e diarreia no segundo período analisado. Dificuldades financeiras também se exacerbam significativamente depois do condicionamento.

Tabela 5.12 – Mediana (valores mínimo e máximo) dos escores analisados para as diferentes escalas de avaliação da qualidade de vida pelo questionário EORTC- QLQ-C30

	Antes do condicionamento (n=52)	**Depois do condicionamento (n=42)**	**Valor de p***
Escala funcional			
Estado de saúde global	66,7 (0,0-100,0)	50,0 (0,0-100,0)	0,002
Capacidade física	93,3 (33,3-100,0)	60,0 (0,0-100,0)	<0.001
Capacidade emocional	83,3 (0,0-100,0)	75,0 (0,0-100,0)	0.431
Capacidade cognitiva	83,3 (0,0-100,0)	66,7 (0,0-100,0)	0,120
Capacidade social	66,7 (0,0-100,0)	50,0 (0,0-100,0)	0,187
Escala dos sintomas			
Fadiga	22,2 (0,0-100,0)	66,7 (0,0-100,0)	<0.001
Náusea e vômito	0,0 (0,0-100,0)	33,3 (0,0-100,0)	<0.001
Dor	0,0 (0,0-100,0)	33,3 (0,0-100,0)	0,014
Dispnéia	0,0 (0,0-66,7)	0,0 (0,0-66,7)	0,015
Insônia	33,3 (0,0-100,0)	66,7 (0,0-100,0)	0,068
Perda de apetite	0,0 (0,0-100,0)	66,7 (0,0-100,0)	<0.001
Constipação	0,0 (0,0-100,0)	0,0 (0,0-100,0)	0,531
Diarréia	0,0 (0,0-100,0)	33,3 (0,0-100,0)	<0.001
Dificuldades financeiras	33,3 (0,0-100,0)	33,3 (0,0-100,0)	<0.001

* Valor de p pelo teste de Wilcoxon para dados pareados.

A mediana dos escores do módulo suplementar QLQ-H&N35 referentes às questões que fazem menção à cavidade oral e ao paladar é mostrada na tabela 5.13. Observa-se que houve piora em todos os itens avaliados depois do condicionamento, com exceção dos dentes e abertura de boca, em que os pacientes atribuíram escores melhores. Problemas no olfato e paladar impactaram significativamente na qualidade de vida em comparação ao período que antecedeu o condicionamento.

Tabela 5.13 – Mediana (valores mínimo e máximo) dos escores atribuídos às questões que abordam o impacto da cavidade oral, incluindo o paladar, na qualidade de vida, constantes no questionário QLQ-H&N35

	Antes do condicionamento (n=52)	**Depois do condicionamento (n=42)**	**Valor de p***
Dor em cabeça e pescoço	0,0 (0,0-41,7)	16,7 (0,0-100,0)	<0.001
Deglutição	0,0 (0,0-33,3)	0,0 (0,0-100,0)	0.001
Boca seca	0,0 (0,0-100,0)	66,7 (0,0-100,0)	<0.001
Saliva viscosa	0,0 (0,0-100,0)	33,3 (0,0-100,0)	0.001
Problemas no olfato e paladar	0,0 (0,0-100,0)	16,7 (0,0-100,0)	<0.001
Problemas na fonação	0,0 (0,0-44,4)	11,1 (0,0-66,7)	<0.001
Dentes	0,0 (0,0-100,0)	0,0 (0,0-0,0)	0.054
Abertura de boca	0,0 (0,0-66,7)	0,0 (0,0-100,0)	0.097

* Valor de p pelo teste de Wilcoxon para dados pareados.

6 DISCUSSÃO

Neste estudo, objetivamos caracterizar as alterações do paladar durante o período de neutropenia do TCTH. Detectamos que os pacientes perderam principalmente a acuidade do paladar após o condicionamento quimioterápico e com TBI, mas que essas alterações não estavam associadas diretamente às variáveis clínicas estudadas. Contudo, indiretamente detectamos certa associação com a mucosite oral, conforme discutido a seguir.

Verificamos que 90,5% dos pacientes exibiram alguma alteração na sensação do gosto, a qual foi principalmente não identificar corretamente a intensidade dos sabores doce, salgado, amargo e azedo. Houve maior frequência de hipogeusia em relação a hipergeusia em todos os sabores, com exceção do azedo. Outro estudo encontrou alterações similares imediatamente após a infusão das células no TCTH, com significativa hipogeusia durante a neutropenia em 100% dos pacientes, principalmente do sabor salgado (Mattsson et al., 1992). No estudo citado, os pacientes exibiram necessidade de uma concentração de sal 16 vezes maior para poder sentir o gosto salgado. Em nossa investigação, a intensidade do sabor salgado, tanto do salgado fraco quanto do forte, também foi interpretada erroneamente pelos pacientes, com diferenças significativas em relação ao período que antecedeu o condicionamento. Outras investigações envolvendo pacientes com vários tipos de tumores sólidos demonstraram que a perda de acuidade do sabor salgado foi a mais marcante (Steinbach et al., 2009; Schalk et al., 2018) e, em um deles, essa perda foi associada a baixos níveis de albumina sérica (Schalk et al., 2018). Os autores desse último trabalho não conseguiram descrever uma relação de causa e efeito entre esses albumina sérica e sabor salgado, mas relacionaram a redução da albumina a um estado de desnutrição, provavelmente provocada pela baixa ingestão alimentar devido à hipogeusia.

Apesar de termos encontrado alterações na acuidade do sabor salgado, os pacientes interpretaram erroneamente com maior frequência o sabor amargo, principalmente o amargo forte, exibindo hipogeusia a esse sabor. Outros estudos também verificaram a mesma tendência em pacientes adultos (Steinbach et al., 2009) e crianças (Skolin et al., 2006) sob quimioterapia. A redução da sensação do

sabor amargo foi associada a maior perda de peso em pacientes sob quimioterapia para carcinoma pulmonar de pequenas células (Ovesen et al., 1991). A hipogeusia do sabor amargo parece estar associada a menor expressão de genes T2R, relacionados a identificação desse sabor em uma ampla gama de substâncias, incluindo toxinas bacterianas (Onoda et al., 2011). Uma das explicações para essas alterações é a ação de citocinas pró-inflamatórias nos receptores dos botões gustativos relacionados ao sabor amargo. Experimento em animais demonstrou que a produção fisiológica do fator de necrose tumoral (TNF) é importante para o estímulo dos receptores T1R3 de células relacionadas ao sabor amargo; a perda da homeostasia do TNF determina alterações nos padrões de estimulação dos receptores T1R3, inibindo-os (Feng et al., 2015). Assim, não se pode descartar a hipótese de que, nos pacientes analisados no presente estudo, a inflamação sistêmica gerada pelas condições do TCTH pode ter contribuído diretamente para as alterações detectadas no sabor amargo. Outro estudo envolvendo pacientes com tumores sólidos de vários tipos demonstrou associação entre alterações do paladar e a inflamação sistêmica provocada pela neoplasia (Skolin et al., 2006). Mais estudos devem ser conduzidos envolvendo alterações do paladar e marcadores de inflamação sistêmica nos pacientes sob TCTH.

Os pacientes também erraram na identificação dos sabores, com frequência significativamente maior no período da neutropenia. Em geral, os pacientes trocaram o sabor salgado por azedo e vice-versa. A disgeusia nesse caso pode estar atrelada a modificações nas estimulações dos botões gustativos específicos para cada sabor, provavelmente em função de alterações nos teores de citocinas inflamatórias, conforme discutido anteriormente. No presente estudo, também não encontramos alta frequência de pacientes com ausência da sensação do sabor. Quando isso aconteceu, as soluções de menor concentração de cada flavorizante foram as mais frequentemente não percebidas, refletindo as tendências de hipogeusia, a qual foi predominante no presente estudo.

É importante mencionar que nenhum dos pacientes que participaram da presente pesquisa relatou sabor “metálico” durante todo o período investigado, mesmo quando perguntas específicas quanto a esse sabor foram feitas. O desconforto foi sentir sabor amargo espontâneo na cavidade bucal, o qual participa, em muitos casos, da sensação de sabor “metálico”, conforme revisão de literatura

consultada sobre o tema (IJpma et al., 2015). A fantogeusia do sabor amargo tem sido relacionada ao acionamento de um sistema de defesa inato relacionado a interrupção da ingestão de substâncias tóxicas, que, em geral, são amargas. A hipótese é que ocorra ativação de receptores T2R em sítios intra e extrabucais (localizados no trato gastrointestinal e respiratório), ligados à sensação do sabor amargo (Clark et al., 2012). Os fatores relacionados a essa sensação podem ser exposição a quimioterápicos a base de platina e outros medicamentos contendo substâncias ativadoras dos receptores T2R (por exemplo, eritromicina, ofloxacina, haloperidol, hidrocortisona etc.), alterações nos níveis de íons metálicos na saliva e intensa peroxidação lipídica salivar (IJpma et al., 2015). Apesar de não termos avaliado a saliva dos pacientes, não descartamos essa possibilidade, pois alterações dos constituintes salivares podem ser intensas durante o TCTH, principalmente aumento do estresse oxidativo nos períodos de neutropenia (Bachmeier et al., 2014). Inúmeras outras proteínas salivares participam da fisiologia da sensação do paladar, principalmente a concentração de sódio salivar para a sensação do salgado, do bicarbonato e do sistema tampão como um todo, para a sensação do azedo, e do teor de zinco, anidrase carbônica, lactoperoxidase, prolactina e cistatinas na saliva, para a sensação do amargo (Muñoz-González et al., 2018).

Avaliamos as alterações do paladar em um dos períodos críticos do TCTH com o intuito de verificar se haveria alguma associação com variáveis clínicas, tais como o tipo de quimioterápico envolvido, bem como a TBI, o regime profilático para DECH, e a toxicidade no trato gastrointestinal. Não detectamos associação significativa entre alterações do paladar e o tipo de condicionamento. Outra investigação analisando pacientes portadores de tumores malignos sólidos, divididos em um grupo com tratamento antineoplásico e outro sem esse tratamento, também não encontrou associação significativa entre o tratamento antineoplásico e as alterações do paladar (Schalk et al., 2018). Em geral, a hipogeusia tem sido explicada pela ação deletéria do agente quimio e radioterápico sobre as papilas gustativas, principalmente dos agentes quimioterápicos derivados de platina, ciclosfosfamida, 5-FU, doxorrubicina e metotrexato. A ação tóxica desses agentes ocorre por via sanguínea, pela saliva ou também pelo fluido crevicular (Comeau et al., 2001; IJpma et al., 2015). A maioria dos pacientes do presente estudo foi

exposta a altas doses de combinações quimioterápicas contendo bussulfano e melfalano, agentes de alta toxicidade para a mucosa oral e de alto risco para mucosite oral, sendo esperado um efeito sobre o paladar. Outro estudo também não encontrou associação entre condicionamento com TBI e bussulfano e alterações do paladar em crianças submetidas a TCTH (Majorana et al., 2015). Ao mesmo tempo, a quase totalidade dos pacientes exibiu despapilação nesse período, mas essa variável também não foi associada ao tipo de condicionamento. Provavelmente o tamanho reduzido da amostra, principalmente após o condicionamento, pode ter limitado essa análise. Um outro ponto a ser considerado é que 40,6% dos pacientes exibiram alterações do paladar antes do condicionamento, e somente um paciente exibiu despapilação nesse período. Esse fato indica que nem sempre as alterações do paladar podem estar atreladas a atrofia visível das papilas gustativas.

Apesar de não termos detectado uma associação direta entre alterações do paladar, despapilação e tipo de condicionamento, verificamos haver associação entre despapilação e maior permanência de mucosite oral. A mucosite oral foi derivada da ação tóxica dos agentes quimioterápicos e da TBI, e provavelmente a despapilação observada nos pacientes reflete também a toxicidade química desses agentes. É interessante apontar que a região do dorso da língua, na qual se encontram as papilas linguais, é de baixo risco para mucosite oral; contudo, as células dos botões gustativos possuem alto *turnover*, e constituem alvos importantes para os agentes quimioterápicos, justificando a despapilação (Comeau et al., 2001). Um estudo demonstrou que, em pacientes sob quimioterapia e radioterapia para neoplasias de cabeça e pescoço, houve redução dos níveis mRNA de receptores do paladar (T1R1, T1R2, T1R3 e T2R5) presentes no dorso da língua. Essa redução foi observada somente nas situações em que o paciente exibiu mucosite oral severa, gerando uma diminuição da acuidade do paladar envolvendo todos os sabores indistintamente (Tsutsumi et al., 2016). Assim, poder-se-ia dizer que uma mucosa lingual despapilada refletiria uma citotoxicidade cuja severidade seria comparável à encontrada na mucosite oral. Em função disso, as medidas profiláticas e terapêuticas adotadas para a mucosite oral poderiam, de certa maneira, refletir positivamente no paladar. De fato, um estudo demonstrou que a crioterapia, utilizada para minimizar a mucosite oral derivada do melfalano em pacientes sob TCTH,

mostrou redução das alterações do paladar em conjunto com a redução da severidade a mucosite oral (Lilleby et al., 2006).

A associação entre xerostomia e alterações do paladar e xerostomia e despapilação também foi investigada no presente estudo, sem ser confirmada estatisticamente. Além dos constituintes salivares, já discutidos anteriormente, o fluxo salivar é fundamental para a dissolução das substâncias flavorizantes dos alimentos, sendo a sensação do paladar derivada da mistura alimento-saliva (Muñoz-González et al., 2018). Além disso, o fluxo salivar estimulado transporta as moléculas relacionadas ao sabor em direção aos botões gustativos, acionando os receptores nessas células e iniciado a fisiologia do paladar (Matsuo, 2000). A redução do fluxo salivar parece ter impacto significativo na redução da sensação do paladar, principalmente do salgado e do azedo (Heinzerling et al., 2011). Provavelmente não conseguimos demonstrar associação entre as alterações do paladar e xerostomia, e entre esta e despapilação, porque a grande maioria dos pacientes exibiu xerostomia (78,8%), a grande maioria exibiu alterações no paladar (90,5%) e a grande maioria exibiu despapilação (72%), sendo pequena a amostra com ausência dessas situações. Assim, seria necessária uma amostra maior de pacientes, principalmente daqueles sem as alterações mencionadas, para que possíveis interações entre esses fatores sejam confirmadas.

Também não detectamos associação entre as alterações do paladar e o tipo de transplante; a despapilação também não foi associada a essa variável. Nossa hipótese era de que a maior frequência de alterações no paladar seria detectada nos pacientes sob TCTH alogênico, em função principalmente da longa permanência em neutropenia e da administração de drogas profiláticas para DECH. Com relação à profilaxia para DECH, não houve associação entre metotrexato e alterações no paladar, provavelmente porque esse medicamento foi prescrito com doses reduzidas para a maioria dos pacientes, já que foi indicado profilaticamente no período do transplante analisado. Talvez o efeito dos agentes terapêuticos para DECH sobre a hipogeusia e disgeusia sejam mais evidentes nos períodos pós-transplante. De fato, estudos demonstraram maior persistência da hipogeusia do sabor salgado e azedo em pacientes de TCTH alogênico no período pós-transplante (Marinone et al., 1991) e redução na sensação do sabor doce no período pós-transplante em pacientes sob medicações para DECH (Boer et al., 2010); nesse último estudo os autores não

verificaram associação significativa entre presença de cDECH e alterações no paladar em geral.

Em nosso estudo, não avaliamos se as alterações do paladar foram reversíveis, mas parece haver certa reversibilidade dessas alterações segundo a literatura. Um estudo demonstrou retorno à normalidade após dois anos de TCTH (Mattsson et al., 1992), mas outros ainda detectaram certa permanência dessas alterações, ainda que em menor intensidade, em períodos que variaram de 30 e 80 dias (Abasaeed et al., 2018), 3 anos (Marinone et al., 1991) e mais de 3 anos após o TCTH (Boer et al., 2010). Em crianças, por outro lado, as alterações do paladar parecem normalizar entre dois (Cohen et al., 2014) e seis meses após o TCTH (Majorana et al., 2015). Vale dizer que essas alterações foram associadas significativamente a dificuldades de ingestão alimentar no período pós-transplante, impactando na redução do peso corpóreo nesse período (Iestra et al., 2002).

Verificamos que, em 42,3% e 33,3% das situações analisadas antes e depois do condicionamento, respectivamente, houve discrepância entre o depoimento do paciente quanto às alterações do paladar e os testes objetivos realizados. Essa discrepância foi principalmente o paciente não achar que o paladar modificou, mas nos testes objetivos ter sido detectada, dentre outras alterações, a hipogeusia. Esse achado indica que o depoimento subjetivo muitas vezes mascara uma real deficiência gustativa, a qual pode ter impacto na ingestão alimentar. Outro estudo também detectou diferenças na percepção do paciente quanto ao paladar e os testes objetivos, em que também os pacientes sob quimioterapia disseram não ter alterações no paladar e, nos testes objetivos, alterações foram detectadas (de Vries et al., 2017).

Com relação à qualidade de vida, utilizamos o questionário EORTC QLQ-C30, o qual é utilizado em larga escala para avaliar a qualidade de vida em pacientes oncológicos. Em TCTH, esse questionário tem sido utilizado em alguns estudos europeus e norte-americanos, em períodos antes e depois do TCTH (Grulke et al., 2012). Verificamos uma piora nos índices na maioria dos quesitos examinados, com aumento de 30 a 60 pontos em vários quesitos da escala dos sintomas. Uma revisão sistemática computou a média dos escores atribuídos a cada quesito do QLQ-C30 quando este foi respondido por pacientes submetidos a TCTH (Grulke et al., 2012).

Comparando a mediana dos escores obtidos em nosso estudo com a média dos mesmos reportada nessa revisão, notamos que nossos escores foram similares ou tiveram um impacto menor na qualidade de vida do que aqueles reportados na revisão; somente quanto à capacidade emocional, nossos escores foram piores, ou seja, o impacto do estado de saúde do paciente em termos emocionais foi maior em nossa amostra do que a média reportada.

Um estudo com pacientes portadores de câncer de mama demonstrou que a redução na sensação do paladar teve associação significativa com piora nos índices do questionário QLQ-C30 (de Vries et al., 2018). Para avaliarmos o impacto das alterações do paladar nos pacientes, aplicamos também o questionário QLQ-H&N35, suplementar ao EORTC QLQ-C30. Esse questionário avalia o impacto na qualidade de vida das alterações na cavidade bucal e saliva presentes no paciente oncológico. Detectamos que houve piora significativa em todos os itens, com exceção dos dentes e da capacidade de abertura bucal, que não foram diferentes em relação ao baseline. Os problemas de boca seca e saliva viscosa foram os mais impactantes para os pacientes, com aumento entre 30 e 60 pontos em relação aos escores iniciais. Especificamente com relação aos problemas no olfato e paladar, houve piora na escala de 16 vezes em relação ao baseline. Essa proporção de piora foi menor se comparada a de outro estudo que também aplicou o questionário QLQ-H&N35 para avaliação da sensação do paladar em pacientes que fizeram TCTH, no qual os autores detectaram um aumento de 29 vezes em relação ao baseline (Abasaeed et al., 2018). Os estudos sobre o impacto da disgeusia na qualidade de vida de pacientes sob TCTH são poucos (Scordo et al., 2018). Algumas investigações detectaram que as alterações do paladar impactam significativamente na qualidade de vida em pacientes que fizeram TCTH, porém as análises foram realizadas em períodos após o transplante (Epstein et al., 2002; Campagnaro et al., 2008). Mais estudos são necessários para avaliar o impacto da hipogeusia e da disgeusia na qualidade de vida dos pacientes sob TCTH.

Os limites deste trabalho residem principalmente no fato de que dez pacientes não conseguiram realizar os testes de acuidade do paladar, principalmente devido a náuseas e prostração, reduzindo o poder dos testes efetuados. Outra limitação é não termos avaliado o sabor umami, em função da dificuldade de se realizarem as mensurações. Por outro lado, o presente trabalho confirmou a nossa hipótese de

que as alterações do paladar durante a neutropenia no TCTH eram muito frequentes e de alto impacto na qualidade de vida dos pacientes. Não conseguimos detectar associação direta com variáveis clínicas relacionadas ao condicionamento e à toxicidade na cavidade bucal, mas indiretamente vimos que a despapilação ocorreu com maior chance em situações de mucosite oral mais prolongada.

Os resultados do presente estudo permitem uma melhor avaliação do impacto das alterações do paladar durante o TCTH, o que favorece a criação de estratégias para minimizar esse impacto, que podem incluir desde variações nos componentes da dieta, até adoção de protocolos de minimização da mucosite oral que tenham efeito direto sobre a mucosa especializada da língua.

7 CONCLUSÕES

- Os pacientes sob TCTH exibiram alterações do paladar antes do condicionamento, porém a frequência dessas alterações aumentou significativamente durante o período de neutropenia.

- As alterações do paladar mais comumente observadas no período de neutropenia foram hipogeusia dos sabores ofertados em concentrações maiores.

- A despapilação do dorso da língua ocorreu na grande maioria dos pacientes durante a neutropenia e foi associada a maior tempo de duração da mucosite oral.

- As alterações do paladar não foram associadas a nenhuma variável clínica relacionada ao transplante e à toxicidade na mucosa oral.

- As alterações salivares e do paladar presentes na neutropenia tiveram alto impacto na qualidade de vida dos pacientes.

REFERÊNCIAS[1]

Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst. 1993 Mar 3;85(5):365-76.

Abasaeed R, Coldwell SE, Lloid ME, Soliman SH, Macris PC, Schubert MM. Chemosensory changes and quality of life in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. Support Care Cancer. 2018 Apr 27. doi:10.1007/s00520-018-4200-7.

Argilés JM, Busquets S, Stemmler B, López-Soriano FJ. Cancer cachexia: understanding the molecular basis. Nat Rev Cancer. 2014 Nov;14(11):754-62. doi:10.1038/nrc3829.

Avivi I, Avraham S, Koren-Michowitz M, Zuckerman T, Aviv A, Ofran Y, et al. Oral integrity and salivary profile in myeloma patients undergoing high-dose therapy followed by autologous SCT. Bone Marrow Transplant. 2009 May;43(10):801-6. doi: 10.1038/bmt.2008.387.

Bachmeier E, Mazzeo MA, López MM, Linares JA, Jarchum G, Wietz FM, et al. Mucositis and salivary antioxidants in patients undergoing bone marrow transplantation (BMT). Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2014 Sep 1;19(5):e444-50.

Baker OJ, Edgerton M, Kramer JM, Ruhl S. Saliva-microbe interactions and salivary gland dysfunction. Adv Dent Res. 2014 May;26(1):7-14. doi: 10.1177/0022034514526239.

Belqaid K, Tishelman C, Orrevall Y, Månsson-Brahme E, Bernhardson BM. Dealing with taste and smell alterations-A qualitative interview study of people treated for lung cancer. PLoS One. 2018 Jan 23;13(1):e0191117. doi: 10.1371/journal.pone.0191117.

[1] De acordo com o Estilo Vancouver.

Bezinelli LM, Eduardo FP, Neves VD, Correa L, Lopes RM, Michel-Crosato E, et al. Quality of life related to oral mucositis of patients undergoing haematopoietic stem cell transplantation and receiving specialized oral care with low-level laser therapy: a prospective observational study. Eur J Cancer Care (Engl). 2016 Jul;25(4):668-74. doi: 10.1111/ecc.12344.

Boer CC, Correa ME, Miranda EC, de Souza CA. Taste disorders and oral evaluation in patients undergoing allogeneic hematopoietic SCT. Bone Marrow Transplant. 2010 Apr;45(4):705-11. doi: 10.1038/bmt.2009.237.

Campagnaro E, Saliba R, Giralt S, Roden L, Mendoza F, Aleman A, et al. Symptom burden after autologous stem cell
transplantation for multiple myeloma. Cancer. 2008 Apr 1;112(7):1617-24. doi:10.1002/cncr.23299.

Chaudhry HM, Bruce AJ, Wolf RC, Litzow MR, Hogan WJ, Patnaik MS, et al. The Incidence and Severity of Oral Mucositis among Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Patients: A Systematic Review. Biol Blood Marrow Transplant. 2016 Apr;22(4):605-616. doi:10.1016/j.bbmt.2015.09.014.

Cheng LH, Robinson PP. The distribution of fungiform papillae and taste buds on the human tongue. Arch Oral Biol. 1991;36(8):583-9.

Clark AA, Liggett SB, Munger SD. Extraoral bitter taste receptors as mediators of off-target drug effects. FASEB J. 2012 Dec;26(12):4827-31. doi:10.1096/fj.12-215087.

Cohen J, Laing DG, Wilkes FJ, Chan A, Gabriel M, Cohn RJ. Taste and smell dysfunction in childhood cancer survivors. Appetite. 2014 Apr;75:135-40. doi:10.1016/j.appet.2014.01.001.

Comeau TB, Epstein JB, Migas C. Taste and smell dysfunction in patients receiving chemotherapy: a review of current knowledge. Support Care Cancer. 2001 Nov;9(8):575-80.

Copelan EA. Hematopoietic stem-cell transplantation. N Engl J Med. 2006 Apr 27;354(17):1813-26.

Damak S, Rong M, Yasumatsu K, Kokrashvili Z, Varadarajan V, Zou S, et al. Detection of sweet and umami taste in the absence of taste receptor T1r3. Science. 2003 Aug 8;301(5634):850-3.

de Vries YC, Boesveldt S, Kampman E, de Graaf C, Winkels RM, van Laarhoven HWM. Low reported taste function is associated with low preference for high protein products in advanced oesophagogastric cancer patients undergoing palliative chemotherapy. Clin Nutr. 2017 Dec 8. pii: S0261-5614(17)31421-8. doi: 10.1016/j.clnu.2017.12.001.

de Vries YC, Boesveldt S, Kelfkens CS, Posthuma EE, van den Berg MMGA, de Kruif JTCM, et al. Taste and smell perception and quality of life during and after systemic therapy for breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2018 Feb 23. doi: 10.1007/s10549-018-4720-3.

Epstein JB, Phillips N, Parry J, Epstein MS, Nevill T, Stevenson-Moore P. Quality of life, taste, olfactory and oral function following high-dose chemotherapy and allogeneic hematopoietic cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2002 Dec;30(11):785-92.

Epstein JB, Barasch A. Taste disorders in cancer patients: pathogenesis, and approach to assessment and management. Oral Oncol. 2010 Feb;46(2):77-81. doi: 10.1016/j.oraloncology.2009.11.008.

Epstein JB, Smutzer G, Doty RL. Understanding the impact of taste changes in oncology care. Support Care Cancer. 2016 Apr;24(4):1917-31. doi: 10.1007/s00520-016-3083-8.

Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A, et al. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual. 3rd ed. Brussels: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; 2001.

Feng P, Huang L, Wang H. Taste bud homeostasis in health, disease, and aging. Chem Senses. 2014 Jan;39(1):3-16.

Feng P, Jyotaki M, Kim A, Chai J, Simon N, Zhou M, et al. Regulation of bitter taste responses by tumor necrosis factor. Brain Behav Immun. 2015 Oct;49:32-42. doi: 10.1016/j.bbi.2015.04.001.

Gabriel DA, Shea T, Olajida O, Serody JS, Comeau T. The effect of oral mucositis on morbidity and mortality in bone marrow transplant. Semin Oncol. 2003 Dec;30(6 Suppl 18):76-83.

Gilbertson TA, Damak S, Margolskee RF. The molecular physiology of taste transduction. Curr Opin Neurobiol. 2000 Aug;10(4):519-27.

Grulke N, Albani C, Bailer H. Quality of life in patients before and after haematopoietic stem cell transplantation measured with the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Core Questionnaire QLQ-C30. Bone Marrow Transplant. 2012 Apr;47(4):473-82. doi:10.1038/bmt.2011.107.

Guggenheimer J, Verbin RS, Appel BN, Schmutz J. Clinicopathologic effects of cancer chemotherapeutic agents on human buccal mucosa. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1977 Jul;44(1):58-63.

Heinzerling CI, Stieger M, Bult JH, Smit G. Individually Modified Saliva Delivery Changes the Perceived Intensity of Saltiness and Sourness. Chemosens Percept. 2011 Dec;4(4):145-153.

Hovan AJ, Williams PM, Stevenson-Moore P, Wahlin YB, Ohrn KE, Elting LS, et al. A systematic review of dysgeusia induced by cancer therapies. Support Care Cancer. 2010 Aug;18(8):1081-7. doi:10.1007/s00520-010-0902-1.

Humphrey SP, Williamson RT. A review of saliva: normal composition, flow, and function. J Prosthet Dent. 2001 Feb;85(2):162-9.

Hutton JL, Baracos VE, Wismer WV. Chemosensory dysfunction is a primary factor in the evolution of declining nutritional status and quality of life in patients with advanced cancer. J Pain Symptom Manage. 2007 Feb;33(2):156-65.

Iestra JA, Fibbe WE, Zwinderman AH, van Staveren WA, Kromhout D. Body weight recovery, eating difficulties and compliance with dietary advice in the first year after stem cell transplantation: a prospective study. Bone Marrow Transplant. 2002 Mar;29(5):417-24.

IJpma I, Renken RJ, Ter Horst GJ, Reyners AK. Metallic taste in cancer patients treated with chemotherapy. Cancer Treat Rev. 2015 Feb;41(2):179-86. doi:10.1016/j.ctrv.2014.11.006.

Just T, Pau HW, Witt M, Hummel T. Contact endoscopic comparison of morphology of human fungiform papillae of healthy subjects and patients with transected chorda tympani nerve. Laryngoscope. 2006 Jul;116(7):1216-22.

Just T, Stave J, Pau HW, Guthoff R. In vivo observation of papillae of the human tongue using confocal laser scanning microscopy. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec. 2005;67(4):207-12.

Jyotaki M, Shigemura N, Ninomiya Y. Modulation of sweet taste sensitivity by orexigenic and anorexigenic factors. Endocr J. 2010;57(6):467-75.

Kapsimali M, Barlow LA. Developing a sense of taste. Semin Cell Dev Biol. 2013 Mar;24(3):200-9. doi: 10.1016/j.semcdb.2012.11.002.

Lilleby K, Garcia P, Gooley T, McDonnnell P, Taber R, Holmberg L, et al. A prospective, randomized study of cryotherapy during administration of high-dose melphalan to decrease the severity and duration of oral mucositis in patients with multiple myeloma undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2006 Jun;37(11):1031-5.

Majorana A, Amadori F, Bardellini E, Campus G, Conti G, Strohmenger L, et al. Taste dysfunction in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: Clinical evaluation in children. Pediatr Transplant. 2015 Aug;19(5):571-5. doi: 10.1111/petr.12535.

Marinone MG, Rizzoni D, Ferremi P, Rossi G, Izzi T, Brusotti C. Late taste disorders in bone marrow transplantation: clinical evaluation with taste solutions in autologous and allogeneic bone marrow recipients. Haematologica.1991 Nov-Dec;76(6):519-22.

Matsuo R. Role of saliva in the maintenance of taste sensitivity. Crit Rev Oral Biol Med. 2000;11(2):216-29.

Mattsson T, Arvidson K, Heimdahl A, Ljungman P, Dahllof G, Ringdén O. Alterations in taste acuity associated with allogeneic bone marrow transplantation. J Oral Pathol Med. 1992 Jan;21(1):33-7.

Mauramo M, Rohde L, Ramseier AM, Rovó A, Waltimo T. Determinants of stimulated salivary flow among haematopoietic stem cell transplantation recipients. Clin Oral Investig. 2017 Jan;21(1):121-126. doi: 10.1007/s00784-016-1760-0.

McGreevy J, Orrevall Y, Belqaid K, Wismer W, Tishelman C, Bernhardson BM. Characteristics of taste and smell alterations reported by patients after starting treatment for lung cancer. Support Care Cancer. 2014 Oct;22(10):2635-44. doi: 10.1007/s00520-014-2215-2.
McNabb PC, Tomasi TB. Host defense mechanisms at mucosal surfaces. Annu Rev

Microbiol. 1981;35:477-96.

Muñoz-González C, Feron G, Canon F. Main effects of human saliva on flavour perception and the potential contribution to food consumption. Proc Nutr Soc. 2018 Apr 17:1-9. doi: 10.1017/S0029665118000113.

Murtaza B, Hichami A, Khan AS, Ghiringhelli F, Khan NA. Alteration in Taste Perception in Cancer: Causes and Strategies of Treatment. Front Physiol. 2017 Mar 8;8:134. doi: 10.3389/fphys.2017.00134. eCollection 2017.

Najafizade N, Hemati S, Gookizade A, Berjis N, Hashemi M, Vejdani S, et al. Preventive effects of zinc sulfate on taste alterations in patients under irradiation for head and neck cancers: A randomized placebo-controlled trial. J Res Med Sci. 2013 Feb;18(2):123-6.

Niki M, Yoshida R, Takai S, Ninomiya Y. Gustatory signaling in the periphery: detection, transmission, and modulation of taste information. Biol Pharm Bull. 2010;33(11):1772-7.

Onoda K, Hirai R, Takao K, Kokubun S, Ikeda M. Patients with hypogeusia show changes in expression of T2R taste receptor genes in their tongues. Laryngoscope. 2011 Dec;121(12):2592-7. doi: 10.1002/lary.22368.

Ovesen L, Hannibal J, Sørensen M. Taste thresholds in patients with small-cell lung cancer. J Cancer Res Clin Oncol. 1991;117(1):70-2.

Rehwaldt M, Wickham R, Purl S, Tariman J, Blendowski C, Shott S, et al. Self-care strategies to cope with taste changes after chemotherapy. Oncol Nurs Forum. 2009 Mar;36(2):E47-56. doi: 10.1188/09.ONF. E47-E56.

Rodgers C, Young A, Hockenberry M, Binder B, Symes L. The meaning of adolescents' eating experiences during bone marrow transplant recovery. J Pediatr Oncol Nurs. 2010 Mar-Apr;27(2):65-72. doi: 10.1177/1043454209355984.

Schalk P, Kohl M, Herrmann HJ, Schwappacher R, Rimmele ME, Buettner A, et al. Influence of cancer and acute inflammatory disease on taste perception: a clinical pilot study. Support Care Cancer. 2018 Mar;26(3):843-851. doi: 10.1007/s00520-017-3898-y.

Schiffman SS, Gatlin CA. Clinical physiology of taste and smell. Annu Rev Nutr. 1993;13:405-36.

Scordo M, Shah GL, Peled JU, Preston EV, Buchan ML, Epstein JB, et al. Unlocking the Complex Flavors of Dysgeusia after Hematopoietic Cell Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2018 Mar;24(3):425-432. doi:10.1016/j.bbmt.2017.10.022.

Scott J, Valentine JA, St Hill CA, West CR. Morphometric analysis of atrophic changes in human lingual epithelium in iron deficiency anaemia. J Clin Pathol. 1985 Sep;38(9):1025-9.

Silveira AP, Gonçalves J, Sequeira T, Ribeiro C, Lopes C, Monteiro E, et al. Patient reported outcomes in head and neck cancer: selecting instruments for quality of life integration in clinical protocols. Head Neck Oncol. 2010 Oct 31;2:32. doi: 10.1186/1758-3284-2-32.

Skolin I, Wahlin YB, Broman DA, Koivisto Hursti UK, Vikström Larsson M, et al. Altered food intake and taste perception in children with cancer after start of chemotherapy: perspectives of children, parents and nurses. Support Care Cancer. 2006 Apr;14(4):369-78.

Srur E, Pau HW, Just T. Changes in taste bud volume during taste disturbance. Auris Nasus Larynx. 2011 Aug;38(4):512-5. doi: 10.1016/j.anl.2010.10.011.

Steinbach S, Hummel T, Böhner C, Berktold S, Hundt W, Kriner M, et al. Qualitative and quantitative assessment of taste and smell changes in patients undergoing chemotherapy for breast cancer or gynecologic malignancies. J Clin Oncol. 2009 Apr 10;27(11):1899-905. doi: 10.1200/JCO.2008.19.2690.

Tsutsumi R, Goda M, Fujimoto C, Kanno K, Nobe M, Kitamura Y, et al. Effects of chemotherapy on gene expression of lingual taste receptors in patients with head and neck cancer. Laryngoscope. 2016 Mar;126(3):E103-9. doi: 10.1002/lary.25679.

van der Werf A, Rovithi M, Langius JAE, de van der Schueren MAE, Verheul HMW. Insight in taste alterations during treatment with protein kinase inhibitors. Eur J Cancer. 2017 Nov;86:125-134. doi: 10.1016/j.ejca.2017.09.006.

Vartanian JG, Carvalho AL, Yueh B, Furia CL, Toyota J, McDowell JA, et al. Brazilian-Portuguese validation of the University of Washington Quality of Life Questionnaire for patients with head and neck cancer. Head Neck. 2006 Dec;28(12):1115-21.

Wang H, Zhou M, Brand J, Huang L. Inflammation activates the interferon signaling pathways in taste bud cells. J Neurosci. 2007 Oct 3;27(40):10703-13.

Wang H, Zhou M, Brand J, Huang L. Inflammation and taste disorders: mechanisms in taste buds. Ann N Y Acad Sci. 2009 Jul;1170:596-603. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.04480.x.

ANEXO A - Parecer composição da Equipe de Pesquisa

MINISTÉRIO DA SAÚDE - Conselho Nacional de Saúde - Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP

PROJETO DE PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS

Projeto de Pesquisa:	Alterações de paladar em pacientes sob transplante de células-tronco hematopoiéticas

Informações Preliminares

Responsável Principal

CPF/Documento: 255.414.578-40	Nome: fernanda de paula eduardo
Telefone: (11) 3085-2188	E-mail: fpeduard@usp.br

Instituição Proponente

CNPJ: 60.765.823/0001-30	Nome da Instituição: Hospital Israelita Albert Einstein-SP

Essa submissão de emenda é exclusiva do seu Centro Coordenador?

A emenda não é exclusiva de seu Centro Coordenador, então quando a emenda for aprovada, esta SERÁ replicada nos Centros Participantes vinculados e nos Comitês de Ética das Instituições Coparticipantes.

É um estudo internacional? Não

Equipe de Pesquisa

CPF/Documento	Nome
136.268.008-73	Letícia Mello Bezinelli
175.165.848-19	Luciana Corrêa
360.482.738-86	Mariana Henriques Ferreira
895.024.858-15	Nelson Hamerschlak
222.769.838-17	ROBERTA MARQUES DA GRAÇA LOPES

Área de Estudo

Grandes Áreas do Conhecimento (CNPq)

- Grande Área 2. Ciências Biológicas
- Grande Área 4. Ciências da Saúde

Propósito Principal do Estudo (OMS)

- Clínico

Título Público da Pesquisa: Alterações de paladar em pacientes sob transplante de células-tronco hematopoiéticas

Contato Público

CPF/Documento	Nome	Telefone	E-mail
255.414.578-40	fernanda de paula eduardo	(11) 3085-2188	fpeduard@usp.br

Contato Luciana Corrêa

ANEXO B - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo

FACULDADE DE ODONTOLOGIA DA UNIVERSIDADE DE SÃO

Plataforma Brasil

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Alterações de paladar em pacientes sob transplante de células-tronco hematopoiéticas

Pesquisador: fernanda de paula eduardo
Área Temática:
Versão: 1
CAAE: 55053516.7.3001.0075
Instituição Proponente: Hospital Israelita Albert Einstein-SP
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.774.942

Apresentação do Projeto:
Durante o condicionamento com quimioterapia e radioterapia para o transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH), podem ocorrer alterações bucais como mucosite, xerostomia, infecções e disgeusia. Utiliza-se laser de baixa intensidade para minimizar a intensidade das lesões, prevenir ulcerações na mucosa e diminuir o tempo de cicatrização. Objetivos: Verificar eficácia do laser de baixa intensidade na prevenção
da disgeusia em pacientes sob TCTH alogênico e detectar a frequência da disgeusia, os sabores mais alterados e a associação dessas alterações com as condições clínicas do paciente. Metodologia: A amostra do estudo será composta por 80 pacientes selecionados no Centro de Transplante de Células-tronco hematopoiéticas do Hospital Israelita Albert Einstein, os quais serão randomizados e distribuídos em dois grupos: grupo placebo
(n=40) - submetidos ao protocolo de laserterapia de rotina adicionado de simulação de irradiação laser nas papilas gustativas; grupo teste (n= 40) - submetidos ao mesmo protocolo de laserterapia do grupo placebo, porém a irradiação laser nas papilas gustativas será efetiva. Em todos os pacientes, será feito o exame intrabucal diário avaliando mucosite, xerostomia e despapilação. Teste de acuidade do paladar determinará a função do paladar utilizando amostras com os quatro sabores básicos. Este será realizado no primeiro dia do condicionamento (T0), durante a fase de

Endereço: Av Prof Lineu Prestes 2227
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 05.508-900
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)3091-7960 **Fax:** (11)3091-7814 **E-mail:** cepfo@usp.br

neutropenia (T1), no momento da alta do transplante (T2) e 100 dias após o mesmo (T3). Será aplicado também questionário de avaliação do impacto das alterações de paladar, olfato e xerostomia na qualidade de vida. Nossa hipótese é que a irradiação de laser sobre as papilas linguais auxilie na prevenção das alterações das células das papilas gustativas, preservando sua morfologia e função, o que poderá atenuar a alteração de paladar e impactar positivamente na qualidade de vida do paciente durante o transplante.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo primário: Verificar a eficácia do laser de baixa intensidade na prevenção da disgeusia em pacientes sob TCTH.

Objetivo Secundário:• Detectar a frequência de disgeusia em pacientes com ou sem tratamento com laserterapia de baixa intensidade na região das papilas
gustativas.• Verificar quais sabores ficam alterados durante o TCTH com base no teste de acuidade do paladar.• Verificar se há associação entre
essas alterações e condições clínicas, tais como regime quimioterápico e demais drogas prescritas, mucosite no trato digestivo, xerostomia e
náuseas/vômitos. • Analisar a superfície da língua no tocante a morfologia de papilas linguais, nos grupos com e sem laserterapia na região das
papilas gustativas.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Nenhuma etapa da pesquisa acarretará risco de morbidade durante o TCTH. A degustação das soluções durante o teste de acuidade do paladar não oferece risco de intoxicação, mesmo que haja deglutição não intencional das mesmas. Durante esse teste, o paciente poderá sentir náuseas, quando então o teste será interrompido e realizado em momento do dia mais adequado. A laserterapia de baixa intensidade a ser utilizada no presente projeto envolve protocolo rotineiramente empregado pela equipe odontológica na prevenção e tratamento da mucosite oral. A adição de mais pontos de irradiação acarretará aumento do tempo das sessões de laserterapia em no máximo 5min.

Benefícios: A laserterapia pode minimizar os sintomas da síndrome da ardência bucal, dentre eles a alteração do paladar. Que melhoraria a qualidade de vida dos pacientes durante TCTH.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa propoe um novo protocolo de irradiação de laser sobre as papilas linguais

auxilia na prevenção das alterações das células das papilas gustativas, preservando sua morfologia e função, o que poderá atenuar a alteração de paladar e impactar positivamente na qualidade de vida do paciente durante o transplante.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram anexados : carta do coordenador responsável da pesquisa, declaracão da Instituição co-participante, Folha de rosto, projeto detalhado, TCLE, Declaração de anuência dos gestores do Hospital Albert Eistein.

Recomendações:

Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados ao CEP-FOUSP relatórios parciais anuais referentes ao andamento da pesquisa e relatório final, utilizando-se da opção "Enviar Notificação" (descrita no Manual "Submeter Notificação", disponível na Central de Suporte - canto superior direito do site www.saude.gov.br/plataformabrasil).

Qualquer alteração no projeto original deve ser apresentada "emenda" a este CEP, de forma objetiva e com justificativas para nova apreciação.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_780803_E1.pdf	06/09/2016 09:09:31		Aceito
Outros	declusp.pdf	06/09/2016 09:06:24	fernanda de paula eduardo	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_780803_E1.pdf	03/09/2016 10:58:44		Aceito
Declaração de Pesquisadores	declresponsabpesq.jpg	01/04/2016 11:24:44	fernanda de paula eduardo	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetopaladarversao2.pdf	01/04/2016 11:20:06	fernanda de paula eduardo	Aceito
Declaração de Pesquisadores	declinvprincipal.jpeg	29/03/2016 23:20:34	fernanda de paula eduardo	Aceito
Folha de Rosto	Protocolo0001.pdf	19/03/2016 08:50:13	fernanda de paula eduardo	Aceito

FACULDADE DE ODONTOLOGIA DA UNIVERSIDADE DE SÃO

Continuação do Parecer: 1.774.942

Declaração de Pesquisadores	termocompromisso.jpg	14/03/2016 19:40:13	fernanda de paula eduardo	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	termoanuenciadaarea.jpg	14/03/2016 19:39:28	fernanda de paula eduardo	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	14/03/2016 19:29:46	fernanda de paula eduardo	Aceito

Situação do Parecer:
Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:
Não

SAO PAULO, 14 de Outubro de 2016

Assinado por:
Maria Gabriela Haye Biazevic
(Coordenador)

Endereço: Av Prof Lineu Prestes 2227
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 05.508-900
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)3091-7960 **Fax:** (11)3091-7814 **E-mail:** cepfo@usp.br

ANEXO – C – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Israelita Albert Einstein

HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN-SP

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Alterações de paladar em pacientes sob transplante de células-tronco hematopoiéticas

Pesquisador: fernanda de paula eduardo
Área Temática:
Versão: 2
CAAE: 55053516.7.0000.0071
Instituição Proponente: Hospital Israelita Albert Einstein-SP
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.739.988

Apresentação do Projeto:
Inclusão de Instituição co-participante - Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo.

Objetivo da Pesquisa:
Não se aplica

Avaliação dos Riscos e Benefícios:
Não se aplica

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:
Não se aplica

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:
Não se aplica

Recomendações:
Não há

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:
O CEP/Einstein está ciente e de acordo com a inclusão do centro co-participante. Caberá ao CEP da Instituição incluída emitir parecer de aprovação.

Endereço: Av. Albert Einstein 627 - 2ss
Bairro: Morumbi **CEP:** 05.652-000
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2151-3729 **Fax:** (11)2151-0273 **E-mail:** cep@einstein.br

HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN-SP

Continuação do Parecer: 1.739.988

Considerações Finais a critério do CEP:

EMENDA APROVADA PELO CEP DO HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN EM REUNIÃO REALIZADA EM 20/09/2016.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_780803_E1.pdf	06/09/2016 09:09:31		Aceito
Outros	declusp.pdf	06/09/2016 09:06:24	fernanda de paula eduardo	Aceito
Declaração de Pesquisadores	declresponsabpesq.jpg	01/04/2016 11:24:44	fernanda de paula eduardo	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetopaladarversao2.pdf	01/04/2016 11:20:06	fernanda de paula eduardo	Aceito
Declaração de Pesquisadores	declinvprincipal.jpeg	29/03/2016 23:20:34	fernanda de paula eduardo	Aceito
Folha de Rosto	Protocolo0001.pdf	19/03/2016 08:50:13	fernanda de paula eduardo	Aceito
Declaração de Pesquisadores	termocompromisso.jpg	14/03/2016 19:40:13	fernanda de paula eduardo	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	termoanuenciadaarea.jpg	14/03/2016 19:39:28	fernanda de paula eduardo	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	14/03/2016 19:29:46	fernanda de paula eduardo	Aceito

Situação do Parecer:
Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:
Não

SAO PAULO, 22 de Setembro de 2016

Assinado por:
Fabio Pires de Souza Santos
(Coordenador)

Endereço: Av. Albert Einstein 627 - 2ss
Bairro: Morumbi **CEP:** 05.652-000
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2151-3729 **Fax:** (11)2151-0273 **E-mail:** cep@einstein.br

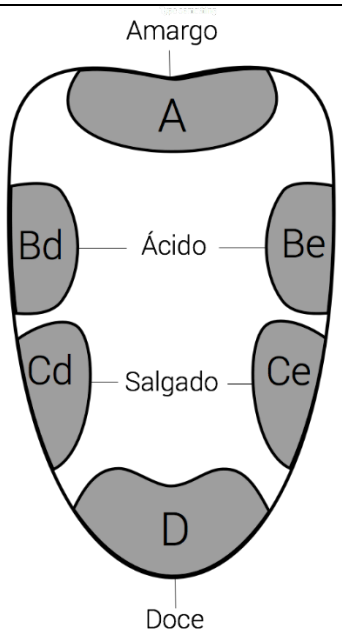
ANEXO D – Ficha de avaliação da cavidade bucal utilizada para exame de despapilação no dorso da língua e de alterações no paladar

Ficha de coleta dos dados

Nome do paciente _____

Data (D): T0 - T1 - T2 - T3 -

1) OROSCOPIA



1.1) Despapilação (a = ausente; b= presente)

Região	T0	T1	T2	T3
A				
Be				
Bd				
Ce				
Cd				
D				

e = esquerdo; d = direito

Observações:

1.2) Avaliação física de mucosite e xerostomia

	T0	**T1**	**T2**	**T3**
Grau de mucosite				
Número de sítios de ulceração				
Hipossalivação (sim/não)				
Saliva espessa (sim/não)				

1.3) Registro fotográfico da língua (nome do arquivo)

Região	**T0**	**T1**	**T2**	**T3**
Lateral direita				
Lateral esquerda				
Ápice lingual				

2) TESTE DE ACUIDADE DO PALADAR (identificação do sabor e da intensidade)

Sabor	**Períodos de análise**											
	T0			**T1**			**T2**			**T3**		
	1	5	9	2	6	10	3	7	11	4	8	12
Doce (1)												
Amargo (2)												
Azedo (3)												
Salgado (4)												

1,2,3,4 = concentração baixa; 5,6,7,8 = concentração média; 9,10,11,12 = concentração alta.

SI - sem identificação do sabor; (-) sem sabor; (+) sabor fraco (++) sabor moderado (+++) sabor intenso

ANEXO E – Questionário EORTC QLQ-C30

PORTUGUESE (BRAZIL)

EORTC QLQ-C30 (versão 3.0.)

Nós estamos interessados em alguns dados sobre você e sua saúde. Responda, por favor, a todas as perguntas fazendo um círculo no número que melhor se aplica a você. Não há respostas certas ou erradas. As informações que você fornecer permanecerão estritamente confidenciais.

Por favor, preencha suas iniciais: ____
Sua data de nascimento (dia, mês, ano): __ __ __ __ __ __ __ __
Data de hoje (dia, mês, ano): 31 __ __ __ __ __ __ __ __

		Não	Pouco	Modera-damente	Muito
1.	Você tem alguma dificuldade quando faz grandes esforços, por exemplo carregar uma bolsa de compras pesada ou uma mala?	1	2	3	4
2.	Você tem alguma dificuldade quando faz uma longa caminhada?	1	2	3	4
3.	Você tem alguma dificuldade quando faz uma curta caminhada fora de casa?	1	2	3	4
4.	Você tem que ficar numa cama ou na cadeira durante o dia?	1	2	3	4
5.	Você precisa de ajuda para se alimentar, se vestir, se lavar ou usar o banheiro?	1	2	3	4

Durante a última semana:

		Não	Pouco	Modera-damente	Muito
6.	Tem sido difícil trabalhar ou realizar suas atividades diárias?	1	2	3	4
7.	Tem sido difícil praticar seu hobby ou participar de atividades de lazer?	1	2	3	4
8.	Você teve falta de ar?	1	2	3	4
9.	Você tem tido dor?	1	2	3	4
10.	Você precisou repousar?	1	2	3	4
11.	Você tem tido problemas para dormir?	1	2	3	4
12.	Você tem se sentido fraco/a?	1	2	3	4
13.	Você tem tido falta de apetite?	1	2	3	4
14.	Você tem se sentido enjoado/a?	1	2	3	4
15.	Você tem vomitado?	1	2	3	4
16.	Você tem tido prisão de ventre?	1	2	3	4

Por favor, passe à pagina seguinte

Durante a última semana:	**Não**	**Pouco**	**Modera-damente**	**Muito**
17. Você tem tido diarreia?	1	2	3	4
18. Você esteve cansado/a?	1	2	3	4
19. A dor interferiu em suas atividades diárias?	1	2	3	4
20. Você tem tido dificuldade para se concentrar em coisas como ler jornal ou ver televisão?	1	2	3	4
21. Você se sentiu nervoso/a?	1	2	3	4
22. Você esteve preocupado/a?	1	2	3	4
23. Você se sentiu irritado/a facilmente?	1	2	3	4
24. Você se sentiu deprimido(a)?	1	2	3	4
25. Você tem tido dificuldade para se lembrar das coisas?	1	2	3	4
26. A sua condição física ou o tratamento médico tem interferido em sua vida familiar?	1	2	3	4
27. A sua condição física ou o tratamento médico tem interferido em suasatividades sociais?	1	2	3	4
28. A sua condição física ou o tratamento médico tem lhe trazido dificuldades financeiras?	1	2	3	4

Para as seguintes perguntas, por favor, faça um círculo em volta do número entre 1 e 7 que melhor se aplica a você.

29. Como você classificaria a sua saúde em geral, durante a última semana?

1	2	3	4	5	6	7
Péssima						Ótima

30. Como você classificaria a sua qualidade de vida em geral, durante a última semana?

1	2	3	4	5	6	7
Péssima						Ótima

© Copyright 1995, 1996 EORTC Study Group on Quality of Life. Todos os direitos reservados. Versão 3.0

ANEXO F - Questionário QLQ-H&N35

Às vezes os pacientes relatam que possuem alguns sintomas ou problemas referentes a sua enfermidade ou tratamento. Por favor, indique em que medida você sentiu estes sintomas ou problemas durante a semana passada. Por favor, assinale com um círculo o que corresponde mais adequadamente ao seu caso.

Durante a semana passada:

	Não	**Pouco**	**Moderado**	**Muito**
31. Você teve dores na sua boca?	1	2	3	4
32. Você teve dor no maxilar superior (parte superior da boca) ou inferior (queixo)?	1	2	3	4
33. Tem ocorrido alguma irritação em sua boca?	1	2	3	4
34. Você tem tido dor em sua garganta?	1	2	3	4
35. Você teve dificuldade em engolir líquidos?	1	2	3	4
36. Você teve dificuldade em engolir alimentos pastosos (ex: purê de batatas)?	1	2	3	4
37. Você teve dificuldade em engolir alimentos sólidos (ex: arroz, carne)?	1	2	3	4
38. Ao engolir, você tem engasgado?	1	2	3	4
39. Houve algum problema com seus dentes?	1	2	3	4
40.É difícil abrir a boca?	1	2	3	4
41. Você tem sentido sua boca seca?	1	2	3	4
42. A saliva era de consistência pegajosa?	1	2	3	4
43. Você teve dificuldades em sentir os cheiros?	1	2	3	4
44. Você teve dificuldades em sentir o sabor dos alimentos?	1	2	3	4
45. Você tem tido tosse?	1	2	3	4
46. Esteve rouco?	1	2	3	4
47. Você tem se sentido doente?	1	2	3	4
48. Você se sente incomodado com a sua aparência?	1	2	3	4

Durante a semana passada:

	Não	**Pouco**	**Moderado**	**Muito**
49. Você teve dificuldade em se alimentar?	1	2	3	4
50. Você teve dificuldade em se alimentar na frente da sua família?	1	2	3	4
51. Você teve dificuldade em se alimentar na frente de outras pessoas?	1	2	3	4

52. Você teve dificuldade em saborear as suas refeições?	1	2	3	4
53. Você teve dificuldade em falar com outras pessoas?	1	2	3	4
54. Você teve dificuldade em falar ao telefone?	1	2	3	4
55. Você encontrou dificuldade no convívio com a família?	1	2	3	4
56. Você encontrou dificuldade no convívio com seus amigos?	1	2	3	4
57. Você teve dificuldade em ficar em lugares públicos?	1	2	3	4
58. Você encontrou alguma dificuldade no relacionamento com a família ou com amigos?	1	2	3	4
59. Você tem sentido menos interesse sexual?	1	2	3	4
60. Você teve menos prazer sexual?	1	2	3	4