JOSÉ LUCAS BARBOSA DA SILVA

**Distúrbios gustatórios em pacientes com câncer de
cabeça e pescoço quando a radioterapia não inclui a
cavidade oral**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de Otorrinolaringologia

Orientador: Dr. Fabio de Rezende Pinna

Versão Corrigida

(Resolução CoPGr 6018/11 de 01 de novembro de 2011. A versão original está
disponível na Biblioteca da FMUSP)

SÃO PAULO

2020

JOSÉ LUCAS BARBOSA DA SILVA

**Distúrbios gustatórios em pacientes com câncer de
cabeça e pescoço quando a radioterapia não inclui a
cavidade oral**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de Otorrinolaringologia

Orientador: Dr. Fabio de Rezende Pinna

Versão Corrigida

(Resolução CoPGr 6018/11 de 01 de novembro de 2011. A versão original está
disponível na Biblioteca da FMUSP)

SÃO PAULO

2020

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Silva, José Lucas Barbosa da

Distúrbios gustatórios em pacientes com câncer de cabeça e pescoço quando a radioterapia não inclui a cavidade oral / José Lucas Barbosa da Silva. -- São Paulo, 2020.

Dissertação (mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Otorrinolaringologia.

Orientador: Fábio de Rezende Pinna.

Descritores: 1.Disgeusia 2.Modalidades sensoriais 3.Ageusia 4.Radioterapia 5.Cabeça 6.Limiar gustativo 7.Língua 8.Neoplasias da língua 9.Carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço 10.Papilas gustativas

USP/FM/DBD-020/20

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

À Deus, à Mãe Rainha Três Vezes Admirável de Schoenstatt e a São Josemaria Escrivá de Balaguer. Por todos os bons propósitos, afetos e inspirações que continuamente me comunicastes.

Aos meus amadíssimos pais e irmãs: Cicero, Lauzinei, Amanda e Bruna.

À José Barbosa da Silva e José Guerino.

À João Gabriel da Silva Theodoro que me ensinou a lutar até o fim.

À todos que me acompanham e acompanharam nesse esplêndido caminho.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, **Prof. Dr. Fábio de Rezende Pinna**, pela confiança. Seu apoio e incentivo foram fundamentais para o bom desenvolvimento dessa obra. Tê-lo-ei como modelo e espero tê-lo sempre como amigo.

Ao **Prof. Dr. Marco Aurélio Fornazieri**, pela paciência, cordialidade e amizade. Seu profissionalismo, liderança, ética e simplicidade são fonte de inspiração para muitos jovens pesquisadores. A você devo parte desta minha vocação.

Ao **Prof. Dr. Richard Doty**, Professor do Smell and Taste Center at Perelman School of Medicine University of Pennsylvania, pela ajuda incomensurável no desenvolvimento desse projeto.

Ao **Prof. Fabrizio de Almeida Prado**, pelas lições em ética e humanidade, que tive a honra de acompanhar e que me inspiram continuamente.

Ao **Prof. Dr. Rui Imamura**, grande pesquisador e professor de metodologia científica. Agradeço de coração pelos ensinamentos no delineamento em pesquisa e pela maior de todas as lições: a humildade de que o senhor é modelo.

À **Dra. Renata Pilan e ao Dr. João Mello** pelo carinho, pela simpatia e pelas contribuições que ajudaram a aprimorar esse estudo.

Ao **Dr. João Victor Miyazaki**, magnânimo amigo, que tornou possível a realização desse trabalho. Agradeço pelos anos de trabalho em equipe, por sua entrega, por sua generosidade e pelo apoio prestados.

Aos amigos **Henrique Ochoa, Caio Secci, Anibal Neto, Paulo Henrique, Augusto Strapassola, Rafael Jonata, Amanda Ribas, Isabella Medre e Patrícia Moya** que me apoiaram nesse projeto e foram pacientes nos momentos mais difíceis.

Aos **atuais pós-graduandos do Programa de Otorrinolaringologia** que me ajudaram a levar adiante esse projeto.

À **equipe de médicos, enfermeiros e técnicos da radioterapia do Hospital do Câncer de Londrina** pelos sorrisos diários e por toda a ajuda prestada. Em especial, agradeço ao **Dr. Eduardo Ramos, à Andréia e à Lilian** pelo carinho e paciência.

À **Maria Marilede Alves, Lucivânia Lima e Márcia Alves**, pela paciência, pelos sinceros sorrisos diários e por toda a ajuda prestada.

Aos **pacientes** que fizeram parte desse estudo e **aos seus familiares** pelo carinho com que nos receberam, pela paciência e cordialidade, pela esperança que depositaram em nós e por seu exemplo de perseverança e fortaleza. Não há palavras suficientes para agradecer-vos. Esse trabalho só pode ser possível graças à generosa colaboração de cada um de vocês.

RESUMO

Silva JLB. *Distúrbios gustatórios em pacientes com câncer de cabeça e pescoço quando a radioterapia não inclui a cavidade oral* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2020.

INTRODUÇÃO: Mesmo as mais modernas técnicas de irradiação ainda resultam em algum grau de toxicidade aos tecidos normais adjacentes. Consequentemente, o tratamento radioterápico em neoplasias de cabeça e pescoço potencialmente gera disfunções gustatórias mesmo quando o alvo da terapia se encontra fora ou adjacente à cavidade oral. Neste estudo, nós avaliamos quantitativamente e qualitativamente a função gustatória de pacientes com câncer de cabeça e pescoço que receberam radioterapia diretamente ou externamente à cavidade oral. **MÉTODOS:** 56 pacientes com câncer de cabeça e pescoço responderam a um questionário específico e tiveram a sua função gustatória avaliada antes, 1, 3 e 6 meses após a radioterapia. O campo de irradiação não incluiu a cavidade oral em 29 pacientes e incluiu em 27 pacientes. **RESULTADOS:** Todos os pacientes sofreram uma perda acentuada do paladar 1 mês após a radioterapia. A identificação dos sabores doce e amargo diminuiu em ambos os grupos, mas o decréscimo do azedo foi exclusivo daqueles que tiveram a cavidade oral irradiada. Quatorze por cento dos pacientes apresentaram queixas de alterações qualitativas do paladar, denominadas distorções gustatórias. Não houve impacto aparente da xerostomia nas medidas do paladar. **CONCLUSÕES:** Nós demonstramos que pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos a radioterapia apresentam distúrbios do paladar mesmo quando a irradiação não inclui a cavidade oral. O déficit é pior imediatamente após o término da radioterapia. Nossos achados não dão suporte à hipótese de que a diminuição do fluxo salivar seja a principal causa das mudanças no paladar induzidas pela radiação.

Descritores: Disgeusia; Modalidades sensoriais; Ageusia; Radioterapia; Cabeça; Limiar gustativo; Língua; Neoplasias da língua; Carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço; Papilas gustativas.

SUMMARY

Silva JLB. *Gustatory disturbances occur in patients with head and neck cancer who undergo radiotherapy not directed to the oral cavity* [dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2020.

INTRODUCTION: Even the most modern radiation techniques still result in some degree of toxicity to adjacent normal tissues. Consequently, the radiotherapy treatment in head and neck neoplasms potentially leads to gustatory dysfunction even in cases when the treatment area is outside or adjacent to the oral cavity. In this study we quantitatively and qualitatively assessed gustatory function in patients with head and neck cancers who underwent radiotherapy inside and outside of the oral cavity. **METHODS:** Fifty-six patients with head and neck cancer responded to a specific questionnaire and had their gustatory function tested before, at 1, 3 and 6 months after following radiotherapy treatment. The irradiation field did not include the oral cavity in 29 patients and included it in 27 patients. **RESULTS:** All patients suffered a severe loss of taste 1 month after radiotherapy. The identification of sweet and bitter tastes decreased in both groups, but the sour decrement was exclusive to those who had the oral cavity irradiated. Fourteen percent of patients complained of qualitative changes of taste, namely taste distortions. No impact of xerostomia on the taste measures was apparent. **CONCLUSION:** We found that patients with head and neck neoplasms submitted to radiotherapy have disturbed taste even when irradiation does not include the oral cavity. This deficit is worse immediately after the end of radiotherapy. Our findings do not support the hypothesis that decreased salivary flow is the major cause for radiation-induced changes in taste function.

Descriptors: Dysgeusia; Modalities, sensorial; Ageusia; Radiotherapy; Head; Taste threshold; Tongue; Tongue neoplasms; Squamous cell carcinoma of head and neck; Taste buds.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Distribuição dos receptores e papilas gustatórias na língua	23
Figura 2	Receptores gustatórios em modelos animais	24
Figura 3	Transdução em modelo animal	25
Figura 4	Fluxograma	36
Figura 5	Média no teste gustatório antes e após a radioterapia entre os pacientes que receberam radiação direta ou indireta na cavidade oral	41
Figura 6	Média dos 4 sabores no grupo direto	43

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Características dos pacientes conforme grupo de irradiação na cavidade oral	37
Tabela 2	Análise multivariada de fatores associados com a diminuição da função gustatória após o término da radioterapia	44

LISTA DE ABREVIATURAS

EORTC	<i>European Organization for Research and Treatment of</i>
QLQ-30	<i>Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 Head & Neck 35</i>
H&N35	
CAPPesq	Comissão de ética para análise de projetos de pesquisa
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
ns	Não significativo

LISTA DE SÍMBOLOS

Gy	gray
mL	mililitro
Mm	milímetro
dB	decibéis
M	molar

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias.* Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª edição. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
2 OBJETIVOS	19
2.1 Objetivo primário	20
2.2 Objetivo secundário	20
3 REVISÃO DA LITERATURA	21
3.1 Anatomia do sistema gustatório	22
3.2 Tipos celulares e receptores	22
3.3 Transdução	24
3.4 Regeneração	25
3.5 Mecanismo de ação da radioterapia no sistema gustatório	26
3.6 Distúrbios do paladar após tratamento do câncer de cabeça e pescoço	27
3.6.1 Radioterapia e gustação	27
3.6.2 Quimioterapia e gustação	28
3.7 Gustação e qualidade de vida	28
3.8 Métodos utilizados na avaliação da função gustatória após radioterapia e quimioterapia	29
4 CASUÍSTICA E MÉTODOS	33
4.1 População de Estudo	34
4.1.1 Critérios de inclusão	34
4.1.2 Critérios de exclusão	34
4.2 Radioterapia	35
4.3 Função gustatória e xerostomia	37
4.4 Análise estatística	38
5 RESULTADOS	40

6 DISCUSSÃO	45
7 CONCLUSÃO	50
ANEXOS	52
REFERÊNCIAS.....	55
APÊNDICE	

1 INTRODUÇÃO

Introdução

Os distúrbios sensoriais do olfato e do paladar vêm ganhando importância crescente nas últimas décadas. Pacientes com alterações do olfato e ou paladar podem apresentar uma redução significativa da sua qualidade de vida, alterações cardiovasculares e até mesmo transtornos do humor¹⁻⁴. Existe uma longa lista de doenças, medicamentos e terapias que podem afetar o olfato e o paladar⁵⁻⁷. Recentemente, a radioterapia empregada no tratamento dos cânceres de cabeça e pescoço passou a fazer parte da lista de etiologias de distúrbios do sistema olfatório e gustatório^{8,9}.

A radioterapia em pacientes com câncer de cabeça e pescoço pode levar a distúrbios do paladar^{1,8,10-17}, como hipogeusia e ageusia^{8,10}, e a distúrbios qualitativos, como a disgeusia (distorção da sensação gustatória) e a fantogeusia (sensação gustatória na ausência de estímulo)¹⁸.

A combinação de fatores que origina o distúrbio gustatório após a radioterapia não está bem estabelecida. Os principais mecanismos propostos para a perda da gustação devido à radioterapia incluem: lesão direta das papilas gustativas fungiformes e células gustatórias maduras¹⁴; ruptura do contato entre as células gustatórias e o sistema nervoso através da destruição neuronal¹⁹; perda da capacidade proliferativa das células, impossibilitando a reposição celular no botão gustatório²⁰; e a disfunção salivar como uma causa menor^{16,20-22}.

Mesmo com o uso das mais modernas técnicas de radioterapia no tratamento dos cânceres de cabeça e pescoço, não é possível proteger completamente tecidos normais adjacentes, resultando em algum grau de toxicidade²³. Consequentemente, em cabeça e pescoço, o tratamento radioterápico poderia levar a disfunções gustatórias mesmo quando o campo de irradiação não envolve a cavidade oral.

Embora esteja bem estabelecido que a irradiação da língua ou parte dela prejudique a gustação, mais evidências são necessárias para a confirmação da reversibilidade total da perda gustatória após a conclusão do tratamento radioterápico. Alguns autores sugerem que a gustação retorna aos níveis prévios

à radioterapia entre 4-6 meses após o término do tratamento^{15,24}. No entanto, outros estudos não observaram recuperação completa mesmo após 6 ou 12 meses^{10,14,17}.

Após o tratamento radioterápico, foram mensuradas pioras específicas isoladas ou concomitantes na identificação dos cinco sabores (doce, amargo, azedo, salgado ou umami)^{10,14,16,17,24-26}, fato que clinicamente interfere na adequada apreciação do gosto dos alimentos, e, patologicamente, sugere uma sensibilidade não-uniforme das diferentes células gustatórias à radioterapia. Entretanto, além de haver dados insuficientes sobre o tópico, não há uniformidade na literatura quanto aos sabores mais afetados. Enquanto alguns estudos apontam maiores alterações na capacidade de detecção dos sabores salgado e amargo^{10,15,25}, outros trabalhos demonstraram maior prejuízo na identificação do azedo^{14,26}.

2 OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Primário

Avaliar se pacientes com câncer de cabeça e pescoço apresentam distúrbios do paladar entre um a seis meses após a radioterapia quando o campo de irradiação não envolve a cavidade oral e compará-los com pacientes irradiados diretamente na cavidade oral.

2.2 Objetivo Secundário

Avaliar a recuperação da função gustatória após a radioterapia. Verificar a influência da idade, sexo, xerostomia, quimioterapia, tabagismo e estadiamento na função gustatória após a radioterapia.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Anatomia do sistema gustatório

A unidade básica do sistema gustatório é o botão gustatório, uma estrutura que contém cerca de 50-100 células agrupadas em forma de roseta e com uma abertura no centro voltada para a cavidade oral^{27,28}. Os botões gustatórios encontram-se distribuídos na língua em papilas fungiformes, foliadas e circunvaladas (Figura 1). As papilas fungiformes ocupam os dois terços anteriores da língua, as foliadas se distribuem nas superfícies lateral e na porção basal e as circunvaladas localizam-se na base da língua²⁷⁻³⁰. Existem cerca de 200-300 papilas fungiformes, contendo aproximadamente 1600 botões gustatórios³⁰.

A inervação do sistema gustatório se dá através de ramos dos nervos facial, glossofaríngeo e vago²⁸. Fibras do nervo corda do tímpano (ramo do nervo facial) inervam as papilas fungiformes. Fibras sensitivas do nervo lingual tonsilar (ramo do glossofaríngeo) inervam as papilas foliadas e circunvaladas. O nervo laríngeo superior (ramo do nervo vago) inerva a epiglote e a laringe^{27,28,31}.

3.2 Tipos celulares e receptores

Os botões gustatórios são formados por quatro tipos celulares (I-IV)^{29,31,32}. As células tipo I são as mais frequentes, sendo conhecidas como células semelhante às gliais. Essas células possuem grânulos na extremidade apical, sendo consideradas células de suporte e secretoras²⁹. As células tipo II podem ser divididas em 3 subpopulações, cada uma responsável pela detecção de doce, amargo e umami, de acordo com uma combinação de receptores expressados geneticamente. As células tipo III formam apenas sinapses com fibras de nervos aferentes e poderiam estar relacionadas com a detecção do

azedo³³. As células tipo IV são pouco diferenciadas e se localizam na base do botão gustativo, sendo consideradas células-tronco^{29,33}. O tipo celular responsável pela detecção do salgado não está bem estabelecido³³.

Figura 1 – Distribuição dos receptores e papilas gustatórias na língua.

Fonte: Scott K. Os receptores T1R1/T1R3 são preferencialmente expressos nas papilas fungiformes, enquanto que os receptores T1R2/T1R3 e T2R são expressos nas papilas foliadas e circunvaladas²⁸.

A detecção dos estímulos doce, amargo e umami é realizada através de receptores da superfamília de proteína G, enquanto que os estímulos para detecção do azedo e salgado parecem ocorrer através da interação direta com canais iônicos^{27,33}. A maioria dos receptores de proteína G são encontrados nas células tipo II, que não fazem sinapse com fibras dos neurônios gustatórios²⁷.

Duas famílias de genes codificam receptores de proteína G: a família TAS1R (também conhecido como T1R) com três membros chamados TAS1R1, TAS1R2 e TAS1R3, e a família TAS2R^{27,28,32,33}.

A detecção do doce parece surgir da ativação do heterômero TAS1R2 e TAS1R3. A detecção predominante do umami é realizada através da ativação dos receptores TAS1R1 e TAS1R3. Parecem existir receptores adicionais para

o umami. A detecção do amargo é feita através da ativação de uma série de receptores TAS2R^{27,33}. Os receptores do amargo podem detectar um único tipo de químico, alguns tipos ou muitos tipos de substâncias amargas³⁴.

A detecção de sal em roedores é mediada pelo canal sensível a amiloride, um possível canal epitelial de sódio (ENaC) muito seletivo ao sódio. Em humanos, no entanto, a ativação do salgado parece ser insensível a amiloride³⁴. Outro candidato a detecção de sal é o variante do Receptor de Potencial Transitório V1 (TRPV1), um canal não seletivo que responde ao sódio²⁷.

O canal iônico sensível a ácido (ASIC), os canais porta nucleotídeo cíclico hiperpolarizante ativado (HCN), os canais de domínio de potássio de 2 poros (K2P) e o canal iônico semelhante a doença renal policística (PKD2L1) podem estar relacionados com a detecção do azedo²⁷.

Embora a língua não seja segregada em partes que reconheçam unicamente um tipo de “sabor”, alguns receptores são expressos primordialmente em determinada região da língua: o receptor T1R1 é expresso primariamente nas papilas fungiformes, enquanto os receptores T1R2 e T2R são mais frequentes nas papilas foliadas e circunvaladas (Figuras 1 e 2)²⁸.

Figura 2: Receptores gustatórios em modelos animais.

Fonte: Liman, Zhang e Montell. Receptores transmembrana de proteína G para amargo, doce e umami³⁴.

3.3 Transdução

A transdução do doce, amargo e umami ocorre através da ativação dos receptores TAS1R1, TAS1R2 e TAS1R3³⁵. Esses receptores ativados interagem com a inositol fosfolipase (PLC β 2), estimulando a síntese de inositol trifosfato (IP₃), que abre os canais iônicos IP₃R3, liberando os estoques de cálcio intracelulares^{34–36}. A liberação de cálcio ativa o receptor de potencial transitório TRPM5, permitindo o influxo de sódio, levando à mudança no potencial de membrana. Esse processo culmina com a liberação do neurotransmissor ATP conforme indicado na figura 3^{34,35}.

Os mecanismos envolvidos na transdução do azedo e salgado ainda necessitam ser mais bem elucidados.

Figura 3 – Transdução em modelo animal

Fonte: Liman, Zhang e Montell. A transdução do doce, amargo e umami em vertebrados ocorre através da cascata de sinalização PLC que culmina com a abertura do canal iônico TRPM5. Esse processo leva a despolarização da membrana, permitindo que os canais CALHM1 se abram, liberando ATP, que atua como neurotransmissor³⁴.

3.4 Regeneração

O sistema gustatório possui um turnover constante. Uma célula do botão gustatório apresenta uma vida média de 10 dias^{27,28}. A reposição celular possui estreita dependência da integridade neuronal, uma vez que foi demonstrado que o botão gustativo degenera quando há transecção de um nervo do sistema gustatório²⁷. Os nervos gustatórios também possuem certa plasticidade. Interessantemente, o nervo lesado regenera em direção ao seu receptor nativo e induz a regeneração no botão gustatório²⁷.

3.5 Mecanismo de ação da radioterapia no sistema gustatório

Existe um impasse entre os autores quanto ao mecanismo de ação da radioterapia no paladar. Relata-se a ocorrência de danos diretos e indiretos da irradiação nas células gustatórias^{16,20,37}. Um estudo envolvendo roedores revelou que as células progenitoras (células tipo IV) são as mais sensíveis à irradiação, sofrendo parada do ciclo celular e aumento da apoptose²⁰. Esses autores não observaram um aumento significativo de apoptose dentro do botão gustatório nos primeiros dias após a irradiação.

A parada do ciclo celular nas células progenitoras leva a uma diminuição no influxo de células para o botão gustatório. O número de células tipo II e III não difere de controles imediatamente após e nos primeiros dias que se seguem à irradiação, mas apenas depois de alguns dias, sugerindo que os receptores são afetados indiretamente pelo prejuízo nas células progenitoras²⁰. Em ratos, demonstrou-se pior prejuízo na capacidade de identificar o doce entre 6-8 dias após a irradiação³⁸. Tal fato corrobora a hipótese de que os efeitos na identificação do paladar ocorrem a partir do momento em que não há reposição celular no botão gustatório. Algum prejuízo na função gustativa parece ocorrer nas primeiras 48h após a irradiação, sugerindo que outros fatores estão implicados com a alteração na gustação^{16,38}. Não foram detectadas mudanças no nervo corda do tímpano após a irradiação que pudessem justificar o prejuízo gustatório precoce¹⁶.

Seis dias após a irradiação de roedores, detectou-se um aumento transitório no número de células mitóticas, com consequente aumento no suprimento de novos receptores²⁰. Apesar dessa tentativa precoce de reposição celular no botão gustatório, a função do paladar só retornou aos níveis prévios 12 dias após a irradiação³⁸.

3.6 Distúrbios do paladar após o tratamento do câncer de cabeça e pescoço

3.6.1 – Radioterapia e gustação

Estudos revelaram que 13-19% dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço apresentam distúrbios gustatórios antes do início de qualquer terapia^{39,40}. Após radioterapia envolvendo a cavidade oral, 50-95% dos indivíduos tratados relataram algum grau de disgeusia (alteração na percepção gustatória)^{39,40}. Diferentes estudos demonstraram prejuízo na função gustatória global após a radioterapia quando avaliada por meio de testes psicofísicos^{1,10,12,15,16,24,41}.

Após três semanas do término da radioterapia já é possível detectar a ocorrência de distúrbios gustatórios em pacientes com câncer de cabeça e pescoço¹. O pico máximo de perda gustatória ocorre entre 4-8 semanas após a radioterapia^{10,12,15,24,39-41}. A partir desse período, a maioria dos pacientes apresenta recuperação progressiva do paladar. No entanto, segundo alguns autores, cerca de 10-25% dos pacientes podem relatar disgeusia após 6-12 meses do término da radioterapia^{40,41}.

Não há uniformidade quanto aos sabores mais afetados pela radioterapia. A capacidade de detecção de todas as modalidades do paladar (doce, amargo, azedo, salgado e umami) é afetada em maior ou menor grau após a irradiação^{1,10,15,41}. A maioria dos autores afirma que o amargo é o mais

afetado^{1,15,41}. A identificação do doce parece ser menos prejudicada pela radioterapia^{1,41}.

Há uma correlação positiva entre o volume da língua envolvido no campo de irradiação e a perda gustatória^{12,24}. Embora se trate de um tema controverso, alguns estudos não demonstraram correlação entre xerostomia e disgeusia^{1,40}. Também não houve relação entre o volume da parótida irradiado e a perda gustatória¹².

3.6.2 – Quimioterapia e gustação

Os seguintes agentes quimioterápicos foram relacionados com distúrbios do paladar: docetaxel, paclitaxel, doxorubicina, cisplatina, oxaliplatina, vincristina e ciclofosfamida^{42–45}. Docetaxel e paclitaxel foram associados com distúrbios da gustação 1-3 semanas após o último ciclo de quimioterapia^{42,45}. A recuperação do paladar ocorreu 6 meses após o uso desses agentes⁴². A cisplatina não demonstrou afetar o paladar após 2 ciclos de quimioterapia⁴⁶. No entanto, um grupo de pacientes avaliados entre 1-7 anos após o tratamento quimioterápico, apresentou escores do paladar inferiores aos controles normais⁴⁴.

3.7 – Gustação e qualidade de vida

Distúrbios sensoriais do paladar podem impactar a qualidade de vida de pacientes com esses transtornos. Sabe-se que até um terço dos indivíduos com queixas sensoriais apresentam algum grau de depressão⁴. Um estudo revelou que pacientes com distúrbios do paladar e ou do olfato apresentam maiores valores de pressão sistólica². Pacientes com insuficiência cardíaca necessitam de concentrações maiores de sal para detectar a sua presença³. No entanto, sabe-se muito pouco sobre o impacto dos distúrbios do paladar na qualidade de

vida dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço após o tratamento radioterápico.

Baharvard et al (2013), em uma corte prospectiva, avaliaram 22 pacientes com câncer de cabeça e pescoço através do questionário de qualidade de vida bem estruturado e amplamente aceito, *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 Head and Neck 35* (EORTC QLQ30-H&N35). O estudo revelou que pacientes com distúrbios do paladar após a radioterapia apresentam mais sintomas orais, piora nas relações sociais e interpessoais e prejuízo na qualidade de vida global¹.

Kannan et al (2016) avaliaram 30 pacientes com câncer de cabeça e pescoço utilizando o EORTC QLQ30-H&N35. Esses autores encontraram piora na qualidade de vida global e prejuízo significativo nos parâmetros que medem o sentido do olfato e paladar⁴⁷. Rodrigues et al (2013), em um estudo semelhante, encontraram prejuízos significativos no olfato e paladar, salivação e perda de peso⁴⁸. No entanto, diferentemente de Baharvand et al (2013), esses estudos não avaliaram especificamente a qualidade de vida em pacientes com distúrbios do paladar.

McLaughlin (2013), em um estudo transversal, avaliou 92 pacientes que haviam concluído a radioterapia entre 3 meses e 28 anos. O estudo revelou que pacientes com disgeusia perderam mais de 7% do peso corporal, enquanto que pacientes com câncer de cabeça e pescoço sem queixas sensoriais ganharam peso¹⁷.

Olsson e Ottosson (2013), em um estudo qualitativo, descreveram importantes alterações na percepção do paladar após tratamento radioterápico. Alguns pacientes relaram perda do prazer ao se alimentar e diminuição na variedade de alimentos consumidos, uma vez que muitos deixaram de ser tolerados pelos pacientes. Tais queixas ainda estavam presentes mesmo 9 meses após o término da terapia⁴⁹.

3.8 - Métodos utilizados na avaliação da função gustatória após radioterapia e quimioterapia.

Os testes utilizados para avaliação da função gustatória não são padronizados e amplamente comercializados como os testes do olfato⁵⁰. No entanto, existem alguns métodos frequentemente empregados para avaliação do paladar: administração de líquidos na língua (ex.: spray ou pipeta), papéis-filtro embebidos em soluções detectáveis pelo paladar e tablets que contêm um determinado estímulo⁵¹⁻⁵³. O uso de soluções aplicadas por meio de spray oral é barato e de fácil aplicação, mas apresentam a desvantagem de não permitirem a avaliação loco-regional. O uso de pipetas ou papéis-filtro trouxe benefício ao permitir esse tipo de análise. No entanto, tais métodos apresentam custos mais elevados⁵⁴.

Uma outra forma de avaliação do paladar pode ser feita através da eletrogustometria^{45,55-57}. Por meio de um eletrodo, posicionado em diferentes partes da língua, são fornecidos estímulos ao paciente que determinam a sensação de azedo ou gosto metálico⁵⁵. A intensidade dos impulsos pode ser manipulada até a identificação do menor valor em decibéis que pode ser detectado pelo paciente. Ellegard, Hay e Morton (2007), no entanto, afirmaram que a eletrogustometria não é um bom teste para screening e que não existe uma boa correlação entre ela e os testes com soluções orais⁵⁸. Berling et al (2011), por outro lado, afirmaram que o uso da eletrogustometria fornece dados confiáveis e com uma boa correlação com o método de avaliação do paladar utilizando-se papéis-filtro⁵⁶.

Baharvand et al (2013), na avaliação de pacientes com câncer de cabeça e pescoço após a radioterapia, administraram líquidos diretamente na língua em concentrações pré-determinadas utilizando pipetas de 10 ml. Os pacientes enxaguavam a boca com a solução por 30 segundos, e então, eram convidados a expectorá-la. Em seguida, para eliminar resíduos, os pacientes faziam o mesmo procedimento duas vezes com um copo de água destilada por 10 segundos. Existiam 24 pipetas, sendo 12 com um estímulo gustatório e 12 contendo água destilada. Foram fornecidas 3 concentrações para soluções contendo sacarose, ácido cítrico, cloreto de sódio e quinino¹.

Maes et al (2002), em um estudo transversal, utilizaram uma metodologia semelhante através da administração da solução na língua. Os autores utilizaram 15 diferentes soluções de 5 ml. Doze dessas soluções continham um

dos quatro solutos (cloreto de sódio, sacarose, ácido cítrico e ureia) em três concentrações diferentes. As outras 3 soluções continham água. Cada solução foi apresentada apenas uma vez. Os pacientes eram convidados a enxaguar a boca antes da aplicação de uma nova solução. O método utilizado por esses autores acrescenta a possibilidade de avaliação da menor concentração que o paciente consegue discernir entre soluto e água¹⁰. Outros autores utilizaram um método semelhante, com concentrações de soluto levemente diferentes^{11,17}.

Yamashita et al (2006) avaliaram a função gustatória de pacientes com câncer de cabeça e pescoço, antes e após a radioterapia, utilizando papéis-filtro em forma de disco com 5 mm de diâmetro²⁴. Os discos foram colocados na porção anterior da língua. Existiam 5 concentrações de cada soluto (sacarose, cloreto de sódio, ácido tartárico e quinino) embebidos em filtro de papel. Para avaliação do umami, os autores aplicaram uma solução de 10 mL contendo glutamato monossódico diretamente na língua.

Ijpma et al (2016), em um estudo sobre os efeitos da quimioterapia no paladar, usaram varas de papel filtro para avaliação da função gustatória. Esses autores utilizaram 4 concentrações de soluto (sacarose, ácido cítrico, cloreto de sódio e quinino). Os papéis-filtro eram colocados no meio da língua para avaliação global do paladar⁵⁹. Sicchieri et al (2019) utilizaram uma técnica semelhante com papéis-filtro. No entanto, para avaliação do umami, esses autores optaram pela utilização de soluções de glutamato monossódico⁴⁶.

Nishijima et al (2013) avaliaram a função gustatória após a quimioterapia, em pacientes com câncer ginecológico, através de discos de papéis-filtro e da eletrogustometria. Diferentemente dos estudos desenvolvidos anteriormente, eles realizaram um estudo loco-regional da língua utilizando ambas as técnicas de avaliação do paladar. Existiam 5 concentrações de soluto para avaliação da detecção de doce, amargo, azedo e salgado. Medições por meio de um eletrogustômetro foram realizadas através de 21 estágios de estímulos entre -6 dB a +24 dB⁴⁵.

Pavlidis et al (2015) utilizaram um eletrogustômetro para avaliar a função gustatória de pacientes com câncer de cabeça e pescoço tratados com três técnicas diferentes: radioterapia exclusiva, quimioterapia concomitante e quimioterapia isolada. Os estímulos oferecidos começaram com +30 dB para

avaliar se os pacientes eram capazes de reconhecer os estímulos. Em seguida, foram aplicados estímulos começando com -6 dB, aumentando progressivamente até que o indivíduo fosse capaz de detectar o estímulo⁵⁷. O estudo apresentou resultados satisfatórios.

Embora se trate de uma técnica para detecção de mudanças grosseiras na função gustatória, o uso de soluções aplicadas diretamente na língua para avaliação global do paladar, seja através de spray oral ou pipetas, tem sido empregado mais frequentemente nos estudos dos efeitos da radioterapia no paladar de pacientes com câncer de cabeça e pescoço. O uso de técnicas de avaliação loco-regional e da eletrogustometria tem sido menos frequente.

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

Para realização desse estudo, obteve-se a aprovação da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Protocolo de Pesquisa nº - 3.469.036; 25 de julho de 2019).

4.1 População de Estudo

A amostra foi constituída a partir de um banco de dados de pacientes com câncer de cabeça e pescoço do Hospital do Câncer de Londrina, coletados entre dezembro de 2013 e agosto de 2016.

4.1.1 Critérios de inclusão

Os critérios de inclusão foram:

- a) pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos a tratamento radioterápico;
- b) ter 18 anos ou mais;

4.1.2 Critérios de exclusão

Os critérios de exclusão foram:

- a) ter relatado a presença de distúrbios do paladar;
- c) possuir doenças neurológicas ou psiquiátricas (exceto depressão);
- d) ter sido submetido a glossectomia;
- e) ter feito uso de sonda nasogástrica ou sonda de gastrostomia em qualquer avaliação (pré ou pós radioterapia);

f) ter sido submetido a tratamento quimioterápico ou radioterápico para outros tipos de câncer;

g) ter obtido menos de 50% de acertos no teste gustatório (pacientes com hipogeusia moderada, severa ou ageusia);

Ao todo foram incluídas 56 pessoas no estudo. Foram incluídos dados de pacientes avaliados antes do início da radioterapia, 1, 3 e 6 meses após o término do tratamento. O fluxograma dos pacientes alocados neste estudo é apresentado na figura 4. Os pacientes foram distribuídos em dois grupos de acordo com a inclusão ou não da cavidade oral no campo de irradiação. Os dados demográficos são apresentados na tabela 1.

4.2 Radioterapia

Os pacientes foram tratados utilizando-se técnica de radioterapia convencional com dois campos de irradiação opostos e laterais e um campo cervical anterior baixo. Esses pacientes receberam na 1ª fase de tratamento 25 frações de 1,8 Gy/dia, totalizando 45 Gy. Após esse período, realizou-se a colimação da medula e mais três sessões de 1,8 Gy/dia, totalizando 50,4 Gy. Finalmente, um BOOST de mais 10 sessões de 2 Gy/dia foi realizado no local da lesão, sendo o total recebido de 70,4 Gy. Alguns indivíduos foram tratados diferentemente de acordo com o local da lesão. Pacientes com tumores em parótidas receberam a radiação em campos incidentes somente no lado da lesão, formando um ângulo de 40-50° entre si, divididos em 35 frações de 2 Gy/dia, totalizando 70 Gy.

Figura 4 – Fluxograma de pacientes durante o estudo

* Três pacientes começaram a quimioterapia neste momento e foram excluídos.

Fonte: próprio autor

Pacientes com tumores em região de laringe receberam irradiação em dois campos paralelos e opostos, com angulação entre si de 180°, em uma dose de 2 Gy/dia em 30 frações, totalizando 60 Gy.

Tabela 1. Características dos pacientes conforme grupo de irradiação na cavidade oral

	grupo direto		grupo indireto		Valor de p****
Participantes (n)	29		27		
Local	Orofaringe (3), cavidade oral* (13), hipofaringe(1)**, nasofaringe (7), parótida (3);		Laringe *** (20), hipofaringe (2), metástase cervical (4), meduloblastoma (1);		
Idade (média, variação)	54,8 (20-76)		59,7 (29-80)		0,11
Sexo (m=masculino, f=feminino)	23 m, 4 f		25 m, 4 f		1,0
Dose de radiação no local primário(Gy)	69,2		64,3		0,003
Quimioterapia	58,6%		62,9%		0,78
Quimioterapia prévia	51,7%		44,4%		0,60
Quimioterapia concomitante	43,7%		57,1%		0,51
Tabagismo	79,3%		70,3%		0,54
Xerostomia	85,7%		60,8%		0,06
Classificação TNM	I	1	I	3	0,35
	II	9	II	8	
	III	8	III	10	
	IV	11	IV	5	
	na	0	na	1	

na= não se aplica

* Cavidade oral: base da língua, tonsilas, palato;

** Embora o tumor estivesse localizado em hipofaringe, o volume de planejamento do alvo envolveu a língua.

*** Laringe: supraglote, infraglote, glote;

**** Baseado no teste Exato de Fisher e teste T.

Fonte : próprio autor

4.3 Função Gustatória e xerostomia

A função gustatória foi avaliada através do teste gustatório global modificado⁶⁰, utilizando-se 4 sabores: salgado, doce, azedo e amargo. O sabor salgado foi obtido a partir de uma solução de NaCl 0,31M; o azedo através de Ác. Cítrico 0,015M; o doce a partir de 0,49M de sacarose; o amargo utilizando-se uma solução de 0,04M de cafeína. As soluções foram apresentadas na forma de spray oral. O examinador apresentou 16 sabores (4 de cada tipo) a partir de uma ordem randômica pré-determinada. Os pacientes foram convidados a realizar o teste, sem conhecimento do sabor de cada frasco. O sujeito da pesquisa era obrigado a escolher uma opção entre os 4 sabores. A pontuação no teste foi estabelecida pelo número total de acertos (0 a 16 pontos) e a função gustatória foi classificada de acordo com a pontuação obtida em normogeusia (13-16), hipogeusia leve (10-12), hipogeusia moderada (7-9), hipogeusia severa (4-6) e ageusia (<4).

A avaliação dos distúrbios qualitativos do paladar foi realizada por meio de um questionário. Todos os pacientes incluídos foram perguntados, em cada avaliação, sobre a ocorrência de alterações gustatórias na presença ou não de estímulo gustatório. Em caso afirmativo, o paciente foi convidado a descrever o evento ocorrido. Disgeusia foi definida como uma distorção na percepção do paladar e fantogeusia como uma percepção gustatória na ausência de estímulo externo¹⁸. A hipogeusia não foi considerada como um distúrbio qualitativo em nossa avaliação.

Todos os pacientes incluídos foram questionados sobre a ocorrência de distúrbios da salivação, tais como mucosa oral e língua secas, antes do início da radioterapia, 1, 3 e 6 meses após o término da radioterapia.

4.2 Análise Estatística

Após a verificação da normalidade pelo teste de Shapiro-Wilk, utilizou-se o teste T de Student para comparar idade e dose de radiação focada no tumor entre os dois grupos. Sexo, quimioterapia, tabagismo, xerostomia, alterações qualitativas do paladar e estadiamento foram comparados através do teste exato

de Fisher. A função gustatória global foi comparada entre os grupos utilizando-se o modelo misto com efeitos aleatórios e medidas repetidas, com os fatores de tempo da visita (pré, 1, 3 e 6 meses após radioterapia), radioterapia direta ou indireta na língua, e a interação entre visita com a língua sendo alvo ou não da radioterapia. O teste de Wilcoxon-Mann-Whitney foi usado para comparar o número de respostas corretas de cada um dos 4 sabores dentro do período de seguimento entre os grupos direto e indireto. A regressão linear múltipla foi utilizada para verificar os efeitos do sexo, idade, tabagismo, xerostomia, quimioterapia prévia ou concomitante na função gustatória pós radioterapia. Para o cálculo do tamanho da amostra, considerou-se um nível de significância de 5% e um poder de 90%. A média pré-radioterapia estabelecida foi um escore de 13 (normogeusia), enquanto a média pós radioterapia foi estipulada em 10. Sendo o desvio padrão igual a um score de 2, calculou-se a necessidade de inclusão de 11 pacientes em cada grupo.

5 RESULTADOS

5 RESULTADOS

Conforme visualizado na Figura 5, ambos os grupos apresentaram uma diminuição da média no teste gustatório global 1 mês após a radioterapia. O grupo direto apresentou uma redução de 5,4 pontos (IC 95% -7,5 a -3,4; $p < 0,001$) e o grupo indireto teve uma diminuição de 3,4 pontos (IC 95% -5,3 a -1,5; $p < 0,001$). A média gustatória dos pacientes de ambos os grupos retornou aos valores basais 6 meses após a radioterapia ($p=0,79$ – grupo direto; $p=0,32$ – grupo indireto).

Figura 5 – Média no teste gustatório antes e após a radioterapia entre os pacientes que receberam radiação direta ou indireta na cavidade oral.

Fonte: próprio autor

A incidência de distúrbios qualitativos do paladar entre os pacientes com câncer de cabeça e pescoço avaliados entre 1 a 6 meses após a radioterapia foi

de 13,6%. No grupo cujo campo de irradiação atingiu diretamente a cavidade oral, houve maior incidência de alterações qualitativas quando comparado ao grupo cujo campo de irradiação não englobava a língua no tempo analisado, embora não se tenha observado diferença estatística (19% versus 8,7%; $p=0,4$). As alterações qualitativas foram descritas como: fantogeusia caracterizada pela presença de um gosto azedo na boca (1 paciente); disgeusia, caracterizada por alterações na textura dos alimentos (1 paciente); água com gosto ruim (1 paciente), alimentos com sabor sempre salgado (1 paciente). Um paciente descreveu um sintoma atípico de parestesia em palato. Dois terços dos casos ocorreram até 1 mês após a radioterapia. Os casos remanescentes ocorreram após 3 meses.

Quanto aos tipos de sabores mais afetados, houve uma diminuição na capacidade de identificação do doce e amargo 1 mês após o término da radioterapia em ambos os grupos (figuras 6). A detecção do azedo mostrou-se diminuída 1 mês após o término da radioterapia no grupo direto ($p=0,02$). Alterações na identificação do azedo não foram observadas no grupo indireto.

Todos os pacientes do grupo direto receberam radiação diretamente nas glândulas salivares maiores. Um mês após a radioterapia, 87,5% dos pacientes do grupo direto referiram xerostomia contra 61,9% no grupo indireto ($p=0,09$). Já na terceira avaliação, 100% dos pacientes do grupo direto referiram xerostomia, mas já não apresentavam alteração na sua função gustatória.

O modelo de regressão linear múltipla não demonstrou que a idade, sexo, história de quimioterapia prévia ou concomitante, tabagismo ou xerostomia estivessem relacionados ao decréscimo mensurado da pontuação do teste do paladar ao término da radioterapia (Tabela 2). O escore do paladar entre os pacientes que apresentaram quimioterapia concomitante à radioterapia não foi estatisticamente diferente do escore dos pacientes tratados com radioterapia exclusiva nos grupos direto ($p=0,36$) e indireto ($p=0,41$).

A dose de radioterapia recebida no local da lesão diferiu significativamente entre os grupos avaliados no estudo (Tabela 1).

Figura 6 – Média dos 4 sabores no grupo direto e indireto. Após a radioterapia ocorreu uma diminuição significativa na habilidade de identificação do doce e amargo em ambos os grupos. O azedo mostrou-se alterado somente no grupo direto.

Fonte: próprio autor

Tabela 2. Análise multivariada de fatores associados com a diminuição da função gustatória 1 mês após o término da radioterapia (número de observações = 37; R squared=0,14).

	Efeito marginal (EM)*	IC 95%; valor de p
Idade	-0,03	-0,14 a 0,08; 0,58
Sexo (feminino, como referência)	-3,46	-7,50 a 0,58; 0,09
Tabagismo	-1,53	-5,02 a 1,95; 0,37
Quimioterapia previa	+0,28	-2,80 a 3,38; 0,85
Quimioterapia concomitante	-1,01	-4,06 a 2,04; 0,50
Xerostomia	+1,39	-1,75 a 4,53; 0,37
Constante (k)	10,64	

* Efeito marginal = mudança no teste gustatório associado com variáveis independentes.

Fonte: próprio autor

6 DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

Em concordância com estudos prévios, nós comprovamos os efeitos deletérios da radioterapia na função gustatória^{10,12,15,16}. Maes et al (2002) demonstraram que a radioterapia leva a perda parcial ou total do paladar de pacientes irradiados na cavidade oral em diferentes tempos após a radioterapia¹⁰. Fernando et al (1995) também observaram prejuízos no paladar após radioterapia aplicada na língua¹². Segundo Sandow, Hejrat-Yazdi e Heft (2006), a capacidade de detecção do paladar é prejudicada após a radioterapia em cavidade oral¹⁵.

Nós também demonstramos que a radioterapia pode prejudicar a função gustatória mesmo nos pacientes não irradiados na cavidade oral. Esse efeito ocorreu independentemente da idade, sexo, presença de quimioterapia prévia ou concomitante, tabagismo ou xerostomia. A radioterapia de intensidade modulada e as técnicas de irradiação inferiores a ela, devido a propriedades intrínsecas do feixe de prótons, geram pequenas doses de radiação que se espalham para tecidos próximos ao foco do tratamento, o que poderia justificar os nossos achados em pacientes não irradiados na cavidade oral⁶¹.

Fernando et al (1995) avaliaram 26 pacientes com cânceres de cabeça e pescoço em um estudo prospectivo¹². Esses autores demonstraram uma correlação positiva entre a perda do paladar e o volume da língua envolvido no campo de irradiação. No entanto, o estudo não envolveu pacientes não irradiados na cavidade oral.

Maes et al (2002) avaliaram 73 pacientes em um estudo transversal que incluiu desde pacientes não tratados até pacientes avaliados 12-24 meses após a radioterapia¹⁰. O estudo também encontrou prejuízo no paladar de pacientes avaliados após a radioterapia. Apesar disso, nesse estudo todos os pacientes tiveram a língua incluída no campo de tratamento.

Sandow, Hejrat-Yazdi e Heft (2006) seguiram 11 pacientes em um estudo prospectivo durante um ano¹⁵. Em todos os casos, o campo de tratamento incluiu, no mínimo, os dois terços posteriores da língua.

Yamashita et al (2006) avaliaram 51 pacientes com câncer de cabeça e pescoço¹⁶. Também nesse estudo, todos os pacientes avaliados receberam irradiação diretamente na língua, pois os indivíduos cujo campo de irradiação envolveu apenas uma parte da língua foram excluídos do estudo.

O período mais significativo de perda gustatória em nossa avaliação se deu um mês após a radioterapia, assim como ocorreu em outros estudos^{10,15,16,62}. A recuperação dos pacientes com câncer de cabeça pescoço irradiados ou não diretamente na cavidade oral parece ocorrer entre 3-6 meses após o tratamento de acordo com os nossos achados. Estudos prospectivos desenvolvidos por Sandow, Hejrat-Yazdi e Heft (2006) e Kamprad et al (2008), envolvendo radioterapia no paladar, encontraram um tempo de recuperação de acordo com as nossas observações^{15,62}. Maes et al (2002) e Mossman, Shatzman e Chencharick (1982), em estudos transversais, observaram queixas gustatórias mesmo 1 ano após a radioterapia^{10,25}.

Nós demonstramos que a capacidade de identificação do doce, amargo e azedo foram prejudicadas pela radioterapia. Essas mudanças foram mais pronunciadas em indivíduos irradiados diretamente na cavidade oral. Outros autores encontraram prejuízo na detecção das 4 modalidades do paladar após a radioterapia em cabeça e pescoço^{10,15,16,62}. A maioria dos estudos aponta que a capacidade de detecção do amargo está entre as mais afetadas^{10,15,16}. Segundo Sandow, Hejrat-Yazdi e Heft (2006), o doce seria o mais afetado após o amargo. Maes et al (2002) e Yamashita et al (2006) afirmam que o salgado é o mais prejudicado após o amargo^{10,16}. Os achados desses diferentes estudos nos levam a sugerir a existência de uma maior sensibilidade à radiação da subpopulação de células que detectam o amargo.

Há escassos relatos de distúrbios qualitativos da gustação após radioterapia em cabeça e pescoço^{17,18}. Não encontramos relatos dessas alterações em pacientes não irradiados na cavidade oral. O espalhamento de pequenas doses de irradiação pode ser a causa das queixas de disgeusia e fantogeusia em pacientes não irradiados diretamente na língua. A prevalência de distorções gustatórias no grupo irradiado na cavidade oral encontrada em nossa amostra foi de 19%, similar aos 15,2% estimados por McLaughlin (2013). Como esperado, nós encontramos uma maior prevalência dessas alterações em

pacientes irradiados diretamente na língua (19% grupo direto x 8,7% grupo indireto). Quanto às características dos distúrbios, estudos prévios reportaram a presença persistente de um gosto metálico ou amargo, sensação de formigamento e queimação na língua^{17,18}. McLaughlin (2013) observou que pacientes que experimentam distúrbios qualitativos apresentam maior perda de peso quando comparados com os indivíduos que não apresentaram essas alterações¹⁷.

A opinião de que a xerostomia seja a causa direta da diminuição da função gustatória em pacientes que tiveram as glândulas salivares maiores prejudicadas pela radiação (100% dos casos de irradiação direta da cavidade oral) não recebe forte suporte dos nossos achados. Apesar de conhecer que as queixas de xerostomia são de difícil resolução^{60,63}, nós observamos que a função gustatória dos nossos pacientes retornou aos níveis basais em torno de 3 meses após a radioterapia, mesmo com todos os pacientes do grupo direto reportando xerostomia. Fernando et al (1995) avaliaram a função gustatória em pacientes com maior ou menor comprometimento das glândulas salivares após a irradiação. Esses autores não encontraram correlação entre o volume da glândula parótida envolvido no campo de irradiação e a perda gustatória¹². De acordo com os achados de Nguyen, Reyland e Barlow (2012)²⁰, nós acreditamos que o principal mecanismo implicado na perda gustatória após a radioterapia em cabeça e pescoço seja a diminuição da reposição celular nos botões gustatórios.

A dose de radioterapia no sítio da lesão primária diferiu significativamente entre os grupos direto e indireto. Tal fato não interfere nos resultados uma vez que não reflete a dose de radiação que atingiu a língua. Considerando que a cavidade oral está fora do alvo terapêutico no grupo indireto, espera-se que uma pequena dose de radiação tenha atingido a língua. Todavia, a técnica de radioterapia utilizada no tratamento dos pacientes deste estudo não permitiu a mensuração da dose de radiação que atingiu a cavidade oral no grupo indireto.

É importante destacar algumas potenciais limitações deste estudo. Primeiro, uma vez que muito do paladar é realmente devido ao olfato (via moléculas que atingem o epitélio olfatório através da nasofaringe durante a deglutição)⁶⁴, um número das queixas gustatórias dos nossos pacientes podem refletir, na verdade, efeitos da radiação no sistema olfatório. Segundo, para

aumentar a aderência dos pacientes ao protocolo de estudo, nós optamos pela aplicação de uma versão breve do teste gustatório global, focando apenas na habilidade de identificação das quatro modalidades básicas do paladar. Portanto, nós não avaliamos o limiar de detecção para cada sensação gustatória, que poderia ser mais sensível na detecção de alterações do paladar. Além disso, nós não avaliamos a detecção do umami. Terceiro, apesar do teste gustatório global avaliar a percepção global do paladar de cada indivíduo, ele pode subestimar o prejuízo provocado pela radiação em regiões específicas da língua. Finalmente, devido à gravidade da doença e à morbidade do tratamento, muitos pacientes não completaram o estudo devido a morte, desistência do tratamento radioterápico ou indisposição para repetir os testes.

7 CONCLUSÃO

7 CONCLUSÃO

Nosso estudo indica que pacientes submetidos à radioterapia em cabeça e pescoço sofrem uma perda acentuada do paladar 1 mês após a radioterapia. O prejuízo na gustação não ocorre apenas quando a língua é diretamente irradiada, mas também quando o campo de irradiação não está focado na cavidade oral. Alguns pacientes apresentam distúrbios qualitativos da gustação, independentemente de terem sido irradiados direta ou indiretamente na cavidade oral. As células responsáveis pela detecção dos sabores amargo, doce e azedo foram mais afetadas pela radioterapia. A diminuição do fluxo salivar causado pela radioterapia não parece ser a base das mudanças gustatórias ocorridas após a irradiação.

ANEXOS

ANEXOS

Critérios para inclusão no estudo – Todas as questões devem ser respondidas, mas não poderá participar do estudo se alguma resposta obtida estiver em destaque.

1.	O paciente possui algum distúrbio do paladar?	SIM	NÃO	NS/NR
2.	O paciente é capaz de sentir o gosto das coisas?	SIM	NÃO	NS/NR
3.	Sofria de alguma destas doenças?	SIM	NÃO	NS/NR
	a) Parkinson	SIM	NÃO	NS/NR
	b) Alzheimer	SIM	NÃO	NS/NR
	c) Esclerose Múltipla	SIM	NÃO	NS/NR
	d) Epilepsia	SIM	NÃO	NS/NR
	e) Esquizofrenia	SIM	NÃO	NS/NR
4.	Tomava algum remédio para doença psiquiátrica? Exceto depressão.	SIM	NÃO	NS/NR
5.	Já realizou quimioterapia para outros tipos de câncer?	SIM	NÃO	NS/NR
6.	Já realizou radioterapia em cabeça ou pescoço?	SIM	NÃO	NS/NR
7.	Já fez cirurgia na língua?	SIM	NÃO	NS/NR
8.	Faz uso de sonda nasogástrica ou de gastrostomia?	SIM	NÃO	NS/NR
OBSERVAÇÕES:				

1ª ENTREVISTA							
ENTREVISTADOR:			DATA: ____/____/____				
IDENTIFICAÇÃO							
Nome: _____							
Data de Nascimento: ____/____/____			Idade: ____ anos				
Sexo: 1 - Masculino 2 – Feminino							
Endereço atual: Rua/Av/Al: _____ Nº _____ Bairro: _____ Região: _____							
Telefone para contato: Fixo: (____) _____ - _____ Celular: (____) _____ - _____							
1	Grupo étnico:		1. branco	2. negro	3. pardo	4. amarelo 4. amarelo 5. índio	9. NS/NR
2	Ocupação: _____						
DADOS SOBRE O TUMOR							
3	Tipo histológico:		Localização:		Estadio(TNM):		
4	Protocolo: () Radioterapia com QT concomitante () RT exclusiva						
5	Data início RT:		Data início QT:				
PLANEJAMENTO RADIOTERÁPICO							
6	Dose total:		Dose máxima:		Dose média:		Dose mínima:
	Técnica radioterápica: Técnica radioterápica:		Número de sessões:		Gy/dia:		
	() Cobalto () AL linear						
Quimioterapia: () sim () não			Quimioterápicos concomitantes:				
DADOS CLÍNICOS							
7	Antecedentes patológicos:						
8	Tabagismo:	(0) Não	(1) Sim	(9) NS/NR	Carga:		
9	Ex-tabagista	(0) Não	(1) Sim	(9) NS/NR	Carga:		
ANAMNESE							
10	Houve relato de algum gosto na ausência de qualquer estímulo, ou seja, sem ter ingerido nenhum alimento ou bebida? Se sim, descreva.						
	R: _____						
11	Houve relato de que as coisas têm gostos diferentes do que o paciente estava habituado? Explique.						
	R: _____						
12	O paciente relatou sentir a boca ou a língua secas o tempo todo?			(0) Não	(1) Sim		

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

1. Baharvand M, ShoalehSaadi N, Barakian R, Moghaddam EJ. Taste alteration and impact on quality of life after head and neck radiotherapy. **J Oral Pathol Med.** 2013;42(1):106-12. doi:10.1111/j.1600-0714.2012.01200.x
2. Liu Y, Huang Z, Vaidya A, Li J, Curhan GC, Wu S, Gao X. A longitudinal study of altered taste and smell perception and change in blood pressure. **Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases.** 2018:877-83. doi:10.1016/j.numecd.2018.05.002
3. Cohen LP, Hummel SL, Maurer MS, López-Pintado S, Wessler JD. Salt Taste Recognition in a Heart Failure Cohort. **J Card Fail.** 2017;23(7):538-44. doi:10.1016/j.cardfail.2017.05.001
4. Deems DA, Doty RL, Settle RG, Moore-Gillon V, Shaman P, Mester AF, Kimmelman CP, Brightman VJ, Snow JB Jr. A Study of 750 Patients From the University of Pennsylvania Smell and Taste Center. **Arch Otolaryngol Head and Neck Surg.** 1991;117:519-28. doi:10.1001/archotol.1991.01870170065015
5. Gregorio LL, Caparroz F, Nunes LM, Neves LR, Macoto EK. Olfaction disorders: retrospective study. **Braz J Otorhinolaryngol.** 2014;80(1):11-7. doi:10.5935/1808-8694.20140005
6. Schiffman SS. Influence of medications on taste and smell. **World J Otorhinolaryngol Neck Surg.** 2018:1-8. doi:10.1016/j.wjorl.2018.02.005
7. Naik BS, Shetty N, Maben EV. Drug-induced taste disorders. **Eur J Intern Med.** 2010;21(3):240-3. doi:10.1016/j.ejim.2010.01.017
8. Ruo Redda MG, Allis S. Radiotherapy-induced taste impairment. **Cancer**

Treatment Reviews. 2006;32:541-7. doi:10.1016/j.ctrv.2006.06.003

9. Hölscher T, Seibt A, Appold S, Dörr W, Herrmann T, Hüttenbrink KB, Hummel T. Effects of radiotherapy on olfactory function. **Radiother Oncol.** 2005;77(2):157-63. doi:10.1016/j.radonc.2005.09.015
10. Maes A, Huygh I, Weltens C, Vandeveld G, Delaere P, Evers G, Van den Bogaert W. De Gustibus: time scale of loss and recovery of tastes caused by radiotherapy. **Radiother Oncol.** 2002;63(2):195-201. doi:S0167814002000257 [pii]
11. Silva AIV, Galante C, Manzi FV. Efeito da radiação ionizante sobre o paladar em pacientes submetidos a radioterapia para a região da cabeça e pescoço. **Radiol Bras.** 2011;44(5):297–300. doi:10.1590/S0100-39842011000500007.
12. Fernando IN, Patel T, Billingham L, Hammond C, Hallmark S, Glaholm J, Henk JM. The effect of head and neck irradiation on taste dysfunction: a prospective study. **Clinical Oncology.** 1995;7:173-8. doi:10.1016/s0936-6555(05)80511-4.
13. Mossman KL, Henkin RI. Radiation-induced changes in taste acuity in cancer patients. **Int J Radiat Oncol Biol Phys.** 1978;4(7-8):663-70. doi:10.1016/0360-3016(78)90190-6
14. Mirza N, Machtay M, Devine PA, Troxel A, Abboud SK, Doty RL. Gustatory Impairment in Patients Undergoing Head and Neck Irradiation. **Laryngoscope.** 2008;1:24-31. doi:10.1097/MLG.0b013e318155a276
15. Sandow PL, Hejrat-Yazdi M, Heft MW. Taste Loss and Recovery Following Radiation Therapy. **J Dent Res.** 2006;85(7):608-11. doi:10.1177/154405910608500705
16. Yamashita H, Nakagawa K, Tago M, Nakamura N, Shiraishi K, Eda M, Nakata

- H, Nagamatsu N, Yokoyama R, Onimura M, Ohtomo K. Taste dysfunction in patients receiving radiotherapy. **Head Neck**. 2006;28(6):508-16. doi:10.1002/hed.20347
17. McLaughlin L. Taste Dysfunction in Head and Neck Cancer Survivors. **Oncol Nurs Forum**. 2013;40(1):E4-13. doi:10.1188/13.ONF.E4-E13
 18. Ijpma I, Timmermans ER, Renken RJ, Ter Horst GJ, Reyners AK. Metallic Taste in Cancer Patients Treated with Systemic Therapy: A Questionnaire-based Study. **Nutr Cancer**. 2017;69(1):140-5. doi:10.1080/01635581.2017.1250922
 19. Conger AD, Wells MA. Radiation and Aging Effect on Taste Structure and Function. **Radiation Research**. 1969;37(1):31-49. doi:10.2307/3572749
 20. Nguyen HM, Reyland ME, Barlow LA. Mechanisms of taste bud cell loss after head and neck irradiation. **J Neurosci**. 2012;32(10):3474-84. doi:10.1523/JNEUROSCI.4167-11.2012
 21. Nelson GM. Biology of Taste Buds and the Clinical Problem of Taste Loss. **New Anat**. 1998; 253:70-8. doi:10.1002/(SICI)1097-0185(199806)253:3<70::AID-AR3>3.0.CO;2-I
 22. Porter SR, Fedele S, Habbab KM. Taste dysfunction in head and neck malignancy. **Oral Oncol**. 2010;46(6):457-9. doi:10.1016/j.oraloncology.2010.03.011
 23. Strojan P, Hutcheson KA, Eisbruch A, Beitler JJ, Langendijk JA, Lee AWM, Corry J, Mendenhall WM, Smee R, Rinaldo A, Ferlito A. Treatment of late sequelae after radiotherapy for head and neck cancer. **Cancer Treat Rev**. 2017;59:79-92 doi:10.1016/j.ctrv.2017.07.003
 24. Yamashita H, Nakagawa K, Nakamura N, Abe K, Asakage T, Ohmoto M, Okada

- S, Matsumoto I, Hosoi Y, Sasano N, Yamakawa S, Ohtomo K. Relation between acute and late irradiation impairment of four basic tastes and irradiated tongue volume in patients with head-and-neck cancer. **Int J Radiat Oncol.** 2006;66(5):1422-9. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.08.037
25. Mossman K, Shatzman A, Chencharick J. Long-term effects of radiotherapy on taste and salivary function in man. **Int J Radiat Oncol Biol Phys.** 1982;8(6):991-7. doi:10.1016/0360-3016(82)90166-3
 26. Schwartz LK, Weiffenbach JM, Valdez IH, Fox PC. Taste intensity performance in patients irradiated to the head and neck. **Physiol Behav.** 1993;53(4):671-7. doi:10.1016/0031-9384(93)90172-C
 27. Breslin PAS, Spector AC. Mammalian taste perception. **Current Biology.** 2008;18(4):148-55. doi:10.1016/j.cub.2007.12.017
 28. Scott K. Taste Recognition: Food for Thought. **Neuron.** 2005;48:455-64. doi:10.1016/j.neuron.2005.10.015
 29. Sbarbati A, Osculati F. The taste cell-related diffuse chemosensory system. **Progress in neurobiology.** 2005;75:295-307. doi:10.1016/j.pneurobio.2005.03.001
 30. Hadley K, Orlandi RR, Fong KJ. Basic anatomy and physiology of olfaction and taste. **Otolaryngol Clin N Am.** 2004;37:1115-26. doi:10.1016/j.otc.2004.06.009
 31. Kapsimali M, Barlow LA. Developing a sense of taste. **Semin Cell Dev Biol.** 2013;24(3):200-9. doi:10.1016/j.semdb.2012.11.002
 32. Matsumoto I, Ohmoto M, Abe K. Functional diversification of taste cells in vertebrates. **Semin Cell Dev Biol.** 2013;24(3):210-4. doi:10.1016/j.semdb.2012.10.004

33. Behrens M, Meyerhof W. Gustatory and extragustatory functions of mammalian taste receptors. **Physiol Behav.** 2011;105(1):4-13.
doi:10.1016/j.physbeh.2011.02.010
34. Liman ER, Zhang YV, Montell C. Review Peripheral Coding of Taste. **Neuron.** 2014;81:984-1000. doi:10.1016/j.neuron.2014.02.022
35. Kovacic P, Somanathan R. Mechanism of taste; electrochemistry, receptors and signal transduction. **Journal of Eletrostatics.** 2012;70(1):7-14.
doi:10.1016/j.elstat.2011.09.004
36. Roper SD. Parallel processing in mammalian taste buds? **Physiol Behav.** 2009;97(5):604-8. doi:10.1016/j.physbeh.2009.04.003
37. Just T, Pau HW, Bombor I, Guthoff RF, Fietkau R, Hummel T. Confocal microscopy of the peripheral gustatory system: comparison between healthy subjects and patients suffering from taste disorders during radiochemotherapy. **Laryngoscope.** 2005;115(12):2178-82.
doi:10.1097/01.MLG.0000181502.07160.86
38. Jewkes BC, Barlow LA, Delay ER. Effect of Radiation on Sucrose Detection Thresholds of Mice. **Chemical Senses.** 2017;43(1):53-8.
doi:10.1093/chemse/bjx066
39. Jin S, Lu Q, Jin S, Zhang L, Cui H, Li H. Relationship between subjective taste alteration and weight loss in head and neck cancer patients treated with radiotherapy : A longitudinal study. **Eur J Oncol Nurs.** 2018;37:43-50.
doi:10.1016/j.ejon.2018.10.003
40. Sapir E, Tao Y, Feng F, Samuels S, El Naqa I, Murdoch-Kinch CA, Feng M, Schipper M, Eisbruch A. Predictors of dysgeusia in patients with oropharyngeal

- cancer treated with chemo-IMRT. **Int J Radiat Oncol**. 2016;96(2):354-61.
doi:10.1016/j.ijrobp.2016.05.011
41. Negi P, Kingsley PA, Thomas M, Sachdeva J, Srivastava H, Kalra B. Pattern of Gustatory Impairment and its Recovery after Head and Neck Irradiation. **Iranian Journal of Otorhinolaryngology**. 2017;92(9):319-25. PMCID:PMC5785111
 42. Vries YC, Winkels RM, Van den Berg MMGA, Graaf C, Kelfkens CS, J. Kruif TCM, Göker E, Grosfeld S, Sommeijer DW, Van Laarhoven HWM, Kampman E, Boesveldt S. Altered food preferences and chemosensory perception during chemotherapy in breast cancer patients : A longitudinal comparison with healthy controls. **Food Qual Prefer**. 2018;63(8):135-43.
doi:10.1016/j.foodqual.2017.09.003
 43. Iijima Y, Yamadaa M, Endo M, Sano M, Hino S, Kaneko T, Horie N. Dysgeusia in patients with cancer undergoing chemotherapy. **J Oral Maxillofac Surgery, Med Pathol**. 2019;31(3):214-7. doi:10.1016/j.ajoms.2019.01.006
 44. Ijpma I, Renken RJ, Gietema JA, Slart RHJA, Mensink MGJ, Lefrandt JD, Ter Horst GJ, Reyners AKL. Changes in taste and smell function, dietary intake, food preference, and body composition in testicular cancer patients treated with cisplatin-based chemotherapy. **Clin Nutr**. 2017;36(6):1642-8.
doi:10.1016/j.clnu.2016.10.013
 45. Nishijima S, Yanase T, Tsuneki I, Tamura M, Kurabayashi T. Gynecologic Oncology Examination of the taste disorder associated with gynecological cancer chemotherapy. **Gynecol Oncol**. 2013;131(3):674-8.
doi:10.1016/j.ygyno.2013.09.015
 46. Sicchieri JMF, Peria FM, Sartorelli DS, Diez-Garcia RW. Recognition of taste in patients during antineoplastic therapy with platinum drugs. **Nutrition**. 2019;67-8.

doi:10.1016/j.nut.2019.06.001

47. Kannan P, Mukherji A, Saravanan K, Reddy KS, Vivekanandam S, Shamsudheen C, Santhosh V. Change in quality of life in oropharyngeal, laryngeal and hypopharyngeal cancer patients treated with volumetric modulated arc based concomitant boost radiotherapy. **The Gulf Journal of Oncology**. 2016; 21:36-45. PMID:27250886
48. Melo Filho MR, Rocha BA, Pires MB, Fonseca ES, Freitas EM, Martelli Junior H, Santos FB. Quality of life of patients with head and neck cancer. **Braz J Otorhinolaryngol**. 2013;79(1):82-8. doi:10.5935/1808-8694.20130014
49. Olsson C, Ottosson S. The experience of food, eating and meals following radiotherapy for head and neck cancer: a qualitative study. **Journal of Clinical Nursing**. 2013:1034-43. doi:10.1111/jocn.12151
50. Landis BN, Welge-Luessen A, Brämerson A, Bende M, Mueller CA, Nordin S, Hummel T. "Taste Strips" – A rapid, lateralized, gustatory bedside identification test based on impregnated filter papers. **J Neuron**. 2009:242-8. doi:10.1007/s00415-009-0088-y
51. Fjaeldstad A, Niklassen AS, Fernandes HM. Re-Test Reliability of Gustatory Testing and Introduction of the Sensitive Taste-Drop-Test. **Chemical Senses**. 2018;43(March):341-6. doi:10.1093/chemse/bjy019
52. Smutzer G, Lam S, Hastings L, Desai H, Abarintos RA, Sobel M, Sayed N. A test for measure gustatory function. **Laryngoscope**. 2008;118(8):1411-6. doi:10.1097/MLG.0b013e31817709a0.A
53. Walliczek-dworschak U, Hummel T. The Human Sense of Olfaction. **Facial Plast Surg**. 2017;33(4):396-404. doi:10.1055/s-0037-1603828

54. Ahne G, Erras A, Hummel T, Kobal G. Assessment of Gustatory Function by Means of Tasting Tablets. **Laryngoscope**. 2000;110:1396-401.
doi:10.1097/00005537-200008000-00033
55. Stillman JA, Morton RP, Hay KD, Ahmad Z, Goldsmith D. Electrogustometry: strengths, weaknesses, and clinical evidence of stimulus boundaries. **Clinical Otolaryngol**. 2003;28:406-10. doi:10.1046/j.1365-2273.2003.00729.x
56. Berling K, Knutsson J, Rosenblad A, von Unge M. Evaluation of electrogustometry and the filter paper disc method for taste assessment. **Acta Otolaryngologica**. 2011;131(5):488-93. doi:10.3109/00016489.2010.535850
57. Pavlidis P, Gouveris H, Gorgulla H, Hast HJ, Maurer J. Electrogustometry and Contact Endoscopy Findings in Patients With Head and Neck Malignancies Treated With Chemotherapy, Radiotherapy or Radiochemotherapy. **Chemical Senses**. 2015;40:165-71. doi:10.1093/chemse/bju060
58. Ellegard EK, Hay KD, Morton RP. Is electrogustometry useful for screening abnormalities of taste? **The Journal of Laryngology & Otology**. 2007;121:1161-4. doi:10.1017/S0022215107000862
59. Ijpma I, Renken RJ, Gietema JA, Slart RH, Mensink MG, Lefrandt JD, Ter Horst GJ, Reyners AK. Taste and smell function in testicular cancer survivors treated with cisplatin-based chemotherapy in relation to dietary intake, food preference, and body composition. **Appetite**. 2016;105:392-9.
doi:10.1016/j.appet.2016.06.010
60. Soter A, Kim J, Jackman A, Tourbier I, Kaul A, Doty RL. Accuracy of self-report in detecting taste dysfunction. **Laryngoscope**. 2008;118(4):611-7.
doi:10.1097/MLG.0b013e318161e53a

61. Leeman JE, Romesser PB, Zhou Y, McBride S, Riaz N, Sherman E, Cohen MA, Cahlon O, Lee N. Proton therapy for head and neck cancer: expanding the therapeutic window. **Lancet Oncol.** 2017;18(5):e254-65. doi:10.1016/S1470-2045(17)30179-1

62. Kamprad F, Ranft D, Weber A, Hildebrandt G. Functional changes of the gustatory organ caused by local radiation exposure during radiotherapy of the head-and-neck region. **Strahlentherapie und Onkol.** 2008;184(3):157-62. doi:10.1007/s00066-008-1780-z

63. Chencharick J, Mossman K. Nutritional consequences of the radiotherapy of head and neck. **Cancer.** 1983;51(5):811-5. doi:10.1002/1097-0142(19830301)51:5<811::aid-cnrcr2820510511>3.0.co;2-m

64. Burdach KJ, Doty RL. The Effects of Mouth Movements, Swallowing, and Spitting on Retronasal Odor Perception. **Physiology & Behavior.** 1987;41(4):353-6. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(87\)90400-8](https://doi.org/10.1016/0031-9384(87)90400-8)

APÊNDICE

APÊNDICE 1

USP - FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO - FMUSP

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: DISTÚRBIOS OLFATÓRIOS QUANTITATIVOS E QUALITATIVOS APÓS RADIOTERAPIA EM CABEÇA E PESCOÇO

Pesquisador: Fabio de Rezende Pinna

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 14300519.4.0000.0065

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.469.036

Apresentação do Projeto:

Alterações na função olfatória são comuns e estima-se que mais da metade da população acima de 65 anos sofre de algum grau de hiposmia. Recentemente, tem sido documentadas alterações olfatórias em pacientes com câncer de cabeça e pescoço que receberam altas doses de radiação no epitélio olfatório. O objetivo primário deste estudo é avaliar a presença de disfunções olfatórias e gustatórias quantitativas em pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos a quimioterapia.

Será realizado um estudo de coorte retrospectivo com dados coletados de pacientes com câncer de cabeça e pescoço provenientes do Hospital do Câncer de Londrina entre dezembro de 2013 e agosto de 2016. A inclusão no estudo será baseada nos seguintes critérios: pacientes com câncer de cabeça e pescoço que foram submetidos a tratamento radioterápico, sem queixas olfatórias ou gustatórias prévias e que tiveram a sua função olfatória e gustatória avaliadas por meio do Teste de Olfato da Universidade da Pensilvânia validado para o Brasil por Fornazieri e colaboradores (Fornazieri et al. 2013) e do Teste Gustatório Global, respectivamente.

Pacientes com tumor ou qualquer outra lesão obstrutiva dentro da cavidade nasal, que possuam história de trauma-cranioencefálico, doença de Parkinson, doença de Alzheimer, epilepsia, glossectomizados ou submetidos a quimioterapia ou radioterapia prévia para outros tipos de tumor serão excluídos do estudo. Os pacientes incluídos no estudo deverão ter a sua função olfatória e gustatória avaliada antes do início da

USP - FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO - FMUSP

Continuação do Parecer: 3.469.036

radioterapia, ao término, 3 e 6 meses após a conclusão do tratamento.

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo primário deste estudo é avaliar a presença de disfunções olfatórias e gustatórias quantitativas em pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos a quimioterapia.

Os objetivos secundários são estudar a influência da quimioterapia concomitante, do estadiamento e das comorbidades no tempo de recuperação da função olfatória e gustatória. Buscar-se-á pela primeira vez calcular a incidência de distúrbios qualitativos do olfato nesses pacientes.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O estudo consiste em aplicar questionários aos pacientes com câncer de cabeça e pescoço que foram submetidos a tratamento radioterápico. Os meios empregados para a realização deste estudo não apresentam riscos à saúde.

Os benefícios esperados são ampliar o conhecimento científico à respeito dos efeitos colaterais da radioterapia no olfato e no paladar, o que possibilitará melhor diagnóstico desse queixa, e despertará o interesse dos cientistas para melhor compreensão dos processos envolvidos, assim como fornecer melhor suporte aos pacientes com queixas olfatórias após tratamentos radioterápicos e melhorar a qualidade de vida desses pacientes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O estudo buscará, pela primeira vez, calcular a incidência de distúrbios qualitativos do olfato de pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos a quimioterapia. Trata-se de uma investigação relevante uma vez que a diminuição na sensibilidade do olfato afeta a nutrição, qualidade de vida e a segurança dos pacientes, pode repercutir negativamente em algumas profissões e alguns estudos têm associado as disfunções olfatórias com depressão.

Desenho do estudo adequado e com poder da amostra calculado também adequadamente.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O autor pede dispensa do TCLE porque os dados utilizados para realização dessa pesquisa serão coletados de prontuários de pacientes com câncer de cabeça e pescoço avaliados entre dezembro de 2013 e agosto de 2016. O Hospital do Câncer de Londrina, no seu termo de anuência, se compromete a permitir a inclusão apenas dos pacientes que assinaram o TCLE.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Trata-se de uma investigação relevante, com desenho do estudo adequado e poder da amostra calculado adequadamente.

Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36

Bairro: PACAEMBU

CEP: 01.246-903

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)3893-4401

E-mail: cep.fm@usp.br

USP - FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO - FMUSP

Continuação do Parecer: 3.469.036

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_DO_PROJETO_1301857.pdf	26/06/2019 09:48:48		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_olfato.docx	26/06/2019 09:48:06	Fabio de Rezende Pinna	Aceito
Outros	CarResposta0001.pdf	26/06/2019 09:47:36	Fabio de Rezende Pinna	Aceito
Outros	Questi_disturbios.docx	20/05/2019 09:19:47	Fabio de Rezende Pinna	Aceito
Outros	QuestiInclusao.docx	20/05/2019 09:19:24	Fabio de Rezende Pinna	Aceito
Outros	Entrevista_inicial.docx	20/05/2019 09:15:15	Fabio de Rezende Pinna	Aceito
Outros	Cadastro_Projeto0001.pdf	20/05/2019 09:12:05	Fabio de Rezende Pinna	Aceito
Outros	Anuencia0001.pdf	20/05/2019 09:11:14	Fabio de Rezende Pinna	Aceito
Cronograma	Cronograma.docx	20/05/2019 09:09:28	Fabio de Rezende Pinna	Aceito
Folha de Rosto	FolhaRosto0001.pdf	20/05/2019 09:09:11	Fabio de Rezende Pinna	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 25 de Julho de 2019

Assinado por:

Maria Aparecida Azevedo Koike Folgueira
(Coordenador(a))

Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36

Bairro: PACAEMBU

CEP: 01.246-903

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3893-4401

E-mail: cep.fm@usp.br

APÊNDICE 2

Hospital do
Câncer de
Londrina

DECLARAÇÃO

Ao

Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de São Paulo

Prezados (as),

O Instituto do Câncer de Londrina declara para os devidos fins, que é colaborador no Projeto de Pesquisa sob o tema **“Distúrbios olfatórios quantitativos e qualitativos após radioterapia em cabeça e pescoço”** que se encontra em fase de avaliação e aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.

Trata-se de um estudo de coorte prospectivo com dados de pacientes com câncer de cabeça e pescoço, coletados entre dezembro de 2013 a agosto de 2016 nesta Instituição.

Serão incluídos no estudo somente os pacientes que assinaram o TCLE assim como para paciente analfabetos, seu representante legal ou testemunha imparcial.

O Hospital do Câncer de Londrina cumpre a resolução 466/2012 e demais resoluções vigentes.

O estudo terá início somente após parecer favorável deste Comitê de Ética em Pesquisa.

Dr. Marcos Silveira/Lapa
Diretor Clínico - CRM/PR 17.971
Hospital do Câncer de Londrina

Dr. Marcos Silveira Lapa
Diretor Clínico

Londrina, 07 de março de 2019.

Elaine Cristina Baraldi Carmelo
Coordenadora

Elaine C. B. Carmelo
CRM-PR 28304-5
Secretaria Clínica Pesquisa Clínica e
Radioterapia Médica - Coordenadora