# MARIANA HENRIQUES FERREIRA GOMES Efeito da fotobiomodulação nas alterações do paladar em pacientes sob transplante de células hematopoiéticas: estudo clínico randomizado

São Paulo

2022

### MARIANA HENRIQUES FERREIRA GOMES

Efeito da fotobiomodulação nas alterações do paladar em pacientes sob transplante de células hematopoiéticas: estudo clínico randomizado

### Versão Corrigida

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

Área de concentração: Patologia Oral e Maxilofacial e Pacientes Especiais

Orientador: Profa. Dra. Luciana Corrêa

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

Ferreira, Mariana Henriques.

Efeito da fotobiomodulação nas alterações do paladar em pacientes sob transplante de células hematopoiéticas: estudo clínico randomizado / Mariana Henriques Ferreira; orientador Luciana Corrêa -- São Paulo, 2021.

112 p.: fig., tab.; 30 cm.

Tese (Doutorado) -- 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 células hematopoiéticas. 2. Distúrbios do paladar. 3. Fotobiomodulação. 4. Papilas linguais. I. Corrêa, Luciana. II. Título.

Fábio Jastwebski - Bibliotecário - CRB8/5280

Ferreira MH. Efeito da fotobiomodulação nas alterações do paladar em pacientes sob transplante de células hematopoiéticas: estudo clínico randomizado. Tese apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Aprovado em: 27 / 01 /2022

### Banca Examinadora

Prof(a). Dr(a) Marina Helena Cury Gallottini Instituição: FOUSP Julgamento: Aprovada

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

Instituição: Hospital Israelita Albert Einstein Julgamento: Aprovada

Prof(a). Dr(a). Luciane Azevedo

Instituição: Laboratório Especial de Laser em Odontologia (LELO) Julgamento:

Aprovada



### **AGRADECIMENTOS**

Agradeço à Deus por todas as bençãos derramadas à mim,

Agradeço imensamente a Professora Luciana Corrêa, orientadora, mentora e amiga pelos aprendizados, conversas e oportunidades,

À Fernanda de Paula Eduardo e Letícia Bezinelli, pela maravilhosa oportunidade de trabalho e de pesquisa. Sou muito grata e reconheço tudo o que fazem por mim diariamente,

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,

À CAPES pelo incentivo à nossa pesquisa,

Agradeço ao Petrus, por ser meu maior suporte e companheiro diário,

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,

Agradeço de coração às minhas amigas e parceiras de trabalho, Roberta, Danielle, Marcella, Fabíola, Gabriela, Amanda, Lívia e Gabriele. Obrigada por não me deixarem sozinha em nenhum momento,

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.

### **RESUMO**

Ferreira MH. Efeito da fotobiomodulação nas alterações do paladar em pacientes sob transplante de células hematopoiéticas: estudo clínico randomizado [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2021. Versão Corrigida.

As alterações do paladar são um dos efeitos colaterais mais comuns observados imediatamente após o transplante de células hematopoiéticas (TCH). A fotobiomodulação (FBM), quando executada com dosimetria apropriada, pode modificar a circulação sanguínea, a transmissão nervosa e as células da mucosa oral, favorecendo redução da inflamação, estimulação de nervos periféricos e ativação celular. O objetivo primário deste trabalho foi verificar o efeito da FBM sobre a acuidade do paladar em pacientes sob TCH; os objetivos secundários foram verificar se a FBM acarreta alterações no aspecto clínico das papilas linguais e se modifica a percepção do paciente quanto ao paladar em geral. Foram selecionados 85 pacientes sob TCH, os quais foram randomicamente divididos em: Grupo Placebo (n=43) pacientes sem FBM, expostos ao equipamento laser, porém com o mesmo desligado; Grupo Intervenção (n=42) – pacientes expostos a FBM. A intervenção consistiu em FBM (laser InGaAIP, 660 nm, 0.09 cm<sup>2</sup> de área do spot, irradiação por ponto, 8s por ponto, 100 mW, 1.1W/cm<sup>2</sup>, 8.8J/cm<sup>2</sup> por ponto) realizada em borda lateral, base e ápice da língua (4 pontos em cada região) durante todos os dias do TCH, desde o início do condicionamento até a enxertia neutrofílica. Foi realizado teste de acuidade do paladar envolvendo os sabores doce, salgado, azedo e amargo, cada qual com duas soluções, uma menos e outra mais concentrada. Após o paciente experimentar cada solução, foi registrado o sabor e sua intensidade reportados pelo paciente. Na mesma sessão, foi feito exame clínico da mucosa do dorso da língua, observando-se se havia despapilação ou sinal de inflamação nas papilas linguais, bem como foi perguntado a ele como estava a sensação do paladar em geral. Esses testes foram feitos um antes da FBM (no período do condicionamento – T0) e dois após o início da intervenção (um executado no paciente em neutropenia – T1 e outro após a enxertia neutrofílica – T2). Em geral, independentemente da intensidade do sabor, observouse que a intervenção acarretou maior frequência de acertos e menor risco de percepção errônea das soluções amargas, ácidas e salgadas, mas não da solução doce, tanto em T1 quanto em T2. Considerando a intensidade do sabor, em T1, a intervenção provocou redução significativa de ageusia dos sabores doce, amargo e salgado em baixas concentrações, de hipogeusia do amargo em altas concentrações e de disgeusia do azedo em baixas concentrações. Em T2, houve redução significativa da ageusia dos sabores amargo, azedo e salgado em baixas concentrações, de hipogeusia desses mesmos sabores em altas concentrações e de disgeusia do salgado em baixa e alta concentração. No grupo Intervenção, a frequência de hiperemia foi significativamente menor em T2 comparativamente a T1 (p=0.026), porém não houve diferenças em relação ao Placebo. A frequência de despapilação foi significativamente menor no grupo Intervenção comparativamente ao Placebo, tanto em T1 (p=0.001) quanto em T2 (p=0.007). Concluiu-se que a FBM reduziu a frequência de ageusia, hipogeusia e disgeusia nos períodos imediatos após a infusão celular, bem como reduziu a despapilação e melhorou a sensação do paladar em geral nos pacientes sob TCH.

Palavras-chave: Transplante de células hematopoiéticas. Alterações do paladar. Fotobiomodulação, Papilas linguais.

### **ABSTRACT**

Ferreira MH. Photobiomodulation effect on taste changes in patients undergoing hematopoietic cell transplantation: a randomized clinical trial [thesis]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2021. Versão Corrigida

Taste alteration is one of the most common side effects detected immediately after the Hematopoietic Cell transplantation (HCT). When Photobiomodulation (PBM) is administered with proper dosage, it can modify blood circulation, neural transmission, and oral mucosa cells, promoting reduction of inflammation, stimulation of peripheral nerves, and cellular activation. The primary goal of this research was to verify the effects of PBM upon the perception of taste in patients under HCT. The secondary goals had the intent to verify whether PBM indeed result in alteration in the clinical appearance of the lingual papillae, and whether the patient's perception changes regarding the taste itself. For this research 85 patients under HCT were randomly selected and divided into: Placebo Group (n=43) – patients without PBM, exposed to laser equipment, however with the device turned off. Intervention Group (n=42) patients exposed to PBM. The intervention was established in PBM (laser InGaAIP, 660 nm, spot area of 0,09 cm<sup>2</sup>, irradiation per spot, 8s each spot, 100mW, 1,1 W/cm<sup>2</sup>, 8,8J/cm<sup>2</sup> per spot) executed at the lateral surroundings, body and apex of the tongue (4 spots in each area) during every day of HCT, from the start of conditioning until the graft neutrophilia. A test for the perception of tastes was performed involving sweet, salty, sour, and bitter tastes, each with two solutions, one less and one more concentrated. After the patient try each of the solutions, the taste and its intensity were reported. At the same session, a clinical exam of the dorsum of the tongue was made, watching closely if there was depapillation or any sign of inflammation of the lingual papillae, as well as asking how the taste sensation felt in general. These tests were made before the PBM (at the conditioning period – T0), and also two days after the intervention start (one performed in the patient with Neutropenia – T1, and another after the graft neutrophilic – T2). In general, regardless of the intensity of the taste, it was observed that the intervention led to a higher frequency of assertiveness and a lower risk of misperception of the bitter, sour and salty solutions, but not of the sweet solution, both at T1 as well as T2. Considering the taste intensity, in T1 the intervention resulted in a significative mitigation of Ageusia of sweet, bitter and salty tastes when concentration is low, of Hypogeusia of bitter taste when concentration is high and Dysgeusia of sour when concentration is low. About T2, there was significative mitigation of Ageusia of bitter, sour and salty tastes when concentration is low, and Hypogeusia of those same tastes when concentration is high, also Dysgeusia of salty taste when concentration is high or low. In the Intervention group, the frequency of Hyperemia was significative lower at T2 than T1 (p=0,026), however there was no variations regarding the Placebo. The depapillation was significative lower than the Intervention group in comparison with the Placebo, as much as T1 (p=0,001) than T2 (p=0,007). In conclusion, the PBM mitigated the frequency of Ageusia, Hypogeusia and Dysgeusia related to the immediate period after the cellular infusion, as well as mitigated the depapillation and, in general, improved the sense of taste in patients under HCT.

Keywords: Hematopoietic Cell transplantation. Taste alteration. Photobiomodulation. Lingual Papillae.

### **LISTA DE FIGURAS**

Figura 5.1 -	Fluxograma dos pacientes de transplante de células hematopoiéticas elegíveis, selecionados para a pesquisa e randomizados nos grupos Placebo e Intervenção. A intervenção consistiu na aplicação de laserterapia no dorso da língua. T0 – durante o condicionamento; T1 – durante a neutropenia; T2 – após a enxertia neutrofílica59
Figura 5.2 -	Frequência de alterações ou não de interpretação dos sabores durante o condicionamento (T0), durante a neutropenia (T1) e após a enxertia neutrofílica (T2), reportado por pacientes submetidos a transplante de células hematopoiéticas. A intervenção consistiu em fotobiomodulação no dorso na língua. Alteração da percepção foi considerada quando o paciente não conseguiu perceber a intensidade e/ou o tipo de sabor corretos de soluções contendo altas e baixas concentrações de flavorizantes para o sabor doce, amargo, azedo e salgado63
Figura 5.3 -	Frequência (em valores absolutos e porcentagem de pacientes segundo à normogeusia e às alterações do paladar em relação aos sabores doce (A), amargo (B), azedo (C) e salgado (D), detectados durante o condicionamento do transplante de células hematopoiéticas (T0), para os grupos Placebo (n=41) e Intervenção (n=42). A intervenção consistiu na aplicação de laserterapia no dorso da língua. Esses flavorizantes foram ofertados aos pacientes em baixas e altas concentrações. Os valores no interior das barras representam as frequências em porcentagem
Figura 5.4 -	Frequência de pacientes segundo à normogeusia e às alterações do paladar em relação aos sabores doce (A), amargo (B), azedo (C) e salgado (D), detectados durante a neutropenia após o transplante de células hematopoiéticas (T1), para os grupos Placebo (n=32) e Intervenção (n=38). A intervenção consistiu na aplicação de laserterapia no dorso da língua. Esses flavorizantes foram ofertados aos pacientes em baixas e altas concentrações. Os valores no interior das barras representam as frequências em porcentagem. Os valores de p foram

Figura 5.5 -	Frequência de pacientes segundo à normogeusia e às alterações do paladar em relação aos sabores doce (A), amargo (B), azedo (C) e salgado (D), detectados após a enxertia neutrofílica (T2), para os grupos Sem Intervenção (n=37) e Com Intervenção (n=40). A intervenção consistiu na aplicação de laserterapia no dorso da língua. Esses flavorizantes foram ofertados aos pacientes em baixas e altas concentrações. Os valores no interior das barras representam as frequências em porcentagem. Os valores de p foram obtidos a partir do teste Exato de Fisher ou teste do qui-quadrado com correção de Bonferroni
Figura 5.6 -	Frequência de hiperemia nas papilas linguais nos pacientes do grupo Placebo e Intervenção durante o condicionamento (T0), durante a neutropenia (T1) e após a pega da medula (T2). Valor de p pelo teste Exato de Fisher
Figura 5.7 -	Imagem clínica representativa das papilas linguais exibindo hiperemia durante a neutropenia e redução desse sinal após a enxertia neutrofílica no grupo Intervenção
Figura 5.8 -	Frequência de hiperemia nas papilas linguais nos pacientes do grupo Placebo e Intervenção durante o condicionamento (T0), durante a neutropenia (T1) e após a enxertia neutrofílica (T2). Valor de p pelo teste Exato de Fisher
Figura 5.9 -	Imagem clínica representativa despapilação durante a neutropenia (T1) em comparação ao baseline (T0) em paciente do grupo Placebo80

### **LISTA DE TABELAS**

Tabela 5.1 -	Características dos pacientes incluídos na amostra e dos respectivos transplantes nos grupos Placebo e Intervenção61
Tabela 5.2 -	Frequência (%) de acertos e erros de percepção dos sabores nos períodos T0 (durante o condicionamento), T1 (durante a neutropenia) e T2 (após a enxertia neutrofílica) analisados nos grupos Placebo (T0 = 41, T1 = 32, T2 = 37) e Intervenção (T0 = 42, T1 = 38 e T2 = 40)64
Tabela 5.3 -	Total geral de ocorrências de alterações do paladar nos grupos Placebo e Intervenção durante o condicionamento para o transplante de células hematopoiéticas
Tabela 5.4 -	Total geral de ocorrências de alterações do paladar nos grupos Placebo e Intervenção durante a neutropenia após o transplante de células hematopoiéticas
Tabela 5.5 -	Total geral de ocorrências de alterações do paladar nos grupos Placebo e Intervenção após a pega da medula no transplante de células hematopoiéticas
Tabela 5.6 -	Ocorrências (n) de substituição de um sabor por outro (heterogeusia) segundo o grupo e o período experimental
Tabela 5.7 -	Frequência (%) de hiperemia nas papilas linguais nos pacientes do grupo Placebo durante o condicionamento (T0), durante a neutropenia (T1) e após a enxertia neutrofílica (T2)
Tabela 5.8 -	Frequência (%) de hiperemia nas papilas linguais nos pacientes do grupo Intervenção durante o condicionamento (T0), durante a neutropenia (T1) e após a enxertia neutrofílica (T2)76
Tabela 5.9 -	Frequência (%) de despapilação nos pacientes do grupo Placebo durante o condicionamento (T0), durante a neutropenia (T1) e após a pega da medula (T2)
Tabela 5.10	-Frequência (%) de despapilação nos pacientes do grupo Intervenção durante o condicionamento (T0), durante a neutropenia (T1) e após a

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	19
2	REVISÃO DE LITERATURA	21
2.1	Transplante de células hematopoiéticas (TCH)	21
2.2	Fisiologia do Paladar	25
2.3	Alteração de paladar em pacientes oncológicos e em outras s	ituações
	clínicas	29
2.4	Alteração de paladar no transplante de células hematopoiétic	<b>cas</b> 35
2.5	Fotobiomodulação e alteração de paladar	42
2.6	Hipótese	46
3	PROPOSIÇÃO	47
3.1	Objetivo geral	47
3.2	Objetivos específicos	47
4	MATERIAL E MÉTODOS	49
4.1	Aspectos éticos	49
4.2	Desenho do estudo	49
4.3	Pacientes e elegibilidade	49
4.4	Intervenção	50
4.5	Desfechos primário e secundário	51
4.6	Delineamento amostral	51
4.7	Formação de grupos, randomização e cegamento	52
4.8	Teste de acuidade do paladar	53
4.9	Terminologia adotada	54
4.10	Análise do aspecto clínico das papilas linguais	55
4.11	Enquete sobre a sensação do paladar	55
4.12	Cuidados bucais durante o transplante	55
4.13	Coleta de informações sobre o transplante	56
4.14	Análise estatística	57

5	RESULTADOS5	9
5.1	Características dos pacientes e do transplante5	9
5.2	Teste de acuidade do paladar6	32
5.2.1	Características gerais da percepção do paladar6	32
5.2.2	Percepção do paladar segundo o período analisado6	55
5.2.2.1	Durante o condicionamento do transplante (T0)6	55
5.2.2.2	Durante a neutropenia (T1)6	57
5.2.2.3	Após a enxertia neutrofílica (T2)7	'0
5.2.3	Características da heterogeusia nos períodos analisados	'3
5.3	Análise qualitativa das papilas linguais7	'4
5.3.1	Hiperemia nas papilas linguais7	'4
5.3.2	Despapilação7	7
5.4	Desfecho reportado pelo paciente 8	30
6	DISCUSSÃO8	3
7	CONCLUSÕES 8	37
	REFERÊNCIAS8	39
	<b>ANEXOS</b> 1	05

### 1 INTRODUÇÃO

O transplante de células hematopoiéticas (TCH) é indicado para pacientes com doenças hematológicas malignas e não-malignas, imunodeficiências e outras neoplasias. De acordo com dados do Registro Brasileiro de Transplantes (RBT), estima-se que no Brasil foram realizados em torno de 3.195 transplantes de medula óssea no ano de 2020 (ABTO, 2020). Previamente ao TCH, o paciente é submetido a altas doses de quimioterapia e/ou radioterapia para eliminar o máximo de células malignas e causar aplasia de medula, deixando-o pronto para receber as novas células (Mattsson et al., 1992; Hamadani et al., 2011).

As drogas quimioterápicas utilizadas induzem diversos efeitos adversos durante o tratamento, relatados como anorexia, náusea, vômito, diarreia, mucosite, alopécia e alterações no paladar (Gratwohl et al., 2010; Zabernigg et al., 2010; Abasaeed et al., 2018). A alteração de paladar é um efeito colateral comum, considerado multifatorial nos pacientes hematológicos em tratamento de TCH (Ferreira et al., 2020).

Não há ainda consenso sobre o mecanismo associado às alterações do paladar no paciente durante os períodos após a infusão celular no TCH. A fisiologia do paladar constitui mecanismo altamente complexo, envolvendo não só as papilas fungiformes linguais, mas também outros sítios sensoriais do trato digestivo e olfatório (Lee et al., 2019 — Therapeutic potencial of ectopic). Em particular nas papilas linguais, a quimioterapia pode acarretar redução do número de células e de receptores gustativos nas papilas linguais (Doty et al., 2001, Ohishi et al., 2016), bem como modificações da morfologia da papila fungiforme e da circulação sanguínea na língua (Pavlidis et al., 2015).

Os distúrbios do paladar podem ocasionar um menor consumo de alimentos e ingestão inadequada de nutrientes, impactando na nutrição e qualidade de vida dos pacientes (Lindley et al., 1999; Ferreira et al., 2020), em um período no qual o estado nutricional é fundamental para um prognóstico favorável (Barban et al., 2020). Em função disso, terapias que visem reduzir o risco de alterações do paladar são fundamentais para garantir o estado nutricional dos pacientes e a qualidade de vida

durante o TCH. São divididos em quatro categorias principais: hipogeusia (sensibilidade do paladar reduzida), ageusia (perda do paladar), fantogeusia (paladar fantasma), hipergeusia (sensibilidade do paladar aumentada) e disgeusia (paladar alterado).

Até o momento não existe um tratamento padrão ouro para as alterações do paladar. Reposições de zinco, terapia com vitaminas, incluindo as do complexo B, têm sido testadas em várias situações clínicas de modificações da sensação do paladar incluindo pacientes oncológicos.

A fotobiomodulação (FBM) consiste em provocar modificações no metabolismo celular por intermédio da ação do fóton emitido por fonte de luz. Na Odontologia, a FBM tem sido realizada principalmente com laser de baixa potência, com luz nos espectros do vermelho e infravermelho, para inúmeras finalidades, dentre elas a estimulação tecidual para promoção do reparo tecidual. Até o momento, não existem estudos que avaliaram o efeito da FBM sobre as alterações do paladar. Em função das propriedades da FBM de estimulação celular e das terminações nervosas na mucosa oral, a prosposta deste estudo foi avaliar se a FBM modifica as alterações do paladar nos pacientes em TCH.

### 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 Transplante de células hematopoiéticas (TCH)

O princípio da utilização da terapia com células hematopoiéticas é restabelecer as funcionalidades de um órgão ou tecido, transplantando células novas para substituir as que foram acometidas por doenças ou, que em função de um problema genético, não funcionam adequadamente. É uma opção terapêutica para diversas doenças hematológicas, incluindo leucemia aguda e crônica, linfoma e mieloma múltiplo, algumas doenças hereditárias, como imunodeficiência combinada grave e talassemia e outras deficiências metabólicas. Esse processo se dá através da introdução de células indiferenciadas na circulação ou no local afetado (Copelan, 2006; Galgano et al., 2018; Khaddour et al., 2021).

Por volta de cem anos após os primeiros relatos das doenças hematológicas, começaram as experiências com transplante de células hematopoiéticas. A primeira transfusão de medula óssea humana foi dada a um paciente com anemia aplástica em 1939. Esse paciente recebeu transfusões de sangue diárias e, em uma tentativa de aumentar a contagem de leucócitos e plaquetas, foi feita usando injeção intravenosa de medula óssea (Osgood et al., 1939).

Posteriormente, Jacobson et al. descobriram que proteger o baço de um camundongo durante a irradiação letal permitia a sobrevivência (Jacobson et al., 1949; Thomas, 1999). Em seguida, Lorenz et al. (1951) relataram que camundongos irradiados também podem ser protegidos através uma infusão de células do baço ou da medula saudáveis, induzindo a recuperação de sua função no receptor (Barnes et al., 1956).

Os resultados promissores em modelos animais guiaram a aplicação clínica em humanos, quando o primeiro transplante de medula óssea bem-sucedido foi realizado em gêmeos monozigóticos (transplante singênico) devido à um diagnóstico de leucemia aguda em Nova York, no ano de 1957, pelo médico Dr. Donnall Thomas (Thomas et al., 1957). Como resultado, Dr. Thomas continuou suas pesquisas sobre

o desenvolvimento do transplante de medula óssea, recebendo o Prêmio Nobel de fisiologia e medicina em reconhecimento ao seu trabalho em 1990 (Henig; Zuckerman, 2014).

Em 1968, o avanço nas pesquisas e resultados favoráveis na medicina impulsionaram o primeiro transplante de medula óssea alogênico bem-sucedido, realizado pelo Dr. Richard Gatti na Universidade de Minnesota em um paciente pediátrico com síndrome de imunodeficiência combinada grave (Gatti et al., 1968).

Alguns anos depois, na década de 80, outro avanço ocorreu quando foi realizado com sucesso o primeiro transplante feito de um doador não relacionado, mas compatível com o sistema de antígeno leucocitário (HLA). O transplante de células hematopoiéticas de um doador não relacionado aumentou drasticamente as chances de encontrar um doador (Hansen et al., 1980). Tal avanço possibilitou a criação de centros internacionais de doação, unificando milhões de doadores registrados em 75 países (Gratwohl et al., 2015).

Pacientes que irão realizar o TCH necessitam de condicionamento prétratamento à base de quimioterapia. Esse condicionamento consiste na administração de altas doses de quimioterapia associada ou não a radioterapia em altas doses com o objetivo de erradicar ou diminuir a doença residual, além de suprimir o sistema imunológico do paciente para evitar a rejeição do enxerto (Henig; Zuckerman, 2014). Em seguida, o paciente recebe a infusão das novas células, que podem prover da medula óssea do próprio paciente (autólogo) ou de doador da mesma espécie (alogênico) (Copelan, 2006).

O TCH pode ser classificado de acordo com o doador: autólogo, quando a célula enxertada é do próprio paciente; alogênico, quando provinda de outro doador; e singênico, quando o doador é um gêmeo univitelino (Majhail et al., 2015; Abasaeed et al., 2018; Barban et al., 2020).

No cenário autólogo, os pacientes com doenças malignas quimiossensíveis recebem quimioterapia em altas doses para destruir ou reduzir ainda mais a doença maligna, fazendo a ablação da medula óssea com essa terapia agressiva. Neste caso, a infusão de células hematopoiéticas se destina a tratar a aplasia induzida por quimioterapia prolongada e não a doença em si. No modo alogênico, em doenças

hematológicas malignas, as células do doador substituem o sistema imunológico e ajudam a erradicar a malignidade do receptor (Galgano et al., 2018).

Após a quimioterapia, observa-se uma fase de neutropenia, que ocorre quando a contagem absoluta de neutrófilos é <500 células/mm³. Em TCH autólogo, a fase de neutropenia dura de 7 a 14 dias e até 20 a 30 dias no TCH alogênico. Durante este período, várias complicações podem ocorrer: infecções, hemorragias, mucosite oral, xerostomia, alterações no paladar, desnutrição pela redução de ingestão alimentar, anemia, entre outros (Chaudhry et al., 2016; Galgano et al., 2018; Ferreira et al., 2020).

Durante o TCH, alterações na composição da saliva e redução do fluxo salivar levam a um quadro de ardência bucal, alteração de paladar e aumento da susceptibilidade a infecções orais e cárie dentária, uma vez que a saliva possui diversas funções, incluindo reparação tecidual, tamponamento, proteção, digestão, gustação, ação antimicrobiana, manutenção da integridade do dente e sistema de defesa antioxidante (Falcão et al., 2013).

A quimioterapia pode causar redução do fluxo salivar e dos componentes iônicos e proteicos com exceção da albumina, a qual aumenta em boa parte dos estudos, mantendo valores altos a longo prazo. O aumento da albumina salivar indica perda da integridade da mucosa, uma vez que é derivada de exsudação plasmática no tecido inflamado, e pode ser vista durante um período de 5 anos após a quimioterapia. Redução da IgA-s também ocorre frequentemente, com permanência dessa condição mesmo após o término da quimioterapia. Há redução da IgA-s devido provavelmente ao comprometimento dos plasmócitos produtores da IgA nas glândulas, ou devido ao comprometimento das células acinares e ductais que produzem a porção secretora da IgA, interferindo no mecanismo de transporte de imunoglobulinas na glândula. Dentre vários quimioterápicos, a ciclofosfamida tem sido associada à redução da IgA plasmática e sua ação sobre a IgA-s nas glândulas salivares não está descartada (Jensen et al., 2008; Chaveli-López, 2014).

As alterações salivares participaram diretamente da patogenia de outras lesões na cavidade oral. Um exemplo é a diminuição peroxidase e da mieloperoxidase salivares, predispondo à mucosite oral. A redução desses dois componentes provoca

a formação de  $H_2O_2$ , o que aumenta o dano tecidual (Jensen et al., 2008; Chaveli-López, 2014).

Alguns tipos de condicionamento quimioterápico (principalmente ciclofosfamida, bussulfano e melfalano) e a radiação corpórea total (TBI), realizadas previamente ao transplante de células hematopoiéticas, podem provocar xerostomia e alterações salivares. O risco é aumentado com TBI em relação ao condicionamento feito somente com quimioterapia. Além disso, um regime de condicionamento mieloablativo afeta mais as glândulas salivares do que os regimes de intensidade reduzida ou não-mieloablativos. Há ainda uma tendência de maior apresentação de xerostomia e hipossalivação nos transplantes alogênicos em relação aos autólogos, principalmente devido ao regime de condicionamento e ao *Graft Versus Host Disease* (GVHD), o qual afeta diretamente as glândulas salivares (Hanchanale et al., 2015).

Durante o TCH, a profilaxia e o tratamento dos efeitos colaterais do condicionamento, bem como de comorbidades podem exigir um amplo repertório de agentes medicamentosos, incluindo opióides, substâncias imunossupressoras, corticoesteróides, antieméticos, antimicrobianos, diuréticos, antidepressivos e psicotrópicos e antivirais, alguns dos quais indutores de hipossalivação (Laaksonen, et al., 2011).

Muitas dessas drogas também aumentam o desenvolvimento da alteração de paladar pelos seus efeitos no sistema sensorial. Os antiinflamatórios e antibióticos também podem exacerbar as alterações do paladar, bem como as medicações para prevenção da Doença do enxerto contra o Hospedeiro (DECH) como metrotexato (Hovan et al., 2010).

Para profilaxia de GVHD, a combinação de inibidor de calcineurina (CNI) e metotrexato (MTX) é considerada como um dos regimes padrão, devido a uma incidência mais baixa de GVHD aguda (Adachi et al., 2021).

O MTX causa interferência no metabolismo do folato, sendo que uma célula em divisão normal usa grandes quantidades de folatos reduzidos para manter a síntese contínua de purina e timidina. A depleção de folatos reduzidos (tetra-hidrofolatos) causa uma interrupção abrupta da síntese de timidina, síntese de DNA e, eventualmente, morte celular. Este processo é acentuado em células que se dividem

rapidamente (isto é, aquelas na fase S do ciclo celular), que requerem mais precursores de DNA. Como resultado, o MTX é considerado um fármaco citotóxico, o que pode explicar o elevado risco de mucosite e outras toxicidades orais durante o TCH (LaCasce, 2021).

### 2.2 Fisiologia do Paladar

O sabor pode ser considerado um sistema sensorial complexo, uma vez que envolve interações de gosto, tato, temperatura, textura e olfato, além de necessitar de produção adequada de saliva (Nguyen et al., 2012).

Diferenciar o sabor é um sistema de defesa primário, pois permite que o indivíduo avalie os alimentos a serem ingeridos como nutritivos, tóxicos ou nocivos (Reed; Knaapila, 2010). Além disso, a capacidade de apreciar o sabor e textura dos alimentos está ligada às emoções e geralmente provoca uma sensação de prazer ou bem-estar (Hovan et al., 2010).

A língua é o principal órgão muscular associado à recepção do paladar, e compreender a recepção do paladar requer conhecimento da anatomia da língua (Hadley et al., 2004; Calvo; Egan, 2015). As papilas gustativas são as pequenas saliências na língua e atuam como receptores com inúmeras células que podem ser fungiformes, foliáceas e circunvaladas, além de conter os botões gustativos, responsáveis por transmitir a informação sensitiva para distinguir sabores doces, salgados, amargos, azedos e umami. As papilas filiformes não contém botões gustativos, e são responsáveis pela sensação tátil dos alimentos (Chandrashekar et al., 2006; Calvo; Egan, 2015).

O umami (sabor descrito como saboroso ou agradável) é mediado pela ligação do L-glutamato aos receptores de sabor. Os sabores umami, doce e amargo são detectados por receptores de membrana ligados à proteína G, enquanto sabores salgados e azedos são detectados por meio de canais de membrana (Riedel et al., 2017).

Os seres humanos possuem entre 2000 a 5000 botões gustativos, os quais localizam-se em sua maioria na parede dos sulcos das papilas circunvaladas, formando um "V" na superfície posterior (dorso) da língua e em menor número no palato e orofaringe. Uma quantidade moderada de botões gustativos encontra-se nas papilas fungiformes (na região anterior da língua) e nas papilas foliáceas (nas bordas laterais da língua). Já as papilas filiformes não contêm botões gustativos associadas à sua estrutura (Cheng; Robinson, 1991; Guyton; Hall, 2006; Brondel et al., 2013; Shaikh; Soni, 2021).

As papilas fungiformes possuem em média 0,5mm de diâmetro, variando em quantidade entre indivíduos e estão localizadas na parte anterior da língua com uma matriz padronizada específica, além de possuírem órgãos gustativos periféricos, as papilas gustativas, com uma abertura na superfície (poro gustativo) (Cheng; Robinson, 1991; Epstein et al., 2016). Quanto às papilas circunvaladas, cerca de 7 a 9 estão localizadas ao longo do sulco terminal na parte posterior da língua. As papilas foliares ou foliáceas são encontradas nas laterais do terço posterior da língua, adjacente aos terceiros molares inferiores e são constituídas por cristas distintas, além de serem bem desenvolvidas ao nascimento, mas revertem para uma estrutura rudimentar nos adultos. As papilas filiformes, que não contêm papilas gustativas, cobrem toda a parte anterior da superfície dorsal da língua e consistem em estruturas em forma de cone, cada uma com um núcleo de tecido conjuntivo (Jung et al., 2004; Epstein et al., 2016).

Entre as papilas foliáceas e circunvaladas na parte posterior da língua, em ambos os lados da cavidade oral, estão localizadas as glândulas salivares de *Von Ebner*, também conhecidas como glândulas serosas. As secreções dessas glândulas compreendem enzimas digestivas (lipase e amilase), além de lubrificar e manter integridade do epitélio oral e auxiliar na remoção de debris das lacunas ao redor das papilas, uma vez que a abertura dos ductos dessas glândulas se localiza na base das invaginações entre as papilas (Spielman et al., 1993; Epstein et al., 2016; Athwal; Lombaert, 2021).

As células das papilas gustativas são divididas em células do tipo I, tipo II e tipo III. As células do tipo I atuam como células de suporte e têm propriedades semelhantes às da glia. São sensíveis aos sabores salgados e responsáveis pela homeostase nos botões gustativos, além de compreender quase metade do número

total das células da papila gustativa; as células do tipo II são aproximadamente 1/3 das células nas papilas gustativas e detectam estímulos de sabor amargo, doce e umami. Este tipo celular se liga à receptores nas células tipo III ou pré-sinápticas, liberando serotonina e ativando receptores pós-sinápticos envolvidos na transmissão da informação sensorial gustativa ao cérebro; e as células do Tipo III detectam estímulos ácidos e salgados. Existe um quarto (IV) tipo celular são as células basais indiferenciadas que agem como células progenitoras para os outros tipos celulares, porém ano atuam na sensibilidade gustativa (Cheng; Robinson, 1991; Kikut-Ligaj; Trzcielińska-Lorych, 2015; Riedel et al., 2017; Roper; Chaudhari, 2017).

Os estímulos sensoriais passam pelos diferentes receptores 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 (Kapsimali; Barlow, 2013). Os nervos aferentes são a corda do tímpano, que é um ramo do nervo facial (VII par craniano), nervo glossofaríngeo (IX par craniano) e nervo vago (X par craniano). 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). O sistema Nervoso Central (SNC) analisa a informação sensitiva repassada pelos órgãos sensoriais 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).

Outro fator importante quanto à sensibilidade gustativa é a quantidade de papilas gustativas, visto que a sensibilidade do paladar é uma função que se dá através da área estimulada e da concentração do sabor em contato com a área. (Zhang et al., 2003; Just et al., 2006).

A sensibilidade gustativa é iniciada pela interação de moléculas das substâncias ingeridas com células receptores e canais de íons. Embora as moléculas receptoras que se ligam a vários estímulos gustativos sejam encontradas principalmente nas microvilosidades apicais das células receptoras gustativas, também conhecidas por TCR (*Taste Cell Receptors*), o mecanismo de transdução de sabor envolve canais iônicos normalmente encontrados nas membranas axonais

localizadas no aspecto apical e basolateral dessas células gustativas (Purves et al., 2001).

Estes canais iônicos incluem Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> e Ca<sup>2+</sup> dependentes de voltagem que produzem potenciais despolarizantes quando as células gustativas interagem com estímulos químicos. Os potenciais de receptor resultantes elevam o Ca<sup>2+</sup> a níveis suficientes para a fusão da vesícula sináptica e a transmissão sináptica, induzindo potenciais de ação nos axônios aferentes. Em geral, quanto maior for a concentração do sabor, maior será a despolarização da célula gustativa (TCR). A diversidade estrutural e química das substâncias que apresentam sabor, necessita de múltiplos mecanismos de transformação (Gilbertson et al., 2000; Purves et al., 2001).

No mecanismo de transmissão sensorial gustativa, é importante ressaltar que as papilas gustativas possuem alguns tipos celulares específicos para detecção de cada sabor. Esses tipos celulares são divididos em dois grupos: os receptores acoplados à proteína G (GPCRs) na superfície apical das células gustativas e receptores do tipo canal (Purves et al., 2001; Roper; Chaudhari, 2017).

As papilas gustativas detectam açúcares (provavelmente como uma indicação de carboidratos) e outros estímulos doces usando receptores T1R (T1R1, T1R2, T1R3) que pertence à família dos GPCRs, que podem ser ativados até mesmo por adoçantes artificiais e alguns aminoácidos e proteínas (Niki et al., 2010; Roper; Chaudhari, 2017).

Os receptores relacionados à sensação do amargo são da família T2R (GPCRs), porém o sabor amargo é estimulado por uma enorme variedade de compostos que possuem diversas estruturas químicas, desde sais simples até grandes moléculas complexas, muitas das quais são tóxicas. Apesar de sua diversidade, T1Rs e T2Rs convergem em uma via de sinalização intracelular comum (Onoda et al., 2011; Roper; Chaudhari, 2017).

Os conceitos descritos sobre a fisiologia do paladar em condições de normalidade auxiliam na compreensão dos mecanismos de alteração do paladar em pacientes oncológicos e sob tratamento quimioterápico, visto que a grande maioria destes pacientes apresentam este tipo de sequela.

# 2.3 Alteração de paladar em pacientes oncológicos e em outras situações clínicas

A quimioterapia tem grande resultado na cura e sobrevida de pacientes com câncer, porém, pode vir acompanhada de alguns efeitos colaterais. Existem vários efeitos colaterais conhecidos da terapia sistêmica, como fadiga, náusea, dor, alopecia e depressão. Outro efeito colateral comum, mas subdiagnosticado, é a mudança na percepção do paladar e do olfato, podendo acometer até 85% dos pacientes para mudanças subjetivas no paladar e 60% para mudanças no olfato. Além disso, a alteração do paladar é mencionada entre os cinco principais efeitos colaterais mais desagradáveis dos pacientes (Van Oort et al., 2018).

As alterações do olfato e do paladar podem levar a mudanças nas preferências alimentares e, portanto, contribuir para a inapetência, redução da ingestão de alimentos e perda de peso. As preferências alimentares geralmente não são baseadas em nutrientes, como proteínas, carboidratos e gorduras, mas sim no sabor dos alimentos (Van Oort et al., 2018).

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 (Feng et al., 2015). Os interferons (IFNs) são um dos principais grupos de citocinas inflamatórias séricas que são potencialmente tóxicas, contribuindo para a anorexia, caquexia e uma variedade de doenças inflamatórias. A inflamação induzida por radiação na cavidade oral frequentemente leva à hipogeusia ou ageusia pela alteração na estrutura da célula do botão gustativo, extensa perda de células do botão gustativo, ou mesmo de toda a papila gustativa. A ativação das vias de sinalização de IFN pode interromper a homeostase da renovação celular nas papilas gustativas, interferir na transdução e

transmissão do sinal do paladar e, como resultado, contribuir para o desenvolvimento de distúrbios do paladar (Mayet, 2007; Wang et al., 2007).

Pavlidis et al (2015) realizaram um trabalho com o objetivo de investigar as alterações na função gustativa de pacientes tratados com quimioterapia, radioterapia ou radio/quimioterapia. Foi realizado eletrogustometria em vinte pacientes, sendo que aqueles tratados com radioterapia exibiram maiores limiares de eletrogustometria e maiores alterações na morfologia e vascularização das papilas fungiformes do que os outros dois grupos. Os pacientes que foram submetidos à radio e quimioterapia tiveram alterações menos pronunciadas do limiar eletrogustométrico e da estrutura da papila fungiforme em comparação com os pacientes que receberam apenas radioterapia. Os efeitos da radiação podem se manifestar por meio de danos celulares às papilas gustativas, epiteliais e das glândulas salivares, e podem ser exacerbados pela função salivar reduzida.

Muitos agentes antimicrobianos são conhecidos por possuírem sabor amargo, metálico ou azedo e podem ter níveis de concentração em secreções salivares. A maioria desses medicamentos, alteram o sabor de sódio e cálcio quando utilizados por via oral. A ampicilina diminuí a percepção do NaCl (cloreto de sódio), causando disgeusia em pacientes que a utilizam. Além disso, medicamentos anti-hipertensivos tem potenciais efeitos colaterais adversos na percepção do paladar e do olfato, sendo a maioria os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA)(Doty; Bromley, 2004).

A língua possui características especializadas na estrutura e distribuição das papilas, com funções mecânicas e gustativas, variando em morfologia com quatro tipos de papilas (filiformes, fungiformes, foliáceas e circunvaladas). Além da característica gustativa, a textura pela percepção de contato desempenha um papel vital na determinação da qualidade e aceitabilidade dos alimentos, fator que influencia nas preferências e escolha individual (Spence et al., 2013; Foegeding et al., 2015). Durante o condicionamento quimioterápico, células da mucosa oral são afetadas no *turnover*, levando à efeitos indesejados, como a despapilação do dorso da língua (Morais et al., 2014; Pinto et al., 2018).

Sarkar et al., em 2021, estudaram os efeitos inflamatórios da ciclofosfamida nas papilas gustativas. A ciclofosfamida, um agente alquilante, é uma droga quimioterápica bem estabelecida com propriedades citotóxicas que danificam o DNA e induzem estresse oxidativo no câncer e em células normais. A pesquisa mostrou que a expressão aumentada de citocinas inflamatórias ocasionadas pelo uso da ciclofosfamida nas papilas gustativas causa distúrbios relacionados ao paladar e aumenta a morte celular programada de células gustativas quando IFN-α e IFN-γ são ativados. Os camundongos injetados com solução salina tinham menos papilas fungiformes e circunvaladas marcados com TNF-α do que os injetados com ciclofosfamida (p <0,05). Por outro lado, os camundongos injetados com ciclofosfamida tinham significativamente mais células marcadas com TNF-α (p<0,001), o que reduz a área de poro das papilas e aumenta morte celular. As papilas gustativas, com sua comunidade de tipos de células e altas taxas de renovação celular, são unidades estruturais que requerem um ambiente homeostático para permitir a maturação, diferenciação e envelhecimento celular normais e o funcionamento normal do paladar. Elas apresentam receptores inflamatórios e moléculas de sinalização que parecem ser importantes para manter a sua integridade estrutural. As interrupções deste sistema dentro das papilas gustativas podem interromper os processos de renovação celular, encurtar a expectativa de vida das TRCs, interferir na maturação e na diferenciação celular e, por fim, alterar as funções gustativas.

O olfato está diretamente associado com o paladar e percepção dos sabores. Dessa forma, quando alterado, o paciente pode apresentar alteração em ambos os sentidos, sendo a etiologia desses distúrbios multifatorial (Syed et al., 2016). Uma das hipóteses é que a deficiência cognitiva resultante de alguns tratamentos quimioterápicos, reduz o processo de identificação de um odor, que exige capacidades sensoriais e cognitivas intactas para melhor identificação de odor (Ackerman; Kasbekar, 1997).

Os possíveis mecanismos de alterações quimiossensoriais em pacientes com câncer podem ser diversos. Tanto o próprio câncer quanto o tipo e a duração da terapia antineoplásica estão relacionados à disfunções no paladar e no olfato, mas os mecanismos exatos relacionados à esses distúrbios ainda não são conhecidos. Os estudos sobre disfunções do paladar e do olfato geralmente investigaram populações

muito heterogêneas de pacientes com câncer, com variações no tipo de queixas, modalidades de tratamento e gravidade do diagnóstico oncológico. Além disso, fatores exógenos e endógenos dos pacientes com câncer que modificam todo seu metabolismo, podem variar em cada um dos diferentes tipos de câncer. Essas são algumas das possíveis razões para não ter dados suficientes sobre os mecanismos de disfunção do paladar e do olfato nesses pacientes. A estreita interconexão entre esses fatores dificulta o isolamento de um fator individual responsável por anormalidades no paladar e no olfato. Porém, há um consenso entre os pesquisadores de que o dano às células receptoras sensoriais e atividades neuronais anormais são possíveis etiologias para esse distúrbio (Altundag; Cayonu, 2016).

Ohishi et al. (2016) avaliaram os efeitos da Oxaliplatina nos receptores T1R2 de ratos e a sensibilidade ao sabor doce. Foram examinadas as características moleculares e comportamentais do distúrbio do paladar e os níveis de expressão de mRNA em papilas circunvaladas. A mudança morfológica das papilas circunvaladas foi avaliada pela coloração com hematoxilina-eosina (HE) e o número de células gustativas nas papilas foi contado por análise imuno-histoquímica. Entre os receptores de sabor, os níveis de expressão de mRNA e proteína de T1R2, uma subunidade do receptor de sabor doce, aumentaram transitoriamente nas papilas circunvaladas de ratos que receberam oxaliplatina no sétimo dia após o uso da droga. Não houve alteração detectável na morfologia das papilas gustativas, número de células gustativas ou nível de zinco no plasma desses ratos. Esses resultados sugerem que a diminuição da sensibilidade ao sabor doce em ratos administrados com oxaliplatina se deve, pelo menos em parte, ao aumento da expressão de T1R2, embora essas alterações sejam reversíveis.

Atualmente, as terapias alvo contra o câncer e imunoterapias podem trazer como efeito colateral a alteração de paladar. O papel dos inibidores de proteína quinase no tratamento de vários tipos de câncer é cada vez mais proeminente. Sua aplicação clínica é acompanhada pela evolução de efeitos colaterais, sendo um dos mais comuns a alteração de paladar (McDermott; Settleman, 2009; Van der Werf et al., 2017).

Alguns exemplos são sunitinibe, um inibidor do Fator de Crescimento Endotelial Vascular (VEGFR), com uma prevalência de alterações do paladar relatadas pelo

paciente que variam de 18% a 63%, e vismodegibe, um inibidor da via de sinalização Hedgehog, com uma prevalência relatada variando de 19% a 85%. Foi descrito o desenvolvimento de eventos adversos orais em 1 e 15 semanas após a introdução do sunitinibe ou sorafenibe. Na maioria dos pacientes tratados com vismodegibe, as alterações do paladar relatadas pelo paciente se desenvolveram no primeiro mês após o início e foram revertidas no período de um mês após a descontinuação do tratamento (Yang et al., 2015). Impulsionados pelas alterações no paladar decorrentes do uso de vismodegibe e sua consequente influência na ingestão de alimentos, Le Moigne et al. (2016) evidenciaram em um estudo piloto a importância de um acompanhamento nutricional precoce.

Os inibidores de proteína quinase também podem afetar o paladar como resultado de um efeito estimulador direto nos receptores celulares. Como a maioria desses medicamentos é administrada continuamente, isso provavelmente causaria disgeusia desde o início do tratamento até a descontinuação. Após a interrupção do medicamento, as alterações de paladar e olfato podem persistir devido a danos nas células receptoras ou nas células neuronais aferentes. Isso forma um círculo vicioso com a anorexia, que acomete muitos pacientes oncológicos e leva à diminuição da ingestão de alimentos e aumento da toxicidade oral. Além disso, essas drogas podem prejudicar especificamente a função dos receptores gustativos de doce, amargo e umami, por efeito direto na proteína G de sinalização, importante no processo de percepção dos sabores (Van der Werf et al., 2017).

Essas alterações na estrutura celular e receptores de superfície, além da diminuição do número de células presentes, levam a uma interrupção da condução nervosa que alteram a percepção do paladar em sabores ácidos, amargos, doces e salgados, conhecida como disgeusia (Thorne et al., 2015). Just et al. (2005) utilizaram microscopia confocal da superfície dorsal da língua em pacientes sob quimio/radioterapia de cabeça e pescoço demonstrou que as células das papilas gustativas exibiam alterações de morfologia, principalmente ausência de núcleos, maior espessura de epitélio e menor área de poro na papila fungiforme, quando comparados com controle positivo.

Um achado morfológico importante que corroborou o conhecimento da relação alteração de paladar e alteração estrutural da língua, foi o recobrimento das papilas

linguais por epitélio estratificado queratinizado, com ausência do epitélio especializado, fato que pôde explicar melhor a alteração do paladar observada nos pacientes analisados (Just et al., 2005).

Existem vários processos que afetam a geração de novas células gustativas funcionais a partir de células progenitoras imaturas, sendo um deles a inflamação local e sistêmica. Foi demonstrado em estudos com população obesa, que a inflamação aguda induzida por lipopolissacarídeo (LPS) inibe a proliferação de células progenitoras gustativas e reduz a neoformação celular das papilas gustativas. Além disso, a inflamação induzida por LPS mostrou encurtar moderadamente o tempo de vida médio das células maduras dos botões gustativos. O aumento de citocinas próinflamatórias - incluindo fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), e interleucina 6 (IL6) – tem o potencial de agir sobre os receptores dentro do botão gustativo, induzindo cascatas de morte celular (Kaufman et al., 2021).

Os canais receptores de potencial transitório (RPT) são uma superfamília de proteínas transmembrana que são expressas em muitos tecidos e respondem a muitos estímulos sensoriais. Os canais RPT desempenham um papel na sinalização sensorial para sabor, termossensação, mecanosensação e nocicepção. A ativação de canais RPT em receptores de sabor é essencial na aquisição de nutrientes, e os sinais e estímulos dolorosos desses nociceptores evitam danos. Entretanto, no caso de inflamação local, canais RPT disfuncionais têm sido associados a dor neuropática, e capacidade reduzida de detectar estímulos gustativos. Os canais de RPT são expressos em células dentro das papilas gustativas e quando são hiperestimulados por citocinas inflamatórias, reduzem a capacidade gustativa (Aroke et al., 2020, Taste the pain).

Lesões crônicas da língua causam uma variedade de reações na cavidade oral, frequentemente levando à sua deterioração funcional e estrutural, incluindo inflamação e disfunção sensorial (Neupane et al., 2019). Alguns estudos encontraram uma relação entre papilite lingual com perfil inflamatório crônico e expressão de uma linha queratótica que delimita uma região eritematosa em relação à área hipotrófica das papilas filiformes. Essa inflamação levou os pacientes a períodos de ardência bucal e dificuldade para ingerir determinados tipos de alimentos (Núñez Amin Dick et al., 2021).

Um estudo conduzido por Walliczek-Dworschak et al. (2017) relacionou a redução de papilas fungiformes e composição salivar (aumento do fluxo salivar e de concentração proteica) com alteração na percepção de sabor. Os autores ainda associaram sintomas de depressão nos pacientes com alteração de paladar, enfatizando o quanto essas alterações gustativas podem afetar a condição psicológica dos pacientes.

# 2.4 Alteração de paladar no transplante de células hematopoiéticas

A alteração de paladar é um efeito colateral comum nos pacientes submetidos ao TCH, devido principalmente ao seu condicionamento quimio/radioterápico. Como relatado anteriormente, drogas quimioterápicas como cisplatina, carboplatina, fluoracil, doxorrubicina e ciclofosfamida podem causar causa neurotoxicidade, ototoxicidade e disgeusia ou ainda aumento da sensação de gosto metálico na boca (Steinbach et al., 2009; Hovan et al., 2010; Cohen et al., 2014). Entretanto, medicações profiláticas como antiinflamatórios e antibióticos prescritas durante TCH também podem causar disgeusia pelos seus efeitos no sistema sensorial, tornando-a multifatorial (Ackerman; Kasbekar, 1997; Hovan et al., 2010).

As medicações antineoplásicas afetam o DNA das células epiteliais da cavidade oral, comprometendo a habilidade de replicação e substituição das células na mucosa oral, com consequente atrofia e ulceração (Niscola 2010; McGuire et al., 2013; Chaudhry et al., 2016).

Em geral, a redução do paladar ou o aumento da sensibilidade a alguns sabores pode reduzir a massa corporal e a qualidade de vida dos pacientes devido à redução da ingestão de alimentos. O impacto das alterações do paladar no peso corporal e na qualidade de vida em sido recentemente abordado na literatura de TCH (Cohen et al., 2016; Ponticelli et al., 2017; Abasaeed et al., 2018; Barban et al., 2020; Ferreira et al., 2020; Kaizu et al., 2021).

Uma das sequelas do tratamento na cavidade oral que leva à alteração de paladar é a mucosite oral e subsequente despapilação lingual, pois a percepção do

paladar depende da integridade da mucosa oral, incluindo as papilas gustativas linguais (Chaudhry et al., 2016; El Mobadder et al., 2019).

A mucosite oral é uma toxicidade frequentemente descrita em pacientes recebendo quimioterapia e radioterapia. Quase invariavelmente se desenvolve em pacientes submetidos a quimioterapia em altas doses e TCH. A mucosite grave de grau 3 e 4 pode se desenvolver em até 98% dos pacientes que recebem quimioterapia em altas doses. Os efeitos da mucosite severa podem ser graves, causando internações hospitalares prolongadas, desnutrição pela redução alimentar e risco aumentado de infecção e mortalidade. Vários estudos demonstraram uma associação entre o desenvolvimento de mucosite grave e baixa sobrevida após o transplante (Kashiwazaki et al., 2012; McGuire et al., 2013).

Após o início da quimioterapia, alterações como a mucosite podem ocorrer de forma severa, reduzindo expressão de mRNA na mucosa lingual, afetando diretamente a regeneração (*turnover*) das papilas gustativas (Berteretche et al., 2004; Caputo et al., 2012; Tsutsumi et al., 2016).

Outro fator a ser observado é a redução no fluxo salivar (hipossalivação) e sua composição durante o TCH, geralmente associadas à irradiação total corpórea e quimioterapia em altas doses. Alterações na composição salivar como aumento de superóxido dismutase, diminuição da atividade antioxidante, redução da IgAs e aumento de albumina também foram relatados (Jensen et al., 2008; Avivi et al., 2009; Bachmeier et al., 2014; Saleh et al., 2014; Innocentini et al., 2021).

A saliva desempenha um papel importante nos processos digestivos do paladar, digestão inicial dos alimentos, mastigação, formação do bolo alimentar e deglutição. A ingestão de alimentos e bebidas é um estímulo substancial para a secreção de saliva. Assim, a presença de alimento na cavidade oral induz estímulos mecânicos, olfativos e químicos, por meio de reflexos neurais resultando em aumento da produção de saliva, suficiente para processar o alimento (Pedersen et al., 2018).

O paladar é um forte estimulante da secreção de saliva, que desempenha um papel essencial na percepção e sensibilidade do saborizante (Matsuo, 2000). A sensação do paladar é ativada durante a fase inicial da ingestão de alimentos, o que é importante para a diferenciação de nutrientes essenciais de substâncias nocivas e

potencialmente tóxicas. A saliva atua como um solvente de saborizantes, pois as partículas de alimentos precisam estar em solução para estimular as células receptoras do sabor nas papilas gustativas dentro das papilas linguais (Pedersen et al., 2018). A água na saliva dissolve alguns saborizantes, que então se difundem para os locais onde se localizam as células receptoras do sabor. As proteínas da saliva, particularmente as mucinas, ajudam a emulsionar as gorduras e os saborizantes dissolvidos nas gorduras, o que permite sua entrega às papilas gustativas (Pedersen et al., 2018).

Além disso, a sensibilidade ao paladar está relacionada à composição da saliva, uma vez que a superfície superior das células receptoras é banhada pela saliva. Assim, alguns constituintes salivares interagem quimicamente com os saborizantes. Por exemplo, os íons de bicarbonato salivar podem reduzir a concentração de íons de hidrogênio livres e, assim, afetar o sabor azedo, e as proteínas ricas em prolina podem afetar o sabor amargo. Além disso, o sabor salgado é percebido acima das concentrações de cloreto de sódio de fundo na saliva inteira não estimulada à qual os receptores de sabor estão adaptados (Matsuo, 2000).

Em 1991, Marinone et al. realizaram avaliações clinicas para determinar o tipo e a importância dos distúrbios do paladar em pacientes transplantados de medula óssea alogênica após 4 a 51 meses. Os autores observaram alteração na percepção dos sabores salgado e azedo e nenhuma mudança nos sabores doce e amargo. Contudo, após 3 anos do tratamento observou-se alteração dos sabores salgado e doce, o que levaram os autores a concluir que distúrbios do paladar seletivos e tardios são observados em pacientes transplantados de medula óssea alogênica.

Em contraste com esses achados, Mattsson et al. (1992) observaram limiares de detecção e reconhecimento de sabor em 10 pacientes por até 1 ano após TCH alogênico. Quadros de hipogeusia significativa de todas as quatro modalidades gustativas foram constatadas mediatamente após TCH. Após 3 a 6 meses, a maioria dos indivíduos ainda apresentava disgeusia, embora alguma normalização dos limiares do paladar tenha sido registrada. O grupo testado 2-5 anos após TCH apresentou valores normais para acuidade gustativa.

Para avaliar a recuperação do peso corporal baseado em recomendações de dieta, lestra et al. (2002) realizaram um estudo longitudinal prospectivo no primeiro

ano após TCH. Em cinco intervalos de tempo (dias 50, 75, 125, 200 e 350 pós-TCH), os pacientes receberam um questionário nutricional com itens sobre sintomas relacionados à nutrição, condição física, recuperação do peso corporal e cumprimento dos conselhos nutricionais. Os autores observaram que dificuldades de se alimentar e consequente má nutrição e dificuldade de recuperação de peso são problemas relevantes após 1 ano de TCH.

Boer et al. (2010) avaliaram a percepção do paladar, a taxa de fluxo salivar e as lesões orais de pacientes submetidos a TCH em três grupos classificados de acordo com o tempo pós-transplante: (I) pacientes avaliados até 150 dias após TCH; (II) de 151 dias até 1095 dias após o TCH; (III) pacientes com mais de 1095 dias após o TCH. Os resultados mostraram que 24,6% dos pacientes tiveram um aumento da percepção gustativa, 36,1% tiveram uma diminuição da percepção gustativa, 55,7% apresentaram xerostomia e uma média de 59% apresentaram perda de peso.

Um estudo de Hull et al. (2012) avaliou a incidência de complicações orais de longo prazo em 88 pacientes que haviam realizado TCH alogênico. Os pacientes examinados tinham entre 6 meses e 6 anos pós-TCH e idade entre 19 e 65 anos. Os sintomas orais mais comuns relatados foram xerostomia (44%, n=39) e redução do paladar (20%, n=18). Apenas uma minoria dos pacientes (15%) relatou que a doença bucal teve um impacto adverso significativo em sua qualidade de vida.

De acordo com resultados apresentados por Epstein et al. (2002) em uma pesquisa com 50 pacientes 90 a 100 dias pós-TCH alogênico, houveram 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 um modo geral, a qualidade de vida geral foi impactada por maior fadiga, afetando as funções físicas, sociais, emocionais e cognitivas. Embora as funções orais pareçam ter sido pouco afetadas 90 a 100 pós-TCH, algumas anormalidades de paladar permaneceram.

Ainda avaliando alterações tardias, Cohen et al. (2014) determinaram se a disfunção do paladar e do olfato estaria presente em 51 pacientes sobreviventes de câncer infantil, com mais de cinco anos desde a conclusão do tratamento, também relacionando a preferência alimentar e a qualidade de vida. Disfunção do paladar foi encontrada em 27,5% dos pacientes (n = 14), e disfunção do olfato em 3,9% (n = 2).

Os pacientes relataram preferencia por grupos alimentícios menos saudáveis, em vez de grupos de alimentos mais saudáveis, como vegetais e salada.

Em uma pesquisa clínica com pacientes pediátricos na Itália, Majorana et al. (2015) buscaram determinar a variação da alteração de paladar em crianças entre 3 a 12 anos submetidas ao TCH e verificaram que houve redução na percepção da intensidade dos quatro sabores durante o condicionamento quimioterápico. Os autores notaram que as mudanças na percepção do paladar parecem ocorrer principalmente durante a terapia de condicionamento, mas que houve retorno à normalidade após 6 meses.

Até o momento não existe um tratamento considerado padrão ouro, com resultados completamente satisfatórios para as alterações do paladar. Pacientes sob tratamento oncológico necessitam de um estado nutricional adequado para ter um prognóstico favorável (Barban et al., 2020), o que pode ser influenciado pela alteração de paladar. Reposições de zinco podem ter resultados satisfatórios e promissores. Heckman et al. (2005) conduziram um estudo clínico randomizado em pacientes com disgeusia idiopática, utilizando um protocolo de gluconato de zinco (140mg/dia) no grupo teste e outro grupo com placebo. Após 3 meses de ingestão diária, os autores observaram diferença significativa na melhora da função gustativa geral em relação ao grupo placebo.

Outro relato favorável com uso de zinco foi descrito posteriormente por Najafizade et al. (2013). Nesta pesquisa randomizada, os autores utilizaram sulfato de zinco (50mg, 3x/dia) ou placebo em pacientes com câncer de cabeça e pescoço. O uso do sulfato de zinco começou no inicio da radioterapia e continuou por um mês. Ao final da pesquisa, os autores notaram um aumento significativo no limiar de percepção do sabor para os sabores amargo, salgado, doce e azedo no grupo do placebo. Naqueles que receberam zinco, houve apenas um ligeiro aumento no limiar de percepção do sabor salgado. Não foram relatados efeitos colaterais relevantes devido ao sulfato de zinco.

O uso do zinco foi também salientado em uma revisão sistemática conduzida por Hovan et al. (2010), em disgeusia induzida no tratamento do câncer. Uma ampla variação na prevalência relatada de disgeusia foi identificada entre 56-76%, dependendo do tipo de tratamento do câncer. Apesar do beneficio limitado nas

tentativas de prevenir a disgeusia por meio do uso profilático de sulfato de zinco ou amifostina, o aconselhamento nutricional pode ser útil para alguns pacientes para minimizar os sintomas da disgeusia.

Objetivando associar pacientes em TCH e alterações de paladar, Loves et al. (2019) descreveram os incômodos autorrelatados no paladar em pacientes pediátricos de oncologia e em TCH. O estudo englobou crianças e adolescentes com câncer ou receptores de TCH entre 8 a 18 anos de idade de três grupos: pacientes internados recebendo tratamentos de câncer; pacientes não internados em terapia de manutenção para leucemia linfoblástica aguda; e pacientes não internados que sobreviveram o câncer. Alterações no paladar e efeitos colaterais como náusea foram autorrelatados, utilizando ferramentas próprias, como Symptom Screening in Pediatrics Tool (SSPedi) e Pediatric Nausea Assessment Tool (PeNAT). Entre as 502 crianças incluídas, 226 (45,0%) relataram alterações gustativas incômodas e 48 (9,6%) relataram alterações gustativas gravemente incômodas.

Scordo et al. (2018) abordaram a disgeusia após TCH através de uma revisão de literatura. Baseados em diversas evidências científicas, os autores suportam a ideia que os estudos de disgeusia após TCH são limitados, provavelmente em parte devido à complexidade etiológica, mas que estratégias preventivas e terapêuticas devem continuar a ser desenvolvidas para que haja um impacto positivo na qualidade de vida dos pacientes

Em 2019, Loves et al. objetivaram descrever as alterações incomodas no paladar autorrelatadas em pacientes pediátricos de oncologia e TCH, além de identificar o paciente e os fatores relacionados ao tratamento associados às alterações incômodas do paladar. Na pesquisa, crianças e adolescentes entre 8 a 18 anos de idade com câncer ou receptores de TCH formaram três grupos: pacientes internados recebendo tratamentos de câncer; pacientes ambulatoriais em terapia de manutenção para leucemia linfoblástica aguda; e pacientes ambulatoriais em seguimento. Alterações no paladar e nauseas foram autorreferidas usando ferramentas de triagem especificas. Entre as 502 crianças incluídas, 226 (45,0%) relataram alterações gustativas incômodas e 48 (9,6%) relataram alterações gustativas gravemente incômodas.

Com a maioria dos estudos avaliando alterações no paladar em períodos pós-TCH, Ferreira et al. (2020) realizaram um estudo preliminar ao analisar alterações do paladar durante o período de neutropenia do TCH e como a mucosite oral e a despapilação da língua estão associadas a essas condições, além de relacionar o impacto dos distúrbios do paladar no peso corporal e na qualidade de vida dos pacientes. Na pesquisa, 51 pacientes autólogos (n=31) e alogênicos (n=20) de TCH foram selecionados para realizar testes de acuidade gustativa antes do condicionamento (T0) e durante a neutropenia (T1). A frequência de hipogeusia foi alta no período de neutropenia do TCH. A despapialção lingual foi associada com grau de mucosite oral maior ou igual a 2, e o condicionamento com melfalano reduziu a sensação de gosto amargo. A perda de peso corporal e a má qualidade de vida foram associadas a alterações do paladar e redução do fluxo salivar.

Epstein et al. (2019) relataram uma série de casos acerca de distúrbios do paladar após tratamento oncológico. O estudo incluiu pacientes com leucemia mieloide aguda, mieloma múltiplo e câncer de cabeça e pescoço, avaliados quanto à função gustativa. A gustometria química foi realizada avaliando as qualidades quimiossensoriais que incluíam doce, azedo, salgado, amargo, umami e picante. Os pacientes receberam ensaios de tratamento para disfunção do paladar, incluindo suplementos de zinco ou medicamentos que incluiu clonazepam, acetato de megestrol e o canabinóide dronabinol. Os testes de gustometria confirmaram disgeusia em todos os pacientes avaliados. Após tratamento para disfunção do paladar, 71% de todos os pacientes no presente estudo relataram melhorias na função do paladar. A disgeusia persistente em sobreviventes de câncer pode ser pôde ser observada no sabor mais afetado: umami. Os ensaios de tratamento com as intervenções atuais para disgeusia podem ser eficazes, sendo necessário sempre avaliar sua indicação e possíveis efeitos colaterais.

Em pacientes em TCH, Scordo et al. (2018) relatam que disgeusia é um sintoma frequentemente encontrado em pacientes após o transplante de células hematopoéticas, que tem importantes efeitos de longo prazo na recuperação física, nutricional e imunológica, bem como na qualidade de vida. Além disso, complicações distintas relacionadas ao transplante, como doença do enxerto contra hospedeiro (DECH), podem afetar ainda mais negativamente a percepção do paladar. Uma vez que não existem protocolos consolidados e tratamentos eficazes para pacientes com

disgeusia, terapias auxiliares devem ser empregadas. Estudos publicados sobre a suplementação de zinco demonstraram melhorias nos distúrbios do paladar, ainda sem eficácia comprovada, sendo os melhores tratamentos nesta área os cuidados orais, acompanhamento nutricional e prevenção da mucosite, que tem grande participação em quadros de disgeusia.

# 2.5 Fotobiomodulação e alteração de paladar

O termo "fotobioestimulação" foi introduzido pelo médico húngaro Endre Mester em 1967, após sua observação dos efeitos dos tratamentos a laser de baixa potência na estimulação da cicatrização de feridas. Posteriormente, também foi observado que além da estimulação, a fototerapia também pode modificar certos processos danosos aos tecidos, como inflamação ou dor, e o termo fotobiomodulação (FBM) foi estabelecido (Anders et al., 2015; Zadik et al., 2019; El Mobadder; Nammour, 2021). Atualmente, o FBM inclui uma ampla gama de fontes de luz não ionizantes como lasers, diodos emissores de luz (LEDs), luz de espectro visível e infravermelho (Zadik et al., 2019).

Na FBM, a aplicação de luz a um sistema biológico com fotorreceptores celulares induz um processo fotoquímico nas mitocôndrias, com estimulação da produção de energia em forma de adenosina trifosfato (ATP) (Ferraresi et al., 2015). A captação de luz e transformação em energia é conhecida como emissão estimulada e ocorre quando o elétron recebe essa energia e muda de camada de valência, tornando-se instável. Ao retornar para seu estado fundamental, essa energia é liberada e transformada em reações bioquímicas essenciais para os tecidos, o que pode aumentar o metabolismo celular e produzir efeitos como analgesia, regeneração de tecidos e cicatrização de feridas (Bjordal et al., 2006; Ojea et al., 2016).

Os comprimentos de onda na faixa de 500-700 nm são adequados para o tratamento de tecidos superficiais, enquanto comprimentos de onda entre 800 e 1000 nm são adequados para tecidos mais profundos A FBM ativa cromóforos endógenos, provocando eventos fotofísicos e fotoquímicos envolvendo várias vias biológicas que

fornecem resultados terapêuticos clínicos favoráveis (Zadik et al., 2019; El Mobadder; Nammour, 2021).

Na mucosa oral, a FBM modula a inflamação através da redução de mediadores, como protaglandinas e bradicininas, reduz as quantidades de tecido de granulação e aumenta a revascularização local (El Mobadder; Nammour, 2021), sendo essas características essenciais na prevenção e tratamento das lesões bucais que acometem os pacientes durante o TCH (Bezinelli et al., 2014).

Os primeiros estudos aplicando a FBM no tratamento da mucosite oral foram realizados por Cowen et al. (1997), em 30 pacientes. No estudo foi utilizado um laser Hélio-Neon (He-Ne) com comprimentos de onda de 632.8 nm. Os autores observaram redução da inflamação e dor quando comparados a um grupo controle sem laser, porem salientaram a necessidade de um protocolo bem estabelecido.

O efeito da FBM pode ser descrito em quatro fases: o efeito primário está relacionado ao pico de absorção da energia do espectro vermelho (600-700 nm) e infravermelho-próximo (NIR 760-900) pelo citocromo C oxidase (localizado na mitocôndria). Portanto, a janela terapêutica para FBM varia de 600 a 900 nm e potência na faixa de 1–500 mW (de Freitas; Hamblin, 2016). O efeito secundário refere-se às mudanças no trifosfato de adenosina (ATP), óxido nítrico (NO) e espécies reativas de oxigênio (ROS), e se eles seguem a absorção da luz pelo citocromo C oxidase. O efeito terciário está relacionado aos efeitos específicos ao contexto e ao tipo de célula, e também agem de forma direta ou indireta. Esses eventos bioquímicos afetam a membrana celular e o núcleo, que controlam a transcrição gênica e, posteriormente, a proliferação, migração e apoptose celular, e inflamação (de Freitas; Hamblin, 2016; Hamblin, 2017; Hanna et al., 2020).

No estudo conduzido por Romeo et al. (2010) na universidade de Roma, 77 pacientes com síndrome de ardência bucal, os quais 25 foram selecionados para o grupo da terapia a laser. Todos os pacientes foram irradiados com laser duplo de Gálio e Arseneto (GaAs) nos comprimentos de onda, 650 nm e 910 nm, no vermelho e no infravermelho, respectivamente. Em 68% dos pacientes, foi registrada uma notável redução das taxas totais de scores de dor e alteração de paladar.

Eduardo et al. (2011) realizaram um estudo retrospectivo pelos prontuários de

43 pacientes, acerca da influência dos cuidados odontológicos auxiliados pela laserterapia sobre a muscosite oral durante TCH alogênico. O uso de laserterapia e os cuidados dentários reduziram a extensão da gravidade da mucosite oral significativamente.

No contexto de esclarecer a laserterapia, um grupo de pesquisa se reuniu para definir guias do uso de FBM no tratamento dos efeitos colaterais da terapia de quimiorradiação em câncer de cabeça e pescoço em duas partes: Zecha et al. (2016b) relataram a parte 1 sobre mecanismos de ação, dosimétricos e considerações de segurança ao passo que Zecha et al. (2016a) estudaram a parte 2: aplicações propostas e protocolos de tratamento. Ambos os trabalhos concluem que, com base em seus efeitos terapêuticos, a FBM pode ter utilidade em uma ampla gama de complicações orais, orofaríngeas, faciais e cervicais do tratamento de TCH. Os parâmetros de irradiação e dosimetria de FBM sugeridos, que são potencialmente eficazes para essas complicações, destinam-se a fornecer orientação para estudos futuros bem planejados. É imperativo que tais estudos incluam a elucidação dos efeitos da FBM nos resultados do tratamento oncológico. Embora as evidências sugiram que a FBM é segura, mais pesquisas são necessárias para detectar quaisquer efeitos adversos potenciais da FBM nos resultados do tratamento do câncer e na sobrevida

Zadik et al., 2019 realizaram uma revisão sistemática visando atualizar as diretrizes de prática clínica baseadas em evidências para o uso de FBM, como laser e outras terapias de luz, para a prevenção e/ou tratamento da mucosite oral em pacientes com câncer tratados com uma das seguintes modalidades: TCH, radioterapia de cabeça e pescoço sem quimioterapia e radioterapia de cabeça e pescoço com quimioterapia. Os resultados da literatura suportam o uso de FBM para a prevenção de mucosite oral.

Em uma recente revisão sobre aplicações da FBM, Faizal Asan et al. (2021) demonstraram sua efetividade em dor orofacial, mucosite oral, síndrome da ardência bucal, lesões em mucosa oral (liquen plano ou herpes), em desordens temporomandibulares, em doenças vesiculobolhosas (pênfigo) e parestesia. Ao final da revisão, os autores confirmam que a FBM é uma modalidade de tratamento eficaz no manejo de vários distúrbios orofaciais, com um número de evidências cientificas,

além de sugerirem pesquisas e um guia para padronização do comprimento de onda, dosagem e duração do tratamento para diferentes distúrbios.

A FBM no TCH é uma técnica minimamente invasiva e extremamente segura. O protocolo de prevenção pode reduzir o risco de mucosite oral nos períodos críticos do transplante e reduzir a sua gravidade. Na fase de tratamento, as doses mais elevadas, nos comprimentos de onda de 660 nm e 808 nm simultaneamente, promovem a reabsorção dos fótons em diferentes níveis de profundidade induzindo analgesia para o restabelecimento da ingestão oral e a melhora da qualidade de vida do paciente (Bezinelli et al., 2016; Bezinelli et al., 2021).

Com base nas evidencias científicas reportadas até o momento, a FBM tem sido indicada para pacientes pré e pós TCH, como uma alternativa para a prevenção e o tratamento de sequelas orais como a mucosite oral, que acomete até 67% dos pacientes e pode afetar significantemente o prognóstico do tratamento, uma vez que está relacionada com nutrição e qualidade de vida (Bezinelli et al., 2014; Zadik et al., 2019; El Mobadder; Nammour, 2021).

Não foi encontrado até o momento nenhum estudo clínico randomizado que avaliasse o efeito da FBM sobre as alterações do paladar nos pacientes em TCH.

# 2.6 Hipótese

Com base nas propriedades de estimulação sensorial e celular promovida pela FBM, e nas propriedades de reparo tecidual já atestadas pelos trabalhos clínicos de mucosite oral e FBM, nossa hipótese é a de que a FBM realizada no dorso da língua provoque aumento de acuidade do paladar, bem como modifique o aspecto clínico das papilas linguais e a percepção do paciente quanto à sensação do paladar em geral.

# 3 PROPOSIÇÃO

# 3.1 Objetivo geral

Analisar o efeito da FBM sobre as alterações do paladar durante a neutropenia e no período de enxertia neutrofílica do TCH.

# 3.2 Objetivos específicos

- Comparar a acuidade do paladar antes (durante o condicionamento) e depois da FBM (durante a neutropenia e após a enxertia neutrofílica), verificando a frequência de erros e acertos quanto ao tipo de sabor e sua intensidade.
- Comparar a acuidade do paladar entre os pacientes expostos e não expostos a FBM nos três períodos do TCH citados.
- Analisar se a exposição a FBM acarretou modificações na frequência de hiperemia e despapilação nos períodos citados.
- Detectar a percepção do paciente quanto à sensação do paladar geral nos três períodos do TCH citados nos grupos expostos e não expostos a FBM.

### 4 MATERIAL E MÉTODOS

# 4.1 Aspectos éticos

A metodologia a seguir foi inserida na Plataforma Brasil (Anexo A) e aprovada previamente pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da FOUSP e do Hospital Israelita Albert Einstein (nº 1.774.942, 1.739.988 respectivamente, Anexos B e C). Os pacientes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido concordando em participar da pesquisa.

### 4.2 Desenho do estudo

Este foi um estudo prospectivo, randomizado, feito somente em uma instituição envolvendo pacientes em TCH. O estudo foi composto por grupos paralelos (placebo e intervenção), compostos para se verificar a superioridade da intervenção na redução das alterações do paladar.

### 4.3 Pacientes e elegibilidade

Foram selecionados pacientes candidatos a TCH, internados no Centro de Transplante de Medula Óssea do Hospital Israelita Albert Einstein, no período de agosto de 2016 a outubro de 2019.

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; participação de todas as sessões

de laserterapia planejadas previamente; cooperação e execução adequada dos testes de acuidade do paladar.

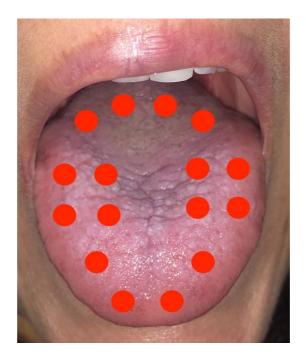
Constituíram critérios de exclusão: não execução de todas as etapas de higienização bucal orientadas durante o transplante; ausência de colaboração nos testes de acuidade do paladar; ausência de registro de dados clínicos de interesse para o projeto no prontuário médico; mucosite oral grau 3 e 4; óbito durante o transplante.

# 4.4 Intervenção

A intervenção consistiu em FBM utilizando equipamento laser na região do dorso da língua. Esta foi realizada desde o primeiro dia de condicionamento até o momento de enxertia neutrofílica. Nessas sessões, foram adotados os seguintes parâmetros: laser InGaAIP, 660 nm, 100 mW, 0,09 cm² de área do spot, 1,1W/cm², irradiação por ponto, 8s por ponto 8,8J/cm². No total foram irradiados 12 pontos somando 96 segundos e 105,6J/cm². Esse protocolo é comumente adotado pela equipe de cirurgiões-dentistas do Hospital Albert Einstein para prevenção de mucosite oral em TCH (Bezinelli et al., 2021). Como não há literatura que aponte alguma referência de FBM especificamente para as alterações do paladar, optou-se por adotar esse protocolo em função da segurança já confirmada da terapia, bem como pelos efeitos clínicos de evitar a atrofia da mucosa oral. No grupo Placebo, a irradiação no dorso da língua foi simulada, estando o aparelho desligado.

As regiões irradiadas foram quatro pontos em cada porção lateral da língua, quatro pontos na base da língua, na região das papilas circunvaladas, e quatro pontos no ápice lingual (Figura 4.1). Esses pontos foram determinados em função da presença de receptores para os sabores testados nessas regiões (Romeo et al., 2010)

Figura 4.1 - Representação dos pontos de irradiação com laser para fotobiomodulação no dorso da língua



Fonte: A autora.

# 4.5 Desfechos primário e secundário

O desfecho primário foi o efeito da FBM sobre a acuidade do paladar, atestada pela frequência de erros e acertos quanto ao tipo de sabor e sua intensidade. O desfecho secundário foram a frequência de hiperemia e de despapilação após a intervenção, bem como o efeito da FBM sobre a sensação do paladar em geral reportada pelo paciente.

### 4.6 Delineamento amostral

O cálculo amostral foi realizado com base no trabalho de Romeo et al. (2010), que verificaram o efeito da FBM na redução da severidade dos sintomas da síndrome de ardência bucal. Essa síndrome inclui, além da ardência bucal, a

xerostomia e as alterações do paladar como sintomas predominantes. Para um poder do teste em 85% de confiança e nível alfa em 5% e 10% de perda, seriam necessários 38 pacientes para se verificarem diferenças nas alterações de paladar antes e depois da FBM.

# 4.7 Formação de grupos, randomização e cegamento

Foram estabelecidos dois grupos:

- Grupo Placebo (n=43): os pacientes desse grupo não foram expostos à FBM na região do dorso da língua; nesta, a irradiação laser foi somente simulada, estando o aparelho laser desligado.
- Grupo Intervenção (n=42): os pacientes desse grupo foram expostos a FBM na região do dorso da língua.

Os pacientes elegíveis, após convite para participar da pesquisa, esclarecimento sobre a metodologia deste e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, foram sorteados para compor os grupos. Papéis contendo a palavra "Placebo" e "Intervenção" foram inseridos em um envelope e um membro da equipe de pesquisa realizou o sorteio. O paciente não soube a qual grupo pertenceu. Como foi necessário modificar o protocolo de rotina da laserterapia, os cirurgiões-dentistas que realizaram as irradiações não estavam cegos. Já o cirurgião-dentista que fez as avaliações das alterações de paladar, do aspecto clínico das papilas linguais e da enquete com o paciente sobre o paladar não soube o grupo ao qual o paciente pertencia.

# 4.8 Teste de acuidade do paladar

Para todos os pacientes, a função do paladar foi determinada usando um 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 (cafeína). As soluções foram preparadas com base nas concentrações presentes na tabela 4.1.

Tabela 4.1 - Soluções utilizadas no teste de acuidade do paladar

Sabor	Solução 1 (concentração alta)	Solução 2 (concentração baixa)
Doce (açúcar)	2.92 mmol	0.78 mmol
Salgado (NaCl)	2.74mmol	1.1 mmol
Ácido (ácido cítrico)	156 mmol	37.5 μmol
Amargo (cafeína)	0.412 mmol	0.247 mmol

Fonte: Ferreira et al. (2020).

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. Os pacientes haviam higienizado a cavidade oral previamente com escova e creme dental sem utilizar o enxaguatório bucal. Foram então orientados a 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. 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, quando então o paciente lavou sua boca com água mineral. No total, foram oferecidas 8 soluções em cada sessão do teste. Este foi realizado no primeiro dia de condicionamento (T0), durante a fase de neutropenia intensa (entre D+5 e D+10) (T1) e na enxertia neutrofílica (entre D+11 e D+25) (T2).

Para controle do teste, este foi previamente realizado com 20 pessoas saudáveis, sem exposição prévia a nenhum fator associado a alteração do paladar, para adequação da concentração das soluções e sua identificação.

# 4.9 Terminologia adotada

Para análise do teste de acuidade do paladar, foram computadas as frequências de erros e acertos do tipo de sabor e de sua intensidade, com posterior categorização dos erros em (adaptado de Fark et al., 2013):

- Normogeusia ausência de erro na percepção tanto do tipo de sabor quanto da intensidade.
- Ageusia ausência completa de sensação do sabor testado.
- Hipogeusia sensação diminuída do gosto quando do teste das soluções mais concentradas.
- Hipergeusia sensação aumentada do gosto quando do teste das soluções mais concentradas.
- Heterogeusia troca do tipo de sabor, independentemente de sua concentração.
- Disgeusia qualquer alteração do paladar, seja qualitativa seja quantitativa.

# 4.10 Análise do aspecto clínico das papilas linguais

Um profissional que não conhecia os grupos realizou exame clínico visual da região do dorso da língua no momento do teste de acuidade do paladar. Esse profissional, previamente calibrado para identificação das papilas linguais, registrou a existência ou não de despapilação e de sinais de inflamação no dorso da língua. Para tanto, solicitou ao paciente que expusesse ao máximo a língua e, com um foco de luz potente, analisou a região antes de o paciente iniciar o teste de acuidade do paladar. Como aspecto clínico de inflamação, somente a hiperemia foi detectada, sendo então considerado somente esse sinal inflamatório, em conjunto com a despapilação, na análise dos dados.

# 4.11 Enquete sobre a sensação do paladar

Após concluir o teste de acuidade do paladar, foi feita a seguinte pergunta ao paciente: "Como você acha que está seu paladar?", solicitando que fizesse uma avaliação com gradação de 0 a 4, conforme segue: 0 – ausência de alteração do paladar; 1 – alteração leve; 2 – alteração leve a moderada; 3 – alteração moderada a intensa; 4 – alteração intensa. A resposta emitida pelo paciente foi registrada pelo profissional.

### 4.12 Cuidados bucais durante o transplante

Todos os pacientes, antes de iniciar o condicionamento do TCH, 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 para remoção eficiente da placa bacteriana. Durante o TCH, 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.

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 cego quanto aos grupos, 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.

Para todos os pacientes, incluindo os do grupo Placebo, foi realizada FBM para prevenção e tratamento da mucosite oral, com protocolos previamente descritos (Bezinelli et al., 2021). Esse protocolo não inclui a irradiação no dorso da língua, mas somente nas regiões de mucosa labial, mucosa jugal, borda lateral de língua, assoalho bucal e palato mole.

# 4.13 Coleta de informações sobre o transplante

Para todos os pacientes, foram coletadas do prontuário médico as seguintes informações: sexo, idade, doença primária; tipo de transplante, regime de condicionamento, profilaxia para DECH, dias de neutropenia, dias de transplante, dias de diarréia, grau e dias de mucosite oral e prescrição de nutrição artificial. Essas informações foram registradas após a alta do paciente do setor de transplante de medula óssea.

### 4.14 Análise estatística

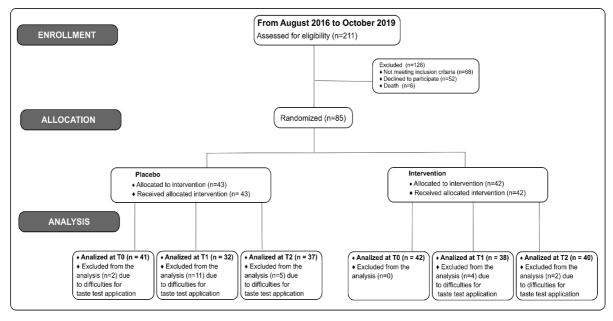
Os dados numéricos foram apresentados em mediana, média, desviopadrão e valores mínimo e máximo. Os dados categóricos foram apresentados
em frequência absoluta e relativa. Para comparações dos dados pareados entre
os períodos T0, T1 e T2, foi utilizado o teste de McNemar para dados
categóricos, e teste de Friedman e Wilcoxon, para dados numéricos. Na
comparação entre os dois grupos, foi utilizado o teste  $\chi$ 2 ou Exato de Fisher, com
correção de Bonferroni e cálculo de *odds ratio*, para dados categóricos, e teste
de Kruskal-Wallis e Mann-Whitney, para dados numéricos. O nível de
significância adotado foi de 5%.

### 5 RESULTADOS

# 5.1 Características dos pacientes e do transplante

A figura 5.1 mostra o fluxograma de pacientes que fizeram TCH no período de agosto de 2016 a outubro de 2019. Do total de pacientes no período (n=211), 126 foram excluídos por não atingirem ou os critérios de inclusão, ou por se recusarem a participar ou por óbito antes da pega da medula. Foram incluídos 85 na amostra, 43 para o grupo Placebo e 42 para o grupo Intervenção. Desses, alguns não realizaram os testes de acuidade do paladar nos diferentes tempos experimentais, principalmente em T1, devido a dificuldades físicas (enjoo, mal estar, fadiga etc.). Um paciente no grupo Placebo não realizou os testes de acuidade do paladar em T0, mas mesmo assim foi mantido na amostra por ter conseguido fazer os testes em T1 e T2 (Figura 5.1).

Figura 5.1 - Fluxograma dos pacientes de transplante de células hematopoiéticas elegíveis, selecionados para a pesquisa e randomizados nos grupos Placebo e Intervenção. A intervenção consistiu na aplicação de laserterapia no dorso da língua. T0 – durante o condicionamento; T1 – durante a neutropenia; T2 – após a enxertia neutrofílica



Fonte: A autora.

A tabela 5.1 exibe as características dos pacientes e do transplante. Nos dois grupos, a maioria dos pacientes foi do sexo masculino, com média de idade entre 48 e 52 anos. A doença primária mais frequente foi linfoma não-Hodgkin, seguido de mieloma múltiplo e leucemia mieloide aguda. O tipo de transplante mais predominante foi o autólogo, seguido do alogênico aparentado no grupo Intervenção e alogênico não-aparentado no grupo Placebo. Condicionamento com bussulfano e fludarabina foi mais frequente no grupo Placebo e, no grupo Intervenção, foi com melfalano. A profilaxia para DECH foi predominantemente realizada com metotrexato e tacrolimo nos dois grupos. A média de dias de neutropenia foi por volta de 11 dias e a média de dias transplante, 36 dias no grupo Placebo e 38 dias no grupo Intervenção. Em ambos os grupos, predominaram os graus 1 e 2 de mucosite oral, com duração média de 6 dias para o grupo Placebo e 7 dias para o grupo Intervenção. A duração de diarréia e de náuseas/vômitos foi similar entre os grupos. Não houve diferenças estatísticas significativas para nenhuma das variáveis relacionadas ao paciente e ao transplante.

Tabela 5.1 - Características dos pacientes incluídos na amostra e dos respectivos transplantes nos grupos Placebo e Intervenção

	Placebo	Intervenção	Valor de p
Carra (0/)	(n=43)	(n=42)	
Sexo – n (%)	26 (60.5)	29 (66.7)	0.010
Masculino	26 (60.5)	28 (66.7)	0.819
Feminino	17 (39.5)	14 (33.3)	0.100
Idade – média (±DP)	52.1±12.7	48.3±12.9	0.180
Doença primária – n (%)	7 (1 ( 2)	5 (1 ( 5)	1 000
Mieloma múltiplo	7 (16.3)	7 (16.7)	1.000
Leucemia mieloide aguda	7 (16.3)	5 (11.9)	0.759
Leucemia mieloide crônica	3 (7.0)	2 (4.8)	1.000
Leucemia linfocítica aguda	2 (4.7)	3 (7.1)	1.000
Linfoma não-Hodgkin	11 (25.6)	10 (23.8)	1.000
Síndrome mielodisplásica	5 (11.6)	3 (7.1)	0.714
Outros	8 (18.6)	12 (28.6)	0.464
Tipo de transplante – n (%)			
Autólogo	21 (48.8)	22 (52.4)	0.851
Haploidêntico	6 (14.0)	7 (16.7)	1.000
Alogênico aparentado	7 (16.3)	8 (19.0)	1.000
Alogênico não-aparentado	8 (20.9)	5 (11.9)	0.393
Condicionamento – n (%)	,	,	
Melfalano	9 (20.9)	14 (33.3)	0.480
Melfalano+TBI	3 (7.0)	3 (7.1)	1.000
Ciclofosfamida+ATG/Metil	2 (4.7)	3 (7.1)	1.000
Ciclofosfamida+TBI	2 (4.7)	3 (7.1)	1.000
Bussulfano+Fludarabina	13 (30.2)	9 (21.4)	0.481
Bussulfano+Ciclofosfamida	1 (2.3)	2 (4.8)	1.000
Bussulfano+TMI	3 (7.0)	2 (4.8)	1.000
BEAM/R-BEAM	10 (23.3)	6 (14.3)	0.579
Profilxia para DECH – n (%)	10 (23.3)	0 (14.5)	0.577
Metotrexato+Tacrolimo	10 (47.6)	10 (50.0)	1.000
Ciclofosfamida+Tacrolimo+MMF	7 (33.3)	5 (25.0)	0.759
Tacrolimo+MMF	1 (4.8)	3 (15.0)	0.739
SD	3 (14.3)	2 (10.0)	1.000
Dias de neutropenia* – média (±DP)	, ,		0.779
• ` '	11.3±6.1	$10.9\pm5.4$	
Dias de transplante** – média (±DP)	36.8±28.2	30.3±15.2	0.223
Grau máximo de mucosite oral – n (%)	<b>-</b> (4 < 4)	4 (0.5)	
0	7 (16.3)	4 (9.5)	0.525
1	18 (41.9)	23 (54.8)	0.449
2	12 (27.9)	9 (21.4)	0.630
3	6 (14.0)	5 (11.9)	1.000
4	0(0.0)	1 (2.4)	1.000
Dias de mucosite oral – média (±DP)	$6.5 \pm 4.6$	$7.4 \pm 4.8$	0.474
Dias de náuseas/vômitos - média (±DP)	$5.1\pm4.0$	$3.4 \pm 2.8$	0.131
Dias de diarréia - média (±DP)	$5.8 \pm 4.5$	$5.4 \pm 5.1$	0.734
Prescrição de nutrição artificial – n (%)	4 (9.5)	4 (9.5)	1.000

TBI – irradiação corpórea total. TMI – irradiação total da medula. ATG – globulina antitimócito. Metil – metiprednisona. DECH – doença do enxerto contra o hospedeiro. MMF – micofenolato mofetil. SD – sem dado.

Valor de p pelo teste Exato de Fisher e t de Student.

Fonte: A autora.

# 5.2 Teste de acuidade do paladar

<sup>\*</sup> Contagem de neutrófilos ≤500 cel/mm². \*\*Do primeiro dia de condicionamento até a alta do setor de transplante.

# 5.2.1 Características gerais da percepção do paladar

A figura 5.2 resume a ocorrência ou não de alterações do paladar para cada sabor (independentemente da concentração) em cada período analisado e em cada grupo. Nota-se que, em geral, houve maior tendência de ausência de alterações (quadrado cinza claro) no grupo Intervenção comparativamente ao grupo Placebo. Nos dois grupos, houve aumento da frequência de alterações do paladar de T0 para T1 e de T0 para T2 em todos os sabores; a única exceção foi o sabor azedo no grupo Intervenção, cuja frequência de alteração em T2 foi igual à detectada em T0. Nos dois grupos, a maior frequência de alterações foi para o sabor amargo; no grupo Placebo essas ocorrências foram detectadas em T2, ao passo que no grupo Intervenção, foram detectadas em T1.

Figura 5.2 - Frequência de alterações ou não de interpretação dos sabores durante o condicionamento (T0), durante a neutropenia (T1) e após a enxertia neutrofílica (T2), reportado por pacientes submetidos a transplante de células hematopoiéticas. A intervenção consistiu em fotobiomodulação no dorso na língua. Alteração da percepção foi considerada quando o paciente não conseguiu perceber a intensidade e/ou o tipo de sabor corretos de soluções contendo altas e baixas concentrações de flavorizantes para o sabor doce, amargo, azedo e salgado

# Grupo Placebo Grupo Intervenção Doce Amargo Azedo Salgado Sa

Fonte: A autora.

Comparando os dois grupos com relação a frequência de acertos e erros na interpretação do sabor (independentemente da concentração) (Tabela 5.2), observa-se que, em T0, não houve diferenças significativas entre os dois grupos para nenhum dos sabores. Para o sabor doce, a intervenção não acarretou diferenças significativas de frequência de acertos e erros em nenhum período. Já para os demais sabores, a intervenção aumentou de maneira significativa a chance de interpretação correta do sabor, tanto em T1 quanto em T2. Quando todos os erros e acertos foram agrupados independentemente do sabor, observou-se que a intervenção acarretou aumento significativo da chance de acerto somente em T2.

Tabela 5.2 - Frequência (%) de acertos e erros de percepção dos sabores nos períodos T0 (durante o condicionamento), T1 (durante a neutropenia) e T2 (após a enxertia neutrofílica) analisados nos grupos Placebo (T0 = 41, T1 = 32, T2 = 37) e Intervenção (T0 = 42, T1 = 38 e T2 = 40)

Sabor e	Placebo		Intervenção			Valor de
período	Acertos	Erros	Acertos	Erros	OR (IC95%)	p*
Doce						
Т0	31 (75.6)	10 (24.4)	31 (73.8)	11 (26.2)	0.90 (0.33-2.94)	0.949
T1	13 (40.6)	19 (59.4)	24 (63.2)	14 (36.8)	2.50 (0.95-6.97)	0.100
T2	18 (48.6)	19 (51.4)	27 (67.5)	13 (32.5)	2.19 (0.87-5.52)	0.148
Amargo						
Т0	28 (68.3)	13 (31.7)	31 (73.8)	11 (26.2)	1.30 (0.50-3.38)	0.754
T1	8 (25.0)	24 (75.0)	23 (60.5)	16 (42.1)	4.31 (1.54-12.00)	0.008
T2	4 (10.8)	33 (89.2)	26 (65.0)	14 (35.0)	15.32 (4.50-52.12)	<0.001
Azedo						
ТО	35 (85.4)	6 (14.6)	31 (73.8)	11 (26.2)	0.48 (0.15-1.46)	0.301
T1	10 (31.3)	22 (68.8)	22 (57.9)	16 (42.1)	3.02 (1.12-8.11)	0.046
T2	10 (27.0)	27 (73.0)	29 (72.5)	11 (27.5)	7.11 (2.60-19.42)	<0.001
Salgado						
TO	33 (80.5)	8 (19.5)	36 (85.7)	6 (14.3)	1.45 (0.45-4.63)	0.731
T1	11 (34.4)	22 (68.8)	25 (65.8)	13 (34.2)	3.84 (1.43-10.31)	0.012
T2	10 (27.0)	27 (73.0)	30 (75.0)	10 (25.0)	8.10 (2.92-22.44)	<0.001
Todos os sabores juntos						
Т0	16 (9.8)	25 (15.2)	18 (10.7)	24 (14.3)	1.17 (0.48-2.81)	0.895
T1	0 (0.0)	32 (25.0)	7 (4.6)	31 (20.4)	7.22 (0.83-62.20)	0.095
T2	(0.0)	39 (26.4)	15 (9.4)	25 (15.6)	23.40 (2.90-188.36)	<0.001

<sup>\*</sup> Valor de p obtido pelo teste de  $\chi 2$  ou Exato de Fisher. OR = *odds ratio*.

Fonte: A autora.

# 5.2.2 Percepção do paladar segundo o período analisado

### 5.2.2.1 Durante o condicionamento do transplante (T0)

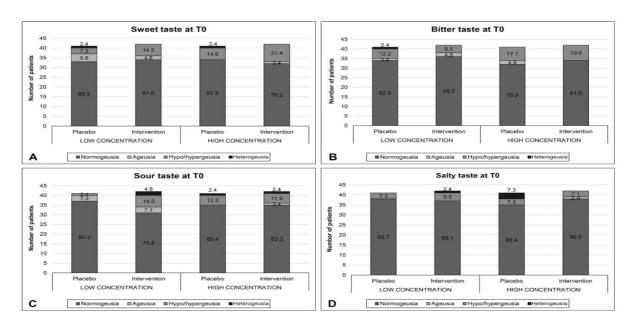
A figura 5.3 mostra a frequência de pacientes em relação a normogeusia, ageusia, hipo/hipergeusia e heterogeusia no momento T0, após experimentar as diferentes soluções contendo baixas e altas concentrações dos flavorizantes. A maioria dos pacientes de ambos os grupos exibiu normogeusia para todos os sabores e concentrações.

Para o sabor doce, a frequência de ageusia e heterogeusia foi similar entre os dois grupos; o grupo Intervenção exibiu maior frequência de hipo/hipergeusia, porém as diferenças não foram estatisticamente significantes (Figura 5.3A).

Considerando o sabor amargo, o grupo Intervenção exibiu menor frequência de ageusia e heterogeusia e frequência similar de hipo/hipergeusia em relação ao grupo Placebo, porém as diferenças não significantes (Figura 5.3B). Já para o sabor azedo, ageusia, hipo/hipergeusia e heterogeusia foram detectadas com maior frequência no grupo Intervenção, porém novamente as diferenças não foram significativas (Figura 5.3C).

Em relação ao sabor salgado, os pacientes do grupo Intervenção exibiram baixa frequência de heterogeusia e alta de ageusia e hipo/hipegeusia de em relação ao grupo Sem Intervenção. Todas essas diferenças, contudo, não foram estatisticamente significantes (Figura 5.3D).

Figura 5.3 - Frequência (em valores absolutos e porcentagem de pacientes segundo à normogeusia e às alterações do paladar em relação aos sabores doce (A), amargo (B), azedo (C) e salgado (D), detectados durante o condicionamento do transplante de células hematopoiéticas (T0), para os grupos Placebo (n=41) e Intervenção (n=42). A intervenção consistiu na aplicação de laserterapia no dorso da língua. Esses flavorizantes foram ofertados aos pacientes em baixas e altas concentrações. Os valores no interior das barras representam as frequências em porcentagem



Fonte: A autora.

A tabela 5.3 exibe a frequência total de alterações do paladar para cada grupo, sem distinguir o tipo de flavorizante e sua concentração. O total de ocorrências foi calculado multiplicando-se o total de pacientes em cada grupo por oito, considerando-se os quatro sabores avaliados e as duas concentrações de cada sabor. A frequência de alterações do paladar foi ligeiramente maior no grupo Intervenção, principalmente de hipo e hipergeusia, porém as diferenças não foram significativas em relação ao grupo Placebo.

Tabela 5.3 - Total geral de ocorrências de alterações do paladar nos grupos Placebo e Intervenção durante o condicionamento para o transplante de células hematopoiéticas

Alteração do paladar	Grupo Placebo (n=328 ocorrências)		Grupo II (n=336 o	Valor de p*	
	n	%	n	%	
Ageusia	10	3.0	10	3.0	0.861
Hipo/Hipergeusia	33	10.1	45	13.4	0.192
Heterogeusia	7	2.1	4	1.2	0.513
Total	50	15.2	59	17.6	0.434

<sup>\*</sup> Valor de p pelo teste γ2 ou Exato de Fisher.

Fonte: A autora.

Em resumo, mesmo com essas pequenas variações de frequência de alteração do paladar nos dois grupos, pode-se dizer que a tendência de percepção do paladar estava similar entre os dois grupos antes de iniciar a intervenção.

#### 5.2.2.2 Durante a neutropenia (T1)

A figura 5.4 mostra a frequência de pacientes em relação a normogeusia, ageusia, hipo/hipergeusia e heterogeusia no momento T1, após experimentar as diferentes soluções contendo baixas e altas concentrações dos flavorizantes.

Para o saber doce em baixa concentração, nota-se que a maioria dos pacientes do grupo Intervenção exibiu normogeusia (81,6%), mas essa diferença não foi estatisticamente significante em relação ao grupo Placebo (59,4%). Esse grupo exibiu maior frequência de ageusia (37,5%), com diferença significativa em relação ao grupo Intervenção (10,5%, p=0.010). Hipergeusia foi detectada somente no grupo Intervenção (5.3%). Ambos os grupos exibiram ageusia, mas as diferenças não foram significativas. Para o sabor doce em altas concentrações, a frequência de normogeusia foi maior no grupo Intervenção (65,8%), sem diferenças significativas em relação ao grupo Placebo. Ambos os grupos exibiram hipogeusia desse sabor, também sem diferenças estatísticas

significativas. Ageusia foi notada somente no grupo Placebo (3.1%), não diferindo estatisticamente do outro grupo (Figura 5.4A).

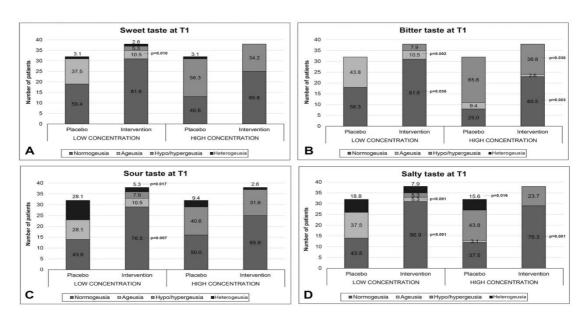
Considerando o sabor amargo em baixas concentrações, o grupo Intervenção exibiu maior frequência de normogeusia (81.6%), com diferenças significativas em relação ao grupo Placebo (56,3%, p=0.035). Neste, a ageusia foi mais significativamente mais frequente (43,8% versus 10,5%, p=0.002). O grupo Intervenção exibiu mais hipergeusia (7,9%), sem diferenças significativas em relação ao outro grupo. Para o sabor amargo em altas concentrações, o grupo Intervenção exibiu mais pacientes com normogeusia (60,5%) diferindo estatisticamente do grupo Placebo (25,0%, p=0.003). Esse grupo exibiu significativamente mais hipogeusia (65,6% versus 36,8%, p=0.030) (Figura 5.4B).

Considerando o sabor azedo em baixas concentrações, novamente o grupo Intervenção exibiu maior quantidade de normogeusia (76,3%), com diferenças significativas em relação ao grupo Placebo (43,8%, p=0.007). Ageusia foi observada nos dois grupos, mas sem diferenças significativas. Hipergeusia esteve presente somente no grupo Intervenção (7,9%) sem diferenças significativas em relação ao grupo Placebo. Este exibiu significativamente mais heterogeusia (28,1% versus 5,3%, p=0.017). Para o sabor azedo em altas concentrações, o grupo Placebo exibiu mais hipogeusia e heterogeusia, porém sem diferenças significativas em relação ao grupo Intervenção (Figura 5.4C).

Para o sabor salgado em baixas concentrações, novamente normogeusia esteve presente com mais frequência no grupo Intervenção (96,9% versus 43,8%, p=0.001). Esse grupo exibiu menos ageusia (5,3% versus 37,5%, p<0.001) e menos heterogeusia (7,9% versus 18,8%, p=0.283), mas mais hipergeusia (5,3% versus 0,0%, p=0.496). Considerando o sabor salgado em altas concentrações, normogeusia também foi mais frequente no grupo Intervenção (76,3% versus 37,5%, p=0.001). O grupo Placebo exibiu mais ageusia (3.1% versus 0.0%, p=0.457), mais hipogeusia (43,8% versus 23,7%, p=0.124) e mais heterogeusia (15,6% versus 0,0%, p=0.016) (Figura 5.4D).

Figura 5.4 - Frequência de pacientes segundo à normogeusia e às alterações do paladar em relação aos sabores doce (A), amargo (B), azedo (C) e salgado (D), detectados durante a neutropenia após o transplante de células hematopoiéticas (T1), para os

grupos Placebo (n=32) e Intervenção (n=38). A intervenção consistiu na aplicação de laserterapia no dorso da língua. Esses flavorizantes foram ofertados aos pacientes em baixas e altas concentrações. Os valores no interior das barras representam as frequências em porcentagem. Os valores de p foram obtidos a partir do teste Exato de Fisher ou teste do qui-quadrado com correção de Bonferroni



Fonte: A autora.

A tabela 5.4 exibe a frequência total de alterações do paladar para cada grupo, sem distinguir o tipo de flavorizante e sua concentração. O total de ocorrências foi calculado multiplicando-se o total de pacientes em cada grupo por oito, considerando-se os quatro sabores avaliados e as duas concentrações de cada sabor. Para todas as alterações do paladar, o grupo Intervenção exibiu menor frequência, porém somente para ageusia e heterogeusia as diferenças foram estatisticamente significantes.

Tabela 5.4 - Total geral de ocorrências de alterações do paladar nos grupos Placebo e Intervenção durante a neutropenia após o transplante de células hematopoiéticas

Alteração do paladar	Grupo Placebo (n=256 ocorrências)		Grupo II (n=304 o	Valor de p*	
	n	%	n	%	-
Ageusia	51	19.9	15	4.9	< 0.001
Hipo/Hipergeusia	66	25.8	58	17.3	0.065
Heterogeusia	25	9.8	7	2.1	< 0.001
Total	142	55.5	80	23.8	< 0.001

<sup>\*</sup> Valor de p pelo teste do χ2 ou Exato de Fisher.

Fonte: A autora.

Em resumo, observou-se que a intervenção acarretou a diminuição significativa de alterações do paladar nos pacientes durante a neutropenia, principalmente para os sabores azedo, amargo e salgado, tanto em baixas quanto em altas concentrações. Notou-se também que, apesar das as diferenças não terem sido estatisticamente significantes, a intervenção tendeu a provocar hipergeusia de todos os sabores quando estes foram ofertados em baixas concentrações.

#### 5.2.2.3 Após a enxertia neutrofílica (T2)

A figura 5.5 mostra a frequência de pacientes em relação a normogeusia, ageusia, hipo/hipergeusia e heterogeusia no momento T2, após experimentar as diferentes soluções contendo baixas e altas concentrações dos flavorizantes.

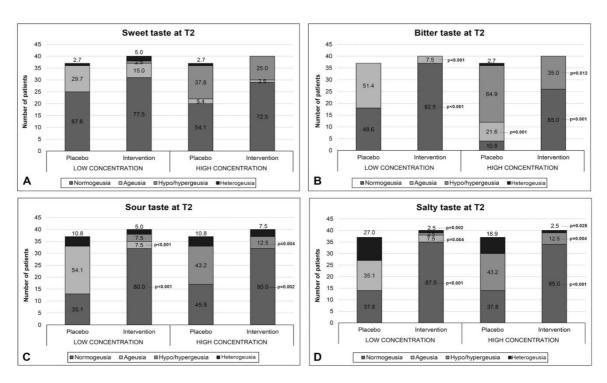
Considerando o sabor doce em baixa intensidade, o grupo Intervenção exibiu maior frequência de pacientes com normogeusia, mas essa diferença não foi estatisticamente significante. Quanto às alterações do paladar, o grupo Intervenção exibiu menor frequência de ageusia e hipergeusia e maior de heterogeusia, mas novamente as diferenças não foram significantes. Em relação ao sabor doce em alta intensidade, as tendências foram semelhantes às observadas para baixa intensidade, sem diferenças significativas em nenhuma das situações. O grupo Intervenção não exibiu heterogeusia ao experimentar o sabor doce em altas concentrações (Figura 5.5A).

Para o sabor amargo em baixas concentrações, o grupo Intervenção exibiu significativamente maior frequência de normogeusia (92,5% versus 48,6%, p<0001), bem como significativamente menor ageusia (75% versus 51.4%, p<0.001). Ambos os grupos não exibiram hipergeusia e heterogeusia nessa situação. Considerando agora o sabor amargo em altas concentrações, novamente no grupo Intervenção houve maior frequência de normogeusia (65.0% versus 10.8%, p<0.001) e menor frequência de hipogeusia (35.0% versus 64.9%, p=0.012). Somente esse grupo exibiu ageusia (21,6%, p=0.001) e heterogeusia (2,7%, p=1.000) (Figura 5.5B).

Em relação ao sabor azedo em baixas concentrações, a tendência de o grupo Intervenção exibir maior frequência de normogeusia se repetiu (80.0% versus 35.1%, p<0.001), bem como menor frequência de ageusia (7.5% versus 54.1%, p<0.001) e disgeusia (5.0% versus 10.8%, p=0.241). Somente nesse grupo detectou-se heterogeusia (5.0%, p=0.419). Para o sabor azedo em altas concentrações, também houve maior frequência de normogeusia (80.0% versus 45.9%, p=0.002) e menor de hipogeusia (12.5% versus 43.2%, p=0.004) e heterogeusia (7.5% versus 10.8%, p=0.704). Nenhum dos dois grupos exibiu ageusia nessa situação (Figura 5.5C).

Considerando o sabor salgado em baixa concentração, houve maior frequência de normogeusia (87.5% versus 37.8%, p<0.001) e menor ocorrência de ageusia (7.5% versus 35.1%, p=0.004) e heterogeusia (2.5% versus 27.0%, p=0.002) no grupo Intervenção. Somente nesse grupo detectou-se hipergeusia (2.5%, p=1.000). Já em altas concentrações, também foi mais frequente a normogeusia no grupo Intervenção (85.0% versus 37.8%, p<0.001) e menos frequente hipogeusia (12.5% versus 43.2%, p=0.004) e heterogeusia (2.5% versus 18.9%, p=0.025). Nenhum dos dois grupos exibiu ageusia nessa situação (Figura 5.5D).

Figura 5.5 - Frequência de pacientes segundo à normogeusia e às alterações do paladar em relação aos sabores doce (A), amargo (B), azedo (C) e salgado (D), detectados após a enxertia neutrofílica (T2), para os grupos Sem Intervenção (n=37) e Com Intervenção (n=40). A intervenção consistiu na aplicação de laserterapia no dorso da língua. Esses flavorizantes foram ofertados aos pacientes em baixas e altas concentrações. Os valores no interior das barras representam as frequências em porcentagem. Os valores de p foram obtidos a partir do teste Exato de Fisher ou teste do qui-quadrado com correção de Bonferroni



Fonte: A autora.

A tabela 5.5 exibe a frequência total de alterações do paladar para cada grupo, sem distinguir o tipo de flavorizante e sua concentração. O total de ocorrências foi calculado multiplicando-se o total de pacientes em cada grupo por oito, considerando-se os quatro sabores avaliados e as duas concentrações de cada sabor. Para todas as alterações do paladar individualmente e em conjunto, o grupo Intervenção exibiu menor frequência, com diferenças significativas em relação ao grupo Placebo.

Tabela 5.5 - Total geral de ocorrências de alterações do paladar nos grupos Placebo e Intervenção após a pega da medula no transplante de células hematopoiéticas

Alterações do paladar	Grupo Placebo (n=296 ocorrências)		Grupo Inte	Valor de p	
	n	%	n	%	
Ageusia	73	24.7	16	5.0	< 0.001
Hipo/Hipergeusia	70	23.6	39	12.2	< 0.001
Heterogeusia	28	9.5	9	2.8	0.001
Total	171	57.8	64	20.0	< 0.001

<sup>\*</sup> Valor de p pelo teste do χ2 ou Exato de Fisher.

Fonte: A autora.

Em resumo, a intervenção promoveu redução da frequência de alterações do paladar após a pega da medula, principalmente dos sabores azedo, amargo e salgado, tanto em baixas quanto em altas concentrações. A intervenção provocou ainda hipergeusia nos sabores doce, amargo e salgado quando ofertados em baixas concentrações, apesar de as diferenças de frequência não serem significativas em relação ao grupo Placebo.

#### 5.2.3 Características da heterogeusia nos períodos analisados

A tabela 5.6 resume as trocas de identificação do sabor reportadas pelos pacientes durante os testes de acuidade do paladar. No grupo Placebo, na maioria das situações de heterogeusia, o paciente identificou como ácido o sabor, seguido do salgado. Heterogeusia foi detectada com maior frequência no teste do sabor salgado. Já no grupo Intervenção, no qual a frequência de heterogeusia foi menor, o sabor salgado foi apontado com maior frequência, seguido do ácido. Heterogeusia foi detectada com maior frequência no teste do sabor azedo. Observa-se assim um padrão diferente de heterogeusia comparando-se os dois grupos.

Tabela 5.6 - Ocorrências (n) de substituição de um sabor por outro (heterogeusia) segundo o grupo e o período experimental

Sabor		Grupo Placebo		Grupo Intervenção			
testado	Т0	T1	<b>T2</b>	Т0	T1	T2	
Doce	Ácido (2)	Salgado (1) Ácido (1)	Ácido (2)	-	Salgado (1)	Ácido (2)	
Amargo	Ácido (1)	-	SI (1)	-	-	-	
Azedo	Salgado (1)	Amargo (3) Salgado (8) SI (1)	Amargo (3) Salgado (5)	Salgado (1)	Salgado (3)	Salgado (4) Amargo (1)	
Salgado	Ácido (3)	Ácido (11)	Ácido (13) Doce (1) Amargo (1) SI (1)	Ácido (1)	Amargo (1) Ácido (2)	Ácido (1)	

SI – sentiu um sabor, mas não soube identificar com clareza.

Fonte: A autora.

# 5.3 Análise qualitativa das papilas linguais

#### 5.3.1 Hiperemia nas papilas linguais

A tabela 5.7 exibe a frequência de hiperemia nas papilas linguais nos pacientes do grupo Placebo em T0, T1 e T2. Nota-se que as comparações pareadas entre os tempos foram com amostras reduzidas, principalmente em T1 com T2 (n=20 pacientes). Essa redução da amostra ocorreu devido à impossibilidade de visualização clínica e de registro fotográfico das papilas em função de náuseas, fadiga, dor em cavidade oral e outros desconfortos reportados pelos pacientes. Em relação a T0, nota-se aumento e diminuição da frequência de hiperemia em T1 e T2, respectivamente, porém as diferenças não foram significativas. De T1 para T2, a frequência de hiperemia se manteve a mesma.

Tabela 5.7 - Frequência (%) de hiperemia nas papilas linguais nos pacientes do grupo Placebo durante o condicionamento (T0), durante a neutropenia (T1) e após a enxertia neutrofílica (T2)

	Hiperemia – grupo Placebo							
	Não em T1	Sim em T1	Total	Valor de p	Não em T2	Sim em T2	Total	Valo r de p
Não em T0	7 (29.2)	8 (33.3)	15 (62.5)	0.386	13 (46.4)	3 (10.7)	16 (57.1)	0.72
Sim em T0	4 (16.7)	5 (20.8)	9 (37.5)	0.380	5 (17.9)	7 (25.0)	12 (42.9)	4
Total	11 (45.8)	13 (54.2)	24 (100.0)		18 (64.3)	10 (35.7)	28 (100.0)	
Não em T1					6 (30.0)	3 (15.0)	9 (45.0)	1.00
Sim em T1					3 (15.0)	8 (40.0)	11 (55.0)	0
Total					9 (45.0)	11 (55.0)	20 (100.0)	

Valor de p pelo teste de McNemar.

Fonte: A autora.

A tabela 5.8 mostra a frequência de pacientes com e sem hiperemia nas papilas em T0, T1 e T2. Assim como ocorreu no grupo Placebo, no grupo Intervenção a ausência de dados pareados ensejou uma comparação com amostra reduzida, principalmente na comparação de T1 com T2 (n=23 pacientes). Apesar da amostra reduzida, observou-se redução de frequência de hiperemia em T2, com diferenças significativas em relação a T1 (p=0.026). Também houve redução em T2 se comparado a T0, porém as diferenças não foram significativas. Em T1, a frequência de hiperemia aumentou, mas também não exibiu diferenças significativas em relação a T0. Esse resultado sugere que a Intervenção reduziu a hiperemia de T1 para T2.

Tabela 5.8 - Frequência (%) de hiperemia nas papilas linguais nos pacientes do grupo Intervenção durante o condicionamento (T0), durante a neutropenia (T1) e após a enxertia neutrofílica (T2)

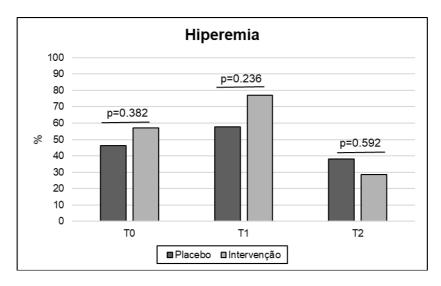
	Hiperemia – grupo Intervenção							
	Não em T1	Sim em T1	Total	Valor de p	Não em T2	Sim em T2	Total	Valo r de p
Não em T0	2 (7.7)	7 (26.9)	9 (34.6)	0.546	11 (32.4)	5 (14.7)	16 (47.1)	0.21
Sim em T0	4 (15.4)	13 (50.0)	17 (65.4)	0.540	11 (32.4)	7 (20.6)	18 (52.9)	1
Total	6 (23.1)	20 (76.9)	26 (100.0)		22 (64.7)	12 (35.3)	34 (100.0)	
Não em T1					4 (17.4)	1 (4.3)	5 (21.7)	0.02
Sim em T1					9 (39.1)	(39.1)	18 (78.3)	6
Total					13 (56.5)	10 (43.5)	23 (100.0)	

Valor de p pelo teste de McNemar.

Fonte: A autora.

Na comparação do grupo Placebo com o grupo Intervenção (Figura 5.6), nota-se que o grupo Intervenção exibiu maior frequência de hiperemia nas papilas em T0 e T1 e menor em T2 em relação ao grupo Placebo, porém as diferenças não foram estatisticamente significantes.

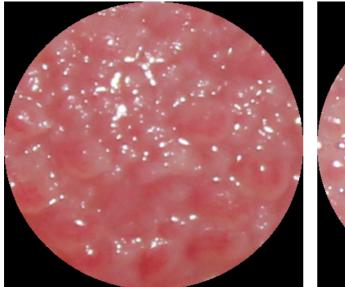
Figura 5.6 - Frequência de hiperemia nas papilas linguais nos pacientes do grupo Placebo e Intervenção durante o condicionamento (T0), durante a neutropenia (T1) e após a pega da medula (T2). Valor de p pelo teste Exato de Fisher

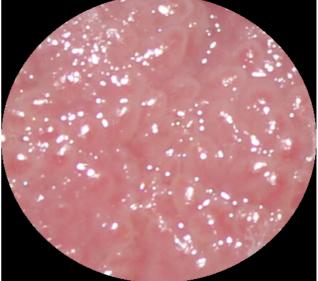


Fonte: A autora.

A figura 5.7 exibe alguns exemplos de situações de hiperemia nas papilas nos períodos analisados.

Figura 5.7 - Imagem clínica representativa das papilas linguais exibindo hiperemia durante a neutropenia e redução desse sinal após a enxertia neutrofílica no grupo Intervenção





**Durante a neutropenia (T1)** 

Após a enxertia neutrofílica (T2)

Fonte: A autora.

### 5.3.2 Despapilação

A frequência de despapilação no grupo Placebo encontra-se na tabela 5.9. Nota-se que tanto em T1 quanto em T2, houve aumento significativo da despapilação comparativamente a T0 (p<0.001 nos dois períodos). A frequência de despapilação entre T1 e T2 manteve-se a mesma.

Tabela 5.9 - Frequência (%) de despapilação nos pacientes do grupo Placebo durante o condicionamento (T0), durante a neutropenia (T1) e após a pega da medula (T2)

	Despapilação – grupo Placebo							
	Não em T1	Sim em T1	Total	Valor de p	Não em T2	Sim em T2	Total	Valor de p
Não em T0 Sim em T0	3 (7.5) 1	31 (77.0) 5	34 (85.0) 6	<0.001	4 (10.0) 0	30 (75.0) 6	34 (85.0) 6 (15.0)	<0.001
Total	(2.5) 4 (10.0)	(12.5) 36 (90.0)	(15.0) 40 (100.0)		(0.0) 4 (10.0)	(15.0) 36 (90.0)	40 (100.0)	
Não em T1					2 (5.1)	2 (5.1)	4 (10.3)	1.000
Sim em T1					2 (5.1)	33 (84.6)	35 (89.7)	
Total					4 (10.3)	35 (89.7)	39 (100.0)	

Valor de p pelo teste de McNemar.

Fonte: A autora.

A tabela 5.10 exibe a frequência de despapilação no grupo Intervenção. Tal qual foi observado no grupo Placebo, houve aumento significativo da despapilação em T1 e T2 comparativamente a T0 (p<0.001 para os dois períodos). Em T2, também houve aumento da despapilação em relação a T1, porém as diferenças não foram significantes. Assim, comparativamente ao baseline, a intervenção não acarretou modificação da tendência de despapilação.

Tabela 5.10 - Frequência (%) de despapilação nos pacientes do grupo Intervenção durante o condicionamento (T0), durante a neutropenia (T1) e após a pega da medula (T2)

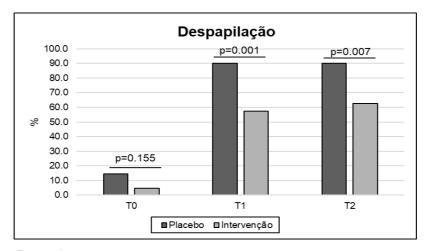
			Despapi	ilação – gru	po Interve	nção		
	Não em T1	Sim em T1	Total	Valor de p	Não em T2	Sim em T2	Total	Valor de p
Não em T0	16 (41.0)	21 (53.8)	37 (94.9)	<0.001	14 (35.0)	24 (60.0)	38 (95.0)	<0.00
Sim em T0	1 (2.6)	1 (2.6)	3 (7.7)	0.001	1 (2.5)	1 (2.5)	2 (5.0)	1
Total	17 (43.6)	22 (56.4)	39 (100.0)		15 (37.5)	25 (62.5)	40 (100.0)	
Não em T1					11 (28.9)	6 (15.8)	17 (44.7)	0.505
Sim em T1					3 (7.9)	18 (47.4)	21 (55.3)	
Total					14 (36.8)	24 (63.2)	38 (100.0)	

Valor de p pelo teste de McNemar.

Fonte: A autora.

Por outro lado, na entre os dois grupos (Figura 5.8), a frequência de despapilação foi significativamente menor no grupo Intervenção em T1 (p=0.001) e T2 (p=0.002). No cálculo da razão de chance de ocorrer a despapilação, a Intervenção acarretou redução desse risco em 5.4 vezes (CI95% - 1.6-18.7, p=0.008) em T1 e T2. Pode-se dizer, assim, que a Intervenção promoveu redução do risco de despapilação nos pacientes em T1 e T2.

Figura 5.8 - Frequência de despapilação nas papilas linguais nos pacientes do grupo Placebo e Intervenção durante o condicionamento (T0), durante a neutropenia (T1) e após a enxertia neutrofílica (T2). Valor de p pelo teste Exato de Fisher



Fonte: A autora.

A figura 5.9 exibe alguns exemplos de situações de despapilação nos períodos analisados.

Figura 5.9 - Imagem clínica representativa despapilação durante a neutropenia (T1) em comparação ao baseline (T0) em paciente do grupo Placebo



**Durante o condicionamento (T0)** 

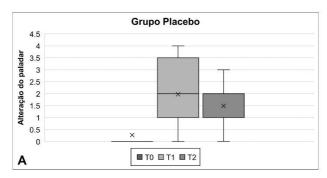
**Durante a neutropenia (T1)** 

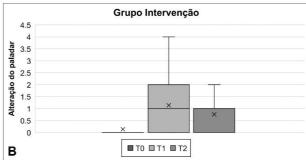
Fonte: A autora.

### 5.4 Desfecho reportado pelo paciente

A figura 5.10 contém *box-plots* referentes aos escores atribuídos pelos pacientes para as alterações do paladar durante os períodos analisados. No grupo Placebo, houve piora dos escores de T0 para T1 (p<0.001), de T0 para T2 (p<0.001) e de T1 para T2 (p=0.067). No grupo Intervenção, foi também observada essa tendência (T0 versus T1, p<0.001, T0 versus T2, p=0.014, e T1 versus T2, p=0.150), porém com maior frequência de ausência de alteração do paladar em T1 e T2 (escore 0). Comparando-se os dois grupos, houve diferenças significativas em T1 (p=0.011) e T2 (p<0.001). Em ambos os períodos, os escores de alteração do paladar atribuídos pelos pacientes foram menores no grupo Intervenção, sugerindo que a intervenção modificou de forma positiva a percepção do paciente em relação às alterações do paladar.

Figura 5.10 - Box-plots para os escores de alteração do paladar atribuídos pelos pacientes durante o condicionamento (T0), durante a neutropenia (T1) e após a enxertia neutrofílica (T2) nos grupos Placebo e Intervenção. 0 – ausência de alteração do paladar; 1 – alteração leve; 2 – alteração leve a moderada; 3 – alteração moderada a intensa; 4 – alteração intensa. X – média; traço central – mediana; whiskers – valores mínimo e máximo





Fonte: A autora.

### 6 DISCUSSÃO

Nossa pesquisa teve como objetivo avaliar o efeito da FBM na prevenção ou redução das alterações do paladar em pacientes sob TCH, bem como nas modificações do aspecto clínico das papilas. Com base nos resultados apresentados, foi observada redução na hiperemia das papilas linguais, na despapilação e nas alterações de paladar dos pacientes do grupo intervenção. Até o momento final desta pesquisa, não foram encontrados relatos na literatura acerca do papel da FBM sobre as alterações do paladar no TCH.

O presente estudo foi baseado em resultados previamente relatados (Boer et al., 2010; Ferreira et al., 2020), no qual evidenciou-se alta frequência de hipogeusia durante o TCH, principalmente na fase de neutropenia, associando ainda perda de peso corporal e baixa qualidade de vida. Após esses resultados e relatos na literatura sobre os benefícios da FBM sobre a mucosite oral nos pacientes sob TCH (Bezinelli et al., 2021), utilizamos a laserterapia em 3 períodos experimentais, objetivando amenizar as alterações de paladar.

O laser com comprimento de onda de 633 a 685 nm e potência de 10 -150mW, é eficaz para prevenção e tratamento de toxicidades orais, mucosite, dor e melhoria na qualidade de vida (Bezinelli et al., 2016; Bezinelli et al., 2021). Resultados semelhantes foram observados casos clínicos relatados por El Mobadder et al. (2018) e El Mobadder et al. (2019), nos quais a laserterapia (635 nm, 100mW) mostrou resultados satisfatórios ao tratar pacientes oncológicos que apresentavam disgeusia e síndrome da ardência bucal (Bensadoun; Nair, 2012).

Quanto à presença de mucosite, não foi observada diferença nos grupos Intervenção e Placebo, uma vez que ambos os grupos apresentaram mucosite grau 1 e 2, e mesmo período de remissão (6 a 7 dias). A duração de efeitos adversos gastrointestinais também foi semelhante para os grupos (3 a 5 dias). Isso ocorre devido aos efeitos da FBM na prevenção e tratamento da mucosite oral de forma efetiva, como já relatado por Schubert et al. (2007). Como essas variáveis e outras de alto risco para as alterações do paladar foram similares entre os dois grupos, não foi realizada análise de associação desses fatores com as alterações do paladar

apresentadas, partindo-se do princípio de que esses fatores de confusão não estariam interferindo de maneira enviesada nos grupos.

No teste de acuidade do paladar, observou-se que a intervenção provocou menor chance de erro na percepção dos sabores em geral e também considerando-se a interpretação com relação a quantidade e qualidade do sabor. Assim, o efeito da FBM parece ser bastante amplo, provavelmente envolvendo ações localizadas nos receptores gustativos. Um ponto interessante foi a redução de hipogeusia e ageusia, ou seja, provavelmente a FBM estimulou esses receptores, já que amplificou a sensação do paladar, principalmente nas situações nas quais os sabores estavam em baixa concentração.

A heterogeusia esteve presente durante o TCH com certa frequencia nos pacientes, envolvendo principalmente os sabores doce, azedo e salgado; o sabor amargo sofreu pouca heterogeusia. Uma hipótese para explicar a permanência da percepção do sabor amargo é que este envolve cerca de 25 receptores funcionais (Behrens; Meyerhof, 2018; Risso et al., 2020), sendo difícil uma alteração completa dessa sensação. Ao contrário, boa parte dos sabores foi confundida com o amargo; esse sinal tem sido considerado um mecanismo de defesa contra toxicidade (Behrens; Meyerhof, 2018; Risso et al., 2020). Além disso, a elevada sinalização sistêmica de citocinas inflamatórias, como o fator de necrose tumoral (TNF), está envolvida na regulação da percepção do paladar ao amargo (Feng et al., 2015). Durante a neutropenia, os pacientes estão expostos a alta carga de citocinas inflamatórias, o que provavelmente também acarretou efeito sobre a percepção do sabor amargo em várias situações nas quais esse sabor não foi ofertado. Outra hipótese está relacionada à exposição de quimioterápicos à base de platina ou medicamentos como eritromicina, ofloxacina, haloperidol e hidrocortisona que contém substâncias ativadoras dos receptores T2R, além de alterações nos níveis de íons metálicos na saliva e intensa peroxidação lipídica salivar (IJpma et al., 2017). Essas alterações qualitativas dos sabores também foram reduzidas após a intervenção comparativamente ao placebo, sugerindo que a FBM pode ter atuado na melhoria da ativação dos receptores específicos para cada sabor, melhorando a acuidade da sensação.

Parte dos efeitos positivos da intervenção foram notados somente após a enxertia neutrofílica, período no qual o paciente exibe recuperação significativa do seu estado sistêmico. Na cavidade oral, os efeitos citotóxicos também são drasticamente reduzidos, independentemente de protocolos de prevenção e tratamento dos efeitos colaterais na mucosa oral. Contudo, a intervenção exibiu superioridade na redução de erros na percepção do tipo e da intensidade do sabor em relação ao placebo nesse período, fato que reforça o efeito terapêutico da FBM, principalmente após múltiplas sessões de laserterapia, de forma contínua e ininterrupta. Vale dizer que resultados relatados por Boer et al. (2010) identificaram pacientes com alterações nas percepções de doce e salgado mesmo após 3 anos do TCH. Embora tal estudo não tenha avaliado uso da FBM, ele evidencia a persistência de alterações indesejadas por tempo prolongado, o que reforça o uso de terapias adjuvantes a fim de minimizar essas sequelas e melhorar qualidade de vida.

Com base nos dados analisados sobre despapilação, observamos um aumento significativo de despapilação do primeiro período experimental (T0) para os subsequentes (T1 e T2) em ambos os grupos Placebo e Intervenção. Contudo, o uso da FBM (Intervenção) acarretou em uma redução da frequência de despapilação em todos períodos experimentais (T0, T1 e T2) quando comparados ao Placebo, com diferença significativa na fase de neutropenia (T1) e após a enxertia medular (T2), reduzindo o risco de despapilação. A redução do número de papilas devido à despapilação está ligada à percepção dos sabores. Estudos anteriores demonstraram correlação entre o número de papilas e a intensidade do sabor (Bartoshuk et al., 1994; Doty et al., 2001; Just et al., 2006). Além disso, a sensibilidade do paladar é influenciada pela área de estimulação, (Smith, 1971), pois após serem liberados da matriz alimentar, os sabores são dissolvidos na saliva e transportados para as papilas gustativas (Foster et al., 2011).

Com relação à hiperemia das papilas linguais, embora não tenha sido observada diferença estatística entre os grupos Placebo e Intervenção, houve um discreto aumento nos primeiros tempos analisados (T0 e T1) e uma redução significativa da hiperemia no período após pega da medula (T2), quando realizada a FBM. A presença de hiperemia nas papilas linguais já havia sido observada em outros estudos com pacientes expostos a radio e quimioterapia, bem como alterações da morfologia das papilas fungiformes (Arafat et al., 2021; Sarkar et al., 2021). Essas

alterações foram associadas a modificações na percepção do paladar (Negoro et al., 2004), sugerindo serem importantes no mecanismo de perda da sensação correta dos sabores. Em situações de síndrome da ardência bucal, o papel da inflamação das papilas gustativas também foi entendido como importante no processo de alteração do paladar (Núñez Amin Dick et al., 2021) Assim, provavelmente o efeito anti-inflamatório da FBM e estimulatório da proliferação celular contribuiu para o desfecho que redução das alterações do paladar.

O presente estudo clínico possui limitações, principalmente relacionadas à perda de dados durante a neutropenia, período crítico do transplante e no qual o paciente exibe alta frequência de náuseas, fadiga, inapetência e outros sinais e sintomas que impossibilitaram as análises. Também constituiu limitação do presente estudo a ausência de teste olfatório e de outros mais apropriados para a análise do paladar, tais como a eletrogustometria, difícil de ser realizada no contexto do TCH.

Apesar dessas limitações, após uso da FBM no grupo Intervenção, associamos os resultados observados de redução da hiperemia, da despapilação e diferença na percepção dos sabores no paladar, com um efeito positivo do laser quando usado preventivamente em todos os períodos analisados. A associação destes resultados clínicos com futuros estudos pode ajudar a preencher lacunas na literatura acerca da laserterapia como tratamento para alteração de paladar em pacientes sob TCH, assim como auxiliar na formulação de protocolos específicos da FBM em diferentes estágios do tratamento.

## 7 CONCLUSÕES

- A FBM acarretou maior frequência de acertos e menor risco percepção errônea das soluções amargas, ácidas e salgadas durante a neutropenia e após a enxertia neutrofílica.
- A FBM acarretou menor frequência de ageusia e hipogeusia de todos os sabores em geral, e menor frequencia de heterogeusia do sabor azedo e salgado.
- A FBM reduziu a frequência de hiperemia nas papilas em relação ao baseline e de despapilação em relação ao placebo.
- Na opinião do paciente, a FBM acarretou melhoria na percepção dos sabores geral.
- A FBM, com a dosimetria adotada, foi eficaz para reduzir as alterações do paladar no TCH.

### REFERÊNCIAS<sup>1</sup>

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 Oct;26(10):3553-61. doi: 10.1007/s00520-018-4200-7.

ABTO – Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. Dimensionamento dos transplantes no Brasil e em cada estado 2013-2020. RBT: registro brasileiro de transplantes. 2020 Jan/Dez;26(4) [citado 23 out. 2021]. Disponível em: https://site.abto.org.br/wp-content/uploads/2021/03/rbt\_2020\_populacao-1-1.pdf.

Ackerman BH, Kasbekar N. Disturbances of taste and smell induced by drugs. Pharmacotherapy. 1997 May-Jun;17(3):482-96.

Adachi M, Yokota D, Hirata H, Koyauchi K, Dohtan S, Oka S, et al. Prognostic impact of the dosage of methotrexate combined with tacrolimus for graft-versus-host disease prophylaxis after cord blood transplantation. Int J Hematol. 2021 Aug;114(2):252-62. doi: 10.1007/s12185-021-03161-3.

Altundag A, Cayonu M. Chemical Senses in Cancer Patients. Curr Pharm Des. 2016;22(15):2264-9. doi: 10.2174/1381612822666160216150956.

Anders JJ, Lanzafame RJ, Arany PR. Low-level light/laser therapy versus photobiomodulation therapy. Photomed Laser Surg. 2015 Apr;33(4):183-4. doi: 10.1089/pho.2015.9848.

Arafat EA, El-Khair SMA, Elsamanoudy AZ, Shabaan DA. Study of the possible alleviated role of atorvastatin on irinotecan-induced lingual mucosal damage: histological and molecular study. Oxid Med Cell Longev. 2021 Sep;2021:9690047. doi: 10.1155/2021/9690047.

Aroke EN, Powell-Roach KL, Jaime-Lara RB, Tesfaye M, Roy A, Jackson P, et al. Taste the pain: the role of TRP channels in pain and taste perception. Int J Mol Sci. 2020 Aug 18;21(16):5929. doi: 10.3390/ijms21165929.

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> De acordo com Estilo Vancouver.

Athwal HK, Lombaert IMA. Salivary Gland Embryology, Physiology, and Stem Cell Complexity. In: Witt RL, editor. Surgery of the Salivary Glands. Amsterdã: Elsevier; 2021:12-8. doi: 10.1016/b978-0-323-67236-8.00002-x.

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. doi: 10.4317/medoral.19062.

Barban JB, Simões BP, Moraes BD, Anunciação CR, Rocha CS, Pintor DC, et al. Consenso Brasileiro de Nutrição em Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas: adultos. Einstein (São Paulo). 2020;18:eAE4530. doi: http://dx.doi.org/10.31744/einstein journal/2020AE4530.

Barnes DW, Corp MJ, Loutit JF, Neal FE. Treatment of murine leukaemia with X rays and homologous bone marrow; preliminary communication. Br Med J. 1956 Sep 15;2(4993):626-7. doi: 10.1136/bmj.2.4993.626.

Bartoshuk LM, Duffy VB, Miller IJ. PTC/PROP tasting: anatomy, psychophysics, and sex effects. Physiol Behav. 1994 Dec;56(6):1165-71. doi: 10.1016/0031-9384(94)90361-1. Erratum in: Physiol Behav 1995 Jul;58(1):203.

Behrens M, Meyerhof W. Vertebrate bitter taste receptors: keys for survival in changing environments. J Agric Food Chem. 2018 Mar;66(10):2204-13. doi: 10.1021/acs.jafc.6b04835.

Bensadoun RJ, Nair RG. Low-level laser therapy in the prevention and treatment of cancer therapy-induced mucositis: 2012 state of the art based on literature review and meta-analysis. Curr Opin Oncol. 2012 Jul;24(4):363-70. doi: 10.1097/CCO.0b013e328352eaa3.

Berteretche MV, Dalix AM, d'Ornano AM, Bellisle F, Khayat D, Faurion A. Decreased taste sensitivity in cancer patients under chemotherapy. Support Care Cancer. 2004 Aug;12(8):571-6. doi: 10.1007/s00520-004-0589-2.

Bezinelli LM, Corrêa L, Vogel C, Kutner JM, Ribeiro AF, Hamerschlak N, et al. Longterm safety of photobiomodulation therapy for oral mucositis in hematopoietic cell transplantation patients: a 15-year retrospective study. Support Care Cancer. 2021 Nov;29(11):6891-6902. doi: 10.1007/s00520-021-06268-9.

Bezinelli LM, Eduardo FP, da Graça Lopes RM, Biazevic MG, de Paula Eduardo C, Correa L, ET al. Cost-effectiveness of the introduction of specialized oral care with laser therapy in hematopoietic stem cell transplantation. Hematol Oncol. 2014 Mar;32(1):31-9. doi: 10.1002/hon.2050.

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 specialised 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.

Bjordal JM, Johnson MI, Iversen V, Aimbire F, Lopes-Martins RA. Low-level laser therapy in acute pain: a systematic review of possible mechanisms of action and clinical effects in randomized placebo-controlled trials. Photomed Laser Surg. 2006 Apr;24(2):158-68. doi: 10.1089/pho.2006.24.158.

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.

Brondel L, Jacquin A, Meillon S, Pénicaud L. Taste: physiology, roles and dysfunction. Nutr Clin Métabol. 2013;27:123-33.

Calvo SS, Egan JM. The endocrinology of taste receptors. Nat Rev Endocrinol. 2015 Apr;11(4):213-27. doi: 10.1038/nrendo.2015.7.

Caputo JB, Campos SS, Pereira SM, Castelo PM, Gavião MB, Marques LS, Pereira LJ. Masticatory performance and taste perception in patients submitted to cancer treatment. J Oral Rehabil. 2012 Dec;39(12):905-13. doi: 10.1111/joor.12005.

Chandrashekar J, Hoon MA, Ryba NJ, Zuker CS. The receptors and cells for mammalian taste. Nature. 2006 Nov 16;444(7117):288-94. doi: 10.1038/nature05401.

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):605-16. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.09.014.

Chaveli-López B. Oral toxicity produced by chemotherapy: A systematic review. J Clin Exp Dent. 2014 Feb 1;6(1):e81-90. doi: 10.4317/jced.51337.

Cheng LH, Robinson PP. The distribution of fungiform papillae and taste buds on the human tongue. Arch Oral Biol. 1991;36(8):583-9. doi: 10.1016/0003-9969(91)90108-7.

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.

Cohen J, Wakefield CE, Laing DG. Smell and Taste Disorders Resulting from Cancer and Chemotherapy. Curr Pharm Des. 2016;22(15):2253-63. doi: 10.2174/1381612822666160216150812.

Copelan EA. Hematopoietic stem-cell transplantation. N Engl J Med. 2006 Apr 27;354(17):1813-26. doi: 10.1056/NEJMra052638.

Cowen D, Tardieu C, Schubert M, Peterson D, Resbeut M, Faucher C, et al. Low energy Helium-Neon laser in the prevention of oral mucositis in patients undergoing bone marrow transplant: results of a double blind randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1997 Jul 1;38(4):697-703. doi: 10.1016/s0360-3016(97)00076-x.

de Freitas LF, Hamblin MR. Proposed Mechanisms of Photobiomodulation or Low-Level Light Therapy. IEEE J Sel Top Quantum Electron. 2016 May-Jun;22(3):7000417. doi: 10.1109/JSTQE.2016.2561201.

Doty RL, Bagla R, Morgenson M, Mirza N. NaCl thresholds: relationship to anterior tongue locus, area of stimulation, and number of fungiform papillae. Physiol Behav. 2001 Feb;72(3):373-8. doi: 10.1016/s0031-9384(00)00416-9.

Doty RL, Bromley SM. Effects of drugs on olfaction and taste. Otolaryngol Clin North Am. 2004 Dec;37(6):1229-54. doi: 10.1016/j.otc.2004.05.002.

Eduardo Fde P, Bezinelli LM, Orsi MC, Rodrigues M, Ribeiro MS, Hamerschlak N, et al. The influence of dental care associated with laser therapy on oral mucositis during allogeneic hematopoietic cell transplant: retrospective study. Einstein (Sao Paulo). 2011 Jun;9(2):201-6. English, Portuguese. doi: 10.1590/S1679-45082011AO1848.

El Mobadder M, Farhat F, El Mobadder W, Nammour S. Photobiomodulation therapy in the treatment of oral mucositis, dysgeusia and oral dryness as side-effects of head and neck radiotherapy in a cancer patient: a case report. Dent J (Basel). 2018 Dec;6(4):64. doi: 10.3390/dj6040064.

El Mobadder M, Farhat F, El Mobadder W, Nammour S. Photobiomodulation therapy in the treatment of oral mucositis, dysphagia, oral dryness, taste alteration, and burning mouth sensation due to cancer therapy: a case series. Int J Environ Res Public Health. 2019 Nov;16(22):4505. doi: 10.3390/ijerph16224505.

El Mobadder M, Nammour S. Photobiomodulation for Taste Alteration. Encyclopedia. 2021;1:240-8. doi: 10.3390/encyclopedia1010022.

Epstein JB, de Andrade E Silva SM, Epstein GL, Leal JHS, Barasch A, Smutzer G. Taste disorders following cancer treatment: report of a case series. Support Care Cancer. 2019 Dec;27(12):4587-95. doi: 10.1007/s00520-019-04758-5.

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. doi: 10.1038/sj.bmt.1703716.

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.

Faizal Asan M, Subhas Babu G, Castelino RL, Kumuda Rao, Pandita V. Applications of photobiomodulation therapy in oral medicine - a review. Eur J Ther. 2021;27(2):177-182. doi: 10.5152/eurjther.2021.20080.

Falcão DP, Mota LMH, Pires AL, Bezerra ACB. Sialometria: aspectos de interesse clínico. Rev Bras Reumatol. 2013;53(6):525-31. doi: 10.1016/j.rbr.2013.03.001.

Fark T, Hummel C, Hähner A, Nin T, Hummel T. Characteristics of taste disorders. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2013 May;270(6):1855-60. doi: 10.1007/s00405-012-2310-2.

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.

Ferraresi C, Kaippert B, Avci P, Huang YY, de Sousa MV, Bagnato VS, et al. Low-level laser (light) therapy increases mitochondrial membrane potential and ATP synthesis in C2C12 myotubes with a peak response at 3-6 h. Photochem Photobiol. 2015 Mar-Apr;91(2):411-6. doi: 10.1111/php.12397.

Ferreira MH, Mello Bezinelli L, de Paula Eduardo F, Lopes RM, Pereira AZ, Hamerschlack N, et al. Association of oral toxicity and taste changes during hematopoietic stem cell transplantation: a preliminary study. Support Care Cancer. 2020 Mar;28(3):1277-87. doi: 10.1007/s00520-019-04922-x.

Foegeding EA, Vinyard CJ, Essick G, Guest S, Campbell C. Transforming structural breakdown into sensory perception of texture. J Texture Stud. 2015 Jun;46(3):152-70. doi: 10.1111/jtxs.12105.

Foster KD, Grigor JM, Cheong JN, Yoo MJ, Bronlund JE, Morgenstern MP. The role of oral processing in dynamic sensory perception. J Food Sci. 2011 Mar;76(2):R49-61. doi: 10.1111/j.1750-3841.2010.02029.x.

Galgano L, Hutt D. HSCT: How Does It Work? In: Kenyon M, Babic A, editors. The European Blood and Marrow Transplantation Textbook for Nurses: under the auspices of EBMT. Cham (CH): Springer; 2018. Chapter 2. doi: 10.1007/978-3-319-50026-3\_2.

Gatti RA, Meuwissen HJ, Allen HD, Hong R, Good RA. Immunological reconstitution of sex-linked lymphopenic immunological deficiency. Lancet. 1968 Dec 28;2(7583):1366-9. doi: 10.1016/s0140-6736(68)92673-1.

Gilbertson TA, Damak S, Margolskee RF. The molecular physiology of taste transduction. Curr Opin Neurobiol. 2000 Aug;10(4):519-27. doi: 10.1016/s0959-4388(00)00118-5.

Gratwohl A, Baldomero H, Aljurf M, Pasquini MC, Bouzas LF, Yoshimi A, et al. Hematopoietic stem cell transplantation: a global perspective. JAMA. 2010 Apr 28;303(16):1617-24. doi: 10.1001/jama.2010.491.

Gratwohl A, Pasquini MC, Aljurf M, Atsuta Y, Baldomero H, Foeken L, et al. One million haemopoietic stem-cell transplants: a retrospective observational study. Lancet Haematol. 2015 Mar;2(3):e91-e100. doi: 10.1016/s2352-3026(15)00028-9.

Guyton AC, Hall JE. Tratado de fisiologia médica. 11. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2006. p. 663-6.

Hadley K, Orlandi RR, Fong KJ. Basic anatomy and physiology of olfaction and taste. Otolaryngol Clin North Am. 2004 Dec;37(6):1115-26. doi: 10.1016/j.otc.2004.06.009.

Hamblin MR. Mechanisms and applications of the anti-inflammatory effects of photobiomodulation. AIMS Biophys. 2017;4(3):337-61. doi: 10.3934/biophy.2017.3.337.

Hamadani M, Mohty M, Kharfan-Dabaja MA. Reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic cell transplantation in adults with acute myeloid leukemia. Cancer Control. 2011 Oct;18(4):237-45. doi: 10.1177/107327481101800404.

Hanchanale S, Adkinson L, Daniel S, Fleming M, Oxberry SG. Systematic literature review: xerostomia in advanced cancer patients. Support Care Cancer. 2015 Mar;23(3):881-8. doi: 10.1007/s00520-014-2477-8.

Hanna R, Dalvi S, Benedicenti S, Amaroli A, Sălăgean T, Pop ID, Todea D, Bordea IR. Photobiomodulation Therapy in Oral Mucositis and Potentially Malignant Oral Lesions: A Therapy Towards the Future. Cancers (Basel). 2020 Jul 18;12(7):1949. doi: 10.3390/cancers12071949.

Hansen JA, Clift RA, Thomas ED, Buckner CD, Storb R, Giblett ER. Transplantation of marrow from an unrelated donor to a patient with acute leukemia. N Engl J Med. 1980 Sep 4;303(10):565-7. doi: 10.1056/NEJM198009043031007.

Heckmann SM, Hujoel P, Habiger S, Friess W, Wichmann M, Heckmann JG, et al. Zinc gluconate in the treatment of dysgeusia--a randomized clinical trial. J Dent Res. 2005 Jan;84(1):35-8. doi: 10.1177/154405910508400105. Erratum in: J Dent Res. 2005 Apr;84(4):382.

Henig I, Zuckerman T. Hematopoietic stem cell transplantation-50 years of evolution and future perspectives. Rambam Maimonides Med J. 2014 Oct 29;5(4):e0028. doi: 10.5041/RMMJ.10162.

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.

Hull KM, Kerridge I, Schifter M. Long-term oral complications of allogeneic haematopoietic SCT. Bone Marrow Transplant. 2012 Feb;47(2):265-70. doi: 10.1038/bmt.2011.63.

lestra 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. doi: 10.1038/sj.bmt.1703375.

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 Jan;69(1):140-5. doi: 10.1080/01635581.2017.1250922.

Innocentini LMAR, Silva AA, Carvalho MA, Coletta RD, Corrêa MEP, Bingle L, et al. Salivary BPIFA proteins are altered in patients undergoing hematopoietic cell transplantation. Oral Dis. 2021 Mar 7. doi: 10.1111/odi.13832.

Jacobson LO, Marks EK, Robson M, Zirkle RE. Effect of spleen protection on mortality following x-irradiation. J Lab Clin Med. 1949;34:1538-43.

Jensen SB, Mouridsen HT, Reibel J, Brünner N, Nauntofte B. Adjuvant chemotherapy in breast cancer patients induces temporary salivary gland hypofunction. Oral Oncol. 2008 Feb;44(2):162-73. doi: 10.1016/j.oraloncology.2007.01.015.

Jung HS, Akita K, Kim JY. Spacing patterns on tongue surface-gustatory papilla. Int J Develop Biol. 2004;48(2-3):157-61. doi: 10.1387/ijdb.15272380.

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 Dec;115(12):2178-82. doi: 10.1097/01.MLG.0000181502.07160.86.

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. doi: 10.1097/01.mlg.0000224509.61099.29.

Kaizu M, Komatsu H, Yamauchi H, Yamauchi T, Sumitani M, Doorenbos AZ. Characteristics of taste alterations in people receiving taxane-based chemotherapy and their association with appetite, weight, and quality of life. Support Care Cancer. 2021 Sep;29(9):5103-14. doi: 10.1007/s00520-021-06066-3.

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.

Kashiwazaki H, Matsushita T, Sugita J, Shigematsu A, Kasashi K, Yamazaki Y, et al. Professional oral health care reduces oral mucositis and febrile neutropenia in patients treated with allogeneic bone marrow transplantation. Support Care Cancer. 2012 Feb;20(2):367-73. doi: 10.1007/s00520-011-1116-x.

Kaufman A, Choo E, Koh A, Dando R. Inflammation arising from obesity reduces taste bud abundance and inhibits renewal. PLoS Biol. 2018 Mar 20;16(3):e2001959. doi: 10.1371/journal.pbio.2001959.

Khaddour K, Hana CK, Mewawalla P. Hematopoietic Stem Cell Transplantation. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.

Kikut-Ligaj D, Trzcielińska-Lorych J. How taste works: cells, receptors and gustatory perception. Cell Mol Biol Lett. 2015 Dec;20(5):699-716. doi: 10.1515/cmble-2015-0042.

Laaksonen M, Ramseier AM, Rovó A, Jensen SB, Raber-Durlacher JE, Zitzmann NU, Waltimo T. Longitudinal assessment of hematopoietic stem cell transplantation and hyposalivation. J Dent Res. 2011 Oct;90(10):1177-82. doi: 10.1177/0022034511414156.

LaCasce AN. Therapeutic use and toxicity of high-dose methotrexate. [Alphen aan den Rijn, Países Baixos]: UpToDate; 2021 [citado 20 nov. 2021]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/therapeutic-use-and-toxicity-of-high-dose-methotrexate#H1.

Le Moigne M, Saint-Jean M, Jirka A, Quéreux G, Peuvrel L, Brocard A, et al. Dysgeusia and weight loss under treatment with vismodegib: benefit of nutritional management. Support Care Cancer. 2016 Apr;24(4):1689-95. doi: 10.1007/s00520-015-2932-1.

Lee SJ, Depoortere I, Hatt H. Therapeutic potential of ectopic olfactory and taste receptors. Nat Rev Drug Discov. 2019 Feb;18(2):116-38. doi: 10.1038/s41573-018-0002-3.

Lindley C, McCune JS, Thomason TE, Lauder D, Sauls A, Adkins S, et al. Perception of chemotherapy side effects cancer versus noncancer patients. Cancer Pract. 1999 Mar-Apr;7(2):59-65. doi: 10.1046/j.1523-5394.1999.07205.x.

Lorenz E, Uphoff D, Reid TR, Shelton E. Modification of irradiation injury in mice and guinea pigs by bone marrow injections. J Natl Cancer Inst. 1951 Aug;12(1):197-201.

Loves R, Tomlinson D, Baggott C, Dix D, Gibson P, Hyslop S, et al. Taste changes in children with cancer and hematopoietic stem cell transplant recipients. Support Care Cancer. 2019 Jun;27(6):2247-54. doi: 10.1007/s00520-018-4509-2.

Majhail NS, Farnia SH, Carpenter PA, Champlin RE, Crawford S, Marks DI, et al. Indications for Autologous and Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2015 Nov;21(11):1863-9. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.07.032.

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. doi: 10.1177/10454411000110020501.

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. doi: 10.1111/j.1600-0714.1992.tb00966.x.

Mayet AY. Loss of smell (anosmia) and taste (ageusia) in a patient treated with pegylated interferon alfa and ribavirin. Curr Ther Res Clin Exp. 2007 Jul;68(4):271-7. doi: 10.1016/j.curtheres.2007.08.006.

McDermott U, Settleman J. Personalized cancer therapy with selective kinase inhibitors: an emerging paradigm in medical oncology. J Clin Oncol. 2009 Nov 20;27(33):5650-9. doi: 10.1200/JCO.2009.22.9054.

McGuire DB, Fulton JS, Park J, Brown CG, Correa ME, Eilers J, et al. Systematic review of basic oral care for the management of oral mucositis in cancer patients. Support Care Cancer. 2013 Nov;21(11):3165-77. doi: 10.1007/s00520-013-1942-0.

Morais EF, Lira JA, Macedo RA, Santos KS, Elias CT, Morais M de L. Oral manifestations resulting from chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia. Braz J Otorhinolaryngol. 2014 Jan-Feb;80(1):78-85. doi: 10.5935/1808-8694.20140015.

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;18(2):123-126.

Negoro A, Umemoto M, Fukazawa K, Terada T, Sakagami M. Observation of tongue papillae by video microscopy and contact endoscopy to investigate their correlation with taste function. Auris Nasus Larynx. 2004 Sep;31(3):255-9. doi: 10.1016/j.anl.2004.01.009.

Neupane S, Jung HG, Sohn WJ, Yamamoto H, Kim JY, Byun JS, et al. Focal localization of inflammatory cytokines and neurotrophins in a tongue chronic injury model. Arch Oral Biol. 2019 Mar;99:22-30. doi: 10.1016/j.archoralbio.2018.12.008.

Nguyen HM, Reyland ME, Barlow LA. Mechanisms of taste bud cell loss after head and neck irradiation. J Neurosci. 2012 Mar 7;32(10):3474-84. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4167-11.2012.

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. doi: 10.1248/bpb.33.1772.

Niscola P. Mucositis in malignant hematology. Expert Rev Hematol. 2010 Feb;3(1):57-65. doi: 10.1586/ehm.09.71.

Núñez Amin Dick T, Rocha Santos L, Carneiro S, Moore D, Pestana S, Laerte Boechat J, et al. Investigation of oral atopic diseases: Correlation between geographic tongue and fungiform papillary glossitis. J Stomatol Oral Maxillofac Surg. 2021 Jun;122(3):283-8. doi: 10.1016/j.jormas.2020.05.025.

Ohishi A, Nishida K, Yamanaka Y, Miyata A, Ikukawa A, Yabu M, et al. Oxaliplatin Alters Expression of T1R2 Receptor and Sensitivity to Sweet Taste in Rats. Biol Pharm Bull. 2016;39(4):578-86. doi: 10.1248/bpb.b15-00935.

Ojea AR, Madi O, Neto RM, Lima SE, de Carvalho BT, Ojea MJ, et al. Beneficial Effects of Applying Low-Level Laser Therapy to Surgical Wounds After Bariatric Surgery. Photomed Laser Surg. 2016 Nov;34(11):580-4. doi: 10.1089/pho.2016.4149.

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.

Osgood EE, Riddle MC, Mathews TJ. Aplastic anemia treated with daily transfusions and intravenous marrow; case report. Ann Intern Med. 1939;13:357-67. doi: 10.7326/0003-4819-13-2-357.

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. Chem Senses. 2015 Mar;40(3):165-71. doi: 10.1093/chemse/bju060.

Pedersen A, Sørensen CE, Proctor GB, Carpenter GH. Salivary functions in mastication, taste and textural perception, swallowing and initial digestion. Oral Dis. 2018 Nov;24(8):1399-416. doi: 10.1111/odi.12867.

Pinto ETF, Queiroz SIML, Goncalves PGP, Gurgel BCV. Avaliação retrospectiva das alterações orais em crianças com leucemia linfoblástica aguda. Rev Port Estomatol Med Dent Cir Maxilofac. 2018;59(1):30-5.

Ponticelli E, Clari M, Frigerio S, De Clemente A, Bergese I, Scavino E, et al. Dysgeusia and health-related quality of life of cancer patients receiving chemotherapy: A cross-sectional study. Eur J Cancer Care (Engl). 2017 Mar;26(2). doi: 10.1111/ecc.12633.

Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Katz LC, LaMantia A-S, McNamara JO, et al., editors. Neuroscience. 2nd ed. Sunderland (MA): Sinauer Associates; 2001. Chapter 15, Taste Receptors and the Transduction of Taste Signals.

Reed DR, Knaapila A. Genetics of taste and smell: poisons and pleasures. Prog Mol Biol Transl Sci. 2010;94:213-40. doi: 10.1016/B978-0-12-375003-7.00008-X.

Riedel K, Sombroek D, Fiedler B, Siems K, Krohn M. Human cell-based taste perception - a bittersweet job for industry. Nat Prod Rep. 2017 May 10;34(5):484-95. doi: 10.1039/c6np00123h.

Risso D, Drayna D, Morini G. Alteration, reduction and taste loss: main causes and potential implications on dietary habits. Nutrients. 2020 Oct 27;12(11):3284. doi: 10.3390/nu12113284.

Romeo U, Del Vecchio A, Capocci M, Maggiore C, Ripari M. The low level laser therapy in the management of neurological burning mouth syndrome. A pilot study. Ann Stomatol (Roma). 2010 Jan;1(1):14-8.

Roper SD, Chaudhari N. Taste buds: cells, signals and synapses. Nat Rev Neurosci. 2017 Aug;18(8):485-97. doi: 10.1038/nrn.2017.68.

Saleh J, Figueiredo MA, Cherubini K, Braga-Filho A, Salum FG. Effect of low-level laser therapy on radiotherapy-induced hyposalivation and xerostomia: a pilot study. Photomed Laser Surg. 2014 Oct;32(10):546-52. doi: 10.1089/pho.2014.3741.

Sarkar AA, Allyn DM, Delay RJ, Delay ER. Cyclophosphamide-Induced Inflammation of Taste Buds and Cytoprotection by Amifostine. Chem Senses. 2021 Jan 1;46:bjab031. doi: 10.1093/chemse/bjab031.

Schubert MM, Eduardo FP, Guthrie KA, Franquin JC, Bensadoun RJ, Migliorati CA, et al. A phase III randomized double-blind placebo-controlled clinical trial to determine the efficacy of low level laser therapy for the prevention of oral mucositis in patients undergoing hematopoietic cell transplantation. Support Care Cancer. 2007 Oct;15(10):1145-54. doi: 10.1007/s00520-007-0238-7.

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):425-32. doi: 10.1016/j.bbmt.2017.10.022.

Shaikh FH, Soni A. Physiology, Taste. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.

Smith DV. Taste intensity as a function of area and concentration: differentiation between compounds. J Exp Psychol. 1971 Feb;87(2):163-71. doi: 10.1037/h0030519.

Spence C, Hobkinson C, Gallace A, Fiszman BP. A touch of gastronomy. Flavour. 2013;2(1):14. doi:10.1186/2044-7248-2-14.

Spielman AI, D'Abundo S, Field RB, Schmale H. Protein analysis of human von Ebner saliva and a method for its collection from the foliate papillae. J Dent Res. 1993 Sep;72(9):1331-5. doi: 10.1177/00220345930720091301.

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.

Syed Q, Hendler KT, Koncilja K. The Impact of Aging and Medical Status on Dysgeusia. Am J Med. 2016 Jul;129(7):753.e1-6. doi: 10.1016/j.amjmed.2016.02.003.

Thomas ED. Bone marrow transplantation: a review. Semin Hematol. 1999 Oct;36(4 Suppl 7):95-103.

Thomas ED, Lochte HL Jr, Lu WC, Ferrebee JW. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. N Engl J Med. 1957 Sep 12;257(11):491-6. doi: 10.1056/NEJM195709122571102.

Thorne T, Olson K, Wismer W. A state-of-the-art review of the management and treatment of taste and smell alterations in adult oncology patients. Support Care Cancer. 2015 Sep;23(9):2843-51. doi: 10.1007/s00520-015-2827-1.

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;86:125-34. doi: 10.1016/j.ejca.2017.09.006.

van Oort S, Kramer E, de Groot JW, Visser O. Taste alterations and cancer treatment. Curr Opin Support Palliat Care. 2018 Jun;12(2):162-167. doi: 10.1097/SPC.0000000000000346.

Walliczek-Dworschak U, Schöps F, Feron G, Brignot H, Hähner A, Hummel T. Differences in the Density of Fungiform Papillae and Composition of Saliva in Patients With Taste Disorders Compared to Healthy Controls. Chem Senses. 2017 Oct 1;42(8):699-708. doi: 10.1093/chemse/bjx054.

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. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3102-07.2007.

Yang H, Cong WN, Yoon JS, Egan JM. Vismodegib, an antagonist of hedgehog signaling, directly alters taste molecular signaling in taste buds. Cancer Med. 2015 Feb;4(2):245-52. doi: 10.1002/cam4.350.

Zabernigg A, Gamper EM, Giesinger JM, Rumpold G, Kemmler G, Gattringer K, et al. Taste alterations in cancer patients receiving chemotherapy: a neglected side effect? Oncologist. 2010;15(8):913-20. doi: 10.1634/theoncologist.2009-0333.

Zadik Y, Arany PR, Fregnani ER, Bossi P, Antunes HS, Bensadoun RJ, et al. Systematic review of photobiomodulation for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. Support Care Cancer. 2019 Oct;27(10):3969-83. doi: 10.1007/s00520-019-04890-2.

Zecha JA, Raber-Durlacher JE, Nair RG, Epstein JB, Elad S, Hamblin MR et al. Low-level laser therapy/photobiomodulation in the management of side effects of chemoradiation therapy in head and neck cancer: part 2: proposed applications and treatment protocols. Support Care Cancer. 2016a Jun;24(6):2793-805. doi: 10.1007/s00520-016-3153-y.

Zecha JA, Raber-Durlacher JE, Nair RG, Epstein JB, Sonis ST, Elad S, et al. Low level laser therapy/photobiomodulation in the management of side effects of chemoradiation therapy in head and neck cancer: part 1: mechanisms of action, dosimetric, and safety considerations. Support Care Cancer. 2016b Jun;24(6):2781-92. doi: 10.1007/s00520-016-3152-z.

Zhang Y, Hoon MA, Chandrashekar J, Mueller KL, Cook B, Wu D, et al. Coding of sweet, bitter, and umami tastes: different receptor cells sharing similar signaling pathways. Cell. 2003 Feb 7;112(3):293-301. doi: 10.1016/s0092-8674(03)00071-0.

#### 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
1	

#### 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? Nã

#### ■ 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



#### 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



## FACULDADE DE ODONTOLOGIA DA UNIVERSIDADE DE SÃO



Continuação do Parecer: 1.774.942

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

Endereço: Av Prof Lineu Prestes 2227

Bairro: Cidade Universitária CEP: 05.508-900

UF: SP Município: SAO PAULO



## FACULDADE DE ODONTOLOGIA DA UNIVERSIDADE DE SÃO



Continuação do Parecer: 1.774.942

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, declaração 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	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_780803	06/09/2016		Aceito
do Projeto	_E1.pdf	09:09:31		
Outros	declusp.pdf	06/09/2016	fernanda de paula	Aceito
		09:06:24	eduardo	
Informações Básicas	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_780803	03/09/2016		Aceito
do Projeto	_E1.pdf	10:58:44		
Declaração de	declresponsabpesq.jpg	01/04/2016	fernanda de paula	Aceito
Pesquisadores		11:24:44	eduardo	
Projeto Detalhado /	projetopaladarversao2.pdf	01/04/2016	fernanda de paula	Aceito
Brochura		11:20:06	eduardo	
Investigador				
Declaração de	declinvprincipal.jpeg	29/03/2016	fernanda de paula	Aceito
Pesquisadores		23:20:34	eduardo	
Folha de Rosto	Protocolo0001.pdf	19/03/2016	fernanda de paula	Aceito
		08:50:13	eduardo	

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



## 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

Ausência

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

#### 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	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_780803	06/09/2016		Aceito
do Projeto	_E1.pdf	09:09:31		
Outros	declusp.pdf	06/09/2016	fernanda de paula	Aceito
	, ,	09:06:24	eduardo	
Declaração de	declresponsabpesq.jpg	01/04/2016	fernanda de paula	Aceito
Pesquisadores		11:24:44	eduardo	
Projeto Detalhado /	projetopaladarversao2.pdf	01/04/2016	fernanda de paula	Aceito
Brochura	' ' '	11:20:06	eduardo	
Investigador				
Declaração de	declinvprincipal.jpeg	29/03/2016	fernanda de paula	Aceito
Pesquisadores		23:20:34	eduardo	
Folha de Rosto	Protocolo0001.pdf	19/03/2016	fernanda de paula	Aceito
	·	08:50:13	eduardo	
Declaração de	termocompromisso.jpg	14/03/2016	fernanda de paula	Aceito
Pesquisadores		19:40:13	eduardo	
Declaração de	termoanuenciadaarea.jpg	14/03/2016	fernanda de paula	Aceito
Instituição e		19:39:28	eduardo	
Infraestrutura				
TCLE / Termos de	TCLE.pdf	14/03/2016	fernanda de paula	Aceito
Assentimento /		19:29:46	eduardo	
Justificativa de				
Ausência				

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