

CAMILA COMINATO BOER

**AVALIAÇÃO DO PALADAR E DAS CONDIÇÕES
ORAIS DOS PACIENTES SUBMETIDOS AO
TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA.**

**CAMPINAS
2009**

CAMILA COMINATO BOER

**AVALIAÇÃO DO PALADAR E DAS CONDIÇÕES
ORAIS DOS PACIENTES SUBMETIDOS AO
TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA.**

Aluno: Camila Cominato Boer

Orientador: Prof. Dr. Cármino Antonio De Souza

Dissertação de Mestrado apresentada à Pós Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas para obtenção do título de MESTRE em Clínica Médica, área de Ciências Básicas.

**CAMPINAS
2009**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP
Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira – CRB-8ª / 6044

B633a Boer, Camila Cominato
Avaliação do paladar e das condições orais dos pacientes submetidos ao transplante de medula óssea / Camila Cominato Boer. Campinas, SP : [s.n.], 2009.

Orientador : Cármino Antonio de Souza
Dissertação (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

1. Paladar . 2. Avaliação sensorial. 3. Saliva. 4. Transplante homólogo. I. Souza, Cármino Antonio de. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Título em inglês : “Taste and oral conditions in patients submitted to bone marrow transplantation”

- Keywords:**
- Taste
 - Sensorial perception
 - Saliva
 - Transplantation, homologous

Titulação: Mestre em Clínica Médica

Área de concentração: Ciências Básicas

Banca examinadora:

Prof. Dr. Cármino Antonio de Souza

Prof. Dr. Fábio de Abreu Alves

Prof. Dr. Francisco José Penteado Aranha

Data da defesa: 09-10-2009

Banca examinadora da Dissertação de Mestrado

Camila Cominato Boer

Orientador: Prof. Dr. Cármino Antonio de Souza

Membros:

1. Prof. Dr. Fábio de Abreu Alves

2. Prof. Dr. Francisco José Penleado Aranha

3. Prof. Dr. Cármino Antonio de Souza



Curso de Pós-Graduação em Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 09/10/2009

DEDICATÓRIA

Dedico esta conquista da minha vida:

Á DEUS;

Aos meus Pais, **José Luiz e Maria do Rosário**, os responsáveis pela minha formação pessoal e profissional. Deram-me a vida, e sem nenhum questionamento me amaram na primeira vez que me viram....

Vocês me ensinaram a viver, e sempre que necessário me estenderam a mão, muitas vezes só para me segurar ou para me levantar das quedas e tropeços da vida, assim como faziam quando eu comecei a caminhar... Pai e mãe, vocês são exemplos de uma vida que vale a pena viver... de uma vida profissionalmente e pessoalmente bem sucedida!

Dedico à vocês, meus dois amores, esta conquista, que é fruto de muito esforço, superação pessoal e amor

Obrigada pelo carinho e por todos ensinamentos....!!

Amo muito vocês!!

Às minhas irmãs, **Juliana e Denile**, por todo amor e paciência.

DEDICATÓRIA ESPECIAL

Ao meu querido primo caçula **Bruno Cominato Nicoletti**,

Que está apenas do outro lado do caminho.....

★ 29/12/1985 - † 11/09/2008

AGRADECIMENTOS

Ao **Professor Dr. Cármino Antônio De Souza**, figura do mestre, que ao passar seus ensinamentos, me ajudou a amadurecer profissionalmente e pessoalmente.

À **Maria Elvira Pizzigatti Corrêa**, pelos 5 anos de convivência, de trabalho, pela amizade e pelo carinho. Sua orientação me ajudou na elaboração e execução desse projeto além de desenvolver minha auto-crítica científica. Sou grata por você fazer parte da minha formação profissional, muito obrigada.

À minhas irmãs **Denile e Juliana**, pelo amor, força, carinho, paciência, incentivo, e atenção. Vocês me servem de exemplo, me estimulam sempre e são as melhores “mães-irmãs” que alguém pode querer. Amo muito vocês!

Ao meu namorado **Renato**, pelo carinho, apoio, ajudas, MUITA paciência e encorajamento nos momentos difíceis deste período de minha vida.

A amiga, e irmã, “quase gêmea” que pude escolher na Vida, **Fernanda G. Basso**, que suportou os dramas e as inconstâncias do humor feminino, sempre tentando ajudar, fosse com uma palavra amiga, fosse com um voto de confiança. Obrigada pelo carinho de irmã, e pela convivência.

Aos amigos, **Patrícia Scalet e Fábio Coracin** pela ajuda, incentivo, amizade, carinho e tudo mais que uma pessoa que se torna amiga pode oferecer.

À minha família – **avós, tios, primos** – que tentaram entender minhas ausências em nome de tudo o que fiz.

Aos colegas e amigos, **Rita de Cácia Cavalcante, Cristian A.S. Dönnner e Graciele Ramos**, pela paciência nos meus momentos de correria, pelo incentivo e confiança. Obrigada pela amizade.

Aos amigos e estagiários do **Ambulatório de Odontologia do Hemocentro**, que de alguma forma conseguiram trocar experiências de vida comigo. Obrigado pela força e pela amizade.

A **Arlete** e **Leonardo e Luis Gustavo**, amigos do apoio didático, pelas ajudas.

Aos médicos e funcionários do Hemocentro e do TMO, pelo apoio pessoal e profissional, conselhos e ensinamentos.

À **Dra Joyce Maria Annicchino-Bizacchi**, pela liberdade de uso das dependências do laboratório de hemostasia para o desenvolvimento desse trabalho.

À **Eliana Miranda** pela ajuda com os dados pessoais de cada indivíduo por nós estudados, por parte das análises estatísticas do trabalho, pelas dicas e pela amizade e carinho que sempre me ofertou.

Ao **Roberto** também pela ajuda com os dados estatísticos do trabalho. Você colaborou muito com sua eficiência para o fechamento deste estudo. Obrigada!

À **Nicete**, secretária da Divisão de Hematologia, pela amizade, pelo apoio, incentivo, palavras amigas e ajuda, muita ajuda, obrigada.

A **Sônia**, secretária do Ambulatório de Odontologia, que me viu chorando, que me viu correndo, que oferecia apoio nas horas e momentos oportunos, com quem eu ri muito e que se tornou uma grande amiga.

Aos **pacientes do TMO** que são verdadeiros “mestres” nos ensinamentos de Vida, e que colaboraram voluntariamente para a realização deste trabalho.

A todas as pessoas que, de forma direta ou indireta, contribuíram para o enriquecimento e a realização deste trabalho.

Este trabalho foi fomentado pela **Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP** (proc nº. nº 2008/1857).

RESUMO

Pacientes submetidos ao transplante de células precursoras hematopoéticas (TCPH) apresentam queixas freqüentes de alterações ou perda do paladar e redução do fluxo salivar. O objetivo do estudo foi avaliar a percepção do paladar e sua associação com as condições orais de 61 pacientes adultos, submetidos ao TCPH na Unidade de TMO/Unicamp. Os pacientes foram divididos em três grupos, considerando o tempo pós-TCPH. Grupo I- (n= 20) composto por pacientes com até 150 dias pós-TCPH, Grupo II-(n=20), entre 150 e 1094 dias, e Grupo III- (n= 21), acima de 1094 dias. No exame clínico oral foram coletados dados de saúde oral, Índices de CPOD (dentes cariados perdidos e obturados), IG (Índice Gengival) e IP (Índice de Placa), pelo ambulatório de Odontologia. A avaliação subjetiva de paladar foi realizada por meio de questionário, enquanto que a avaliação objetiva utilizou 5 ml de soluções líquidas de NaCl, sacarose, ácido cítrico, cafeína, em três diferentes concentrações cada. O estudo da saliva foi feito por avaliação clínica e pela coleta da saliva não estimulada. Os dados foram submetidos à análise estatística descritiva e testes paramétricos e não paramétricos. Dos 61 pacientes avaliados, 31 apresentaram DECHc (Doença do enxerto contra o hospedeiro) sendo que a DECHc oral ocorreu principalmente nos grupos II/III. A mediana do CPOD foi de $22\pm 7,94$ enquanto que o do IP e do IG foi de $1,0\pm 0,63$ e $0,75\pm 0,50$, respectivamente. 43/61 (89,58%) pacientes faziam uso de drogas relacionadas às alterações de paladar, em maior número para o grupo I. A avaliação subjetiva do paladar mostrou que 15 (24,6%) pacientes estavam com paladar mais sensível, e 22 (36,1%), menos sensível após o TCPH. Essas alterações de sensibilidade do paladar estavam associadas à presença de náusea ($p= 0,03$), alteração de olfato ($p= 0,05$), sensação de gosto anormal na boca ($p= 0,03$) e ao uso de medicações ($p= 0,03$). A avaliação objetiva do paladar mostrou que não houve diferença entre os grupos para a percepção dos sabores amargo e azedo. Os 3 grupos tiveram dificuldade para a discriminação do sabor da concentração fraca de cafeína e grupo I apresentou melhor percepção da intensidade fraca e forte da sacarose ($p= 0,04$ e $p= 0,05$). Para a concentração

forte da sacarose e média da NaCl, os grupos II e III tiveram melhor percepção destas soluções ($p= 0,08$). Na avaliação salivar 42 (68,9%) pacientes apresentaram aderência da espátula de madeira à mucosa jugal, 35 (57,4%) ausência de lago salivar sublingual, 26 (42,6%) espessamento salivar e 26 (42,6%) ausência de secreção salivar à estimulação manual dos ductos das parótidas. Estas condições foram correlacionadas com a presença de DECHc oral e xerostomia ($p=0,02$). O fluxo salivar estava diminuído em 10 (16,4%) pacientes (0.01-1.35- SD 0.296), e hipossalivação foi mais intensa nos grupos II/III ($p=0,007$). Os resultados indicaram que as alterações de paladar foram observadas somente para os sabores: doce e salgado, nos pacientes com até 3 anos após TCPH. Não foi encontrada correlação dessas alterações com a condição da saúde oral, DECHc oral, hipossalivação. Portanto, as alterações de paladar podem ser consideradas como uma resposta individual do paciente ao TCPH.

Palavras chaves: transplante alogênico, percepção do paladar, saliva.

ABSTRACT

Patients submitted to allogeneic Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) complain of loss or a change in taste perception and dry mouth. The aim of this study was to evaluate taste perception and salivary flow rate in three different groups of adults patients submitted to HSCT at the BMT Unit/UNICAMP. Patients were classified in three groups considering post-transplant timing. Group I (n= 20), up to 150 days after HSCT, Group II (n= 20), between 151-1094 days, and Group III (n= 21), above 1094 days. Taste acuity was measured with a questionnaire, and also by the taste thresholds for the four basic tastes using 5ml of 4 solutions, in 3 concentrations NaCl, sucrose, citric acid, caffeine. Hyposalivation was clinically evaluated by visual parameters, and, unstimulated saliva was collected. Statistical analysis was performed using parametric and non-parametric tests. From those 61 evaluated patients, 31 presented cGVHD (Graft Versus Host Disease) and oral cGVHD was more presented in Groups II/III. Oral health Results showed a median value of DMFT index was 22 ± 7.94 and the median value of IP and IG indexes were respectively, 1.0 ± 0.63 e 0.75 ± 0.50 . From the 61 patients 43 (89.58%), were regularly taking prescribed medications with a recognized influence on taste perception, especially those from grupo I. At the survey, 15 (24.6%) reported a subjective increase of taste perception, whereas 22 patients (36.1%), described a decrease in taste perception after HSCT. Those taste sensitivity's alterations were correlated to the presence of nausea ($p= 0.03$), changes in olfaction ($p= 0.05$), abnormal taste in oral cavity ($p= 0.03$) and to the use of drugs ($p= 0.03$). Results of taste thresholds showed that the sour and bitter perception was not different between the 3 groups. For the sweet solution, the high and low concentrations were a challenging to be determined for those patients. Perception for a medium concentration of salty solutions was better perceived by groups II and III ($p= 0.08$). None patients were sensitive for the low concentration of bitter solution ($p=0.05$), in any period of study. Salivary clinical evaluation showed that, 42 (68.9%) patients presented adherence of a wood spatula to the buccal mucosa, 35 (57.4%) absence of the sublingual lake, 26 (42.6%) mucous saliva and 26 (42.6%) lack of salivation

on palpation of the Parotid's ducts. Those conditions were correlated to oral cGVHD and to the patients complain of xerostomia ($p= 0.02$). The saliva flow rate was diminished in 10/61 patients in all periods (1.36 (0.01-1.35- SD 0.296) and hyposalivation was more intense in the Groups II/III ($p= 0.007$). The results indicate that, taste alterations were only observed for the sweet and salty tastes even in patients up to 3 years post-HSCT. These results may indicate that taste alterations post-HSCT are not correlated to oral health, cGVHD and to hyposalivation but may be considered as an individual response of the HSCT.

Key words: allogeneic transplantation, taste perception, saliva.

LISTA DE ABREVIATURAS

n. –	Número de integrantes do grupo
F -	Pacientes do sexo feminino
M -	Pacientes do sexo masculino
mL. -	Mililitro
mol/L. -	Concentração das soluções (um molar em cada um litro).
mL/min -	Valores dos fluxos salivares determinados
DP -	Desvio padrão
G I -	Pacientes com até 150 dias após transplante
G II -	Pacientes entre 150 e 1095 dias após transplante
G III -	Pacientes com mais de 1095 dias após transplante
Ca ²⁺ -	Íons de Cálcio
H ⁺ -	Íons de Hidrogênio
K ⁺ -	Íons de Potássio
Na ⁺ -	Íons de Sódio
NaCl -	Cloreto de Sódio
FACT-G -	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy-General</i>
SNC -	Sistema Nervoso Central
SP -	Sistema Periférico
Alo- TCPH -	Transplante Alogênico Mieloablativo Convencional
RIC- TCPH -	Transplante não Mieloablativo com regime de condicionamento de intensidade reduzida
DECH –	Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro
CPP –	Células Progenitoras Periféricas
MO –	Medula Óssea
D ⁺ -	Dias após transplante
CD 4 ⁺ -	Célula – linfócito T
TBI –	<i>Total Body Irradiation</i>

UPN –	<i>Unique Patient Number</i>
NS –	Não significativo
IP –	Índice de Placa
IG –	Índice Gengival
CPOD –	Índice de Dentes Cariados Perdidos e Obturados
C –	Dentes Cariados
P –	Dentes Perdidos
O –	Dentes Obturados
OMS –	Organização Mundial de Saúde
Proteína G –	Proteína Gusteducina
GABA –	Neurotransmissor (Ácido gama-aminobutírico)
ASSCs –	Canais de Sódio amilorida-sensíveis
GPCRs –	Receptores acoplados à proteína G
SNA-s –	Sistema nervoso Autônomo Simpático
TRCs -	<i>Taste Receptor Cells</i>
T2R –	Receptor gustativo para o gosto amargo
T3R –	Receptor gustativo para o gosto amargo

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1:** Papilas gustativas e a estrutura dos botões gustativos
(www.iupucanatomy.com/images/Picture-13/outubro/2008) 49
- Figura 2:** Distribuição dos sabores e enervação da língua
(www.dkimages.com/.../Smell-and-Taste-2.html - 21/ abril/ 2009). 50
- Figura 3:** Mecanismo celular de transdução de um estímulo via proteína G em botão gustativo (Molecular Biology of the Cell 5/e – Garland Science 2008, Figura 15-39: Pg. 911). 53
- Figura 4:** Mecanismo de Transdução do Paladar. Adaptado de:
(<https://.../students/leah-walters/ptc-tasting> 25/ junho/ 2009) 56
- Figura 5:** Figuras ilustrativas. A) expressões faciais para indicar a apreciação do sabor; B) desenhos utilizados para discriminar o sabor. 86
- Figura 6:** A) Ilustração das 12 soluções utilizadas na avaliação do paladar, armazenadas em frasco de vidro âmbar; B) Copos plásticos identificados com letras diferenciando as intensidades das concentrações das soluções: letra “A”, a solução de intensidade intermediária, letra “E” e a mais forte, no copo identificado pela letra “O”. 86
- Figura 7:** Aspectos clínicos da DECH crônica oral. A) mucosa gengival queratinizada com aspecto liso e inflamado; B) mucosa de lábio inferior com sinais de inflamação e alterações liquenóides; C) presença de intenso eritema em mucosa lábia; D) mucosa labial com sinais de atrofia e presença de mucocelos; E) mucosa jugal com eritema e lesões ulceradas pseudomembranosas e liquenóides; F) mucosa jugal com alterações liquenóides hiperqueratóticas. (Adaptada de material didático intitulado, *Oral Manifestation*, fornecido por Schubert, MM). 92

LISTA DE QUADRO

Quadro 1: Complicações orais relativas às fases do TCPH.....	62
---	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Concentrações utilizadas para a avaliação do paladar em mol por litro (mol/L) das soluções de NaCl, sacarose, ácido cítrico e cafeína e as amostras em P. A do reagente obtidas em gramas (g) para o preparo das três concentrações de cada solução.....	85
Tabela 2: Critérios para a avaliação do Índice Gengival (adaptada de Silness & Løe, 1963)	89
Tabela 3: Critérios para a avaliação do Índice de Placa (adaptada de Løe, 1967).....	90
Tabela 4: Discriminação das doenças de base, protocolos regime de condicionamento e profilaxia da DECH e o nº de pacientes relacionados (N= 61).....	100
Tabela 5: Característica individual dos Pacientes (n=61) dos grupos, I, II e III.	102
Tabela 6: Dados referentes a apreciação das soluções degustadas pelos pacientes dos três grupos avaliados (teste <i>Kruskal-Wallis</i>).....	105
Tabela 7: Dados referentes a classificação dos sabores das soluções de Sacarose e NaCl degustadas pelos pacientes dos três grupos avaliados (teste <i>Kruskal-Wallis</i>).	107
Tabela 8: Dados referentes à classificação dos sabores das soluções de Ácido cítrico e Cafeína, degustadas pelos pacientes dos três grupos avaliados (teste <i>Kruskal-Wallis</i>).	108
Tabela 9: Dados referentes à classificação da intensidade das soluções degustadas pelos pacientes dos três grupos avaliados (teste <i>Kruskal-Wallis</i>).	109
Tabela 10: Dados referentes às respostas ao questionário realizado com os pacientes dos três grupos avaliados (teste de Exato de <i>Fisher</i>).....	111
Tabela 11: Dados referentes às respostas ao questionário em relação à sensibilidade do paladar dos pacientes dos três grupos avaliados.....	113

Tabela 12: Valores das medianas e desvio padrão referentes aos Índices de Placa (IP), Gengival (IG), CPOD estratificado (C, P e O), nos 3 Grupos.....	116
Tabela 13: Achados clínicos em mucosa oral dos pacientes nos períodos avaliados.	119
Tabela 14: Distribuição da mucosite oral em relação ao tipo de enxerto nos pacientes dos Grupos I, II e III.....	122
Tabela 15: Presença de parâmetros clínicos de hipossalivação avaliados os pacientes nos grupos avaliados (Teste Exato de <i>Fisher</i>).....	123
Tabela 16: Variação do fluxo salivar (em mL/min).....	124

LISTA DE GRÁFICOS

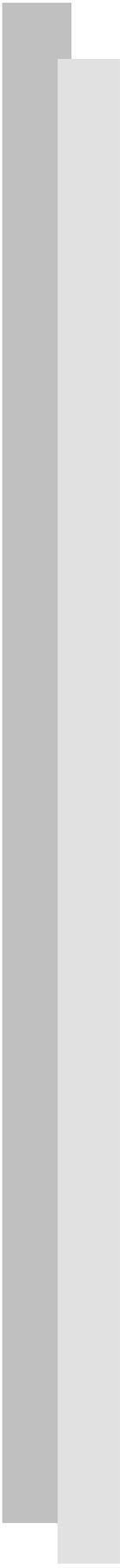
Grafico 1: Distribuição dos tipos de enxerto (<i>MO= medula óssea; CPP= células progenitoras periféricas; G= grupo</i>) ($p= 0,005$).....	101
Grafico 2: Ilustração da Média da Condição de Saúde Oral dos Pacientes pós TCPH, nos 3 grupos do estudo.....	117
Grafico 3: Ilustração da Média da Condição de Saúde Oral dos Pacientes pós TCPH, nos 3 grupos do estudo, ($C= n^{\circ}$ de dentes cariados; $P= n^{\circ}$ de dentes perdidos; $O= n^{\circ}$ de dentes obturados/restaurados).....	118
Grafico 4: Distribuição do DECHc oral nos pacientes dos grupos I, II e III.....	121
Grafico 5: Variação da média do fluxo salivar (em mL/min) nos 3 grupos.....	125

SUMÁRIO

DEDICATÓRIA.....	viii
DEDICATÓRIA ESPECIAL	x
AGRADECIMENTOS	xii
RESUMO.....	xvi
ABSTRACT	xx
LISTA DE ABREVIATURAS.....	xxiv
LISTA DE FIGURAS	xxviii
LISTA DE QUADRO.....	xxx
LISTA DE TABELAS	xxxii
LISTA DE GRÁFICOS.....	xxxvi
SUMÁRIO.....	xxxviii
1. INTRODUÇÃO	46
1.1. PALADAR	46
1.1.1. ANATOMIA E FISILOGIA DOS BOTÕES GUSTATIVOS	46
1.1.2. CLASSIFICAÇÃO DAS CÉLULAS GUSTATIVAS	47
1.1.3. ENERVAÇÃO DOS BOTÕES GUSTATIVOS	50
1.1.4. TRANSMISSÃO DOS SINAIS GUSTATIVOS.....	51
1.2 PALADAR E OLFATO	57
1.3. PALADAR E SALIVA	58
1.4. PALADAR E OUTROS FATORES	59
1.5. TRANSPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOÉTICAS (TCPH) E O ENVOLVIMENTO ORAL	61
2. JUSTIFICATIVA	73
3. OBJETIVOS	77
3.1. Objetivos Gerais	77
3.2. Objetivos Específicos.....	77
4. PACIENTES E MÉTODOS.....	81
4.1. Desenho do estudo.....	81

4.1.1. Critérios de inclusão.....	81
4.1.2. Critérios de exclusão.....	82
4.2. Aspectos Éticos	82
4.3. Características do TCPH, Regime de Condicionamento e Profilaxia da DECH.....	83
4.4. Avaliação do paladar	83
4.4.1. Questionário (avaliação qualitativa) - (Anexo 2).....	83
4.4.2. a) Avaliação quantitativa.....	84
4.4.2. b) Método de avaliação do paladar: (anexo 3)	85
4.5. Exame Clínico Odontológico.....	87
4.5.1. Avaliação Clínica.....	87
4.5.2. Índice Gengival.....	88
4.5.3. Índice de Placa.....	89
4.5.4. Índice CPOD (dentes cariados, perdidos e obturados)	90
4.6. Avaliação clínica de hipossalivação	91
4.7. Exame clínico e classificação do DECH oral Crônica.....	91
4.8. Coleta de saliva não estimulada	93
4.9. Análise Estatística	93
5. RESULTADOS.....	98
5.1. CARACTERÍSTICAS GERAIS DA AMOSTRA.....	98
5.2. AVALIAÇÃO QUANTITATIVA DO PALADAR	104
5.3. AVALIAÇÃO QUALITATIVA DO PALADAR (Questionário).....	110
5.4. AVALIAÇÃO CLÍNICA DA CAVIDADE ORAL	115
5.4.1. ÍNDICE CPOD, ÍNDICE DE PLACA (IP) E ÍNDICE GENGIVAL (IG).....	115
5.4.2. ACHADOS CLÍNICOS EM MUCOSA ORAL DOS PACIENTES.....	119
5.4.3. AVALIAÇÃO CLÍNICA DA DECH ORAL.....	120
5.4.4. AVALIAÇÃO CLÍNICA DE HIPOSALIVAÇÃO.....	122

5.5. AVALIAÇÃO DO FLUXO SALIVAR NÃO ESTIMULADO	123
6. DISCUSSÃO	128
7. CONCLUSÃO.....	139
8. REFERÊNCIAS.....	143
9. ANEXOS	153
Anexo 1.....	1543
Anexo 1.1.....	154
Anexo 2.....	156
Anexo 3.....	158
Anexo 4.....	159
Anexo 5.....	164
Anexo 6.....	165
Anexo 7.....	166
Anexo 8.....	167
10. APÊNDICE	171
Original article.....	171



Introdução

1. INTRODUÇÃO

REVISÃO DE LITERATURA

1.1. PALADAR

A palavra paladar é comumente utilizada para descrever a sensação produzida ao se colocar um alimento na boca. Já a gustação descreve a quimiorrecepção das células receptoras gustativas localizadas nos botões gustativos, mediadas por terminações nervosas [1].

A percepção do paladar é mediada por células neuroepiteliais especializadas, estruturadas em órgãos denominados botões gustativos. Estas células receptoras gustativas – *Taste Receptors Cells (TRCs)* - são responsáveis pela detecção de inúmeras soluções químicas [2].

O sentido do gosto tem um importante papel na vida e no *status* nutricional dos seres humanos. A percepção do paladar nos seres humanos pode ser classificada de acordo com as quatro modalidades de sabores amplamente conhecidas: doce, salgado, azedo e amargo [3]; e em duas outras modalidades ainda controversas: sabor *UMAMI* (dos aminoácidos) e gordura [4]. As sensações de doce e salgado podem ser identificadas principalmente na ponta da língua, a sensação de azedo, nas porções laterais, enquanto que a sensação de amargo, sobre a região posterior da língua e do palato mole.

1.1.1. ANATOMIA E FISIOLOGIA DOS BOTÕES GUSTATIVOS

O paladar é composto por um sistema sensitivo, dirigido primariamente para a percepção dos componentes nutritivos benéficos e dos componentes tóxicos. O sistema Nervoso Central (SNC) veicula a informação sensitiva captada no meio

exterior, pelo sistema nervoso periférico (SNP), por meio dos órgãos dos sentidos especiais, denominados botões gustativos [5].

Os botões gustativos estão associados em maior número ao epitélio da língua, embora estejam distribuídos também pelo palato e orofaringe. Cerca de 2/3 dos botões que estão localizados na língua estão distribuídos em três estruturas especializadas que são, as papilas fungiformes, foliadas e circunvaladas (Figura 1) [5, 6]. O quarto tipo de papila, a filiforme, não possui botões gustativos associados à sua estrutura [1]. Em seres humanos, a distribuição dos botões gustativos do palato e orofaringe ocorre em maior número em recém nascidos e crianças do que em adultos [1]. Nos adultos, o número de botões gustativos pode chegar de 3000 a 100.000, contudo, após os 45 anos de idade, muitos desses botões se degeneram e tornam a percepção do paladar, progressivamente, menos sensível [5].

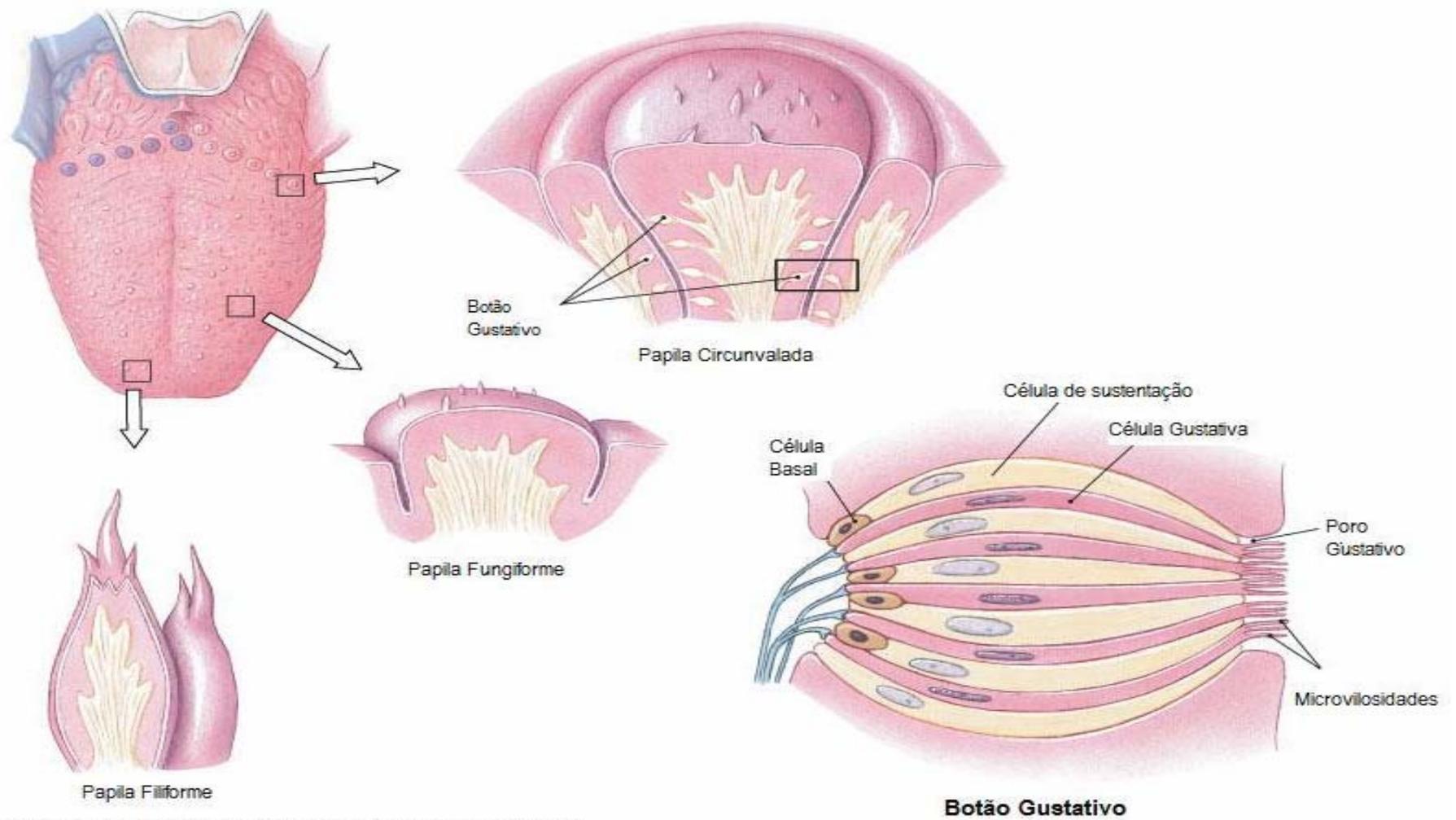
Os botões gustativos são formados por cerca de aproximadamente 100 células gustativas (*TRCs*) que se dispõem numa estrutura em formato de “cebola” [4]. As células dos botões são semelhantes as do epitélio adjacente e sofrem renovação contínua. A semi-vida dessas células é de aproximadamente 10 dias, e sua renovação ocorre por diferenciação de células basais, que migram do epitélio circundante para a região basal dos botões gustativos [5].

1.1.2. CLASSIFICAÇÃO DAS CÉLULAS GUSTATIVAS

A partir de microscopia eletrônica, foi possível reconhecer os botões gustativos com quatro tipos celulares distintos, tipos I, II e III, consideradas células receptoras gustativas (*TRCs*) e tipo IV, consideradas células de sustentação [7].

As células tipo I ou escuras são as principais constituintes dos botões gustativos (55-75%). Células tipo II ou claras são menos numerosas (20%). As células tipo III, ou intermediárias, são as células que fazem o contato com as fibras

nervosas aferentes [5, 8]. As Células de Sustentação (Tipo IV) apresentam na porção apical, corpos secretores densos, que são fontes de polissacarídeos, para dentro do qual as terminações sensitivas se projetam [5], [7] (Figura 1).



Copyright © 2003 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

Figura 1: Papilas gustativas e a estrutura dos botões gustativos ([www.iupucanatomy.com/images/Picture-13 /outubro/2008](http://www.iupucanatomy.com/images/Picture-13/outubro/2008))

1.1.3. ENERVAÇÃO DOS BOTÕES GUSTATIVOS

A enervação dos botões gustativos depende de sua localização na cavidade oral. O nervo Facial enerva os 2/3 anteriores da língua e o palato. O nervo Glossofaríngeo enerva as papilas foliadas e circunvaladas da parte posterior da língua, sendo, o nervo Vago, o responsável pela enervação dos botões gustativos da epiglote. Existem ainda, terminações nervosas livres no exterior do botão gustativo que estão a cargo do nervo Trigêmio que veiculam informações quanto à temperatura, textura e dor [9] (Figura 2).

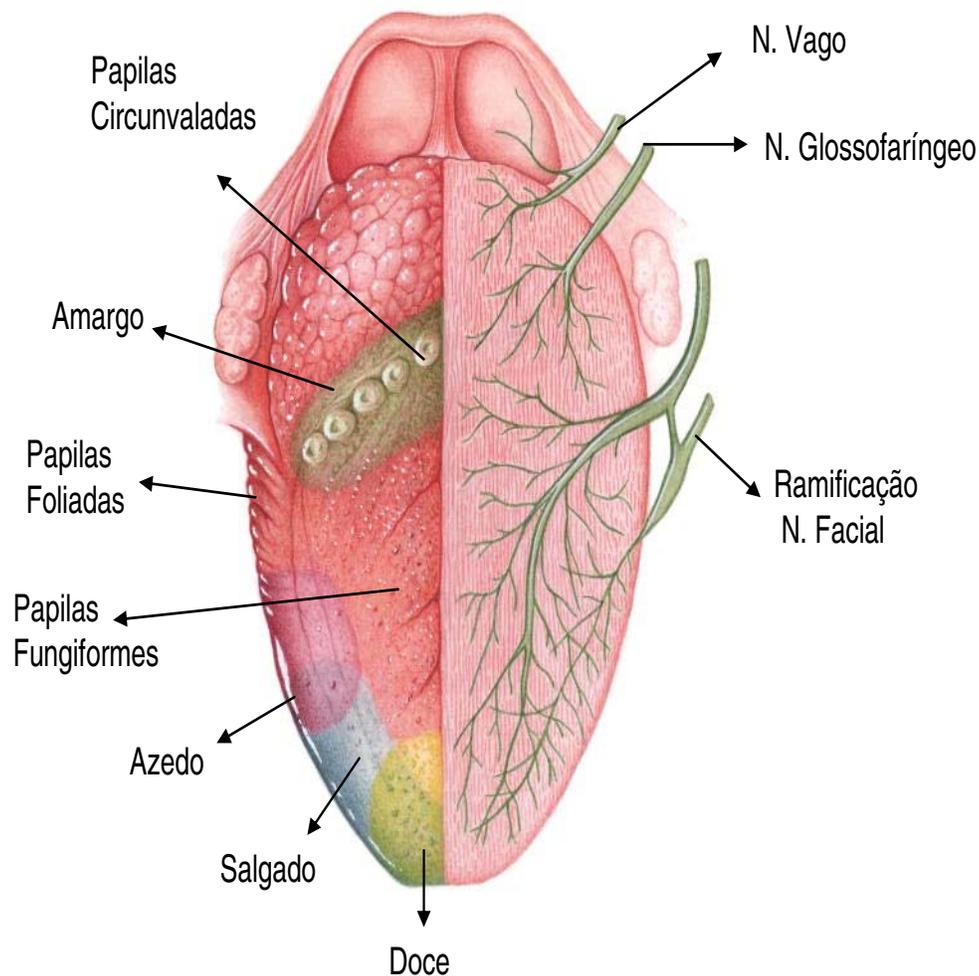


Figura 2: Distribuição dos sabores e enervação da língua

(www.dkimages.com/.../Smell-and-Taste-2.html - 21/ abril/ 2009).

1.1.4. TRANSMISSÃO DOS SINAIS GUSTATIVOS

Os impulsos gustativos provenientes dos 2/3 anteriores da língua passam primeiramente pelo nervo lingual, através da corda do tímpano, para o nervo facial e finalmente para o trato solitário, no tronco cerebral. Já os impulsos provenientes das papilas circunvaladas e de outras regiões posteriores da cavidade oral passam pelo nervo glossofaríngeo e os provenientes da orofaringe pelo nervo vago até o trato solitário [5].

No trato solitário as fibras aferentes fazem sinapses e enviam neurônios de 2ª ordem para o núcleo do tálamo, a partir do qual neurônios de 3ª ordem são transmitidos até o ápice inferior do giro pós-central do córtex [5] [2]. Também a partir do trato solitário que são transmitidas informações diretamente para os núcleos salivatórios inferior e superior, que transmitem sinais para as glândulas salivares a fim de ajudar o controle da salivação durante a ingestão dos alimentos [5, 9].

A percepção gustativa ocorre por um processo fisiológico complexo que compreende fases de captação de um estímulo e de sua transdução. O SNC recebe a informação sensitiva, captada do meio exterior e transmitida pelas vias nervosas aferentes. Esta informação sensitiva é captada e reconhecida pelo SNP dos órgãos dos sentidos especiais denominados botões gustativos, que possuem células receptoras gustativas ou *TRCs* [5] [7].

As *TRCs* são consideradas células epiteliais especializadas com propriedades neuronais, com a capacidade para se despolarizar e formar sinapses [8]. Elas possuem, na porção apical, microvilosidades onde se encontram proteínas receptoras gustativas, que funcionam como detectoras do estímulo gustativo e sua transdução. O tipo de proteína receptora presente na microvilosidade determina o tipo de sensação que será percebida. As proteínas

receptoras até o momento conhecidas são: os canais iônicos, enzimas e canais dependentes de ligantes, como a proteína Gusteducina (proteína G) [8] [10].

As *TRCs* possuem fenômenos de mecanotransdução em suas membranas apicais, o que produz um sinal “potencial receptor” em resposta a estímulos gustativos apropriados e, por outro lado, fazem sinapses químicas com fibras nervosas aferentes, em suas membranas basolaterais [4, 5]. Esse mecanismo de transdução pode gerar potenciais de ação, ou seja, um estímulo eficaz capaz de promover a liberação de neurotransmissores (Ácido gama-aminobutírico–GABA, Agentes adrenérgicos, Glutamato e Serotonina) pela ativação do limiar da corrente de íons de cálcio (Ca^{2+}).

Correntes de íons de sódio (Na^+) e Ca^{2+} contribuem para a fase de despolarização que implica na perda parcial do potencial negativo, encontrado no interior da membrana em relação ao meio externo positivo, pela aplicação de um estímulo gustativo. Essa variação do potencial elétrico é reconhecida como potencial receptor para a gustação e ocorre com o bloqueio dos canais de potássio (K^+) e entrada dos íons Ca^{2+} no interior desta célula [10].

Para a percepção das sensações primárias, doce, salgado, azedo, amargo, as *TRCs* tendem a utilizar diferentes tipos de mecanismos, no entanto, podem ser utilizado um mesmo mecanismo para os diferentes estímulos primários [4].

Os sabores, doce e amargo utilizam uma via indireta com um sistema de segundos mensageiros (fosfolipase C, AMPcíclico e Inositol trifosfato - IP_3) na sua transdução, enquanto que a transdução dos sabores salgado e azedo provém da interação direta do estímulo com canais iônicos [7] (Figura 3).

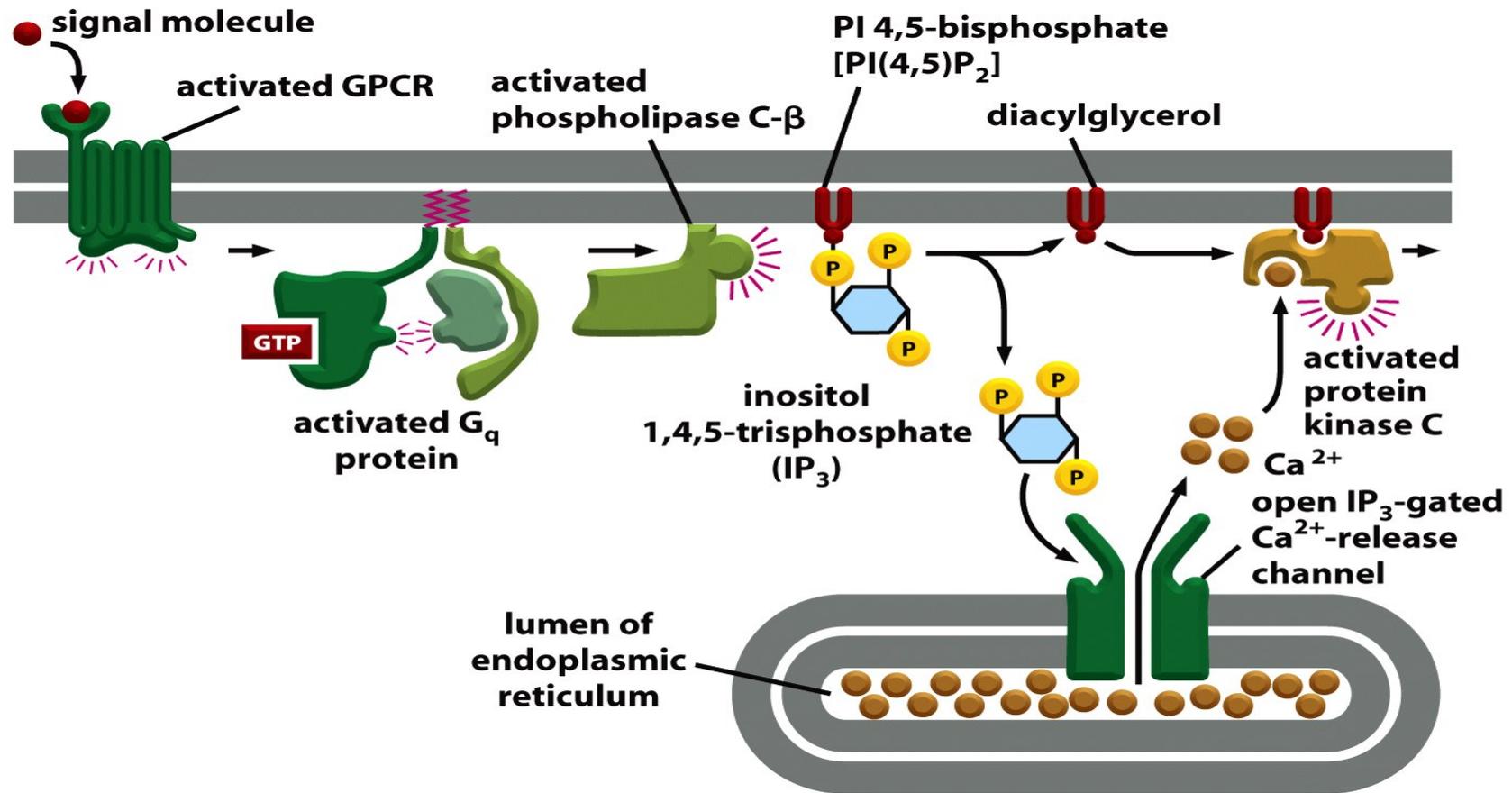


Figure 15-39 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

Figura 3: Mecanismo celular de transdução de um estímulo via proteína G em botão gustativo (Molecular Biology of the Cell 5/e – Garland Science 2008, Figura 15-39: Pg. 911).

GOSTO SALGADO

O mecanismo de transdução do gosto salgado envolve a entrada de íons Na^+ para o interior das células gustativas através de canais de sódio amiloridossensíveis (ASSCs) presentes na região apical da membrana [5, 9].

GOSTO AZEDO

O estímulo primário para a percepção do gosto azedo é o próton H^+ . Estes íons de hidrogênio (H^+) também utilizam os canais ASSCs. A entrada de H^+ bloqueia os canais de K^+ , que são responsáveis por manter o potencial de membrana hiperpolarizado, provocando a despolarização dessa membrana e a entrada de Ca^{2+} e liberação de neurotransmissor [5, 9].

GOSTO AMARGO

Este gosto é essencial para proteção contra componentes tóxicos. Sua sensação ocorre pela interação das moléculas gustativas com os receptores acoplados a proteína gusteducina (GPCRs) nas membranas das células gustativas. Estes receptores pertencem à família de genes T2R, responsável pela percepção do gosto amargo [4, 5].

Cerca de 50% das substâncias amargas ativam receptores gustativos que catalisam a ativação da proteína gusteducina (G), que se dissocia em subunidades α -gusteducina e β -gusteducina. Em resposta a um estímulo amargo, ocorre a ativação dos heterotrímeros da gusteducina, diminuição de α -gusteducina e aumento da β -gusteducina e à libertação de Ca^{2+} intracelular com conseqüente liberação de um neurotransmissor [2] [4]. No entanto, existem algumas substâncias amargas que não seguem este padrão de transdução e são diretamente permeáveis à membrana das TRCs, como a cafeína e a quinina [5].

GOSTO DOCE

A sensação do sabor doce ocorre pela interação das moléculas gustativas com os receptores acoplados a proteína G (GPCRs) nas membranas das células gustativas. Estes receptores pertencem à família de genes T1R, responsável pela percepção do gosto doce [5]. Nas vias de transdução para o sabor doce, ocorre a ativação da proteína G, que ao final promove a entrada de íons Ca^{2+} para o interior das células gustativas, a despolarização da sua membrana e a libertação de neurotransmissores [5] [9].

GOSTO “UMAMI”

“Umami” é um termo derivado do japonês “Umai” que significa delicioso. Este sabor é encontrado em comidas quem contenham o L-Glutamato, que se refere ao sabor dos aminoácidos. Existem evidências de receptores de L-Glutamato nas células gustativas que, quando ativados, aumentam os níveis de Ca^{2+} e despolarizam a membrana celular [5].

A Figura 4 demonstra esquematicamente o mecanismo de transdução dos sinais gustativos.

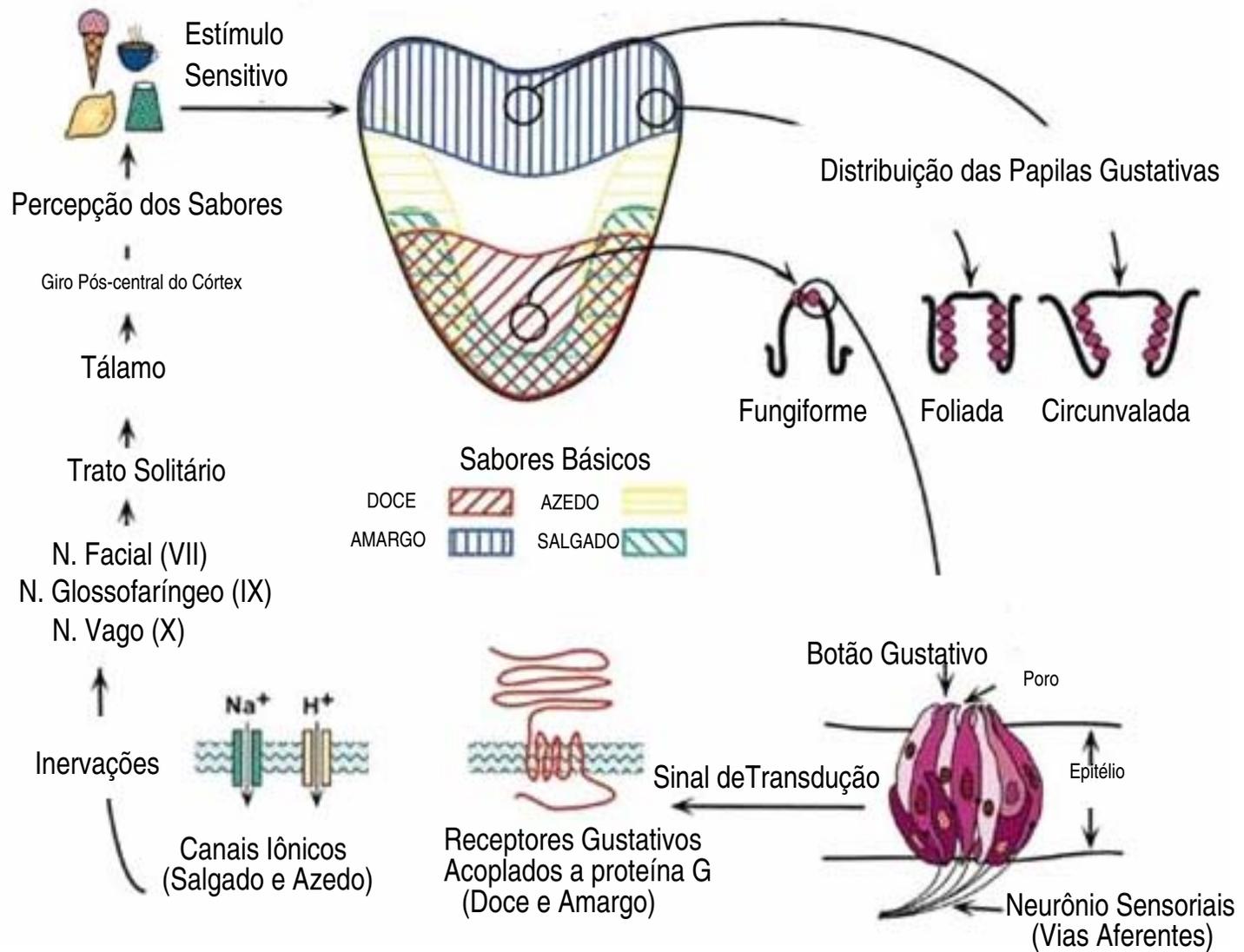


Figura 4: Mecanismo de Transdução do Paladar. Adaptado de: (<https://students/leah-walters/ptc-tasting> 25/ junho/ 2009)

1.2 PALADAR E OLFATO

Os receptores do olfato são dendritos ciliados de neurônios de olfato especializados que se prolongam até o muco proveniente do epitélio nasal [11, 12]. Estes receptores estão em constante renovação e se regeneram por diferenciação de células basais do epitélio nasal. A semi-vida dessas células é de aproximadamente 10 dias, mas pode se estender em até 30 dias [11, 12].

As disfunções de olfato podem estar relacionadas a possíveis causas como, doenças nas cavidades sinusais, infecções no trato respiratório, tumores malignos na nasofaringe e traumas na região da cabeça [12, 13]. Além de poder ocorrer após infecção viral, como nos quadros de gripe, onde células neuroepiteliais são danificadas [12] e na ingestão de algumas drogas como, antidepressivos, anti-neoplásicos, anti-hipertensivos [13, 14].

Disfunções de paladar e olfato são, em geral, comuns na população. São estimadas que cerca de 2.000.000 de americanos sofrem de alteração, disfunção ou perda do olfato, paladar ou ambos [11]. Quando estas disfunções quimiosensoriais diminuem ou são distorcidas, o sabor e o cheiro dos alimentos podem tornar-se desinteressantes ou até repugnantes, o que pode levar a uma diminuição da ingestão dos alimentos comprometendo o estado nutricional. Deste modo, estas disfunções podem influenciar a qualidade de vida das pessoas, podendo contribuir para o surgimento do estresse, depressão e anorexia [11, 13].

As disfunções de paladar e olfato podem ser classificadas em 5 categorias de acordo com o grau e tipo de sintoma [11].

Paladar:

1. Ageusia: perda total de percepção para algum ou para todos os sabores.
2. Hipogeusia: diminuição da percepção para algum ou para todos os sabores.

3. Disgeusia: distorção da percepção para algum ou para todos os sabores ou percepção de sabor na ausência de estímulo.
4. Hipergeusia: aumento da percepção para algum ou para todos os sabores.
5. Agnosia: Inabilidade total ou parcial de identificar, classificar ou constatar verbalmente um sabor, embora tenha capacidade de reconhecer e distinguir os sabores.

Olfato

1. Anosmia: perda total de percepção de algum ou todos os odores.
2. Hiposmia: diminuição da percepção de algum ou todos os odores.
3. Disosmia: distorção da percepção de algum ou todos os odores ou percepção de odor na ausência de estímulo.
4. Hiperosmia: aumento da percepção de algum ou todos os odores.
5. Agnosia: Inabilidade total ou parcial de identificar, classificar ou constatar verbalmente um odor, embora tenha capacidade de reconhecer e distinguir os odores.

1.3. PALADAR E SALIVA

A saliva apresenta importante função na manutenção da saúde oral e de sua homeostase [15, 16]. Ela é composta por dois componentes secretados de forma independentes, sendo o primeiro um componente fluido (aproximadamente 99% do volume da saliva) que inclui íons e é secretado pela estimulação do sistema nervoso autônomo parassimpático (SNA-p), e um segundo componente, basicamente protéico, secretado em resposta a estimulação do sistema nervoso autônomo simpático (SNA-s).

Além disso, a saliva tem a função de manter a integridade da mucosa e dos tecidos orais e também participa do processo da fala, paladar, mastigação, formação inicial do bolo alimentar e da deglutição [16].

As disfunções das glândulas salivares podem ser definidas como qualquer redução objetiva mensurável do fluxo salivar (hipossalivação) enquanto xerostomia é uma queixa subjetiva de diminuição do fluxo salivar. [17, 18].

Spielman [3] em trabalho de revisão de literatura, demonstrou que há evidente correlação entre a saliva e a percepção de paladar. A secreção salivar é induzida na presença de estímulo gustativo e sua composição é determinada pelo tipo de estímulo. Por exemplo, no gosto azedo, o bicarbonato, que é um dos compostos químicos da saliva, pode interagir com as substâncias gustativas contribuindo para sua percepção.

Esta associação entre a composição salivar e a percepção de paladar foi relatada por Matsuo e Yamamoto [19] que demonstraram que a saliva afeta a percepção do paladar das quatro qualidades de sabor, quando realizada pelo nervo corda do tímpano, pois esta percepção dos sabores é dependente da concentração de eletrólitos presentes na saliva.

A saliva também exerce a função de transportar as substâncias gustativas até seus receptores e de proteger estes receptores gustativos. Spielman [3] demonstraram que no início do processo de gustação, a saliva age como um solvente das substâncias gustativas e posteriormente as difunde para os botões gustativos e dessa maneira, a redução do fluxo salivar pode prejudicar o transporte e a dissolução das substâncias gustativas, alterando e/ou diminuindo o gosto dos alimentos [3].

1.4. PALADAR E OUTROS FATORES

A etiologia das disfunções de paladar deve-se a diversos fatores. Dentre os fatores sistêmicos estão às alterações de paladar induzidas pelo uso sistêmico de drogas, deficiência de vitaminas, deficiência de zinco, diabetes Mellitus,

disfunções endócrinas, entre outras [20]. Xerostomia, estomatites, idade, hábito de fumar, tratamento radioterápico e as quimioterapias também parecem ser possíveis fatores relacionados à perda e/ou disfunção do paladar [20].

Além disso, as alterações ou disfunções de paladar podem estar associadas à presença de infecções orais e dentais [12]. Segundo Fernando *et al.* [21] existe uma relação entre as disfunções de paladar e a redução do fluxo salivar, que altera a flora oral, causando o aumento de infecções fúngicas e bacterianas bem como o aumento de cáries dentais.

Segundo a literatura, existe uma associação entre as disfunções de paladar e o uso de drogas antineoplásicas como, a cisplatina, carboplatina, ciclofosfamida, doxorubicina, 5-fluorouracil, levamisole e metotrexate [12]. Outras drogas como antibióticos, antihipertensivos, antivirais, antidepressivos, antibacterianos, antieméticos, analgésicos, broncodilatadores, relaxantes musculares, anticonvulsivantes e bifosfanatos também podem alterar o paladar [11] [22]; [23]; [12]; [24]; [25].

Estas drogas podem chegar à cavidade oral por meio do fluido crevicular e saliva ou até mesmo pela presença de pobre higiene oral, infecções bacterianas virais ou fúngicas da cavidade oral e/ou nasal e refluxo gastresofágico [12].

Segundo os autores Tomita e Yoshikawa [26], algumas drogas que estão associadas as alteração de paladar apresentam em sua estrutura molecular um grupo sulfidril que se liga a metais pesados como o zinco. Exemplos dessas drogas são: Furosemida, Metildopa, Captopril, Tetraciclina, Glutathione, alguns vasodilatadores, analgésicos, antidepressivos tricíclicos, ansiolíticos e antibióticos, além de antineoplásicas como o 5-fluorouracil.

Existem ainda, trabalhos na literatura que indicam que pode existir alguma correlação entre hipogeusia e deficiência de zinco, principalmente para a

percepção do gosto salgado, que na depleção de zinco, tem sua percepção aumentada [17]. No entanto, o papel específico do zinco na percepção do paladar ainda é desconhecido embora ele esteja envolvido funcionalmente em vários níveis da organização celular da gustação [27].

1.5. TRANSPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOÉTICAS (TCPH) E O ENVOLVIMENTO ORAL

O TCPH tem sido utilizado como uma medida terapêutica para tratamento para diversas doenças oncohematológicas, insuficiências medulares ou distúrbios congênitos da hematopoese [28]. A obtenção das células progenitoras hematopoiéticas pode ser a medula óssea, por punção das cristas ilíacas, o sangue periférico pela mobilização com fatores de crescimento e coleta por aférese, ou ainda o sangue do cordão umbilical ao momento do nascimento do doador [29].

O envolvimento da cavidade bucal no Transplante de Células Tronco Hematopoéticas (TCTH) pode ocorrer em todas as fases do transplante. O TCPH pode ser dividido, didaticamente, em quatro fases. Os riscos de complicações orais estão diretamente relacionados com estas fases. O Quadro 2 representa as fases do TCPH e as complicações orais [30, 31].

Quadro 1: Complicações orais relativas às fases do TCPH.

Fase I: Pré TCPH	Fase II Do condicionamento à pega (D-10 ao D+21)	Fase III Da pega até a recuperação das células (D+21 ao D+100)	Fase IV Recuperação das células até recuperação imunológica (D+100 ao D+365)
✓ Tratamento dental preventivo:	✓ Mucosite	✓ Mucosite (resolução)	✓ DECH crônica
➤ Infecção endodôntica	✓ Infecções orais	✓ DECH	✓ Infecções orais
➤ Infecção periodontal	➤ Virais	➤ Aguda	➤ Virais
➤ Extração dentária	➤ Fúngicas	➤ Crônica	➤ Fúngicas
✓ Manifestação oral da doença de base	➤ Bacterianas	✓ Infecções orais	➤ Bacterianas
✓ Manifestação oral das condições sistêmicas	✓ Xerostomia	➤ Virais	✓ Xerostomia
	✓ Disgeusia	➤ Fúngicas	✓ Cáries
	✓ Hemorragia	➤ Bacterianas	✓ Perdas dentárias
	✓ DECH aguda	✓ Xerostomia	✓ Disgeusia
		✓ Disgeusia	

(DECH: Doença do Enxerto contra o Hospedeiro; D+: dias pós TCPH.) Adaptada de [35] [36] [53].

Na fase I, período pré TCPH, a cavidade bucal pode apresentar manifestações das neoplasias hematológicas, ou aquelas conseqüentes dos tratamentos antineoplásicas anteriores, associado às condições orais pré-existentes, como doença periodontal, cárie ou mesmo infecções.

A avaliação e o tratamento odontológico para os pacientes a serem submetidos ao TCPH têm como objetivo, o diagnóstico precoce de potenciais problemas, além de estabelecer medidas preventivas e seguras para o tratamento odontológico necessário. Esses tratamentos implicam na avaliação das condições

pré-existentes, eliminação de focos infecciosos e irritantes, identificação de lesões associadas à doença de base ou a microorganismos oportunistas, instruções de higiene oral e reavaliações freqüentes.

Na fase II e III, as complicações orais podem estar relacionadas às toxicidades diretas e indiretas do regime de condicionamento ou pela presença da doença do enxerto contra o hospedeiro aguda (DECH) [32], e podem exercer grande influência na qualidade de vida do paciente com câncer [30]. O regime de condicionamento pré TCPH utiliza altas doses de quimioterapia, associada ou não à radioterapia corpórea total, com o objetivo de estabelecer um grau de mielossupressão e imunossupressão suficientes para que o enxerto não seja destruído pelas células imunocompetentes do receptor; destruir um número máximo de células neoplásicas residuais do receptor, e criar, desta forma, um “espaço” onde a nova medula possa proliferar [32].

Ainda nessas fases se faz importante o reconhecimento e o entendimento das condições nos tecidos orais que levam ao aparecimento da mucosite oral. Cerca de 40% dos pacientes em tratamento quimioterápico e/ou regime de condicionamento para TCPH apresentam mucosite [33]. Bellm *et al.* [34] descreveram que 75% dos pacientes submetidos ao TCPH desenvolvem mucosite ulcerativa que é causa de significativa morbidade.

Essa alteração está relacionada aos efeitos inibitórios, e não específicos dos agentes quimioterápicos nos tecidos com rápida divisão celular, como é a mucosa bucal. Conseqüentemente, a renovação epitelial e de toda a camada basal e vasos, é reduzida, resultando em alterações atróficas e eventuais ulcerações [35]. Em pacientes tratados pelo TCPH, a mucosite pode começar a ser evidenciada ao redor do 10º dia após o início do condicionamento [36], podendo durar de duas a três semanas [37].

A mucosite também pode contribuir para a má nutrição dos pacientes devido à dificuldade de alimentação, em função da presença de dor, dificuldade de deglutir e alterações de paladar. Como consequência, a má nutrição está associada a um pobre prognóstico, por decréscimo da resposta do paciente à terapia, prolongamento da morbidade e diminuição da qualidade de vida [12] [38]. Além disso, esses pacientes podem desenvolver maior risco de desenvolvimento de sepsis [39].

A disfunção das glândulas salivares também é uma das complicações orais que pode ocorrer após TCPH nas fases II e III como resultado direto ou indireto da toxicidade do regime de condicionamento [40]. Essas alterações salivares podem acentuar as lesões orais, principalmente pela lubrificação deficiente da mucosa, assim como pelas alterações do padrão antimicrobiano da saliva. As manifestações clínicas que podem ser observadas incluem parotidite, saliva viscosa e xerostomia.

A xerostomia é um dos efeitos colaterais mais comuns associados com algumas medicações, dentre elas, drogas usadas para a quimioterapia antineoplásica e pode estar relacionada com o início do uso de uma droga ou aumento da dose [41, 42]. Foi observado que os quimioterápicos induzem dilatação ductal em glândulas salivares menores e degeneração acinar em 50% dos pacientes submetidos a terapia citotóxica por um período maior que três semanas [36].

Na fase IV, a cavidade oral continua sendo local de diferentes manifestações secundária do transplante como a presença da DECH crônica ou mesmo da persistência daquelas decorrentes do regime de condicionamento, mesmo após longo tempo do TCPH. Disfunção das glândulas salivares, levando a hipossalivação e xerostomia [31] [43], aumento da incidência de cárie dentária, disfunção no paladar, podem estar presentes [12].

A doença do enxerto contra o hospedeiro crônica (DECHc) é desencadeada por estímulos antigênicos das células T do enxerto, que reconhecem os antígenos de histocompatibilidade do hospedeiro como não próprios. Os linfócitos T sensibilizados são responsáveis pelo desenvolvimento da DECH aguda (DECHa), enquanto células CD4+ são importantes no desenvolvimento da DECH na forma crônica [44]. Os testes diagnósticos para DECHc são, o teste de Schimmer, exames laboratoriais, biópsia de pele e de mucosa oral, incluindo glândulas salivares menores, além de outros exames clínicos.

Tanto a DECHa quanto a DECHc podem ocorrer simultaneamente e ter sinais e sintomas em comum. Atualmente, os padrões de classificação das duas formas de DECH seguem as recomendações do *NIH - National Institute of Health* dos Estados Unidos da América (EUA), [45].

1. *DECH aguda clássica*: ocorre até 100 dias após o TCPH ou a infusão de linfócitos do doador (DLI);
2. *DECH aguda persistente, recorrente ou tardia*: características da DECH aguda clássica, mas sem sinais de DECH crônica mesmo após 100 dias do TCPH ou DLI;
3. *DECH crônica clássica*: manifestações de DECH crônica, sem características de DECH aguda;
4. *Overlap síndrome*: manifestações simultâneas de DECH aguda e crônica

A DECHc pode acometer a cavidade oral, com eritema e atrofia em mucosa oral, disfagia e perda de paladar, associadas a lesões liquenóides e xerostomia [46]. Em 70% dos casos, a boca pode ser local de envolvimento ativo por DECHc, sendo, por vezes, o local mais comumente acometido [47] [48] [49].

Horn *et al.*, [50] em estudo das alterações em glândulas salivares menores em pacientes com DECH, observou infiltrado inflamatório, que pode evoluir para destruição acinar, com dilatação ductal, metaplasia escamosa de ductos e fibrose.

Estudos demonstram que essas alterações em parênquima de glândula salivar podem ser permanentes [31], que, associado às alterações bioquímicas e imunológicas da saliva [51].

Segundo Nakamura *et al.*, [52] as alterações em parótida, a presença de dor, e o aumento de volume, também podem ser encontrados em pacientes com DECHc, apresentando infiltração linfocitária e atrofia e/ou destruição acinar das glândulas salivares menores.

Coracin *et al.*, [43], em estudo com pacientes submetidos ao TCPH observaram o “*status*” funcional das glândulas salivares maiores utilizando cintilografia de glândulas salivares com pertecnetato-99m. Os autores demonstraram que houve recuperação funcional das glândulas salivares até o D+ 100 com melhora da queixa de xerostomia dos pacientes.

Clinicamente, a queixa de xerostomia é suspeitada pelo aumento da necessidade de ingestão de água, dificuldade para falar, mastigar e deglutir bem como sensação de queimação ou anormalidades do paladar [53].

São poucos trabalhos na literatura que avaliam prospectivamente as alterações de paladar nos pacientes submetidos ao TCPH. Comeau *et al.* [12] em trabalho de revisão de literatura, relataram que essas alterações do paladar são freqüentemente encontradas e se tornam ainda mais evidentes para aqueles pacientes submetidos a altas doses de quimioterapia pré TCPH, associadas aos efeitos diretos do condicionamento prévio ao transplante.

Epstein *et al*, [23], avaliaram a qualidade de vida de pacientes que realizaram o TCPH através de um questionário, aonde foram adicionadas sintomas orais e função sensorial de paladar e olfato. Foram incluídos 50 pacientes após 90 a 100 dias após o transplante. Segundo os autores, alterações em paladar estavam associadas à xerostomia e alterações de olfato. Pacientes apresentaram maior dificuldade na percepção do gosto azedo e amargo, que foram mais afetados que o salgado e o doce. Foi observado também que as alterações do paladar foram relatadas com maior frequência por mulheres do que pelos homens. O aumento da sensibilidade do olfato e alteração do paladar resultou em mudanças na preparação dos alimentos. Essas alterações apresentaram impacto na qualidade de vida desses pacientes, principalmente nos 100 primeiros dias após TCPH.

Em relação à metodologia de avaliação do paladar a literatura ainda é controversa. A utilização de soluções para esta avaliação foi utilizada por Marinone, *et al*, [25], e Mattsson, *et al*, [54].

No estudo de Mattsson *et al*, [54], que também avaliou a associação das alterações de paladar com o TCPH, a percepção do paladar parece ser temporariamente danificada e pode ser recuperada em até aproximadamente 1 ano após TCPH. Segundo os autores, isso acontece pela grande capacidade de regeneração apresentada pelas papilas gustativas.

Marinone, *et al*, [25], avaliou as alterações do paladar em 2 grupos de pacientes, sendo o primeiro grupo, pacientes submetidos ao TCPH alogênico (15 pacientes) num intervalo de 4 a 51 meses após o TCPH. O segundo grupo, pacientes submetidos ao TCPH autólogo (8 pacientes) que estavam num período de 4 a 48 meses após o transplante. Os autores demonstraram uma alteração persistente e seletiva para os sabores salgado e azedo para os pacientes do grupo de transplante alogênico. Para esse grupo de pacientes, os autores discutem a possibilidade da influência da DECHc oral, sem no entanto comprovar

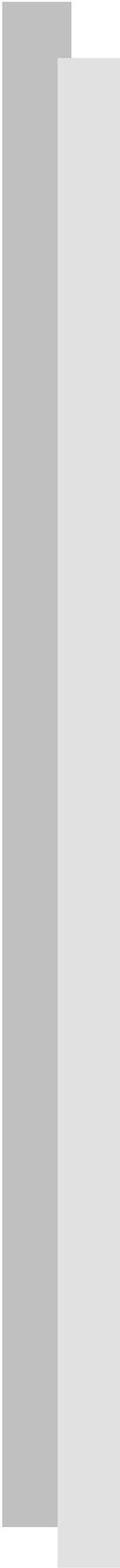
essa correlação. Para o grupo de pacientes submetidos ao transplante autólogo, os autores demonstraram que para esse grupo, não houve alteração da percepção do paladar para todos os sabores. Portanto, esses autores correlacionam as alterações do paladar com o tipo de transplante.

No estudo de Mattsson *et al* [54] as alterações objetivas e subjetivas do paladar foram monitoradas em 2 grupos de pacientes submetidos ao TCPH alogênico e um grupo controle com 12 pacientes saudáveis. No primeiro grupo foram incluídos 26 pacientes e o segundo incluiu 10 pacientes que estavam entre 2 a 5 anos após o TCPH. O primeiro grupo foi avaliado previamente ao TCPH, 3 semanas, 3 a 6 meses e 1 ano após o TCPH. Os autores demonstraram que durante a fase aguda do transplante, todos os sabores estavam alterados. A avaliação de 3 a 6 meses demonstrou que a alteração ao sabor salgado estava presente nesse período, quando comparado ao grupo controle.

Na avaliação do grupo até 1 ano, os resultados demonstraram uma tendência à recuperação do sabor salgado. Para o Grupo 2, não houve diferença do paladar em comparação com o grupo controle. Portanto, os autores demonstraram que o sabor salgado foi o mais afetado após o TCPH e que cerca de 80% dos pacientes recuperaram o paladar em até 1 ano após o TCPH.

O estudo também realizou uma avaliação subjetiva por meio de um questionário. Os resultados demonstraram que uma alteração de sensibilidade aos quatro sabores, principalmente ao sabor doce, com diminuição da tolerância a esse sabor até 1 ano após o TCPH. Os resultados também demonstraram diminuição da sensibilidade ao sabor salgado no período entre 3 a 6 meses. No período agudo pós TCPH, problemas associados à ingestão de alimentos foram agravados pela sensação de boca seca, ardência oral e alteração de olfato, além da dificuldade de engolir e falar presentes nos grupos 1 e 2.

Segundo Comeau *et al*, [12], a etiologia das disfunções do paladar em pacientes oncológicos poderia ser considerada como multifatorial e não somente efeito da citotoxicidade direta do tratamento antineoplásico nos receptores gustativos.



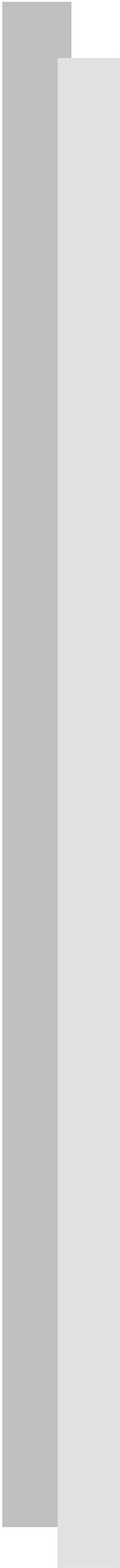
Justificativa

2. JUSTIFICATIVA

Redução (ageusia) e alterações do paladar (disgeusia) são freqüentemente observadas em pacientes submetidos a altas doses de quimioterapia pré TCPH. Esses achados podem ser correlacionados a citotoxicidade direta das drogas utilizadas no período de condicionamento sobre as estruturas da cavidade bucal e trato gastrointestinal, assim como das alterações orais associadas ao tratamento, como o fluxo salivar.

A literatura trás poucos trabalhos que demonstram a freqüência da ocorrência das alterações de paladar em pacientes submetidos ao TCPH, além de sua intensidade e duração. Esses trabalhos também não correlacionam os achados orais que de alguma forma possam influenciar no agravamento dessas alterações de paladar, como a presença da DECHc e as condições de saúde oral.

Portanto, este estudo visa identificar as possíveis alterações de paladar qualitativas e quantitativas nesse grupo de pacientes, em função do tempo após TCPH, levando em consideração, os achados orais dos mesmos, que poderiam auxiliar no melhor entendimento da natureza, gravidade e duração destas alterações.



Objetivos

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivos Gerais

O estudo transversal das alterações gustativas nos pacientes submetidos ao TCPH (alógeno convencional ou de intensidade reduzida), através de métodos qualitativos e quantitativos, procurando estabelecer um padrão, de severidade e duração destas alterações.

3.2. Objetivos Específicos

- Estabelecer um padrão temporal dessas alterações, de acordo com o período após TCPH;
- Correlacionar as possíveis alterações gustativas com o fluxo salivar e com as condições clínicas orais.
- Correlacionar as percepções, subjetiva e objetiva, das alterações de paladar.



*Pacientes e
Métodos*

4. PACIENTES E MÉTODOS

4.1. Desenho do estudo

Trata-se de um estudo observacional, prospectivo, transversal realizado no período entre Janeiro de 2007 a Junho de 2008. Esse trabalho é considerado um estudo transversal porque fará análise do *status* do paladar dos pacientes em um período específico de tempo após o transplante.

Embora tenhamos estratificado em três grupos distintos, a estratificação foi baseada justamente no tempo em que cada paciente teria realizado o transplante de medula óssea. *A priori* o desenho do estudo foi feito sob a estratificação da amostra em quatro grupos, visando o balanceamento dos tempos após o TCPH. Entretanto, à medida que os dados foram coletados foi observada a similaridade entre o grupo de pacientes que estavam no período entre 365 e 730 dias, não justificando a necessidade dessa divisão.

Por conseguinte, decidiu-se adotar a divisão dos três grupos, baseado também na literatura [25, 54]. Desta maneira os pacientes ficaram distribuídos nos seguintes grupos:

Grupo I: até 150 dias após TCPH.

Grupo II: entre 150 dias e 1095 dias após TCPH.

Grupo III: com mais de 1095 dias após TCPH.

4.1.1. Critérios de inclusão

Pacientes submetidos ao transplante de células progenitoras hematopoéticas (TCPH) alogênico mieloablativo convencional (alo-TCPH) e não mieloablativo com regime de condicionamento de intensidade reduzida (RIC), na

Unidade de Transplante de Medula Óssea do Hospital de Clínicas / Hemocentro – Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Foram também incluídos no estudo, aqueles que receberam um auto-TCPH previamente ao alo-TCPH.

Para a inclusão no estudo, os pacientes teriam que estar em acompanhamento ambulatorial após alta hospitalar, inseridos dentro da rotina de atendimento do Ambulatório de Especialidades do Hemocentro, o qual inclui o Ambulatório de Odontologia e de Transplante de Medula Óssea.

Além disso, todos os pacientes deveriam concordar em participar da pesquisa

4.1.2. Critérios de exclusão

Pacientes que não assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (**anexo 1**) autorizando sua participação na pesquisa.

4.2. Aspectos Éticos

O protocolo de estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas (FCM), UNICAMP, proc. N.º 497/2005 (anexo 1.1). Todos os indivíduos que aceitassem participar do estudo assinariam um termo de consentimento livre e esclarecido (anexo 1: CEP/FCM/Unicamp).

Todos os participantes deveriam ser orientados que os mesmos poderiam deixar o estudo em qualquer fase, não prejudicando o tratamento proposto pela equipe do ambulatório de odontologia.

4.3. Características do TCPH, Regime de Condicionamento e Profilaxia da DECH

Os pacientes que são submetidos ao transplante de células precursoras hematopoiéticas, mieloablativo, convencional ou RIC recebem as células tronco provenientes do doador. Essas células podem ser coletadas através de punção da crista ilíaca (medula óssea), procedimento este realizado em centro cirúrgico e sob anestesia geral; ou por aférese, das células progenitoras periféricas (CPP).

O regime de condicionamento prévio (quimioterápico associado ou não à radioterapia corpórea total) a infusão das células é determinado pela doença de base do paciente. Os regimes utilizados neste estudo incluíram: ciclofosfamida e bussulfano; fludarabina + TBI (*total body irradiation*); Bussulfano e ciclofosfamida e etoposide; ciclofosfamida e TBI; ciclofosfamida e etoposide e TBI.

A profilaxia para a doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH), é realizada com o uso de ciclosporina e metotrexate ou ciclosporina e micofenolato, de acordo com os protocolos da Instituição.

4.4. Avaliação do paladar

4.4.1. Questionário (avaliação qualitativa) - (Anexo 2)

O questionário foi desenvolvido pela pesquisadora, baseado nos questionários relacionados a alterações de paladar dos estudos de Wickham *et al.* [24] e Mattsson *et al.* [54].

O questionário contempla dados referentes ao histórico médico do paciente, comumente obtidos nos prontuários médicos. Além disso, aborda questões subjetivas relacionadas, entre outras, a possíveis queixas de náusea, vômito, perda de peso, xerostomia e alteração de paladar.

4.4.2. a) Avaliação quantitativa

Para a avaliação da percepção do paladar se utiliza 5ml de quatro soluções líquidas em três diferentes concentrações cada uma:

- NaCl (0,01 – 0,50 – 1,00 mol/L);
- Sacarose (0,01 – 0,50 – 1,00 mol/L);
- Ácido cítrico (0,32 mmol/L – 0,0158 mol/L – 0,032 mol/L);
- Cafeína ($1,988 \times 10^{-5}$ - $0,644 \times 10^{-2}$ - $1,277 \times 10^{-2}$ mol/L).

Todos os reagentes são fornecidos pela CROMOLINE® (Diadema, SP-Brasil), correspondendo respectivamente aos sabores salgado, doce, ácido e amargo. As soluções devem permanecer em ambiente com variação de temperatura de 18°C a 23°C, respeitando o prazo de validade 15 dias após seu preparo.

As soluções devem ser preparadas com antecedência, no próprio local, segundo procedimentos padronizados [25, 54]. Cada solução, segue as seguintes etapas:

- 1- Obtenção da amostra em pó do reagente em questão, com o auxílio de uma espátula de inox e uma balança digital analítica, para a pesagem do reagente (Tabela 1).
- 2- Deposição do reagente obtido em um becker, apropriado para a solução, e preenchimento parcial do mesmo com água destilada.
- 3- Diluição do reagente com o auxílio de um bastão de vidro para misturas.
- 4- Despejo do conteúdo do becker para um balão de vidro graduado, apropriado para a solução.
- 5- Preenchimento completo do balão, de acordo com sua graduação, com água destilada.

- 6- Com o uso de um funil, a solução foi transmitida a um frasco de vidro, com identificação da solução, que foi então armazenada.

Tabela 1: Concentrações utilizadas para a avaliação do paladar em mol por litro (mol/L) das soluções de NaCl, sacarose, ácido cítrico e cafeína e as amostras em pó do reagente obtidas em gramas (g) para o preparo das três concentrações de cada solução.

	Conc. (mol/L)	m (g)		Conc. (mol/L)	m (g)
	1,00	2,922		1,00	17,12
NaCl	0,50	1,461	Sacarose	0,50	8,472
	0,10	0,0029		0,10	0,171
Ácido	0,32	0,307		$1,277 \times 10^{-2}$	0,124
Cítrico	0,0158	0,154	Cafeína	$0,644 \times 10^{-2}$	0,063
	0,032	0,003		$1,988 \times 10^{-5}$	0,004

Obs: Somente a solução de cafeína na concentração de $1,988 \times 10^{-5}$ mol/L pode ser preparada utilizando-se 1 litro de água destilada. As demais soluções utilizam somente 50ml de água destilada.

4.4.2. b) Método de avaliação do paladar: (anexo 3)

Antes do início da avaliação, os pacientes recebem explicações sobre a avaliação. São utilizadas duas figuras ilustrativas para o auxílio na identificação e apreciação dos sabores (Figura 5).



Figura 5: Figuras ilustrativas. A) expressões faciais para indicar a apreciação do sabor; B) desenhos utilizados para discriminar o sabor.

Para cada teste, são oferecidas, de forma aleatória, três diferentes concentrações de uma única solução. Essas concentrações devem ser identificadas por meio de letras anotadas em cada copo, por exemplo: a solução mais fraca identificada pela letra “A”, a solução de intensidade intermediária, letra “E” e a mais forte, no copo identificado pela letra “O” (Figura 6).

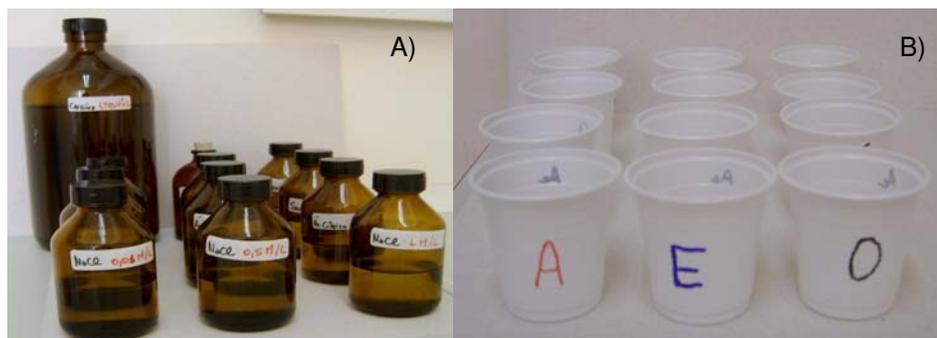


Figura 6: A) Ilustração das 12 soluções da avaliação do paladar, armazenadas em frasco de vidro âmbar; B) Modelo da identificação dos copos plásticos com letras diferenciando as intensidades das concentrações das soluções: letra “A”, a solução de intensidade intermediária, letra “E” e a mais forte, no copo identificado pela letra “O”.

Após cada degustação, deve ser realizado bochecho com água mineral a fim de não comprometer a percepção dos sabores. Os pacientes são questionados em relação à percepção do sabor testado:

1- quanto à atribuição do sabor, apontando a figura correspondente ao sabor discriminado (doce salgado azedo, amargo ou sem gosto), (Figura 5).

2- quanto à percepção do sabor, apontando a figura de expressões faciais, em uma escala analógica visual (alegre para muito bom, não muito alegre para bom, descontente para mais ou menos e triste para ruim) (Figura 5).

A identificação da intensidade das soluções testes, como forte, média e fraca, deve ser realizada após a degustação das três concentrações da mesma solução.

O resultado dessa avaliação deve considerar a resposta individual a cada solução degustada, tanto para a identificação do sabor quanto para a intensidade. Se considera como “alteração do paladar”, quando essas respostas não são correlacionadas corretamente.

4.5. Exame Clínico Odontológico

4.5.1. Avaliação Clínica

Os pacientes são submetidos à exame clínico oral no dia da avaliação do desse estudo. Durante essa avaliação, se coleta o Índice Gengival (IG) Silness & Løe [55] e o Índice de Placa (IP) Løe [56]. Além disso, se avaliada as condições dentárias através do Índice de dentes Cariados, Perdidos e Obturados (CPOD) Organização Mundial de Saúde (OMS) [57]. Esta avaliação pode ser complementada pela realização de radiografia panorâmica, para avaliação das estruturas ósseas dos maxilares. Os dados obtidos são anotados em ficha de avaliação clínica (**anexo 4**).

4.5.2. Índice Gengival

O Índice Gengival (IG) tem por objetivo avaliar a presença de doenças periodontais, sua localização e gravidade. Para esse exame, os tecidos ao redor de cada dente são divididos em quatro regiões, margem vestibular, papila distovestibular, margem lingual e papila mesiovestibular. A mensuração é feita com o auxílio de uma sonda periodontal milimetrada e um espelho bucal, sob luz artificial. Os critérios considerados para esse exame se encontram na Tabela 1.

O Índice Gengival também pode ser utilizado para avaliar um grupo de dentes [58]. No presente estudo são avaliados seis dentes índices: primeiro molar superior direito, incisivo lateral superior direito, primeiro pré-molar superior esquerdo, primeiro molar inferior esquerdo, incisivo lateral inferior esquerdo e o primeiro pré-molar inferior direito.

A avaliação final do IG é obtida através da somatória dos valores dos seis dentes índices e dividida pelo número de dentes avaliados. Este valor correspondente ao IG do paciente, podendo variar de 0 a 3,0 (Tabela 2).

Tabela 2: Critérios para a avaliação do Índice Gengival (adaptada de Silness & Løe, 1963)

Índice Gengival	Condição Clínica Observada
0	Gengiva normal
1	Inflamação leve, pequena alteração de cor, pouco edema; nenhum sangramento à sondagem
2	Inflamação moderada, rubor, edema e superfície brilhante; sangramento à sondagem
3	Inflamação grave, rubor intenso e edema; ulcerações; tendência à sangramento espontâneo

4.5.3. Índice de Placa

O índice de placa (IP) avalia a espessura de placa bacteriana visível na área gengival do dente. Este método também subdivide o elemento dental em quatro áreas, vestibular, mesiovestibular, distal e distovestibular para que a avaliação seja realizada [55].

Essa avaliação é feita em seis dentes índices: primeiro molar superior direito, incisivo lateral superior direito, primeiro pré-molar superior esquerdo, primeiro molar inferior esquerdo, incisivo lateral inferior esquerdo e o primeiro pré-molar inferior direito, e realizada com o auxílio de uma sonda e espelho bucal.

O valor final do exame é obtido pela soma dos valores obtidos de cada região e dividido pelo número de dentes avaliados [59]. Esse valor é obtido seguindo os critérios demonstrados na Tabela 3.

Tabela 3: Critérios para a avaliação do Índice de Placa (adaptada de Løe, 1967).

Índice de Placa	Condição Clínica Observada
0	Nenhuma placa na área gengival
1	Uma película de placa aderida à margem gengival livre e à área adjacente da superfície do dente.
2	Acúmulo moderado de resíduos moles dentro da bolsa gengival, na margem gengival e/ou na superfície adjacente ao dente que pode ser vista a olho nu.
3	Abundância de matéria mole dentro da bolsa gengival e/ou na margem gengival e na superfície adjacente ao dente.

4.5.4. Índice CPOD (dentes cariados, perdidos e obturados)

O índice CPOD tem como objetivo medir a frequência da ocorrência de cárie dental em uma população. Ele representa o número total de dentes permanentes cariados (C), perdidos (P) e obturados (O) na cavidade bucal em um grupo de indivíduos [57].

É considerado um dente cariado aquela estrutura dentária que apresenta evidências clínicas de descalcificação, com presença de cavidade, em qualquer uma das faces (vestibular, lingual, mesial, distal e oclusal), assim também como os dentes restaurados que apresentam infiltrações ou pontos cavitados. Além disso, as raízes residuais também são consideradas como elementos cariados. Os dentes ausentes na cavidade bucal são considerados como elementos perdidos.

São considerados como dentes restaurados os dentes que apresentam material restaurador em boas condições, não apresentando infiltrações, fraturas ou qualquer outra alteração que pudesse ser sugestiva de presença de cárie.

4.6. Avaliação clínica de hipossalivação

A avaliação clínica de hipossalivação deve ser realizada com espátula de madeira descartável e luz artificial, para a verificação das mucosas orais, lábios, língua, presença e aspecto da saliva, segundo critérios utilizados em Alborghetti *et al.* [31].

Os critérios clínicos empregados neste estudo foram: a ausência de lago salivar sublingual, o espessamento salivar, a aderência da espátula de madeira à mucosa jugal e a ausência de secreção salivar à estimulação manual dos ductos das parótidas, associado à queixa do paciente [31] (**anexo 4**).

4.7. Exame clínico e classificação do DECH oral Crônica.

A avaliação da presença de DECH crônica oral é realizada por meio de critérios clínicos, nos quais se incluem os sinais de atrofia e inflamação da mucosa oral, alterações liquenóides e hiperqueratóticas, ulcerações pseudomembranosas, fibrose perioral e mucoceles (Figura 1), [49, 52, 60] (**anexo 4**).

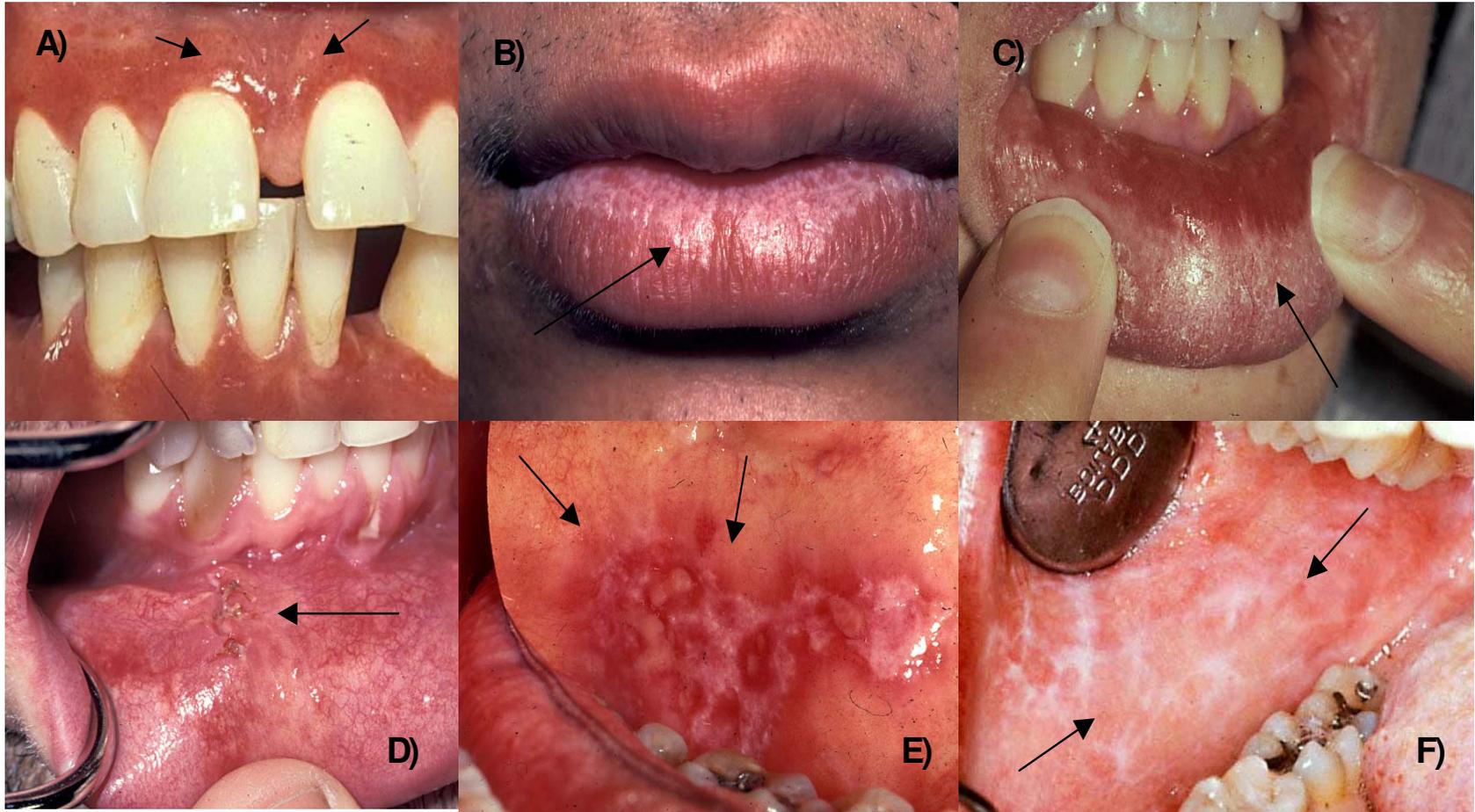


Figura 7: Aspectos clínicos da DECH crônica oral. A) mucosa gengival queratinizada com aspecto liso e inflamado; B) mucosa de lábio inferior com sinais de inflamação e alterações liquenóides; C) presença de intenso eritema em mucosa lábia; D) mucosa labial com sinais de atrofia e presença de mucocelos; E) mucosa jugal com eritema e lesões ulceradas pseudomembranosas e liquenóides; F) mucosa jugal com alterações liquenóides hiperqueratóticas. (Adaptada de material didático intitulado, *Oral Manifestation*, fornecido por Schubert, MM).

4.8. Coleta de saliva não estimulada

As amostras de saliva não estimulada devem ser coletadas em recipientes descartáveis, descontaminados, e com pesos pré-determinados, durante o período de cinco minutos, de acordo com o método de Davies *et al*, [61]. A coleta deve ser realizada com intervalo de uma hora após a refeição e/ou com mesmo intervalo da última higiene bucal.

Deve-se orientar o paciente permanecer sentado verticalmente em local confortável e antes do início da coleta solicitar ao paciente deglutir a saliva presente na cavidade bucal. Então, após cada 30 segundos, se solicita a eliminação da saliva secretada dentro do recipiente. O tempo de coleta deve ser controlado pelo examinador com o auxílio de um cronômetro digital.

O volume da saliva coletada deve ser mensurado com o auxílio de uma balança digital precisa, e, o fluxo salivar determinado em mililitros por minuto (mL/min), [61], (**anexo 5**). A saliva deve ser descartada após a realização dos testes, não sendo utilizada para outros procedimentos ou pesquisas.

Tendo em vista que o fluxo salivar não estimulado pode sofrer aumento entre os períodos de 7:30 e 11:30h da manhã e influenciar no diagnóstico da hipossalivação [62], os testes de fluxo salivar devem ser realizados no período da manhã, entre 8:00 e 9:00h em todos os pacientes .

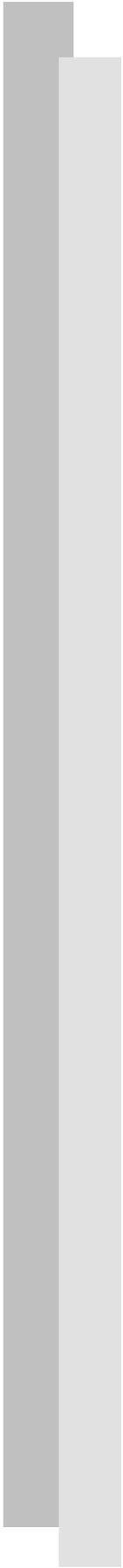
4.9. Análise Estatística

Como rotina é realizada a análise descritiva de todas as variáveis de maneira global e posteriormente estratificada como previsto na metodologia. Dentro desta análise os valores das médias são citados por contemplar a variabilidade das variáveis contínuas. No entanto, optou-se pela apresentação concomitantemente dos valores das medianas, como a literatura convencional.

Posteriormente, foram identificados os fatores que podem influenciar nos objetivos do estudo, através das análises bivariadas. Para tanto, são usados os testes de correlação de *Spearman/Pearson* e o teste exato de *Fisher*, respeitando a natureza da variável.

Finalmente, aplica-se o teste nos grupos estratificados, para este estudo foi destacado o teste de *Kruskal-Wallis*, que analisa a distribuição das variáveis dentro de cada grupo, checando o comportamento das mesmas, e informando se há diferença e onde estão. O valor de *p* considerado significativo acompanha a convenção literária, sendo menor que 0,05.

O software usado é o programa **R**, versão 2.8.1 (R Development Core Team, 2008. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL <http://www.R-project.org>).



Resultados

5. RESULTADOS

5.1. CARACTERÍSTICAS GERAIS DA AMOSTRA

Foram envolvidos no estudo 61 pacientes previamente submetidos ao TCPH alogênico, sendo 49 (80,3%) mieloablativo convencional e 12 (19,75%) não mieloablativo de intensidade reduzida (RIC). As fontes de células progenitoras hematopoiéticas utilizadas foram de medula óssea (MO) e de células progenitoras periféricas (CPP). Todos os pacientes foram submetidos ao transplante na Unidade de Transplante de Medula Óssea do HC/Hemocentro – Unicamp.

Dos 61 pacientes, 35 (57,4%) eram do sexo masculino e 26 (42,6%) eram do sexo feminino. A idade média desses pacientes no período da realização do transplante era de 42,8 anos, variando entre 14,2 e 65 anos de idade.

Os pacientes foram submetidos ao TCPH por apresentarem diversas doenças de base, Leucemia mielóide crônica, 21 (34,4%), Leucemia mielóide aguda, 18 (29,5%), Mieloma múltiplo, 6 (9,8%), Leucemia linfóide aguda, 4 (6,6%), Anemia aplástica, 3 (4,9%), Síndrome mielodisplásica, 2 (3,3%), Hemoglobinúria paroxística noturna (HPN), 2 (3,3%), Mielofibrose, 1 (1,6%), Linfoma não Hodgkin, 1 (1,6%), Leucemia linfóide crônica, 1 (1,6%), Linfoma de Hodgkin, 1 (1,6%) e Linfoma não Hodgkin/ Síndrome mielodisplásica 1 (1,6%).

A distribuição dos pacientes nos grupos estratificados foi: grupo I (até 150 dias) 20 casos; grupo II (entre 151 e 1094 dias) 20 casos; e grupo III (acima de 1095 dias) 21 casos.

A distribuição de gênero por grupo foi de 11 pacientes do sexo masculino no grupo I, 10 no grupo II e 14 grupo III. No grupo I a média de idade foi de 44 anos (16,4-57); no grupo II, 40 (20,8-65) e no grupo III 37 (14,2 - 56,9).

Todos os pacientes realizaram regime de condicionamento específico pré TCPH de acordo com a doença de base relacionada determinada nos protocolos da unidade de TMO/Unicamp.

Todos os pacientes foram submetidos à profilaxia para DECH de acordo com a prática da unidade de transplante. Em 49 (80,3%) pacientes foi utilizado Metotrexate (MTX) + Ciclosporina (CsA), e em 12 (19,7%) foi utilizado Ciclosporina (CsA) + Micofenolato (MMF). Foi observado que a maioria dos pacientes do grupo I (8/20) realizou a profilaxia com MMF + CSA, em relação aos grupos II (3/20) e III (1/21).

Os grupos não apresentaram diferença estatística significativa, entre eles, em relação ao gênero ($p= 0,58$) e a média de idade ($p=0,69$). Como esperado, houve diferença entre os grupos, no que concerne ao tipo de doença ($p= 0,03$), tipo de condicionamentos ($p< 0, 001$) e profilaxia para DECH ($p= 0,001$). Enfatizando que essas diferenças foram usadas como variável de influencia na possível alteração do paladar.

Os protocolos de condicionamento e de profilaxia para DECH e o número de pacientes relacionados à doença de base podem ser visualizados na tabela 4.

Tabela 4: Discriminação das doenças de base, protocolos regime de condicionamento e profilaxia da DECH e o nº de pacientes relacionados (n= 61).

Variável	Tipo	Frequência	Total (%)
Doença	LMC	21	34,4
	LMA	18	29,5
	MM	6	9,8
	LLA	4	6,6
	AA	3	4,9
	SMD	2	3,3
	HPN	2	3,3
	Mielofibrose	1	1,6
	LNH	1	1,6
	LLC	1	1,6
	LNH/SMD	1	1,6
	LH	1	1,6
Tipo de condicionamento	BU + CY	34	55,7
	Fludarabina + TBI	13	21,3
	BU + Fludarabina	5	8,2
	BU + CY + VP	4	6,6
	CY + TBI	4	6,6
	CY + VP + TBI	1	1,6
Profilaxia	MTX + CsA	49	80,3
DECH	CsA + MMF	12	19,7

(LMC-leucemia mielóide crônica; AA-anemia aplástica; MM- mieloma múltiplo; LMA- leucemia mielóide aguda; LLA-Leucemia linfóide aguda; SMD-Síndrome mielodisplásica; LNH-linfoma não Hodgkin; LLC-Leucemia linfóide crônica; LH-linfoma de Hodgkin; HPN- - hemoglobinúria paroxística noturna. BU= bussulfan; CY= ciclofosfamida; TBI= total body irradiation; VP= etoposide; (MTX=Metotrexate; CSA=Ciclosporina;MMF=Micofenolato).

Dos 61 pacientes, 32 (52,5%) foram submetidos ao transplante com enxerto proveniente de CPP, enquanto 29 (47,5%) foram submetidos ao enxerto proveniente de células da medula óssea. Foi observada uma diferença significativa entre os grupos para o tipo de enxerto utilizado no TCPH ($p= 0,005$). No GI, maior número de pacientes (n= 15) foi submetido ao enxerto de CPP,

enquanto que no GIII, a maioria (n= 15) realizou o enxerto de MO. O gráfico 2 ilustra a distribuição do tipo de enxerto realizado nos respectivos grupos estudados. O gráfico 1 ilustra o tipo de enxerto de medula realizado nos pacientes de maneira global.

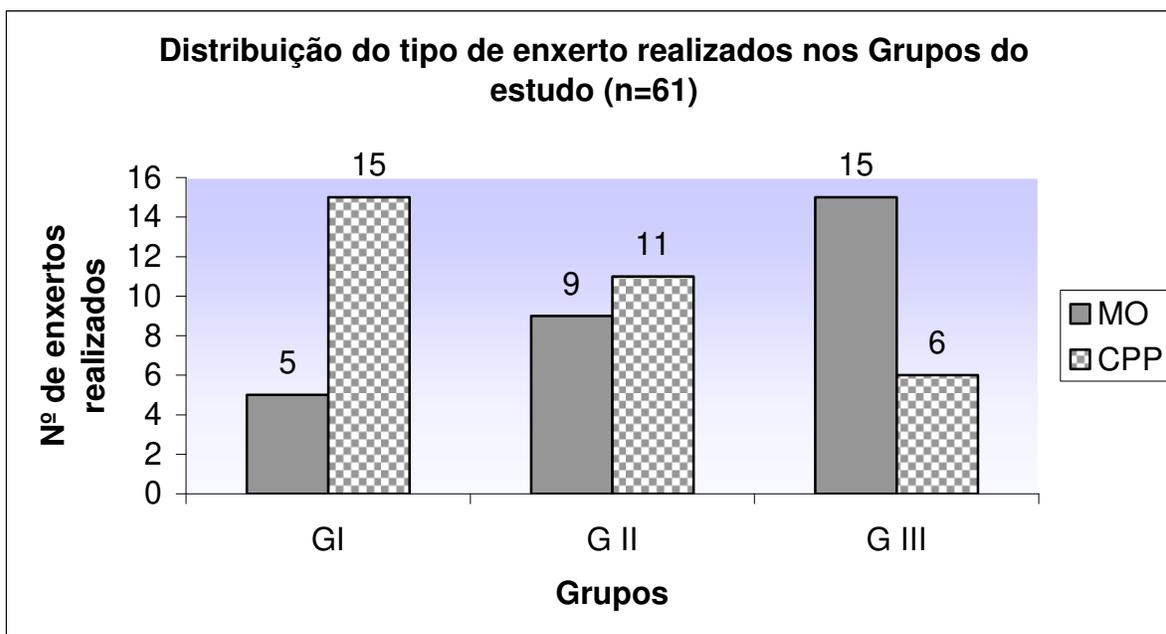


Gráfico 1: Distribuição dos tipos de enxerto (*MO= medula óssea; CPP= células progenitoras periféricas; G= grupo*) ($p= 0,005$).

A tabela 5 demonstra a caracterização individual de cada paciente referente à idade, doença de base, tipo de TCPH e enxerto. Foi observada diferença significativa entre os grupos para o tipo de TCPH. No Grupo I, o número de pacientes que realizou o TCPH alogênico foi menor (12/20), em relação ao Grupo II (17/20) e III (20/21) ($p= 0,019$).

Tabela 5: Característica individual dos Pacientes (n= 61) dos grupos, I, II e III.

Grupo	UPN	Gênero	Idade	Doença de Base	Tipo TCPH	Tipo Enxerto
Grupo I	572	M	39	SMD	al	CPP
	582	F	27	LMA	al	CPP
	581	M	54	LMA	al	CPP
	614	F	35	LMC	al	CPP
	618	F	49	LLA	al	MO
	228	M	36	LMC	al	CPP
	622	M	39	HPN	al	MO
	569	M	56	MM	RIC	CPP
	633	F	16	LLA	al	MO
	634	F	44	LMA	RIC	CPP
	636	F	40	LLA	al	CPP
	631	M	34	LLA	al	CPP
	637	M	49	Mielofibrose	al	MO
	643	M	57	LMA	al	MO
	401	F	56	LNH/SMD	RIC	CPP
	611	M	48	LH	RIC	CPP
	649	F	55	LNH	RIC	CPP
	659	M	48	LLC	RIC	CPP
	664	F	51	LMA	RIC	CPP
	654	M	54	MM	RIC	CPP
Grupo II	441	F	54	LMC	al	CPP
	546	M	40	LMA	al	MO
	552	F	22	HPN	al	MO
	435	F	65	MM	RIC	CPP
	523	F	35	LMC	al	MO
	573	M	36	LMA	al	CPP
	587	F	21	LMA	al	MO
	547	F	44	LMC	al	MO
	167	F	43	SMD	al	CPP
	576	M	25	LMA	al	MO

Continuação Tabela 5: Característica individual dos Pacientes (n= 61) distribuídos nos grupos, I, II e III.

Grupo	UPN	Gênero	Idade	Doença de Base	Tipo TCPH	Tipo Enxerto
Grupo II	589	M	31	AA	al	MO
	229	M	53	MM	RIC	CPP
	499	F	46	LMC	al	MO
	532	M	37	LMC	al	CPP
	568	M	52	LMC	al	CPP
	624	F	57	LMA	RIC	CPP
	505	F	54	LMA	al	CPP
	511	M	49	LMC	al	CPP
	639	M	39	LMA	al	CPP
	642	M	26	AA	al	MO
Grupo III	86	M	45	LMC	al	MO
	193	M	50	LMC	al	MO
	63	F	52	LMC	al	CPP
	376	M	56	LMA	al	MO
	385	M	41	LMC	al	MO
	104	F	58	MM	al	MO
	290	M	49	MM	RIC	CPP
	365	M	47	LMC	al	MO
	110	M	49	LMC	al	MO
	438	M	29	LMA	al	CPP
	125	F	38	LMC	al	CPP
	117	F	25	LMC	al	MO
	404	F	22	AA	al	MO
	310	M	19	LMA	al	CPP
	306	M	46	LMA	al	CPP
	68	M	69	LMC	al	MO
	260	M	29	LMC	al	MO
	65	F	66	LMA	al	MO
	411	F	59	LMC	al	MO
	406	M	28	LMA	al	MO
101	M	38	LMC	al	MO	

(UPN- Unique Patient Number; LMC-leucemia mielóide crônica; AA-anemia aplástica; MM-mieloma múltiplo; LMA- leucemia mielóide aguda; LLA-Leucemia linfóide aguda; SMD-Síndrome mielodisplásica; LNH-linfoma não Hodgkin; LLC-Leucemia linfóide crônica; LH-linfoma de Hodgkin; HPN- hemoglobinúria paroxística noturna; M- masculino; F- feminino; TCPH- transplante de células progenitoras hematopoiética ; al-TCPH alogênico; RIC- condicionamento de intensidade reduzida; MO- medula óssea; CPP- células progenitoras periféricas).

Obs: Na tabela acima (tabela 5) encontramos paciente nos grupos I (UPN 229) e grupo II (UPN 167 e 228) que já haviam realizado um transplante autólogo anteriormente, e que foram incluídos no estudo, como previsto na metodologia.

5.2. AVALIAÇÃO QUANTITATIVA DO PALADAR

Os resultados da avaliação de paladar com as soluções estão representados nas tabelas 6, 7, 8 e 9 que correspondem às respostas consideradas dos pacientes dos três grupos estudados em relação à apreciação dos sabores, à classificação dos sabores e à classificação da intensidade de cada solução degustada.

No resultado da avaliação de apreciação dos sabores, os grupos demonstraram um padrão parecido nas questões de apreciação dos sabores. Pode-se observar que não houve diferença estatística entre os grupos na apreciação dos sabores sacarose, NaCl e cafeína nas 3 diferentes concentrações, assim como nas concentrações média e forte do ácido cítrico ($p= NS$). Todavia, para a concentração fraca do ácido cítrico, houve diferença significativa, onde maior número de pacientes do grupo III considerou o sabor bom em relação ao número de pacientes dos grupos I e II ($p= 0,04$) (Tabela 6).

Tabela 6: Dados referentes a apreciação das soluções degustadas pelos pacientes dos três grupos avaliados (teste *Kruskal-Wallis*).

Soluções	Apreciação	Grupo I n=20	Grupo II n=20	Grupo III n=21	Total	Valor de P
Sacarose 1,0 mol/L (forte)	ruim	1	2	1	4	P= NS
	mais ou menos	3	1	1	5	
	bom	11	11	12	34	
	muito bom	5	6	7	18	
Sacarose 0,5 mol/L (média)	ruim	0	0	0	0	P= NS
	mais ou menos	5	2	1	8	
	bom	11	14	17	42	
	muito bom	4	4	3	11	
Sacarose 0,01 mol/L (fraca)	ruim	3	3	1	7	P= NS
	mais ou menos	5	8	11	24	
	bom	11	7	9	27	
	muito bom	1	2	0	3	
NaCl 1,0 mol/L (forte)	ruim	1	0	0	1	P= NS
	mais ou menos	3	3	5	11	
	bom	4	2	5	11	
	muito bom	12	15	11	38	
NaCl 0,5 mol/L (média)	ruim	1	0	0	1	P= NS
	mais ou menos	5	5	8	18	
	bom	6	6	6	18	
	muito bom	8	9	7	24	
NaCl 0,01 mol/L (fraca)	ruim	1	2	1	4	P= NS
	mais ou menos	10	8	13	31	
	bom	8	8	6	22	
	muito bom	1	2	1	4	
Ác. Cítrico 0,032 mol/L (forte)	ruim	14	17	11	42	P= NS
	mais ou menos	3	2	6	11	
	bom	3	1	4	8	
	muito bom	0	0	0	0	
Ác. Cítrico 0,0158 mol/L (média)	ruim	15	11	10	36	P= NS
	mais ou menos	2	5	8	15	
	bom	3	4	3	10	
	muito bom	0	0	0	0	
Ác. Cítrico 0,00032 mol/L (fraca)	ruim	4	3	0	7	P= 0,04
	mais ou menos	7	7	6	20	
	bom	8	7	13	28	
	muito bom	1	3	2	6	
Cafeína 1,277x10⁻² mol/L (forte)	ruim	18	18	17	53	P= NS
	mais ou menos	1	1	3	5	
	bom	1	1	1	3	
	muito bom	0	0	0	0	
Cafeína 0,644x10⁻² mol/L (média)	ruim	8	6	7	21	P= NS
	mais ou menos	8	11	12	31	
	bom	2	2	2	6	
	muito bom	2	1	0	3	
Cafeína 1,988x10⁻² mol/L (fraca)	ruim	0	2	0	2	P= NS
	mais ou menos	9	6	8	23	
	bom	9	10	12	31	
	muito bom	2	2	1	5	

Nos resultados da análise da discriminação dos sabores, pode ser observado que não houve diferença estatística entre os grupos para a apreciação do sabor da sacarose (fraca e média), e do NaCl (fraca e forte), ($p= NS$). No entanto, para a concentração forte da sacarose, e média da NaCl, houve uma diferença estatística limítrofe entre os grupos, com os pacientes dos grupos II e III apresentando melhor percepção destas soluções do que os pacientes do grupo I ($p= 0,07$ e $p= 0,08$, respectivamente) (Tabela 7).

Tabela 7:: Dados referentes a classificação dos sabores das soluções de Sacarose e NaCl degustadas pelos pacientes dos três grupos avaliados (teste Kruskal-Wallis).

Soluções	Sabor	Grupo I n=20	Grupo II n=20	Grupo III n=21	Total	Valor de P
Sacarose 1,0 mol/L (forte)	sem gosto	0	0	0	0	P= 0,07
	amargo	0	0	0	0	
	azedo	0	0	0	0	
	salgado	2	0	0	2	
	doce	18	20	21	59	
Sacarose 0,5 mol/L (média)	sem gosto	0	0	0	0	P= NS
	amargo	0	0	0	0	
	azedo	0	0	0	0	
	salgado	0	0	0	0	
	doce	20	20	21	61	
Sacarose 0,01 mol/L (fraca)	sem gosto	16	12	11	39	P= NS
	amargo	0	4	5	9	
	azedo	3	2	3	8	
	salgado	0	0	0	0	
	doce	1	2	2	5	
NaCl 1,0 mol/L (forte)	sem gosto	0	0	0	0	P= NS
	amargo	1	0	0	1	
	azedo	1	0	0	1	
	salgado	18	20	21	59	
	doce	0	0	0	0	
NaCl 0,5 mol/L (média)	sem gosto	0	0	0	0	P= 0,08
	amargo	1	0	0	1	
	azedo	4	0	1	5	
	salgado	15	20	20	55	
	doce	0	0	0	0	
NaCl 0,01 mol/L (fraca)	sem gosto	17	16	16	49	P= NS
	amargo	1	2	3	6	
	azedo	0	1	0	1	
	salgado	0	0	2	2	
	doce	2	1	0	3	

Entretanto, em relação a percepção dos sabores, ácido cítrico e cafeína nas 3 diferentes concentrações das soluções, não houve diferença estatística entre os grupos ($p= NS$). Além disso, foi possível observar que para a concentração fraca de cafeína, os pacientes de todos os grupos apresentaram dificuldade para a discriminação do sabor (Tabela 8).

Tabela 8: Dados referentes à classificação dos sabores das soluções de Ácido cítrico e Cafeína, degustadas pelos pacientes dos três grupos avaliados (teste *Kruskal-Wallis*).

Soluções	Sabor	Grupo I n=20	Grupo II n=20	Grupo III n=21	Total	Valor de P
Ác. Cítrico 0,032 mol/L (forte)	sem gosto	0	0	0	0	P= NS
	amargo	1	1	2	4	
	azedo	17	17	19	53	
	salgado	2	2	0	4	
	doce	0	0	0	0	
Ác. Cítrico 0,0158 mol/L (média)	sem gosto	0	1	0	1	P= NS
	amargo	3	1	1	5	
	azedo	14	17	19	50	
	salgado	3	1	1	5	
	doce	0	0	0	0	
Ác. Cítrico 0,00032 mol/L (fraca)	sem gosto	13	12	16	41	P= NS
	amargo	2	2	0	4	
	azedo	2	5	4	11	
	salgado	2	0	1	3	
	doce	1	1	0	2	
Cafeína 1,277x10⁻² mol/L (forte)	sem gosto	0	0	0	0	P= NS
	amargo	18	20	21	59	
	azedo	2	0	0	2	
	salgado	0	0	0	0	
	doce	0	0	0	0	
Cafeína 0,644x10⁻² mol/L (média)	sem gosto	5	6	2	13	P= NS
	amargo	13	13	18	44	
	azedo	1	0	1	2	
	salgado	1	0	0	1	
	doce	0	1	0	1	
Cafeína 1,988x10⁻² mol/L (fraca)	sem gosto	19	17	20	56	P= NS
	amargo	0	3	1	4	
	azedo	0	0	0	0	
	salgado	1	0	0	1	
	doce	0	0	0	0	

Nos resultados da percepção da intensidade dos sabores foi observado que não houve diferença entre os grupos para todas as concentrações das soluções de NaCl, ácido cítrico e cafeína. Todavia, o Grupo I apresentou melhor percepção da intensidade da solução de sacarose (fraca e forte) em relação aos grupos II e III, ($p= 0,04$ e $p= 0,05$, respectivamente) (Tabela 9).

Tabela 9: Dados referentes à classificação da intensidade das soluções degustadas pelos pacientes dos três grupos avaliados (teste *Kruskal-Wallis*).

Soluções	Intensidade	Grupo I n=20	Grupo II n=20	Grupo III n=21	Total	Valor de P
Sacarose 1,0 mol/L (forte)	fraco	0	0	3	3	P=0,04
	médio	4	7	6	17	
	forte	16	13	12	41	
Sacarose 0,5 mol/L (média)	fraco	1	2	3	6	P= NS
	médio	15	14	14	43	
	forte	4	4	4	12	
Sacarose 0,01 mol/L (fraca)	fraco	19	17	16	52	P=0,05
	médio	1	1	1	3	
	forte	0	2	4	6	
NaCl 1,0 mol/L (forte)	fraco	0	0	0	0	P= NS
	médio	5	1	4	10	
	forte	15	19	17	51	
NaCl 0,5 mol/L (média)	fraco	0	0	0	0	P= NS
	médio	15	19	17	51	
	forte	5	1	4	10	
NaCl 0,01 mol/L (fraca)	fraco	20	20	21	61	P= NS
	médio	0	0	0	0	
	forte	0	0	0	0	
Ác. Cítrico 0,032 mol/L (forte)	fraco	1	0	0	1	P= NS
	médio	5	4	3	12	
	forte	14	16	18	48	
Ác. Cítrico 0,0158 mol/L (média)	fraco	0	0	0	0	P= NS
	médio	14	16	18	48	
	forte	6	4	3	13	
Ác. Cítrico 0,00032 mol/L (fraca)	fraco	19	20	21	60	P= NS
	médio	1	0	0	1	
	forte	0	0	0	0	
Cafeína 1,277x10⁻² mol/L (forte)	fraco	0	0	0	0	P= NS
	médio	1	1	0	2	
	forte	19	19	21	59	
Cafeína 0,644x10⁻² mol/L (média)	fraco	2	2	1	5	P= NS
	médio	17	17	20	54	
	forte	1	1	0	2	
Cafeína 1,988x10⁻² mol/L (fraca)	fraco	18	20	20	58	P= NS
	médio	2	0	1	3	
	forte	0	0	0	0	

5.3. AVALIAÇÃO QUALITATIVA DO PALADAR (Questionário)

De uma forma global, dos 61 pacientes, 20 (32,8%) possuíam hábito tabagista, e 29 (47,5%), o hábito de consumir bebida alcoólica. O hábito de fumar apresentou correlação com a dificuldade de percepção do sabor da solução de NaCl na concentração média ($p= 0,003$).

Quanto a presença de náusea e vômito no momento da avaliação, 18 (29%) pacientes queixaram-se de náusea, enquanto que 13 (21,3%) apresentavam vômito. Quanto às queixas relatadas, 18 (29%) dos pacientes referiram dor e ardência na boca e 34 (55,7%), sensação de boca seca (xerostomia). Oito (13,1%) pacientes ainda relataram dificuldade de engolir, 5 (8,2%) dificuldade de falar e 11 (18%) dificuldade para mastigar. Foi possível observar que os pacientes que referiram dor e ardência oral estavam mais sensíveis às soluções fraca ($p= 0,004$), média ($p= 0,02$) e forte ($p= 0,02$) de NaCl no momento do teste quantitativo do paladar.

Para as questões relacionadas às alterações sensitivas, 29 (47,5%) pacientes referiram alteração de olfato e 28 (45,9%) alteração de paladar após o transplante de medula.

Os dados referentes às respostas dos pacientes contidas no questionário estão apresentados por grupos de pacientes na tabela 10.

Tabela 10: Dados referentes às respostas ao questionário realizado com os pacientes dos três grupos avaliados (teste de Exato de Fisher).

Grupos		Hábitos		Quadro clínico		Sensação oral		Dificuldade			Alteração sensitiva	
		Bebe	Fuma	Náusea	Vômito	Dor/ard	Xerost	Falar	Deglutir	Mastigar	Olfato	Paladar
Grupo I n=20	SIM	10	6	10	8	0	11	0	2	2	11	12
	NÃO	10	14	10	12	20	9	20	18	18	9	8
Grupo II n=20	SIM	11	5	5	3	10	11	5	3	6	12	10
	NÃO	9	15	15	17	10	9	15	17	14	8	10
Grupo III n=21	SIM	11	9	3	2	8	12	0	3	3	6	6
	NÃO	10	12	18	19	13	9	21	18	18	15	15
Total n=61	SIM	32	20	18	13	18	34	5	8	11	29	28
	NÃO	29	41	43	48	43	27	56	53	50	32	33
Valor de P		P = NS	P = NS	P = 0,045	P = 0,04	P < 0,001	P = NS	P = 0,005	P = NS	P = NS	P = 0,09	P = 0,02

Foi possível observar um pareamento entre os 3 grupos para as variáveis avaliadas, hábitos de fumar e beber, dificuldade de engolir e mastigar e para a queixa subjetiva de xerostomia ($p = NS$). No entanto, maior número de pacientes do grupo I apresentou náusea ($p = 0,045$) e vômito ($p = 0,04$) em relação aos pacientes dos demais grupos.

Também foi possível observar que a queixa de dor e ardência oral foi maior para os pacientes dos grupos II e III em relação aos do grupo I ($p < 0,001$). Da mesma forma, a dificuldade de falar foi relatada por maior número de pacientes do grupo II, em comparação com o grupo I e III ($p = 0,005$).

Finalmente, maior número de pacientes do grupo I e II relatou alteração de olfato ($p = 0,09$) e paladar ($p = 0,02$) em relação ao grupo III. Em relação às alterações de paladar, maior número de pacientes do grupo I em relação aos grupos II e III relatou a sensação de gosto anormal na boca após refeição ($p = 0,03$) e também a sensação de gosto anormal constante na boca ($p = 0,004$), o qual foi correlacionado com vômito ($p = 0,03$). As alterações de percepção do paladar nesses grupos (I e II) parecem estar correlacionadas à presença de náusea ($p = 0,06$), porém sem correlação com vômito ($p = NS$).

Os pacientes também foram questionados sobre alterações de sensibilidade específicas de paladar. No geral, 15 (24,6%) pacientes consideraram que a sensibilidade do paladar estava maior, e 22 (36,1%), consideraram que a sensibilidade havia diminuído após o TCPH. Em relação aos grupos, foi possível observar que os pacientes do grupo I e II consideraram a sensibilidade do paladar diminuída em relação aos pacientes do grupo III ($p= 0,029$) (Tabela 11). Nesses grupos (I e II), a alteração de sensibilidade foi correlacionada com a alteração de percepção do paladar ($p= 0,001$). Além disso, estava associada a náusea ($p= 0,03$), alteração de olfato ($p= 0,05$) e queixa de gosto anormal constante na boca ($p= 0,03$).

No entanto, ao classificar a alteração de sensibilidade do paladar nos 4 diferentes sabores (doce, salgado, azedo e amargo), foi observado que, para 12 (19,7%) pacientes, o sabor doce estava mais forte, enquanto que para 15 (24,6%) o sabor doce estava mais fraco. Os demais pacientes (34-55,7%) não relataram alteração para este sabor. Somente o Grupo II apresentou sensibilidade mais alterada em relação para este sabor ($p= 0,024$), (Tabela 11).

Quanto ao sabor salgado, 12 (19,7%) pacientes consideraram o sabor mais forte e 17 (27,9%) o sabor mais fraco, enquanto que 32 (52,5%) não relataram alteração para este sabor. Os grupos que apresentaram maior alteração na sensibilidade deste sabor foram os grupos I e II ($p= 0,005$), (Tabela 11).

Já a sensibilidade do sabor azedo foi alterada para mais forte em 13 (21,3%) pacientes e para mais fraco em 8 (13,1%) pacientes. Os outros 32 (52,5%) não relataram alteração para este sabor. Entretanto, não foi encontrada diferença significativa para a sensibilidade do sabor azedo entre os grupos ($p= NS$), (Tabela 11).

Finalmente, o sabor amargo foi considerado mais forte por 16 (26,2%) pacientes e mais fraco para 6 (9,8%), sendo que os demais 39 (63,9%) pacientes

não referiram nenhuma alteração para este sabor. Além disso, os pacientes dos grupos I e II relataram maior alteração da sensibilidade para este sabor em relação aos pacientes do grupo III ($p= 0,05$). A tabela 11 resume as alterações de sensibilidade do paladar consideradas no questionário pelos pacientes dos 3 grupos estudados.

Tabela 11: Dados referentes às respostas ao questionário em relação à sensibilidade do paladar dos pacientes dos três grupos avaliados.

Grupos	Status	Sensibilidade Paladar				
		Geral	Doce	Salgado	Azedo	Amargo
Grupo I n=20	Normal	5	11	7	13	11
	Aumentou	5	3	3	5	6
	Diminuiu	10	6	10	2	3
Grupo II n=20	Normal	5	8	8	11	10
	Aumentou	6	4	6	4	7
	Diminuiu	9	8	6	5	3
Grupo III n=21	Normal	14	15	17	16	18
	Aumentou	4	5	3	4	3
	Diminuiu	3	1	1	1	0
Valor de P		0,029	0,024	0,005	NS	0,05

A alteração do paladar relatada pelos pacientes dos grupos I e II (Tabela 10) está diretamente relacionada à diminuição da sensibilidade ao sabor doce ($p= 0,006$) e salgado ($p= 0,002$), e ao aumento da sensibilidade ao sabor amargo ($p= 0,006$).

Foram também considerados dados referentes a medicações utilizadas durante o período das avaliações do estudo, que estavam relacionadas às alterações de paladar. Dos 61 pacientes avaliados, 48 (78,7%) estavam fazendo uso de pelo menos uma dessas medicações, sendo 20 pacientes do grupo I ($n= 20$), 16 pacientes do grupo 2 ($n= 20$) e 12 do grupo III ($n= 21$), sendo portanto, os pacientes do grupo I os pacientes que mais faziam uso de medicações ($p= 0,002$). Os outros 13 pacientes (21,3%) não faziam uso de nenhuma medicação.

Dos 48 pacientes que faziam uso de alguma medicação, 43 (89,6%) faziam uso de drogas relacionadas às alterações de paladar, sendo 20 pacientes (46,5%) do grupo I, 15 (34,9%) do grupo II e 8 (18,6%) do grupo III. Da mesma forma, os pacientes do grupo I estavam recebendo mais medicações que alteram o paladar em relação ao grupo II ($p= 0,047$) e grupo III ($p< 0,001$). Neste grupo de pacientes, o uso dessas drogas teve correlação significativa com as queixas subjetivas de alteração de paladar ($p= 0,04$) e alteração da sensibilidade do paladar ($p= 0,03$). Já na avaliação quantitativa, o uso das drogas teve correlação com a dificuldade de percepção do sabor da sacarose na concentração fraca ($p= 0,004$). As drogas utilizadas pelos pacientes dos respectivos grupos estão representadas em uma tabela (**anexo 6**).

A análise da perda de peso dos pacientes foi constatada pela diferença entre as medidas de peso em Kilogramas (Kg) pré TCPH e a medida do peso no dia da avaliação. No total, 36 (59%) pacientes perderam peso e a média de peso perdido foi de 8 Kg (0,5 – 26). No entanto, a perda de peso foi mais significativa para mais pacientes dos grupos I (17/20) e II (13/20), em relação ao grupo III (6/21), $p= 0,001$. A média de peso perdido para os pacientes do grupo I foi de 4,4 Kg, e de 5,3 Kg para o grupo II. Contrariamente, o grupo III apresentou ganho de peso com uma média de 3,5 Kg.

Nos grupos: I e II a perda de peso foi correlacionada com o uso de medicação ($p= 0,02$), alteração subjetiva da percepção do paladar ($p= 0,001$) e diminuição da sensibilidade a todos os sabores ($p= 0,001$). A perda de peso desses pacientes parece estar correlacionada com a náusea ($p= 0,06$), porém sem correlação com o vômito ($p= NS$). Os valores dos pesos pré e após TCPH dos pacientes dos 3 grupos estão representados em uma tabela (**anexo 7**).

5.4. AVALIAÇÃO CLÍNICA DA CAVIDADE ORAL

5.4.1. ÍNDICE CPOD, ÍNDICE DE PLACA (IP) E ÍNDICE GENGIVAL (IG).

Dos 61 pacientes avaliados após TCPH, as médias do IP e IG foram $1,28 \pm 0,63$ e $0,71 \pm 0,50$ e medianas de 1,0 (0–3,0) e 0,75 (0–1,75), respectivamente. Na avaliação do IP, 29 (47,54%) pacientes apresentaram acúmulo de placa dental detectada por sondagem, 25 (40,98%) placa dental visível e 5 (8,19%) placa espessa. Quanto ao IG, foi observada em 39 (63,93%) pacientes inflamação gengival leve e em 11 (18,03%) gengivite moderada. O índice CPOD mostrou a média de $20,92 \pm 7,94$ e de mediana 22 (2–32), no qual foi observada a mediana de 0,0 (0-14) e média de $0,92 \pm 2,22$ para dentes cariados, média de $10,18 \pm 8,75$ e mediana 6,0 (0-32) para dentes perdidos, e média e mediana de dentes obturados de $9,82 \pm 6,27$ e 11 (0–22), respectivamente.

Os pacientes do grupo I apresentaram média de 1,35 (0,5-3,0) para o IP, sendo que cerca de 10/20 pacientes (50%) apresentaram ao exame clínico acúmulo de placa visível, 8/20 (40%) placa detectada por sondagem e em 2 (10%) o acúmulo de placa espessa. A média do IG foi de 0,77 (0-1,75), no qual 13 (65%) pacientes apresentaram inflamação gengival leve, 4 (20%) gengivite moderada e 3 (15%), nenhum sinal de inflamação gengival. A média do CPOD destes pacientes foi de 21 (2-32), sendo uma média de 0,5 (0-3) dentes cariados, 10,85 (0-26) dentes perdidos e 9,65 (2-19) dentes obturados.

Nos pacientes do Grupo II, foi observada uma média para o IP de 1,40 (0,5-3,0) sendo que 10 (50%) pacientes apresentaram ao exame clínico placa detectada por sondagem, 7 (35%) acúmulo de placa visível, e 3 (15%), acúmulo de placa espessa. A média do IG foi de 0,70 (0-1,6), no qual 13 (65%) pacientes apresentaram inflamação gengival leve, 4 (20%) gengivite moderada e 3 (15%), nenhum sinal de inflamação gengival. A média do CPOD destes pacientes foi de

20,05 (5-32), sendo uma média de 1,5 (0-7) dentes cariados, 8,20 (1-26) dentes perdidos e 10,7 (0-20) dentes obturados.

No grupo III, a média para o IP foi de 1,08 (0-2,0), sendo que cerca de 11 (52,4%) pacientes apresentaram ao exame clínico placa detectada por sondagem e 8 (38,1%) acúmulo de placa visível. A média do IG foi de 0,65 (0-2), onde 13 (61,9%) pacientes apresentaram inflamação gengival leve, 3 (14,3%) gengivite moderada e 5 (23,8%), nenhum sinal de inflamação gengival. A média do CPOD destes pacientes foi de 21,7 (6-32), sendo uma média de 1,09 (0-14) dentes cariados, 11,42 (1-32) dentes perdidos e 9,14 (0-19) dentes obturados.

Na tabela 12 estão sumarizados os valores das médias e desvio padrão referentes aos índices de placa e gengival, bem como o índice CPOD estratificado nos três grupos estudados.

Tabela 12: Valores das médias e desvio padrão referentes aos Índices de Placa (IP), Gengival (IG), CPOD estratificado (C, P e O), nos 3 Grupos

Variáveis	Grupo I (n = 20)	Grupo II (n = 20)	Grupo III (n = 21)
CPOD	21,0 ± 7,99	20,0 ± 7,32	22,2 ± 8,73
Cariados (C)	0,5 ± 1,00	1,15 ± 1,93	1,2 ± 3,18
Perdidos (P)	10,8 ± 8,88	8,20 ± 7,81	12,3 ± 9,52
Obturados (O)	9,65 ± 5,82	10,70 ± 6,42	8,6 ± 6,73
Índice de Placa	1,35 ± 0,64	1,40 ± 0,67	1,11 ± 0,58
Índice Gengival	0,78 ± 0,52	0,70 ± 0,48	0,66 ± 0,52

CPOD= Índice de Dentes Cariados Perdidos e Obturados (p=NS).

O Gráfico 2 apresenta os valores da média dos Índices de Placa e Gengival dos grupos estudados, enquanto que o gráfico 3 apresenta os valores médios de CPOD estratificado (C= nº de dentes cariados; P= nº de dentes perdidos; O= nº de dentes obturados/restaurados). Não foram encontradas diferenças estatísticas significativas para as médias dos índices IP e IG dos pacientes dos três grupos (p= NS)

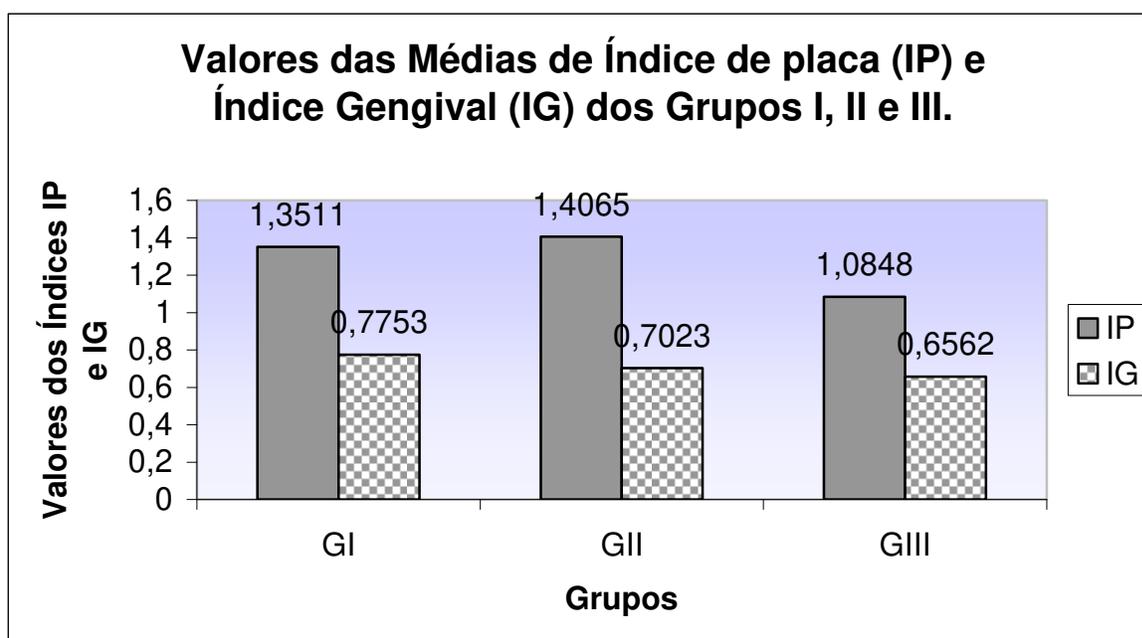


Gráfico 2: Ilustração da Média da Condição de Saúde Oral dos Pacientes pós TCPH, nos 3 grupos do estudo.

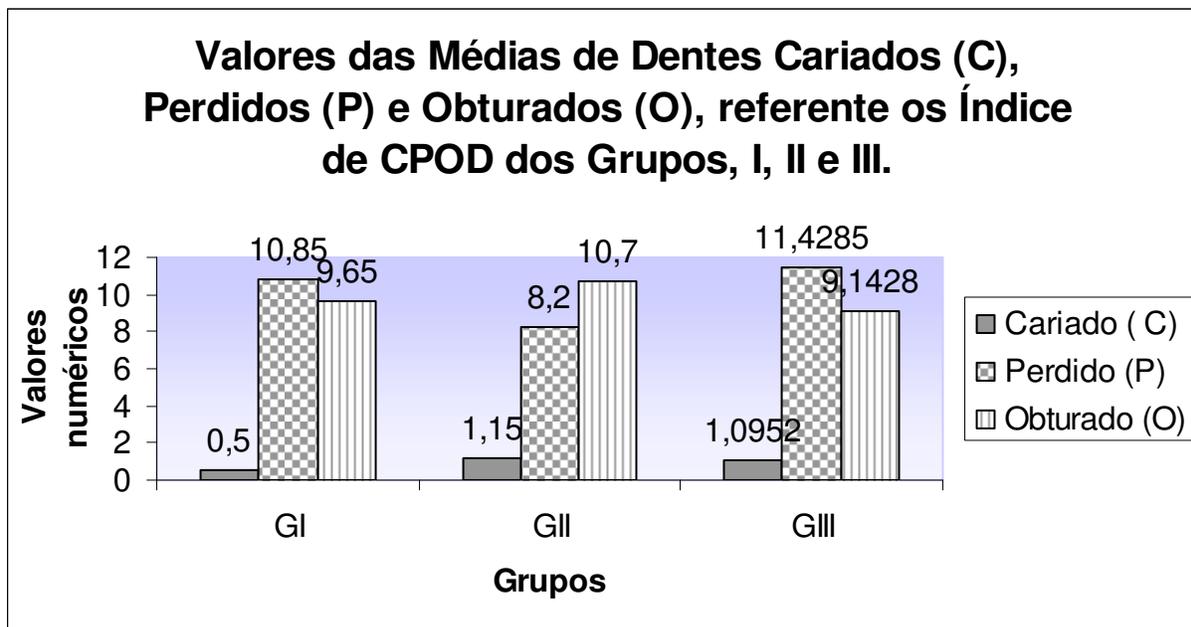


Gráfico 3: Ilustração da Média da Condição de Saúde Oral dos Pacientes pós TCPH, nos 3 grupos do estudo, (C= nº de dentes cariados; P= nº de dentes perdidos; O= nº de dentes obturados/restaurados).

Não foi encontrada diferença estatística para a média do CPOD dos pacientes dos três grupos ($p = NS$). No entanto, parece existir um aumento do número de dentes cariados nos pacientes do grupo III, como um efeito tardio do TCPH. Os valores referentes aos índices IP e IG, bem como o índice CPOD estratificado dos pacientes dos 3 grupos estudados estão apresentados em detalhe em uma tabela (**anexo 8**).

Não foram encontradas correlações significativas entre todos os índices de saúde oral e as alterações subjetivas e objetivas de paladar.

5.4.2. ACHADOS CLÍNICOS EM MUCOSA ORAL DOS PACIENTES

Dos 61 pacientes, 32 (47,58%) apresentavam mucosa oral normal, sem quaisquer alterações relacionadas ao transplante ou mesmo à efeitos tardios, no momento do exame clínico.

No Grupo I, dos 20 pacientes avaliados, 9 (45%) apresentaram mucosa oral normal. Dos 20 pacientes, 5 (25%) apresentaram infecção fúngica por *Cândida albicans* (confirmado por histologia esfoliativa), 2 (10%) despapilação do epitélio de língua, 1 (5%) infecção por herpes simples em região de comissura labial e 1 (5%) a presença de osteonecrose em maxila, decorrente do uso dos bifosfanatos para o tratamento do mieloma múltiplo.

No Grupo II, dos 20 pacientes avaliados, 9 (45%) apresentaram mucosa oral normal, 3 (15%) apresentaram despapilação lingual, enquanto apenas 1 (5%) manifestou infecção de herpes simples labial.

No Grupo III, dos 21 pacientes avaliados, 14 (66,7%) mostraram cavidade oral sem alterações clínicas. Apenas 1 (4,76%) apresentou ulcerações em mucosa labial sem suspeita clínica de infecção sobreposta, com diagnóstico final de ulceração relacionada à DECH crônica. Somente 1 paciente apresentou hiperplasia gengival acentuada em região anterior de mandíbula e maxila, provavelmente decorrente do uso prolongado de ciclosporina, e 1 (4,76%), lesão verrucosa em região de palato duro, remanescente de um carcinoma verrucoso oral já tratado. O resumo da avaliação clínica dos pacientes estudados nos três diferentes grupos está demonstrado na Tabela 13. Não foi possível observar diferença estatística significativa entre os grupos para a ocorrência de lesões orais nos pacientes ($p= NS$).

Tabela 13: Achados clínicos em mucosa oral dos pacientes nos períodos avaliados.

Lesão Oral	Grupo I	Grupo II	Grupo III	Total
Candidíase	5	0	0	5
Despilação lingual	2	3	0	5
Herpes simples labial	1	1	0	2
Osteonecrose	1	0	0	1
Hiperplasia gengival	0	0	1	1
Lesão verrucosa	0	0	1	1
Ulceração labial	0	0	1	1
Total	11	11	7	29

5.4.3. AVALIAÇÃO CLÍNICA DA DECH ORAL

A presença de DECH oral foi avaliada clinicamente, e dados retrospectivos foram recuperados dos prontuários médicos. Dos pacientes estudados, somente 10 (16,4%) pacientes desenvolveram DECH agudo (DECHa), e destes, 2 foram acometidos somente na pele, 2 na boca e 2 tiveram em ambos os órgãos. Além disso, 2 pacientes tiveram a pele e o intestino acometidos enquanto que outros 2 desenvolveram a DECHa em pele, boca e fígado, concomitantemente.

Dos 61 pacientes estudados, 34 (55,7%) desenvolveram DECH crônico (DECHc). Destes 34 pacientes, 3 (5%) apresentaram DECHc localizada em pele ou fígado e 32 (52,4%) DECHc extensa, que acometiam cavidade oral. Dos 32 pacientes com DECHc extensa, 31 apresentaram no momento do exame clínico lesões orais características de manifestação oral da doença, sendo 23 (71,87%) lesões liquenóides reticulares e 8 (25%) lesões atróficas em mucosas. A presença da DECHc nesses pacientes foi correlacionada com a queixa de dor e ardência ($p= 0,02$) e xerostomia ($p= 0,02$), porém sem correlação com as alterações subjetivas e objetivas do paladar ($p= NS$).

O gráfico 4 demonstra a distribuição da presença de DECHc oral nos grupos estudados. Foi possível observar que a presença de DECHc oral acometeu em maior número os pacientes do grupo II e III ($p= 0,001$).

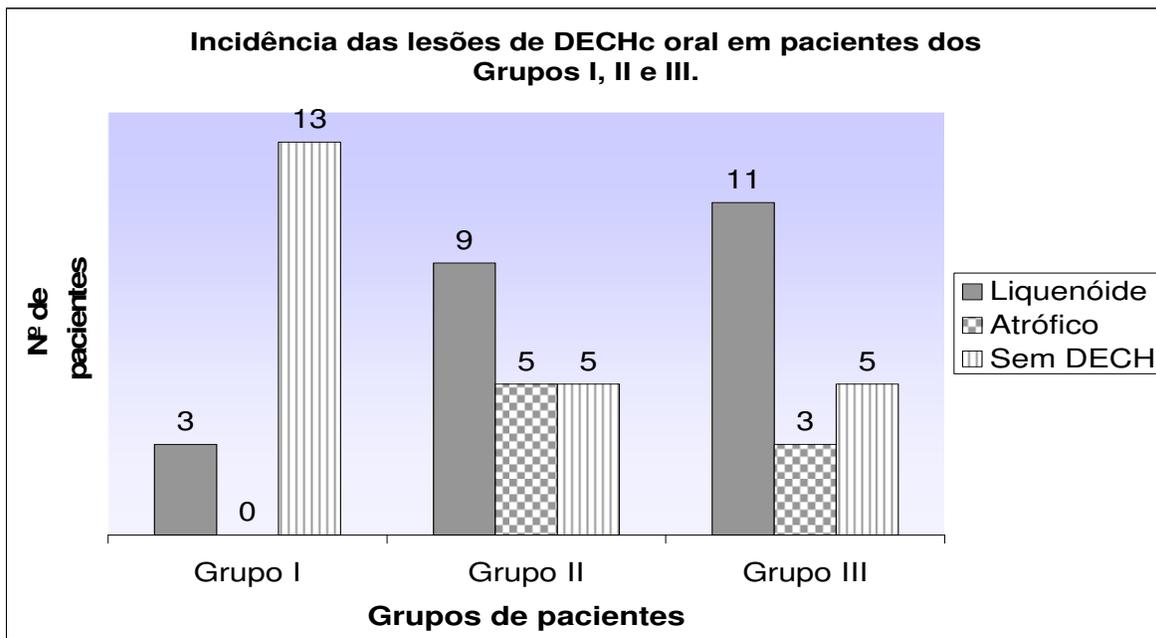


Gráfico 4: Distribuição do DECHc oral nos pacientes dos grupos I, II e III.

Também foram levantados dados retrospectivos quanto à ocorrência da mucosite oral no período da realização do transplante. Dos 61 pacientes estudados, 50 (81,9%) desenvolveram mucosite oral durante o período do transplante. Destes, 27 (54%) ocorreram em pacientes submetidos ao transplante com enxerto tipo MO e 23 (46%) com enxerto tipo CPP. Do total, 10 (16,4%) pacientes desenvolveram mucosite Grau I (presença de úlceras indolores, eritema ou dor leve sem a presença de lesões), 9 (14,7%) mucosite Grau II (presença de eritema com dor, edema ou úlceras, mas com capacidade de deglutição), 7 (11,5%) mucosite Grau III (presença de eritema com dor, edema ou úlceras que impossibilitam a ingestão, necessidade de hidratação parenteral/enteral e nutrição de suporte) e 24 (39,3%) mucosite Grau IV (presença de ulceração grave, requerendo entubação profilática ou conseqüente pneumonia por aspiração), (tabela 14).

A distribuição dos graus de mucosite não foi estatisticamente significativa entre os 3 grupos de pacientes ($p=NS$). No entanto, foram observadas correlações significativas entre o tipo de enxerto realizado pelos pacientes e o grau de mucosite desenvolvido ($p=0,001$).

Tabela 14: Distribuição da mucosite oral em relação ao tipo de enxerto nos pacientes dos Grupos I, II e III.

Grupos	Enxerto	Grau de Mucosite					Total
		G 0	G I	G II	G III	G IV	
Grupo I n=20	MO	0	0	1	0	4	5
	CPP	6	2	1	0	6	15
Grupo II n=20	MO	1	1	1	3	3	9
	CPP	2	2	2	0	5	11
Grupo III n=21	MO	1	4	2	3	5	15
	CPP	1	1	2	1	1	6
Total		11	10	9	7	24	61

(MO= medula óssea; CPP= células precursoras periféricas; G = Grau de mucosite)

5.4.4. AVALIAÇÃO CLÍNICA DE HIPOSALIVAÇÃO

Os pacientes foram submetidos à avaliação clínica de parâmetros de hipossalivação. Dos 61 pacientes avaliados, 42 (68,9%) apresentaram aderência da espátula de madeira à mucosa jugal, 35 (57,4%) ausência de lago salivar sublingual, 26 (42,6%) espessamento salivar e 26 (42,6%) ausência de secreção salivar à estimulação manual dos ductos das parótidas.

Todos esses parâmetros clínicos foram correlacionados com a presença de DECHc, aderência de espátula de madeira à mucosa jugal ($p=0,04$), ausência de lago salivar sublingual ($p=0,008$), espessamento salivar ($p=0,01$) e ausência de secreção salivar à estimulação manual dos ductos das parótidas ($p=0,007$). A

tabela 15 apresenta a incidência de cada parâmetro de hipossalivação nos 3 grupos de pacientes estudados.

Tabela 15: Presença de parâmetros clínicos de hipossalivação avaliados os pacientes nos grupos avaliados (Teste Exato de Fisher).

Parâmetros clínicos de hipossalivação	G I	G II	G III	Total - (%)	Valor de p
Aderência da espátula à mucosa	11	15	16	42 - (68,9)	NS
Ausência de lago sublingual	11	11	13	35 - (57,4)	NS
Presença de saliva espessa e viscosa	9	9	8	26 - (42,6)	NS
Ausência de secreção salivar sob pressão manual do ducto	5	12	9	26 - (42,6)	0,08

5.5. AVALIAÇÃO DO FLUXO SALIVAR NÃO ESTIMULADO

A avaliação do fluxo salivar não estimulado após TCPH mostrou uma mediana de 0,307 mL/min. e uma média de 0,371 mL/min. para o total de pacientes. Somente 10 (16,4%) pacientes apresentaram valores para fluxo salivar inferiores a 0,1 mL/min., que foram considerados de hipossalivação. As medianas do fluxo salivar não estimulado nos diferentes grupos foram de 0,38 mL/min. no grupo I, 0,35 mL/min. no grupo II e 0,38 mL/min. no grupo III. Os dados referentes à coleta não estimulada de saliva, a média e a mediana estão apresentados na Tabela 16.

Tabela 16: Variação do fluxo salivar (em mL/min.)

UPN	Grupo I	UPN	Grupo II	UPN	Grupo III
572	0,72710	441	0,00694	86	0,06780
582	0,75766	546	0,04560	193	0,16764
581	0,35534	552	0,19068	63	0,05376
614	0,20068	435	0,05996	376	0,10352
618	0,23006	523	0,33738	385	0,58286
228	0,30314	573	0,59974	104	0,47724
622	1,35632	587	0,26228	290	0,46896
569	0,09052	547	0,54970	365	0,76774
633	0,13420	167	0,35040	110	0,60430
634	0,16008	576	0,28316	438	0,48654
636	0,21938	589	1,18744	125	0,24670
631	0,08796	229	0,64124	117	0,49808
637	0,98182	499	0,26206	404	0,35450
643	0,30722	532	0,65956	310	0,59420
401	0,35032	568	0,38348	306	0,15240
611	0,25286	624	0,04400	68	0,31640
649	0,50010	505	0,44662	260	0,73960
659	0,52338	511	0,16914	65	0,11938
664	0,06624	639	0,30490	411	0,17400
654	0,00334	642	0,27520	406	0,30824
				101	0,70966
Mediana	0,38039		0,35297		0,38064
Média	0,27800		0,29403		0,35450

(UPN – Unique Patient Number)

O Gráfico 5 apresenta a variação da média do fluxo salivar não estimulado nos 3 grupos.

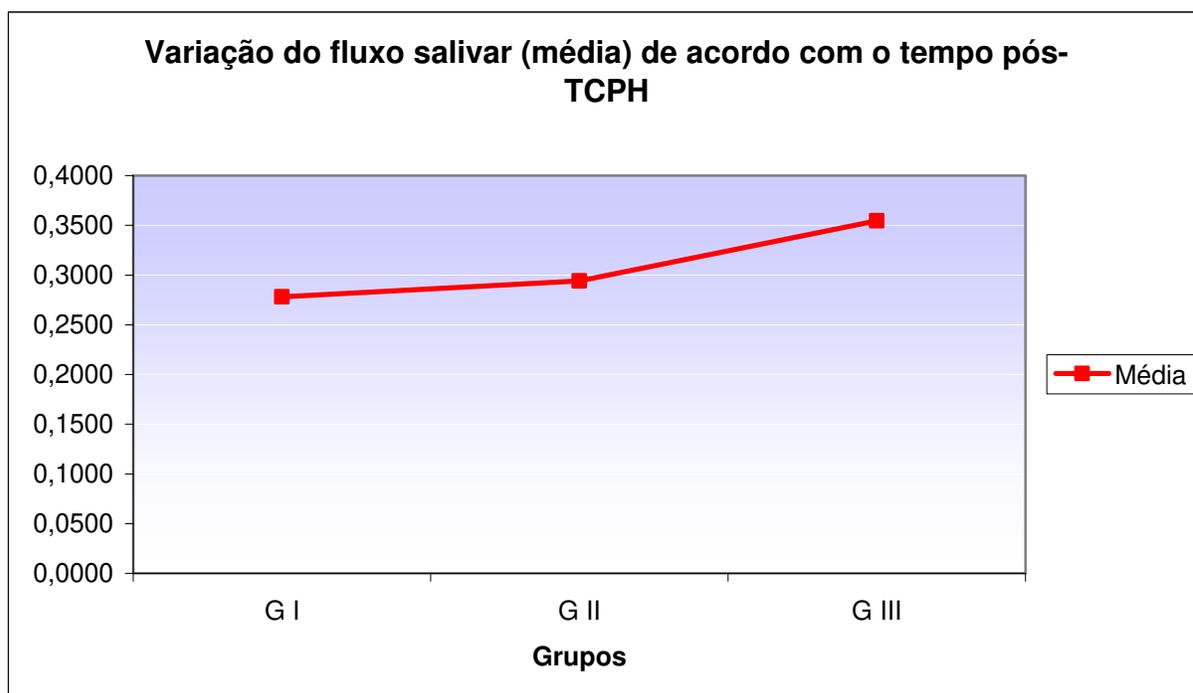
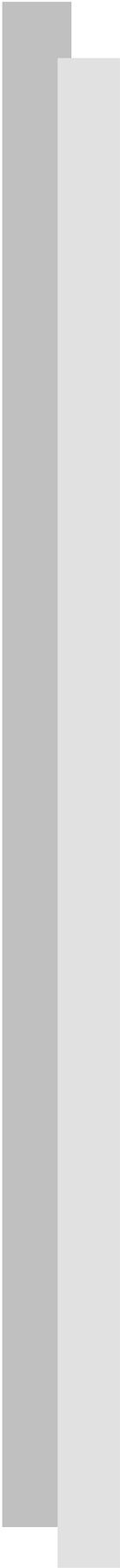


Gráfico 5: Variação da média do fluxo salivar (em mL/min.) nos 3 grupos.

Os resultados observados demonstraram que não foi encontrada diferença estatística significativa para a média do fluxo salivar não estimulado dos pacientes dos 3 grupos ($p= NS$) e, portanto, não foi encontrada diferença significativa entre os grupos para a hipossalivação ($p= NS$). No entanto, parece haver um aumento do valor dessa variável nos pacientes do grupo III.

A hipossalivação não apresentou correlações com os parâmetros clínicos descritos anteriormente e com a queixa subjetiva de xerostomia ($p= NS$). Da mesma forma, a função salivar pareceu não ter correlação com os índices de saúde oral e com a percepção do paladar ($p= NS$).



Discussão

6. DISCUSSÃO

A queixa de alterações de paladar pelos pacientes com câncer é comum e está freqüentemente relacionada com a doença ou com o tratamento estabelecido para a mesma. Estas alterações são freqüentemente estudadas naqueles pacientes portadores de tumores sólidos, principalmente na região de cabeça e pescoço ou naqueles pacientes submetidos ao tratamento quimioterápico [63] [64] [65] [66] [27] [67].

A alteração do paladar pode levar à diminuição da ingestão alimentar o que poderia influenciar na resposta ao tratamento [22].

Neste presente estudo, a avaliação do paladar foi abordada de maneira objetiva através da avaliação da percepção de soluções com diferentes sabores e intensidades e, de maneira subjetiva, por meio de um questionário com questões do histórico do paciente referentes ao período do transplante e após TCPH. Estas avaliações foram feitas em três grupos de pacientes submetidos ao TCPH alogênico, considerando o tempo após TCPH.

A percepção do paladar nos pacientes do nosso estudo também foi avaliada de forma quantitativa. A metodologia utilizada para esta avaliação foi baseada nos testes de percepção e detecção de soluções aquosas em diferentes concentrações que correspondiam aos quatro sabores básicos, salgado, doce, ácido e amargo.

Esta metodologia foi escolhida, pois, durante o teste de paladar é importante que o estímulo gustativo seja aplicado de maneira global, abordando toda a cavidade oral e não somente locais específicos, já que existe uma distribuição de botões gustativos e receptores gustativos por toda a boca e que a quantidade de botão gustativo influi na intensidade da percepção do estímulo.

Segundo alguns autores [23] [67], as causas da redução da ingestão de alimentos por pacientes em tratamento oncológico incluem diminuição do desejo de comer, induzido pela náusea, pela alteração de olfato e paladar, pela dor da mucosite oral e hipossalivação, além da possível condição depressiva do paciente em função do tratamento [23].

Quando a avaliação do paladar neste trabalho se faz comparada entre os três grupos, os resultados demonstraram uma diferença para a discriminação dos sabores doce (concentração forte) e salgado (concentração média) para o grupo I. Essas alterações não foram persistentes quando avaliadas nos grupos subseqüentes. No entanto, houve uma dificuldade de alguns pacientes dos três grupos para a percepção das concentrações fracas do salgado e doce. Isso pode ter ocorrido em função da baixa concentração dessas soluções, ao maior uso de medicações ($p= 0,04$). Isso se daria pelo fato de que a percepção do sabor amargo e doce possui a mesma via de estímulo (via proteína G). Desta maneira a sensação de sabor amargo produzida pelas medicações poderia influenciar na percepção do sabor doce.

No entanto, esta correlação não foi encontrada para nenhuma solução do sabor salgado ($p= NS$). Entretanto, esses resultados não influenciaram na percepção geral desses sabores.

Esses resultados são contraditórios aos apresentados por Marinone *et al*, [25], que apesar de mostrar alteração persistente do salgado, não considerou o padrão temporal na sua avaliação. Entretanto, são comparáveis aos resultados de Mattsson *et al*, [54], que demonstrou a alteração temporal do sabor salgado, principalmente na fase aguda do TCPH, Entretanto, apesar de concordar com os resultados de Mattsson *et al*, [54], nossos resultados demonstram que os pacientes recuperam a percepção do sabor da sacarose, mas não sua intensidade, verificada a partir dos grupos II e III ($p= 0,04$ e $p= 0,05$, respectivamente).

Em relação à avaliação subjetiva do paladar, nosso trabalho demonstrou alteração de sensibilidade geral no paladar em 37/61 ($p= 0,001$) pacientes avaliados. Essa percepção subjetiva ainda estava alterada nos grupos I e II e relação ao grupo III. Essas alterações nos grupos I e II estavam relacionadas com a presença de náusea ($p= 0,03$), alteração de olfato ($p= 0,05$) e queixa de gosto anormal na boca ($p= 0,03$), conforme relatado por Mattsson *et al*, [54]. Esses resultados corroboram a idéia de persistência até três anos das alterações de sensibilidade, principalmente para os sabores: doce ($p= 0,02$), salgado ($p= 0,005$) e amargo ($p= 0,05$). Quando comparado os nossos resultados com os apresentados por Epstein *et al* [23] os nossos resultados são similares em relação somente à alteração de sensibilidade do sabor amargo encontrado no grupo I. Alteração do gosto azedo não foi relatada pelos nossos pacientes. Dessa forma, as alterações da sensibilidade poderiam contribuir para a piora da percepção do gosto dos alimentos, poderia levar a um quadro de má nutrição, por diminuição da ingestão calórica. Segundos esses autores [23], a qualidade de vida de pacientes submetidos ao HCST poderia estar reduzida além de outros fatores pela perda do apetite.

Nossos resultados demonstraram que 36/61 pacientes perderam em média 8 Kg de peso, sendo que 50% destes pacientes perderam 10% de seu peso, principalmente aqueles dos grupos I e II ($p= 0,001$). Esses resultados foram relacionados primeiramente ao uso de medicações que alteram paladar ($p= 0,02$). Foi também observada a influência da percepção subjetiva do paladar, principalmente na dificuldade na percepção do gosto dos alimentos ($p= 0,001$) e diminuição da sensibilidade dos sabores ($p= 0,001$), principalmente do sabor salgado ($p= 0,001$), na perda de peso. Esse resultado é sustentado pelos resultados encontrados por Epstein *et al*, [23] que mostrou a interferência dessas alterações na preparação dos alimentos, o que poderia elevar o risco da elevação do consumo de sal por esses pacientes.

No entanto, nos nossos resultados não foi encontrada correlação entre a perda de peso dos nossos pacientes com a presença da DECHc ($p= NS$) extensa. Entretanto, Jacobson *et al*, [68] demonstraram que os pacientes com DECHc apresentaram em média uma redução de cerca de 8,7% de peso. Segundo estes autores, esse resultado parecia estar relacionada à disfagia e dor abdominal, embora não tenha sido comprovada estatisticamente.

Todavia, é interessante observar que assim como no estudo de Jacobson *et al* [68], nosso estudo não observou correlação entre a perda de peso dos pacientes com a presença de náusea ($p= 0,08$), vômito ($p= NS$) e ardência oral ($p= NS$), sugerindo assim que a perda de peso poderia estar relacionada à diminuição do prazer de comer.

O paladar pode ser influenciado pela saliva, condição oral, pelo uso de medicações reconhecidamente que alteram o paladar, e possivelmente pela presença da doença do enxerto contra o hospedeiro crônica oral.

Os efeitos tóxicos orais do tratamento oncológico são reportados e reconhecidos em diferentes grupos de pacientes, como relata Wickham *et al*, [24]. Esses autores demonstraram que, em pacientes com tumores sólidos ou doenças oncohematológicas recebendo tratamento quimioterápico, a presença da correlação entre as alterações de paladar e a queixa de boca seca. Os resultados do nosso estudo não mostraram a correlação entre as alterações de paladar subjetivas e a presença de xerostomia ($p= 0,09$), náusea ($p= 0,06$), vômito ($p= 1,0$) e olfato ($p= 0,09$). Esses resultados são contraditórios aos encontrados por Mattsson *et al*, [54], que demonstrou que os problemas associados à ingestão de alimentos são agravados pela boca seca e sensação de ardência oral além da alteração de olfato.

No nosso trabalho, 46 (75,4%) pacientes, em maior número dos grupos I e II ($p< 0,001$) faziam uso de drogas que poderiam influenciar na percepção do

paladar, como os antineoplásicos, ciclofosfamida, doxorubicina, 5-fluorouracil, levamisole e methotrexate [12], e outras drogas como antibióticos, antihipertensivos, analgésicos, broncodilatadores, relaxantes musculares, anticonvulsivantes e bifosfanatos [11]. E assim como nos estudos de Wickham *et al*, [24] e Comeau *et al*, [12] o uso de medicações que alteram paladar apresentou correlações positivas com as alterações de sensibilidade do paladar ($p= 0,03$) e da percepção do gosto dos alimentos ($p= 0,04$).

Em relação ao gosto anormal na boca, que apresentou forte influência na perda do paladar ($p= 0,03$) em nosso trabalho, este poderia estar relacionado aos efeitos de toxicidade de algumas drogas, incluindo as anti-neoplásicas, já descritos na literatura [12] [11]. Estas drogas, por sua vez, podem chegar à cavidade oral por meio do fluido crevicular e saliva ou até mesmo pela presença de má higiene oral, infecções bacterianas virais ou fúngicas da cavidade oral e/ou nasal e refluxo gastresofágico.

Nossos resultados não demonstraram correlação entre a presença da DECHc oral e alterações objetivas do paladar. Esses resultados são corroborados pelos resultados descritos por Marinone *et al*, [25], que também não conseguiu relacionar a presença da DECHc oral com alteração do paladar. A presença da DECHc oral foi observada principalmente nos pacientes acima de 150 dias, após TCPH sendo 15 pacientes do grupo II e 16 do grupo III. As manifestações da clínica de DECHc oral, como a presença de lesões liquenóides ($p= 0,02$), presença de dor e ardência oral ($p= 0,02$), e a queixa de xerostomia ($p= 0,02$) foi observada nos grupos II e III.

Da mesma forma, presença de DECHc oral também foi relacionada à condições clínicas de hipossalivação como maior aderência da espátula de madeira à mucosa oral ($p= 0,04$), à ausência de lago sublingual ($p= 0,008$), presença de saliva espessa e viscosa ($p= 0,01$) e ausência de secreção à pressão manual do ducto da parótida ($p= 0,007$). Estas alterações foram descritas anteriormente por

Alborghetti *et al*, 2005 [31] que também encontraram associação entre a presença de parâmetros clínicos de hipossalivação com a queixa subjetiva de xerostomia.

A hipossalivação foi encontrada em 10 (16,4%) pacientes distribuídos pelos três grupos, que apresentaram valores para fluxo salivar inferiores a 0,1 mL/min.

No entanto, os nossos resultados demonstram que parece haver uma diminuição do fluxo salivar logo após o TCPH, e que este fluxo parece retornar ao padrão normal com o passar do tempo, embora não tenha sido possível a comprovação estatística.

O aumento do fluxo salivar com o tempo (grupos II e III) pode estar relacionado com a descontinuidade do uso de medicações que alteram o fluxo salivar tendo em vista que estas medicações não causam danos às estruturas das glândulas salivares [69]. No entanto, não foi observada uma correlação significativa entre a presença de xerostomia e a hipossalivação com o uso de medicações ($p= NS$).

Chaushu *et al*, [40] e Coracin *et al*, [43], já haviam demonstrado também em pacientes condicionados com altas doses de quimioterapia, sem irradiação corporal total (ICT), uma redução do fluxo salivar após TCPH, com provável recuperação funcional por volta do D+100. Esta melhora da função salivar observada nestes estudos e confirmada por nossos resultados poderia estar associada à funcionalidade normal das glândulas salivares maiores.

Em geral, os resultados do nosso trabalho demonstraram que as alterações salivares possuem pouca influência na percepção do paladar. Isso poderia ser relacionado à metodologia empregada neste estudo, onde foram utilizadas soluções aquosas, o que naturalmente produz um meio que ajuda a dissolver as moléculas gustativas independentemente do *status* de salivação [70].

Além da condição salivar, as alterações ou disfunções de paladar podem estar associadas à presença de infecções orais e dentais [12]. Por este motivo, neste trabalho, a condição de saúde oral dos pacientes foi avaliada clinicamente por meio dos índices CPOD (dentes cariados, perdidos e obturados), de placa (IP) e gengival (IG). Neste trabalho, de maneira geral, a mediana do CPOD após TCPH foi de $22,0 \pm 2,29$ e não foi encontrada diferença estatística entre os grupos para os valores do CPOD ($p= NS$). Apesar de não ter sido observada diferença estatística entre os três grupos para os índices IP e IG, no geral, 30 (49,17%) pacientes apresentaram acúmulo de placa dental moderada, 39 (63,93%) apresentaram inflamação gengival leve e 11 (18,03%), gengivite moderada. Essas condições inflamatórias estavam possivelmente associadas ao uso de medicações ($p= 0,027$), principalmente como resultado do uso de imunossupressores como a ciclosporina.

No entanto, esses resultados não mostraram associação com a presença de alterações de paladar encontradas na avaliação objetiva do paladar. Parece também não influenciar na percepção do gosto dos alimentos ou na sensibilidade do paladar.

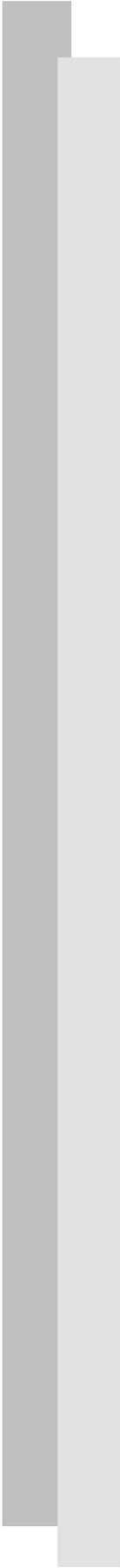
Por ser queixa freqüente, o paladar deveria ser considerado nas avaliações de rotina dos pacientes transplantados, no sentido de adequar a dieta em função das variações individuais apresentadas pelos pacientes.

Os resultados do nosso trabalho demonstraram que a alteração do paladar é queixa presente e temporal dentro do grupo de pacientes submetidos ao TCPH, como observado nos sabores doce e salgado. Entretanto, os resultados das avaliações subjetivas e objetivas são similares de maneira geral, mas isso não é verdadeiro quando analisados os sabores e suas intensidades individualmente.

Portanto, as alterações de paladar devem ser consideradas nas avaliações de rotina do paciente transplantado. Podem ser consideradas como variações

individuais e subjetivas e para tanto, o desenvolvimento de métodos avaliatórios práticos para a determinação dessa condição seria recomendado.

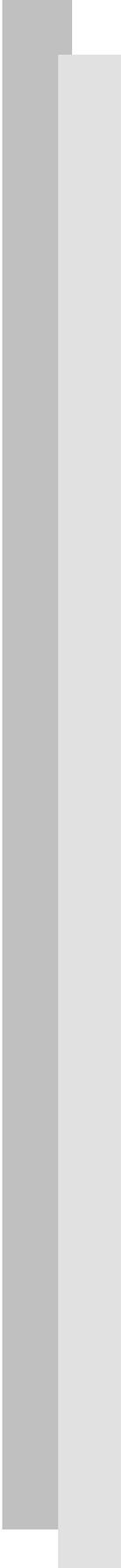
O reconhecimento das alterações de paladar nesse grupo de pacientes poderá sobremaneira contribuir com equipe multidisciplinar de atendimento, no intuito de auxiliar na elaboração de dietas individuais que levem em consideração essas alterações, contribuindo também para a melhora da qualidade de vida desses pacientes.



Conclusão

7. CONCLUSÃO

- Os testes, quantitativo e qualitativo para avaliação de paladar conseguiram demonstrar a presença de alterações de paladar em todos os períodos após TCPH avaliados.
- As disfunções de paladar que ocorreram nos pacientes após TCPH foram consideradas como complicações imediatas podendo permanecer nos períodos tardios após o TCPH.
- O padrão de severidade destas alterações foi correlacionado com a perda de peso desses pacientes, demonstrando possível correlação entre as disfunções de paladar e a má nutrição.
- Não foi possível estabelecer correlações entre as avaliações: quantitativa e subjetiva (questionário), uma vez que a alteração para os sabores salgado e doce na avaliação quantitativa não correspondeu às informações do questionário.
- Os resultados não demonstraram correlação entre as alterações de paladar e a presença da DECHc, hipossalivação e condições de saúde oral.



Referências

8. REFERÊNCIAS

- [1] Linden RW. Taste. *Br Dent J*. 1993 Oct 9;175(7):243-53.
- [2] Kinnamon SC, Margolskee RF. Mechanisms of taste transduction. *Curr Opin Neurobiol*. 1996 Aug;6(4):506-13.
- [3] Spielman AI. Interaction of saliva and taste. *Journal of dental research*. 1990 Mar;69(3):838-43.
- [4] Margolskee RF. Molecular mechanisms of bitter and sweet taste transduction. *J Biol Chem*. 2002 Jan 4;277(1):1-4.
- [5] Luís CMT, Gavina C, Fortunato IM. Trandução Gustativa. *Faculdade de Medicina do Porto* 2004:1-12.
- [6] Wakisaka S. Lectin histochemistry of taste buds in the circumvallate papilla of the rat. *Chem Senses*. 2005 Jan;30 Suppl 1:i46-i7.
- [7] Herness MS, Gilbertson TA. Cellular mechanisms of taste transduction. *Annu Rev Physiol*. 1999;61:873-900.
- [8] Gilbertson TA, Damak S, Margolskee RF. The molecular physiology of taste transduction. *Curr Opin Neurobiol*. 2000 Aug;10(4):519-27.
- [9] Llorens J. The physiology of taste and smell: how and why we sense flavors. *Water Sci Technol*. 2004;49(9):1-10.
- [10] Lin W, Burks CA, Hansen DR, Kinnamon SC, Gilbertson TA. Taste receptor cells express pH-sensitive leak K⁺ channels. *J Neurophysiol*. 2004 Nov;92(5):2909-19.
- [11] Schiffman SS, Gatlin CA. Clinical physiology of taste and smell. *Annual review of nutrition*. 1993;13:405-36.
- [12] Comeau TB, Epstein JB, Migas C. Taste and smell dysfunction in patients receiving chemotherapy: a review of current knowledge. *Support Care Cancer*. 2001 Nov;9(8):575-80.
- [13] Bromley SM. Smell and taste disorders: a primary care approach. *American family physician*. 2000 Jan 15;61(2):427-36, 38.
- [14] Doty RL, Bromley SM. Effects of drugs on olfaction and taste. *Otolaryngologic clinics of North America*. 2004 Dec;37(6):1229-54.

- [15] Jensen SB, Mouridsen HT, Bergmann OJ, Reibel J, Brunner N, Nauntofte B. Oral mucosal lesions, microbial changes, and taste disturbances induced by adjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*. 2008 Aug;106(2):217-26.
- [16] Humphrey SP, Williamson RT. A review of saliva: normal composition, flow, and function. *J Prosthet Dent*. 2001 Feb;85(2):162-9.
- [17] Tanaka M. Secretory function of the salivary gland in patients with taste disorders or xerostomia: correlation with zinc deficiency. *Acta otolaryngologica*. 2002(546):134-41.
- [18] Mese H, Matsuo R. Salivary secretion, taste and hyposalivation. *J Oral Rehabil*. 2007 Oct;34(10):711-23.
- [19] Matsuo R, Yamamoto T. Effects of inorganic constituents of saliva on taste responses of the rat chorda tympani nerve. *Brain research*. 1992 Jun 26;583(1-2):71-80.
- [20] Saito T, Miyake M, Kawamori J, Fukushima S, Furuhashi S, Yoshinobu T, et al. Buccal mucosal cancer patient who failed to recover taste acuity after partial oral cavity irradiation. *Radiat Med*. 2002 Sep-Oct;20(5):257-60.
- [21] Fernando IN, Patel T, Billingham L, Hammond C, Hallmark S, Glaholm J, et al. The effect of head and neck irradiation on taste dysfunction: a prospective study. *Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))*. 1995;7(3):173-8.
- [22] Ravasco P. Aspects of taste and compliance in patients with cancer. *Eur J Oncol Nurs*. 2005;9 Suppl 2:S84-91.
- [23] 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 transplantation*. 2002 Dec;30(11):785-92.
- [24] Wickham RS, Rehwaldt M, Kefer C, Shott S, Abbas K, Glynn-Tucker E, et al. Taste changes experienced by patients receiving chemotherapy. *Oncol Nurs Forum*. 1999 May;26(4):697-706.

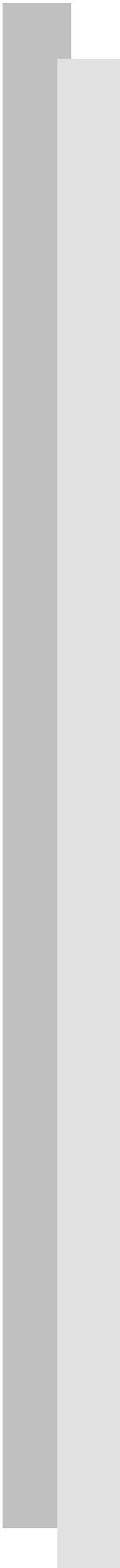
- [25] Marinone MG, Rizzoni D, Ferremi P, Rossi G, Izzi T, Brusotti C. Late taste disorders in bone marrow transplantation: clinical evaluation with taste solutions in autologous and allogeneic bone marrow recipients. *Haematologica*. 1991 Nov-Dec;76(6):519-22.
- [26] Tomita H, Yoshikawa T. Drug-related taste disturbances. *Acta otolaryngologica*. 2002(546):116-21.
- [27] Ripamonti C, Fulfaro F. Taste alterations in cancer patients. *J Pain Symptom Manage*. 1998 Dec;16(6):349-51.
- [28] Woo SB, Lee SJ, Schubert MM. Graft-vs.-host disease. *Crit Rev Oral Biol Med*. 1997;8(2):201-16.
- [29] Neitzert CS, Ritvo P, Dancey J, Weiser K, Murray C, Avery J. The psychosocial impact of bone marrow transplantation: a review of the literature. *Bone Marrow Transplant*. 1998 Sep;22(5):409-22.
- [30] Epstein JB, Schubert MM, Peterson DE. Routine dental diagnostic imaging in hematopoietic cell transplantation. Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics. 1999 Oct;88(4):376-8.
- [31] Alborghetti MR, Correa ME, Adam RL, Metze K, Coracin FL, de Souza CA, et al. Late effects of chronic graft-vs.-host disease in minor salivary glands. *J Oral Pathol Med*. 2005 Sep;34(8):486-93.
- [32] Storb R. Preparative regimens for patients with leukemias and severe aplastic anemia (overview): biological basis, experimental animal studies and clinical trials at the Fred Hutchinson Cancer Research Center. *Bone marrow transplantation*. 1994;14 Suppl 4:S1-3.
- [33] Sonis ST, Sonis AL, Lieberman A. Oral complications in patients receiving treatment for malignancies other than of the head and neck. *J Am Dent Assoc*. 1978 Sep;97(3):468-72.
- [34] Bellm LA, Epstein JB, Rose-Ped A, Martin P, Fuchs HJ. Patient reports of complications of bone marrow transplantation. *Support Care Cancer*. 2000 Jan;8(1):33-9.

- [35] Guggenheimer J, Verbin RS, Appel BN, Schmutz J. Clinicopathologic effects of cancer chemotherapeutic agents on human buccal mucosa. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1977 Jul;44(1):58-63.
- [36] Lockhart PB, Sonis ST. Alterations in the oral mucosa caused by chemotherapeutic agents. A histologic study. *J Dermatol Surg Oncol*. 1981 Dec;7(12):1019-25.
- [37] McGuire DB, Altomonte V, Peterson DE, Wingard JR, Jones RJ, Grochow LB. Patterns of mucositis and pain in patients receiving preparative chemotherapy and bone marrow transplantation. *Oncol Nurs Forum*. 1993 Nov-Dec;20(10):1493-502.
- [38] Brown CG, Wingard J. Clinical consequences of oral mucositis. *Seminars in oncology nursing*. 2004 Feb;20(1):16-21.
- [39] Elting LS, Cooksley C, Chambers M, Cantor SB, Manzullo E, Rubenstein EB. The burdens of cancer therapy. Clinical and economic outcomes of chemotherapy-induced mucositis. *Cancer*. 2003 Oct 1;98(7):1531-9.
- [40] Chaushu G, Itzkovitz-Chaushu S, Yefenof E, Slavin S, Or R, Garfunkel AA. A longitudinal follow-up of salivary secretion in bone marrow transplant patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1995 Feb;79(2):164-9.
- [41] Blomgren J, Jansson S, Rodjer S, Birkhed D. Secretion rate from minor salivary glands in patients with malignant haematological diseases receiving chemotherapy--a pilot study. *Swed Dent J*. 2002;26(2):75-80.
- [42] Scully C. Drug effects on salivary glands: dry mouth. *Oral diseases*. 2003 Jul;9(4):165-76.
- [43] Coracin FL, Pizzigatti Correa ME, Camargo EE, Peterson DE, de Oliveira Santos A, Vigorito AC, et al. Major salivary gland damage in allogeneic hematopoietic progenitor cell transplantation assessed by scintigraphic methods. *Bone Marrow Transplant*. 2006 May;37(10):955-9.
- [44] Vogelsang GB. How I treat chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2001 Mar 1;97(5):1196-201.

- [45] Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard JR, Lee SJ, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2005 Dec;11(12):945-56.
- [46] Sale GE, Raff RF, Storb R. Stem cell regions in filiform papillae of tongue as targets of graft-versus-host disease. *Transplantation*. 1994 Dec 15;58(11):1273-5.
- [47] Pereira CM, de Almeida OP, Correa ME, Souza CA, Barjas-Castro ML. Oral involvement in chronic graft versus host disease: a prospective study of 19 Brazilian patients. *General dentistry*. 2007 Jan-Feb;55(1):48-51.
- [48] Schubert MM, Correa ME. Oral graft-versus-host disease. *Dental clinics of North America*. 2008 Jan;52(1):79-109, viii-ix.
- [49] Schubert MM, Sullivan KM, Morton TH, Izutsu KT, Peterson DE, Flournoy N, et al. Oral manifestations of chronic graft-v-host disease. *Archives of internal medicine*. 1984 Aug;144(8):1591-5.
- [50] Horn TD, Rest EB, Mirenski Y, Corio RL, Zahurak ML, Vogelsang GB. The significance of oral mucosal and salivary gland pathology after allogeneic bone marrow transplantation. *Arch Dermatol*. 1995 Aug;131(8):964-5.
- [51] Nagler RM, Nagler A. The molecular basis of salivary gland involvement in graft--vs.--host disease. *J Dent Res*. 2004 Feb;83(2):98-103.
- [52] Nakamura S, Hiroki A, Shinohara M, Gondo H, Ohyama Y, Mouri T, et al. Oral involvement in chronic graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*. 1996 Nov;82(5):556-63.
- [53] Nagler R, Marmary Y, Krausz Y, Chisin R, Markitziu A, Nagler A. Major salivary gland dysfunction in human acute and chronic graft-versus-host disease (GVHD). *Bone Marrow Transplant*. 1996 Feb;17(2):219-24.
- [54] Mattsson T, Arvidson K, Heimdahl A, Ljungman P, Dahllof G, Ringden O. Alterations in taste acuity associated with allogeneic bone marrow transplantation. *J Oral Pathol Med*. 1992 Jan;21(1):33-7.

- [55] Silness J, Loe H. Periodontal Disease in Pregnancy. II. Correlation between Oral Hygiene and Periodontal Condition. *Acta odontologica Scandinavica*. 1964 Feb;22:121-35.
- [56] Loe H, Silness J. Periodontal Disease in Pregnancy. I. Prevalence and Severity. *Acta odontologica Scandinavica*. 1963 Dec;21:533-51.
- [57] WORLD HEALTH ORGANIZATION. Assessment form. In *Oral Health Surveys In: Basic Methods*, ed.: Geneva, WHO 1997:31-7.
- [58] Carranza F, Newman. Classification of periodontal disease In: Newman F, ed. *Clinical Periodontology*. New York: WB Saunders Company 1996.
- [59] Loe H. The Gingival Index, the Plaque Index and the Retention Index Systems. *J Periodontol*. 1967 Nov-Dec;38(6):Suppl:610-6.
- [60] Hiroki A, Nakamura S, Shinohara M, Oka M. Significance of oral examination in chronic graft-versus-host disease. *J Oral Pathol Med*. 1994 May;23(5):209-15.
- [61] Davies AN, Broadley K, Beighton D. Salivary gland hypofunction in patients with advanced cancer. *Oral oncology*. 2002 Oct;38(7):680-5.
- [62] Flink H, Tegelberg A, Lagerlof F. Influence of the time of measurement of unstimulated human whole saliva on the diagnosis of hyposalivation. *Arch Oral Biol*. 2005 Jun;50(6):553-9.
- [63] 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.
- [64] DeWys WD, Walters K. Abnormalities of taste sensation in cancer patients. *Cancer*. 1975 Nov;36(5):1888-96.
- [65] Gallagher P, Tweedle DE. Taste threshold and acceptability of commercial diets in cancer patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1983 Jul-Aug;7(4):361-3.
- [66] Huldij A, Giesbers A, Klein Poelhuis EH, Hart AA, Hulshof KF, Bruning PF. Alterations in taste appreciation in cancer patients during treatment. *Cancer Nurs*. 1986 Feb;9(1):38-42.

- [67] Holmes S. Food avoidance in patients undergoing cancer chemotherapy. *Support Care Cancer*. 1993 Nov;1(6):326-30.
- [68] Jacobsohn DA, Margolis J, Doherty J, Anders V, Vogelsang GB. Weight loss and malnutrition in patients with chronic graft-versus-host disease. *Bone marrow transplantation*. 2002 Feb;29(3):231-6.
- [69] Navazesh M, Brightman VJ, Pogoda JM. Relationship of medical status, medications, and salivary flow rates in adults of different ages. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*. 1996 Feb;81(2):172-6.
- [70] 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.



Anexos

9. ANEXOS



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

ANEXO 1

Eu, _____, autorizo a Cirurgiã Dentista *Camila Cominato Boer*, portadora do CRO-SP 86951, pertencente à equipe odontológica do Hemocentro/Unicamp, a realizar em mim as avaliações da pesquisa **“Avaliação longitudinal do paladar e das condições orais dos pacientes submetidos ao transplante de medula óssea”**. Foram discutidos comigo os detalhes da pesquisa, que incluem avaliação do paladar, que será feita a partir do bochecho com 4 soluções de sabores diferentes: Salgado (NaCl - 0,01 – 0,50 – 1,00 mol/L), Doce (Sacarose - 0,01 – 0,50 – 1,00 mol/L), Azedo (ácido cítrico - 0,32 mmol/L – 0,0158mol/L – 0,032mol/L), Amargo (cafeína - $1,988 \times 10^{-5}$ - $0,644 \times 10^{-2}$ - $1,277 \times 10^{-2}$ mol/) e com água comum. Foi explicado que irei experimentar, sem engolir, cuspidando em seguida essas soluções, que terão quantidades diferentes de cada sabor. Depois irei marcar (assinalar) qual é a mais “forte”, “fraca” e a “intermediária” (do meio). Entre cada bochecho lavarei a boca com água comum. Esses testes serão feitos antes do transplante e após o mesmo. Autorizo, também, que seja coletada minha saliva no mesmo dia da avaliação do paladar. Para esta coleta, o paciente irá cuspir, em um copo plástico, toda a saliva da boca a cada 30 segundos até completar o tempo de 5 minutos. Todas as minhas perguntas sobre a pesquisa foram respondidas, não tendo ficado nenhuma dúvida. Essas avaliações serão feitas sem qualquer custo para mim. Terei total liberdade de retirar minha autorização a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem prejudicar a continuação do meu tratamento. Serei informado sobre os resultados dos exames, sendo mantido sigilo sobre a minha identidade quando forem expostas e publicadas as conclusões da pesquisa.

Campinas, ____/____/____

Ciente: _____ Testemunha: 1. _____

RG: _____

Responsável: Aluna: Camila C. Boer – Fone: (19) 32895800 / 3788 8729

ATENÇÃO: A sua participação em qualquer tipo de pesquisa é voluntária. Em caso de dúvida escreva para o Comitê de Ética em Pesquisa da FCM - UNICAMP.

Endereço –Cidade Universitária Zeferino Vaz – Barão Geraldo- Campinas – São Paulo – Brasil

Caixa postal - 611 - CEP - 13083-970 - Fone: 3788-8936.

Anexo 1.1



FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
✉ Caixa Postal 6111, 13083-970 Campinas, SP.
☎ (0_19) 3788-8936
FAX (0_19) 3788-7187
🌐 www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html
✉ cep@fcm.unicamp.br

CEP, 02/12/05.
(Grupo I)

PARECER PROJETO: Nº 749/2005
CAAE: 1690.0.146.000-05

I-IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: “AVALIAÇÃO LONGITUDINAL DO PALADAR E DAS CONDIÇÕES ORAIS DOS PACIENTES SUBMETIDOS AO TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA”
PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Camila Cominato Boer
INSTITUIÇÃO: Hemocentro/UNICAMP
APRESENTAÇÃO AO CEP: 21/10/2005
APRESENTAR RELATÓRIO EM: 22/11/06

II - OBJETIVOS

Avaliar prospectivamente as alterações gustativas em pacientes submetidos ao TCPH. Avaliar as alterações de fluxo e sua associação com a percepção do paladar.

III - SUMÁRIO

É um estudo longitudinal prospectivo, onde 30 pacientes portadores de leucemia mielóide crônica e anemia aplástica grave que serão submetidos ao transplante de medula óssea, serão avaliadas clinicamente em termos odontológicos, com radiografia panorâmica e telerradiografia e serão submetidos a uma avaliação do paladar que utilizarão 5 ml de soluções líquidas de NaCl, sacarose, ácido cítrico, cafeína, em 3 diferentes concentrações. A saliva será quantificada. As avaliações serão realizadas pré TMO e nos dias 30, 60 e 100 pós TMO.

IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES

Trata-se de um estudo que será realizado no hemocentro com pacientes que serão submetidos a transplante de medula óssea. Não haverá maiores riscos para os pacientes e por outro lado haverá o benefício da avaliação odontológica.

Pendência: Apresentar Folha de Rosto alterada para grupo III. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido deve ser em linguagem mais acessível para os sujeitos da pesquisa e acrescentar nome do projeto, telefones do pesquisador e do Comitê de Ética.

V - PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e complementares, bem como ter aprovado o Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, assim como todos os anexos incluídos na Pesquisa, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa supracitado.

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.1.z), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade do regime oferecido a um dos grupos de pesquisa (Item V.3.).

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, Item III.2.e)

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos na Resolução CNS-MS 196/96.

VII - DATA DA REUNIÃO

Homologado na XI Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 22 de novembro de 2005.


Prof. Dra. Carmen Silvia Bertuzzo
PRESIDENTE DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM / UNICAMP

Anexo 2

Questionário Paladar

Data:

Nome do Paciente:

HC:

Residência:

nº: Bairro

Cidade

Tel ()

Sexo () Cor:

Idade:

Profissão:

História Médica

Doença de Base:

LMC () LH () LMA () AA () MM () LLA () outras ()

Data Diagnóstico: / /

Data do transplante:

Tempo de transplante (D+TMO):

Tipo de Transplante: Alogênico () Mini-alo () Autólogo () Outro ()

Medicação atual:

Hábitos

Fuma: n () s () quantos maços/dia?

Durante:

Parou há:

Bebe : n () s () durante

Parou há:

Masca chiclete: n () s () quantos/dia?

Durante

Outros Hábitos:

Avaliação Oral

Higiene:

Placa visível ()

Placa espessa ()

Doença Periodontal:

Sim ()

Não ()

Localizada ()

Generalizada ()

Desenvolveu GVHD Oral? Sim () Não ()
Tipo: Crônico () Agudo ()
Crônico: Extenso () Localizado () Atrófico () Liquenóide ()
Xerostomia: Sim () Não ()
Dor ou ardência? Sim () Não ()
Presença de lesão intra-oral? Sim () Não ()

Outros fatores

Náuseas? s () n () Vômitos? s () n ()
Dificuldade de mastigar? s () n () Engolir? s () n () Falar? s () n ()
Perda de peso? s () n () Kg Diminuição do apetite? s () n ()
Alteração do olfato? s () n ()

Percepção do Paladar

Você está se alimentando? s () n ()
Você está sentindo o gosto da comida? s () n () normal ()
Sentiu alguma diferença no sabor das comidas? s () n ()
Qual? _____

Alteração de paladar:

() pouco freqüente () em alguns momentos () na maioria do tempo () todo tempo
Sensibilidade do paladar: () aumentou () diminuiu () normal
Gosto anormal após as refeições? s () n () normal ()
Gosto anormal constantemente? s () n () normal ()
O gosto doce está mais: () forte () fraco () normal
O gosto salgado está mais: () forte () fraco () normal
O gosto azedo está mais: () forte () fraco () normal
O gosto amargo está mais: () forte () fraco () normal

Anexo 3

Avaliação do Paladar

Instruções: Experimente uma solução, faça o bochecho com água e responda as perguntas:

1) Que gosto sentiu? Doce, amargo, azedo, salgado ou sem gosto?



Doce



Salgado



Azedo



Amargo



Sem gosto

2) O que você achou do gosto? Aponte a expressão.

Muito Bom



(1)

Bom



(2)

Mais ou Menos



(3)

Ruim



(4)

Faça o mesmo procedimento com as duas soluções restantes e responda a última questão:

3) De acordo com a intensidade, qual solução seria classificada como fraca, média e forte?

Nome da solução			
Ordem da degustação			
	Solução A	Solução E	Solução O
Gosto			
Apreciação			
Intensidade			

Nome da solução			
Ordem da degustação			
	Solução A	Solução E	Solução O
Gosto			
Apreciação			
Intensidade			

Anexo 4

AMBULATÓRIO DE ODONTOLOGIA – HEMOCENTRO/UNICAMP

Nome _____ HC _____

Residência _____ nº _____

Bairro _____ Cidade _____ () Tel __ DN __/__/__

Sexo () M () F Cor _____ Profissão _____

História Médica

Data Diagnóstico ____/____/____

Medicações Utilizadas

Programação para o Condicionamento: início ____/____/____ última qt

____/____/____

outros _____

Queixa Principal:

História da Doença Atual:

Tempo de duração ____/____/____ meses _____ dias _____

Medicações

utilizadas _____

Hábitos:

Fuma: n () s () quantos maços/dia? _____ durante _____ parou há: _____

Bebe : n () s () durante _____ parou há: _____

Outros Hábitos:

Antecedentes Odontológicos:

Última visita ao dentista: ___/___/___

Hemorragia prévias: n () s ()

Exame Físico Regional:

Cadeia:

não palpável () submandibular () cervical () submentoniana () outras ()

Consistência:

normal () fibroelástico () pétreo () mole () flutuante () cístico ()

Sensibilidade:

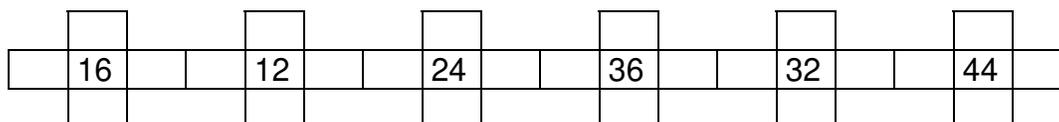
normal () dolorido () discretamente dolorido ()

Tamanho _____ Número _____ Lateralidade: direito ()
esquerdo ()

Aderência: móvel () fixo ()

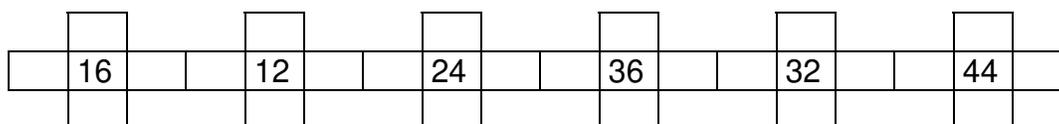
Índice de Placa

- 0 – sem placa
- 1 - placa detectada por sondagem
- 2 - placa visível
- 3 - placa espessa (+ 1mm)
- X - dente ausente



Avaliação Gengival

- 0 - gengiva normal
- 1 - gengiva com inflamação leve
- 2 - gengiva com inflamação moderada
- 3 - gengiva com inflamação severa
- X - dente ausente



Exame Clínico Bucal - Variações da Normalidade e Lesões Secundárias

LESÃO	LOCALIZAÇÃO
() Amígdala Hipertrófica	
() Candidose eritematosa	
() Candidose hipertrófica	
() Candidose pseudomembranosa	
() Despapilação lingual acentuada	
() Despapilação lingual localizada	
() Eritroplasia	
() Gengivite	
() Glossite romboidal mediana	
() Grânulos Fordyce	
() Hemangioma	
() Hematoma	
() Hiperplasia fibrosa não associada a PT	
() Hiperplasia fibrosa por prótese	
() Leucoedema	
() Leucoplasia	
() Língua crenada	
() Língua fissurada	
() Língua geográfica	
() Língua pilosa	
() Língua saburrosa	
() Linha alba	
() Líquen plano	
() Periodontite	
() Pigmentação exógena em mucosa	
() Pigmentação melânica racial	
() Petéquias	
() Queilite actínica	
() Queilite angular	
() Queratose de rebordo	
() Queratose reacional (trauma)	
() Tatuagem de amálgama	
() Toro palatino	
() Ulcerção (tipo?)	
() Ulcerações medicamentosas (mucosite)	
() Outras	

Avaliação Dentária

Condições Atuais	Tratamento Proposto	Tratamento Realizado
0 - hígido	0 - nenhum	0 - nenhum
1 - cariado	1 - selante	1 - selante
2 - restaurado com cárie	2 - restauração de 1 face	2 - restauração provisória
3 - restaurado sem cárie	3 - restauração várias faces	3 - rest. com amálgama
4 - ausente por cárie	4 - tratamento protético	4 - rest. com ionômero
5 - ausente por outros motivos	5 - tratamento endodôntico	5 - rest. com resina foto
6 - pilar de prótese	6 - extração	6 - endodontia
7 - dente não erupcionado	7 - outros tratamentos	7 - extração
8 - dente excluído		8 - fluoroterapia
9 - mancha branca ativa		

C__P__O__ = _____

			55	54	53	52	51	61	62	63	64	65			
18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28
48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38
			85	84	83	82	81	71	72	73	74	75			

Anexo 5

Avaliação do Fluxo Salivar

Saliva não estimulada:

- A coleta se iniciará, e a cada 30 segundos, será solicitada a eliminação da saliva secretada dentro do recipiente, durante 5 minutos.

Valor obtido: _____ ml/min.

Avaliação de hipossalivação:

	Aderência da espátula à mucosa	Saliva espessa e viscosa	Ausência de lago sublingual	Ausência de secreção de saliva sob pressão dos ductos
Sim				
Não				

Anexo 6

Tabela: Representação das medicações mais utilizadas e o nº de pacientes de cada grupo que faziam uso dessas medicações.

Agentes (Drogas)	Grupo I	Grupo II	Grupo III	TOTAL
Óx. Magnésio	17	12	2	31
Prednisona	4	5	1	10
<i>Imunossupressores</i>	<i>22</i>	<i>14</i>	<i>2</i>	<i>38</i>
Micofenolato	4	1	0	5
Ciclosporina	18	13	2	33
<i>Anti-hipertensivos</i>	<i>8</i>	<i>6</i>	<i>4</i>	<i>18</i>
Captopril *	6	3	2	11
Enalapril *	0	0	1	1
Propranolol	1	1	0	2
Amilodipina *	1	3	0	4
Isordil	0	1	0	1
Lozartana *	0	0	2	2
<i>Anti-depressivos/ Anxiolíticos</i>	<i>2</i>	<i>4</i>	<i>4</i>	<i>10</i>
Amitriptilina *	1	3	1	5
Nortriptilina *	0	0	1	1
Clonazepan (Rivotril ®) *	1	1	2	4
<i>Antiviral</i>	<i>10</i>	<i>7</i>	<i>0</i>	<i>17</i>
Aciclovir *	3	5	0	8
Gunciclovir *	7	2	0	9
<i>Analgésicos/ Anti-inflamatórios</i>	<i>0</i>	<i>1</i>	<i>1</i>	<i>2</i>
Dipirona (Lisador ®)	0	0	1	1
Dexametasona (Decadron ®) *	0	1	0	1
<i>Antibióticos</i>	<i>18</i>	<i>15</i>	<i>1</i>	<i>34</i>
Bactrim ® *	17	10	1	28
PenV.oral *	1	5	0	6
<i>Anti-ulcerantes</i>	<i>18</i>	<i>12</i>	<i>0</i>	<i>30</i>
Omeprazol *	12	11	0	23
Ranitidina (Plasil ®) *	6	1	0	7

* Seleção de medicações que podem alterar o paladar

Anexo 7

Tabela: Representação dos valores dos pesos pré e pós TCPH dos pacientes dos respectivos grupos.

MEDIDAS de PESO (Kg)									
Grupo I			Grupo II			Grupo III			
Pré-TMO	Pós-TMO	Perda	Pré-TMO	Pós-TMO	Perda	Pré-TMO	Pós-TMO	Perda	
63,0	66,0	3,0	86,0	52,4	-33,6	77,0	62,0	-15,0	
48,2	45,0	-3,2	80,0	78,0	-2,0	70,0	68,0	-2,0	
102,0	93,0	-9,0	65,0	56,0	-9,0	62,2	67,0	4,8	
64,0	63,0	-1,0	73,1	50,0	-23,1	60,5	61,1	0,6	
60,8	60,0	-0,8	63,0	72,0	9,0	62,0	76,0	14,0	
80,0	79,0	-1,0	73,0	55,0	-18,0	62,0	70,0	8,0	
75,0	70,7	-4,3	112,0	111,0	-1,0	57,0	57,0	0,0	
73,5	69,8	-3,7	69,0	61,0	-8,0	105,0	87,0	-18,0	
52,0	47,0	-5,0	81,0	72,0	-9,0	75,0	73,6	-1,4	
48,0	45,9	-2,2	61,2	62,0	0,8	62,0	60,0	-2,0	
60,0	56,0	-4,0	84,0	92,0	8,0	50,0	50,0	0,0	
70,0	58,0	-12,0	81,3	75,0	-6,3	61,0	70,0	9,0	
76,0	68,0	-8,0	49,0	55,5	6,5	40,8	46,0	5,2	
77,0	67,0	-10,0	94,0	78,0	-16,0	42,5	55,0	12,5	
82,0	78,3	-3,8	73,0	79,5	6,5	63,0	86,4	23,4	
66,0	63,5	-2,5	54,0	46,0	-8,0	75,3	83,9	8,6	
51,0	43,5	-7,5	68,0	63,0	-5,0	60,0	63,0	3,0	
67,0	70,0	3,0	86,0	88,0	2,0	56,0	64,0	8,0	
49,0	50,5	1,5	72,5	70,0	-2,5	72,0	65,0	-7,0	
117,0	100,0	-17,0	70,0	73,0	3,0	68,7	79,9	11,2	
						73,5	84,0	10,5	
Média	69,1	64,7	-4,4	74,8	69,5	-5,3	64,5	68,0	3,5
Mediana	66,5	64,8	-3,7	73,0	71,0	-3,8	62,0	67,0	4,8

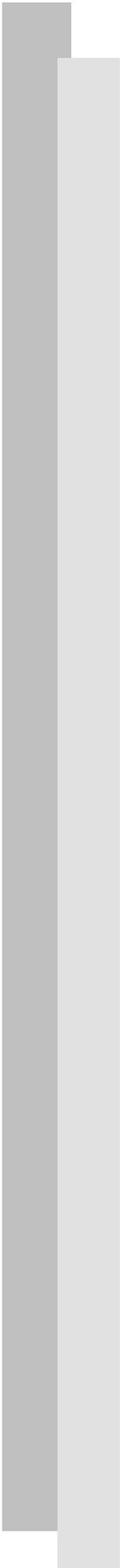
Anexo 8

Tabela: Valores referentes aos Índices de Placa (IP), Gengival (IG), CPOD estratificado (C,P e O), nos grupos estudados.

GRUPO I							GRUPO II							GRUPO III						
UPN	IP	IG	CPOD	C	P	O	UPN	IP	IG	CPOD	C	P	O	UPN	IP	IG	CPOD	C	P	O
572	1	0	26	1	23	2	441	1,5	1	26	0	6	20	86	0,833	0,33	24	0	4	20
582	1,33	0,166	22	2	1	19	546	1	0	19	0	2	17	193	2	1	26	2	19	5
581	1	0	17	1	10	6	552	0,833	0,5	17	0	4	13	63	1,166	0,5	8	0	5	3
614	0,5	1,2	23	3	5	15	435	1	1,5	32	0	16	16	376	1	1	22	1	12	9
618	0,6	0,4	21	0	7	14	523	2	1	24	1	19	4	385	1,66	1	32	0	17	15
228	0,6	0,4	15	0	3	12	573	1,4	0,6	21	0	7	14	104	0,8	0,6	28	0	9	19
622	1,33	1,5	19	0	4	15	587	1	0	17	5	1	11	290	0	0	32	0	32	0
569	2,5	1,75	22	0	6	16	547	1,5	0,75	23	3	10	10	365	0,8	1,2	25	0	6	19
633	0,833	1	2	0	0	2	167	2,2	1,2	8	3	3	2	110	2	2	26	0	19	7
634	1,5	1	26	0	21	5	576	1	0,4	5	1	1	3	438	1,6	1,2	23	14	4	5
636	1,5	1	32	0	22	10	589	2,6	1,6	7	1	1	5	125	1,33	0,66	25	0	13	12
631	0,833	0	7	0	1	6	229	1,5	1	18	0	12	6	117	1	0	7	1	4	2
637	1,8	0,8	25	3	5	17	499	0,5	0,166	20	0	4	16	404	1	0	11	0	2	9
643	1,8	0,8	8	0	7	1	532	2	1,2	26	7	6	13	310	0,5	0	6	0	4	2
401	1	1	32	0	24	8	568	1,6	0,8	30	1	9	20	306	1	1	29	5	24	0
611	1,4	1	27	0	15	12	624	3	1	26	0	26	0	68	0	0	32	0	32	0
649	2	1,5	25	0	22	3	505	1	0,5	22	1	4	17	260	0,833	0,33	10	0	2	8
659	1,166	0,33	21	0	5	16	511	0,66	0,33	27	0	26	1	65	2	1	28	0	16	12
664	1,33	0,66	21	0	10	11	639	0,8	0	16	0	3	13	411	1,6	0,8	28	0	11	17
654	3	1	29	0	26	3	642	1	0,5	17	0	4	13	406	0,66	0,66	19	0	4	15
														101	1	0,5	14	0	1	13
Média	1,35	0,78	21,00	0,50	10,85	9,65		1,40	0,70	20,05	1,15	8,20	10,70		1,11	0,66	22,21	1,21	12,37	8,63
Mediana	1,33	0,90	22,00	0,00	7,00	10,50		1,20	0,68	20,50	0,00	5,00	13,00		1,00	0,66	25,00	0,00	9,00	9,00
Desvp	0,64	0,52	7,99	1,00	8,88	5,82		0,67	0,48	7,32	1,93	7,81	6,42		0,58	0,52	8,73	3,18	9,52	6,73

UPN=Única Patient Number; IP=Índice de Placa; IG=Índice Gengival; CPOD=Índice de Dentes Cariados, Perdidos e Obturados; C= Nº de Dentes Cariados

P= Nº de Dentes Perdidos (extraídos); O= Nº de Dentes Obturados; Desvp= Desvio padrão.



APÊNDICE
Artigo

10. APÊNDICE

Original article

Bone Marrow Transplantation (2009), 1–7
© 2009 Macmillan Publishers Limited. All rights reserved 0268-3369/09 \$32.00
www.nature.com/bmt

ORIGINAL ARTICLE

Taste disorders and oral evaluation in patients undergoing allogeneic hematopoietic SCT

CC Boer, MEP Correa, ECM Miranda and CA de Souza

Hematology and Blood Transfusion Center, University of Campinas, São Paulo, Brazil

The aim of this study was to evaluate taste perception, salivary flow rate and oral pathologies in three different groups of patients undergoing hematopoietic SCT (HSCT) classified according to time post transplant. Group I ($n=20$) up to 150 days after HSCT, group II ($n=20$) between 151 and 1095 days and group III ($n=21$) more than 1095 days. Taste acuity was measured by four basic tastes of four solutions, in three concentrations (M): NaCl, sucrose, citric acid and caffeine. Patients classified flavors as sweet, sour, salty, bitter and without flavor. The intensity was considered high, medium and low. Unstimulated saliva was collected and salivary flow rates (ml/min) were determined. Of 61 patients, 31 had chronic GVHD. For the sweet solution, the high and low concentrations represented a challenge for those patients. No patients were sensitive to the low concentration of caffeine solution ($P=0.05$). Saliva flow rate was diminished in 10 of 61 (16%) patients and hyposalivation was more intense in groups II/III ($P=0.007$). There was no correlation between taste dysfunction and oral chronic GVHD. The results indicated taste alterations only for the sweet and salty tastes even in patients up to 3 years after HSCT and may not correlate with oral chronic GVHD and with hyposalivation. *Bone Marrow Transplantation* advance online publication, 21 September 2009; doi:10.1038/bmt.2009.237

Keywords: taste disorders; oral health; allogeneic HSCT

Introduction

The sense of taste is a sensorial system modality that has a critical role in the life and nutritional status of the human being. The gustatory system can detect four well-characterized taste qualities: sweet, sour, bitter and salty.¹ These sensations are mediated by specialized neuroepithelial cells that are organized in the taste buds on the surface of the tongue.²

Taste disorders are prevalent in oncology patients and often have a negative effect on quality of life and nutrition status.³ However, the prevalence of taste dysfunction may be underestimated, as the true prevalence of these disorders is difficult to assess.⁴

Taste alterations may occur as a result of the cancer itself, treatment of the cancer or other social and emotional factors.⁵ Loss or change in taste perception, dry mouth and other oral problems are frequent complaints among most patients undergoing allogeneic hematopoietic SCT (HSCT).⁶

Increasing numbers of HSCTs are being performed, and improved outcomes are resulting in a growing number of survivors. GVHD is a major complication in stem cell transplant recipients and can affect many organs, including the oral cavity,^{7–9} with a reported morbidity and mortality incidence of 40–70%.¹⁰ This disease is mediated by autoreactive T lymphocytes that infiltrate various target organs and tissues, including the oral mucosa and salivary glands, leading to salivary hypofunction and oral damage.⁷ Oral manifestations of chronic GVHD (cGVHD) include lichenoid lesions, mucosal atrophy, ulceration, salivary gland hypofunction and taste disturbances. Oral pain and food sensitivity are common and can be associated with a decrease in food intake and weight loss.⁷

Avsar *et al.*¹¹ noted that the significant weight loss and malnutrition in patients undergoing chemotherapy could be associated with a lack of desire for food induced by nausea, smell and taste dysfunctions.

However, there is no consensus as to duration of taste dysfunction in post-HSCT patients, or the influence of oral and systemic pathologies and their association with taste changes. The aim of this study was to evaluate patients undergoing ablative or reduced-intensity HSCT, with regard to the influence of treatment timing, presence of oral GVHD and salivary flow rate on taste perception.

Patients and methods

This study was a prospective cross-sectional study carried out between March 2006 and April 2008 at the Bone Marrow Transplantation (BMT) Unit of the University of Campinas (São Paulo, Brazil), which enrolled 61 patients, undergoing allogeneic or low reduced-intensity HSCT.

Correspondence: Dr CC Boer, Hematology and Blood Transfusion Center, University of Campinas, Rua Carlos Chagas, 480, PO Box 6198-13063-878, Campinas, São Paulo, Brazil.
E-mail: ccboer@gmail.com

Received 30 April 2009; revised and accepted 14 July 2009

Patients were classified into three groups with respect to time after transplant. Group I ($n=20$) up to 150 days after HSCT, group II ($n=20$) between 151 and 1095 days and group III ($n=21$) more than 1095 days of HSCT.

Clinical data were obtained from the medical records of patients, available either through paper or by electronic registries. This study was approved by the Research Ethics Committee of the School of Medicine, and all patients or their legal representatives provided written, informed consent before participating in the study.

Oral examination

Oral clinical conditions were evaluated by radiography and using a mouth mirror, a probe and artificial light at the dental unit. The oral cavity was examined in order to verify the presence of oral manifestations of cGVHD and acute GVHD, or other possible oral pathologies related to treatment.

Oral cGVHD was evaluated using clinical parameters including presence of inflammation and atrophy, hyperkeratotic changes, pseudomembranous ulceration, fibrosis and mucocelles.^{8,12,13}

Survey

A survey was carried out based on the taste change questionnaire described by Wickham⁶ and Mattson.¹⁴ This questionnaire contained questions regarding issues that could influence taste perception, such as chewing difficulties, dental diseases, tobacco and alcohol use, dry mouth, xerostomia, oral pain, nausea, vomiting, desire to eat, dysgeusia and regular prescribed medications (Table 1). Loss of weight was also considered in this survey. Patients were requested to complete the questionnaire on the day of taste evaluation.

Taste and saliva tests

Measurement of unstimulated salivary flow rate. Unstimulated saliva was collected before taste evaluation and 30 min after most recent dental brushing, according to Nagler.⁹ The procedure consisted of salivary expectoration, every 30 s for 5 min, into a sterile pre-weighed plastic container (Figure 1d). Patients were asked not to swallow during the collection period.

All samples were measured using a digital analogical balance in milligrams and the volumetric measure was taken in milliliters. Salivary flow rates were determined in milliliters per minute (ml/min). Hyposalivation was considered when the salivary flow rate result was <0.1 ml/min.¹⁵

Solution preparation

All chemicals used for detection thresholds were graded reagents: sucrose (sweet), citric acid (sour), sodium chloride (salty) and caffeine (bitter) supplied by Cromoline (Diadema, São Paulo, Brazil) and were weighed on a precision analytical balance. Distilled water free of solutes was used to prepare three different concentrations of each solution on the day of evaluation (Table 2). Concentrations were based on previous studies^{14,16} and solutions were stored

Table 1 Regular prescribed medications taken by patients of the three groups of post HSCT

Agents (drugs)	Group I	Group II	Group III	Total
Magnesium Ox	17	12	2	31
Prednisone	4	5	1	10
<i>Immunosuppressants</i>	22	14	2	38
Mycophenolate	4	1	0	5
CYA	18	13	2	33
<i>Antihypertensives</i>	8	6	4	18
Captopril*	6	3	2	11
Enalapril*	0	0	1	1
Propranolol	1	1	0	2
Amlodipine*	1	3	0	4
Isordil	0	1	0	1
Losartan*	0	0	2	2
<i>Antidepressants/anxiolytics</i>	2	4	4	10
Amitriptyline*	1	3	1	5
Nortriptyline*	0	0	1	1
Clonazepam (Rivotril)*	1	1	2	4
<i>Antiviral</i>	10	7	0	17
Aciclovir*	3	5	0	8
Ganciclovir*	7	2	0	9
<i>Analgesics/anti-inflammatory</i>	0	1	1	2
Metamizole (Dipirona)	0	0	1	1
Dexamethasone (Decadron)*	0	1	0	1
<i>Antibiotics</i>	18	15	1	34
Bactrim*	17	10	1	28
PenV.oral*	1	5	0	6
<i>Antulcers</i>	18	12	0	30
Omeprazole*	12	11	0	23
Ranitidine (Plasil)*	6	1	0	7

Abbreviation: HSCT = hematopoietic SCT.
 *Selected medications that reportedly alter taste.

in 50 ml glass bottles. Stimuli were distributed to each participant in 5 ml aliquots in plastic glasses (Table 2; Figure 1a).

Taste acuity evaluations were carried out throughout the same morning, at least 1 h after eating or drinking and dental brushing, at room temperature. Taste samples were systematically provided in a plastic glass previously nominated as 'A' for low intensity, 'E' as medium or 'O' as high concentration. These samples were randomly offered to the patient to 'swish' and expectorate after any taste perception. Patients were then requested to determine the taste (as sweet, bitter, salt and sour, or without taste) and to classify taste for intensity: 'low', 'medium' or 'high' (Figure 1b). The mouth was rinsed with distilled water between each tasting.

Data collection and statistical analysis

Data were collected from January 2007 to June 2008. Dichotomous variables were compared using Fisher's test or χ^2 test, whereas continuous variables were compared using the Kruskal-Wallis test. *P*-values were considered statistically significant with values <0.05. Statistical analysis was carried out using SPSS 15.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA).



Figure 1 (a) Taste solutions, (b) patient testing, (c) cartoons used for flavor classification and (d) pre-weighed plastic test recipient used for saliva collection.

Table 2 Concentration of the taste thresholds for the four basic tastes

Tastes	NaCl	Sucrose	Citric acid	Caffeine
High 'O'	1.00 M	1.00 M	0.32 M	1.277×10^{-2} M
Medium 'E'	0.50 M	0.50 M	0.0158 M	0.644×10^{-2} M
Low 'A'	0.10 M	0.10 M	0.032 M	1.988×10^{-2} M

Results

Patient characteristics

In total, 35 (57.4%) males and 26 (42.6%) females, median age of 42.8 years old (14.2–65), who had previously undergone HSCT for different hematological diseases, were enrolled in this study. Overall, 49 (80.3%) patients had undergone an allogeneic HSCT and 12 (19.7%) a reduced-intensity HSCT (Table 3).

Conditioning regimens and GVHD prophylaxis were specific for the underlying diseases. Patient groups, cGVHD prophylaxis and the stem cell source are shown in Table 4.

Oral GVHD

Of the 35 (55.7%) patients who developed oral cGVHD, 3 (5%) had localized cGVHD and 32 (52.4%) extensive cGVHD. However, on the day of the oral clinic evaluation, reticular lichenoid lesions were found in 23 (65.71%) patients, whereas 8 (22.85%) patients had atrophic lesions. The distribution of cGVHD according to study timing showed that cGVHD was presented in groups I–III (Figure 2).

Questionnaire

The questionnaire indicated that of the 61 patients studied, 20 (32.8%) smoked and 29 (47.5%) drank alcohol socially before the transplant. In total, 46 (75.4%) patients took regular prescribed medications including drugs with a recognized influence on taste perception, such as analgesics, antibiotics, antihypertensives, muscle relaxants and antidepressants¹⁷ (Table 1). No topical medication was used during the period of study. This was observed in 18 patients from group I, 15 from group II and 7 from group, with a significant statistical difference among the three groups ($P < 0.001$). Difficulties in chewing, swallowing and in speaking were reported by 11, 8 and 5 patients, respectively. However, only chewing difficulties made a statistical

Table 3 Patient's demographics characteristics

Age (years)	Median age	42.8 (14.2–65.0)
	Frequency	Percent
Gender		
Male	35	57.4
Female	26	42.6
Disease		
CML	21	34.4
AML	18	29.5
MM	6	9.8
ALL	4	6.6
AA	3	4.9
MSD	2	3.3
PNH	2	3.3
Myelofibrosis	1	1.6
NHL	1	1.6
CLL	1	1.6
NHL/MSD	1	1.6
HD	1	1.6
Type of HSCT		
Allogeneic	49	80.3
Low intensity	12	19.7
Stem cell source		
PPC	32	52.5
BM	29	47.5

Abbreviations: HD – Hodgkin's disease; HSCT – hematopoietic SCT; MM – multiple myeloma; MSD – myelodysplastic disorders; NHL – non-Hodgkin's lymphoma; PNH – paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; PPC – peripheral progenitor cell; SAA – severe aplastic anemia.

difference in patients from group II ($P = 0.04$). The presence of nausea and vomiting were reported differently among the three groups ($P = 0.03$ and $P = 0.04$, respectively). Nausea was reported by 10 patients from group I and 8 from group II, and it appeared to have a positive correlation with the use of drugs that were related to altered taste ($P = 0.06$). Similarly, vomiting was observed in eight patients from group I and three from group II. Changes in olfaction were reported by 29 (47.5%) patients, whereas 37 (60.5%) noticed alterations in taste. Changes in smell were significantly reported by 11 patients from group I, 12 from group II and 6 from group III ($P = 0.09$).

In general, xerostomia was the most important patient complaint and was observed in 34 (55.7%) patients. In addition, 18 (29.50%) patients complained of pain and a burning sensation, with 10 of 18 (55.55%) from group II

Table 4 Characteristics of the three groups of post-HSCT patients based on transplant timing, cell source, conditioning regimen, type of HSCT and GVHD prophylaxis

Groups of post transplant timing	HSCT	GVHD prophylaxis		Sum of cell source			Total
		MTX + CsA	CsA + MMF	Conditioning regimen	BM	PPCs	
Up to 150 days after HSCT	Allogeneic	12	0	BU + CY	0	2	2
				BU + CY + VP	2	2	4
	Low intensity	0	8	CY + TBI	0	2	2
				CY + VP + TBI	0	1	1
				Fludarabine + TBI	1	7	8
				BU + TBI	2	1	3
			Total	5	15	20	
150-1095 days after HSCT	Allogeneic	17	0	BU + CY	7	7	14
				Fludarabine + TBI	0	4	4
	Low intensity	0	3	BU + fludarabine	2	0	2
				Total	9	11	20
Above 1095 days after HSCT	Allogeneic	20	0	BU + CY	14	4	18
				CY + TBI	1	1	2
	Low intensity	0	1	Fludarabine + TBI	0	1	1
				Total	49	12	Total

Abbreviations: HSCT = hematopoietic SCT; MMF = mycophenolate; PPC = peripheral progenitor cell; VP = etoposide.

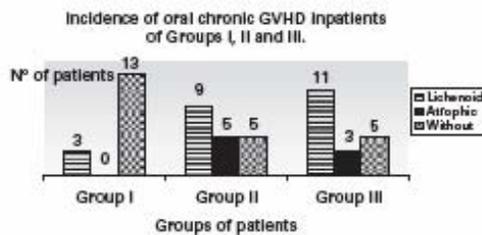


Figure 2 Distribution of oral chronic GVHD in patients of groups I, II and III.

and 8 of 18 (44.45%) from group III. This finding correlated with the presence of oral cGVHD ($P=0.001$).

Data reported by all patients during the survey are shown in Table 5.

Weight loss was cross-checked between the last measurement before the transplant and the measurement on the day of the study evaluation. Weight loss was observed in 36 (99%) patients and the median weight loss was 8 kg (0.5-26). From group I, 17 of 20 (85%) patients experienced weight loss with a median of 4.4 kg, whereas from group II 13 of 20 (65%) lost a median of 5.3 kg and in group III 6 of 21 patients experienced a median weight loss of 3.5 kg. The results also showed that patients who took drugs that are related to altered taste had a higher median weight loss ($P=0.02$).

Fifteen (24.6%) patients reported a subjective increase in taste perception (5 from group I, 6 from group II and 4 from group III), whereas 22 (36.1%) patients (10 from groups I, 9 from group II and 3 from group III), described a decrease in taste perception after HSCT, probably as a consequence of using prescribed medications related to altered taste ($P=0.04$).

Salivary evaluation

Xerostomia was observed in 34 (55.7%) of the patients enrolled in this study and was their main complaint. There could have been an association with the prescribed medications that 46 patients were taking. Of these, 42 (91.3%) patients were taking drugs that could cause salivary hypofunction such as antiemetics, antihypertensives and antidepressants. This was observed in 16 patients from group I, 15 from group II and 11 from group III. Although salivary flow rate was diminished in only 10 (16.4%) patients, intense hyposalivation was observed in groups I and II ($P=0.007$), without any correlation with prescribed medications ($P=0.6$) (Figure 3).

Taste evaluation

In general, patients were able to detect all four tastes: sweet, salty, bitter, and sour at every concentration tasted. However, when the solutions were analyzed singly, some differences were found in taste perception among the three groups. For taste intensity, high and low concentration of sucrose represented a challenge for patients from groups II and III ($P=0.04$ and 0.05), especially in those patients who were taking prescribed medications related to altered taste ($P=0.04$). On the other hand, perception of high sucrose concentrations was better observed in the same two groups ($P=0.07$) (Table 6). Perception for a medium concentration of salty solutions was better perceived by groups II and III ($P=0.08$) (Table 6). None of the patients were able to perceive low concentrations of bitter solutions ($P=0.05$) (Table 7). There was no difference in tasting intensity for the different concentrations of sour, bitter and salty among these groups. No correlations of intensity of taste perception were found when compared with the presence of oral cGVHD and salivary flow rate.

Table 5 Report survey for the three groups of post-HSCT patients

Groups	Habit		Symptom		Oral symptom		Difficulty to			Sensorial changes	
	Drink	Smoking	Nausea	Vomiting	Oral pain	Xerostomia	Speak	Swallow	Chew	Olfaction	Palate
Group I (n=20)											
Yes	10	6	10	8	0	11	0	2	2	11	12
No	10	14	10	12	20	9	20	18	18	9	8
Group II (n=20)											
Yes	11	5	5	3	10	11	5	3	6	12	10
No	9	15	15	17	10	9	15	17	14	8	10
Group III (n=21)											
Yes	11	9	3	2	8	12	0	3	3	6	6
No	10	12	18	19	13	9	21	18	18	15	15
Total (n=61)											
Yes	32	20	18	13	18	34	5	8	11	29	28
No	29	41	43	48	43	27	56	53	50	32	33
P-value	NS	NS	0.03	0.04	0.001	NS	0.04	NS	NS	0.09	0.02

Abbreviations: HSCT = hematopoietic SCT; NS = not significant.

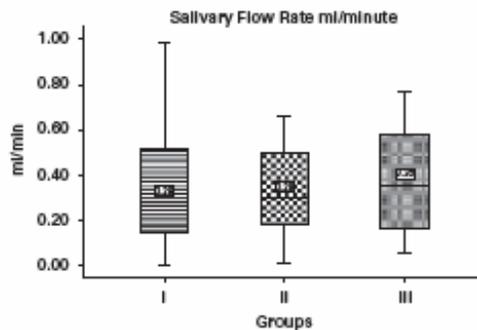


Figure 3 Mean value of salivary flow rate (ml/min) for the three groups.

Discussion

Dysgeusia (change in taste) is a common and significant problem reported in 15–100% of patients with cancer.¹⁸ Alterations in the perceived taste of food are one of the major causes of food aversion in cancer patients and can result in decreased energy intake and anorexia.¹⁹

The sensation of taste involves stimulation specific to chemoreceptors (taste buds), adequate saliva, and intact neural pathways and smell function.⁶ As smell and taste are closely linked and both are required for the full sensation of flavor, changes in the smelling senses of the patient can affect the taste of food.²⁰

However, the etiology of taste disorders in patients receiving HSCT seems to be multifactorial²¹ and is not only a matter of damage to the taste buds induced by cytotoxic antineoplastic treatments.⁴ Hyposalivation during cancer therapy, mouth breathing and side effects of a number of medications may lead to changes in taste.⁶ Damage to salivary glands may reduce saliva, and hence the tasting solution.²¹

For this study, the methodology used was based on measurements of the detection and recognition thresholds of chemical reagents for sucrose (sweet), citric acid (sour), sodium chloride (salt) and caffeine (bitter).

The present results indicate that post-HSCT taste alterations are not correlated with the presence of oral cGVHD and hyposalivation. Conditioning regimens can promote oral toxicity and also injure salivary glands.²² Salivary damage could be observed in the scintigraphy of patients 100 days after HSCT and could be prompted by the presence of cGVHD.

Although hyposalivation was observed in only 10 patients in this study, xerostomia was one of the most important complaints also in the group that had had HSCT for longer than 3 years. There was a possible correlation with oral cGVHD observed in these patients or it could have been a late effect of GVHD.

Chronic GVHD results in mucosal and salivary gland damage that can lead to xerostomia and a consequently prolonged risk of oral infection, increased risk of dental caries and difficulties with mastication, swallowing and speech.²¹ In this study, five patients from group II reported significant difficulty in chewing, probably as a consequence of oral cGVHD, also observed in 14 patients from this group. Similarly, pain and a burning sensation, which are subjective complaints of oral cGVHD, were also observed in 10 patients from group II and 8 patients from group III ($P=0.001$) in this study.

Changes in the perception of taste in patients with cancer may be related to other factors, including progressive malignant disease, surgery, radiation therapy and drugs.²³ Drugs other than chemotherapeutic agents, including some antibiotics, analgesics, antihypertensives and cardiac medications, muscle relaxants, antidepressants and anti-convulsants, can alter taste.^{4,17} Medications are known to stimulate the taste system via saliva and blood. Other pathways by which substances can enter the mouth include poor oral hygiene, viral or fungal infections of the oral cavity and reflux via blood.⁴ During systemic stimulation,

Table 6 Taste evaluation for the sucrose solution for the three groups post-HSCT

		Groups of post transplant timing				
		Up to 150 days post-HSCT	150-1095 days post-HSCT	1095 days post-HSCT	Total	
Intensity	Low	0	0	3	3	<i>P</i> = 0.04
High sucrose	Medium	4	7	6	17	
1.0 M	High	16	13	12	41	
Total		20	20	21	61	
Intensity	Low	19	17	16	52	<i>P</i> = 0.05
Low sucrose	Medium	1	1	1	3	
0.001 M	High	0	2	4	6	
Total		20	20	21	61	
Intensity	Salty	2	0	0	2	<i>P</i> = 0.07
High sucrose	Sweet	18	20	21	59	
1.0 M						
Total		20	20	21	61	

Abbreviation: HSCT = hematopoietic SCT.

Table 7 Taste evaluation for the NaCl and caffeine solutions for the three groups post-HSCT

		Groups of post transplant timing				
		Up to 150 days post-HSCT	150-1095 days post-HSCT	1095 days post-HSCT	Total	
Taste	Bitter	1	0	0	1	<i>P</i> = 0.08
Medium NaCl	Sour	4	0	1	5	
0.5 M	Salty	15	20	20	55	
Total		20	20	21	61	
Taste	Without	19	17	20	56	<i>P</i> = 0.05
Low caffeine	Bitter	0	3	1	4	
1.988 × 10 ⁻⁵	Salty	1	0	0	1	
Total		20	20	21	61	

Abbreviation: HSCT = hematopoietic SCT.

drugs diffuse from the blood to the taste cells and change taste sensations.³ In the group of patient enrolled in this study, 46 (75.4%) were receiving one or more drugs that could influence taste perception. Our study showed that the using of prescribed medications that are related to altered taste could be associated with difficulty in the ability to perceive taste intensity of high and low concentrations of sucrose (*P* = 0.04).

In a study of allogeneic HSCT and auto-HSCT patients, Marinone *et al.*¹⁴ showed that taste dysfunction can be associated with allogeneic HSCT, as most patients undergoing allogeneic HSCT had a persistent, selective alteration in salty and sour taste. However, in this study, taste alterations were observed for sweet and salty tastes up to 3 years after HSCT.

Mattsson *et al.* noted that taste changes could be transient and resolve after the acute period of HSCT. The authors showed taste recovery after 1 year of HSCT. Comeau *et al.* proposed that the significant weight loss and malnutrition in patients undergoing HSCT could be associated with decreased smell and taste sensitivity. This study enrolled 15 HSCT patients and showed that 10 patients had lost taste acuity during the aplastic phase. Nevertheless, in 80% of patients this feature normalized after 1 year from HSCT.

Decreased taste sensitivity is not only distressing for patients, affecting their quality of life, but can also lead to food aversion resulting in weight loss and nutritional decline.²⁴ Malnutrition is present in these patients as they can experience prolonged poor appetite with vomiting and diarrhea.²⁵ It is well known that underweight HSCT patients are more likely to experience a relapse after transplantation than do normal weight patients.²⁶ In this study, weight loss was observed in 36 patients after HSCT and this could be related to changes in salty and sweet tastes. Decreased energy intake and nausea were reported in this study by 10 patients from group I and 8 from group II, whereas vomiting was observed in 8 patients from group I and 3 from group II, all of whom have nutritional implications.

In summary, this study found taste dysfunction in all groups of patients after HSCT, indicating that taste changes can be permanent and can also occur as a late complication of HSCT.

Conclusion

Taste changes have the potential to negatively affect physiological, psychological, social and functional status, thereby influencing overall quality of life. Decreased taste

sensitivity can lead to anorexia, food aversion and inadequate nutritional intake.⁶ A thorough knowledge of the nature, frequency, severity and duration of alterations in taste and possible treatments may improve the life quality of HSCT patients.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgements

This work was supported by grant by the Sao Paulo State Research Support Foundation—FAPESP (proc no. 2008/1857). The authors thank Ms Raquel Suzana Foglio for English review.

References

- 1 Kim UK, Breslin PA, Reed D, Drayna D. Genetics of human taste perception. *J Dent Res* 2004; 83: 448–453.
- 2 Kinnamon SC, Margolskee RF. Mechanisms of taste transduction. *Curr Opin Neurobiol* 1996; 6: 506–513.
- 3 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; 12: 571–576.
- 4 Comeau TB, Epstein JB, Migas C. Taste and smell dysfunction in patients receiving chemotherapy: a review of current knowledge. *Support Care Cancer* 2001; 9: 575–580.
- 5 Sherry VW. Taste alterations among patients with cancer. *Clin J Oncol Nurs* 2002; 6: 73–77.
- 6 Wickham RS, Rehwaldt M, Kefer C, Shott S, Abbas K, Glynn-Tucker E et al. Taste changes experienced by patients receiving chemotherapy. *Oncol Nurs Forum* 1999; 26: 697–706.
- 7 Imanguli MM, Pavletic SZ, Guadagnini JP, Brahim JS, Atkinson JC. Chronic graft versus host disease of oral mucosa: review of available therapies. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006; 101: 175–183.
- 8 Nakamura S, Hiroki A, Shinohara M, Gondo H, Ohyama Y, Mouri T et al. Oral involvement in chronic graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996; 82: 556–563.
- 9 Nagler RM, Nagler A. The molecular basis of salivary gland involvement in graft-vs.-host disease. *J Dent Res* 2004; 83: 98–103.
- 10 Socie G, Salooja N, Cohen A, Rovelli A, Carreras E, Locasciulli A et al. Nonmalignant late effects after allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2003; 101: 3373–3385.
- 11 Avsar A, Eli M, Darka O, Pinarli G. Long-term effects of chemotherapy on caries formation, dental development, and salivary factors in childhood cancer survivors. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007; 104: 781–789.
- 12 Schubert MM, Sullivan KM, Morton TH, Izutsu KT, Peterson DE, Flournoy N et al. Oral manifestations of chronic graft-v-host disease. *Arch Intern Med* 1984; 144: 1591–1595.
- 13 Hiroki A, Nakamura S, Shinohara M, Oka M. Significance of oral examination in chronic graft-versus-host disease. *J Oral Pathol Med* 1994; 23: 209–215.
- 14 Mattsson T, Arvidson K, Heimdahl A, Ljungman P, Dahllöf G, Ringden O. Alterations in taste acuity associated with allogeneic bone marrow transplantation. *J Oral Pathol Med* 1992; 21: 33–37.
- 15 Flink H, Tegellberg A, Lagerlöf F. Influence of the time of measurement of unstimulated human whole saliva on the diagnosis of hyposalivation. *Arch Oral Biol* 2005; 50: 553–559.
- 16 Marinone MG, Rizzoni D, Ferremi P, Rossi G, Izzì T, Brusotti C. Late taste disorders in bone marrow transplantation: clinical evaluation with taste solutions in autologous and allogeneic bone marrow recipients. *Haematologica* 1991; 76: 519–522.
- 17 Schiffman SS, Gatlin CA. Clinical physiology of taste and smell. *Annu Rev Nutr* 1993; 13: 405–436.
- 18 Ripamonti C, Fulfaro F. Taste alterations in cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 1998; 16: 349–351.
- 19 Gallagher P, Tweedle DE. Taste threshold and acceptability of commercial diets in cancer patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1983; 7: 361–363.
- 20 Ravasco P. Aspects of taste and compliance in patients with cancer. *Eur J Oncol Nurs* 2005; 9(Suppl 2): S84–S91.
- 21 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; 30: 785–792.
- 22 Coracin FL, Pizzigatti Correa ME, Camargo EE, Peterson DE, de Oliveira Santos A, Vigorito AC et al. Major salivary gland damage in allogeneic hematopoietic progenitor cell transplantation assessed by scintigraphic methods. *Bone Marrow Transplant* 2006; 37: 955–959.
- 23 Rhodes VA, McDaniel RW, Hanson B, Markway E, Johnson M. Sensory perception of patients on selected antineoplastic chemotherapy protocols. *Cancer Nurs* 1994; 17: 45–51.
- 24 DeWys WD, Walters K. Abnormalities of taste sensation in cancer patients. *Cancer* 1975; 36: 1888–1896.
- 25 Murray SM, Pindoria S. Nutrition support for bone marrow transplant patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 5: Art no. CD002920.
- 26 Deeg HJ, Seidel K, Bruemmer B, Pepe MS, Appelbaum FR. Impact of patient weight on non-relapse mortality after marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1995; 15: 461–468.