

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
CURSO DE GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO

BETÂNIA CONTINI

**AVALIAÇÃO DA ALTERAÇÃO DE PALADAR EM CRIANÇAS E  
ADOLESCENTES COM CÂNCER**

Porto Alegre  
2011

BETÂNIA CONTINI

**AVALIAÇÃO DA ALTERAÇÃO DE PALADAR EM CRIANÇAS E  
ADOLESCENTES COM CÂNCER**

O presente trabalho de conclusão de curso é requisito parcial para a obtenção do grau de Bacharel em Nutrição da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

Orientadora: Dr. Estela Beatriz Behling

Co-orientadora: Mr. Luciane Beitler da Cruz

Porto Alegre

2011

Betânia Contini

## **AVALIAÇÃO DA ALTERAÇÃO DE PALADAR EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM CÂNCER**

O presente trabalho de conclusão de curso é requisito parcial para a obtenção do grau de Bacharel em Nutrição da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

### **BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Dr. Alessandro de Oliveira Rios – UFRGS

---

Dr<sup>a</sup> Júlia Dubois Moreira– UFRGS

---

Orientadora - Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Estela Beatriz Behling – UFRGS

---

Co – orientadora - Mr<sup>a</sup> Luciane Beitler da Cruz – HCPA

***“A imaginação é mais importante que a ciência, porque a ciência é limitada, ao passo que a imaginação abrange o mundo inteiro.”***

**Albert Einstein**

## AGRADECIMENTOS

Apesar da caminhada ter sido breve, chegar até aqui não foi fácil. As intercorrências pessoais que quase me atropelaram tornaram este desafio ainda mais enorme, com momentos de angústias misturados com a vontade de vencer. Entretanto, no decorrer da realização deste trabalho percebi que as dificuldades que estava enfrentando eram insignificantes comparadas com as que presenciava a cada ida ao ambulatório infantil de quimioterapia. A minha coragem, vontade e sabedoria se perdiam quando eu estava no meio daquelas crianças. Elas sim são corajosas! Suportam a dor sem reclamar e chorar de uma agulha perfurando a pele. Possuem a sabedoria de Doutores ao sorrir e se divertir durante um dia inteiro de quimioterapia e, ainda encontram vontade para voltar na semana que vem. A elas agradeço pela colaboração em realizar os testes, mas acima de tudo, pela lição de vida que me proporcionaram durante os três meses que frequentei o ambulatório e a internação oncológica pediátrica do HCPA.

A realização deste trabalho contou com a colaboração de professores, colegas, familiares, profissionais do HCPA e amigos. Por isso, agradeço àqueles que perceberam as minhas descrenças, indecisões e suspeitas, e que gastaram um pouco de suas energias e tempo comigo, insistindo, incentivando e apoiando.

Agradeço...

Aos meus pais, porque não há graduação, mestrado ou doutorado que possa ensinar os valores e princípios que com vocês aprendi. Obrigada pelo apoio e incentivo para concluir esta etapa.

A minha irmã Joana, maluquinha e espevitadinha, pela cumplicidade e companheirismos nos finais de semana.

A Verônica, irmã, amiga, professora, orientadora, consumista, turista, fashionista, solteira... Foram quatro anos de ajuda, brigas e amizade. No total foram dois braços quebrados, cinco namorados, quatro viagens para o exterior, uma tese de mestrado, uma de doutorado e até que enfim, o meu TCC. Tik, obrigada por aliviar o meu sufoco!

Ao Gui e ao Diego, pela ajuda extra e “free”. Obrigada pela disponibilidade em ajudar na estatística, formatação, e a pesar os solutos. Devo a vocês muita nega maluca e Pizza Hut!

A professora Estela pela orientação, experiência e conhecimentos transmitidos.

Aos amigos Álvaro, Bá, Beca, Bruninha, Bel, Fê “Três”, Fê Cunha, Kati, Nessa, Tana, Vé, pela ajuda prestada nesta última etapa. A amizade, os conselhos, e a atenção foram essenciais e tornaram tudo mais divertido.

A nutricionista Luciane pelas sugestões e aprimoramento do trabalho.

As enfermeiras Angélica e Carmem do ambulatório de quimioterapia.

Aos professores e alunos do Colégio Aplicação.

E por último, mas não menos importante, a paixonite crônica que “adquiri” durante esta graduação e que tem dado mais sentido a vida. Obrigada pela companhia nas lindas tardes de sol passadas na frente do computador. Pela compreensão e cumplicidade nos dias em que eu estava o cão. Por me fazer rir feito criança, me abraçar, me apertar, falar coisas boas e por me fazer acreditar que tudo vai dar certo. Ao Alexandre que continua provocando em mim aquela sensação boa...

Aos que não mencionei, mas que de alguma forma se fizeram presente ou contribuíram para a conclusão desta etapa, muito obrigada!

## RESUMO

As alterações do paladar experimentadas por pacientes com câncer podem contribuir de forma significativa para a perda de peso e desnutrição, uma vez que pacientes em tratamento quimioterápico tendem a desenvolver aversões alimentares e, conseqüentemente, restrições de consumo. Como consequência podem comprometer o estado nutricional destes pacientes conduzindo a uma diminuição na qualidade de vida, com o aumento das reações adversas ao tratamento e com a redução da resposta ao tratamento. O objetivo deste estudo foi avaliar alterações de paladar em pacientes pediátricos sob tratamento antineoplásico quimioterápico. Estudo de caso-controle com delineamento transversal, constituído por 24 crianças com câncer e 24 crianças hígdas. Utilizou-se o teste *threshold detection* para avaliação do paladar para os gostos doce e salgado. As soluções foram preparadas com água mineral e os solutos utilizados foram sacarose e NaCl. No total foram utilizadas cinco concentrações distintas para cada gosto que foram oferecidas em ordem crescentes de concentração. A detecção do limiar correspondeu a solução em que a criança detectava uma diferença de gosto entre o copo com água e o copo com o soluto. Os resultados encontrados demonstraram que o tratamento quimioterápico reduz a sensibilidade ao gosto salgado. Para o gosto doce não foram encontradas alterações de paladar significativas. Os quimioterápicos da classe antimetabólitos e o antibacteriano Bactrim® contribuíram de forma significativa para essa redução.

Palavras-chaves: Câncer. Crianças. Limiar de detecção. Paladar. Quimioterapia.

## ABSTRACT

Taste changes contribute significantly to weight loss and malnutrition, since patients undergoing chemotherapy tend to develop food aversions and, consequently, consumption constraints. As result, it may compromise the nutritional status of these patients leading to a decreased quality of life, with increase in adverse reactions to treatment and reduction of the response to the treatment. The objective of this study was to evaluate changes of taste in pediatric patients under antineoplastic chemotherapy treatment. This is a case-control cross-sectional study, consisting of 24 children with cancer and 24 healthy children. We used the threshold detection test for evaluation of sweet and salty tastes. The solutions were prepared with mineral water and the solutes were sucrose and NaCl. Five different concentrations were used for each taste, that were offered in ascending order of concentration. The detection threshold corresponds to the solution in which the child detects a difference in taste between the glass of water and the glass of water with solute. The results showed that chemotherapy reduces the sensitivity to salt taste. For the sweet taste there were no significant changes. The class of chemotherapeutic antimetabolites and antibacterial Bactrim ® contribute significantly to this reduction.

Key words: Cancer. Children. Detection threshold. Taste. Chemotherapy.

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> Principais condições clínicas associadas com as alterações do paladar...	21
<b>Tabela 2</b> Concentração em g/L dos solutos sacarose e NaCl nas diferentes soluções.....	33
<b>Tabela 3</b> Características clínicas da amostra .....	36
<b>Tabela 4</b> Tipos de câncer e a prevalência no gênero masculino e feminino.....	37
<b>Tabela 5</b> Limiares de detecção para o gosto doce e salgado para o grupo caso e para o grupo controle.....	38
<b>Tabela 6</b> Limiar de detecção entre os gêneros para o gosto doce e salgado .....	38
<b>Tabela 7</b> Limiares de acordo com o número de quimioterápicos diferentes infundidos .....	39
<b>Tabela 8</b> Classificação dos quimioterápicos e número de pacientes em cada classe.....	40
<b>Tabela 9</b> Limiares de detecção para o gosto doce e salgado de acordo com a administração de um ou mais quimioterápicos agrupados pela classificação	41
<b>Tabela 10</b> Limiares de detecção para os gostos doce e salgado de acordo com a classe de fármacos de uso contínuo .....	43

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AMPc – Monofosfato cíclico de adenosina  
ECA – Enzima conversora da angiotensina  
HCPA – Hospital de Clínicas de Porto Alegre  
IARC – Agência Internacional de Pesquisa em Câncer  
IBRANUTRI – Inquérito Brasileiro de Avaliação Nutricional  
IP3 – Inositol 1,4,5-trifosfato  
LLA – Leucemia linfóide aguda  
NaCl – Cloreto de sódio  
OMS – Organização Mundial da Saúde  
PTC – Feniltiocarbamina  
SNC – Sistema nervoso central  
SOP – Serviço de oncologia pediátrica  
SPSS – Statistical Package for Social Science  
SUS – Sistema Único de Saúde  
TCPH – Células progenitoras hematopoiéticas

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>12</b>
1.1.1 O câncer.....	12
1.1.2 Câncer na população infantil.....	13
1.1.3 Tratamento do câncer.....	15
1.2 Paladar.....	16
1.2.1 Alterações do paladar.....	20
1.2.2 Alterações de paladar e câncer.....	23
1.2.3 Testes para aferição das alterações do paladar.....	26
1.2.4 Manejamento nutricional das alterações do paladar.....	28
<b>2 JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>30</b>
<b>3 OBJETIVOS.....</b>	<b>31</b>
3.1 Objetivo geral.....	31
3.2 Objetivos específicos.....	31
<b>4 MATERIAIS E MÉTODOS.....</b>	<b>32</b>
4.1 Delineamento do estudo e seleção da amostra.....	32
4.2 Avaliação das alterações do paladar.....	33
4.2.1 Preparação das soluções.....	33
4.2.2 Aplicação do teste.....	34
4.3 Análise estatística.....	35
<b>5 RESULTADOS.....</b>	<b>36</b>
5.1 Caracterização da amostra.....	36
5.2 Limiares de detecção entre os grupos.....	37
5.3 Limiares de detecção no grupo de casos.....	39
<b>6 DISCUSSÃO.....</b>	<b>44</b>
<b>7 CONCLUSÃO.....</b>	<b>53</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>54</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>62</b>

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1.1 O câncer

O câncer compreende um amplo grupo de doenças que têm em comum a característica de que, em algum momento, uma célula iniciou um processo de crescimento e proliferação descontrolado e anárquico (WAITZBERG, 2006). A passagem para este crescimento desregulado chama-se neoplasia e o conjunto de células resultantes, que não segue a taxa normal de divisão celular do tecido originário, nem possui função determinada, é denominado neoplasma ou tumor (BORGES-OSÓRIO E ROBINSON, 2002).

A denominação dos tumores deriva, em geral, dos tecidos que os originaram. Assim, se o processo de carcinogênese, ou seja, da formação do tumor, tem início em tecidos epiteliais é denominado carcinoma, se tem início em tecidos conjuntivos é chamado de sarcoma. Cânceres que iniciam em órgãos hematopoéticos são denominados leucemias, enquanto que os cânceres iniciados em tecidos linfóides são conhecidos como linfomas (BORGES-OSÓRIO E ROBINSON, 2002).

Em geral, todo câncer humano resulta de mutações genéticas, ou seja, é o resultado de um conjunto de alterações/mutações em genes que controlam o ciclo celular de uma célula. Normalmente, as células cumprem um ciclo em que se multiplicam, crescem, diferenciam-se e morrem, obedecendo a controle genético e a um sistema complexo de sinais bioquímicos. Esse controle genético é exercido por duas classes de genes específicos: os proto-oncogenes e os genes supressores de tumor. Os primeiros regulam o crescimento celular e a diferenciação normal, enquanto que os últimos regulam o crescimento anormal, inibindo-o. Desta forma, mutações genéticas que alterem a função normal em uma destas duas classes de genes podem dar início ao processo de carcinogênese (BORGES-OSÓRIO E ROBINSON, 2002).

O processo de carcinogênese é dividido em quatro fases: iniciação, promoção, manutenção e progressão tumoral. Na fase de iniciação, há o surgimento de uma mutação genética em uma célula qualquer. No entanto, um único evento mutacional não é suficiente para o desenvolvimento do câncer, sendo necessário que esta mutação seja transmitida às células filhas. Portanto, na etapa seguinte,

promoção, as células geneticamente alteradas sofrem o efeito de agentes não mutagênicos que irão promover o crescimento e a proliferação desordenada destas células, dando início a uma linhagem celular alterada. Para que a fase de manutenção aconteça é necessário que as células alteradas ignorem os sinais de controle da proliferação, morte e diferenciação celular, escapando dos mecanismos que levam a apoptose. Deste modo, aumenta a probabilidade das mutações se acumularem e, conseqüentemente, haverá a progressão do tumor. As células neoplásicas podem, ainda, sofrer diferenciação maligna. Os tumores malignos, ao contrário dos benignos, mostram crescimento ilimitado, podem se disseminar tanto para os tecidos vizinhos, quanto por metástases. Isso acontece quando algumas células neoplásicas entram na corrente sanguínea ou linfática e atingem outros órgãos, nos quais podem formar um novo foco tumoral (SMELTZER E BARE, 2000; WAITZBERG, 2006).

O câncer é um importante problema de saúde pública em países desenvolvidos e em desenvolvimento. A Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC), da Organização Mundial da Saúde (OMS), relatou que o impacto global do câncer mais que dobrou em 30 anos. Estimou-se que, no ano de 2008, ocorreram cerca de 12 milhões de novos casos de câncer e sete milhões de óbitos. Destes, os mais incidentes foram o câncer de pulmão, mama, cólon e reto. Devido ao mau prognóstico, o câncer de pulmão foi a principal causa de morte, seguido pelo câncer de estômago e pelo câncer de fígado (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2009).

No Brasil, o câncer constitui a segunda causa de morte, representando 17% dos óbitos por causas conhecidas. As estimativas de 2010 e 2011 apontaram para a ocorrência de 489.270 novos casos, sendo 236.240 para o gênero masculino e 253.030 para gênero feminino. Os mais incidentes, à exceção do câncer de pele do tipo não melanoma, são os cânceres de próstata e de pulmão no gênero masculino, e os cânceres de mama e do colo do útero no gênero feminino. As regiões que apresentam as maiores taxas de incidências são as regiões Sul e Sudeste, enquanto que o Norte e Nordeste do país mostram as menores taxas (INCA, 2009a).

### **1.1.2 Câncer na população infantil**

Neoplasias em crianças diferem dos tumores em adultos por apresentarem diferenças nos locais primários e diferentes comportamentos clínicos. O câncer infanto-juvenil apresenta menores períodos de latência, crescendo e tornando-se invasivo mais rapidamente. Em contrapartida, os tumores apresentam melhor resposta aos tratamentos e são considerados de bom prognóstico (INCA, 2008). Diferentemente do câncer na população adulta, em que a literatura sugere uma associação entre a incidência e fatores de risco ambientais/comportamentais, como tabagismo, álcool, alimentação e exposição ao sol, ainda não está estabelecida a relação entre estes fatores de risco e os tumores infantis (INCA, 2009b).

Apesar de ser pouco significativo, se comparado ao câncer em adultos, o câncer infantil corresponde a cerca de 2 a 3% de todos os tumores malignos, e é a segunda causa de morte na faixa etária de 5 a 19 anos, ultrapassado apenas pelos óbitos por causas externas (violência e acidentes) (DATASUS, 2005). A incidência anual do câncer infantil vem se estabilizando desde 1990, variando de 70 a 160 casos por milhão de habitantes menores de 15 anos em todo o mundo (STILLER, 2004).

As leucemias são as neoplasias mais freqüentes de câncer na infância e na adolescência. Elas abrangem entre 25% a 35% dos diagnósticos de câncer, sendo que a mais prevalente é a leucemia linfóide aguda (LLA). Os tumores de sistema nervoso central (SNC) representam o segundo grupo de neoplasias mais recorrentes na infância, abrangendo em torno de 17% a 25%. O terceiro lugar é ocupado pelos linfomas, que abrangem cerca de 7% a 18% das neoplasias (INCA, 2009b).

A sobrevida no câncer pediátrico está relacionada a diversos fatores, entre eles, os relacionados ao paciente (gênero e idade), localização, extensão e tipo de tumor. Esta sobrevida melhorou nos últimos 30 anos e atualmente, na maioria dos centros desenvolvidos, a cura ultrapassa 70% dos casos (INCA, 2009b). Isso se deve, principalmente, ao aprimoramento dos métodos de diagnóstico, tratamento, suporte e terapia multimodal.

### 1.1.3 Tratamento do câncer

O tratamento do câncer pode envolver várias modalidades terapêuticas diferentes. As formas mais comuns de tratamento antineoplásico incluem radioterapia, cirurgia, transplante de células progenitoras hematopoiéticas (TCPH) e quimioterapia. Em alguns casos, pode-se utilizar apenas uma modalidade como, por exemplo, o uso exclusivo de quimioterapia no tratamento das leucemias. Entretanto, é cada vez mais freqüente a integração das diferentes modalidades, com o intuito de aumentar a curabilidade de um tipo específico de câncer e, se possível, elevar a chance de conservação do órgão inicialmente envolvido (SMELTZER E BARE, 2000).

A radioterapia é um método de tratamento local e/ou regional que emprega feixes de radiação ionizantes para destruir as células tumorais. A resposta dos tecidos às radiações dependerá da sensibilidade do tumor à radiação, da sua localização e oxigenação, assim como da qualidade e quantidade da radiação e o tempo total em que ela é administrada. Pode ser indicada de forma exclusiva ou associada aos outros métodos terapêuticos (WAITZBERG, 2006).

O tratamento cirúrgico é o tratamento mais antigo, sendo particularmente utilizado no tratamento de tumores sólidos. O objetivo principal desta prática terapêutica é a ressecção curativa do tumor, embora este método possa ser utilizado com finalidade diagnóstica, prognóstica, profilática ou paliativa (BRENTANI et al., 1998).

O TCPH de medula óssea é indicado nos estados mórbidos que resultam em falência medular irreversível, de etiologia maligna ou benigna, como leucemia aguda ou crônica, linfomas, anemia aplástica grave e talassemia maior. O transplante pode ser de três tipos: 1. autólogo, quando há reinfusão da medula do próprio paciente; paciente, alogênico, quando há infusão da medula de um doador externo e singênico, quando há infusão da medula do doador gêmeo idêntico (SABA; ABRAHAM; KEATING, 2000). A preparação para o transplante consiste na utilização de quimioterapia, com ou sem irradiação corporal total. Esta medida visa eliminar células malignas que possam estar presentes ou manter o paciente imunossuprimido, no caso de transplante alogênico (WAITZBERG, 2006).

A quimioterapia é o tratamento baseado no uso de medicamentos que impedem a formação de novas moléculas de DNA, bloqueando, desta forma,

funções essenciais da célula ou induzindo à apoptose. Os fármacos quimioterápicos são tóxicos não somente ao tecido maligno, mas também às estruturas normais que se renovam constantemente, como a medula óssea, os folículos pilosos e a mucosa do trato gastrointestinal e do sistema reprodutivo. Portanto, os ciclos de quimioterapia devem ocorrer com um intervalo de tempo, de 20 a 28 dias, para a recuperação dos tecidos afetados (IKEMORI et al., 2003). O tratamento quimioterápico pode ser curativo para alguns tumores, como alguns tipos de leucemias e linfomas. Em outros tumores, como no câncer de mama, intestino e de ovário, a quimioterapia pós-operatória adjuvante pode aumentar a curabilidade. Ainda, pode-se utilizar a quimioterapia com finalidade paliativa, buscando apenas uma transitória e discreta redução do tumor para minimizar os sintomas e prolongar a sobrevivência dos pacientes (WAITZBERG, 2006).

Os agentes quimioterápicos usados no tratamento do câncer, como droga única ou em associação, podem apresentar efeitos colaterais significativos, porque não agem apenas nas células tumorais. A ocorrência de alguns destes efeitos, tais como anorexia (perda de apetite), alteração de paladar, diarreia, náusea, vômito, mucosite, xerostomia, esofagite e constipação, constitui um fator de risco importante para a desnutrição e perda de peso, sintomas frequentemente comuns em pacientes com câncer (MCCALLUM E POLISENA, 2000). O Inquérito Brasileiro de Avaliação Nutricional (IBRANUTRI), realizado com 4000 pacientes internados pela rede do Sistema Único de Saúde (SUS), relatou que 66,4% dos pacientes com câncer estavam desnutridos, sendo 45,1% desnutridos moderadamente e 21,3% gravemente (WAITZBERG; CAIAFFA; CORREIA, 2001).

## **1.2 Paladar**

O gosto é uma sensação importante que serve para avaliar o teor nutritivo dos alimentos, contribuir para a ingestão oral e prevenir a ingestão de substâncias potencialmente tóxicas para o organismo. A sensação do gosto é construída pelo sabor (gosto), cheiro (olfato), textura e temperatura do alimento durante a mastigação e deglutição (SMITH e MARGOLSKEE, 2001).

A percepção do gosto pelos seres humanos pode ser categorizada em uma ou mais combinações das cinco qualidades de gosto, onde cada gosto está

associado a uma classe biológica de compostos. O gosto doce está associado com a presença de carboidratos simples nos alimentos, enquanto que o gosto salgado está associado à presença de sódio e outros íons. O gosto umami é gerado pela presença de aminoácidos e pequenos peptídeos, e o gosto azedo pela presença de ácidos. Já o gosto amargo surge do estímulo provocado por toxinas (BRESLIN e SPECTOR, 2008).

Costanzo (2007) explica que o gosto é percebido através da estimulação de botões gustativos na língua, no palato, na faringe e na laringe. Os botões gustativos são constituídos por três tipos celulares:

- Células de sustentação: células que não respondem aos estímulos gustatórios, sendo a sua função ainda desconhecida;
- Células basais: células tronco indiferenciadas que servem de precursoras das células receptoras gustatórias;
- Células receptoras gustatórias: células que revestem os botões gustativos e estendem microvilosidades para os poros gustatórios. Estas microvilosidades irão detectar os estímulos químicos e os transformar em sinais elétricos que serão transmitidos ao sistema nervoso central (SNC).

Na língua, principal receptor sensorial do paladar, os botões gustativos se aglomeram, formando as papilas gustatórias. Cada papila tem entre 50 a 100 células receptoras, que possuem uma vida útil de aproximadamente 10 dias, e são classificadas em três tipos principais, conforme a sua localização: circunvaladas (dispostas na base da língua); folhadas (localizadas nas bordas laterais da língua) ou fungiformes (dispersas pela superfície dorsal da língua) (COSTANZO, 2007, p. 94-95).

A detecção dos gostos básicos envolve diferenças na sensibilidade das áreas da língua, sendo que a maior sensibilidade do gosto está localizada na ponta e na parte posterior. Embora se saiba que todas as qualidades de gosto podem ser detectadas em qualquer área da língua, em algumas regiões são mais específicas (COMEAU; EPSTEIN; MIGAS, 2001). O gosto amargo, por exemplo, é melhor detectado na porção posterior, enquanto que o gosto azedo é detectado principalmente pelas papilas das bordas laterais. Os gostos doce e salgado são melhor detectados nos dois terços anteriores da língua, pelas papilas fungiformes (SCOTT e VERHAGEN, 2000).

O estímulo das células das papilas gustativas inicia quando uma substância química que contém o gosto interage com as microvilosidades, provocando a despolarização da membrana receptora gustatória. Essa despolarização produz potenciais de ação em nervos aferentes que inervam cada porção da língua (BRESLIN e SPECTOR, 2008). A despolarização acontece diferentemente para cada gosto, conforme explica Costanzo (2007, p. 95-96):

Para a sensação de **amargo**, as moléculas se ligam a receptores na membrana receptora gustatória e, mediadas por um mecanismo inositol 1,4,5-trifosfato ( $IP_3$ )/ $Ca^{2+}$ , provocam a liberação de neurotransmissor que ativa os nervos aferentes que inervam a região posterior da língua. Para a sensação de **doce**, as moléculas se ligam a uma classe diferente de receptores na membrana receptora gustatória e, mediadas pelo monofosfato cíclico de adenosina (AMPc), produzem o fechamento dos canais de  $K^+$  na membrana receptora gustatória, resultando em despolarização. Para a sensação de **azedo** (mediada pelo  $H^+$ ), o  $H^+$  entra no receptor gustativo através de canais específicos e produz o fechamento dos canais de  $K^+$  da membrana, resultando em despolarização. Para a sensação de **salgado** (mediada pelo  $Na^+$ ), o  $Na^+$  entra nos receptores gustatórios através do seu próprio canal, levando, diretamente, à despolarização.

A informação de gosto será transmitida para o sistema nervoso central através de diferentes vias nervosas: os dois terços anteriores da língua e o palato mole são inervados, respectivamente, pelo nervo corda do tímpano e pelo nervo petroso superficial maior (VII nervo craniano); o terço posterior da língua e a faringe pelo nervo glossofaríngeo (IX nervo craniano); e a epiglote pelo nervo vago (X nervo craniano) (BRESLIN e SPECTOR, 2008). Os três nervos entram no tronco encefálico, ascendem pelo trato solitário e terminam em neurônios de segunda ordem no núcleo solitário bulbar. Os neurônios de segunda ordem se projetam para o tálamo de onde partem os neurônios de terceira ordem que terminam no córtex (área do SNC responsável pelos sentidos químicos de gosto e olfato) (COSTANZO, 2007).

A percepção do gosto também está relacionada com o olfato, o sentido do cheiro. Odores provenientes da boca são transportados para os receptores olfativos através de um gradiente de pressão criado pela mastigação e deglutição de um

alimento. Atingindo estes receptores, o odor é transportado pelo nervo olfatório (I nervo craniano) para o córtex (COMEAU; EPSTEIN; MIGAS, 2001).

A intensidade do gosto dependerá da concentração da substância química que contém o gosto. Sendo assim, quanto maior for a concentração do composto químico, maior será a taxa de atividade de resposta dos neurônios em relação ao gosto (BRESLIN e SPECTOR, 2008). A codificação da qualidade do gosto no SNC ainda não é precisamente conhecida. No entanto, sabe-se que as fibras gustatórias não são específicas para uma qualidade de gosto. Embora cada fibra gustatória responda melhor a um determinado estímulo, ela também responde, em menor extensão, a outros estímulos (COMEAU; EPSTEIN; MIGAS, 2001).

Outra característica do paladar é a compensação, pois pode ocorrer a interação entre dois nervos cranianos que medeiam um gosto. Apesar dos dois nervos não estarem em contato um com o outro na periferia, quando projetados na área cerebral parecem inibir um ao outro. Se um dos nervos estiver danificado, a inibição provocada por este é cessada e a resposta do outro nervo estará intensificada, sendo que deste modo, o gosto perdido do nervo danificado será compensado (COMEAU; EPSTEIN; MIGAS, 2001).

Existe ainda a individualidade da percepção do gosto. A variação na percepção do gosto pode ser explicada por fatores ambientais e genéticos. A variação individual mais estudada é a percepção ao componente feniltiocarbamina (PTC), que está presente em alguns alimentos com gosto amargo (BRESLIN e SPECTOR, 2008). A sensibilidade ao PTC exhibe um padrão de herança mendeliano, sendo determinada por um gene dominante (T). Desta forma, as pessoas podem ser classificadas como sensíveis (Tt), supersensíveis (TT) ou insensíveis (tt). Para os indivíduos classificados como sensíveis (Tt ou TT), a concentração de PTC irá determinar a intensidade do gosto amargo (MORAIS et al., 2007). Além de variações genéticas, as alterações hormonais que ocorrem como, por exemplo, na gravidez e no período fértil das mulheres, também parecem influenciar na percepção tanto do gosto quanto do cheiro dos alimentos (COMEAU; EPSTEIN; MIGAS, 2001).

### 1.2.1 Alterações do paladar

A integridade do sistema quimiossensorial, formado pelo paladar e pelo olfato, é muito importante para a manutenção do estado nutricional dos indivíduos. Primeiramente, é através destas sensações que tem início a preparação do corpo para a digestão e absorção dos alimentos. É a partir destes estímulos que tem início a fase de resposta cefálica, com a liberação de saliva, das secreções gástricas, pancreáticas, e intestinais (GIDUCK; THREATTE; KARE, 1987). Além disso, diversos estudos têm mostrado que existe uma associação das sensações de paladar e olfato com os efeitos pós-prandiais. Essas associações permitem ao indivíduo escolher os alimentos, distinguir o que vai ou não ser ingerido e o tamanho da refeição, de acordo com os efeitos pós-prandiais esperados (WARWICK e SCHIFFMAN, 1991; SCHIFFMAN, 1997; SCOTT e VERHAGEN, 2000). Por fim, sabe-se que o sistema quimiossensorial também está relacionado com o aumento das sensações de saciedade e prazer, aceitação ou rejeição aos alimentos, e é o primeiro a desencadear a vontade de comer (SCOTT e VERHAGEN, 2000).

Distúrbios associados ao sentido do paladar não ameaçam a vida, mas podem afetar seriamente a saúde geral, o estado nutricional e a qualidade de vida dos afetados. Alterações sensoriais reduzem a capacidade de adquirir e apreciar alimentos, o que pode levar a uma ingestão de nutrientes e energia inadequados, perda de peso, e, algumas vezes, ao aumento do risco de morbidade e mortalidade (SCHIFFMAN, 2007).

As alterações do paladar são classificadas nas seguintes categorias (COMEAU; EPSTEIN; MIGAS, 2001):

- Disgeusia: percepção distorcida do gosto. Também pode ocorrer a detecção de gosto mesmo na ausência de um estímulo;
- Hipergeusia: sensibilidade aumentada ao paladar;
- Hipogeusia: sensibilidade diminuída ao paladar;
- Ageusia: perda total do paladar.

Indivíduos com hipogeusia requerem maiores quantidade de estímulo do que indivíduos com paladar normal (SCHIFFMAN, 2007). Para os indivíduos com disgeusia, alimentos ou bebidas que normalmente são agradáveis passam a ter um gosto desagradável ou inadequado como gosto metálico ou de ranço (SCHIFFMAN, 2009).

Alterações do paladar podem ocorrer durante toda a vida, entretanto a prevalência de disgeusia e hipogeusia aumenta significativamente em pessoas com idade superior a 65 anos (SCHIFFMAN, 2009). Esse aumento parece estar relacionado com o fato de que, com o aumento da idade, ocorre uma redução do número de papilas gustativas, além de um aumento no tempo de renovação das células gustativas, que passa a ser superior a 10 dias. Quando testes de paladar são aplicados na população idosa, percebe-se que estes, quando comparados a populações mais jovens, apresentam limiares mais elevados. Ou seja, idosos necessitam de maiores estímulos para reconhecer ou detectar os gostos básicos (SCHIFFMAN, 2007; PINGEL et al., 2010).

Além do envelhecimento muitas outras condições têm sido associadas com as alterações do paladar. Fármacos e condições clínicas têm sido apontados como as principais causas das alterações do paladar tanto em indivíduos jovens quanto nos idosos (SCHIFFMAN, 1997). As principais condições clínicas que podem afetar o paladar estão descritas na Tabela 1.

**Tabela 1 – Principais condições clínicas associadas com as alterações do paladar**

<b>Classe principal</b>	<b>Associações mais frequentes</b>
Congênita	Fenda palatina, Síndrome de Down, Síndrome de Turner,
Endócrina	Diabetes Mellitus, Síndrome de Cushing, hipotireoidismo
Neurológica	Doença de Alzheimer, traumatismo craniano, esclerose múltipla, Doença de Parkinson, dano no nervo corda do tímpano, epilepsia, Síndrome de Korsakoff, doenças do lobo temporal, tumores, meningiomas, acidente vascular cerebral
Infecção	Herpes, HIV, respiratória, hepatites, cirrose, hanseníase, nasal, infecção dos seios paranasais
Iatrogênica	Radioterapia, rinoplastia, amigdalectomia
Doença ocupacional	Exposição ao acrilato, amônia, benzeno, cádmio
Doença psiquiátrica	Hipocondria, depressão, esquizofrenia
Falência de órgãos	Falência renal, insuficiência hepática
Nutricional	Deficiência de vitaminas (B <sub>3</sub> , B <sub>12</sub> ), deficiência de zinco

---

Adaptado de Schiffman (1997) e Naik, Shetty e Maben, (2010)

Os fármacos podem afetar o paladar por vários mecanismos. O tipo mais comum de alteração de paladar induzida por fármacos é a disgeusia. Alguns fármacos, tais como acetazolamida, amilorida, lítio, tetraciclina entre outros, podem causar disfunção nas papilas gustativas, disfunção no canal de  $\text{Na}^+$ , ou alterações no sistema de segundo mensageiros do  $(\text{IP}_3)/\text{Ca}^{2+}$  e do AMPc, resultando, assim, em um gosto metálico na língua (ACKERMAN e KASBEKAR, 1997).

Os fármacos utilizados no tratamento de doenças como hipertensão, diabetes mellitus com proteinúria, insuficiência cardíaca congestiva e cardiopatia isquêmica também induzem disgeusia. Estes medicamentos, pertencentes à classe dos fármacos inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA), ou fármacos bloqueadores do canal de cálcio, distorcem o gosto doce e salgado para metálico e amargo por induzir deficiência de zinco e cobre. Estas alterações podem dificultar a aderência dos pacientes a uma dieta pobre em sódio ou pobre em sacarose, uma vez que a percepção do gosto salgado e do doce está distorcida, resultando em implicações nutricionais e piora do prognóstico clínico (NAIK; SHETTY; MABEN, 2010). Além destes medicamentos, outras classes de fármacos têm sido associadas com as alterações do paladar, tais como antibióticos, antidepressivos, antiepiléticos, antifúngicos, anti-histamínicos, descongestionantes, anti-inflamatórios, antipsicóticos, antivirais, broncodilatores, hipnóticos, anti-hiperlipidêmicos, relaxantes musculares entre outros (DOTY et al., 2003; SCHIFFMAN, 2009; NAIK; SHETTY; MABEN, 2010).

Um estudo realizado com 761 indivíduos saudáveis estimou que a hipogeusia afeta aproximadamente 5% da população, enquanto que a ageusia é um fenômeno mais raro, afetando um ou 2 indivíduos a cada 1000. O mesmo estudo verificou que mulheres são ligeiramente melhores na identificação dos gostos básicos do que os homens, e que o gosto doce e o ácido são, respectivamente, o gosto mais corretamente e o menos corretamente identificados (WELGE-LÜSSEN et al., 2011).

Apesar do olfato contribuir para a detecção dos gostos, um estudo realizado com 107 indivíduos que tinham este sentido prejudicado demonstrou que essa contribuição é pequena. A deficiência olfativa pode reduzir a função gustativa quando a longo prazo. Entretanto, essa redução é de moderada e subclínica

extensão e, assim, provavelmente, passa despercebida pelos indivíduos afetados (LANDIS et al., 2010).

A prevalência das alterações do paladar pode estar subestimada uma vez que a avaliação dessa disfunção torna-se difícil. Embora existam numerosas causas de disfunção de paladar ainda há casos em que a etiologia não pode ser identificada e, assim, são classificados como idiopáticas (COMEAU; EPSTEIN; MIGAS, 2001).

### **1.2.2 Alterações de paladar e câncer**

Alterações do paladar em pacientes com câncer podem ser decorrentes tanto da doença em si quanto do seu tratamento, quimioterapia e radioterapia. Além de relatos de redução da sensibilidade e intolerância a alguns gostos, pacientes relatam também sensações desagradáveis como gosto metálico e amargo. Estima-se que de 36% a 75% dos pacientes que estão submetidos a tratamento quimioterápico, sofrem alguma alteração de paladar (BERTERETCHE et al., 2004).

Alguns autores tem sugerido que os fármacos quimioterápicos podem interferir diretamente nas células gustativas, pois são células de crescimento rápido (COMEAU; EPSTEIN; MIGAS, 2001; BERTERETCHE et al., 2004). Os agentes quimioterápicos mais associados com as alterações do paladar incluem a carboplatina, cisplatina, ciclofosfamida, doxorubicina, 5 – fluorouracil, metotrexato, levamisole e vincristina (WICKHAM et al., 1999; NAIK; SHETTY; MABEN, 2010). Destes, a cisplatina e a doxorubicina são os mais frequentemente associados com alterações do paladar grave (WICKHAM et al., 1999). Entretanto, ainda não está bem esclarecido, na literatura, o mecanismo pelo qual estes fármacos provocam as alterações. Um dos mecanismos que pode ocorrer é a passagem de drogas pela saliva, fazendo com que elas sejam absorvidas pelas células gustativas ou olfativas e, conseqüentemente, provadas e cheiradas. Outro mecanismo é a difusão das drogas do sangue para os receptores gustativos (BARTOSHUK, 1990).

É grande a variedade de alterações relatada pelos pacientes. Entre elas, podemos citar o gosto metálico, de papelão, ou então o gosto muito salgado, doce, amargo ou azedo. Em um estudo realizado com 284 pacientes adultos com câncer, em tratamento quimioterápico, observou-se que 68% relataram alguma alteração de

paladar, sendo que as mais frequentes foram a acuidade dos gostos e a presença de gosto metálico (WICKHAM et al., 1999).

Como consequência das alterações, os pacientes desenvolvem aversões alimentares, anorexia, redução da ingestão, perda de peso e comprometimento do tratamento. As aversões alimentares são resultantes da associação de mal estar visceral (náuseas) com as sensações de gosto simultâneas ao consumo dos alimentos (BERNSTEIN, 1978). De acordo com Bernstein (1978) as aversões desenvolvidas podem ocorrer tanto com os alimentos consumidos no período da realização da quimioterapia como, também, com os alimentos consumidos anteriormente. Dados de um estudo mais recente, realizado com 90 pacientes, sugerem que 57% dos pacientes desenvolvem aversões alimentares. Destes, 44% evita alimentos a base de carne (frango, gado e peixe), enquanto que 37% são intolerante ao café, macarrão, pão e legumes. Apenas 19% rejeitam alimentos doces. O mesmo estudo encontrou correlações das aversões alimentares com outros sintomas como anorexia, saciedade precoce e alterações do paladar (YAVUZSEN et al., 2009).

A anorexia é um diagnóstico comum entre pacientes com câncer. Aproximadamente 15% a 40% dos pacientes têm anorexia no momento do diagnóstico do câncer e 80% na fase avançada da doença (NELSON, 2001). A causa deste sintoma ainda não está determinada e possíveis etiologias estão sendo investigadas, como as alterações no metabolismo de carboidratos, proteínas e lipídios e alterações no metabolismo basal (NELSON; WALSH; SHEEHAN, 1994). Mucosites, disfagia e hipossalivação são outros fatores presentes nestes pacientes, que podem estar também interferindo no apetite e, conseqüentemente, na redução da ingestão de energia (EPSTEIN et al., 2002).

A redução da ingestão de energia está significativamente associada a alterações do sistema quimiossensorial. Com o objetivo de descrever anormalidades da gustação e do olfato, e as relações com a ingestão de energia, estado nutricional e qualidade de vida de pacientes com câncer, Hutton, Baracos e Wismer (2007) observaram que pacientes que avaliaram a função gustativa como anormal ou grave, ingeriam menos calorias do que aqueles que classificaram a função como insignificante, leve ou moderada. A diferença calórica observada foi de aproximadamente 16,4 Kcal/Kg /dia entre os pacientes. Além disso, pacientes com alterações mais graves de paladar apresentavam uma gravidade maior de sintomas

como náuseas, perda de apetite e saciedade precoce. Quando somados, ou isolados, estes sintomas podem resultar em perda de peso. Deste modo, a quimioterapia, pelos seus efeitos colaterais, pode ser potencialmente prejudicial ao estado nutricional (HUTTON; BARACOS; WISMER, 2007).

Tratando de crianças ou adolescentes com câncer o comprometimento do estado nutricional pode ser ainda mais grave. O câncer, por si só, já faz com que as necessidades energéticas e nutricionais estejam aumentadas. No caso destes pacientes, a fase de desenvolvimento e crescimento, correspondendo à faixa etária, faz com que as exigências sejam ainda maiores (HAN-MARKEY, 2000).

No câncer infantil a desnutrição tem uma relação direta com o prognóstico da doença e com as taxas de sobrevivência, especialmente em crianças com tumores sólidos e ou que desenvolvem metástases. As taxas de sobrevivência tornam-se inferiores para as crianças com diagnóstico de neuroblastoma estágio IV, leucemia linfoblástica aguda e leucemia mielóide aguda, quando associado a uma perda de peso desfavorável (BAUER; JÜRGENS; FRÜHWALD, 2011). Além disso, pode haver o comprometimento do tratamento quimioterápico, uma vez que a desnutrição, por si só, afeta os resultados obtidos pelo tratamento, por reduzir a tolerância aos quimioterápicos (MAUER et al., 1990).

A qualidade de vida destes pacientes também pode estar comprometida pelo impacto causado nas atividades habituais associadas à alimentação (REHWALDT et al., 2009). Estudos têm demonstrado que, durante a quimioterapia, as atividades sociais ficam limitadas. Realizar as refeições em restaurantes, na companhia de amigos ou de familiares e, até mesmo, fazer compras no supermercado, são atividades afetadas pela redução de apetite e pelas aversões alimentares (WICKHAM et al., 1999; BERNHARDSON; TISHELMAN; RUTQVIST, 2007; REHWALDT et al., 2009).

A população infantil portadora de câncer pode ser a mais susceptível aos efeitos das alterações do paladar. Estudos de associação têm demonstrado que pacientes oncológicos apresentam alterações significativas do limiar da detecção dos gostos, quando comparados com pacientes sem câncer (BERTERETCHE et al., 2004; RAVASCO, 2005; ELMAN; SOARES; SILVA, 2010; SÁNCHEZ-LARA et al., 2010). Sendo assim, a consciência de potenciais deficiências sensoriais, em pacientes criticamente doentes, por médicos e outros profissionais da saúde é

crucial para a tomada de condutas sobre os tratamentos que aperfeiçoam os cuidados médicos e nutricionais (SCHIFFMAN, 2007).

### **1.2.3 Testes para aferição das alterações do paladar**

A sensibilidade e a intensidade do gosto são componentes mensuráveis da função gustativa. Estes componentes referem-se à concentração de moléculas químicas, referentes a um dos cinco gostos básicos, em que o indivíduo é capaz de afirmar que uma solução formada por água mais soluto é diferente de uma solução formada apenas de água. A percepção da diferença confere ao indivíduo um limiar de detecção para o gosto provado. A partir do momento em que o indivíduo é capaz de identificar se o gosto é doce, salgado, amargo ou ácido, é conferido a ele a identificação/reconhecimento do limiar. Indivíduos com detecção de limiares baixos são descritos como mais sensíveis ao gosto testado. Já os indivíduos com limiares mais altos, são descritos como menos sensíveis, ou mais insensíveis, e assim requerem uma concentração maior de moléculas químicas para a percepção do gosto testado (BOLTONG e KEAST, 2011).

Testes quantitativos (detecção de limiar) e qualitativos (reconhecimento do limiar) podem ser aplicados para avaliar a função gustativa dos indivíduos. Entre os testes utilizados, os mais conhecidos são os testes realizados com eletrogustometria, os testes baseados em estímulos químicos e os questionários (PINGEL et al., 2010).

A eletrogustometria é baseada na aplicação de uma fraca corrente elétrica (estimulação) que gera um gosto azedo ou metálico quando aplicado sobre as papilas gustativas. É um método com controle quantitativo da intensidade, e assim, permite estimar o funcionamento do paladar através da aplicação de correntes elétricas com intensidades diferentes. É de fácil realização e em curto período de tempo. Entretanto, não é eficiente para o diagnóstico de alterações do paladar e para o acompanhamento da progressão das alterações (TOMITA e IKEDA, 2002; KLIMACKA-NAWROT e SUCHECKA, 2008).

Os testes baseados em estímulos químicos geralmente utilizam filtros de papel, como as tiras gustativas, e líquidos, como soluções. O teste das tiras gustativas consiste em posicionar tiras de papel filtro, impregnadas com um dos

quatro diferentes gostos básicos, sobre a língua do indivíduo. No total são oferecidas 18 tiras para cada indivíduo (quatro concentrações diferentes de cada gosto e duas tiras que não contém gosto) em sequência aleatória. O indivíduo deve identificar a tira de acordo com os gostos. A cada identificação correta soma-se um ponto. O máximo de pontos somados é dezesseis, pois as duas fitas sem gosto não somam pontos. Resultados inferiores a oito pontos são considerados hipogeusia. Além de ser um teste de fácil e rápida aplicação, pode ser aplicado em áreas específicas da língua o que possibilita a avaliação, isolada, de cada lado da língua (MUELLER et al., 2003).

Testes que despertam o estímulo químico utilizando soluções líquidas são baseados na diferença de percepção de um gosto testado (doce, salgado, azedo, amargo ou umami), quando oferecidos simultaneamente a uma solução sem gosto (água). Gudziol e Hummel (2007) estabeleceram valores normais para a função gustativa de 230 indivíduos hígidos utilizando uma série de três gotas que foram pingadas, em ordem pseudo-aleatória, na língua dos participantes. Uma das três gotas continha o gosto testado e as outras duas eram água.

Outros pesquisadores utilizam também o teste *threshold*. Soluções de 10 mL a 30 mL do gosto testado e 10 mL a 30 mL de água são apresentadas aos pares e em ordem crescente de concentração aos indivíduos. Após provar, o indivíduo informa se detectou algum estímulo, se as duas soluções são iguais (mesmo gosto) ou diferentes. Se iguais, o teste segue com a prova das próximas concentrações. Se diferentes, o participante aponta para solução em que detectou o estímulo. A concentração da detecção do estímulo irá conferir um limiar de detecção para o gosto testado (SKOLIN et al., 2006; ELMAN e SILVA, 2007; ELMAN; SOARES; SILVA, 2010; SÁNCHEZ-LARA et al., 2010). Os indivíduos podem informar também a qualidade do gosto sentido. Sendo assim, testes que utilizam líquidos podem ser utilizados tanto para detecção de limiar quanto para reconhecimento do limiar. As concentrações de solutos utilizados (sacarose, cloreto de sódio, ácido cítrico, e cafeína) (ELMAN e SILVA, 2007) variam de acordo com os estudos, mas a maioria utiliza cinco diluições ao passo de 50% (GUDZIOL e HUMMEL, 2007).

Os questionários avaliam a percepção subjetiva da alteração de paladar percebida e o seu impacto na vida do indivíduo. As questões geralmente abordam aspectos de gosto, textura e odor. Sendo assim, os questionários não podem ser considerados medidas diretas da função gustativa. Por fornecer informações sobre

experiências vividas, torna-se difícil a separação da percepção do sentido do paladar de outras influências que compõem esta experiência. O aroma e o fato de gostar ou desgostar de um alimento podem induzir respostas positivas ou negativas sobre os aspectos analisados (BOLTONG e KEAST, 2011).

Para a investigação da etiologia das alterações do paladar deve-se realizar uma anamnese. Entre os questionamentos, o uso de medicamentos, lesões ou alterações orais, danos no SNC ou periférico, e a presença de alguma enfermidade, devem estar presentes. Além destes, problemas atuais ou passados referentes à salivação, mastigação, deglutição, bruxismo, halitose, terapia com radiação e uso de tabaco também devem ser investigados (FÉLIX, 2010).

#### **1.2.4 Manejamento nutricional das alterações do paladar**

A manutenção do estado nutricional adequado de pacientes com câncer é uma parte importante do tratamento. A equipe oncológica deve estar ciente dos fatores psicológicos e fisiológicos que interferem na alimentação. Intervenções nutricionais podem amenizar os efeitos causados pelas alterações do paladar no consumo e aceitação dos alimentos, e assim limitar o impacto destas alterações sobre o bem estar do paciente (RAVASCO, 2005).

Um estudo realizado com 37 pacientes que utilizou sugestões previamente descritas por Wickham et al., (1999), para reduzir ou melhorar as alterações do paladar, encontrou diferentes relações entre os tipos de alterações do paladar e as estratégias utilizadas. Os achados mais relevantes demonstraram que os pacientes que relataram gosto metálico comeram mais alimentos frios, enquanto que os pacientes com relato de gosto amargo evitaram comer carnes e realizaram pequenas refeições em curtos intervalos de tempo. Compreensivelmente, a adição de menos sal foi mais útil para aqueles que relatavam ser incomodados por um gosto salgado. Outras estratégias avaliadas, tais como comer alimentos brandos ou suaves, escovar os dentes antes das refeições, utilizar talheres de plástico ou tomar água junto as refeições, não apresentaram efeitos benéficos para esses pacientes (REHWALDT et al., 2009).

Cabe ressaltar, no entanto, que algumas estratégias podem não ser úteis a todos os pacientes. Os diferentes agentes quimioterápicos são mais ou menos

propensos em resultar em alterações do paladar ou tipos específicos de mudanças (RHODES et al., 1994). Portanto, existe uma variabilidade entre os pacientes de uma estratégia funcionar para um, e para outro não. Deste modo, faz-se necessário a incorporação de estratégias ou sugestões variadas para a orientação dos pacientes pré-quimioterapia, com o intuito de amenizar as alterações do paladar.

## 2 JUSTIFICATIVA

A desnutrição e a perda de peso são sintomas comuns em pacientes com câncer, com impacto importante no sucesso do tratamento. O comprometimento do estado nutricional do paciente em tratamento quimioterápico está associado com uma diminuição na qualidade de vida, com o aumento das reações adversas ao tratamento e com a redução da resposta ao tratamento.

As alterações do paladar contribuem de forma significativa para a perda de peso e desnutrição, uma vez que o paciente tende a desenvolver aversões alimentares e, conseqüentemente, restrições de consumo. Estes efeitos são especialmente importantes em pacientes pediátricos, visto que as crianças, na maior parte do tempo, baseiam a escolha e aceitação dos alimentos mais pelas propriedades sensoriais destes, e menos pelos benefícios dos nutrientes para a saúde.

Espera-se que uma melhor compreensão da relação entre quimioterapia e as possíveis alterações do paladar possa contribuir para a orientação e desenvolvimento de estratégias preventivas e interventivas para uma melhor aceitação alimentar, levando, conseqüentemente, a uma melhora na qualidade de vida dos pacientes.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo geral**

Avaliar as alterações de paladar em pacientes pediátricos sob tratamento antineoplásico quimioterápico.

#### **3.2 Objetivos específicos**

- Identificar os limiares de detecção para os gostos básicos doce, e salgado em crianças com câncer (casos), em tratamento quimioterápico, e em crianças híginas (controles).
- Comparar a sensibilidade gustativa de crianças com câncer com crianças híginas.
- Comparar a sensibilidade gustativa entre os gêneros.

## **4 MATERIAIS E MÉTODOS**

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) em junho de 2011 (Anexo 1), através do projeto submetido com número 110208. Um termo de consentimento livre e esclarecido foi assinado pelos responsáveis de todos os participantes do estudo (Anexos 2 e 3). Este trabalho não está vinculado a nenhum grupo de pesquisa e não recebeu auxílio financeiro.

### **4.1 Delineamento do estudo e seleção da amostra**

Este trabalho representa um estudo de caso-controle, de delineamento transversal, cuja amostra foi composta por 48 indivíduos coletados entre julho e outubro de 2011. O grupo caso foi composto por 24 pacientes com câncer (tumores sólidos e doenças hematológicas), de seis a 17 anos de idade, que estavam recebendo tratamento quimioterápico no ambulatório de quimioterapia ou na internação do Serviço de Oncologia Pediátrica (SOP) do HCPA. O grupo controle, pareados por idade com o grupo caso, foi composto por 24 crianças e/ou adolescentes, provenientes de uma escola pública de Porto Alegre vinculada à instituição pesquisadora.

Na formação do grupo caso foram excluídos indivíduos que apresentaram fatores que poderiam afetar o sistema quimiossensorial, tais como: doenças neurológicas, congestão nasal, refluxo gastroesofágico, câncer gastrointestinal, febre, mucosites e herpes. Também foram excluídos do estudo os pacientes que estavam realizando a infusão de quimioterápicos pela primeira vez, os que estavam em tratamento radioterápico e aqueles que passaram pelo procedimento de transplante de TCPH.

Na formação do grupo controle foram excluídos os participantes que apresentaram possíveis fatores de confusão do sistema quimiossensorial, tais como: complicação nasal, doença respiratória aguda, refluxo gastroesofágico, febre, gripe, resfriado, mucosites e herpes. Indivíduos que faziam uso contínuo de algum fármaco também foram excluídos do estudo.

Dados demográficos (gênero e idade) foram obtidos de todos os participantes do estudo (casos e controles). No grupo caso também foram coletadas informações referentes à doença, tais como: tipo de tumor, data do diagnóstico, data da última infusão quimioterápica, fármacos quimioterápicos utilizados e fármacos de uso contínuo.

## 4.2 Avaliação das alterações do paladar

A alteração de paladar em casos e controles foi investigada através da aplicação do teste limiar de detecção/ reconhecimento (*threshold detection/ recognition*) para os gostos doce e salgado. Embora esse teste possibilite a identificação tanto do limiar de detecção quanto do limiar de reconhecimento do gosto testado, no presente estudo, apenas o limiar de detecção foi analisado.

### 4.2.1 Preparação das soluções

As soluções dos gostos doce e salgado foram avaliadas em cinco concentrações diferentes (Tabela 2). As soluções foram preparadas com água mineral e os solutos utilizados foram sacarose (açúcar), para as soluções do gosto doce, e NaCl (sal de cozinha), para as soluções do gosto salgado. Os valores das concentrações dos solutos, em gramas por litro (g/L), foram determinados de acordo com as condições descritas em Elman e Silva, 2007.

**Tabela 2 – Concentração em g/L dos solutos sacarose e NaCl nas diferentes soluções**

Solute (g/L)	Solução				
	1 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>	3 <sup>a</sup>	4 <sup>a</sup>	5 <sup>a</sup>
Sacarose	0,5	1,0	2,0	4,0	8,0
NaCl	0,09	0,18	0,37	0,75	1,5

Os solutos foram pesados em uma balança de precisão e as diferentes soluções preparadas em recipientes do tipo Becker a partir da diluição da amostra mais concentrada, sob agitação manual. As soluções foram preparadas na copa sul do 9º andar do HCPA, antes de cada coleta e armazenadas em garrafas de 500 mililitros (mL) identificadas de acordo com a concentração, devidamente higienizadas e descartadas posteriormente a coleta. Copos transparentes de 50 mL foram utilizados para oferecer 30 mL de cada solução e 30 mL de água mineral aos participantes.

#### **4.2.2 Aplicação do teste**

Para ambos os grupos, pacientes e controles, o teste foi realizado individualmente. O teste iniciava com a orientação para enxaguar a boca com água. Posteriormente, era oferecido ao participante o primeiro par (copo com água e copo com solução) da concentração mais diluída do gosto doce. Após a prova, o pesquisador perguntava ao participante se as amostras eram iguais. Em caso de resposta afirmativa (não detecção da diferença) as próximas soluções eram oferecidas, em ordem crescente de concentração, até o momento de negação do participante em relação à pergunta inicial (detecção do limiar) ou até esgotarem as concentrações a serem testadas. Quando detectada a diferença, o participante apontava o copo que continha o gosto diferente e o teste do gosto doce era encerrado. Nesse momento, era novamente solicitado o enxague da boca e o teste para o gosto salgado era iniciado seguindo o mesmo procedimento realizado para o gosto doce.

Com o intuito de facilitar a identificação do copo que continha o gosto, foram utilizadas tiras adesivas coloridas. Para o teste do gosto doce foram utilizadas as cores azul (copo com água) e amarela (copo com soluto). No teste do gosto salgado os copos foram identificados com as cores vermelha (água) e verde (soluto).

### **4.3 Análise estatística**

A análise estatística foi realizada no *Statistical Package for Social Science* (SPSS) versão 18.0, sendo adotado o nível de significância de 5%. As variáveis do estudo são apresentadas como média e desvio padrão, e mediana com intervalo de confiança de 95%. Para verificação de existência de diferença entre os grupos foram realizados os testes não-paramétricos de Mann-Whitney, Kruskal-Wallis e correlação de Spearman. Qui-quadrado e teste exato de Fisher foram utilizados na análise de dados qualitativos.

## 5 RESULTADOS

### 5.1 Caracterização da amostra

A amostra foi composta por 48 indivíduos. Destes 67% (n=32) eram do gênero masculino. A média de idade da amostra foi de  $12,3 \pm 3,4$  anos. Desses, 24 eram crianças/adolescentes de seis a 17 anos com câncer em tratamento quimioterápico (casos). O grupo controle foi composto por 24 crianças/adolescentes hígidos com idade entre seis e 17 anos. As características da amostra encontram-se na tabela 3.

**Tabela 3 – Características clínicas da amostra**

	<b>Casos</b>	<b>Controles</b>
Homens (%)	66,7	66,7
Idade <sup>a</sup> (anos)	$12,3 \pm 3,4$	$12,4 \pm 3,4$
Tipo de câncer <sup>b</sup> (%):		-
Leucemias	41,6	
Tumores ósseos malignos	29,2	
Linfomas	12,5	
Tumores do SNC	12,5	
Tumores Renais	4,2	
Tempo de diagnóstico <sup>c</sup> (meses)	7,5 (5,8-24,5)	-

<sup>a</sup> Média  $\pm$  desvio padrão.

<sup>b</sup> Classificação de acordo com INCA (2008).

<sup>c</sup> Mediana e intervalo de confiança 95%.

Todos os 24 casos estavam recebendo tratamento quimioterápico sem radioterapia associada. As leucemias foram as neoplasias mais frequentes nessa amostra (41,6%). A prevalência de leucemias em meninos foi de 33,3% e em

meninas de 8,3%. A tabela 4 ilustra os tipos de neoplasias mais frequentes de acordo com o gênero.

**Tabela 4 – Tipos de câncer e a prevalência no gênero masculino e feminino**

Tipo de câncer	Masculino		Feminino	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Leucemias	8	33,3	2	8,3
Tumores ósseos malignos	4	16,7	3	12,5
Linfomas	3	12,5	-	-
Tumores do SNC	1	4,2	2	8,3
Tumores Renais	-	-	1	4,2

## 5.2 Limiares de detecção entre os grupos

A distribuição dos limiares de detecção para os gostos doce e salgado, separado por grupo, está descrita na tabela 5. Pode-se observar que 43,4% dos casos detectaram o limiar para o gosto doce até a terceira solução oferecida, enquanto que, para os controles, esse percentual foi de 62,5%. Entretanto, não foi encontrada diferença significativa para o limiar de detecção desse gosto entre os grupos ( $P = 0,218$ ).

De qualquer forma, as crianças com câncer em tratamento quimioterápico foram menos sensíveis ao gosto salgado do que as controles ( $P < 0,001$ ). De acordo com os resultados, oitenta e três por cento das crianças do grupo controle detectaram esse gosto até a concentração 2, enquanto que apenas 45,8% das crianças com câncer detectaram o gosto até essa concentração. Dessa forma, as crianças com câncer em tratamento quimioterápico são menos sensíveis a percepção do gosto salgado, sendo assim necessitam de quantidades maiores de NaCl para detecção deste gosto.

Não foram observadas diferenças significativas, de acordo com o gênero, para ambos os gostos (tabela 6).

**Tabela 5 – Limiares de detecção para o gosto doce e salgado para o grupo caso e para o grupo controle**

	Casos		Controles		<i>P</i>
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
<b>Sacarose (g/L) <sup>a</sup></b>					
0,5	5	21,7	5	20,8	
1	1	4,3	5	20,8	
2	4	17,4	5	20,8	
4	5	21,7	5	20,8	
8	8	34,9	4	16,8	
Mediana (IC 95%)	4,0 (2,8-5,5)		2,0 (1,8-4,0)		0,218
Média ± DP	3,9 ± 3,2		2,9 ± 2,6		
<b>NaCl (g/L)</b>					
0,09	3	12,5	15	62,5	
0,18	8	33,3	5	20,8	
0,37	7	29,2	3	12,5	
0,75	5	20,8	1	4,2	
1,5	1	4,2	-	-	
Mediana (IC 95%)	0,36 (0,23-0,51)		0,09 (0,10-0,23)		<0,001
Média ± DP	0,39 (0,32)		0,17 (0,15)		

<sup>a</sup> Um participante não sentiu o gosto em nenhuma concentração (n=23).

**Tabela 6 – Limiar de detecção entre os gêneros para o gosto doce e salgado**

	Masculino	Feminino	<i>P</i>
<b>Sacarose (g/L)</b>			
Mediana (IC 99%)	2,0 (2,3-4,4)	3,0 (2,1-5,5)	0,899
Média ± DP	3,3 ± 2,8	3,9 ± 3,2	
<b>NaCl (g/L)</b>			
Mediana (IC 99%)	0,18 (0,19-0,41)	0,18 (0,11-0,29)	0,332
Média ± DP	0,30 ± 0,30	0,20 ± 0,16	

### 5.3 Limiares de detecção no grupo de casos

O tempo de diagnóstico (em meses) não apresentou correlação com os limiares de detecção para os gostos doce ( $r = -0,168$ ,  $P = 0,443$ ) e salgado ( $r = 0,170$ ,  $P = 0,426$ ). Também não foram encontradas correlações significativas entre o número de dias após a última infusão de quimioterápicos e os limiares de detecção para ambos os gostos (doce:  $r = -0,145$ ;  $P = 0,509$ ; salgado:  $r = 0,345$ ;  $P = 0,099$ ).

Mais da metade (58,3%) dos pacientes haviam recebido apenas um tipo de quimioterápico. Os demais pacientes receberam uma combinação de dois (20,9%) e de três ou mais (20,8) tipos de quimioterápicos. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas da infusão isolada de um quimioterápico ou a combinação de dois ou mais nos limiares de detecção para os gostos doce e salgado (tabela 7).

**Tabela 7 – Limiares de acordo com o número de quimioterápicos diferentes infundidos**

NQI	n (%)	Sacarose g/L		NaCl g/L	
		Mediana (IC 99%)	Média $\pm$ DP	Mediana (IC 99%)	Média $\pm$ DP
01	14 (58,3)	4,0 (1,9-6,2)	4,1 $\pm$ 3,4	0,2 (0,1-0,6)	0,4 $\pm$ 0,4
02	5 (20,9)	4,0 (1,0-8,6)	4,8 $\pm$ 3,3	0,4 (0,2-0,8)	0,5 $\pm$ 0,2
03+	3 (20,8)	4,0 (0,2-7,2)	3,7 $\pm$ 2,8	0,2 (0,1-0,4)	0,3 $\pm$ 0,1
	<b>P</b>		0,785		0,417

NQI: número de quimioterápicos infundidos

Dezesseis quimioterápicos diferentes foram administrados nos 24 pacientes. As drogas foram agrupadas segundo a classificação de Fuchs, Wannmacher e Ferreira (2006) e são apresentados na tabela 8. Os limiares de detecção para os gostos doce e salgado foram comparados nas classes que apresentaram cinco ou mais pacientes. Cada classe foi dicotomizada em “sim” e “não” para o uso de algum dos agentes. Os resultados são apresentados na tabela 9. Pacientes que não receberam infusão de antimetabólitos parecem ser mais sensíveis ao gosto salgado

do que os que receberam ( $P = 0,003$ ). O mesmo não foi observado para o gosto doce.

**Tabela 8 – Classificação dos quimioterápicos e número de pacientes em cada classe**

<b>Classificação*</b>	<b>Quimioterápicos</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Agentes Alquilantes	Ciclofosfamida	5	20,8
	Ifosfamida		
	Dacarbazina		
Compostos de Platina	Cisplatina	1	4,2
	Antimetabólitos	13	54,2
Metotrexato			
Citarabina			
Inibidores da Topoisomerase	Mercaptopurina	3	12,5
	Etoposido		
Agentes Intercaladores	Teniposido	5	20,8
	Doxorrubicina		
Agentes Antimicrotúbulos	Vincristina	9	37,5
	Vinblastina		
Bleomicina	Bleomicina	1	4,2
Asparaginase	L-asparaginase	2	8,3
Outros	Interferon	3	12,5
	Dexametasona		

\* (FUCHS; WANNMACHER; FERREIRA, 2006)

**Tabela 9 – Limiares de detecção para o gosto doce e salgado de acordo a administração de um ou mais quimioterápicos agrupados pela classificação**

		Sacarose g/L			NaCl g/L		
		Média ( $\pm$ DP)	Mediana (IC 99%)	<i>P</i>	Média ( $\pm$ DP)	Mediana (IC 99%)	<i>P</i>
Agentes Alquilantes	Sim	3,7 (2,8)	4 (0,2 - 7,2)	1,000	0,3 (0,9)	0,2 (0,1 - 0,4)	0,489
	Não	4,0 (3,3)	4 (2,5 - 5,7)		0,4 (0,4)	0,4 (0,3 - 0,6)	
Antimetabólitos	Sim	4,9 (3,2)	4 (3,1 - 6,9)	0,134	0,5 (0,4)	0,4 (0,3 - 0,8)	0,003
	Não	2,8 (2,9)	2 (0,9 - 4,8)		0,2 (0,1)	0,2 (0,1 - 0,3)	
Antimicrotúbulos	Sim	3,7 (3,5)	4 (1,0 - 6,4)	0,558	0,3 (0,2)	0,4 (0,2 - 0,5)	1,000
	Não	4,1 (3,0)	4 (2,5 - 5,8)		0,4 (0,4)	0,2 (0,2 - 0,6)	
Intercaladores	Sim	4,9 (3,1)	4 (0,9 - 8,8)	0,489	0,3 (0,9)	0,4 (0,2 - 0,4)	0,891
	Não	3,7 (3,2)	2 (2,2 - 5,3)		0,4 (0,4)	0,4 (0,2 - 0,6)	

O uso contínuo via oral de outros fármacos também foi avaliado. Dos 24 pacientes, apenas três (12,5%) não faziam uso de outros fármacos, dez pacientes (41,7%) faziam uso de um fármaco e o restante (45,8%) fazia uso contínuo de dois ou mais fármacos. Os fármacos utilizados foram agrupados em antibacterianos, analgésicos opióides, inibidores da bomba de prótons, antieméticos, antagonistas H<sub>2</sub>, antidepressivos, hormônios, corticóides, antimicrobianos e fatores de crescimento (FUCHS; WANNMACHER; FERREIRA, 2006).

O antibacteriano Bactrim® (Sulfametoxazol + trimetoprima) foi o fármaco mais utilizado, sendo que 58,3% dos pacientes faziam uso deste. A segunda classe de fármacos mais utilizada foi a de antieméticos (utilizado por 29,2% dos pacientes). A sensibilidade ao gosto salgado foi significativamente reduzida para os pacientes que estavam usando Bactrim® ( $P = 0,042$ , tabela 10), o mesmo não foi observado para o gosto doce. O uso de antieméticos não influenciou a percepção de ambos os gostos.

Tabela 10 – Limiares de detecção para os gostos doce e salgado de acordo com a classe de fármacos de uso contínuo

Fármaco		Sacarose (g/L)			NaCl (g/L)		
		Média ( $\pm$ DP)	Mediana (IC 99%)	<i>P</i>	Média ( $\pm$ DP)	Mediana (IC 99%)	<i>P</i>
Antibacteriano	Sim	4,0 (3,3)	4,0 (2,1 - 5,9)	0,977	0,5 (0,5)	0,4 (0,3 - 0,7)	0,042
	Não	3,9 (3,1)	3,0 (1,7 - 6,1)		0,2 (0,2)	0,2 (0,1 - 0,4)	
Antieméticos	Sim	3,9 (3,2)	4,0 (0,9 - 6,8)	0,951	0,4 (0,3)	0,2 (0,1 - 0,6)	1,000
	Não	4,0 (3,3)	4,0 (2,5 - 5,7)		0,4 (0,4)	0,4 (0,2 - 0,6)	

## 6 DISCUSSÃO

O presente trabalho apresentou um panorama sobre as respostas sensoriais de duas populações, uma de crianças e adolescentes com câncer em tratamento quimioterápico e outra de crianças e adolescentes hígidos, em relação aos limiares de detecção dos gostos doce e salgado. Os resultados encontrados demonstraram que o tratamento quimioterápico interfere na percepção do gosto salgado, quando comparado com população semelhante que não está submetida a este tratamento. Os limiares de detecção para o gosto doce não foram diferentes entre os grupos. Entre os quimioterápicos, os da classe antimetabólitos parece ser os que mais interferem na percepção do gosto salgado. Além disso, os pacientes que utilizavam de forma contínua o fármaco Bactrim® (sulfametoxazol + trimetoprima) apresentaram limiares de detecção para o gosto salgado aumentados.

As leucemias foram as neoplasias mais freqüentes na população estudada. Nossa amostra reflete a mesma incidência estimada pelo INCA em 2008, uma vez que as leucemias são as neoplasias de maior ocorrência (INCA, 2008; CARMARGO et al., 2010), ficando entre 25% a 35% de todas as neoplasias malignas. Na maioria dos países, as crianças menores de cinco anos são as mais acometidas por este tipo de neoplasia (PARKIN et al., 1988; REIS; SANTOS; THULER, 2007; CARMARGO et al., 2010). Diferentemente do nosso estudo em que os tumores do SNC foram o terceiro tipo de tumor mais frequente na amostra estudada, Carmago et al., (2010) relataram que este tipo de tumor é o mais prevalente na cidade de Porto Alegre. Essa divergência de prevalência encontrada pode ser explicada pela amostra ser constituída por apenas 24 pacientes e todos são provenientes da mesma instituição de Porto Alegre. Pode-se observar que a maioria das crianças são do gênero masculino. Essa maior prevalência do gênero masculino na população infantil com câncer também foi observada em outros estudos recentes (REIS; SANTOS; THULER, 2007; INCA, 2008). Não foram coletados dados em relação à fase do tratamento e a gravidade da doença, impossibilitando ampliar a caracterização deste grupo e a realização de associações entre essas variáveis e as alterações do paladar.

Estudos realizados com pacientes oncológicos submetidos ao tratamento quimioterápico têm sugerido que a capacidade de detecção dos quatro gostos

básicos, doce, salgado, amargo e ácido, pode estar prejudicada. Além da redução da percepção, a capacidade de identificação e disseminação dos gostos também pode sofrer alterações. Já na década de 70, Dewys e Walters (1975) relataram que mais de 50% dos pacientes têm a função gustativa prejudicada em algum momento da doença e do tratamento. Além disso, perceberam que a probabilidade do paciente desenvolver anormalidades do paladar aumenta com a progressão da doença, mas não com o tipo histológico da neoplasia (DEWYS e WALTERS, 1975). Considerando os achados de Dewys e Walters (1975), que demonstraram não haver associação das alterações do paladar com o tipo de neoplasia, e pelo nosso tamanho amostral reduzido deste estudo, optamos por não realizar associações do tipo de tumor com os limiares de detecção.

O estudo desenvolvido por Bernhardson, Tishelman e Rutqvist (2007), baseado em entrevistas com pacientes em tratamento quimioterápico, faz-se relevante por descrever a grande variação individual no impacto e na intensidade das alterações do paladar sofridas por pacientes com câncer. Embora alguns pacientes tenham relatado alterações na sensibilidade para os quatro gostos básicos, as alterações para os gostos doce e salgado foram as mais frequentes. Alguns pacientes referiram não tolerar alimentos e bebidas doces, enquanto outros os preferiam. O mesmo aconteceu com os alimentos salgados. Enquanto uns relatavam ter sal demais em algum alimento, outros não conseguiam senti-lo. Com base nestes resultados foi decidido que, no presente estudo, apenas os gostos doce e salgado seriam investigados. Bernhardson, Tishelman e Rutqvist (2007), perceberam ainda, a dificuldade dos entrevistados, em descrever as alterações do paladar. Entre as expressões utilizadas para descrever a sensação de um novo gosto, após o início do tratamento, os pacientes relataram sentir gosto de “serragem”, “metal”, “papel higiênico” e “meias velhas”. Essa ferramenta, que auxilia na investigação das alterações do paladar, não foi utilizada neste estudo, pois, visto a dificuldade de expressão dos adultos, tratando-se de uma amostra constituída por crianças a dificuldade poderia ser ainda maior.

A sensibilidade diferenciada das crianças com câncer para o gosto salgado faz com que estas necessitem de quantidades maiores de NaCl para detecção do limiar. Para o gosto doce, apesar das crianças com câncer terem apresentado limiares mais elevados, não foram encontradas diferenças de sensibilidade entre os grupos e nenhuma outra variável pareceu interferir na percepção deste gosto.

Poucos estudos têm investigado a sensibilidade do paladar em crianças em tratamento quimioterápico, e os resultados publicados são controversos (BERTERETCHE et al., 2004; SKOLIN et al., 2006; SÁNCHEZ-LARA et al., 2010).

Skolin et al., (2006) ao estudarem crianças com câncer após o início do tratamento quimioterápico para relacionar com a ingestão de alimentos e as alterações do paladar, não encontraram diferença de sensibilidade para os gostos doce, salgado e ácido. Entretanto, as crianças com câncer apresentaram limiares de detecção mais elevados para o gosto salgado, sugerindo uma tendência à menor sensibilidade a este gosto como encontrado no nosso estudo. A falta de significância para esta tendência pode ser explicada pelo tamanho amostral ser constituído por apenas 20 pacientes (10 casos; 10 controles), visto que outro estudo que analisou 31 crianças (11 com leucemia e 20 hípidas) encontrou significância para a redução da sensibilidade ao gosto salgado nas crianças com leucemia (BARALE; AKER; MARTINSEN, 1982).

Williams e Cohen (1978) demonstraram que os pacientes com câncer de pulmão são menos sensíveis apenas para o gosto azedo, apesar de existir uma diferença importante, mas não significativa, nos limiares encontrados para o gosto doce e salgado quando comparados a adultos sem câncer. Contrários ao estudo citado e aos resultados encontrados em nosso estudo estão os resultados obtidos Gallagher e Tweedle (1983), que analisaram os limiares de detecção de uma amostra de 100 indivíduos. Como resultados, encontraram que os pacientes com câncer são menos sensíveis ao gosto doce e mais sensíveis ao gosto amargo. Já para o gosto salgado e azedo, os limiares de detecção não diferiram dos limiares de adultos sem câncer.

Ao comparar pacientes com câncer e adultos sem câncer, Sánchez-Lara et al., (2010) observaram que os primeiros apresentam percentagens mais elevadas de perda e distorção de paladar. Diferentemente do nosso estudo, a análise do limiar de detecção para o gosto doce, demonstrou que os pacientes foram menos sensíveis a este gosto. Além disso, estes pacientes, com limiares de detecção mais elevados para o gosto doce apresentaram consumo reduzido de calorias, proteínas, carboidratos e zinco. Estes resultados sugerem, portanto, que as alterações do paladar sofridas por estes pacientes podem resultar em comprometimento nutricional (SÁNCHEZ-LARA et al., 2010).

Estudos com adultos sem câncer têm sugerido que a função gustativa das mulheres é mais acuidada que a dos homens (HUMMEL; ERRAS; KOBAL, 1997; AHNE et al., 2000; GUDZIOL e HUMMEL, 2007; HUMMEL; GENOW; LANDIS, 2010; PINGEL et al., 2010). Já o estudo realizado com crianças brasileiras demonstrou que as meninas são menos sensíveis que os meninos para o gosto doce e amargo (FURQUIM et al., 2010). Nossos resultados estão de acordo com o estudo de Elman e Silva (2007) que não observou influência do gênero nos limiares de detecção dos gostos básicos em crianças portadoras de Leucemia Linfóide Aguda. Deve-se levar em consideração que, no presente estudo, em função do pequeno número amostral, agrupou-se as crianças com câncer e as sem câncer para realizar as análises referentes ao gênero.

Um dos adolescentes, do gênero masculino com diagnóstico de linfoma, não detectou o gosto doce em nenhuma das 5 soluções. Isso pode ser devido a esse paciente ser mais insensível ao gosto doce do que os demais e por esse motivo, este adolescente necessitaria de mais soluções com quantidades maiores de sacarose por litro de água. Deste modo, a metodologia empregada no presente estudo mostrou-se falha para este paciente por não dispor de uma 6ª solução (16g/L de sacarose). Apesar disso, o método utilizado para aferição dos limiares de detecção, baseado no estímulo químico dos gostos, parece apresentar a mesma eficácia que o método baseado no estímulo elétrico. Um estudo prévio, utilizou os dois métodos para investigar alterações do paladar em adultos com câncer de cabeça ou pescoço. Os resultados obtidos demonstraram que os pacientes com câncer foram menos sensíveis aos quatro gostos básicos quando comparados com os adultos sem câncer tanto para o método que utilizou estímulo químico, quanto para o método que utilizou estímulo elétrico (JUST et al., 2005).

O tamanho amostral, calculado pelo programa, StatMate (GraphPad inc.) versão 2.0, baseado no estudo desenvolvido por Sánchez-Lara et al., (2010) e com poder de 90%, deveria consistir de aproximadamente 40 pacientes e 40 controles. Pelas dificuldades encontradas, tempo, rotatividade baixa de pacientes no HCPA e estado geral dos pacientes, não foi possível alcançar o tamanho amostral. No entanto, para o gosto salgado ainda assim foi possível de detectar uma diferença estatisticamente significativa. Já para o gosto doce, talvez com uma amostra maior a diferença observada se tornasse significativa.

Os questionários de “auto-avaliação” para estimar as alterações da função gustativa e associar com o estado nutricional e qualidade de vida são amplamente utilizados na literatura. Semelhante aos resultados encontrados no estudo de Sánchez-Lara et al., (2010), Hutton, Baracos e Wismer (2007) também verificaram um consumo menor de Kcal/dia para os pacientes que auto classificaram a função gustativa como grave ou incapacitante, o que conseqüentemente, resultou em uma maior perda de peso nestes pacientes. Além destes achados, os mesmo pacientes, relataram uma frequência maior de outros sintomas como falta de apetite, náuseas e saciedade precoce (HUTTON; BARACOS; WISMER, 2007) Dentre estes sintomas, percebe-se que a alteração de paladar tem sido o sintoma que mais ocorre em conjunto com o tratamento quimioterápico (BERNHARDSON; TISHELMAN; RUTQVIST, 2008).

Berteretche et al., (2004) descreveram hipóteses de como a quimioterapia pode estar influenciando na percepção do paladar. Para estes pesquisadores, durante a quimioterapia a taxa de renovação das células gustativas é reduzida consideravelmente, o que por sua vez, pode reduzir a sensibilidade gustativa. Jensen et al., (2008) concordam com a hipótese de que o aumento no tempo da renovação das células gustativas estaria distorcendo a percepção do paladar. Os pesquisadores Just et al., (2005) compararam microscopicamente as papilas gustativas de adultos com câncer de cabeça ou pescoço, que relatavam alterações do paladar, com a de adultos saudáveis. No estudo foi observado que as papilas dos pacientes com câncer eram mais espessas (crescimento exagerado do epitélio) e que a área dos botões gustativos, aonde o gosto é percebido, era menor que a dos adultos hígidos. Deste modo, os pesquisadores apontaram as mudanças no epitélio gustativo, como as principais causas da ação dos quimioterápicos. Sendo assim, a percepção do paladar estaria reduzida nos pacientes com câncer pelo encobrimento dos botões gustativos pelo crescimento do epitélio, dificultando a interação das substâncias químicas que contém o gosto com os botões (JUST et al., 2005).

Na literatura não é comum o relato do efeito isolado de um quimioterápico no paladar. Os estudos disponíveis, geralmente, investigam um regime padrão ou um protocolo nos efeitos colaterais gerais. No presente estudo, os pacientes que haviam recebido quimioterápicos da classe de antimetabólitos apresentaram limiares de detecção para o gosto salgado mais elevado do que os pacientes que não haviam recebido. Os quimioterápicos mais frequentemente associados com as alterações do

paladar são a cisplatina e a doxorrubicina. Entretanto, também existem relatos de associação com o metotrexato (WICKHAM et al., 1999), quimioterápico que, aparentemente, elevou os limiares de detecção para o gosto salgado em nosso estudo. O metotrexato também está associado com a ocorrência mais frequente e mais grave de lesões ulcerativas na cavidade oral, mostrando-se ser um dos quimioterápicos mais tóxicos ao epitélio da cavidade oral. Os quimioterápicos antimetabolitos parecem ser mais tóxicos as células da mucosa oral porque atuam na divisão celular, tendo como alvo a síntese do DNA na fase S do ciclo celular. Os demais quimioterápicos não atuam em uma fase específica do ciclo celular, e por isso as células basais que estão fora do ciclo celular parecem ser mucoprotetoras sendo mais resistentes ao desenvolvimento de mudanças no epitélio (PICO; AVILA-GARAVITO; NACCACHE, 1998).

A vincristina, um dos quimioterápicos mais administrado nos pacientes do presente estudo (n=7), parece não influenciar a percepção do paladar, podendo então, ser considerada menos tóxica para este efeito colateral em crianças. Concordando com esta afirmação está o estudo desenvolvido por Bernsteins (1978), que utilizou a vincristina como quimioterápico controle para investigar as aversões alimentares adquiridas por crianças com câncer no momento da infusão de quimioterápicos. Este estudo observou que taxa de rejeição ao alimento foi maior nos pacientes que receberam a infusão de quimioterápicos quando comparados com os que receberam a infusão do quimioterápico controle (vincristina) (BERNSTEIN, 1978).

O tratamento antineoplásico resulta em imunossupressão tornando os pacientes mais susceptíveis a infecções potencialmente fatais. Sabe-se que os pacientes com diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda, principalmente no período de indução do tratamento, apresentam um maior risco à sepse (CHRISTENSEN et al., 2005). Portanto, intervenções profiláticas são iniciadas a fim de se evitar a ocorrência de infecções. Dentre as intervenções está uso de antimicrobianos, agentes quimioterápicos que matam ou inibem o crescimento de organismos invasores. O uso combinado de Sulfametoxazol e Trimetoprima (Bactrim®) tem mostrado eficácia neste cenário (RUNGOE et al., 2010), sendo utilizado por mais de 50% das crianças do presente estudo. Dez pacientes, no estudo, têm diagnóstico de leucemia, entretanto, três deles não estavam fazendo uso deste antimicrobiano. Além dos sete pacientes com diagnóstico de leucemia,

dois pacientes diagnosticados com tumores ósseos malignos, três com linfomas e um paciente com tumor renal e outro com tumor no SNC, também faziam uso contínuo deste antimicrobiano. Estes pacientes apresentaram limiares de detecção mais elevados para o gosto salgado do que o restante dos pacientes que não faziam uso deste fármaco. De acordo com este resultado, está o estudo desenvolvido por Schiffman et al., (2000) que relatou como efeito do tratamento com antimicrobianos, uma redução da percepção do paladar. Essa redução da percepção pode ser explicada pelo fato dos antimicrobianos, com o intuito de atingir os organismos infecciosos, são projetados para alcançar uma ampla distribuição pelo corpo. Deste modo, são detectados na saliva, em secreções e espaços extracelulares. Além disso, apresentam uma meia vida longa que pode facilitar o acúmulo destas substâncias nos tecidos. E ainda, o uso sistêmico e contínuo de antimicrobianos pode aumentar as concentrações na saliva e em outros quimiorreceptores envolvidos na percepção dos gostos (SCHIFFMAN et al., 2000).

A compreensão atual dos mecanismos pelos quais os componentes farmacológicos interferem no sistema quimiossensorial é escasso e limitado. Várias são as razões que explicam essa falta de conhecimento. A primeira razão é que, para a determinação da causa de uma disfunção por um fármaco, faz-se necessário a realização de um estudo clínico bem controlado com um grande número de pacientes. A segunda razão é explicada pelo fato de que os indivíduos que tomam medicamentos apresentam doenças concomitantes que podem estar interferindo nessas alterações. E ainda, não se compreende muito bem os mecanismos de transdução dos gostos, e os neurotransmissores responsáveis pela transmissão das informações da periferia para o cérebro. Logo, a interferência dos fármacos nos mecanismos de transdução e transmissão dos sinais não é bem compreendida (SCHIFFMAN e GATLIN, 1993).

As alterações do paladar podem, ainda, ter como causa o contato com poluentes ambientais e a deficiência de zinco. O sistema quimiossensorial é especialmente vulnerável aos contaminantes ambientais da água e do ar, especialmente o olfato. Sabendo que existe uma influência do olfato na percepção dos gostos, alterações neste sentido podem vir a prejudicar a função do paladar. Resíduos petroquímicos, bactérias e produtos químicos, como pesticidas e fumigantes, podem provocar gosto e cheiros desagradáveis. Além disso, os poluentes podem danificar os tecidos do sistema quimiossensorial (SCHIFFMAN e

GATLIN, 1993). Em nosso estudo, não foram considerados possíveis contatos com estes agentes. Entretanto, pela população ser formada por crianças e adolescentes, acredita-se que, se este contato existir ele é mínimo a ponto de não interferir no paladar, uma vez que esta população não trabalha, nem presta serviços domésticos.

Vários são os estudos que relataram uma deficiência de zinco em pacientes com câncer (ZUO et al., 2006; MEMON et al., 2007; CAVDAR et al., 2009). A deficiência de zinco pode ser decorrente do reduzido consumo de alimentos ricos em zinco (crustáceos, peixes, carne de cordeira, vitela e frango) (SIREN e SIREN, 2010), e também, do uso contínuo de fármacos que possuem um grupo sulfidríla em suas estruturas que tem a capacidade de quelar íons de metais pesados, como o zinco (COMEAU; EPSTEIN; MIGAS, 2001). Nakata et al., (2008) relataram uma associação dos níveis plasmáticos de zinco com alterações do paladar, e que a suplementação poderia melhorar ou atenuar essas alterações em pacientes com câncer. Porém, quando a causa das alterações é idiopática e não está relacionada a baixos níveis de zinco, não existem evidências suficientes que comprovem a eficácia da suplementação deste mineral (HEYNEMAN, 1996). Comeau, Epstein e Migas (2001) também descreveram que, em casos de depleção de zinco o limiar de detecção para o gosto salgado pode ser aumentado. No presente estudo as crianças com câncer apresentaram limiares de detecção para o gosto salgado mais elevado. Infelizmente não foi possível obter os níveis plasmáticos de zinco para realizar associações com esta alteração de paladar. Também não foram investigados sintomas como lesões cutâneas, fotofobia, hipoplasia das unhas, diarreia entre outros que estão associados com a deficiência de zinco (IKEDA et al., 2008).

As alterações do paladar são experiências desagradáveis. Sabe-se que o paladar interfere nas preferências e ingestão de alimentos, e assim desempenha um papel importante na anorexia, perda de peso e no estado nutricional de pacientes com câncer. Bernstein (1978) explica que as aversões alimentares desenvolvidas durante o tratamento quimioterápico são decorrentes de uma resposta aprendida pela criança. O consumo de um alimento anterior ou, concomitante, a realização da infusão de quimioterápicos, pode vir a ser rejeitado em um consumo futuro. Portanto, torna-se interessante guiar as crianças no momento das escolhas alimentares anteriores e junto à realização do tratamento, resguardando os alimentos mais bem aceitos para os momentos de intervalo entre um ciclo e outro (SKOLIN et al., 1997).

Novas terapias já estão sendo desenvolvidas com o intuito de uma melhor resposta ao tratamento e, também, com reduções dos efeitos colaterais. A terapia convencional tem como mecanismo fundamental a inibição não seletiva da proliferação celular, sendo assim os quimioterápicos acabam atuando também em células não tumorais. Deste modo, as células que mais se multiplicam no corpo como as germinativas, as células das mucosas, as do sangue e do bulbo capilar, são as que mais sofrem com os efeitos deletérios deste tratamento (SMELTZER e BARE, 2000). Como sugere o próprio nome, a terapia alvo tem como princípio identificar nas células tumorais estruturas ou proteínas específicas dos tumores – o alvo terapêutico- e assim, poupar as células saudáveis dos efeitos tóxicos dos quimioterápicos. Quando se trata dos efeitos colaterais na cavidade oral como mucosites, estomatite, disfagia, xerostomia, faringite e alterações do paladar, a terapia alvo tem mostrado ser menos agressiva do que a convencional (WATTERS; EPSTEIN; AGULNIK, 2011). Atualmente, existem duas classes de terapia – alvo no mercado, os anticorpos monoclonais e os inibidores de tirosina-quinase. Entretanto, no Brasil, são poucos os indivíduos que já estão sendo tratados com essa nova opção. Portanto, faz-se necessário, o desenvolvimento de estratégias e ações dietéticas que atenuem esses sintomas buscando facilitar e otimizar a nutrição adequada e satisfatória desses pacientes.

## 7 CONCLUSÃO

As crianças e adolescentes com câncer em tratamento quimioterápico são menos sensíveis ao gosto salgado quando comparadas com população semelhante sem câncer. Os quimioterápicos da classe antimetabólitos e o antibacteriano Bactrim® influenciaram a percepção para o gosto salgado, elevando os limiares de detecção nas crianças que fizeram uso destas drogas. Não foram encontradas diferenças entre os limiares de detecção para o gosto doce entre os grupos assim como, para ambos os gostos, entre os gêneros.

O conhecimento dos limiares de detecção se faz útil para orientação quanto ao uso de agentes flavorizantes, combinação de ingredientes e técnicas dietéticas capazes de produzir produtos e preparações mais palatáveis, com o objetivo de uma maior aceitabilidade alimentar das crianças e adolescentes com câncer.

Mais estudos poderiam ser desenvolvidos com um maior número de indivíduos para identificar a existência ou não de uma diferença na percepção do gosto doce. Seria interessante também, o desenvolvimento deste trabalho em outros grupos, com comorbidades diferentes, que também apresentassem uma maior vulnerabilidade a redução da ingestão de alimentos.

## REFERÊNCIAS

ACKERMAN, B.H.; KASBEKAR, N. Disturbances of taste and smell induced by drugs. **Pharmacotherapy**, v. 17, n. 3, p. 482-96, Jun 1997.

AHNE, G. et al. Assessment of gustatory function by means of tasting tablets. **Laryngoscope**, v. 110, n. 8, p. 1396-401, Aug 2000.

BARALE, K.; AKER, S.N.; MARTINSEN, C. S. Primary taste thresholds in children with leukemia undergoing marrow transplantation. **JPEN J Parenter Enteral Nutr**, v. 6, n. 4, p. 287-90, 1982 Jul-Aug 1982.

BARTOSHUK, L.M. Chemosensory alterations and cancer therapies. **NCI Monogr**, n. 9, p. 179-84, 1990.

BAUER, J.; JÜRGENS, H.; FRÜHWALD, M.C. **Important Aspects of Nutrition in Children with Cancer**. Advances in Nutrition: American Society for Nutrition. 2: 67 - 77 p. 2011.

BERNHARDSON, B.M.; TISHELMAN, C.; RUTQVIST, L.E. Chemosensory changes experienced by patients undergoing cancer chemotherapy: a qualitative interview study. **J Pain Symptom Manage**, v. 34, n. 4, p. 403-12, Oct 2007.

BERNHARDSON, B.M.; TISHELMAN, C.; RUTQVIST, L.E. Self-reported taste and smell changes during cancer chemotherapy. **Support Care Cancer**, v. 16, n. 3, p. 275-83, Mar 2008.

BERNSTEIN, I.L. Learned taste aversions in children receiving chemotherapy. **Science**, v. 200, n. 4347, p. 1302-3, Jun 1978.

BERTERETCHE, M.V. et al. Decreased taste sensitivity in cancer patients under chemotherapy. **Support Care Cancer**, v. 12, n. 8, p. 571-6, Aug 2004.

BOLTONG, A.; KEAST, R. The influence of chemotherapy on taste perception and food hedonics: A systematic review. **Cancer Treat Rev**, May 2011.

BORGES-OSÓRIO, M.R.; ROBINSON, W.M. **Genética Humana**. Porto Alegre: Artmed, 2002. 459 p.

BRENTANI, M.M. et al.(Ed.). **Bases da Oncologia**. São Paulo: Lemar; 1998. 640 p.

BRESLIN, P.A.; SPECTOR, A.C. Mammalian taste perception. **Curr Biol**, v. 18, n. 4, p. R148-55, Feb 2008.

CAVDAR, A.O. et al. Zinc and selenium status in pediatric malignant lymphomas. **Nutr Cancer**, v. 61, n. 6, p. 888-90, 2009.

CAMARGO, B.D. et al. Cancer incidence among children and adolescents in Brazil: first report of 14 population-based cancer registries. **Int J Cancer**, v. 126, n. 3, p. 715-20, Feb 2010.

CHRISTENSEN, M.S. et al. Treatment-related death in childhood acute lymphoblastic leukaemia in the Nordic countries: 1992-2001. **Br J Haematol**, v. 131, n. 1, p. 50-8, Oct 2005.

COMEAU, T.B.; EPSTEIN, J.B.; MIGAS, C. Taste and smell dysfunction in patients receiving chemotherapy: a review of current knowledge. **Support Care Cancer**, v. 9, n. 8, p. 575-80, Nov 2001.

COSTANZO, L.S. **Fisiologia**. 3. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007. 492 p.

DEPARTAMENTO DE INFORMAÇÃO E INFORMÁTICA DO SUS. **Sistema de informação sobre mortalidade 2003 – 2005: dados de declaração de óbito**. Brasília: DATASUS, 2005. 1 CD-ROM.

DEWYS, W.D.; WALTERS, K. Abnormalities of taste sensation in cancer patients. **Cancer**, v. 36, n. 5, p. 1888-96, Nov 1975.

DOTY, R.L. et al. Influences of antihypertensive and antihyperlipidemic drugs on the senses of taste and smell: a review. **J Hypertens**, v. 21, n. 10, p. 1805-13, Oct 2003.

ELMAN, I.; SILVA, M.E.M.P. Crianças Portadoras de Leucemia Linfóide Aguda: Análise dos Limiares de Detecção dos Gostos Básicos. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 53(3), p. 6, 2007.

ELMAN, I.; SOARES, N.S.; SILVA, M.E.M.P. Análise da Sensibilidade do Gosto Umami em Crianças com Câncer. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 56, p. 237-242, 2010.

EPSTEIN, J.B. et al. Quality of life, taste, olfactory and oral function following high-dose chemotherapy and allogeneic hematopoietic cell transplantation. **Bone Marrow Transplant**, v. 30, n. 11, p. 785-92, Dec 2002.

FÉLIX, F. **Avaliação do paladar - Um recurso importante na semiologia otorrinolaringológica** 2010.

FUCHS, F.D.; WANNMACHER, L.; FERREIRA, M.B.C. **Farmacologia Clínica: Fundamentos da terapêutica racional**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. 1074 p.

FURQUIM, T.R. et al. Sensitivity to bitter and sweet taste perception in schoolchildren and their relation to dental caries. **Oral Health Prev Dent**, v. 8, n. 3, p. 253-9, 2010.

GALLAGHER, P.; TWEEDLE, D.E. Taste threshold and acceptability of commercial diets in cancer patients. **JPEN J Parenter Enteral Nutr**, v. 7, n. 4, p. 361-3, 1983 Jul-Aug 1983.

GIDUCK, S.A.; THREATTE, R.M.; KARE, M.R. Cephalic reflexes: their role in digestion and possible roles in absorption and metabolism. **J Nutr**, v. 117, n. 7, p. 1191-6, Jul 1987.

GUDZIOL, H.; HUMMEL, T. Normative values for the assessment of gustatory function using liquid tastants. **Acta Otolaryngol**, v. 127, n. 6, p. 658-61, Jun 2007.

HAN-MARKEY, T. Nutritional considerations in pediatric oncology. **Semin Oncol Nurs**, v. 16, n. 2, p. 146-51, May 2000.

HEYNEMAN, C.A. Zinc deficiency and taste disorders. **Ann Pharmacother**, v. 30, n. 2, p. 186-7, Feb 1996.

HUMMEL, T.; ERRAS, A.; KOBAL, G. A test for the screening of taste function. **Rhinology**, v. 35, n. 4, p. 146-8, Dec 1997.

HUMMEL, T.; GENOW, A.; LANDIS, B. N. Clinical assessment of human gustatory function using event related potentials. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 81, n. 4, p. 459-64, Apr 2010.

HUTTON, J.L.; BARACOS, V.E.; WISMER, W.V. Chemosensory dysfunction is a primary factor in the evolution of declining nutritional status and quality of life in patients with advanced cancer. **J Pain Symptom Manage**, v. 33, n. 2, p. 156-65, Feb 2007.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (BRASIL). **Coordenação de Prevenção e Vigilância de Câncer**. Câncer da criança e adolescente no Brasil: dados dos registros de base populacional e de mortalidade. Instituto Nacional de Câncer. Rio de Janeiro: INCA, 2008. 220p. il. Color. tab.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (BRASIL). **Estimativa 2010: incidência de câncer no Brasil** / Instituto Nacional de Câncer. Rio de Janeiro: INCA, 2009a. 98 p.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (BRASIL). **Diagnóstico precoce do câncer na criança e no adolescente**. / Instituto Nacional de Câncer, Instituto Ronald McDonald. Rio de Janeiro: INCA, 2009b. 114 p.

IKEDA, M. et al. Taste Disorders and Zinc Deficiency. **Int J Oral-Med Sci**, v. 6(3), p. 105-111, 2008.

IKEMORI, E.H.A. et al. **Nutrição em Oncologia**. São Paulo: Tecmedd. 2003. 218p.

JENSEN, S.B. et al. Oral mucosal lesions, microbial changes, and taste disturbances induced by adjuvant chemotherapy in breast cancer patients. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, v. 106, n. 2, p. 217-26, Aug 2008.

JUST, T. et al. Confocal microscopy of the peripheral gustatory system: comparison between healthy subjects and patients suffering from taste disorders during radiochemotherapy. **Laryngoscope**, v. 115, n. 12, p. 2178-82, Dec 2005.

KLIMACKA-NAWROT, E.; SUCHECKA, W. Methods of taste sensitivity examination. **Wiad Lek**, v. 61, n. 7-9, p. 207-10, 2008.

LANDIS, B.N. et al. Chemosensory interaction: acquired olfactory impairment is associated with decreased taste function. **J Neurol**, v. 257, n. 8, p. 1303-8, Aug 2010.

MAUER, A.M. et al. Special nutritional needs of children with malignancies: a review. **JPEN J Parenter Enteral Nutr**, v. 14, n. 3, p. 315-24, 1990 May-Jun 1990.

MCCALLUM P.D; POLISENA C.G. (Ed.) **The Clinical Guide to Oncology Nutrition**. Chicago: The American Dietetic Association; 2000.

MEMON, A.U. et al. Evaluation of zinc status in whole blood and scalp hair of female cancer patients. **Clin Chim Acta**, v. 379, n. 1-2, p. 66-70, Apr 2007.

MORAIS, J.R.S. et al. Relação da sensibilidade à feniltiocarbamida (PTC) e o estado nutricional dos pacientes atendidos em um centro de saúde de Brasília - DF. **Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento**. São Paulo. 1: 72-79 p. 2007.

MUELLER, C. et al. Quantitative assessment of gustatory function in a clinical context using impregnated "taste strips". **Rhinology**, v. 41, n. 1, p. 2-6, Mar 2003.

NAIK, B.S.; SHETTY,N.; MABEN, E.V. Drug-induced taste disorders. **Eur J Intern Med**, v. 21, n. 3, p. 240-3, Jun 2010.

NAKATA, Y. et al. Involvement of zinc in taste disturbance occurring during treatment for malignant tumor in the chest and the effects of polaprezinc oral disintegrating tablets (a retrospective study). **Gan To Kagaku Ryoho**, v. 35, n. 6, p. 955-9, Jun 2008.

NELSON, K.A. Modern management of the cancer anorexia-cachexia syndrome. **Curr Pain Headache Rep**, v. 5, n. 3, p. 250-6, Jun 2001.

NELSON, K.A.; WALSH, D.; SHEEHAN, F. A. The cancer anorexia-cachexia syndrome. **J Clin Oncol**, v. 12, n. 1, p. 213-25, Jan 1994.

PARKIN, D.M. et al. The international incidence of childhood cancer. **Int J Cancer**, v. 42, n. 4, p. 511-20, Oct 1988.

PICO, J.L.; AVILA-GARAVITO, A.; NACCACHE, P. Mucositis: Its Occurrence, Consequences, and Treatment in the Oncology Setting. **Oncologist**, v. 3, n. 6, p. 446-451, 1998.

PINGEL, J. et al. Normative data for a solution-based taste test. **Eur Arch Otorhinolaryngol**, v. 267, n. 12, p. 1911-7, Dec 2010.

RAVASCO, P. Aspects of taste and compliance in patients with cancer. **Eur J Oncol Nurs**, v. 9 Suppl 2, p. S84-91, 2005

REHWALDT, M. et al. Self-care strategies to cope with taste changes after chemotherapy. **Oncol Nurs Forum**, v. 36, n. 2, p. E47-56, Mar 2009.

REIS, R.D.S.; SANTOS, M.D.O.; THULER, L.C.S. Incidência de tumores pediátricos no Brasil. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 53 (1), p. 5 - 15, 2007.

RHODES, V.A. et al. Sensory perception of patients on selected antineoplastic chemotherapy protocols. **Cancer Nurs**, v. 17, n. 1, p. 45-51, Feb 1994.

RUNGOE, C. et al. Infections during induction therapy for children with acute lymphoblastic leukemia. the role of sulfamethoxazole-trimethoprim (SMX-TMP) prophylaxis. **Pediatr Blood Cancer**, v. 55, n. 2, p. 304-8, Aug 2010.

SABA, N.; ABRAHAM, R.; KEATING, A. Overview of autologous stem cell transplantation. **Crit Rev Oncol Hematol**, v. 36, n. 1, p. 27-48, Oct 2000.

SÁNCHEZ-LARA, K. et al. Influence of taste disorders on dietary behaviors in cancer patients under chemotherapy. **Nutr J**, v. 9, p. 15, 2010.

SCHIFFMAN, S.S. Taste and smell losses in normal aging and disease. **JAMA**, v. 278, n. 16, p. 1357-62, 1997 Oct 22-29 1997.

SCHIFFMAN, S.S. et al. Effect of antimicrobial and anti-inflammatory medications on the sense of taste. **Physiol Behav**, v. 69, n. 4-5, p. 413-24, Jun 2000.

SCHIFFMAN, S.S. Critical illness and changes in sensory perception. **Proc Nutr Soc**, v. 66, n. 3, p. 331-45, Aug 2007.

SCHIFFMAN, S.S. Effects of aging on the human taste system. **Ann N Y Acad Sci**, v. 1170, p. 725-9, Jul 2009.

SCHIFFMAN, S.S.; GATLIN, C.A. Clinical physiology of taste and smell. **Annu Rev Nutr**, v. 13, p. 405-36, 1993.

SCOTT, T.R.; VERHAGEN, J.V. Taste as a factor in the management of nutrition. **Nutrition**, v. 16, n. 10, p. 874-85, Oct 2000.

SIREN, P.M.; SIREN, M.J. Systemic zinc redistribution and dyshomeostasis in cancer cachexia. **J Cachexia Sarcopenia Muscle**, v. 1, n. 1, p. 23-33, Sep 2010.

SKOLIN, I. et al. Nutrient intake and weight development in children during chemotherapy for malignant disease. **Oral Oncol**, v. 33, n. 5, p. 364-8, Sep 1997.

SKOLIN, I. et al. Altered food intake and taste perception in children with cancer after start of chemotherapy: perspectives of children, parents and nurses. **Support Care Cancer**, v. 14, n. 4, p. 369-78, Apr 2006.

SMELTZER, S.C; BARE, B.G. (Ed.). **Tratado de enfermagem médico-curúrgica**. 9. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000. 679 p.

SMITH, D.V.; MARGOLSKEE, R.F. Making sense of taste. **Sci Am**, v. 284, n. 3, p. 32-9, Mar 2001.

STILLER, C.A. Epidemiology and genetics of childhood cancer. **Oncogene**, v. 23, n. 38, p. 6429-44, 2004.

TOMITA, H.; IKEDA, M. Clinical use of electrogustometry: strengths and limitations. **Acta Otolaryngol Suppl**, n. 546, p. 27-38, 2002.

YAVUZSEN, T. et al. Components of the anorexia-cachexia syndrome: gastrointestinal symptom correlates of cancer anorexia. **Support Care Cancer**, v. 17, n. 12, p. 1531-41, Dec 2009.

WAITZBER, D.L; CAIAFFA, W.T; CORREIA, M.I. Hospital malnutrition: the Brazilian national survey (IBRANUTRI): a study of 4000 patients. **Nutrition**, v. 17, p.573-580. 2001.

WAITZBER D.L. **Dieta, nutrição e câncer**. São Paulo: Atheneu, 2006. 783 p.

WARWICK, Z.S.; SCHIFFMAN, S.S. Flavor-calorie relationships: effect on weight gain in rats. **Physiol Behav**, v. 50, n. 3, p. 465-70, Sep 1991.

WATTERS, A.L.; EPSTEIN, J.B.; AGULNIK, M. Oral complications of targeted cancer therapies: a narrative literature review. **Oral Oncol**, v. 47, n. 6, p. 441-8, Jun 2011.

WELGE-LÜSSEN, A. et al. A study about the frequency of taste disorders. **J Neurol**, v. 258, n. 3, p. 386-92, Mar 2011.

WICKHAM, R.S. et al. Taste changes experienced by patients receiving chemotherapy. **Oncol Nurs Forum**, v. 26, n. 4, p. 697-706, May 1999.

WILLIAMS, L.R.; COHEN, M. H. Altered taste thresholds in lung cancer. **Am J Clin Nutr**, v. 31, n. 1, p. 122-5, Jan 1978.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **World Cancer Report, 2008**. International Agency for Research on Cancer, Lyon. 2009.

ZUO, X.L. et al. Levels of selenium, zinc, copper, and antioxidant enzyme activity in patients with leukemia. **Biol Trace Elem Res**, v. 114, n. 1-3, p. 41-53, 2006.

## ANEXOS

### ANEXO 1



#### HCPA - HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE GRUPO DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

#### COMISSÃO CIENTÍFICA E COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

A Comissão Científica e o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (CEP/HCPA), que é reconhecido pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)/MS e pelo Office For Human Research Protections (OHRP)/USDHHS, como Institutional Review Board (IRB00000921) analisaram o projeto:

**Projeto:** 110208

**Data da Versão do Projeto:** 02/06/2011

**Data da Versão do TCLE:** 02/06/2011

**Pesquisadores:**

LUCIANE BEITLER DA CRUZ

BETÂNIA CONTINI

ESTELA BEATRIZ BEHLING

**Título:** AVALIAÇÃO DA ALTERAÇÃO DO PALADAR EM CRIANÇAS COM CÂNCER EM TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO NO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE

Este projeto foi APROVADO em seus aspectos éticos e metodológicos, bem como o respectivo Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, de acordo com as diretrizes e normas nacionais e internacionais de pesquisa clínica, especialmente as Resoluções 196/96 e complementares do Conselho Nacional de Saúde.

- Os membros da Comissão Científica e do Comitê de Ética em Pesquisa não participaram do processo de avaliação dos projetos nos quais constam como pesquisadores.
- Toda e qualquer alteração do projeto, assim como os eventos adversos graves, deverão ser comunicados imediatamente ao CEP/HCPA.
- O pesquisador deverá apresentar relatórios semestrais de acompanhamento e relatório final ao CEP/HCPA.
- Somente poderá ser utilizado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido no qual conste o carimbo de aprovação do CEP/HCPA.

Porto Alegre, 22 de junho de 2011.

Profª Nadine Clausell  
Coordenadora GPPG e CEP/HCPA

## ANEXO 2

Participante n.º

## TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

**Informação sobre o estudo de alteração da sensação de gosto em crianças com câncer em tratamento quimioterápico.****Prezado(a) Senhor(a):**

Somos um grupo de pesquisadores da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) e do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) que esta investigando alteração da sensação de gosto em crianças com câncer.

Crianças com câncer quando internadas no hospital para realizar o tratamento quimioterápico apresentam algumas dificuldades para se alimentar. Dentre estas dificuldades podemos citar as aftas que surgem na boca, a perda de apetite, náuseas e a sensação do gosto dos alimentos que pode estar intensificada ou reduzida.

No momento em que a criança não sente mais fome e se recusa a comer, ela começa a perder peso e isso irá prejudicar o tratamento e a sua melhora.

O nosso grupo está interessado em estudar crianças que apresentam câncer e também as que não apresentam. Por isso, estamos convidando o seu filho (a) para a realização de um teste para analisar a sensação de quatro gostos básicos (doce, salgado, azedo e amargo). Se o seu filho (a) aceitar, e o senhor (a) permitir a participação dele no estudo, como voluntário, **será aplicado um teste.**

O teste é formado por quatro etapas. Em todas as etapas o seu filho **irá provar (beber) 30 mL** de duas amostras. Uma amostra será água e a outra amostra será uma mistura de água com açúcar, ou com sal, ou com ácido cítrico ou com café. Cada etapa irá acontecer da seguinte maneira: será oferecido para o participante um copo com água e um copo com a mistura. Depois de o participante provar as duas amostras, a pesquisadora fará a seguinte pergunta para o participante: "As amostras são iguais?". Se o participante responder que sim a pesquisadora seguirá com o teste oferecendo um copo com água e um copo com a mesma mistura, mas com sabor mais intensificado. A mesma pergunta será feita ao participante após provar as amostras. Se novamente forem iguais, será oferecido um copo com água e um copo com a mesma mistura, mas com sabor ainda mais intensificado. Após a prova das amostras será feita a mesma pergunta. Assim irá se proceder até o momento em que o participante sinta que as duas amostras são diferentes. Após dizer à pesquisadora que as amostras são diferentes, a pesquisadora irá pedir que o participante aponte qual é a amostra diferente. Após apontar a amostra diferente, o participante irá receber um copo de água e irá esperar 30 segundos, ou o tempo que ele achar necessário para iniciar a próxima etapa.

Na segunda etapa o participante novamente irá receber um copo de água e um copo com uma mistura

Comitê de Ética em Pesquisa  
GPPG/HCPA  
VERSÃO APROVADA

22/06/2011

(diferente da mistura da primeira etapa). O procedimento é o mesmo da primeira etapa, as mesmas perguntas serão feitas e esta etapa acabará quando o paciente sentir que duas amostras são diferentes.

A terceira e quarta etapa são semelhantes às etapas anteriores. A diferença entre cada etapa esta na mistura que o participante irá receber para provar e, sendo assim, a mistura da etapa 1 é diferente da etapa 2, 3 e 4.

Em nenhum momento do teste será pedido ao paciente que ele identifique o gosto da amostra que lhe foi dada.

Todas as etapas acontecerão no mesmo dia e no mesmo momento. O participante pode **desistir** de participar do teste em qualquer uma das etapas **sem sofrer qualquer prejuízo na escola**.

Este teste **não oferece riscos** ao participante. O participante poderá sentir gosto ruim e pode optar por parar o teste.

O participante **não terá custos** com a realização do teste, e **não será concedido qualquer tipo de benefício financeiro** pela participação.

A avaliação deste estudo será mantida em **sigilo**. As informações do participante (nome, idade, sexo) não serão divulgadas e nem passadas a outros estudos, e não será necessário informar o nome do responsável no estudo.

Em caso de qualquer dúvida, o senhor (a) poderá entrar em contato com as pesquisadoras responsáveis ou com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas pelos telefones:

Pesquisadora responsável Betânia Contini (8135-0584) e Estela Beatriz Behling (8150-9833)

Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre – telefone 3359-8304

Porto Alegre, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2011.

Eu, \_\_\_\_\_ recebi as orientações necessárias para entender o presente estudo, e autorizo o meu filho (a) \_\_\_\_\_ a participar do estudo.

\_\_\_\_\_  
Assinatura do responsável

\_\_\_\_\_  
Assinatura do pesquisador

Obs: Uma via deste documento ficará com você e outra com a equipe de pesquisa.

Comitê de Ética em Pesquisa  
GPPG/HCPA  
VERSÃO APROVADA

22/06/2011  
11-0208

## TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

**Informação sobre o estudo de alteração da sensação de gosto em crianças com câncer em tratamento quimioterápico.****Prezado(a) Senhor(a):**

Somos um grupo de pesquisadores da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) e do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) que esta investigando alteração da sensação de gosto em crianças com câncer.

Crianças com câncer quando internadas no hospital para realizar o tratamento quimioterápico apresentam algumas dificuldades para se alimentar. Dentre estas dificuldades podemos citar as aftas que surgem na boca, a perda de apetite, náuseas e a sensação do gosto dos alimentos que pode estar intensificada ou reduzida.

No momento em que a criança não sente mais fome e se recusa a comer, ela começa a perder peso e isso irá prejudicar o tratamento e a sua melhora.

O nosso grupo está interessado em estudar crianças com câncer em tratamento quimioterápico e investigar se existe alteração da sensação do gosto nestas crianças. Por isso, estamos convidando o seu filho (a) para a realização de um teste para analisar a sensação de quatro gostos básicos (doce, salgado, azedo e amargo). Se o seu filho (a) aceitar, e o senhor (a) permitir a participação dele no estudo, **será aplicado um teste.**

O teste é formado por quatro etapas. Em todas as etapas o seu filho **irá provar (beber) 30 mL** de duas amostras. Uma amostra será água e a outra amostra será uma mistura de água com açúcar, ou com sal, ou com ácido cítrico ou com café. Cada etapa irá acontecer da seguinte maneira: será oferecido para o participante um copo com água e um copo com a mistura. Depois de o participante provar as duas amostras, a pesquisadora fará a seguinte pergunta para o participante: "As amostras são iguais?". Se o participante responder que sim a pesquisadora seguirá com o teste oferecendo um copo com água e um copo com a mesma mistura, mas com sabor mais intensificado. A mesma pergunta será feita ao participante após provar as amostras. Se novamente forem iguais, será oferecido um copo com água e um copo com a mesma mistura, mas com sabor ainda mais intensificado. Após a prova das amostras será feita a mesma pergunta. Assim irá se proceder até o momento em que o participante sinta que as duas amostras são diferentes. Após dizer à pesquisadora que as amostras são diferentes, a pesquisadora irá pedir que o participante aponte qual é a amostra diferente. Após apontar a amostra diferente, o participante irá receber um copo de água e irá esperar 30 segundos, ou o tempo que ele achar necessário para iniciar a próxima etapa.

Na segunda etapa o participante novamente irá receber um copo de água e um copo com uma mistura (diferente da mistura da primeira etapa). O procedimento é o mesmo da primeira etapa, as mesmas perguntas serão feitas e esta etapa acabará quando o paciente sentir que duas amostras são diferentes.

A terceira e quarta etapa são semelhantes às etapas anteriores. A diferença entre cada etapa esta na mistura que o participante irá receber para provar e, sendo assim, a mistura da etapa 1 é diferente da etapa 2, 3 e 4.

Em nenhum momento do teste será pedido ao paciente que ele identifique o gosto da amostra que lhe foi dada.

Todas as etapas acontecerão no mesmo dia e no mesmo momento. O participante pode **desistir** de participar do teste em qualquer uma das etapas **sem sofrer qualquer prejuízo** no tratamento hospitalar.

Este teste **não oferece riscos** ao participante. O participante poderá sentir gosto ruim e pode optar por parar o teste.

O participante **não terá custos** com a realização do teste, e **não será concedido qualquer tipo de benefício financeiro** pela participação.

A contribuição do seu filho (a) para o nosso estudo é muito importante, pois ele estará contribuindo para um melhor esclarecimento dos efeitos colaterais da quimioterapia nesta população. A avaliação deste estudo será mantida em **sigilo**. As informações do participante (nome, idade, sexo) não serão divulgadas e nem passadas a outros estudos, e não será necessário informar o nome do responsável no estudo.

Em caso de qualquer dúvida, o senhor (a) poderá entrar em contato com as pesquisadoras responsáveis ou com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas pelos telefones:

Pesquisadora responsável Betânia Contini (8135-0584) e Estela Beatriz Behling (8150-9833)

Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre – telefone 3359-8304

Porto Alegre, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2011.

Eu, \_\_\_\_\_ recebi as orientações necessárias para entender o presente estudo, e autorizo o meu filho (a) \_\_\_\_\_ a participar do estudo.

\_\_\_\_\_  
Assinatura do responsável

\_\_\_\_\_  
Assinatura do pesquisador

Obs: Uma via deste documento ficará com você e outra com a equipe de pesquisa.

Comitê de Ética em Pesquisa  
GPPG/HCPA

VERSÃO APROVADA

22/06/2011  
11-0208