



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ

**ESCOLA DE CIÊNCIAS DA VIDA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO EM CLÍNICA
ODONTOLÓGICA INTEGRADA**

ISABELA MARIA VASCONCELOS SILVA

**ALTERAÇÕES NA PERCEPÇÃO DO PALADAR E
XEROSTOMIA DE PACIENTES EM QUIMIOTERAPIA
ANTINEOPLÁSICA.**

**Curitiba
2019**

ISABELA MARIA VASCONCELOS SILVA

**ALTERAÇÕES NA PERCEPÇÃO DO PALADAR E
XEROSTOMIA DE PACIENTES EM QUIMIOTERAPIA
ANTINEOPLÁSICA.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Pontifícia Universidade Católica do Paraná, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Odontologia, Área de Concentração em Clínica Odontológica Integrada com ênfase em Estomatologia.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Henrique Couto Souza

Curitiba

2019

Dados da Catalogação na Publicação
Pontifícia Universidade Católica do Paraná
Sistema Integrado de Bibliotecas – SIBI/PUCPR
Biblioteca Central
Luci Eduarda Wielganczuk – CRB 9/1118

S586a
2019
Silva, Isabela Maria Vasconcelos
Alterações na percepção do paladar e xerostomia de paciente em
quimioterapia antineoplásica / Isabela Maria Vasconcelos Silva ; orientador:
Paulo Henrique Couto Souza. – 2019.
22 f. ; 30 cm

Dissertação (mestrado) – Pontifícia Universidade Católica do Paraná,
Curitiba, 2019
Bibliografia: f. 13-16

1. Odontologia. 2. Disgeusia. 3. Xerostomia. 4. Quimioterapia combinada.
I. Souza, Paulo Henrique Couto. II. Pontifícia Universidade Católica do Paraná.
Programa de Pós-Graduação Odontologia. III. Título.

CDD 20. ed. – 617.6



Pontifícia Universidade Católica do Paraná
Escola de Ciências da Vida
Programa de Pós-Graduação em Odontologia

TERMO DE APROVAÇÃO

ISABELA MARIA VASCONCELOS SILVA

ALTERAÇÕES NA PERCEPÇÃO DO PALADAR E XEROSTOMIA DE PACIENTES EM QUIMIOTERAPIA ANTINEOPLÁSICA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Pontifícia Universidade Católica do Paraná, como parte dos requisitos parciais para a obtenção do Título de **Mestre em Odontologia**, Área de Concentração em **Clínica Odontológica Integrada com Ênfase em Estomatologia**.

Orientador(a):


Prof. Dr. Paulo Henrique Couto Souza
Programa de Pós-Graduação em Odontologia, PUCPR


Profª Drª Luciana Reis Azevedo Alanis
Programa de Pós-Graduação em Odontologia, PUCPR


Profª Drª Melissa Rodrigues de Araujo
Curso de Odontologia, UFPR

Curitiba, 14 de fevereiro de 2019.

Rua Imaculada Conceição, 1155 Prado Velho CEP 80215-901 Curitiba Paraná Brasil
Fone: (41) 3271-1637 Site: www.pucpr.br Email: ppgo@pucpr.br

AGRADECIMENTOS

À Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR, e ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da PUCPR, na pessoa da Coordenadora, Professora Doutora Evelise Machado de Souza, onde fui recebida de forma fraterna e afetuosa.

À Profa. Dra. Renata Werneck decana da Escola de Ciências da Vida, por acreditar nos meus sonhos e me proporcionar realizar um deles na conclusão do mestrado.

Ao Serviço de Oncologia do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Curitiba, em especial a equipe de enfermagem, pela atenção e paciência que me dedicaram.

Ao meu orientador Professor Doutor Paulo Henrique Couto, pela disponibilidade e atenção na forma de conduzir sua orientação, possibilitando a minha caminhada e a superação dos obstáculos ao longo destes anos.

Aos meus pais, Francisco e Francisca pelo amor incondicional e sacrifícios que fizeram durante toda a vida para que eu pudesse sonhar sem me limitar.

Aos meus irmãos, Lara e Francisco Júnior, pelo companheirismo, compreensão e paciência.

À minha sobrinha Cler Juliani por sempre me receber de braços abertos quando volto ao lar.

Aos meus amigos, que contribuíram para a minha formação pessoal e profissional.

SUMÁRIO

ARTIGO - VERSÃO EM PORTUGUÊS	1
Resumo.....	2
Introdução.....	3
Material e Método	5
Resultados	7
Discussão	10
Conclusão	13
Anexos	17
Normas para publicação – nome do periódico	21

1 **ARTIGO - VERSÃO EM PORTUGUÊS**

2 Alterações na percepção do paladar e xerostomia de pacientes em quimioterapia
3 antineoplásica.

4 Isabela M. V. Silva, Liziane C. Donaduzzi, Carla C. Perini, Maikol Kurahashi,
5 Soraya A.B. Couto, Paulo H. C. Souza.

6

7 1. Estudante de mestrado. Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Escola
8 de Ciências da Vida, Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Ênfase
9 em Estomatologia. (SILVA, I.M.V., DONADUZZI, L.C.).

10 2. Oncologista, Chefe do Serviço de Oncologia do Hospital Santa Casa de
11 Misericórdia de Curitiba. (KURAHASHI, M.).

12 3. Professora Adjunta, Doutora. Pontifícia Universidade Católica do Paraná,
13 Escola de Ciências da Vida. (PERINI, C. C., COUTO, S. A. B.).

14 4. Professor Titular, Doutor. Pontifícia Universidade Católica do Paraná,
15 Escola de Ciências da Vida. (SOUZA, P. H. C.).

16

17

18

19

20

21

22

23

24

25

26

27

28

29 Autor Correspondente:

30 Paulo Henrique Couto Souza

31 Imaculada Conceição, n 1155, Prado Velho, Pontifícia Universidade Católica do
32 Paraná, Curitiba, Paraná, BR.

33 couto.s@pucpr.br

1 **Resumo**

2 Contexto: As alterações na percepção do paladar e a xerostomia que ocorrem
3 durante a trajetória do tratamento quimioterápico ainda não foram totalmente
4 esclarecidas, de forma que estudos longitudinais são necessários para determinar
5 a magnitude dessas alterações.

6 Objetivo: Avaliar, de maneira subjetiva, as alterações na percepção do paladar e
7 xerostomia em pacientes nos primeiros ciclos do tratamento quimioterápico.

8 Metodologia: Estudo prospectivo, observacional e analítico com 33 pacientes
9 submetidos à quimioterapia combinada para tumores sólidos. Os pacientes foram
10 questionados sobre as alterações na percepção do paladar utilizando a escala
11 CiTAS (Chemotherapy-Induced Taste Alteration Scale). O sintoma de xerostomia
12 foi avaliado utilizando critérios clínicos que incluem queixas relatadas pelos
13 pacientes e sinais identificados ao exame físico intrabucal. As coletas ocorreram
14 em três momentos: t1 = Antes do início do tratamento quimioterápico; t2 = Após
15 primeiro ciclo do tratamento quimioterápico; t3 = Após o segundo ciclo do
16 tratamento quimioterápico.

17 Resultado: Dos 33 pacientes, 23 (69,70%) eram mulheres com idade média de
18 59,96 ($\pm 8,90$) anos e 10 (30,30%) homens com idade média de 56,90 ($\pm 13,69$)
19 anos. As alterações no paladar e a xerostomia aumentaram quando comparados
20 os t1 e t2 ($p=0,0004$). Os escores totais da escala CiTAS foram estatisticamente
21 maiores para aqueles pacientes que se queixavam de xerostomia, quando
22 comparados com aqueles que não se queixavam de xerostomia, nos três
23 momentos estudados: t1 ($p=0,000$), t2 (0,008) e t3 (0,043).

24 Conclusão: A quimioterapia antineoplásica combinada influenciou negativamente
25 na percepção do paladar e exacerbou a xerostomia nos primeiros ciclos do
26 tratamento. As alterações do paladar foram maiores para os pacientes que
27 relataram o sintoma de xerostomia.

28

29

30

31

32 **Palavras-chave:** Disgeusia, Xerostomia, Quimioterapia combinada.

1 **Introdução**

2 A quimioterapia antineoplásica destrói rapidamente as células proliferativas,
3 mas também afeta células normais com alta taxa mitótica, principalmente as da
4 mucosa bucal e gastrointestinal e do sistema hematopoiético (1), o tratamento
5 quimioterápico pode influenciar negativamente o funcionamento das papilas
6 gustativas (2), das glândulas salivares e da mucosa bucal dos pacientes (2,3), o
7 que leva a disfunções quimiossensoriais (4), alterações na taxa de fluxo e
8 composição salivar (3), necessidade de nutrição parenteral, uso de analgésicos
9 opióides e até mesmo a interrupção do tratamento oncológico (5).

10 A percepção ou sentido do paladar é fundamental para nutrição e
11 sobrevivência e estão associados a várias sensações, incluindo tátil, que diz
12 respeito à textura dos alimentos, de temperatura e olfato que são percebidos ao
13 colocar uma substância na boca (6,7). As alterações na percepção do paladar
14 provocam efeitos psicológicos e sociais, perda de apetite, saciedade precoce,
15 náusea, reduzem a ingestão global de alimentos, interferem no estado nutricional,
16 peso corporal e qualidade de vida dos pacientes em tratamento quimioterápico
17 (2,6,8–12).

18 A prevalência de alterações no olfato e paladar afetam, dependendo do
19 estágio da doença e dos regimes de tratamento, de 16% a 70% dos pacientes
20 durante a quimioterapia (13). Alterações quimiossensoriais em relação ao paladar
21 foram relatadas por estes pacientes tais como: ageusia (completa falta de funções
22 gustativas) (4), hipogeusia (declínio na sensibilidade do paladar) (9,11,14,15),
23 parageusia (perversão do paladar) (9), cacogeusia (gosto desagradável que não
24 se origina de comida ou bebida) (4), fantogeusia (gosto anormal contínuo na boca,
25 geralmente amargo ou metálico) (4,9), e hipergeusia (aumento da sensibilidade
26 gustativa) (4).

27 Métodos objetivos estabelecidos para a avaliação das alterações do paladar
28 incluem eletrogustometria (16) e o método de papel de filtro (11). Embora esses
29 índices objetivos sejam eficazes na avaliação de hipogeusia e ageusia, eles não
30 podem avaliar os sintomas subjetivos que são comumente observados em
31 pacientes com câncer em tratamento quimioterápico, incluindo fantogeusia e
32 cacogeusia (2).

1 O estudo de Kano e Kanda (2) objetivou desenvolver um instrumento de
2 pesquisa de auto relato, que fosse útil e abrangente para a avaliação de alterações
3 gustativas em pacientes com câncer em tratamento quimioterápico, denominada
4 Chemotherapy-Induced Taste Alteration Scale (CiTAS). Esta escala foi aplicada
5 em 245 pacientes adultos em tratamento quimioterápico, mostrando que uma
6 comparação dos escores das subescalas da CiTAS para cada regime terapêutico
7 revelou altos escores para alterações gustativas em geral, fantogeusia e
8 parageusia relacionadas a terapia com R-CHOP (rituximabe, ciclofosfamida,
9 hidroxidaunorubicina, vincristina e prednisolona), usada para tratar linfoma.
10 Mostrou também alto desconforto, fantogeusia e parageusia associados com
11 paclitaxel e carboplatina, usado para tratar câncer de ovário, e FEC (epirrubicina,
12 fluorouracil e ciclofosfamida), usado para tratar câncer de mama (2). A escala
13 CiTAS constatou que a qualidade de vida de pacientes em quimioterapia
14 antineoplásica tende a diminuir à medida que as alterações gustatórias se tornam
15 mais fortes e tem se disseminado pelo mundo com a validação para os idiomas
16 Turco (17) e Italiano (18).

17 As alterações do paladar foram observadas mais frequentemente em
18 pacientes que apresentavam também xerostomia (4,9). Segundo Amézaga et al, a
19 xerostomia foi o sintoma mais frequente encontrado em pacientes submetidos a
20 quimioterapia, e sugerem que a xerostomia se correlaciona com disfunções
21 gustativas, tais como cacogeusia e hipogeusia (4).

22 Apesar das evidências mostrarem que o paladar e o apetite são
23 influenciados pela quimioterapia, parece haver inconsistência na natureza e na
24 transitoriedade desse efeito (19). Além disso, o mecanismo exato subjacente a
25 estas alterações ainda não é conhecido devido à heterogeneidade dos estudos
26 populacionais de câncer e à etiologia multifatorial das anormalidades do paladar e
27 do olfato (4,15). A heterogeneidade nos métodos de estudo também dificulta a
28 identificação conclusiva das alterações no paladar, visto que não existe uma
29 ferramenta “padrão ouro” para avaliação das alterações do paladar (13).

30 É reconhecido que o sintoma simples "O meu apetite diminuiu" tem um forte
31 valor prognóstico, no entanto, sua melhor caracterização pode ajudar na
32 identificação do (s) mecanismo (s) fisiopatológico (s) e tratamento eficaz do mesmo

1 (10). Estudos longitudinais que coletam dados em vários momentos antes, durante
2 e após o tratamento quimioterápico são necessários para determinar a magnitude
3 das alterações do paladar durante a trajetória do tratamento quimioterápico (19).

4 Segundo Spotten et al (13), medidas subjetivas podem refletir a experiência
5 do paciente e prever de forma mais confiável mudanças no comportamento
6 dietético. Neste contexto, o presente estudo tem por objetivo avaliar, de maneira
7 subjetiva, as alterações na percepção do paladar e xerostomia em pacientes sob
8 quimioterapia antineoplásica combinada.

9 **Material e Método**

10 Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Pontifícia
11 Universidade Católica do Paraná, sob número: 2.272.711 (ANEXO A), e a
12 participação na pesquisa ocorreu após concordância do paciente e assinatura do
13 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (ANEXO B).

14 A população do presente estudo foi composta por pacientes atendidos no
15 Serviço de Oncologia do Hospital Santa Casa de Curitiba em tratamento
16 quimioterápico antineoplásico. Os critérios de seleção da amostra do estudo foram
17 pacientes que iniciaram tratamento quimioterápico entre março e setembro de
18 2018 e idade ≥ 18 anos, totalizando 37 pacientes. Os pacientes que receberam
19 radioterapia na região de cabeça e pescoço e aqueles que apresentaram lesões
20 inflamatórias e/ou malignas em orofaringe foram excluídos.

21 **Coleta de dados:**

22 Previamente ao exame físico, extra e intrabucal, os prontuários hospitalares
23 foram utilizados para obtenção de informações tais como: gênero, idade, fármacos
24 em uso contínuo, regimes quimioterápicos, origem do tumor e tempo de
25 diagnóstico. Todos os pacientes foram questionados sobre o hábito de tabagismo,
26 alterações no paladar e experiência de “boca seca” antes da quimioterapia.

27 **Avaliação da percepção do paladar**

28 Para avaliar as alterações na percepção paladar utilizou-se uma versão
29 adaptada da escala CiTAS que foi preenchida tomando por base as informações
30 ocorridas na semana anterior ao exame (2).

1 A CiTAS é uma escala do tipo Likert de 5 pontos e 4 subescalas (ANEXO
2 C), como se segue:

3 1ª Redução no paladar aos sabores primários: Avalia-se a condição de
4 sentir o gosto amargo, doce, salgado, azedo e umami (composta pelas questões
5 de 2 a 6).

6 2ª Desconforto: Avalia-se a presença de náusea ou mal-estar, alterações no
7 sentido do olfato, dificuldade em comer carne, dificuldade em comer alimentos
8 quentes e oleosos e redução do apetite (composta pelas perguntas de 13 a 18).

9 3ª Alteração anormal involuntária; Falso paladar: Avalia-se a condição dos
10 indivíduos com base em suas experiências de fantogeusia e parageusia (composta
11 pelas questões de 10 a 12).

12 4ª Alteração geral do paladar: Avalia-se a condição dos indivíduos em
13 relação às suas experiências de ageusia, cacogeusia e hipogeusia (composta
14 pelas questões de 7 a 9).

15 A pontuação de cada subescala é obtida dividindo-se a soma da pontuação
16 pelo número de itens. O escore final é obtido somando-se a pontuação de cada
17 subescala, gerando um valor mínimo de 4 e máximo de 20. Dessa forma, o
18 aumento do escore mostra que a intensidade das alterações gustativas também
19 aumenta.

20 **Avaliação do sintoma de xerostomia**

21 O sintoma de xerostomia foi avaliado utilizando os critérios estabelecidos
22 por Berti-Couto et al (20) que incluem queixas relatadas pelos pacientes (parte 1)
23 e sinais identificados ao exame físico intrabucal (parte 2):

24 Parte 1 - Queixas relacionadas às alterações de fluxo salivar de acordo com
25 as seguintes perguntas: sente a boca seca? Sente dificuldade para mastigar
26 alimentos secos? Sente dificuldade para engolir alimentos secos? Tem
27 notado aumento no consumo de líquidos recentemente?

28 Parte 2 - Exame físico: avaliação do ressecamento da mucosa das
29 bochechas pela inspeção, palpação e aderência utilizando uma espátula de
30 madeira. A presença de acúmulo de saliva no assoalho bucal e a prova
31 funcional das glândulas salivares maiores foram observadas clinicamente,

1 por meio da inspeção intrabucal e palpação extrabucal, das glândulas
2 salivares maiores, simultaneamente.

3 Quando um ou mais dos critérios acima citados, em cada parte, foi
4 encontrado considerou-se o sintoma de xerostomia como presente. Dessa forma,
5 o resultado da queixa de xerostomia foi dicotomizado para “0” significando
6 ausência do sintoma e “1” para presença do sintoma.

7 A coleta de dados ocorreu em três momentos: t1 = antes do início do
8 tratamento quimioterápico; t2 = após primeiro ciclo do tratamento quimioterápico;
9 t3 = após o segundo ciclo do tratamento quimioterápico, o tempo entre os ciclos de
10 quimioterapia variou de 7 a 30 dias (média: 21,24 dias).

11 **Análise estatística**

12 Foi realizada estatística descritiva das variáveis gênero, idade, tempo de
13 diagnóstico, regimes quimioterápicos, origem do tumor e hábito de tabagismo. Para
14 as alterações do paladar foi utilizado Teste T e Teste de amostras emparelhadas
15 e para avaliação da xerostomia foi realizado Teste de significância das mudanças
16 de MacNemar. Para a relação entre Alterações do paladar e Xerostomia foi
17 utilizado o teste Mann-Whitney. Todos os testes estatísticos foram realizados
18 considerando-se $p < 0,05$ e utilizando o software SPSS (V 24.0).

19 **Resultados**

20 Dentre os 37 pacientes que consentiram em participar do estudo 5 pacientes
21 não completaram as três coletas previstas devido à condição física debilitada, óbito
22 ou interrupção do tratamento.

23 Participaram deste estudo 33 pacientes que estavam sob quimioterapia
24 combinada para tumores sólidos. Identificou-se 69,70% (23/33) de mulheres com
25 idade média de 59,96 ($\pm 8,90$) anos e 30,30% (10/33) de homens com idade média
26 de 56,90 ($\pm 13,69$) anos.

27 Todos os pacientes foram submetidos à quimioterapia combinada, sendo
28 que 30,30% (10/33) utilizaram Doxorubicina + Ciclofosfamida (AC), 30,30%
29 utilizavam (10/33) Carboplatina + Paclitaxel (CARBO/TAXOL) e 39,40% (13/33)
30 utilizaram outros regimes. A origem do tumor mais encontrada foi na mama com

- 1 30,30% (10/33), seguido de pulmão 12,10% (04/33) e estômago 9,10% (03/33). O
 2 perfil da amostra está descrito no Quadro 1.

Quadro 1 – Características do perfil demográfico dos pacientes da amostra

Variáveis		
Idade	Idade Média (anos)	Desvio Padrão (DP)
Feminino	59,96	±8,90
Masculino	56,90	±13,69
Tempo de diagnóstico	Tempo médio (meses)	Desvio Padrão (DP)
Feminino	3,00	±1,78
Masculino	1,60	±0,69
Gênero	Frequência (n=33)	Porcentagem (%)
Feminino	23	69,70%
Masculino	10	30,30%
Regime Quimioterápico		
Doxorrubicina + Ciclofosfamida (AC)	10	30,30%
Carboplatina + Paclitaxel (CARBO/TAXOL)	10	30,30%
Cisplatina + 5-Fluorouracil	4	12,10%
Leucovorin + Oxaliplatina + 5-Fluorouracil	3	9,10%
Leucovorin + 5-Fluorouracil	3	9,10%
Docetaxel + ADT	1	3%
Doxorrubicina + Ifosfamida	1	3%
Cisplatina + Etoposida	1	3%
Origem do tumor		
Mama	10	30,30%
Pulmão	4	12,10%
Estômago	3	9,10%
Cólon	2	6,10%
Esôfago	2	6,10%
Fígado	2	6,10%
Reto	2	6,10%
Apêndice	1	3%
Ovário	1	3%
Ovário e Tuba uterina	1	3%
Próstata	1	3%
Sistema nervoso central	1	3%
Testículo	1	3%
Útero	1	3%
Útero e Vulva	1	3%

3

4 **Escala CiTAS – Alterações do paladar**

5 A média do escore final da escala CiTAS dos 33 pacientes entre t1 e t2 e
 6 entre t1 e t3 aumentou de maneira estatisticamente significativa ($p=0,000$). Porém,
 7 a média do escore da escala CiTAS entre t2 e t3 não mostrou diferença
 8 estatisticamente significativa ($p=0,093$) (tabela 1).

9

Tabela 1 – Relação das alterações na percepção do paladar entre os tempos de quimioterapia (t1, t2 e t3).

	t1	t2	p	t1	t3	p	t2	t3	p
CiTAS (média)	5,48	6,91	0,00	5,48	7,50	0,00	6,91	7,50	0,09

Legenda: t1 = antes do início do tratamento quimioterápico; t2 = após primeiro ciclo do tratamento quimioterápico; t3 = após o segundo ciclo do tratamento quimioterápico

Nota: Significância estatística ($p < 0,05$) segundo o Teste de amostras emparelhadas.

1

2 Quando avaliou-se as subescalas “Alteração anormal involuntária; Falso
3 paladar” (avalia-se a condição dos indivíduos com base em suas experiências de
4 fantogeusia e parageusia) e “Alteração geral do paladar” (avalia-se a condição dos
5 indivíduos em relação às suas experiências de ageusia, cacogeusia e hipogeusia)
6 notou-se que houve um aumento dos escores entre t1 e t2 para $p=0,005$ e $p=0,005$
7 respectivamente. Porém, esse aumento não ocorreu entre t2 e t3 e entre t1 e t3
8 (tabela 2)

9

Tabela 2 – Subescalas “alteração anormal involuntária” e “alteração geral do paladar” entre os tempos de quimioterapia (t1, t2 e t3).

	t1	t2	p	t1	t3	p	t2	t3	p
Alteração anormal involuntária (média)	1,44	1,94	0,00	1,44	1,96	0,05	1,94	1,96	0,89
Alteração geral do paladar (média)	1,24	1,50	0,00	1,24	1,48	0,32	1,50	1,48	0,78

Legenda: t1 = antes do início do tratamento quimioterápico; t2 = após primeiro ciclo do tratamento quimioterápico; t3 = após o segundo ciclo do tratamento quimioterápico

Nota: Significância estatística ($p < 0,05$) segundo o Teste t de Student para amostras emparelhadas.

10

11 **Xerostomia**

12 De forma semelhante, a percentagem do sintoma de xerostomia dos 33
13 pacientes entre t1 e t2 e entre os t1 e t3 aumentou de maneira estatisticamente
14 significativa ($p=0,000$). Porém, a percentagem do sintoma de xerostomia entre t2 e
15 t3, apesar de também ter aumentado, não mostrou diferença estatisticamente
16 significativa ($p=0,45$; tabela 3).

17

18

Tabela 3 – Relação da xerostomia entre os tempos de quimioterapia (t1, t2 e t3).

	t1	t2	p	t1	t3	p	t2	t3	p
Xerostomia (%)	N=08 (24,30)	N=20 (60,60)	0,00	N=08 (24,30)	N=23 (69,70)	0,00	N=20 (60,60)	N=23 (69,70)	0,45

Legenda: t1 = antes do início do tratamento quimioterápico; t2 = após primeiro ciclo do tratamento quimioterápico; t3 = após o segundo ciclo do tratamento quimioterápico

Nota: Significância estatística ($p < 0,05$) segundo o Teste de significância das mudanças de MacNemar.

1

2 Relação das Alterações do paladar e Xerostomia

3 Verificou-se que os escores totais da escala CiTAS foram estatisticamente
4 maiores para aqueles pacientes que relataram o sintoma de xerostomia nos três
5 momentos estudados: t1 ($p=0,00$), t2 ($p=0,00$) e t3 ($p=0,04$), quando comparado a
6 pacientes sem xerostomia, conforme mostra a Tabela 4.

7

Tabela 4 – Relação das Alterações na percepção do paladar e xerostomia.

	t1		t2		t3	
	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não
Xerostomia (%)	N=08 (24,30)	N=25 (75,70)	N=20 (60,60)	N=13 (33,40)	N=23 (69,70)	N=10 (30,30)
CiTAS (mediana)	7,73	4,33	6,16	4,16	8,33	5,58
Valor de p	0,00		0,00		0,04	

Legenda: t1 = antes do início do tratamento quimioterápico; t2 = após primeiro ciclo do tratamento quimioterápico; t3 = após o segundo ciclo do tratamento quimioterápico

Nota: Significância estatística ($p < 0,05$) segundo o teste Mann-Whitney.

8

9 Discussão

10 O presente estudo mostrou que a média do escore da escala CiTAS dos 33
11 pacientes, entre t1 e t2 e entre os t1 e t3, aumentou de maneira estatisticamente
12 significativa. Este aumento revela que a intensidade das alterações gustativas
13 também aumenta simultaneamente, assim como já relatado na literatura em
14 trabalhos que avaliaram as alterações do paladar, de maneira longitudinal, com
15 populações sob quimioterapia (11,12,15). Segundo Steinbach et al (11) a
16 quimioterapia mostrou uma diminuição da função gustatória durante a

1 quimioterapia, porém três meses após a quimioterapia, a função gustatória foi
2 restaurada completamente. Ijpm et al (15) afirmam que a função subjetiva do
3 paladar diminui durante o primeiro e segundo ciclo de quimioterapia em
4 comparação com valores basais, enquanto que em estudo conduzido por
5 Bernhardson et al (12) a duração das mudanças do paladar variou entre os
6 participantes do estudo de 0,5 a aproximadamente 14 semanas após o término do
7 tratamento. Um relato de um caso de uma mulher de 48 anos com câncer de
8 pulmão de pequenas células recebendo quimioterapia combinada com cisplatina
9 apresentou distúrbio gustatório grave 29 dias após a quimioterapia não retornando
10 ao normal (21). Sendo assim, a quimioterapia antineoplásica influencia
11 negativamente na percepção do paladar, que são subjetivas, significativas e
12 transitórias (11,12,15).

13 Existem poucos estudos que relatam fantogeusia e cacogeusia em
14 pacientes sob quimioterapia (9,12,22). Sozeri *et al* (9) encontraram associação
15 entre o aumento dos escores para subescala de “Fantogeusia e Parageusia” e o
16 uso de enxaguatórios bucais, sugerindo que os hábitos de higiene bucal dos
17 pacientes podem influenciar nas alterações do paladar. A fantogeusia, após a
18 primeira quimioterapia, também foi associada com um aumento significativo da
19 expressão do gene T2R5 na língua, um receptor para o sabor amargo, em
20 comparação com pacientes sem fantogeusia (22). A cacogeusia é um sintoma
21 frequentemente relatado pelos pacientes como um gosto ruim em sua boca,
22 particularmente entre as refeições: “É como se eu tivesse um gosto na minha boca,
23 algo entre azedo e salgado” (12). Essas alterações na percepção do paladar são
24 relatadas como desagradáveis pelos pacientes (12), influenciam negativamente
25 em sua qualidade de vida (2), e são impossíveis de identificar com métodos
26 objetivos de avaliação, assim enfatiza-se a necessidade de escuta do paciente e
27 avaliação subjetiva das alterações na percepção do paladar.

28 As alterações na percepção do paladar são sintomas que influenciam na
29 anorexia do câncer, um termo médico, que engloba vários sintomas relacionados
30 ao comportamento alimentar. Este tipo de anorexia inclui sintomas tais como:
31 redução de apetite; saciedade precoce; mudanças no olfato; mudanças no paladar;
32 depressão; disfagia; deglutição dolorosa (10). As mudanças quimiossensitivas

1 provocam sentimentos como irritação, desapontamento, falta de alegria, cansaço
2 e tristeza (20).

3 Há grande variação individual nos padrões, intensidade e impacto das
4 mudanças no paladar de forma que os pacientes em quimioterapia têm dificuldades
5 para descrever alterações quimiossensoriais (12). Neste aspecto, questionários
6 bem estruturados, como a escala CiTAS, podem auxiliar no diagnóstico das
7 alterações do paladar e conduzir ao melhor tratamento. Mudanças na percepção
8 do paladar são especialmente importantes em doenças como o câncer, uma das
9 principais causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo (23), assim,
10 recomenda-se que a avaliação das alterações do paladar deve fazer parte de todas
11 as avaliações nutricionais em pacientes com câncer (13).

12 A percentagem do sintoma de xerostomia dos 33 pacientes entre os t1 e t2
13 e entre os t1 e t3 aumentou de maneira estatisticamente significativa para $p=0,000$.
14 Jensen et al (24) verificaram que a taxa de fluxo de saliva não estimulada, diminuiu
15 e a experiência de xerostomia aumentou significativamente durante a
16 quimioterapia antineoplásica adjuvante. Estas alterações permaneceram por seis
17 meses e normalizaram um ano após a quimioterapia.

18 Bomfin et al (3) relataram uma redução significativa no taxa de fluxo salivar
19 estimulada por pilocarpina no grupo submetido a 5-Fluorouracil (5-FU) no 4º dia,
20 mas não no 10º dia, sugerindo que o 5-FU impacta o taxa de fluxo salivar no início,
21 mas a produção de saliva atinge recuperação completa 10 dias após a primeira
22 injeção de 5-FU (3).

23 Verificou-se que os escores totais da escala CiTAS foram estatisticamente
24 maiores para aqueles pacientes que relataram o sintoma de xerostomia nos três
25 momentos estudados: t1 ($p=0,00$), t2 ($p=0,00$) e t3 ($p=0,04$). Amézaga et al (4)
26 encontraram que apenas 5,40% dos pacientes, em sua amostra, relataram
27 xerostomia isoladamente, enquanto 56,40% dos pacientes relataram alterações do
28 paladar e xerostomia, revelando que houve associação estatisticamente
29 significativa entre xerostomia e queixas quimiossensoriais como gosto ruim na
30 boca, alterações gustativas gerais, perda de acuidade gustativa, gosto alimentar
31 diferente, gosto desagradável, alteração do sabor do sal e alteração do sabor
32 azedo. Outros trabalhos também relatam, e corroboram os resultados do presente

1 estudo, que as alterações gustativas foram mais frequentes em pacientes que
2 também apresentavam xerostomia (9,25). Em estudo qualitativo Bernhardson et al
3 (12) entrevistaram pacientes sob quimioterapia e o sintoma de xerostomia foi
4 relacionado com as alterações do paladar, os pacientes relatam que "o gosto
5 muda" quando sentem a "boca seca". Estas alterações influenciam negativamente
6 no estado nutricional por interromperem o comportamento alimentar e reduzir a
7 ingestão global de alimentos e / ou restringir a ingestão apenas para alimentos
8 específicos (10).

9 O presente estudo apresenta limitações como a impossibilidade de
10 verificação objetiva da taxa de fluxo salivar por sialometria devido ao estado
11 debilitado de saúde dos pacientes oncológicos. A análise detalhada da função
12 olfativa, bem como da influência do zinco no paladar não foram avaliadas na
13 presente amostra, recomendando-se estudos futuros incluindo estes fatores.

14 **Conclusão**

15 A quimioterapia antineoplásica combinada influenciou negativamente na
16 percepção do paladar e exacerbou a xerostomia no primeiro e segundo ciclos do
17 tratamento. As alterações do paladar foram maiores para os pacientes que
18 relataram o sintoma de xerostomia, o que mostra que estes sintomas estão
19 associados de maneira significativa.

20

21

22

23

24

25

26

27

28

29

30

31

1 Referências

- 2 1. Naylor GD, Terezhalmay GT. Oral complications of cancer chemotherapy:
3 prevention and management. *Spec Care Dentist*. 1988;8(4):150–6.
- 4 2. Kano T, Kanda K. Development and Validation of a Chemotherapy-Induced
5 Taste Alteration Scale. *Oncol Nurs Forum*. 2013 Mar 1;40(2):E79–85.
- 6 3. Bomfin LE, Braga CM, Oliveira TA, Martins CS, Foschetti DA, Santos AAQA,
7 et al. 5-Fluorouracil induces inflammation and oxidative stress in the major
8 salivary glands affecting salivary flow and saliva composition. 2017;
- 9 4. Amézaga J, Alfaro B, Ríos Y, Larraioz A, Ugartemendia G, Urruticoechea A,
10 et al. Assessing taste and smell alterations in cancer patients undergoing
11 chemotherapy according to treatment. *Support Care Cancer*. 2018;
- 12 5. Carvalho CG, Medeiros-Filho JB, Ferreira MC. Guide for health professionals
13 addressing oral care for individuals in oncological treatment based on
14 scientific evidence. *Supportive Care Cancer*. 2018;
- 15 6. Epstein JB, Barasch A. Taste disorders in cancer patients: Pathogenesis, and
16 approach to assessment and management. *Oral Oncol*. 2010;46:77–81.
- 17 7. Kim U, Drayna D, Drayna D. Genetics of individual differences in bitter taste
18 perception: lessons from the PTC gene. *Clin Genet*. 2004;67:275–80.
- 19 8. Speck RM, Demichele A, Farrar JT, Hennessy S, Mao JJ, Stineman MG, et
20 al. Taste alteration in breast cancer patients treated with taxane
21 chemotherapy: experience, effect, and coping strategies. *Support Care
22 Cancer*. 2013;21:549–55.
- 23 9. Sözeri E, Kutlutürkan S. Taste Alteration in Patients Receiving
24 Chemotherapy. *J Breast Heal*. 2015;11:81–7.
- 25 10. Laviano A, Koverech A, Seelaender M. Assessing pathophysiology of cancer
26 anorexia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2017;
- 27 11. Steinbach S, Hummel T, Böhner C, Berktold S, Hundt W, Kriner M, et al.
28 Qualitative and Quantitative Assessment of Taste and Smell Changes in
29 Patients Undergoing Chemotherapy for Breast Cancer or Gynecologic
30 Malignancies. *J Clin Oncol*. 2009;27:1899–905.
- 31 12. Bernhardson B-M, Carol Tishelman C, Rutqvist LE. Chemosensory Changes
32 Experienced by Patients Undergoing Cancer Chemotherapy: A Qualitative

- 1 Interview Study. *J Pain Symptom Manage.* 2007;34.
- 2 13. Spotten LE, Corish CA, Lorton CM, Ui Dhuibhir PM, O'Donoghue NC,
3 O'Connor B, et al. Subjective and objective taste and smell changes in
4 cancer. *Ann Oncol.* 2017 May 1;28(5):969–84.
- 5 14. Berteretche M V., Dalix AM, Cesar d'Ornano AM, Bellisle F, Khayat D,
6 Faurion A. Decreased taste sensitivity in cancer patients under
7 chemotherapy. *Support Care Cancer.* 2004;12:571–6.
- 8 15. IJpma I, Renken RJ, Gietema JA, Slart RHJA, Mensink MGJ, Lefrandt JD, et
9 al. Changes in taste and smell function, dietary intake, food preference, and
10 body composition in testicular cancer patients treated with cisplatin-based
11 chemotherapy. *Clin Nutr.* 2016;1–7.
- 12 16. Tomita H, Ikeda M. Clinical Use of Electrogustometry: Strengths and
13 Limitations. *Acta Otolaryngol.* 2002;546:27–38.
- 14 17. Sozeri E, Kutluturkan S. The Validity and Reliability of Turkish Version of the
15 Chemotherapy-induced Taste Alteration Scale (CiTAS). *Clin Nurs Res.* 2016
16 Aug 11;
- 17 18. Campagna S, Gonella S, Stuardi M, Sperlinga R, Cerponi M, Olivero M, et al.
18 Validazione italiana della Chemotherapy induced Taste Alteration Scale
19 (CiTAS). *Assist Inferm Ric.* 2016;35:22–8.
- 20 19. Boltong A, Keast R. The influence of chemotherapy on taste perception and
21 food hedonics: A systematic review. *Cancer Treat Rev.* 2012;38:152–63.
- 22 20. Berti-Couto S de A, Couto-Souza PH, Jacobs R, Nackaerts O, Rubira-Bullen
23 IRF, Westphalen FH, et al. Clinical diagnosis of hyposalivation in hospitalized
24 patients. *J Appl Oral Sci.* 2012;157.
- 25 21. Minakata Y, Yamagata T, Nakanishi H, Nishimoto T, Nakanishi M, Mune M,
26 et al. Severe gustatory disorder caused by cisplatin and etoposide. *Int J Clin*
27 *Oncol.* 2002;7:124–7.
- 28 22. Tsutsumi R, Goda M, Fujimoto C, Kanno K, Nobe M, Kitamura Y, et al. Effects
29 of Chemotherapy on Gene Expression of Lingual Taste Receptors in Patients
30 With Head and Neck Cancer. *Am Laryngol Rhinol Otol Soc.* 2015;126.
- 31 23. Murtaza B, Hichami A, Khan AS, Ghiringhelli F, Khan NA. Alteration in taste
32 perception in cancer: causes and strategies of treatment. *Front Physiol.*

1 2017;8.
2 24. Jensen SB, Mouridsen HT, Reibel J, Brunner N, Nauntofte B. Adjuvant
3 chemotherapy in breast cancer patients induces temporary salivary gland
4 hypofunction. *Oral Oncol.* 2008;44:162–73.
5 25. Wickham RS, Rehwaldt M, Kefer C, Shott S, Abbas K, Glynn-Tucker E, et al.
6 Taste changes experienced by patients receiving chemotherapy. *Oncol Nurs*
7 *Forum.* 1999 May;26(4):697–706.

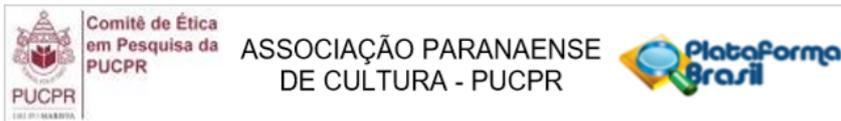
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30

1 Anexos

ANEXO A - Parecer de comitê de ética

3

4



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: INFLUÊNCIA DA QUIMIOTERAPIA ANTINEOPLÁSICA NA PRODUÇÃO DE SALIVA E NO PALADAR DE PACIENTES EM TRATAMENTO ONCOLÓGICO

Pesquisador: Paulo Henrique Couto Souza

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 74855117.0.0000.0020

Instituição Proponente: Pontifícia Universidade Católica do Parana - PUCPR

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.272.711

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_974558.pdf	30/08/2017 16:29:40		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_DE_PESQUISA.docx	30/08/2017 11:53:35	Paulo Henrique Couto Souza	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	au.docx	30/08/2017 11:52:19	Paulo Henrique Couto Souza	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcle.docx	30/08/2017 11:51:14	Paulo Henrique Couto Souza	Aceito
Declaração de Pesquisadores	TCUD.pdf	30/08/2017 11:49:07	Paulo Henrique Couto Souza	Aceito
Cronograma	cronograma.docx	30/08/2017 11:45:50	Paulo Henrique Couto Souza	Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_DE_ROSTO.pdf	30/08/2017 11:45:14	Paulo Henrique Couto Souza	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Imaculada Conceição 1155
Bairro: Prado Velho CEP: 80.215-901
UF: PR Município: CURITIBA
Telefone: (41)3271-2103 Fax: (41)3271-2103 E-mail: nep@pucpr.br

7

8

1 **ANEXO B - TCLE - Termo de consentimento livre e esclarecido.**

2 **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

3 Eu, _____ RG n.º _____

4 estou sendo convidado a participar de um estudo denominado: **Influência da**
5 **quimioterapia antineoplásica na produção de saliva e no paladar de pacientes em**
6 **tratamento oncológico**, cujos objetivos e justificativas são: avaliar o sintoma de boca
7 seca e as alterações do gosto com o auxílio da citologia esfoliativa. A diminuição da saliva
8 e as alterações do paladar provocam efeitos psicológicos e sociais que interferem tanto no
9 estado nutricional de pacientes em tratamento oncológico, como também na qualidade de
10 vida dos mesmos, por isso faz-se necessária a avaliação da percepção do paciente,
11 enquanto que o exame citológico pode ser a chave para a detecção das lesões em seu
12 estágio inicial e a precocidade do diagnóstico implica na possibilidade de estabelecer um
13 protocolo preventivo e terapêutico no momento do tratamento.

14 A minha participação no referido estudo será no sentido de submeter-me a um
15 questionário com perguntas direcionadas e esfregaços com escova citológica no lábio
16 inferior, bochecha direita e esquerda, parte superior e inferior da língua. Essas áreas serão
17 raspadas com uma escova citológica no início da quimioterapia e no 2º ciclo de
18 quimioterapia. O procedimento é indolor, e não apresenta riscos a minha saúde.

19 Fui alertado de que, da pesquisa a se realizar, posso esperar alguns benefícios, tais
20 como: acompanhamento odontológico durante todo o tratamento, e quando necessário, a
21 realização de procedimentos odontológicos.

22 Recebi, por outro lado, os esclarecimentos necessários sobre os possíveis
23 desconfortos e riscos decorrentes do estudo, levando-se em conta que é uma pesquisa, e
24 os resultados positivos ou negativos somente serão obtidos após a sua realização.

25 Estou ciente de que minha privacidade será respeitada, ou seja, meu nome ou
26 qualquer outro dado ou elemento que possa, de qualquer forma, me identificar, será
27 mantido em sigilo.

28
29
30
31
32 _____
33 Rubrica
34

1
2 Também fui informado de que posso me recusar a participar do estudo, ou retirar meu
3 consentimento a qualquer momento, sem precisar justificar, e de, por desejar sair da
4 pesquisa, não sofrerei qualquer prejuízo à assistência que venho recebendo. Os
5 pesquisadores envolvidos com o referido projeto são: Prof. Dr. Paulo Henrique Couto
6 Souza (PUCPR), a mestranda Isabela Maria Vasconcelos Silva (PUCPR), e com eles
7 poderei manter contato pelos telefones (41) 999459885, e (48) 999409629
8 respectivamente.

9 É assegurada a assistência durante toda pesquisa, bem como me é garantido o
10 livre acesso a todas as informações e esclarecimentos adicionais sobre o estudo e suas
11 consequências, enfim, tudo o que eu queira saber antes, durante e depois da minha
12 participação.

13 Li, portanto, este termo e fui orientado quanto ao teor da pesquisa acima
14 mencionada, compreendi a natureza e o objetivo do estudo do qual fui convidado a
15 participar. Concordo, voluntariamente em participar desta pesquisa, sabendo que não
16 receberei nem pagarei nenhum valor econômico por minha participação.

17 Em caso de reclamação ou qualquer tipo de denúncia sobre este estudo devo ligar
18 para o CEP PUCPR (41) 3271-2292 ou enviar um *e-mail* para nep@pucpr.br
19
20

21 Curitiba, ____ de _____ de 2018.
22
23
24
25
26
27

28 _____
Assinatura do participante do estudo
29
30
31
32

33 _____
Assinatura dos pesquisadores responsáveis

1 **ANEXO C - Chemotherapy-Induced Taste Alteration Scale (CiTAS) adaptada**

2

	Sem alteração	Tenho pouca dificuldade	Tenho dificuldade	Tenho bastante dificuldade	Não sinto sabor nenhum
2. Dificuldade em perceber o sabor doce	1	2	3	4	5
3. Dificuldade em perceber o sabor salgado	1	2	3	4	5
4. Dificuldade em perceber o sabor azedo	1	2	3	4	5
5. Dificuldade em perceber o sabor amargo	1	2	3	4	5
6. Dificuldade em perceber o sabor de sopas e molhos*.	1	2	3	4	5

3 * Sabor semelhante ao gosto de caldos ou miojo.

	Sem alteração	Bem pouco	Mais ou menos	Consideravelmente	Muito
7. Não percebe o aroma ou sabor da comida	1	2	3	4	5
8. Qualquer coisa que come, sente gosto desagradável	1	2	3	4	5
9. Não sente o gosto natural da comida	1	2	3	4	5
10. Sente gosto amargo na boca	1	2	3	4	5
11. Sabor ruim na boca quando está se alimentando	1	2	3	4	5
12. Qualquer coisa que come, sente gosto amargo	1	2	3	4	5

	Não	Bem pouco	Mais ou menos	Consideravelmente	Muito
13. Ânsia de vômito e ou mal estar	1	2	3	4	5
14. Se incomoda com o cheiro da comida	1	2	3	4	5
15. Tem dificuldade em comer coisas quentes	1	2	3	4	5
16. Tem dificuldade em comer coisas gordurosas	1	2	3	4	5
17. Tem dificuldade em comer carnes	1	2	3	4	5
18. Tem tido perda de apetite	1	2	3	4	5

4

1 **Normas para publicação – nome do periódico**

2 The American Journal of Clinical Nutrition - <https://academic.oup.com/ajcn>

Statement of Scope

The purpose of *The American Journal of Clinical Nutrition (AJCN)* is to publish original research studies relevant to human and clinical nutrition. Well-controlled clinical studies that describe scientific mechanisms, efficacy, and safety of dietary interventions in the context of disease prevention or a health benefit will be considered. Public health and epidemiologic studies relevant to human nutrition, and innovative investigations of nutritional questions that employ epigenetic, genomic, proteomic, and metabolomic approaches are encouraged. Solicited editorials, book reviews, solicited or unsolicited review articles, invited controversy position papers, and letters to the Editor that relate to prior *AJCN* articles are essential components of the *AJCN*. All submitted material with scientific content will undergo peer review by the Editors or their designees before acceptance for publication.

3

Symposia or workshop articles may be published as supplements to the *AJCN* and are funded by their sponsors. The *AJCN* welcomes queries about the publication of supplements. The *AJCN* uses a 2-part acceptance process for supplements. The first step involves editorial acceptance of the topic and content as provided by the symposium organizer; please send the following material to DTEarly@nutrition.org for consideration by the *AJCN* Editorial Office: title, location, and date of the meeting; the names and affiliations of potential guest editors; the sponsor(s) of the meeting; the sponsor(s) of the publication; and the agenda/program from the meeting along with the names of the speakers. The second step involves anonymous peer review of the individual articles. To be considered for publication, supplement articles must be received within 3 mo of each symposium or workshop. Each manuscript should not exceed 15 text pages, exclusive of tables, figures, and references; must adhere to *AJCN* style and format; and will be reviewed according to the same scientific standards used to evaluate original research articles.

4

Criteria for Manuscript Acceptance

The *AJCN* can publish only about 20% of the more than 1800 original submissions received per year. Submitted manuscripts may be rejected without detailed comments after initial review by at least two *AJCN* editors if the manuscripts are considered inappropriate or of insufficient scientific priority for publication in the *AJCN*. All other manuscripts undergo a complete review by at least two consulting editors or other selected experts. Criteria for acceptance by the *AJCN* include originality, validity of data, clarity of writing, strength of the conclusions, and potential importance of the work to the field of clinical nutrition. Indicate explicitly in your cover letter what is truly new in the present work compared to work already published in the field. Because Cochrane assessments are now readily available on the web via PubMed, *AJCN* no longer considers it necessary to disseminate them by secondary publication in the Journal. Submitted manuscripts will not be reviewed if they do not conform to standard English usage and to the “Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals” (Internet: <http://www.icmje.org/>), which is also available free of charge from the Secretariat Office, *Annals of Internal Medicine*, American College of Physicians, Independence Mall West, Sixth Street at Race, Philadelphia, PA 19106-1572. As recommended in the Committee on Publication Ethics Code of Conduct for Journal Publishers, and supported by the International Committee of Medical Journal Editors, when ASN is made aware of cases of suspected research and publication misconduct, ASN holds the right to publish an Expression of Concern during an investigation, and, depending on the outcome of the investigation, to retract articles.

1
2