

A FOTOBIMODULAÇÃO NO TRATAMENTO DA DISGEUSIA EM PACIENTES ONCOLÓGICOS: UMA REVISÃO DE LITERATURA

PHOTOBIMODULATION IN THE TREATMENT OF DYSGEUSIA IN CANCER PATIENTS: A LITERATURE REVIEW

Júlia Cerqueira dos Santos Rocha¹

Rebeca Carolina Moraes Dantas²

RESUMO

A disgeusia é um efeito colateral do tratamento antineoplásico caracterizada pela sensação de paladar alterado. Este efeito secundário apresenta patogênese complexa e não bem compreendida, além de não possuir opção de tratamento bem estabelecido. Assim, a fotobiomodulação pode ser uma boa alternativa devido sua ação no reparo tecidual, seu efeito anti-inflamatório e antálgico. Esse trabalho teve como objetivo associar o uso do laser de baixa potência ao tratamento da disgeusia em pacientes oncológicos. Realizou-se uma revisão bibliográfica unindo os temas: disgeusia em pacientes oncológicos e uso do laser de baixa potência com artigos das plataformas Pubmed, google acadêmico, *National Library of Medicine* e scielo, dos anos 2011 a 2022 e escritos nas línguas inglesa e portuguesa. O uso do laser de baixa potência auxiliou os pacientes oncológicos em inúmeros efeitos colaterais como: mucosite, xerostomia e disgeusia, gerados durante o tratamento oncológico. A fotobiomodulação gerou efeitos positivos às células gustativas previamente traumatizada e a qualidade de vida dos pacientes teve uma melhora significativa após tratamento. Conclui-se que a fotobiomodulação é uma opção de tratamento na recuperação do paladar em pacientes em tratamento oncológico, entretanto mais estudos são necessários para determinar um melhor protocolo de aplicação. **Palavras chave:** Disgeusia, laser de baixa potência, tratamento oncológico.

ABSTRACT

Oncological treatments generate numerous side effects in the patient's oral cavity, such as: mucositis, radiation cavities, xerostomia, dysgeusia, among others. Dysgeusia is the altered taste sensation that has no treatment option with proven efficacy and low-power laser can be a good alternative due to its action on tissue repair, its anti-inflammatory and anti-allergy effect. This work aimed to associate the use of low-power laser with the treatment of dysgeusia before or even after oncological therapies. The methodology used in this work is a bibliographic review uniting the themes: dysgeusia in oncology patients and the use of low-power laser with articles from the platforms pubmed, google academic, National Library of Medicine and scielo, from the years 2011 to 2022 and written in English and Portuguese languages. The use of low-power laser helped cancer patients in numerous side effects such as: mucositis, xerostomia and dysgeusia, generated during oncological treatment. Studies have shown that at a certain frequency photobiomodulation causes positive effects to previously traumatized taste cells, the quality of life of patients had a significant improvement after treatment. It is concluded that there is a certain efficiency in the use of photobiomodulation used in the recovery of taste in a shorter period of time after cancer treatment

Keywords: Dysgeusia, low-power laser, oncological treatment.

¹ Graduanda do curso de Odontologia da Faculdade de Ilhéus, CESUPI, julia.csrocha22@gmail.com

² Prof^a, Dra. Faculdade de Ilhéus, CESUPI, drarebecadantas@gmail.com

1 INTRODUÇÃO

As terapias oncológicas geram inúmeros efeitos danosos a cavidade oral dos pacientes, como: mucosite, cárie por radiação, disgeusia, xerostomia. Dentre esses efeitos colaterais se têm a disgeusia, que é a sensação de paladar alterado na percepção do paciente, e mesmo com vários termos para cada alteração de paladar, a disgeusia é a mais utilizada como definição para qualquer alteração do paladar normal. Esse problema afeta diretamente a qualidade de vida desses pacientes e causa inúmeros desconfortos, até mesmo dificuldade de adesão ao tratamento oncológico (TOGNI et al., 2021).

A terapia a laser de baixa potência, também chamada fotobiomodulação, é uma forma de fototerapia em que a luz de baixa intensidade é aplicada sobre um tecido ou lesão. Essa fototerapia acelera o processo de reparo, modula o processo inflamatório por bioestimulação e apresenta efeitos positivos em níveis celulares e histológicos, realizando assim uma boa reparação tecidual (METIN et al., 2018). A radiação emitida pelo laser atua em nível celular provocando modificações bioquímicas, bioelétricas e bioenergéticas, atuando no aumento do metabolismo, na proliferação e maturação celular, na quantidade de tecido de granulação e na diminuição dos mediadores inflamatórios, induzindo o processo de cicatrização. Contudo, se deve ressaltar que o laser em si não possui efeito curativo e sim atua como importante agente no combate a dor (LINS et al., 2011).

Diante disso, foi realizada essa revisão de literatura que teve como objetivo revisar a disgeusia em pacientes oncológicos e descrever a fotobiomodulação como opção de tratamento. O laser de baixa potência é um instrumento de grande avanço, baixo custo e fácil manuseio, e por isso esse estudo busca associar o uso do laser de baixa potência no tratamento da disgeusia em pacientes oncológicos.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão bibliográfica buscando associar o uso do laser de baixa potência ao tratamento da disgeusia em pacientes oncológicos. Para isso, foi realizada uma pesquisa de caráter exploratório reunindo inúmeros artigos de pesquisa de banco de dados como pubmed, Scielo, *National Library of Medicine* utilizando como palavras-chaves presente nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): laser de baixa potência, disgeusia, bioestimulação a laser. Esta revisão de literatura buscou reunir artigos

publicados na língua inglesa e língua portuguesa dentre os anos 1977 a 2022. Dentre 40 artigos, 30 foram selecionados com base na sua relevância sobre o assunto, buscando elucidar os questionamentos levantados por essa pesquisa.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 DISGEUSIA

A disgeusia é uma condição gustativa qualitativa característica marcada por um distúrbio na sensibilidade gustativa e essa alteração pode variar de leve a severa. Existem inúmeras alterações de paladar gerados por diversos motivos: infecções, hipossalivação, tumores, queimaduras, diabetes e neurotoxicidade de tratamentos oncológicos são alguns motivos mais discutidos e dentre esses, as terapias oncológicas se destacam pois mais da metade dos pacientes apresentam sensação de paladar alterado que geram uma série de desconfortos durante seu tratamento (JAFARI et al., 2021).

Dentre as inúmeras alterações de paladar se destacam: hipogeusia como a sensação reduzida do paladar, ageusia que é a perda do paladar, disgeusia que acaba sendo a mais conhecida e é a sensação de paladar alterado, fantogeusia é a alteração do paladar sem estímulos externos e parageusia que é a alteração do paladar a um estímulo específico (TOGNI et al., 2021).

Três nervos cranianos transportam sensações gustativas: o ramo da corda do tímpano do nervo facial (nervo craniano VII) inerva o terço anterior da língua e palato; o nervo glossofaríngeo (IX nervo craniano) inerva a parte posterior da língua, já a orofaringe e a parte faríngea da epiglote são inervadas pelo nervo vago (nervo craniano X). A transdução e percepção do paladar ficam protegidas pela inervação sobreposta das papilas gustativas de vários nervos cranianos e seus ramos (JAFARI et al., 2021).

As papilas gustativas são divididas em linguais e extralinguais (papilas em palato mole, faringe, orofaringe e esôfago). As papilas gustativas linguais podem ser circunvaladas, que estão localizadas no dorso da língua; as filiformes, que se localizam nos dois terços anteriores da língua e as fungiformes que também estão distribuídas nos terços anteriores (WITT, 2019).

A etiologia dos distúrbios do paladar e do olfato em pacientes oncológicos ainda não foi elucidada, provavelmente devido à sua natureza multifatorial, como dano neurológico, diminuição do número de células receptoras e/ou alteração da estrutura celular (ROBIJNS et al., 2022). A teoria mais aceita envolve danos citotóxicos às células

receptoras olfativas e gustativas que se dividem rapidamente. Os agentes quimioterápicos com as maiores taxas de alterações de paladar e olfato são docetaxel, carboplatina, antraciclina, paclitaxel e vinorelbina (Sevryugin et al., 2019).

3.2 DISGEUSIA EM PACIENTES ONCOLÓGICOS

A disgeusia é considerada um dos principais efeitos colaterais do tratamento oncológico. Estas terapias podem ser cirúrgicas, radiações ou terapias medicamentosas adjuvantes e/ou neoadjuvantes, e seus efeitos colaterais comprometem proliferação e reparo das células gustativas (TOGNI et al., 2021). Medicamentos quimioterápicos e radioterapia geram inúmeros danos a mucosa com sua alta citotoxicidade e neurotoxicidade, isso pode causar a destruição das células gustativas de alta rotatividade, diminuir seus receptores e alterar sua estrutura celular, causando assim uma taxa de recuperação reduzida das células gustativas gerando alterações no paladar (TOGNI et al., 2021).

A perturbação da homeostase do tecido gustativo pode ser prejudicial ao sistema gustativo e a quimioterapia pode gerar danos diretos às células das papilas gustativas ou alterar indiretamente regiões cerebrais responsáveis pela percepção do paladar (MALTA et al., 2022). A quimioterapia tem efeitos citotóxicos via distribuição sistêmica e efeitos diretos via secreção na saliva e fluidos gengival. Suas alterações podem ser causadas pelo comprometimento da proliferação e reparo das células gustativas e por sua citotoxicidade farmacológica (TOGNI et al., 2021).

Já a radioterapia pode alterar a estrutura dos poros gustativos levando a uma entrega interrompida de moléculas de sabor às células receptora ou a um afinamento do epitélio da papila. Estima-se que 76% dos pacientes que realizam quimioterapia e radioterapia experimentam disgeusia, essa alteração de paladar têm piora na oitava semana de tratamento (TOGNI et al., 2021).

As terapias oncológicas melhoraram as taxas de cura do câncer de cabeça e pescoço, entretanto, devida à falta de seletividade entre células tumorais e sadias, há o aparecimento de distúrbios orais secundários, como a disgeusia, mucosite e disfagia. O paladar costuma voltar para normalidade em torno de 3 a 4 semanas após tratamento, mas em muitos casos não costumam voltar ao seu estado normal (SAPIR et al., 2016).

De acordo com Strasser et al. (2014), nos ensaios clínicos de tratamentos anticâncer, as alterações de paladar raramente são preservadas, só em casos de escalas de toxicidade: como as complicações gastrointestinais, alterações nas glândulas salivares e neuropatias cranianas.

De acordo com Sevryugin et al., (2020), pacientes em tratamento oncológico que obtiveram distorção de paladar não tratadas, apresentaram mais efeitos adversos ligados a uma menor ingestão nutricional, maior perda de peso, diminuição do prazer em se alimentar e uma piora na qualidade de vida.

3.3 LASER DE BAIXA POTÊNCIA

Os lasers de baixa potência possuem eficácia quanto cicatrização de feridas cutâneas, auxílio na síntese de ATP e têm efeitos anti-inflamatórios. A radiação emitida pelo laser de baixa potência afeta os processos metabólicos das células alvo produzindo eventos celulares e vasculares, os quais parecem interferir diretamente no processo de reparo (GLASS, 2022).

Quando a luz laser interage com as células e tecidos na dose adequada geram algumas funções, como a estimulação de linfócitos, a ativação de mastócitos, o aumento da produção de ATP mitocondrial e proliferação de vários tipos de células. Mais especificamente a absorção molecular da luz *laser* permite um aumento do metabolismo celular, caracterizado pela estimulação de fotorreceptores na cadeia respiratória mitocondrial, alterações nos níveis de ATP celular, liberação de fatores de crescimento e síntese de colágeno (LINS et al., 2011).

Vale destacar também que a irradiação com laser de baixa intensidade resulta em uma geração rápida de miofibroblastos, a partir de fibroblastos, e que os fatores de crescimento de fibroblastos parecem desempenhar um papel no reparo epitelial e na citoproteção. Tem sido sugerido que a irradiação com laser de baixa intensidade pode ser capaz de desintoxicar os radicais livres de oxigênio ou reduzir a formação desses radicais livres durante a quimioterapia e a radioterapia (GENOT et al., 2005).

3.4 USO DO LASER DE BAIXA POTÊNCIA NO TRATAMENTO DA DISGEUSIA EM PACIENTES ONCOLÓGICOS

A prevalência da disgeusia em pacientes oncológicos é estimada em 66,5% em paciente submetido a radioterapia isolada e 76,0% após quimioterapia e dentre esses, 15% continuam com sintomas após tratamento (ZECHA et al., 2016).

Durante um estudo clínico feito por Mobadder em 2018, foi realizada a aplicação intraoral do laser de diodo, com um comprimento de onda de 980 nm (FONA LASER SIRONA DENTAL SYSTEMS, GMBH, ALEMANHA) em 10 pontos na parte dorsal e lateral da língua, com uma densidade de energia de 3 J/cm², por 12 segundos em cada

ponto. Cada sessão foi repetida 3 vezes durante uma semana, com intervalo de 48 horas entre cada sessão e como resultado de 5 sessões, o paciente apresentou melhora significativa em sua disgeusia (MOBADDER et al., 2018).

Os agentes antineoplásicos utilizados no tratamento quimioterápico são tóxicos para os tecidos normais de rápido crescimento, com manifestação de efeitos colaterais durante o acompanhamento. Entre os vários efeitos colaterais em mulheres tratadas com Ciclofosfamida (AC), a segunda complicação não hematológica mais frequente é a perda do paladar (97,3%). Por isso, foi realizado um estudo triplo cego onde foi utilizado um laser terapêutico modelo EC (DMC®, São Carlos, SP, Brasil) com 100 mW de potência, de comprimento de onda contínuo de 660 ± 10 nm (vermelho) e 808 ± 10 nm (infravermelho), utilizando 2 J de luz vermelha por ponto e com uma aplicação no primeiro dia de quimioterapia e 21 dias após (fim de um ciclo e início do outro, durante 4 ciclos). O aparelho possui ponta com área de $0,09842$ cm², que foi mantido em leve contato com a área tratada durante as aplicações do protocolo. Esse trabalho foi realizado de julho de 2019 a janeiro de 2020 e obteve como resultado uma eficácia na prevenção da disgeusia induzida pela quimioterapia (MALTA et al., 2022).

Em 2019, Mobadder realizou outro estudo seguindo um relato de caso, em que o paciente de 42 anos teve disgeusia após ser submetido a radioterapia de cabeça e pescoço. A fotobiomodulação foi o tratamento de escolha e optou-se por realizar uma sessão com laser de diodo 635nm (smart M Pro, Lasotronix, Polônia), a cada 24 horas por 5 dias consecutivos. As áreas irradiadas foram 10 pontos no dorso da língua, 3 pontos na lateral direita da língua e 3 pontos na lateral esquerda da língua. O laser foi utilizado com densidade de energia de 3 J/cm², 30 s de irradiação, potência de saída de 100 mW, modo contínuo e de contato. Após a terapia com fotobiomodulação, a pontuação de alteração de paladar foi de 5/5 e após ótimos resultados, ele concluiu que a fotobiomodulação pode ser considerado uma abordagem eficaz para o manejo da alteração do paladar em pacientes com câncer (MOBADDER et al., 2019)

Segundo Robijins et al., (2022), não há dados suficientes sobre o uso da fotobiomodulação no tratamento da disgeusia em pacientes oncológicos, porém a *World Association of photobiomodulation Therapy* (WALT) recomenda tratamentos com um dispositivo LED/laser de comprimento de onda intraoral visível (vermelho 630-680 nm) ou infravermelho (800-1100 nm), com uma densidade de potência (irradiação da superfície de tratamento) de $10-150$ mW/cm², para uma dose total de 2 Einstein (fluência

de fótons a $810 \text{ nm} = 9 \text{ pJ/cm}^2$), por campo de tratamento realizado. Os tratamentos devem ser repetidos 3 a 4 vezes por semana, durante 3 a 4 semanas.

Este estudo apresentou limitações importantes quanto ao número reduzido de pesquisas clínicas e publicações disponíveis sobre a disgeusia e o manejo com a fotobiomodulação, além de heterogeneidade dos dados entre os estudos apresentados. Desta forma, optamos, nesta revisão de literatura, por não realizar a comparação entre os protocolos preconizados entre os autores acima. Sugerimos que mais estudos clínicos e com metodologias padronizadas sejam realizados, a fim de disponibilizar e validar protocolos de fotobiomodulação como recurso terapêutico para disgeusia em pacientes oncológicos.

4 CONCLUSÃO

Foi possível concluir que o uso da fotobiomodulação pode ser uma opção de tratamento para disgeusia em pacientes em tratamento oncológico. No entanto, se faz necessário a realização de estudos clínicos mais específicos visando determinar qual comprimento de onda é mais indicado, a dose, pontos de aplicação, frequência e tempo de tratamento. Além disso, é necessário um seguimento do paciente para acompanhar os efeitos da fotobiomodulação e a manutenção dos resultados obtidos.

REFERÊNCIAS

BRESSAN V, Stevanin S, Bianchi M, Aleo G, Bagnasco A, Sasso L. The effects of swallowing disorders, dysgeusia, oral mucositis and xerostomia on nutritional status, oral intake and weight loss in head and neck cancer patients: A systematic review. *Cancer Treat Rev.* 2016 Apr;45:105-19. doi: 10.1016/j.ctrv.2016.03.006. Epub 2016 Mar 14. PMID: 27010487.

BU S, Qiu B, Xue H, Liu H, Wang X. Dose-Response Relationship between Head and Neck Radiation and Damages to Gustatory Cells in Mice. *J Oncol.* 2023 Feb 24;2023:5270315. doi: 10.1155/2023/5270315. PMID: 36873739; PMCID: PMC9984258.

CEBALLOS Salobreña A, Ciges Juan M. Morfología de las papilas gustativas y descamación del epitelio lingual [Morphology of the taste buds and demarcation of the tongue epithelium]. *An Esp Odontoestomatol.* 1974 Nov-Dec;33(6):437-52. Spanish. PMID: 4531817.

COWART BJ, Young IM, Feldman RS, Lowry LD. Clinical disorders of smell and taste. *Occup Med.* 1997 Jul-Sep;12(3):465-83. PMID: 9298495.

DELLAFIORE F, Bascapè B, Caruso R, Conte G, Udugampolage NS, Carezzi L, Arrigoni C. What is the relations between dysgeusia and alterations of the nutritional status? A metanarrative analysis of integrative review. *Acta Biomed.* 2021 Jul 29;92(S2):e2021023. doi: 10.23750/abm.v92iS2.11015. PMID: 34328144; PMCID: PMC8383223.

EPSTEIN JB, Villines D, Epstein GL, Smutzer G. Oral examination findings, taste and smell testing during and following head and neck cancer therapy. *Support Care Cancer.* 2020 Sep;28(9):4305-4311. doi: 10.1007/s00520-019-05232-y. Epub 2020 Jan 7. PMID: 31912362.

GALANIHA LT, Nolden AA. Taste loss in cancer patients: clinicians' perceptions of educational materials and diagnostic tools. *Support Care Cancer.* 2023 May 24;31(6):349. doi: 10.1007/s00520-023-07794-4. PMID: 37222954; PMCID: PMC10206338.

GAUTAM AP, Fernandes DJ, Vidyasagar MS, Maiya AG, Vadhira BM. Low level laser therapy for concurrent chemoradiotherapy induced oral mucositis in head and neck cancer patients - a triple blinded randomized controlled trial. *Radiother Oncol.* 2012 Sep;104(3):349-54. doi: 10.1016/j.radonc.2012.06.011. Epub 2012 Aug 10. PMID: 22884841.

Glass GE. Photobiomodulation: The Clinical Applications of Low-Level Light Therapy. *Aesthet Surg J.* 2021 May 18;41(6):723-738. doi: 10.1093/asj/sjab025. Erratum in: *Aesthet Surg J.* 2022 Apr 12;42(5):566. PMID: 33471046.

IRUNE E, Dwivedi RC, Nutting CM, Harrington KJ. Treatment-related dysgeusia in head and neck cancer patients. *Cancer Treat Rev.* 2014 Oct;40(9):1106-17. doi: 10.1016/j.ctrv.2014.06.011. Epub 2014 Jul 5. PMID: 25064135.

Jafari A, Alae A, Ghods K. The etiologies and considerations of dysgeusia: A review of literature. *J Oral Biosci.* 2021 Dec;63(4):319-326. doi: 10.1016/j.job.2021.08.006. Epub 2021 Sep 3. PMID: 34487857.

JHAM BC, da Silva Freire AR. Oral complications of radiotherapy in the head and neck. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2006 Sep-Oct;72(5):704-8. doi: 10.1016/s1808-8694(15)31029-6. PMID: 17221065; PMCID: PMC9443542.

KRC RF, Singh SA, Fang W, Weir JS. Photobiomodulation During Chemoradiation for Head and Neck Cancer: Effect on Mucositis, Weight Loss, and Feeding Tube Dependence. *Adv Radiat Oncol.* 2023 Mar 10;8(4):101216. doi: 10.1016/j.adro.2023.101216. PMID: 37213482; PMCID: PMC10196275.

LINS, Ruthinéia Diógenes Alves Uchôa et al. Efeitos bioestimulantes do laser de baixa potência no processo de reparo. *Anais Brasileiros de Dermatologia* [online]. 2010, v. 85, n. 6 [Acessado 4 Maio 2023], pp. 849-855. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0365-05962010000600011>>. Epub 27 Jan 2011. ISSN 1806-4841. <https://doi.org/10.1590/S0365-05962010000600011>.

Malta CEN, Carlos ACAM, de Alencar MCM, Alves E Silva EF, Nogueira VBC, Alves APNN, Chaves FF, de Moura JFB, de Barros Silva PG. Photobiomodulation therapy prevents dysgeusia chemotherapy induced in breast cancer women treated with doxorubicin plus cyclophosphamide: a triple-blinded, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Support Care Cancer*. 2022 Mar;30(3):2569-2580. doi: 10.1007/s00520-021-06642-7. Epub 2021 Nov 19. PMID: 34799776.

MESSING BP, Ward EC, Lazarus C, Ryniak K, Maloney J, Thompson CB, Kramer E. Longitudinal comparisons of a whole-mouth taste test to clinician-rated and patient-reported outcomes of dysgeusia postradiotherapy in patients with head and neck cancer and associations with oral intake. *Head Neck*. 2021 Jul;43(7):2159-2177. doi: 10.1002/hed.26690. Epub 2021 Apr 15. PMID: 33856086.

METIN R, Tatli U, Evlice B. Effects of low-level laser therapy on soft and hard tissue healing after endodontic surgery. *Lasers Med Sci*. 2018 Nov;33(8):1699-1706. doi: 10.1007/s10103-018-2523-8. Epub 2018 Apr 30. PMID: 29713842.

MOBADDER ME, Farhat F, Mobadder WE, Nammour S. Photobiomodulation Therapy in the Treatment of Oral Mucositis, Dysgeusia and Oral Dryness as Side-Effects of Head and Neck Radiotherapy in a Cancer Patient: A Case Report. *Dent J (Basel)*. 2018 Nov 10;6(4):64. doi: 10.3390/dj6040064. PMID: 30423851; PMCID: PMC6313426.

PARKIN DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of eighteen major cancers in 1985. *Int J Cancer*. 1993 Jun 19;54(4):594-606. doi: 10.1002/ijc.2910540413. PMID: 8514451.

NELSON GM. Biology of taste buds and the clinical problem of taste loss. *Anat Rec*. 1998 Jun;253(3):70-8. doi: 10.1002/(SICI)1097-0185(199806)253:3<70::AID-AR3>3.0.CO;2-I. PMID: 9700392.

NGUYEN HM, Reyland ME, Barlow LA. Mechanisms of taste bud cell loss after head and neck irradiation. *J Neurosci*. 2012 Mar 7;32(10):3474-84. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4167-11.2012. PMID: 22399770; PMCID: PMC3320161.

PINHEIRO AL, Cavalcanti ET, Pinheiro TI, Alves MJ, Miranda ER, De Quevedo AS, Manzi CT, Vieira AL, Rolim AB. Low-level laser therapy is an important tool to treat disorders of the maxillofacial region. *J Clin Laser Med Surg*. 1998 Aug;16(4):223-6. doi: 10.1089/clm.1998.16.223. PMID: 9796491.

NOIRRIT-Esclassan E, Valera MC, Vignes E, Munzer C, Bonal S, Daries M, Vaysse F, Puisieux C, Castex MP, Boulanger C, Pasquet M. Photobiomodulation with a combination of two wavelengths in the treatment of oral mucositis in children: The PEDIALASE feasibility study. *Arch Pediatr*. 2019 Jul;26(5):268-274. doi: 10.1016/j.arcped.2019.05.012. Epub 2019 Jul 4. PMID: 31281038.

RISSO D, Drayna D, Morini G. Alteration, Reduction and Taste Loss: Main Causes and Potential Implications on Dietary Habits. *Nutrients*. 2020 Oct 27;12(11):3284. doi: 10.3390/nu12113284. PMID: 33120898; PMCID: PMC7693910.

RIANTININGTYAS RR, Carrouel F, Bruyas A, Bredie WLP, Kwiecien C, Giboreau A, Dougkas A. Oral Somatosensory Alterations in Head and Neck Cancer Patients-An

Overview of the Evidence and Causes. *Cancers (Basel)*. 2023 Jan 24;15(3):718. doi: 10.3390/cancers15030718. PMID: 36765675; PMCID: PMC9913236.

ROBIJNS J, Nair RG, Lodewijckx J, Arany P, Barasch A, Bjordal JM, Bossi P, Chilles A, Corby PM, Epstein JB, Elad S, Fekrazad R, Fregnani ER, Genot MT, Ibarra AMC, Hamblin MR, Heiskanen V, Hu K, Klastersky J, Lalla R, Latifian S, Maiya A, Mebis J, Migliorati CA, Milstein DMJ, Murphy B, Raber-Durlacher JE, Roseboom HJ, Sonis S, Treister N, Zadik Y, Bensadoun RJ. Photobiomodulation therapy in management of cancer therapy-induced side effects: WALT position paper 2022. *Front Oncol*. 2022 Aug 30;12:927685. doi: 10.3389/fonc.2022.927685. PMID: 36110957; PMCID: PMC9468822.

SAPIR E, Tao Y, Feng F, Samuels S, El Naqa I, Murdoch-Kinch CA, Feng M, Schipper M, Eisbruch A. Predictors of Dysgeusia in Patients With Oropharyngeal Cancer Treated With Chemotherapy and Intensity Modulated Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016 Oct 1;96(2):354-361. doi: 10.1016/j.ijrobp.2016.05.011. Epub 2016 May 17. PMID: 27473816.

SEVRYUGIN O, Kasvis P, Vigano M, Vigano A. Taste and smell disturbances in cancer patients: a scoping review of available treatments. 2021 Jan;29(1):49-66. doi: 10.1007/s00520-020-05609-4. Epub 2020 Jul 30. PMID: 32734392.

SPALDING CA, Korb LJ, Constable WC, Cantrell RW, Levine PA. The influence of extent of neck treatment upon control of cervical lymphadenopathy in cancers of the oral tongue. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991 Aug;21(3):577-81. doi: 10.1016/0360-3016(91)90673-r. PMID: 1869456.

STRASSER F, Demmer R, Böhme C, Schmitz SF, Thuerlimann B, Cerny T, Gillessen S. Prevention of docetaxel- or paclitaxel-associated taste alterations in cancer patients with oral glutamine: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Oncologist*. 2008 Mar;13(3):337-46. doi: 10.1634/theoncologist.2007-0217. PMID: 18378545.

TAYLOR JK, Mady LJ, Baddour K, Iheagwara UK, Zhai S, Ohr JP, Zandberg DP, Gorantla VC, Ferris RL, Kim S, Duvvuri U, Kubik MW, Sridharan S, Johnson JT, Holeva KD, Quinn AE, Clump DA. A phase II prospective trial of photobiomodulation therapy in limiting oral mucositis in the treatment of locally advanced head and neck cancer patients. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2022 Jul 14;8(4):345-354. doi: 10.1002/wjo2.18. PMID: 36474663; PMCID: PMC9714046.

TOGNI L, Mascitti M, Vignigni A, Alia S, Sartini D, Barlattani A, Emanuelli M, Santarelli A. Treatment-Related Dysgeusia in Oral and Oropharyngeal Cancer: A Comprehensive Review. *Nutrients*. 2021 Sep 23;13(10):3325. doi: 10.3390/nu13103325. PMID: 34684326; PMCID: PMC8536976.

VILA-CÓRCOLES Á, Vila-Rovira Á, Satué-Gracia EM, Ochoa-Gondar O, de Diego-Cabanes C, Hospital-Guardiola I, Forcadell-Peris MJ, Martín-Luján F, Basora-Gallisà J. Lugar de atención, sintomatología y curso clínico, gravedad y letalidad en 536 casos confirmados de COVID-19 en adultos mayores de 50 años en el área de Tarragona, marzo-junio de 2020 [Treatment setting, symptomatology, clinical course, severity degree and case-fatality rate in 536 adults over 50 years with laboratory-confirmed COVID-19

Volume 5., N. 2, (2023), ISSN: 2594-6986 - Revista da Faculdade de Ilhéus

in Tarragona, Spain, March-June 2020.]. *Rev Esp Salud Publica*. 2021 Sep 8;95:e202109115. Spanish. PMID: 34493700.

VISSINK A, van Weissenbruch R, van Nieuw Amerongen A. Smaak- en reukstoornissen [Disorders of taste and smell]. *Ned Tijdschr Tandheelkd*. 2001 Jun;108(6):229-36. Dutch. PMID: 11441715.

Witt M. Anatomy and development of the human taste system. *Handb Clin Neurol*. 2019;164:147-171. doi: 10.1016/B978-0-444-63855-7.00010-1. PMID: 31604544.

ZECHA JA, Raber-Durlacher JE, Nair RG, Epstein JB, Elad S, Hamblin MR, Barasch A, Migliorati CA, Milstein DM, Genot MT, Lansaat L, van der Brink R, Arnabat-Dominguez J, van der Molen L, Jacobi I, van Diessen J, de Lange J, Smeele LE, Schubert MM, Bensadoun RJ. Low-level laser therapy/photobiomodulation in the management of side effects of chemoradiation therapy in head and neck cancer: part 2: proposed applications and treatment protocols. 2016 Jun;24(6):2793-805. doi: 10.1007/s00520-016-3153-y. Epub 2016 Mar 17. PMID: 26984249; PMCID: PMC4846551.