



UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA

JOSÉ LUCAS BARBOSA DA SILVA

**AVALIAÇÃO QUANTITATIVA E QUALITATIVA DOS
DISTÚRBIOS OLFATÓRIOS EM PACIENTES COM CÂNCER
DE CABEÇA E PESCOÇO**

JOSÉ LUCAS BARBOSA DA SILVA

**AVALIAÇÃO QUANTITATIVA E QUALITATIVA DOS
DISTÚRBIOS OLFATÓRIOS EM PACIENTES COM CÂNCER
DE CABEÇA E PESCOÇO**

Tese apresentada ao Programa de Pós
Graduação em Ciências da Saúde do Centro de
Ciências da Saúde da Universidade Estadual de
Londrina.

Orientador: Prof. Dr. Marco Aurélio Fornazieri

Londrina
2022

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UEL

D111a Da Silva, José Lucas Barbosa.
Avaliação quantitativa e qualitativa dos distúrbios olfatórios em pacientes com câncer de cabeça e pescoço / José Lucas Barbosa Da Silva. - Londrina, 2022.
82 f. : il.

Orientador: Marco Aurélio Fornazieri.
Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) - Universidade Estadual de Londrina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, 2022.
Inclui bibliografia.

1. Câncer de cabeça e pescoço - Tese. 2. Radioterapia - Tese. 3. Quimioterapia - Tese. 4. Distúrbios do olfato - Tese. I. Fornazieri, Marco Aurélio . II. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. III. Título.

CDU 61

JOSÉ LUCAS BARBOSA DA SILVA

**AVALIAÇÃO QUANTITATIVA E QUALITATIVA DOS
DISTÚRBIOS OLFATÓRIOS EM PACIENTES COM CÂNCER
DE CABEÇA E PESCOÇO**

Tese apresentada ao Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Londrina.

BANCA EXAMINADORA

Orientador: Prof. Dr. Marco Aurélio Fornazieri
Universidade Estadual de Londrina – UEL

Dra. Ellen Cristine Duarte Garcia
Universidade Estadual de Londrina – UEL

Dr. Richard Louis Voegels
Universidade de São Paulo – USP

Prof. Dr. Fábio de Rezende Pinna
Universidade de São Paulo – USP

Prof. Dra. Maria Dantas Costa Lima Godoy
Universidade de São Paulo – USP

Londrina, 09 de junho de 2022.

À Deus, à Mãe Rainha, à São José e a São Josemaria Escrivá de Balaguer. Por me inspirarem e ajudarem sempre.

Aos meus amadíssimos pais e irmãs: Cicero, Lauzinei, Amanda e Bruna.

Aos meus avôs e avós: José Barbosa, José Guerino, Amélia e Maria Rosa.

Aos meus tios: Gerôncio, Vani, Cleuza, Maria Aparecida e Alice.

À João Gabriel da Silva Theodoro.

Aos pequeninos: Benício e Eloá.

À todos que me acompanham e acompanharam nesse esplêndido caminho.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, **Prof. Dr. Marco Aurélio Fornazieri**, a quem admiro muitíssimo. Com o seu apoio, ideais nobilíssimos, que eu não teria sido capaz de imaginar, tornaram-se realidade. Terei para com ele uma dívida de gratidão. Seu incentivo transformou e continuará transformando muitas vidas. Tê-lo-ei como modelo e espero tê-lo sempre como amigo.

Ao **Prof. Dr. Waldiceu Aparecido Verri Junior** e à **Profa. Dra. Cintia Magalhães Carvalho Grion**, grandes pesquisadores e professores de metodologia científica. Agradeço de coração pelos ensinamentos na disciplina Seminários I e pelo exímio trabalho que ambos prestam à Universidade Estadual de Londrina.

À **Bruna Fernanda Barbosa da Silva** pelas magníficas figuras que enriqueceram esse estudo.

Aos amigos **Rafael Jonata, Luana Leite, Henrique Ochoa, Anibal Neto, Andressa Pelaquim e Juliana Gameiro** que caminharam ao meu lado e paciente e carinhosamente me apoiaram.

Aos **atuais pós-graduandos do Programa de Ciências da Saúde** que me ajudaram a levar adiante esse projeto.

À **equipe de médicos, enfermeiros e técnicos do setor de Radioterapia do Hospital do Câncer de Londrina** pelos sorrisos diários, pela paciência e por toda a ajuda prestada. Em especial, agradeço ao **Dr. Eduardo Ramos, à Enfermeira Andréia e à Lilian** pelo carinho e pela enorme ajuda prestada.

Aos **pacientes** que fizeram parte desse estudo e **aos seus familiares** pelo carinho com que nos receberam, pela esperança que depositaram em nós e por seu exemplo de perseverança e fortaleza. Não há palavras suficientes para agradecer-vos. Esse trabalho só pode ser possível graças à generosa colaboração de cada um de vocês.

RESUMO

Silva, José Lucas Barbosa. *Avaliação quantitativa e qualitativa dos distúrbios olfatórios em pacientes com câncer de cabeça e pescoço*. 2022. 82 páginas. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde). Londrina: Centro de Ciências da Saúde, Universidade Estadual de Londrina.

INTRODUÇÃO: O olfato é um importante sentido para a nutrição e uma boa qualidade de vida. Alguns tipos de câncer podem causar distúrbios olfatórios como parte da síndrome paraneoplásica. Não existem dados consistentes sobre transtornos do olfato em pacientes com malignidades de cabeça e pescoço não submetidos a nenhuma modalidade terapêutica. Além disso, existem poucos estudos sobre o impacto da radioterapia e da quimioterapia na função olfatória de pacientes com câncer de cabeça e pescoço. **OBJETIVOS:** O objetivo desse estudo consistiu em avaliar se pacientes com câncer de cabeça e pescoço, sem nenhum tratamento prévio, apresentam transtornos de olfato. Procurou-se também calcular o impacto da radioterapia e da quimioterapia na função olfatória de pacientes com malignidades em cabeça e pescoço e a frequência de episódios de fantosmia e parosmia nesses indivíduos. **MÉTODOS:** Incluíram-se pacientes com câncer de cabeça e pescoço provenientes do Hospital do Câncer de Londrina. Os participantes foram divididos em dois grupos: radioterapia isolada e quimioterapia concomitante. As avaliações foram realizadas antes do início da radioterapia e 1,3 e 6 meses após o seu término. A função olfatória foi analisada por meio de uma escala visual analógica e do Teste de Identificação do Olfato da Universidade da Pensilvânia. Um subgrupo de pacientes virgens de tratamento teve o olfato comparado com controles pareados. **RESULTADOS:** A função olfatória de indivíduos com câncer de cabeça e pescoço foi significativamente inferior em comparação aos controles normais [UPSIT grupo câncer = 22,9 (IC 95% 20,5 – 25,4) versus UPSIT controles = 29,1 (IC 95% 26,9 – 31,3)]. Mais de 90% dos pacientes com malignidades de cabeça e pescoço apresentaram distúrbio olfatório antes do tratamento. A radioterapia associada a quimioterapia causou prejuízo no olfato no primeiro mês após a irradiação, sem recuperação completa até 6 meses após o término do tratamento ($p < 0,001$). A média do teste olfatório não diferiu significativamente entre os pacientes tratados com radioterapia isolada ($p = 0,19$). Distúrbios qualitativos do olfato ocorreram em 32,6% dos pacientes. A presença dessas alterações não se correlacionou com pior desfecho olfatório. **CONCLUSÃO:** Alterações do olfato podem ser detectadas em mais de 90% dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço quando avaliados por meio de um teste olfatório validado. A radioterapia associada a quimioterapia causa prejuízo olfatório nos pacientes com malignidades de cabeça e pescoço entre 1 a 6 meses após o tratamento. Aproximadamente um terço dos pacientes reportam episódios de fantosmia ou parosmia após a irradiação.

Descritores: Anosmia; Modalidades sensoriais; Radioterapia de alta energia; Antineoplásicos; Quimioterapia Combinada; Carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço;

SUMMARY

Silva, José Lucas Barbosa. *Quantitative and qualitative assessment of olfactory disorders in patients with head and neck cancer*. 2022. 82 pages. Thesis (Doctorate in Health Sciences). Londrina: "Centro de Ciências da Saúde, Universidade Estadual de Londrina".

INTRODUCTION: Smell is an essential sense for nutrition and good quality of life. Some cancers can cause olfactory disorders as part of the paraneoplastic syndrome. There are no consistent data on olfactory disorders in patients treatment-naïve with head and neck malignancies. In addition, there are few studies on the impact of radiotherapy and chemotherapy on the olfactory function of individuals with head and neck cancer.

OBJECTIVES: This study aimed to assess whether treatment-naïve patients with head and neck cancer have olfactory disorders. We also sought to calculate the impact of radiotherapy and chemotherapy on the olfactory function of patients with head and neck malignancies and the frequency of episodes of phantosmia and parosmia in these patients.

METHODS: Individuals with head and neck cancer from the "Hospital do Câncer de Londrina" were included. Participants were divided into two groups: radiotherapy alone and concurrent chemotherapy. Assessments were performed before the start of radiotherapy and 1, 3, and 6 months after its completion. Olfactory function was analyzed using a visual analogue scale and the University of Pennsylvania Smell Identification Test. A subgroup of treatment-naïve patients had olfactory function compared to matched controls. **RESULTS:** The smell of individuals with head and neck cancer was significantly lower compared to normal controls [UPSIT cancer = 22.9(CI 95%: 20.5-25.4) vs. UPSIT controls = 29.1(CI 95%: 26.9-31.3); $p < 0.001$]. More than 90% of patients with head and neck malignancies had an olfactory disorder before treatment. Radiotherapy associated with chemotherapy caused impairment of smell in the first month after irradiation, with no complete recovery until 6 months after the end of treatment ($p < 0.001$). The olfactory test mean did not differ significantly between patients treated with radiotherapy alone ($p = 0.19$). Qualitative disorders of smell occurred in 32.6% of participants. The presence of these alterations was not correlated with a worse olfactory outcome. **CONCLUSION:** Smell alterations can be detected in more than 90% of patients with head and neck cancer when evaluated using a validated olfactory test. Radiotherapy associated with chemotherapy causes olfactory impairment in patients with head and neck malignancies between 1 to 6 months after treatment. Approximately one-third of patients report episodes of phantosmia or parosmia after irradiation.

Descriptors: Anosmia; Modalities, Sensorial; Radiotherapy, High-energy; Antineoplastic Agents; Drug Therapy, Combination; Squamous Cell Carcinoma of Head and Neck.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Estrutura básica do neuroepitélio olfatório.....	18
Figura 2	Sinapses dos neurônios olfatórios no bulbo.....	19
Figura 3	Representação das camadas do bulbo olfatório.....	20
Figura 4	Amostra do Teste de Identificação do Olfato da Universidade da Pensilvânia.....	23
Figura 5	Amostra do Teste Olfatório do Centro de Pesquisa Clínica Quimiossensorial de Connecticut (CCCRC).....	24
Figura 6	Representação do Teste Sniffin' Sticks.....	25
Figura 1 (artigo 1)	Comparison of olfactory function measured by the UPSIT between patients with HNC and matched controls.....	41
Figura 2 (artigo 1)	Correlation between smell measured by the UPSIT and by visual analog scale in patients with HNC.....	42
Figura 1 (artigo 2)	Comparison of olfactory function using UPSIT among patients with HNC treated with radiotherapy alone or concomitant chemotherapy.....	55
Figura 2 (artigo 2)	Comparison of olfactory function using the visual analogue scale among patients with HNC treated with radiotherapy alone or concomitant chemotherapy.....	56

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 (artigo 1)	Demographic data comparisons between patients with head and neck cancer and controls.....	39
Tabela 2 (artigo 1)	Percentage of correct answers for each odor between patients with head and neck cancer (HNC) and controls.....	42
Tabela 1 (artigo 2)	Demographic data comparisons of patients with head and neck cancer.....	54
Tabela 2 (artigo 2)	Multivariate analysis of factors associated with decreased olfactory function 1 month after the radiotherapy.....	57

LISTA DE ABREVIATURAS

QOD	<i>Questionnaire for olfactory Dysfunction</i>
QOD-NS	<i>Questionnaire for olfactory Dysfunction – Negative Statements</i>
UPSIT	Teste de Identificação do Olfato da Universidade da Pensilvânia
CCCRC	Teste Olfatório do Centro de Pesquisa Clínica Quimiossensorial de Connecticut
TDI	<i>Threshold, Discrimination and Identification</i>
EVA	Escala Visual Analógica
HNC	<i>Head and Neck Cancer</i>
CI	<i>Confidence Interval</i>
OR	<i>Odds Ratio</i>

LISTA DE SÍMBOLOS

Gy	gray
m ²	Metro quadrado

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver).

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
2 OBJETIVOS.....	17
2.1 Objetivos primários.....	17
2.2 Objetivos secundários.....	17
3 REVISÃO DA LITERATURA	18
3.1 Sistema olfatório.....	18
3.1.1 Morfologia do olfato.....	18
3.1.2 Bulbo olfatório.....	20
3.1.3 Receptores de odorantes e transdução.....	21
3.2 A importância do olfato para a qualidade de vida.....	21
3.3 Métodos de avaliação do olfato.....	22
3.4 Anormalidades sensoriais e câncer.....	25
3.5 Câncer de cabeça e pescoço: da epidemiologia ao tratamento.....	26
3.5.1 Efeitos colaterais da radioterapia.....	27
3.5.2 Efeitos colaterais da quimioterapia.....	28
3.5.3 Distúrbios olfatórios após a radioterapia em cabeça e pescoço.....	28
3.5.3.1 Mecanismo de ação da radioterapia no epitélio olfatório.....	29
3.5.4 Agentes quimioterápicos e disfunção olfatória.....	29
3.6 Fantosmia e parosmias.....	30
4 CASUÍSTICA E MÉTODOS	32
4.1 Desenho do Estudo	32
4.2 População.....	32
4.3 Dados coletados.....	32
4.3.1 Tratamento radioterápico.....	32
4.3.2 Tratamento quimioterápico.....	33
4.3.3 Função olfatória.....	33
4.4 Cálculo amostral.....	33
4.5 Análise Estatística.....	33
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	35

6 RESUMO E CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	63
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	65
ANEXO.....	76
APÊNDICE.....	79

1 Introdução

O olfato é um importante sentido para a nutrição e uma boa qualidade de vida(1–4). A apreciação dos sabores e de aromas agradáveis dependem do adequado funcionamento do sistema olfatório(5). Ao mesmo tempo, o olfato é um importante sentido para a segurança dos pacientes, por exemplo quanto a ingestão de alimentos estragados ou a detecção de fumaça e gases tóxicos(1).

Muitas doenças cursam com distúrbios do olfato, entre elas estão a rinosinusite crônica, doença de Alzheimer, depressão, doença de Parkinson e as infecções de vias aéreas superiores (2,6–10). Recentemente, alguns tipos de câncer, tais como o câncer de pulmão e alguns cânceres ginecológicos, foram relacionados com prejuízo na função olfatória(11,12). Pouco se sabe sobre essas alterações e o seu mecanismo de ação. Não há dados consistentes sobre a ocorrência de transtornos do olfato entre pacientes com neoplasia de cabeça e pescoço não submetidos a nenhuma modalidade terapêutica contra o câncer. A detecção de distúrbios do olfato em pacientes com malignidades de cabeça e pescoço nativos de tratamento pode ser um potencial marcador para o diagnóstico precoce desse tipo de câncer.

Sabe-se que o emprego de alguns quimioterápicos pode prejudicar a função olfatória(13–17). No tratamento das malignidades de cabeça e pescoço é frequente o emprego de agentes como docetaxel, cisplatina e 5-fluoracil(18–20). Um estudo conduzido por Haxel et al 2016, detectou um prejuízo no olfato nas primeiras semanas após a quimioterapia com recuperação após 30 dias de tratamento(21). No entanto, a literatura carece de mais dados sobre o impacto dos diferentes quimioterápicos na função olfatória.

A radioterapia em cabeça e pescoço também pode causar alterações no olfato e paladar. Em um estudo prévio, nós demonstramos o impacto da radioterapia na função gustatória de pacientes com malignidades de cabeça e pescoço(22). Todavia, existem ainda controvérsias quanto às alterações olfatórias após a radioterapia. Enquanto alguns autores encontraram alterações no primeiro mês após a irradiação, outros afirmam que os pacientes permanecem com prejuízo olfatório mesmo após 6 a 12 meses da radioterapia(23–27). Nesses estudos é frequente o emprego de quimioterapia concomitante na maioria dos pacientes avaliados. Informações mais precisas sobre o real impacto da radioterapia e da quimioterapia no olfato podem ser úteis para oncologistas e radioterapeutas no diagnóstico, manejo e prognóstico dessas alterações após o término do tratamento dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço.

Pacientes irradiados em cabeça e pescoço podem apresentar ainda alucinações olfatórias(28,29). Todavia, existem poucos dados sobre a frequência desses distúrbios e sua correlação com a função olfatória após a radioterapia. Não há relatos consistentes sobre a ocorrência de casos de parosmia entre os pacientes submetidos a radioterapia em cabeça e pescoço.

O objetivo desse estudo consistiu em avaliar se pacientes com câncer de cabeça e pescoço, sem nenhum tratamento prévio, apresentam transtornos de olfato. O impacto da radioterapia e da quimioterapia na função olfatória de pacientes com malignidades em cabeça e pescoço e a frequência de episódios de fantosmia e parosmia nesses pacientes após o tratamento radioterápico também foram investigados.

2 Objetivos

2.1 – Objetivos primários

Determinar se existe associação entre câncer de cabeça e pescoço e perda olfatória, em pacientes não submetidos a tratamento antineoplásico prévio, através de um teste de olfato validado. Avaliar se a radioterapia e a quimioterapia concomitante causam prejuízo na função olfatória de pacientes com malignidades em cabeça e pescoço. Calcular a frequência de episódios de fantosmia e parosmia após a radioterapia isolada e concomitante.

2.2 – Objetivos secundários

Comparar a autopercepção olfatória de pacientes com malignidades em cabeça e pescoço sem tratamento prévio com controles normais. Determinar quais odorantes são menos reconhecidos entre os pacientes com câncer de cabeça e pescoço. Avaliar se a fantosmia e a parosmia se correlacionam com pior desfecho olfatório após a radioterapia. Fornecer maiores evidências quanto ao tempo de recuperação do olfato após o tratamento radioterápico e quimioterápico.

3 Revisão de Literatura

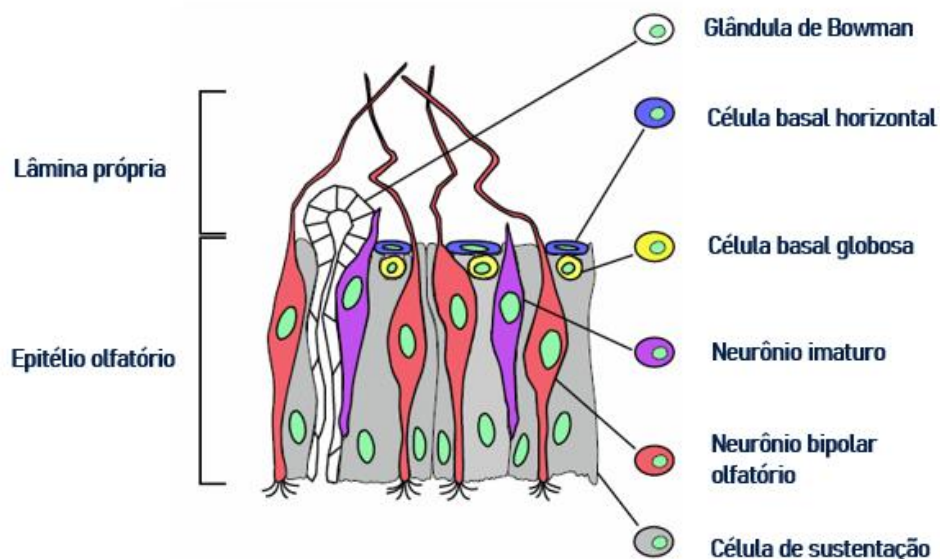
3.1 - Sistema olfatório

O sistema olfatório não é uma estrutura anatômica unificada, mas um conjunto de subsistemas com distinção anatômica, um repertório de receptores, mecanismos próprios de transdução e projeções centrais(30,31). O funcionamento adequado deste sistema permite que moléculas detectadas no ambiente sejam traduzidas em estímulos neurais.

3.1.1 - Morfologia do olfato

O epitélio olfatório é um neuroepitélio colunar pseudoestratificado altamente especializado, localizado no teto da cavidade nasal(32). A mucosa olfatória humana é caracterizada por um epitélio bem definido, uma lâmina basal e uma lâmina própria(31). Compõem o epitélio olfatório: neurônios bipolares olfatórios, células de sustentação ou células sustentaculares- semelhantes às células gliais -, células basais, glândulas de Bowman e vasos sanguíneos (Figura 1)(31–34). Esses tipos celulares encontram-se distribuídos nas três camadas da mucosa olfatória. As células de sustentação situam-se na porção apical do epitélio. As células basais localizam-se próximas à lâmina própria(35). Já os receptores dos neurônios olfatórios encontram-se numa zona intermediária entre as camadas basal e apical(31).

Figura 1 – Estrutura básica do neuroepitélio olfatório



Representação do neuroepitélio olfatório pseudoestratificado e seus componentes celulares. Observar a posição das células de sustentação (em cinza) na porção apical do epitélio, a localização das células basais (em amarelo e azul) próximas à lâmina própria e a posição intermediária dos neurônios bipolares olfatórios (em vermelho).

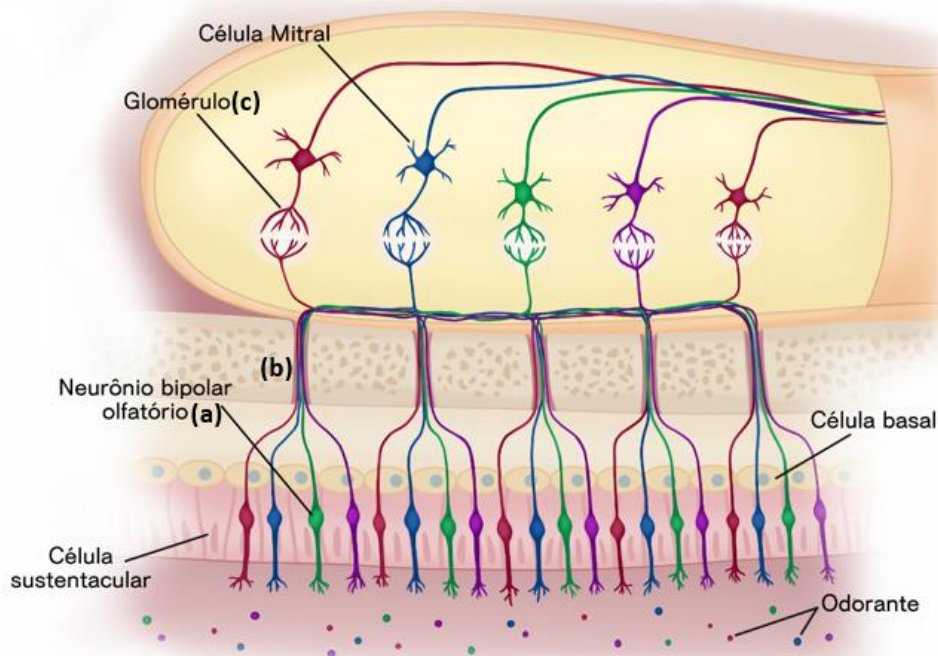
Fonte: Modificada de Lavoie, Astorga, Segal-Gavish e colaboradores. The olfactory neural epithelium as a tool in neuroscience. Trends Mol Med. 2017. Feb;23(2):100-10.

No neuroepitélio olfatório existem ainda as células basais globosas e horizontais, que são as células-tronco do sistema olfatório, localizadas na camada basal. Elas podem repor, ao longo de toda a vida, células neuronais e não-neuronais perdidas ou danificadas durante o *turnover* normal no neuroepitélio olfatório(32).

Os neurônios olfatórios bipolares possuem um dendrito curto que se estende até a camada apical, formando um bulbo de onde emergem 12 a 25 cílios(35). Os cílios dos receptores olfatórios ficam embebidos numa espécie de muco que recobre todo o epitélio olfatório(30). O muco contém vários fatores protetores contra agentes tóxicos e microrganismos invasores, como imunoglobulinas e enzimas lisossomais. Ele é também fundamental para que as partículas presentes no ar se dissolvam e possam ser captadas pelos receptores dos neurônios bipolares. A composição do muco pode afetar a percepção olfatória(30).

O axônio, por sua vez, não é mielinizado e atravessa a lâmina própria até formar feixes do neurônio olfatório, sustentado pelas células de Schwann. Esses feixes atravessam a placa cribiforme até fazerem sinapse com dendritos das células mitrais situadas nos bulbos olfatórios (Figura 2)(30,36). As perfurações na lâmina cribiforme não são uniformes em humanos(35).

Figura 2 – Sinapses dos neurônios olfatórios no bulbo olfatório



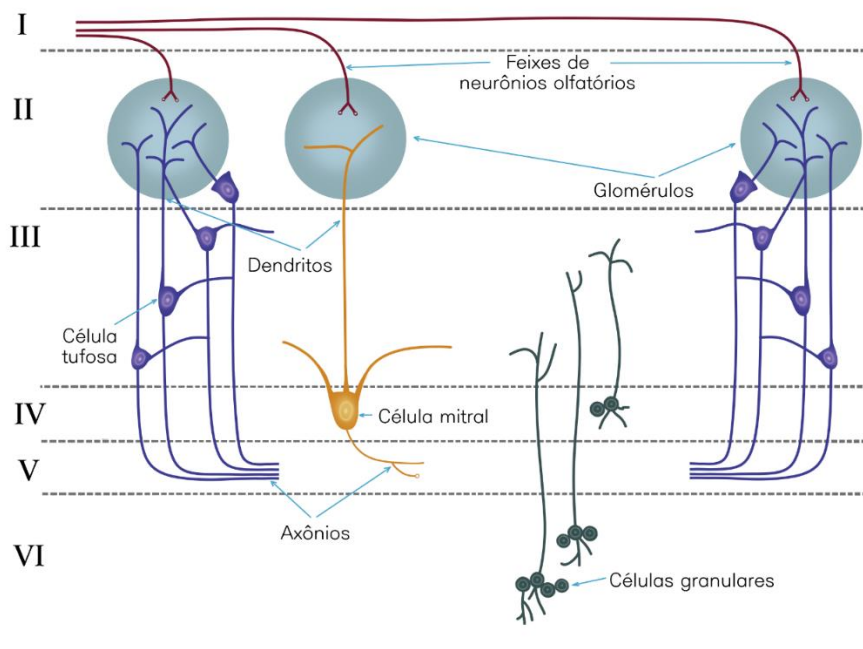
Representação ilustrativa da conexão entre epitélio e bulbo olfatório. Os axônios dos neurônios bipolares olfatórios (a) atravessam a lâmina cribiforme (b) para fazerem sinapse nos glomérulos no bulbo (c).

Fonte: próprio autor

3.1.2 - Bulbo olfatório

O bulbo olfatório adulto possui 6 camadas (Figura 3)(32,35). A camada I é composta por feixes de axônios de neurônios bipolares olfatórios que chegaram ao bulbo. A camada II, camada glomerular, consiste em um campo de sinapses para projeções no bulbo olfatório. Os glomérulos ali localizados se assemelham à esferas que recebem conexões do neuroepitélio olfatório e das camadas de células mitrais e tufosas. A camada III, denominada também como camada plexiforme externa, é composta por dendritos das células mitrais e tufosas. O corpo celular das células mitrais se encontra na camada IV (camada de células mitrais). Cada célula mitral emite um dendrito principal para um glomérulo, dendritos secundários para a camada plexiforme externa e um axônio para o trato olfatório(35). A camada V, camada plexiforme interna, é composta pelos axônios das células mitrais e por células tufosas. Esses axônios transmitem sinais para o córtex olfatório primário(32). As regiões do córtex olfatório são melhor definidas em roedores do que em humanos(37). A camada VI contém majoritariamente colunas de células granulares. Essas células recebem e fazem sinapses com as células mitrais e tufosas(32). Os neurônios das células granulares constituem o núcleo olfatório anterior, uma estrutura não bem caracterizada tanto em roedores quanto em humanos (35,37). A função específica dessa região no processamento olfatório é desconhecida(37).

Figura 3 – Representação das camadas do bulbo olfatório



O bulbo olfatório pode ser dividido em 6 camadas: I – representa a primeira camada contendo feixes de axônios de neurônios bipolares; II – camada glomerular onde ocorrem as sinapses entre neurônios bipolares e as células mitrais e tufosas; III – camada plexiforme externa formada pelo corpo celular das células tufosas; IV – camada de células mitrais; V – camada plexiforme interna composta pelos axônios das células mitrais e tufosas; VI – camada de células granulares. Fonte: próprio autor.

3.1.3 - Receptores de odorantes e transdução

Os receptores olfatórios são receptores acoplados à proteína G, expressos pelos neurônios bipolares, que têm a função de detectar moléculas de odorantes dissolvidas no muco que recobre o epitélio olfatório(38,39). Humanos possuem aproximadamente 400 genes que expressam receptores olfatórios(30). Cada neurônio bipolar olfatório expressa monoalelicamente um único gene de receptor de odorantes. Por sua vez, axônios de neurônios olfatórios que expressam o mesmo gene convergem para o mesmo local no bulbo olfatório onde formam sinapses com as células mitrais nos glomérulos, conforme indicado na figura 2(38). Já no neuroepitélio, os neurônios que expressam o mesmo receptor encontram-se dispersos de maneira não uniforme(30).

A ligação de um odorante com o seu receptor olfatório ativa a proteína G, que por sua vez ativa a adenilato cicase tipo III, gerando nucleotídeos cíclicos que provocam a abertura de canais de cálcio e o influxo desse íon(32). O aumento do cálcio intracelular ativa os canais de cloreto sensíveis ao cálcio levando ao efluxo de cloreto e à despolarização celular(30). Se suficiente, a despolarização gerará um potencial de ação que será propagado até o axônio no bulbo olfatório(32).

3.2 - A importância do olfato para a qualidade de vida

O olfato é um importante sentido para a segurança, para a nutrição e para uma boa qualidade de vida(1). O sabor, a riqueza, a diversidade e a complexidade da experiência gastronômica dependem da preservação do olfato. Na ausência deste sentido, boa parte do sabor dos alimentos se resume às cinco modalidades básicas do paladar: doce, amargo, azedo, umami e salgado(5). Pacientes com perda olfatória apresentam piores escores em questionários de qualidade de vida quando comparados à controles normais(5,40). O prejuízo na qualidade de vida é mais marcante em atividades que envolvam o olfato e o paladar. Tais pacientes podem apresentar diminuição do prazer ao se alimentar e falta de apetite(41). Ainda que mais estudos sejam necessários sobre o tema, não parece existir, até o presente momento, associação entre distúrbios olfatórios e perda de peso(14).

Indivíduos com distúrbios olfatórios estão mais propensos à acidentes domésticos envolvendo gás, fogo e alimentos estragados(1). Dados apontam, ainda, que pacientes com perda de olfato experimentam mais frequentemente sintomas depressivos(42). Além disso, adultos com anosmia ou que experimentam parosmias apresentam piores escores de depressão(5).

Liu et al 2021, observaram que pacientes que reportam alterações no paladar e no sabor dos alimentos apresentam maior prejuízo na qualidade de vida. Interessantemente, a função

olfatória avaliada por meio do Sniffin' Sticks não se correlacionou com pior qualidade de vida em pacientes com perda olfatória(43).

Segundo Fluitman et al 2021, pacientes com hiposmia tendem a apresentar menor consumo de proteínas e carboidratos e pior aderência a dietas saudáveis quando comparados com controles normais. Apesar disso, não se demonstrou associação entre desnutrição e hiposmia nesse estudo(44).

3.3 - Métodos de avaliação do olfato

O estudo do olfato deve envolver uma história clínica detalhada, exame físico e exames complementares como nasoendoscopia e, ao menos, um teste olfatório psicofísico(45,46). Deste modo, com uma análise abrangente realizada por um especialista, preferencialmente otorrinolaringologista, torna-se possível estabelecer a etiologia da perda olfatória, o seu impacto na vida do paciente e o seu adequado manejo.

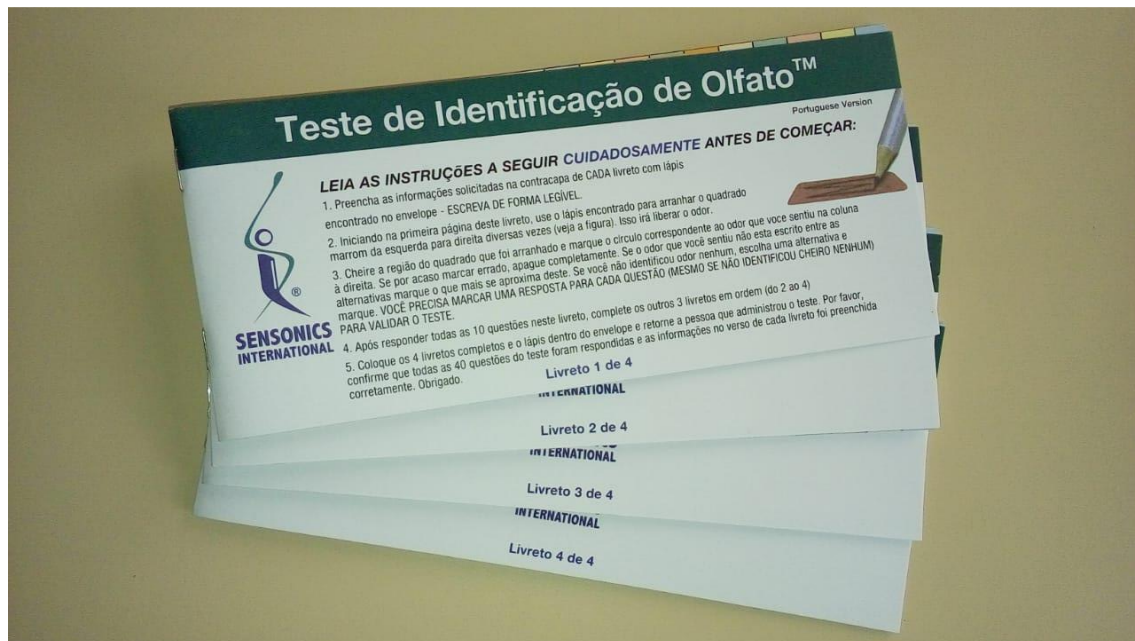
Para detecção de distúrbios do olfato, podem-se utilizar questionários ou escalas validadas para avaliação de transtornos olfatórios(47). O instrumento conhecido como *Questionnaire for Olfactory Dysfunction* (QOD) tem sido amplamente utilizado como ferramenta para avaliação do olfato. O QOD é composto por 52 questões divididas em 3 domínios (negativos, positivos e social)(48). As questões do domínio negativo fornecem informações sobre o grau de sofrimento causado pela perda olfatória. As questões positivas avaliam quão bem os pacientes lidam com as alterações olfatórias. O domínio social foi previsto para estudar a sinceridade dos respondedores e indicam se os dados obtidos são condizentes com o que o paciente sente e não com o que ele pensa que o examinador espera dele. Esse questionário ainda não foi validado para uso no Brasil. Uma vez que o domínio negativo do QOD se correlaciona melhor com os distúrbios do olfato, alguns autores optaram pelo uso apenas das questões negativas do QOD (QOD-NS) no estudo das alterações olfatórias(49). Outros autores optaram pelo desenvolvimento de formulários próprios para investigação de transtornos do olfato(50,51). Embora sejam métodos baratos e de fácil aplicação, os formulários e questionários apresentam a desvantagem de dependerem da percepção subjetiva dos pacientes, subestimando ou superestimando alterações no olfato(47,52).

Métodos psicofísicos são preferidos para avaliação olfatória, devido ao seu alto grau de confiabilidade e boa reprodutibilidade(45,46). Atualmente, dispõem-se de inúmeros testes psicofísicos que avaliam a identificação de odores e ou o limiar de detecção entre odores. Os dois testes mais amplamente citados na literatura são o Teste de Identificação do Olfato da Universidade da Pensilvânia (UPSIT) e o Sniffin' Sticks Test(45,53). No Brasil, já foram

validados dois importantes testes para avaliação olfatória: UPSIT e o Teste Olfatório do Centro de Pesquisa Clínica Quimiossensorial de Connecticut (CCCRC)(54,55).

O UPSIT é composto por quatro cartelas, contendo dez páginas com um odorante em cada página, totalizando quarenta cheiros (Figura 4). Para a liberação do odorante, o paciente deve riscar uma tira no canto inferior de cada página usando um lápis próprio para o teste. Uma vez liberado o odorante, o paciente ao senti-lo deve escolher uma entre quatro opções disponíveis na cartela. Esse teste avalia a capacidade de identificação de odores. O score final do teste coincide com o número de acertos obtidos(54). O UPSIT é um teste padrão-ouro para análise do olfato, sendo utilizado mundialmente(56). Apresenta como desvantagem o seu custo elevado quando comparado ao CCCRC.

Figura 4 – Amostra do Teste de Identificação do Olfato da Universidade da Pensilvânia validado para a população brasileira.



O Teste de Identificação da Universidade da Pensilvânia é composto por 4 cartelas, contendo 10 páginas. Em cada página há uma faixa marrom no canto inferior direito contendo um odorante. Para liberação do cheiro, o participante é convidado a riscar a faixa com um lápis próprio para o exame.

Fonte: próprio autor

O teste CCCRC é constituído de dois componentes (Figura 5). A primeira parte engloba o estudo do limiar de detecção olfatório, que consiste em determinar a menor diluição de N-butanol que o paciente é capaz de detectar. Na adaptação brasileira, foram utilizadas 7 diluições de N-butanol: 4%, 1%, 0,1%, 0,05%, 0,01% e 0,005%(55). A segunda parte é composta de frascos para a avaliação da habilidade de identificação de odores. Um total de

8 substâncias são utilizadas para o componente de identificação: talco de bebê, paçoca, chocolate em pó, sabonete neutro, entre outros. Trata-se de um teste barato e de fácil aplicação.

Figura 5 – Amostra do Teste Olfatório do Centro de Pesquisa Clínica Quimiossensorial de Connecticut (CCCRC)



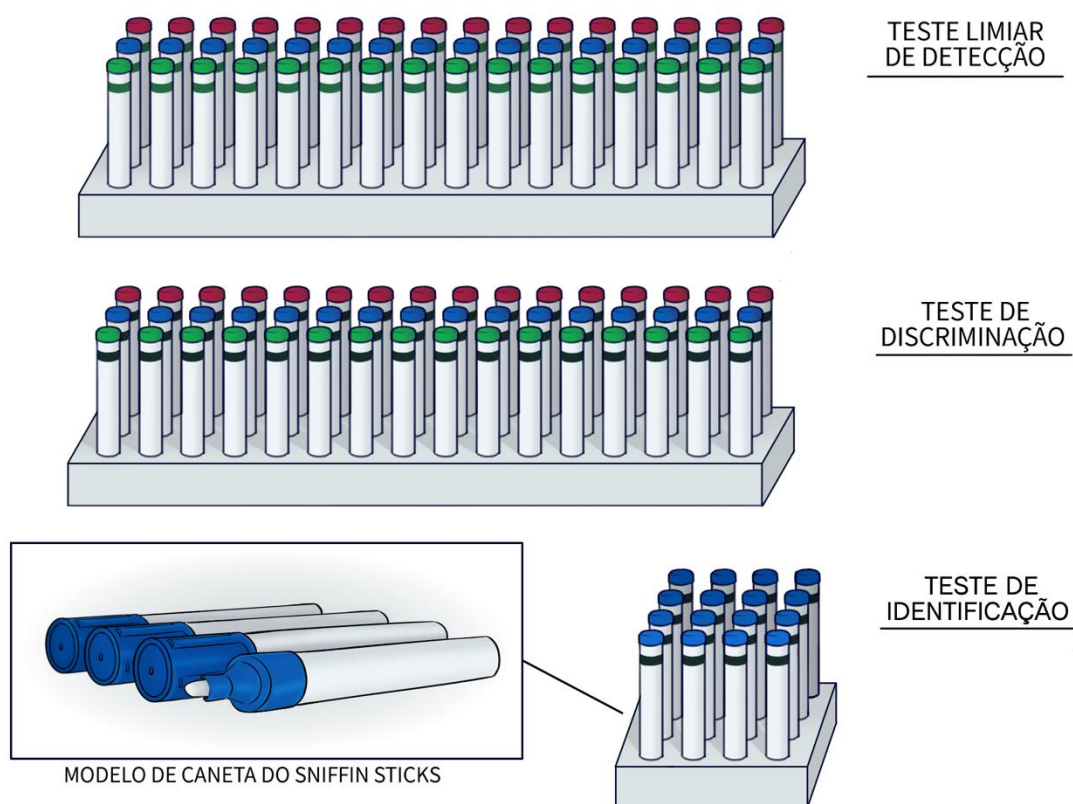
O Teste Quimiossensorial de Connecticut é composto por um componente de limiar de detecção, contendo 7 diluições de n-butanol, além de um componente de identificação contendo 8 substâncias.

Fonte: próprio autor

O Sniffin' Sticks mede a capacidade de identificação, de detecção de limiares e de discriminação de odores. O teste é distribuído comercialmente sob a forma de canetas que liberam odorantes (Figura 6)(57). Na avaliação do limiar de detecção, apresentam-se 16 séries de 3 canetas ao paciente. Em cada série, duas canetas contêm uma solução inodora e uma caneta contém uma diluição de n-butanol. Inicia-se com a diluição de menor concentração e aumenta-se a diluição até que o indivíduo acerte duas vezes consecutivas a caneta com a mesma concentração. Na avaliação da discriminação são apresentadas ao indivíduo dezesseis séries de três canetas, duas contendo o mesmo odor e uma com um

cheiro diferente. Os indivíduos avaliados devem identificar qual odor não se assemelha aos demais. Para análise da capacidade de identificação de odores, são apresentadas 16 canetas com odorantes diferentes. A cada caneta apresentada são fornecidas quatro opções de cheiros para que o participante indique qual é a correta(58). O total de pontos nesse teste forma o escore TDI (Threshold, Discrimination and Identification), com pontuação máxima de 48 pontos, dezesseis para cada parte do teste(59). O Sniffin' Sticks não se encontra validado para uso na população brasileira.

Figura 6 – Representação do Teste Sniffin' Sticks



O Sniffin' Sticks é distribuído sob a forma de canetas e dividido em 3 componentes: limiar de detecção, discriminação e identificação. No teste de limiar apresentam-se 16 séries de três canetas (uma com n-butanol e duas inodoras), partindo da caneta com a menor concentração de n-butanol até concentrações maiores. No teste de discriminação são apresentadas duas canetas com o mesmo odor e uma com odor diferente. Já no teste de identificação, os pacientes são convidados a sentir o odor de 16 canetas diferentes.

Fonte: próprio autor

3.4 – Anormalidades sensoriais e câncer

A associação entre tumores malignos e distúrbios do olfato não é clara na literatura. Pacientes com neoplasia de pulmão, cólon, próstata, esôfago e tumores ginecológicos podem

apresentar transtornos do olfato e do paladar, tais como distorções na percepção olfatória e gustatória e sensação de olfato mais ou menos acurada(11,12,60,61). A maior parte dos autores empregou técnicas subjetivas para avaliação olfatória, tais como questionários de qualidade de vida. Ao utilizar o teste Sniffin Sticks, Steinbach et al. 2010, não encontraram prejuízo no olfato de pacientes com neoplasia de pulmão nativos de tratamento(60).

Há poucos dados sobre alterações do olfato em pacientes com câncer de cabeça e pescoço que não foram submetidos a nenhuma modalidade terapêutica. Em um estudo prospectivo, Melo Filho et al. 2013 descreveram prejuízo olfatório em pacientes com neoplasia de cabeça e pescoço antes do início do tratamento(62). No entanto, não foi objetivo dos autores a comparação da função olfatória entre pacientes com câncer e controles pareados. Além disso, nesse estudo, não se empregaram testes psicofísicos para avaliação do olfato.

A causa dos distúrbios olfatórios em pacientes com malignidades pode estar relacionada à manifestações paraneoplásicas. As síndromes paraneoplásicas incluem uma série de desordens que acompanham tumores benignos e malignos, mas não se relacionam à invasão e ao efeito de massa do tumor primário ou às suas metástases(63,64). Tratam-se de transtornos raros e subdiagnosticados. Anticorpos Anti-CRMP5 e Anti-CV2, associados à síndromes paraneoplásicas do câncer de pulmão pequenas células e do timoma, foram relacionados com perda do olfato e paladar(65,66). Outras condições associadas às manifestações paraneoplásicas, como a encefalite autoimune e a síndrome da anorexia-caquexia, cursam com transtornos olfatórios e gustatórios(67,68).

3.5 – Câncer de cabeça e pescoço: da epidemiologia ao tratamento

O câncer de cabeça e pescoço foi o oitavo mais comum em 2020, com uma incidência de aproximadamente 880 mil novos casos. Nesse mesmo ano, as neoplasia de cabeça e pescoço foram a causa de 445 mil mortes, representando 4,5% de todas as mortes por câncer(69). As malignidades de cabeça e pescoço englobam a cavidade oral, orofaringe, nasofaringe, laringe e seios paranasais(70).

O carcinoma de células escamosas é o mais frequente, representando até 90% dos tipos histológicos do câncer de cabeça e pescoço(71). Tabagismo e etilismo são os fatores de risco mais comuns(70,72). Mais de 80% dos pacientes apresentam história de tabagismo(73). Nos últimos anos, a infecção pelo Papiloma Vírus Humano (HPV) se tornou uma das causas mais frequentes das neoplasias de cabeça e pescoço (72). Os sorotipos de HPV 16 e 18 são os mais comumente associados às malignidades em cabeça e pescoço(73).

Pacientes podem referir história de nódulo no pescoço de surgimento recente ou nódulo antigo que mudou as suas características nas últimas 3-6 semanas, odinofagia persistente não explicada, rouquidão, perda de peso, otalgia unilateral e disfagia(73). Não há relatos de alterações do olfato e paladar nos pacientes com câncer de cabeça e pescoço em investigação. Exames de imagem como a tomografia computadorizada e biópsia são rotineiramente requeridas para estadiamento. Mais de 60% dos pacientes apresentam doença localmente avançada no momento do diagnóstico(69).

O tratamento das neoplasias de cabeça e pescoço envolve cirurgia, radioterapia e ou quimioterapia(72–74). A radioterapia é o pilar do tratamento dessas malignidades. Ela se baseia em altas voltagens de raios-X produzidas em um acelerador linear que ao atingir as células geram radicais livres, levando à destruição intracelular que culminará com a morte celular(73,75). A irradiação pode ainda por si só provocar lesões na molécula de DNA e indução da apoptose. O planejamento típico da radioterapia em cabeça e pescoço envolve a prescrição de 65 Gy divididas em 30 frações ao longo de 6 semanas de terapia(73).

Em muitos casos, avançados e precoces, recomenda-se o uso da quimioterapia concomitantemente à radioterapia para obtenção de melhores resultados(69,76). A cisplatina é a principal droga utilizada no tratamento concomitante. Seu mecanismo de ação envolve a ligação cruzada com as bases adenina e guanina, causando lesão no DNA, prejuízo nos mecanismo de reparação e indução da apoptose celular(72). A prescrição se baseia em 100 mg de cisplatina por m² de superfície corpórea administrada via endovenosa a cada 21 dias por três ciclos(69).

Pacientes com alto risco de recidiva podem se beneficiar da terapia de indução antes da radioterapia(69). Trata-se de uma estratégia utilizada especialmente no tratamento de malignidades de laringe e hipofaringe(76). Cisplatina, docetaxel e 5-flouracil são os agentes comumente empregados nesses casos(77). Há controvérsias na literatura a respeito da eficácia da quimioterapia de indução quando comparada à radioterapia concomitante(78).

3.5.1 – Efeitos colaterais da radioterapia

Apesar dos inúmeros avanços nas técnicas de radioterapia ao longo da última década, não é possível proteger completamente os tecidos normais adjacentes ao tumor, resultando em efeitos colaterais precoces e tardios após a irradiação(22). Dentre os efeitos colaterais da radioterapia, citam-se: xerostomia, mucosite, dermatite, distúrbios do paladar, disfagia, perda auditiva, trismo, odinofagia, perda de apetite e osteoradionecrose(75,79–83). A xerostomia, sensação de boca seca, é um dos efeitos colaterais mais comuns. Resulta da hipofunção das glândulas salivares, ocorrendo precocemente após a irradiação e predispondo à mucosite e

à infecções orais(75,83). A xerostomia pode permanecer por anos após a radioterapia(80). Entre as sequelas mais graves da irradiação, cita-se a osteoradionecrose, que consiste na necrose dos ossos da mandíbula, mais frequentemente, e ou da maxila(80). O quadro é marcado por dor, fratura patológica e exposição necrótica do osso(83). Distúrbios olfatórios como hiposmia e anosmia são pobremente descritos como efeitos colaterais da radioterapia. Raramente, descrevem-se alterações qualitativas do olfato e do paladar após a irradiação da cabeça e pescoço, tais como fantosmia, parosmia e fantogeusia(22,84).

3.5.2 – Efeitos colaterais da quimioterapia

A cisplatina é a principal droga utilizada nos esquemas de radioterapia concomitante. Seu emprego induz efeitos colaterais como náuseas, vômitos, ototoxicidade e nefrotoxicidade(85–87). A perda auditiva causada pela cisplatina é bilateral, progressiva e irreversível, e geralmente acompanhada de vertigem e zumbido(87). Mielosupressão e desordens do sono ocorrem menos frequentemente(85). Em alguns casos, emprega-se 5-fluoracil na quimioterapia de indução. Entre os seus efeitos colaterais, citam-se: mucosite, náuseas, vômitos, diarreia, neutropenia e trombocitopenia(88,89).

3.5.3 – Distúrbios olfatórios após a radioterapia em cabeça e pescoço

Embora sejam pouco descritas entre os efeitos colaterais da radioterapia, alterações olfatórias são comuns em pacientes que receberam altas doses de irradiação no neuroepitélio olfatório(24,90,91). Maiores doses de radiação no olfato são observadas em indivíduos que apresentam tumores em seios da face e em nasofaringe(90,92). É difícil estabelecer se baixas doses de irradiação no epitélio olfatório podem provocar transtornos do olfato. A maioria dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço recebem pequenas doses de irradiação no bulbo olfatório durante o tratamento radioterápico(24,90). Nos estudos sobre o tema, é frequente o emprego da quimioterapia que, por si só, poderia causar alterações no olfato.

Holscher et al 2005, demonstraram que pacientes com tumores em nasofaringe, seio maxilar e cavidade nasal apresentam perda olfatória nas primeiras 2-6 semanas após a radioterapia, sem recuperação completa 6 meses após o término do tratamento. Em pacientes com câncer na cavidade oral, orofaringe e laringe – que receberam baixas doses de irradiação – não se observaram transtornos do olfato(90).

Bramerson et al 2013, observaram resultados semelhantes em termos de prejuízo olfatório em pacientes que receberam altas doses de irradiação no olfato. Distúrbios do olfato foram detectados após 12-35 meses do término da radioterapia. Um número significativo de pacientes do estudo recebeu regimes de quimioterapia ao longo do curso de tratamento(24).

Em contrapartida, Alfaro et al 2021, não encontraram diferenças no olfato de pacientes submetidos à radioterapia após 6 meses a 10 anos do término do tratamento(27).

Recentemente, Gurushekar et al 2020, descreveram alterações olfatórias em pacientes irradiados em orofaringe, cavidade oral, nasofaringe e seios da face 1 mês depois do término da radioterapia. Após 3 meses do tratamento, observou-se uma recuperação olfatória parcial dos pacientes analisados. A quimioterapia esteve presente em 79% dos pacientes incluídos no estudo(26).

3.5.3.1 – Mecanismo de ação da radioterapia no epitélio olfatório

Um estudo pioneiro desenvolvido por Cunha et al 2012, avaliou o efeito da irradiação no epitélio olfatório de camundongos C57BL/6J com doses subletais de raios-X. Esses autores não observaram alterações morfológicas grosseiras no septo, nas conchas nasais ou no epitélio olfatório até a primeira semana após a irradiação. No entanto, utilizando marcadores de proliferação celular, notou-se uma diminuição da proliferação celular na camada basal do epitélio olfatório nas primeiras duas horas após a irradiação. Aproximadamente 24 horas após a radioterapia, a proliferação celular encontrava-se abolida nessa camada. As células progenitoras foram as mais afetadas pela irradiação. Interessantemente, não se observou um aumento na apoptose celular no neuroepitélio olfatório após o tratamento com doses subletais de raios-X. A recuperação da proliferação celular das células progenitoras ocorreu entre 1 a 5 semanas após a irradiação(93).

De maneira muito semelhante ao observado morfológicamente, os camundongos C57BL/6J apresentaram prejuízo na função olfatória detectado por meio do teste de procura de alimento nas primeiras 24 horas após a irradiação. A recuperação do olfato ocorreu após uma semana da última sessão de terapia(93).

A literatura ainda carece de mais estudos sobre os efeitos da radioterapia no bulbo olfatório. No estudo desenvolvido por Cunha et al 2012, os autores optaram por não incluir o bulbo olfatório no campo de irradiação.

3.5.4 – Agentes quimioterápicos e disfunção olfatória

Os seguintes agentes quimioterápicos foram relacionados a distúrbios sensoriais do olfato e paladar: cisplatina, gencitabina, carboplatina, doxorubicina, 5-flouracil, paclitaxel, ciclofosfamida e transtuzumab(13–17,94). No entanto, existem dificuldades em se estabelecer com clareza o impacto de cada uma dessas drogas no olfato(95). Frequentemente, esses agentes são empregados em combinação entre si ou associados a outras modalidades

terapêuticas, tais como a radioterapia e cirurgia. Existem ainda poucos estudos sobre o impacto da quimioterapia de indução com cisplatina, docetaxel e 5-fluoracil no olfato.

Segundo Amézaga et al 2018, 45% dos pacientes submetidos à quimioterapia apresentam distúrbios do olfato quando avaliados por meio de um formulário próprio desenvolvido pelos autores. No entanto, segundo esse estudo, apenas 16% dos pacientes submetidos à regimes com cisplatina e 15% dos indivíduos submetidos à regimes com 5-fluoracil referiram alterações olfatórias(17).

Haxel et al 2016, avaliaram pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos à quimioterapia de indução com cisplatina, docetaxel e 5-fluoracil. Esses autores observaram um prejuízo no escore global do Sniffin Sticks no segundo ciclo de quimioterapia. A recuperação do olfato ocorreu já no terceiro ciclo de quimioterapia(21). Não há outros estudos sobre o impacto da combinação desses agentes quimioterápicos no olfato.

Ijma et al 2016, avaliaram pacientes com tumores testiculares tratados com regimes envolvendo a cisplatina. Esses autores detectaram um prejuízo olfatório referido apenas no segundo ciclo de quimioterapia. No entanto, não se observaram alterações no escore global do Sniffin Sticks em nenhum ciclo de quimioterapia(13). Em contrapartida, Riga et al 2015, em um estudo sobre o impacto do 5-fluoracil e da cisplatina no olfato, observaram prejuízo no escore global do Sniffin' Sticks tanto em pacientes tratados com a cisplatina quanto com o 5-flouracil.

3.6 - Fantosmia e parosmia

A fantosmia é definida como a sensação de um odor na ausência de estímulo e a parosmia como uma percepção olfatória distorcida na presença de um estímulo(96). Essas alterações são conhecidas como distúrbios qualitativos do olfato, uma vez que são detectados a partir da história clínica dos pacientes e não através de testes psicofísicos(97). Episódios de fantosmia e parosmia são pouco descritos na literatura. Todavia, os distúrbios qualitativos não são tão incomuns como se imaginava décadas atrás. Aproximadamente metade dos pacientes que apresentam pelo menos 1 distúrbio do olfato, referem episódios de parosmia, fantosmia ou ambos(98).

As distorções olfatórias como a parosmia podem ocorrer associadas à perda olfatória após infecções virais - que geralmente se resolvem em 1 ano – e traumatismos cranioencefálicos (96,98,99). Por sua vez, fantosmias são descritas em indivíduos com epilepsia do lobo temporal, enxaqueca, infecções de vias aéreas superiores, doença de Parkinson,

esquizofrenia, entre outras(96,99,100). Recentemente, documentou-se a ocorrência de episódios de fantosmia em pacientes com COVID-19(101).

Na literatura, raramente se descreve a radioterapia e a quimioterapia entre as etiologias de distúrbios qualitativos do olfato. Apesar disso, existem relatos de fantosmia após a radioterapia. Hara et al 2021, observaram episódios de alucinação olfatória na ausência de estímulo durante sessões de radioterapia em 34% dos pacientes com tumores cerebrais(102). Duas décadas antes, Sagar et al 1991, descreveram episódios de fantosmia em 60% dos pacientes irradiados em cabeça e pescoço(29). Casos de distúrbios qualitativos são pobremente descritos entre pacientes submetidos ao tratamento quimioterápico. Bernhardson et al 2007, observaram episódios de parosmia e fantosmia entre pacientes submetidos a diferentes protocolos de quimioterapia(103). No entanto, a frequência desses distúrbios e qual tipo de droga esteve envolvida não foram bem documentados no estudo. Muller et al 2006, relatou episódios intensos de parosmia em uma paciente tratada com 2 ciclos de vincristina, ciclofosfamida e metotrexato(104).

Leopold et al 2002, sugerem que distúrbios qualitativos como a fantosmia podem ser causados por alterações na mucosa olfatória ou no axônio do neurônio bipolar olfatório. Achados histológicos sugerem uma microarquitetura axonal desordenada em pacientes que apresentam fantosmias. Interessantemente, após ressecções na mucosa olfatória, esses autores obtiveram melhora da fantosmia em 14/15 pacientes tratados cirurgicamente. Apesar das anormalidades na distribuição axonal, não é possível descartar a hipótese de distúrbio no processamento central do sistema olfatório(105).

4 Metodologia

4.1 – Desenho do estudo

Este estudo de coorte retrospectivo foi conduzido no Hospital do Câncer de Londrina. Os participantes da coorte foram divididos em dois grupos, sendo o primeiro composto por indivíduos tratados com radioterapia e o segundo composto por pacientes tratados com radioterapia e quimioterapia concomitante. Um estudo transversal foi conduzido a partir da coorte inicial com indivíduos nativos de tratamento. O termo de consentimento foi obtido de todos os pacientes antes da participação na pesquisa. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Londrina sob o parecer n° 472.300.

4.2 – População

Foram incluídos pacientes acima de 18 anos, diagnosticados com câncer de cabeça e pescoço (cavidade oral, orofaringe, nasofaringe, hipofaringe e laringe) que seriam submetidos a tratamento radioterápico. No estudo transversal, foram incluídos somente pacientes virgens de tratamento e controles normais pareados por sexo, idade, etnia e tabagismo. Os controles foram recrutados a partir de um banco de dados de pacientes sem comorbidades. Foram excluídos indivíduos com história de traumatismo cranioencefálico prévio, anosmia, epilepsia, doença de Alzheimer, doença de Parkinson, esclerose múltipla, rinossinusite crônica, tumores nasais, esquizofrenia ou que faziam uso de psicotrópicos.

4.3 – Período de avaliações e dados coletados

As avaliações ocorreram antes do início do tratamento radioterápico, 1, 3 e 6 meses após o término da radioterapia isolada ou concomitante. Foram coletadas características demográficas dos pacientes, tais como sexo, idade, etnia, tabagismo, localização do tumor, dose de radioterapia e agentes quimioterápicos utilizados previamente a radioterapia e ou concomitantemente.

4.3.1 – Tratamento radioterápico

O tratamento radioterápico foi baseado na técnica convencional com dois campos de irradiação opostos e laterais e um campo cervical anterior baixo. Os pacientes receberam na 1ª fase de tratamento 25 frações de 1,8 Gy/dia, totalizando 45 Gy. Após esse período, realizou-se a colimação da medula e mais três sessões de 1,8 Gy/dia, totalizando 50,4 Gy. Finalmente, um BOOST de mais 10 sessões de 2 Gy/dia foi realizado no local da lesão, sendo o total recebido de 70,4 Gy. Pacientes com tumores em laringe foram tratados diferentemente,

recebendo irradiação em dois campos paralelos e opostos, com angulação entre si de 180°, em uma dose de 2 Gy/dia em 30 frações, totalizando 60 Gy.

4.3.2 – Tratamento quimioterápico

A quimioterapia de indução foi realizada com docetaxel, cisplatina e 5-fluoracil em 15 pacientes. Dois pacientes receberam paclitaxel, vimblastina e dacarbazina como parte do ciclo de indução. Somente a cisplatina foi utilizada pelos pacientes com tratamento quimioterápico concomitante.

4.3.3 – Função olfatória

Para avaliação quantitativa do olfato, optou-se pelo uso da Escala Visual Analógica (EVA) visando a análise da autopercepção olfatória dos pacientes. Em seguida, os participantes foram convidados a realizar o Teste de Identificação do Olfato da Universidade da Pensilvânia (UPSIT). Trata-se de um exame padrão-ouro para avaliação da função olfatória, com boa confiabilidade e de fácil aplicação.

Para avaliação qualitativa do olfato, os pacientes responderam a um formulário com o intuito de investigar queixas como fantosmia e parosmia. Em caso afirmativo, cada paciente foi convidado a descrever o episódio e a sua duração.

4.4 – Cálculo amostral

Para a coorte, uma amostra de 30 pacientes, 15 em cada grupo, foi requerida no intuito de atingir um poder de 80%, considerando uma diferença significativa mínima a ser detectada no UPSIT de 6 pontos, um desvio-padrão de 6 pontos e um alfa de 5%. Já para o estudo transversal, considerou-se 4 pontos como uma diferença mínima a ser detectada no UPSIT entre os grupos, tornando necessário o recrutamento de 62 indivíduos, 31 com câncer de cabeça e pescoço e 31 controles.

4.5 – Análise Estatística

Dados estatísticos descritivos foram adotados: variáveis contínuas foram expressas em média e desvio-padrão ou mediana e intervalo interquartilico, enquanto que as variáveis categóricas foram resumidas em porcentagens. O Teste Exato de Fisher foi utilizado para comparar dados como sexo, etnia, tabagismo, quimioterapia prévia e frequência de distúrbios qualitativos entre os grupos. O Teste de Wilcoxon foi utilizado para análise das variáveis contínuas como idade, pontuação na EVA e UPSIT entre o grupo de pacientes com câncer e os controles. Na coorte, o modelo linear misto com medidas repetidas foi utilizado para avaliar as diferenças na função

olfatória ao longo do tempo no UPSIT e na escala visual analógica. A análise estatística foi realizada por meio do software Stata 14.0.

5 Resultados e discussão

High prevalence of olfactory dysfunction detected in treatment-naive patients with head and neck cancer

José Lucas Barbosa da Silva ^{a,b} MD, MSc ORCID: 0000-0002-9156-333X

Lucas Kanieski Anzolin ^a MD ORCID: 0000-0002-0574-3263

Samuel Pissinati Nicacio ^a ORCID: 0000-0001-8986-1939

Richard L Doty ^c PhD ORCID: 0000-0001-8378-2623

Marco Aurélio Fornazieri ^{a,b,d} MD, PhD ORCID: 0000-0001-5213-2337

^aDepartment of Clinical Surgery, State University of Londrina, Londrina, Brazil

^bDepartment of Otorhinolaryngology, University of Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil

^cDepartment of Otorhinolaryngology—Head and Neck Surgery, Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania, Philadelphia, USA

^dDepartment of Medicine, Pontifical Catholic University of Parana, Londrina, Brazil

Corresponding author*:

Marco Aurélio Fornazieri, MD, PhD

Address: State University of Londrina, 60 Robert Koch Avenue, Londrina, PR, Brazil. Phone:

+55 (43) 98813-3812; E-mail: marcofornazieri@gmail.com

High prevalence of olfactory dysfunction detected in treatment-naïve patients with head and neck cancer

Abstract

Purpose: Previous studies demonstrated the difficulty of patients with Head and Neck Cancer (HNC) for sensing the taste of food, a function in which the olfaction has a significant role. However, neither study employed empirical tests or control groups to establish the veracity of such complaints. In this study, we addressed quantitatively the olfactory function of HNC individuals in compared to healthy controls using a well-validated olfactory test.

Methods: A transversal, observational study was conducted. Thirty-one HNC naïve treatment patients and thirty-one controls, matched for sex, age, schooling, and smoking, were tested with the University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT).

Results: The olfactory function was significantly worse among the patients diagnosed with head and neck cancer [UPSIT cancer = 22.9 (CI 95%: 20.5-25.4) vs. UPSIT controls = 29.1(CI 95%: 26.9-31.3); $p < 0.001$]. Most patients with HNC had olfactory disorders ($n = 29$, 93.5%). The risk of olfactory loss was higher in the cancer group [OR: 10.5(CI 95%: 2.1-51.9; $p = 0.001$)].

Conclusion: Olfactory disorders can be detected in more than 90% of patients with head and neck cancer when evaluated using a well-validated olfactory test. The subjective evaluation of smell is not a reliable method of evaluating those with head and neck cancer.

Keywords: smell sense, head and neck neoplasms, olfactory epithelium, anosmia, olfaction disorders.

Introduction

The paraneoplastic syndrome, which is commonly triggered by abnormal immune responses, is known to reflect many of the secondary effects of cancer. Included in this syndrome are tumor-induced alterations in the production of numerous hormones, growth factors, and antigen-antibody complexes [1]. The clinical manifestations are vast and vary according to the type of cancer and its paraneoplastic mechanisms. Such phenomena range from hypercalcemia with associated complaints of weakness, fatigue and constipation, as is common in breast cancer, to the Stiff-Person syndrome and accompanying stiffness and painful muscle spasms, as occurs in some cases of small-cell lung carcinoma [2-3]. Understanding elements of the paraneoplastic syndrome can be of help in managing patients with cancer, given their common experiences of tiredness, loss of appetite, and indisposition. Remarkably, this syndrome can be a direct cause of death in up to 20% of cancer patients as a result of malnutrition [4-5]. A better understanding of the paraneoplastic syndrome may help to facilitate the early diagnosis of malignant neoplasms from incipient novel signs and symptoms [1].

Individuals with head and neck cancer (HNC) – defined as squamous cell carcinoma located in the lips, tongue, floor of the mouth, oropharynx, nasopharynx, hypopharynx and pyriform sinus – also present with this syndrome [6]. Among the described paraneoplastic manifestations are preoperative anemia, leukemoid reaction, hypercalcemia, a syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, and even cerebellar degeneration [7-10].

Given that olfactory dysfunction is part of the paraneoplastic syndrome of malignant breast and lung neoplasms [11-14], it is possible that such dysfunction may also be an element of the paraneoplastic syndrome of HNC even when the olfactory pathways are spared from direct tumor presence. This syndrome could be among the possible triggering mechanisms of HNC-related production of antibodies against neural epitopes, such as the anti-recoverin antibody associated with retinopathy [15], and the exhalation of tumor-related toxic substances produced within the airways [16-17].

Two previous studies have reported that patients with HNC complain about microsmia [18-19]. However, neither study employed empirical tests or control groups to establish the veracity of such complaints or to determine the severity of the dysfunction, if indeed present. In this study, we addressed this issue by quantitatively comparing the olfactory function of a sizable group of HNC patients to that of healthy controls of equivalent age, sex, smoking history, and education using the well-validated University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT).

Materials and methods

This study was developed in a state-run cancer hospital, with the recruitment occurring from August to December 2015. Written informed consent was sought from all patients after a full verbal explanation of the study. This research was performed in line with the principles of the Declaration of Helsinki. Ethical approval was obtained from the Research Ethics Committee involving human being at State University of Londrina.

Subjects

A total of 62 individuals, 31 with HNC and 31 controls, were tested. There was no statistical difference in the demographic characteristics between the two groups (Table 1). Five patients in the cancer group (16%) complained about significant weight loss – 5% of weight loss in the last month or 10% over the previous six months [20] – at the moment of diagnosis, whereas four control patients reported the same degree of weight loss at the time of testing (12%, $p = 0.21$).

Table 1 - Demographic data comparisons between patients with head and neck cancer and controls.

Variables	Cancer patients	Controls	p-value
Subjects (n)	31	31	1.00
Age			
Mean (range)	61.3 (43-80)	61.5 (43-81)	0.94
Sex			
male	26	26	1.0
female	5	5	1.0
Smokers	71%	71%	1.0
Years of Schooling			
Mean (range)	6.7 (0-18)	7.2 (1-18)	0.66
Histologic diagnosis			
Squamous cell carcinoma	29		
Others	2		
Primary site			
Oral cavity	13		
Larynx	12		
Nasopharynx	2		
Others	4		

The primary HNC was confirmed by biopsy – non-metastatic origin. No patient had received antineoplastic treatment, such as chemotherapy and radiotherapy. None of the cancer lesions were in the nose, anterior cranial fossa, or brain regions that would directly compromise

primary olfactory structures. No patient underwent surgical treatment. We excluded from the study individuals who evidenced infection in the upper airways on the day of the assessment, as well as those with a history of head trauma, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, multiple sclerosis, epilepsy, schizophrenia or tracheostomized. The healthy control group consisted of people without HNC or other malignancies, paired with the patient group in characteristics such as age, years of schooling, smoking, and sex, factors known to impact olfactory function [21-24].

Olfactory assessment

The Portuguese version of the University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT) was used to test the olfactory performance [22]. Forty smells compose the UPSIT. Each page of the test includes a brown strip in which the smell is contained in microcapsules. The patient is asked to scratch the brown region, releasing the odor, and then position the strip approximately one centimeter from the nares. They must then identify the smell among the four alternatives presented. The number of correct answers is the test score and is used to classify the olfactory function as normosmia, microsmia, or anosmia.

In addition to the psychophysical analysis, a Visual Analogue Scale (VAS) was used to evaluate the subject's self-perceived degree of smell function in the HNC group. The scale consisted of a horizontal line with a range from 0 to 10 in which 0 was for "I do not experience any smell" and 10 was for "I have normal olfaction."

Statistical Analysis

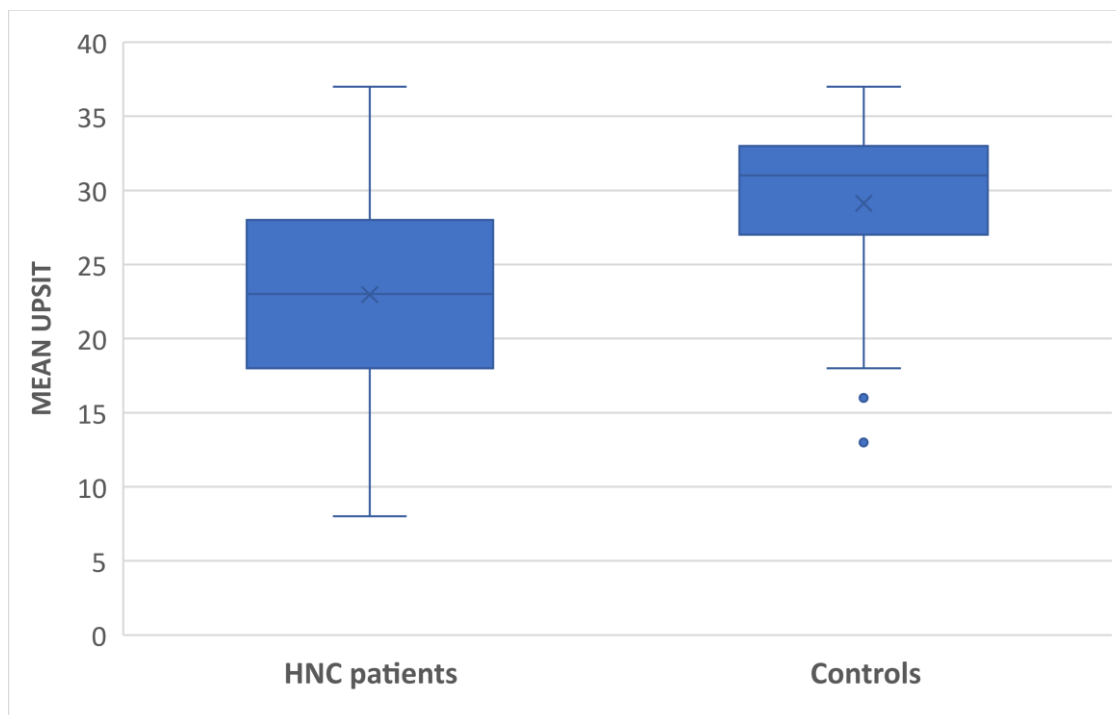
We determined our sample size based upon statistical power considerations. Thus, considering a difference of 4 or more points in the UPSIT [25-26] as a clinically significant difference, with a standard deviation of 6 points and an alpha level of 5%, we had 96.9% power in testing our hypothesis. The Fisher's Exact Test was used to compare categorical variables. The continuous variables were analyzed by the Wilcoxon-Mann-Whitney test and correlations by the Spearman's Rank Correlation coefficient given that non-normality was found using the Shapiro-Wilk Test. The comparison of the risk of olfactory loss between the groups with and without the cancer was made by logistic regression. A p-value of <0.05 was considered as statistically significant. The statistical analyses were made using Stata Version 13.0 (StataCorp LP, College Station, Texas, USA).

Results

The UPSIT scores were significantly lower in patients diagnosed with malignant neoplasm in the head and neck than in the controls [Figure 1; mean UPSIT score of cancer

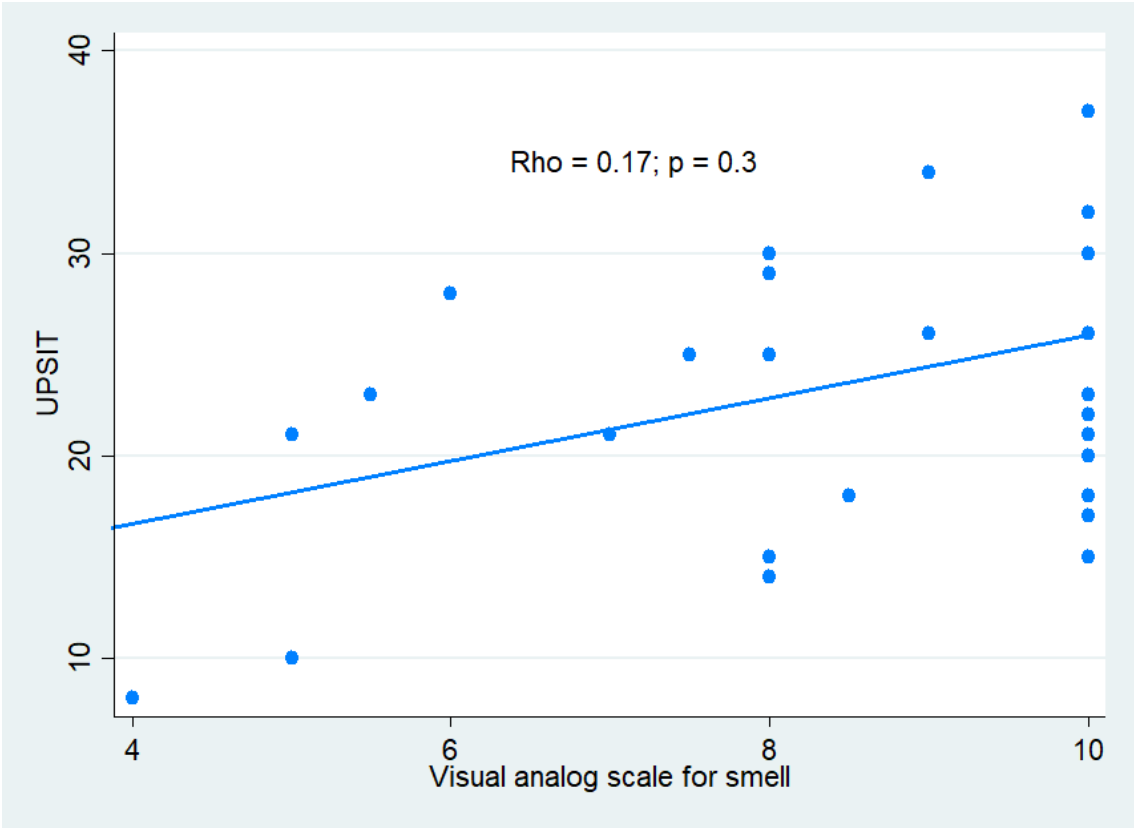
group = 22.9 (CI 95%: 20.5-25.4) vs. mean UPSIT score in control group = 29.1 (CI 95%: 26.9-31.3); $p < 0.001$]. Among the cancer patients, 2 (6.5%) were normosmic, 22 (70.9%) were microsmic, and 7 (22.6%) were anosmic. In the control group, 13 (41.9%) were normosmic, 15 (48.4%) microsmic, and 3 (9.7%) anosmic. The chance of HNC patients having some degree of olfactory loss was ten times higher than that of those in the control group [OR: 10.5 (CI 95%: 2.1-51.9; $p = 0.001$)].

Figure 1 - Comparison of olfactory function measured by the University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT) between patients with head and neck cancer (HNC) and matched controls.



Interestingly, when asked about their self-perception of smell through of VAS, HNC patients reported a normal performance in olfaction, with a mean value of 8.4 (CI 95%: 7.7-9.1). However, the VAS did not show a correlation with the olfactory test score in these patients (Figure 2). This suggests that a patient's self-awareness of their olfactory loss is not accurate or commensurate with the degree of objectively measured olfactory loss.

Figure 2 – Correlation between smell measured by the University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT) and by visual analog scale in patients with head and neck cancer (HNC).



As shown in Table 2, when comparing individually the 40 assessed smells evaluated among patients and controls, patients with HNC had worse identification performances for 33 smells, from which nine differences were statistically significant. Among these nine, there were both pleasant odorants (e.g., perfume) and unpleasant odorants (e.g., smoke). The most affected recognition was for the smell of gasoline, and the last impaired was for smoke. Bubble gum, garlic, and soap were correctly recognized by 100% of the participants in both groups.

Table 2 – Percentage of correct answers for each odor between patients with head and neck cancer (HNC) and controls.

Odorants	Controls	HNC patients	p*
Pizza	51.6%	38.7%	0.44
Bubble gum	70.9%	74.2%	1.00
Menthol	87.1%	64.5%	0.07
Cherry	74.2%	67.7%	0.78
Motor oil	45.2%	32.2%	0.43
Mint	87.1%	54.8%	0.01
Banana	74.2%	51.6%	0.11

Clove	77.4%	74.2%	1.00
Leather	80.6%	64.5%	0.25
Coconut	74.2%	35.4%	<0.01
Onion	96.8%	83.9%	0.19
Fruit juice	80.6%	74.2	0.76
Baby powder	96.8%	83.8	0.20
Jasmin	70.9%	58.1	0.42
Cinnamon	64.5%	58.1%	0.79
Gasoline	90.3%	32.2%	<0.01
Strawberry	83.9%	74.2%	0.53
Coffee	70.9%	80.6%	0.55
Gingerbread	61.3%	77.4%	0.27
Apple	38.7%	45.2%	0.79
Perfume	80.6%	51.6%	0.03
Flower	70.9%	48.4%	0.12
Peach	57.4%	29.0%	<0.01
Tire	90.3%	48.4%	<0.01
Pickles	41.9%	35.5%	0.79
Pineapple	93.5%	35.5%	<0.01
Raspberry	77.4%	64.5%	0.40
Orange	61.3%	51.6%	0.60
Walnut	48.4%	41.9%	0.79
Watermelon	74.2%	80.6%	0.76
Solvent	58.1%	35.5%	0.13
Grass	45.2%	51.6%	0.24
Smoke	93.5%	70.9%	0.04
Wood	90.3%	74.2%	0.18
Grape	90.3%	51.6%	<0.01
Garlic	70.9%	77.4%	0.77
Soap	80.6%	77.4%	1.00
Natural gas	83.9%	70.9%	0.36
Rose	41.9%	29.0%	0.42
Peanut	74.2%	58.1%	0.28

*Fisher's Exact test, 5% level of significance.

Discussion

Head and neck cancer is the seventh most common malignant neoplasm in the world, and the fifth most common in males [6,27]. In light of such high frequencies, it is surprising that its paraneoplastic effects have not been more thoroughly described. More research on the paraneoplastic symptoms and signs of different types of cancers is sorely needed to (a) better understand the myrade clinical conditions of such cancers, (b) elucidate both the negative and positive treatment-related sequellae to guide and modify therapeutic manuevers , and (c) to identify future approaches for early cancer detection, identification, and therapeutic

interventions [1,9-10,15]. Our study is unique in showing that olfactory function is compromised in HNC patients who have not received previous chemotherapy or radiotherapy, two treatments known to be commonly toxic to olfaction [28]. Most previous studies on this topic have focused on quantitative alterations of olfaction in cancer patients undergoing or following such treatments [11-14,29-31].

We found that patients with cancer, unlike the controls, performed worse in the identification of nine of the forty tested odorants. This odor-specific dysfunction could be an idiosyncratic finding or could reflect tumor-specific substances that act upon specific receptors or other elements of the olfactory pathways.

A recent study reported the existence of alterations in smell and taste among 74% of patients with colorectal cancer, breast cancer, and gynecological cancer, although fewer patients exhibited decreases in olfactory test scores (only 22% of the patients had microsmia and 3% anosmia) [32]. In our sample, 70.9% of the HNC patients had microsmia and 22.6% anosmia. This difference may suggest a local action that shows to be more intense due to the proximity between the HNC and the olfactory receptors.

Several factors may cause or underlie the influences of HNC on the olfactory system. One basis of the olfactory loss of cancer patients in general could be related to significant weight loss. Such loss was present in 12.9% of our HNC patients. However, despite evidence that olfactory impairment can be associated with the weight loss of anorexic patients, such an association is not always found [33]. In one study of such psychiatric patients, UPSIT scores were equivalent to those of non-anorexic healthy individuals [34]. Since 74% of our HNC patient sample had olfactory but not weight loss, if weight loss is involved its impact is likely limited. A more cogent hypothesis is that cancers themselves can produce substances that influence olfactory transduction and which are potentially toxic to elements of the smell system. Among such agents are volatile organic compounds (polyamines) that have been identified by sniffer dogs, mice, and, in some cases, "electronic noses" [16-17, 35-40]. These molecules may act as antagonists to some volatile molecules at the level of the olfactory receptors, damage such receptors, and interact with transduction mechanisms throughout the olfactory system pathway.

Our study demonstrates that HNC patients do not fully recognize the degree of their olfactory dysfunction. Thus, there was no correlation between their UPSIT scores and their subjective olfactory evaluations, as assessed by their VAS responses. While the mean UPSIT score was indicative of severe olfactory loss, self-reported olfactory perception was normal. Such a discrepancy likely reflects the well-known low reliability of self-reported olfactory

capabilities, added to the fact that these patients usually perceive qualitative alterations in olfaction, while not noticing the simple decrease in the ability to identify odors [18,41].

In light of our findings, it is of interest to consider the possibility that olfactory tests could be one of the screening methods for more in-depth investigations for HNC in patients with known risk factors, such as smoking and alcoholism, age and sex. For example, an individual with a long alcoholism history, but without endoscopic signs of the tumor or other diseases affecting olfaction (e.g., rhinosinusitis and neurodegenerative diseases), could have their smell capacity screened [42]. If a moderate microsmia to anosmia was found, the physician would complement the investigation with complementary imaging exams.

Finally, it is important to highlight some limitations of our study. First, the low power to confirm or not the association between the local of the tumor in the head and neck and a worse olfactory deficit. Second, the inability to demonstrate from what moment this dysfunction appears. Questions that remain for future studies are the existence or not of substances produced by the HNC that impairs olfaction and if the olfactory tests are good tools for screening patients in imminent manifestation of the HNC but without lesions visible on physical or endoscopic examination of the region.

Conclusion

Olfactory disorders can be detected in more than 90% of treatment-naive patients with head and neck cancer when evaluated using a well-validated olfactory test. Approximately 20% of these patients have total loss of smell. The subjective evaluation of smell is not a reliable method of evaluating olfactory disorders in patients with head and neck cancer.

Declarations

Funding: N/A

Conflicts of interest: All authors declare that they have no conflicts of interest.

Ethics approval: Ethical approval was obtained from the Research Ethics Committee involving human being at State University of Londrina.

Consent to participate: Written informed consent was sought from all patients after a full verbal explanation of the study.

References

- [1] Lee E, Freer J. Paraneoplastic Syndromes. *Hosp Med Clin.* 2015;4:368–420. <https://doi.org/10.1016/j.ehmc.2015.03.008>.
- [2] Popławska-Domaszewicz K, Florczak-Wyspiańska J, Wojciech Kozubski et al. Paraneoplastic movement disorders. *Rev Neurosci.* 2018;29:745–55. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2017-0081>.
- [3] Jick S, Li L, Gastanaga VM et al. Prevalence of hypercalcemia of malignancy among cancer patients in the UK: analysis of the Clinical Practice Research Datalink database. *Cancer Epidemiol.* 2015; 39:901–7. <https://doi.org/10.1016/J.CANEP.2015.10.012>.
- [4] Capra S, Ferguson M, Ried K. Cancer: impact of nutrition intervention outcome-- nutrition issues for patients. *Nutrition.* 2001;17:769–72. [https://doi.org/10.1016/S0899-9007\(01\)00632-3](https://doi.org/10.1016/S0899-9007(01)00632-3).
- [5] Mondello P, Mian M, Aloisi C et al. Cancer Cachexia Syndrome: Pathogenesis, Diagnosis, and New Therapeutic Options. *Nutr Cancer.* 2015; 67:12–26. <https://doi.org/10.1080/01635581.2015.976318>.
- [6] Vokes EE, Weichselbaum RR, Lippman SM et al. Head and Neck Cancer. *N Engl J Med.* 1993; 328:184-19. <https://doi.org/10.1056/NEJM199301213280306>.
- [7] Baumeister P, Canis M, Reiter M. Preoperative anemia and perioperative blood transfusion in head and neck squamous cell carcinoma. *PLoS One.* 2018;13:e0205712. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0205712>.
- [8] Subramaniam N, Hiremath B. Leukemoid reaction as a paraneoplastic syndrome in hypopharyngeal squamous cell carcinoma with cutaneous metastasis: an exceedingly rare occurrence. *BMJ Case Rep.* 2015:bcr2015211007. <https://doi.org/10.1136/bcr-2015-211007>.
- [9] Chapiro D, Adlam D, Cameron M et al. Paraneoplastic syndromes in patients with primary oral cancers: a systematic review. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2010; 48:338–44. <https://doi.org/10.1016/J.BJOMS.2009.08.025>.
- [10] Toro C, Rinaldo A, Silver CE et al. Paraneoplastic syndromes in patients with oral cancer. *Oral Oncol.* 2010;46:14–8. <https://doi.org/10.1016/J.ORALONCOLOGY.2009.09.007>.
- [11] Steinbach S, Hundt W, Zahnert T et al. Gustatory and olfactory function in breast cancer patients. *Support Care Cancer.* 2010;18:707–13. <https://doi.org/10.1007/s00520-009->

0672-9.

- [12] Belqaid K, Orrevall Y, McGreevy J et al. Self-reported taste and smell alterations in patients under investigation for lung cancer. *Acta Oncol (Madr)*. 2014;53:1405–12. <https://doi.org/10.3109/0284186X.2014.895035>.
- [13] Spotten L, Corish C, Lorton C et al. Subjective taste and smell changes in treatment-naive people with solid tumours. *Support Care Cancer*. 2016;24:3201–8. <https://doi.org/10.1007/s00520-016-3133-2>.
- [14] Spotten LE, Corish CA, Lorton CM et al. Subjective and objective taste and smell changes in cancer. *Ann Oncol*. 2017;28:969–84. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx018>.
- [15] Grativvol RS, Cavalcante WCP, Castro LHM et al. Updates in the Diagnosis and Treatment of Paraneoplastic Neurologic Syndromes. *Curr Oncol Rep*. 2018;20:92. <https://doi.org/10.1007/s11912-018-0721-y>.
- [16] Heers H, Gut JM, Hegele A et al. Non-invasive Detection of Bladder Tumors Through Volatile Organic Compounds: A Pilot Study with an Electronic Nose. *Anticancer Res*. 2018;38 (2) 833-837. <https://doi.org/10.21873/anticancerres.12291>.
- [17] Kort S, Brusse-Keizer M, Gerritsen J-W et al. Data analysis of electronic nose technology in lung cancer: generating prediction models by means of Aethena. *J Breath Res*. 2017;11:026006. <https://doi.org/10.1088/1752-7163/aa6b08>.
- [18] Alvarez-Camacho M, Gonella S, Ghosh S et al. The impact of taste and smell alterations on quality of life in head and neck cancer patients. *Qual Life Res*. 2016;25:1495–504. <https://doi.org/10.1007/s11136-015-1185-2>.
- [19] Filho MR de M, Rocha BA, Pires MB de O et al. Quality of life of patients with head and neck cancer. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2013;79:82–8. <https://doi.org/10.5935/1808-8694.20130014>.
- [20] Gaddey HL, Holder K. Unintentional Weight Loss in Older Adults. *Am Fam Physician*. [published online May 1, 2014]. PMID: 24784334. Article available at <https://www.aafp.org/afp/2014/0501/p718.html>.
- [21] Doty RL, Shaman P, Applebaum SL et al. Smell identification ability: changes with age. *Science*. 1984;226:1441–3. <https://doi.org/10.1126/science.6505700>.
- [22] Fornazieri MA, Santos CA dos, Bezerra TFP et al. Development of Normative Data for the Brazilian Adaptation of the University of Pennsylvania Smell Identification Test.

- Chem Senses. 2014;40(2):141–149. <https://doi.org/10.1093/chemse/bju068>.
- [23] Fornazieri MA, Doty RL, Bezerra TFP et al. Relationship of socioeconomic status to olfactory function. *Physiol Behav.* 2018;198:84–9. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2018.10.011>.
- [24] Murphy C, Schubert CR, Cruickshanks KJ et al. Prevalence of Olfactory Impairment in Older Adults. *JAMA.* 2002;288(18):2307–2312. <https://doi.org/10.1001/jama.288.18.2307>.
- [25] London B, Nabet B, Fisher AR et al. Predictors of prognosis in patients with olfactory disturbance. *Ann Neurol.* 2008;63:159–66. <https://doi.org/10.1002/ana.21293>.
- [26] Doty RL, Yousem DM, Pham LT et al. Olfactory Dysfunction in Patients With Head Trauma. *Arch Neurol.* 1997;54:1131–40. <https://doi.org/10.1001/archneur.1997.00550210061014>.
- [27] Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer.* 2014;136:E359–86. <https://doi.org/10.1002/ijc.29210>.
- [28] Epstein JB, Barasch A. Taste disorders in cancer patients: Pathogenesis, and approach to assessment and management. *Oral Oncol.* 2010;46:77–81. <https://doi.org/10.1016/J.ORALONCOLOGY.2009.11.008>.
- [29] Jana S, Zhang T, Milstein DM et al. Taste and Odor Abnormalities in Cancer Patients. *J Support Oncol.* 2009;33:29–35. <https://doi.org/10.1007/s00259-005-1915-8>.
- [30] Comeau TB, Epstein JB, Migas C. Taste and smell dysfunction in patients receiving chemotherapy: A review of current knowledge. *Support Care Cancer.* 2001;9:575–80. <https://doi.org/10.1007/s005200100279>.
- [31] Steinbach S, Hummel T, Böhner C et al. Qualitative and quantitative assessment of taste and smell changes in patients undergoing chemotherapy for breast cancer or gynecologic malignancies. *J Clin Oncol.* 2009;27:1899–905. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.19.2690>.
- [32] Uí Dhuibhir P, Barrett M, O'Donoghue N et al. Self-reported and objective taste and smell evaluation in treatment-naive solid tumour patients. *Support Care Cancer.* 2019;28: 2389–2396. <https://doi.org/10.1007/s00520-019-05017-3>.
- [33] Fedoroff IC, Stoner SA, Andersen AE et al. Olfactory dysfunction in anorexia and bulimia nervosa. *Int J Eat Disord.* 1995;18:71–7. [48](https://doi.org/10.1002/1098-</p></div><div data-bbox=)

108X(199507)18:1<71::AID-EAT2260180108>3.0.CO;2-5.

- [34] Grativvol RS, Cavalcante WCP, Castro LHM et al. Updates in the Diagnosis and Treatment of Paraneoplastic Neurologic Syndromes. *Curr Oncol Rep.* 2018;20:92. <https://doi.org/10.1007/s11912-018-0721-y>.
- [35] Horvath G, Järverud GAK, Järverud S et al. Human ovarian carcinomas detected by specific odor. *Integr Cancer Ther.* 2008;7:76–80. <https://doi.org/10.1177/1534735408319058>.
- [36] Nakhleh MK, Amal H, Jeries R et al. Diagnosis and Classification of 17 Diseases from 1404 Subjects *via* Pattern Analysis of Exhaled Molecules. *ACS Nano.* 2017;11:112–25. <https://doi.org/10.1021/acsnano.6b04930>.
- [37] Sato T, Katsuoka Y, Yoneda K et al. Sniffer mice discriminate urine odours of patients with bladder cancer: A proof-of-principle study for non-invasive diagnosis of cancer-induced odours. *Sci Rep.* 2017;7:14628. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-15355-z>.
- [38] Sonoda H, Kohnoe S, Yamazato T et al. Colorectal cancer screening with odour material by canine scent detection. *Gut.* 2011;60:814-819. <https://doi.org/10.1136/gut.2010.218305>.
- [39] Thriumani R, Zakaria A, Hashim YZH-Y et al. A study on volatile organic compounds emitted by in-vitro lung cancer cultured cells using gas sensor array and SPME-GCMS. *BMC Cancer.* 2018;18:362. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4235-7>.
- [40] Yang K, Wang C, Xue S et al. The identification, health risks and olfactory effects assessment of VOCs released from the wastewater storage tank in a pesticide plant. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2019;184:109665. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2019.109665>.
- [41] Epstein JB, Phillips N, Parry J et al. Quality of life, taste, olfactory and oral function following high-dose chemotherapy and allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2002;30:785–92. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1703716>.
- [42] Whitcroft KL, Hummel T. Clinical Diagnosis and Current Management Strategies for Olfactory Dysfunction: A Review. *JAMA Otolaryngol - Head Neck Surg.* 2019;145:846–53. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2019.1728>.

Olfactory disorders after chemoradiotherapy in patients with head and neck cancer

José Lucas Barbosa da Silva ^{a,b} MD, MSc **ORCID: 0000-0002-9156-333X**

Richard L Doty ^c PhD **ORCID: 0000-0001-8378-2623**

Marco Aurélio Fornazieri ^{a,b,d} MD, PhD **ORCID: 0000-0001-5213-2337**

^aDepartment of Clinical Surgery, State University of Londrina, Londrina, Brazil

^bDepartment of Otorhinolaryngology, University of Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil

^cDepartment of Otorhinolaryngology—Head and Neck Surgery, Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania, Philadelphia, USA

^dDepartment of Medicine, Pontifical Catholic University of Parana, Londrina, Brazil

Corresponding author*:

Marco Aurélio Fornazieri, MD, PhD

Address: State University of Londrina, 60 Robert Koch Avenue, Londrina, PR, Brazil. Phone:

+55 (43) 98813-3812; E-mail: marcofornazieri@gmail.com

Olfactory disorders after chemoradiotherapy in patients with head and neck cancer

Abstract:

Background: There are few prospective studies on the impact of chemoradiotherapy on the sense of smell in patients with head and neck cancer. Olfactory disorders such as phantosmia or parosmia are rarely evaluated in these patients. This study aimed to calculate the impact of radiotherapy alone or with chemotherapy concomitant on the olfactory function of patients with head and neck cancer and quantify the episodes of phantosmia and parosmia after treatment.

Methods: A prospective and observational study was conducted at a cancer referral hospital. Patients had their olfactory function assessed using the University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT) before the start of radiotherapy, 1, 3, and 6 months after its completion. All participants were asked about the occurrence of disorders such as phantosmia and parosmia.

Results: Thirty-one patients divided into two groups (radiotherapy alone versus concomitant chemotherapy) were included. The UPSIT of patients treated with concomitant chemotherapy differed from baseline after 1,3, and 6 months after irradiation ($p < 0.001$). The mean in the olfactory test did not differ significantly in patients with radiotherapy alone. Phantosmia and parosmia episodes were described by 32.6% of patients. The occurrence of these alterations was not correlated with a worse olfactory outcome.

Conclusion: Chemoradiotherapy impairs the olfactory function of patients with head and neck cancer one month after the end of treatment, without complete recovery until six months after radiotherapy. Radiotherapy alone in the head and neck does not quantitatively impair the sense of smell. Approximately one-third of patients report phantosmia or parosmia after radiotherapy.

Keywords: Inability to Smell; Head Neoplasms; Dysosmia; Radiotherapy, High-Energy;

Introduction:

Head and neck neoplasms encompass a variety of anatomical sites from the clavicles to the base of the skull, such as oropharynx, nasopharynx, hypopharynx, larynx, paranasal sinuses, and salivary glands [1-2]. This group of malignancies is among the eight most frequent types of cancer worldwide [3].

Treatment with curative intent of head and neck malignancies may involve, in many cases, radiotherapy with or without chemotherapy [4]. Such therapeutic modalities have been associated with several side effects as a result of their mechanism of action. Radiation therapy to the head and neck can cause mucositis, xerostomia, dysphagia, mandibular osteoradionecrosis, trismus, and presbycusis [5-6]. In turn, chemotherapy can cause nausea, vomiting, pain, arthralgia, alopecia, among others [7-9].

Among the side effects of radiotherapy and chemotherapy in the treatment of head and neck cancer, some authors have reported the occurrence of olfactory disorders. There are few prospective studies on the subject. According to some authors, radiotherapy causes damage to the sense of smell in the first four weeks after irradiation, with incomplete recovery even 3-6 months after treatment [10-11]. There are cases of olfactory alterations even after 1 to 10 years after the end of radiotherapy [12-13]. In most of these studies, chemotherapy was part of the treatment regimen for patients with head and neck cancer.

Treatment of head and neck cancer often involves induction therapy with docetaxel, cisplatin, and fluorouracil [14-16]. The use of cisplatin concomitantly with radiotherapy is also part of the treatment in some cases of laryngeal cancer [15-17]. There are few data on the effect of induction chemotherapy on the olfactory function of patients with head and neck cancer. Haxel et al. 2016, demonstrated an impairment of smell in the first two cycles of chemotherapy, with olfactory recovery in the third cycle [18].

Patients with olfactory complaints report a lack of appetite, experience weight loss, are more prone to domestic accidents involving spoiled food, fires, and inhalation of toxic gases, have a poorer quality of life when compared to normal controls, and are more frequently absent from work due to medical appointments [19-25].

The primary objective of this study was to calculate the impact of chemotherapy and radiotherapy on the olfactory function of patients with head and neck cancer using a gold-standard olfactory test. For the first time, we sought to quantify and describe episodes of phantosmia and parosmia in these patients. Secondly, we evaluated whether the presence of olfactory hallucinations was associated with worse olfactory outcome.

Materials and methods

Subjects

In this prospective cohort, patients with head and neck cancer and preserved olfactory function evaluated at a cancer referral hospital were included. Exclusion criteria were: history of previous traumatic brain injury, chronic rhinosinusitis, epilepsy, nasal tumor, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Multiple Sclerosis, Schizophrenia, and use of psychotropic drugs.

Informed consent was obtained from all patients before enrollment in the research. The study was approved by the Ethics Committee in Research Involving Human Beings of the State University of Londrina and followed the principles of the Declaration of Helsinki. Patients who agreed to participate in the study were evaluated before the start of radiotherapy, 1 month, 3, and 6 months after head and neck irradiation.

Chemotherapy

Induction chemotherapy was performed with 5-flouracil, cisplatin, and docetaxel in 15 patients. Another 2 participants received a different regimen: the first underwent induction with cisplatin and paclitaxel, while the second received the vinblastine, doxorubicin, and dacarbazine regimen. Cisplatin was used in patients undergoing chemotherapy treatment concomitantly with radiotherapy.

Radiotherapy

Radiotherapy treatment was based on the conventional technique with two opposing and lateral irradiation fields and a low anterior cervical field. In the first phase of treatment, patients received 25 fractions of 1.8 Gy/day, totaling 45 Gy. Next, after spinal cord collimation, three more sessions of 1.8 Gy/day were performed, totaling 50.4 Gy. Finally, a BOOST of 10 more sessions of 2 Gy/day was performed at the lesion site with a total dose received of 70.4 Gy. Patients with laryngeal tumors were treated differently receiving irradiation in two parallel and opposite fields, with an angle between them of 180°, at a dose of 2 Gy/day in 30 fractions, totaling 60 Gy.

Olfactory assessment

Olfactory function was assessed using the Visual Analog Scale and the University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT). The test consists of a pack of 4 blocks with 10 odorants in each. Patients used a pencil, suitable for the test, to draw the brown stripe in the lower right corner of each page of the blocks. Then, they were invited to bring the block closer to the nostrils and smell the odorant. Finally, patients were asked to choose one of four odor options.

All patients were asked about the occurrence of symptoms such as phantosmia and parosmia for the evaluation of qualitative olfactory disorders. If so, each patient was asked to describe the episode and its duration. Phantosmia was defined as the perception of an odor in the absence of stimulus and parosmia as distortion in the perception of commonly known smells [26].

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using Stata 14.0 software. Fisher's Exact Test was used to compare data such as gender, ethnicity, smoking, and previous chemotherapy between the groups. The mixed linear model with repeated measures was used to assess differences in olfactory function over time on the UPSIT and visual analog scale.

Results

We included 31 patients with head and neck cancer (28 men, 3 women; mean age 55.09, 34-80 years). Eight patients did not complete the third and fourth assessments due to treatment side effects, lack of adherence, and logistical problems. Participants were divided into two groups: radiotherapy alone and concomitant chemotherapy. Sixteen patients underwent radiotherapy alone, while the remaining 15 participants underwent concomitant chemotherapy. Table 1 presents the demographic data of the study patients.

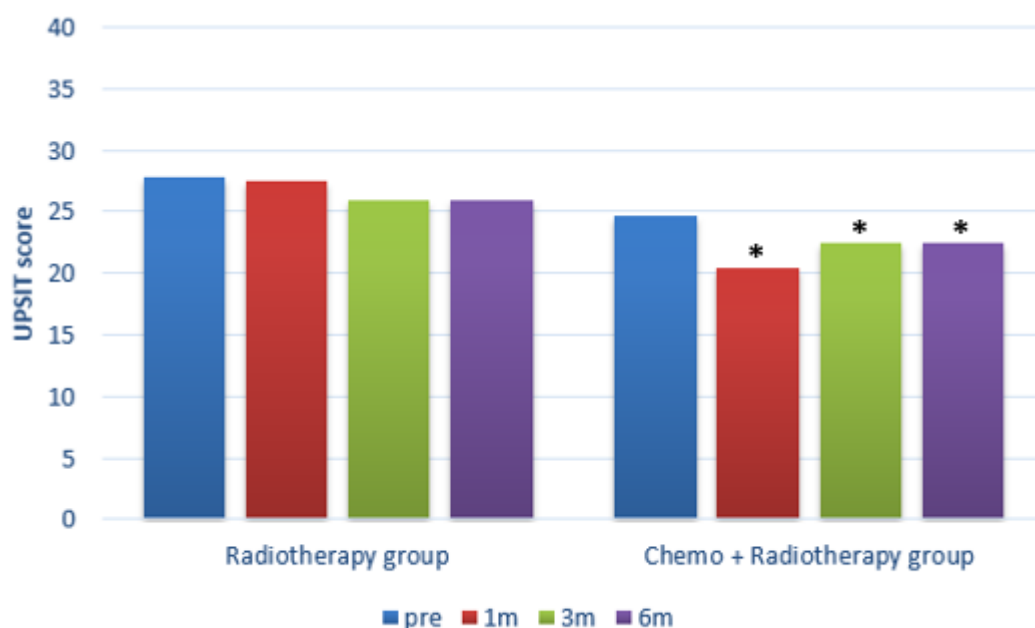
Table 1 - Demographic data comparisons of patients with head and neck cancer

Characteristics	Radiotherapy alone	Chemotherapy concomitant	P value
Subjects (n)	16	15	0.9
Age			
Mean (range)	52.2 (34-76)	58.2 (43-80)	0.11
Sex			0.9
male	14 (87.5)	14 (93.3)	
female	2 (12.5)	1 (6.7)	
Race			0.3
White	13 (81.3)	10 (66.6)	
Blacks	3 (18.7)	5 (33.4)	
Smokers	10 (62.5)	10 (71.4)	0.45
Previous chemotherapy			
Yes	9 (56.2)	8 (53.3)	0.72
Local			0.27
Larynx	3	7	
Nasopharynx	4	2	
Oral cavity	7	6	
Other	2	-	

Before radiotherapy, the UPSIT mean of patients who underwent induction chemotherapy did not differ of treatment-naïve patients (UPSIT mean of the induction chemotherapy group was 26.2 vs UPSIT average of the treatment-naïve group was 26.4; $p = 0.9$). In the same time, the VAS mean did not differ between patients who had previous chemotherapy or not (Mean VAS in the previous chemotherapy group 8.73 vs without previous chemotherapy 9.09; $p = 0.68$).

The UPSIT of patients with concomitant chemotherapy differed from baseline at all assessment times ($p < 0.001$). The group treated with radiotherapy alone did not differ from the baseline after 1, 3, and 6 months of radiotherapy ($p = 0.19$; figure 1).

Figure 1 - Comparison of olfactory function using UPSIT among patients with head and neck cancer treated with radiotherapy alone or concomitant chemotherapy.

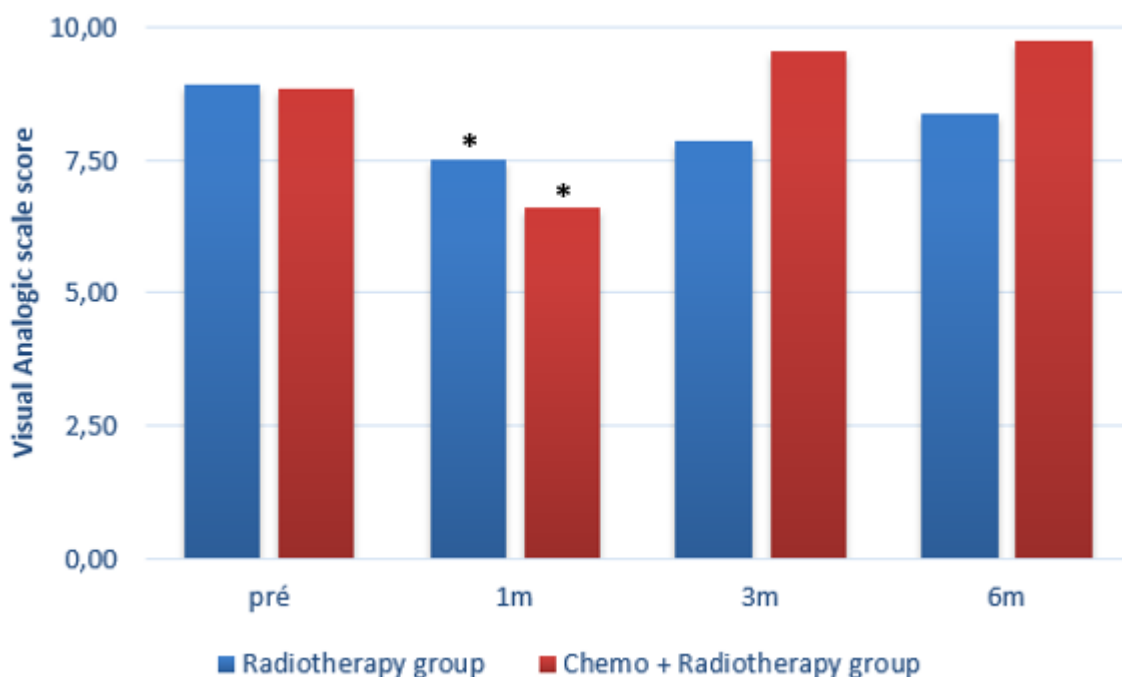


* A P value <0.05 was considered statistically significant.

The subjective assessment of smell using the visual analog scale did not reveal differences between the groups ($p = 0.93$). However, both patients treated and not treated with chemotherapy had an impaired sense of smell 1 month after radiotherapy ($p = 0.005$ and $p = 0.03$, respectively; figure 2).

Before radiotherapy, no patient described episodes of phantosmia or parosmia. After irradiation, 32.6% of patients report the occurrence of these disorders. Most cases (80%) occurred 1 month after radiotherapy, while the remaining 20% occurred up to 3 months after head and neck irradiation. The occurrence of phantosmia and parosmia episodes was not different between patients undergoing concomitant chemotherapy or radiotherapy alone (31.2% versus 33.3%, $p = 0.9$). Phantosmia episodes were described as: the smell of smoke (4), putrefying meat (1), cooking gas (1), and motor oil (1). The reports of parosmia were: coffee with an unpleasant smell (1) and perfumes with an unpleasant smell (2). The presence of qualitative olfactory disorders was not related to worse olfactory outcome 1 month after radiotherapy ($p = 0.86$).

Figure 2 - Comparison of olfactory function using the visual analogue scale among patients with head and neck cancer treated with radiotherapy alone or concomitant chemotherapy



* A P value <0.05 was considered statistically significant.

Olfactory loss 1 month after the radiotherapy was not influenced by sex, age, race, previous chemotherapy, smoking or primary tumor site, but yes by concomitant chemotherapy (Table 2).

Table 2 - Multivariate analysis of factors associated with decreased olfactory function 1 month after the radiotherapy (number of observations = 29; R squared=0.40)

	Marginal Effect (ME)*	95% CI; p value
Age	+0.85	-0.11 to 0.27; 0.40
Sex (male, as reference)	+0.19	-6.84 to 8.21; 0.85
Race	+1.12	-2.30 to 7.52; 0.27
Smoking	-0.94	-6.00 to 2.27; 0.35
Previous chemotherapy	+0.35	-3.05 to 4.29; 0.72
Concomitant chemotherapy	-2.23	-8.64 to -0.25; 0.03*
Local (nasopharynx, as reference)	+1.88	-10.86 to 0.60; 0.07
Constant (k)	0.58	

* A *P* value <0.05 was considered statistically significant.

Discussion

Surprisingly, treatment-naïve patients showed hyposmia when evaluated using the UPSIT. There are no data that suggest that patients with head and neck cancer have olfactory disturbances before radiotherapy or chemotherapy. We hypothesized that this fact is due to intrinsic changes in head and neck squamous cell carcinoma. Some authors have demonstrated deficits in the sense of smell in patients with malignancies such as lung cancer and some gynecological neoplasms [27-29]. More studies are needed to assess the relationship between smell and head and neck cancer.

There are few studies on the effects of chemotherapeutic agents used in the treatment of head and neck cancers on olfactory function. Data indicate that cisplatin impairs smell in the first cycles of chemotherapy, although there are no olfactory changes after 3 cycles of cisplatin [18,30]. In our analysis, all patients with previous chemotherapy had completed 3 cycles of

induction. However, we did not observe an olfactory deficit in patients undergoing chemotherapy when compared to treatment-naïve patients. Again, we hypothesized that the hyposmia detected in patients with induction chemotherapy is actually due to factors intrinsic to head and neck cancer.

Patients undergoing chemotherapy concomitantly with radiotherapy showed olfactory impairment in the first month after treatment. This effect was present after controlling for age, race, sex, previous chemotherapy, smoking and primary tumor site. Patients in the concomitant chemotherapy group do not fully recover their olfactory function even 6 months after treatment. On the other hand, radiotherapy alone did not change the ability to identify odors even 6 months after the end of treatment. Gurushekar et al. 2021 found a significant impairment in the olfactory function of patients irradiated in the head and neck, 1 month and 3 months after radiotherapy [11]. However, these authors did not evaluate a group treated with radiotherapy alone. Most participants in this study (71.5%) underwent concomitant chemotherapy. Holscher et al., 2005, observed impairment of smell up to 6 months after radiotherapy. But, unlike us, these authors included patients with cancer in the paranasal sinuses and who received high doses of irradiation [31]. Patients with nasopharyngeal cancer who received high doses of irradiation also showed olfactory impairment even months after the end of treatment [32-33].

In the first month after radiotherapy, there is an impairment in the assessment of smell using the visual analog scale in relation to the baseline of both groups. Although self-reported assessment methods are not recommended in isolation for the study of olfaction, they can be useful for calculating patients' olfactory self-perception [21]. Interestingly, patients treated with radiotherapy alone reported a decrease in smell, although this was not demonstrated in the olfactory test. It is known that patients irradiated in the head and neck have taste disorders [34]. It is possible that the subjective assessment of smell using the visual analog scale may reflect a taste disorder in these patients.

Approximately one-third of head and neck irradiated patients reported the occurrence of qualitative disturbances such as phantosmia and parosmia. There are few studies on the occurrence of these disorders. Sagar et al., 1991, described that 60% of patients irradiated in the olfactory epithelium had phantosmia during radiotherapy [35]. However, in this study all patients were evaluated retrospectively and the sample included patients with tumors at the base of the skull. Phantosmia episodes have also been reported in patients with cranial tumors and neoplastic lesions near the orbit treated with different radiotherapy techniques [36-37]. There are no previous data on the occurrence of these disorders 1 or 3 months after irradiation.

It is unclear whether these sensations are due to olfactory nerve stimulation or temporal lobe seizures caused by radiation [36].

Finally, it is important to highlight some limitations of our study. First, it was not possible to calculate the radiation dose that reached the olfactory neuroepithelium. Some authors have pointed out that high doses of irradiation in the olfactory bulb and epithelium cause a deficit in smell [12,31]. Second, we evaluated a small number of patients irradiated alone and with concomitant chemotherapy. Third, due to disease severity and treatment morbidity, some patients did not complete the study.

Conclusion

Radiotherapy associated with chemotherapy with cisplatin causes impairment in the olfactory function of patients with head and neck cancer between 1 and 6 months after the end of treatment. Radiotherapy alone does not cause a quantitative deficit in the sense of smell in patients with head and neck cancer. Approximately one-third of head and neck irradiated individuals report phantosmia or parosmia after treatment.

Declarations

Funding: N/A

Conflicts of interest: All authors declare that they have no conflicts of interest.

Ethics approval: Ethical approval was obtained from the Research Ethics Committee involving human being at State University of Londrina.

Consent to participate: Written informed consent was sought from all patients after a full verbal explanation of the study.

References

1. Cohen N, Fedewa S. Epidemiology and Demographics of the Head and Neck Cancer Population. *Oral Maxillofac Surg Clin NA*. 2018;30(4):381-395. doi:10.1016/j.coms.2018.06.001
2. Lubek JE. Head and Neck Cancer Research and Support Foundations. *Oral Maxillofac Surg Clin NA*. 30(4):459-469. doi:10.1016/j.coms.2018.06.007
3. Lester S. Principles and management of head and neck cancer. *Surgery*. 2015;33(12):620-626. doi:10.1016/j.mpsur.2015.09.007
4. Mendenhall WM, Dagan R, Bryant CM, et al. Radiation Oncology for Head and Neck

- Cancer: Current Standards and Future Changes. *Oral Maxillofac Surg Clin NA*. 2019 Feb;31(1):31-38. doi:10.1016/j.coms.2018.08.003
5. Strojan P, Hutcheson KA, Eisbruch A, et al. Treatment of late sequelae after radiotherapy for head and neck cancer. *Cancer Treat Rev*. 2017 Sep;59:79-92. doi:10.1016/j.ctrv.2017.07.003
 6. Cervenka BP. Head and Neck Cancer and the Elderly Patient. *Otolaryngol Clin NA*. 2018 Aug;51(4):741-751. doi:10.1016/j.otc.2018.03.004
 7. Makin G. Principles of chemotherapy. *Paediatr Child Health (Oxford)*. 2018;24(4):1-6. doi:10.1016/j.paed.2018.02.002
 8. Dickens E. Principles of cancer treatment by chemotherapy. *Surgery*. 2017;36(3):134-138. doi:10.1016/j.mpsur.2017.12.002
 9. Donovan G. Managing chemotherapy toxicity issues. *European Journal of Cancer Supplements*. 2006;4(5):18-20. [https://doi.org/10.1016/S1359-6349\(06\)80563-X](https://doi.org/10.1016/S1359-6349(06)80563-X)
 10. Hölscher T, Seibt A, Appold S, et al. Effects of radiotherapy on olfactory function. *Radiother Oncol*. 2005;77(2):157-163. doi:10.1016/j.radonc.2005.09.015
 11. Gurushekar PR, Isiah R, John S, et al. Effects of radiotherapy on olfaction and nasal function in head and neck cancer patients. *Am J Otolaryngol - Head Neck Med Surg*. 2020;41(4):102537. doi:10.1016/j.amjoto.2020.102537
 12. Bramerson A, Nyman J, Nordin S, et al. Olfactory loss after head and neck cancer radiation therapy. *Rhinology*. 2013;51(3):206-209. doi:10.4193/Rhino12.120
 13. Alfaro R, Crowder S, Sarma KP, et al. Taste and Smell Function in Head and Neck Cancer Survivors. *Chem Senses*. 2021;46(May):1-9. doi:10.1093/chemse/bjab026
 14. Gau M, Karabajakian A, Reverdy T, et al. Induction chemotherapy in head and neck cancers: Results and controversies. *Oral Oncol*. 2019;95(January):164-169. doi:10.1016/j.oraloncology.2019.06.015
 15. Karabajakian A, Toussaint P, Neidhardt EM, et al. Chemotherapy for localized head and neck squamous cell cancers. *Anticancer Drugs*. 2017;28(4):362-368. doi:10.1097/CAD.0000000000000480
 16. Marur S, Forastiere AA. Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Update on Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *Mayo Clin Proc*. 2016;91(3):386-396.

doi:10.1016/j.mayocp.2015.12.017

17. Ove R, Nabell LM. Induction chemotherapy for head and neck cancer: Is there still a role? *Futur Oncol*. 2016;12(13):1595-1608. doi:10.2217/fon-2016-0073
18. Haxel BR, Berg S, Boessert P, et al. Olfaction in chemotherapy for head and neck malignancies. *Auris Nasus Larynx*. 2016;43(1):74-78. doi:10.1016/j.anl.2015.07.004
19. Murr J, Hummel T, Ritschel G, et al. Individual Significance of Olfaction: A Comparison Between Normosmic and Dysosmic People. *Psychosomatics*. May-Jun 2018;59(3):283-292. doi:10.1016/j.psym.2017.11.009
20. Croy I, Nordin S, Hummel T. Olfactory Disorders and Quality of Life — An Updated Review. *Chemical senses*. Mar;39(3):185-94. doi:10.1093/chemse/bjt072
21. Walliczek-dworschak U, Hummel T. The Human Sense of Olfaction. *Facial Plast Surg*. 2017 Aug;33(4):396-404. doi: 10.1055/s-0037-1603828.
22. Smeets MAM, Veldhuizen MG, John T, et al. Sense of Smell Disorder and Health-Related Quality of Life. *Rehabil Psychol*. 2009;54(4):404-412. doi:10.1037/a0017502
23. Kifley A, Mitchell P. Olfactory Impairment in Older Adults Is Associated With Depressive Symptoms and Poorer Quality of Life Scores. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2011 Sep;19(9):830-4. doi:10.1097/JGP.0b013e318211c205
24. Toledano A, Rodríguez G, Martín AM, Onrubia T, Galindo N. Quality of life in patients with smell loss due to upper respiratory tract infections. *Am J Otolaryngol Neck Med Surg*. 2011;32(6):504-510. doi:10.1016/j.amjoto.2010.11.002
25. Schlosser RJ, Storck KA, Rudmik L, et al. Association of olfactory dysfunction in chronic rhinosinusitis with economic productivity and medication usage. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2017 Jan;7(1):50-55. doi:10.1002/alr.21841
26. Frasnelli J, Landis BN, Heilmann S, et al. Clinical presentation of qualitative olfactory dysfunction. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2004 Aug;261(7):411-5. doi: 10.1007/s00405-003-0703-y
27. Steinbach S, Hundt W, Zahnert T, et al. Gustatory and olfactory function in breast cancer patients. *Support Care Cancer*. 2010;18(6):707-713. doi:10.1007/s00520-009-0672-9
28. Belqaid K, Orrevall Y, McGreevy J, et al. Self-reported taste and smell alterations in patients under investigation for lung cancer. *Acta Oncol (Madr)*. 2014;53(10):1405-

1412. doi:10.3109/0284186X.2014.895035
29. Spotten L, Corish C, Lorton C, et al. Subjective taste and smell changes in treatment-naive people with solid tumours. *Support Care Cancer*. 2016;24(7):3201-3208. doi:10.1007/s00520-016-3133-2
 30. IJpma I, Renken RJ, Gietema JA, et al. Changes in taste and smell function, dietary intake, food preference, and body composition in testicular cancer patients treated with cisplatin-based chemotherapy. *Clin Nutr*. 2017;36(6):1642-1648. doi:10.1016/j.clnu.2016.10.013
 31. Hölscher T, Seibt A, Appold S, et al. Effects of radiotherapy on olfactory function. *Radiother Oncol*. 2005;77(2):157-163. doi:10.1016/j.radonc.2005.09.015
 32. Riva G, Raimondo L, Ravera M, et al. Late sensorial alterations in different radiotherapy techniques for nasopharyngeal cancer. *Chem Senses*. 2015;40(4):285-292. doi:10.1093/chemse/bjv011
 33. Ho W, Kwong DLW, Wei WI, et al. Change in olfaction after radiotherapy for nasopharyngeal cancer—A prospective study. *Am J Otolaryngol*. 2002;23(4):209-214. doi:10.1053/ajot.2002.123436
 34. Barbosa da Silva JL, Doty RL, Miyazaki JVMK, et al. Gustatory disturbances occur in patients with head and neck cancer who undergo radiotherapy not directed to the oral cavity. *Oral Oncol*. 2019;95(June):115-119. doi:10.1016/j.oraloncology.2019.06.008
 35. Sagar SM, Thomas RJ, Loverock LT, et al. Olfactory sensations produced by high-energy proton irradiation of the olfactory receptor mucosa in humans. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*. 1991; 20(4):771-776. doi: 10.1016/0360-3016(91)90021-u
 36. Hara N, Isobe A, Yamada K, et al. Unusual visual and olfactory perceptions during radiotherapy sessions: An investigation of the organs responsible. *J Radiat Res*. 2021;62(4):718-725. doi:10.1093/jrr/rrab033
 37. Obinata M, Yamada K, Sasai K. Unusual olfactory perception during radiation sessions for primary brain tumors: A retrospective study. *J Radiat Res*. 2019;60(6):812-817. doi:10.1093/jrr/rrz060

6 Resumo e considerações finais

Resumo

Os objetivos deste estudo foram avaliar se pacientes com câncer de cabeça e pescoço nativos de tratamento apresentam distúrbios olfatórios, calcular o impacto da radioterapia isolada ou concomitante quantitativamente e qualitativamente no olfato e observar se ocorre recuperação olfatória ao longo de 6 meses de seguimento.

O Teste de Identificação do Olfato da Universidade da Pensilvânia revelou um prejuízo significativo na função olfatória de pacientes com câncer de cabeça e pescoço, não submetidos a tratamento prévio, quando comparados a controles pareados por sexo, idade, etnia e tabagismo. Embora tenha sido detectada alteração no olfato por meio do teste psicofísico, os pacientes avaliados não relataram transtornos olfatórios quando questionados subjetivamente.

A radioterapia associada a quimioterapia com cisplatina causou perda olfatória no primeiro mês após a irradiação, sem recuperação completa até o sexto mês após o tratamento. A radioterapia isolada não causou prejuízo quantitativo no olfato dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço. Interessantemente, tanto a radioterapia isolada quanto a concomitante causaram alterações qualitativas no olfato e a incidência desses distúrbios foram idênticas nos dois grupos.

A escala visual analógica é um método útil para a avaliação da percepção do olfato de cada paciente. No entanto, não deve ser utilizada isoladamente para avaliação olfatória, por não apresentar correlação direta com os testes psicofísicos.

Aplicação dos resultados

A observação de que pacientes com câncer de cabeça e pescoço apresentam transtornos do olfato poderia ser útil no diagnóstico precoce dessas malignidades na atenção primária. Pacientes com histórico de tabagismo ou infecção prévia pelo HPV, que apresentam disfagia, rouquidão, perda de peso ou outros sintomas associados ao câncer de cabeça e pescoço, dever ser submetidos a uma investigação da função olfatória. A presença de hiposmia reforçaria a hipótese de câncer nesses casos. Mais estudos são necessários para se investigar se anticorpos relacionados às síndromes paraneoplásicas ou outros marcadores séricos se correlacionam com a perda olfatória nas malignidades de cabeça e pescoço. Até o momento, não existem estratégias para o rastreio e diagnóstico precoce dos cânceres de cabeça e pescoço.

A quimioterapia concomitante à radioterapia produziu um prejuízo olfatório de longo prazo nos pacientes com neoplasias de cabeça e pescoço. Neste caso, diante de um paciente que será submetido ao tratamento com cisplatina concomitante, oncologistas e radioterapeutas devem pensar em modalidades terapêuticas para transtornos do olfato. Estudos envolvendo treinamento olfatório podem ser promissores nesse tipo de paciente. Em todo caso, é importante que pacientes com câncer de cabeça e pescoço que apresentam transtornos olfatórios quantitativos e qualitativos sejam encaminhados para um otorrinolaringologista para uma avaliação completa e para o manejo dessas queixas.

Conclusão

Mais de 90% dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço nativos de tratamento apresentam distúrbios olfatórios quando avaliados por meio de um teste psicofísico. Aproximadamente 20% desses pacientes têm anosmia. A radioterapia associada a quimioterapia com cisplatina causa prejuízo olfatório 1 mês após a radioterapia, sem recuperação completa até 6 meses após o tratamento. Aproximadamente um terço dos pacientes irradiados em cabeça e pescoço referem episódios de fantosmia e parosmia.

7 Referências bibliográficas

1. Doty RL. Olfactory dysfunction and its measurement in the clinic and workplace. *Int Arch Occup Environ Health* [Internet]. 2006;79(4):268–82. doi: 10.1016/j.wjorl.2015.09.007
2. Toledano A, Rodríguez G, Martín AM, Onrubia T, Galindo N. Quality of life in patients with smell loss due to upper respiratory tract infections. *Am J Otolaryngol Neck Med Surg*. 2011;32(6):504–10. doi: 10.1016/j.amjoto.2010.11.002
3. Mattos JL, Schlosser RJ, Storck KA, Soler ZM. Understanding the relationship between olfactory-specific quality of life, objective olfactory loss, and patient factors in chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2017;7(7):734–40. doi: 10.1002/alr.21940
4. Murr J, Hummel T, Ritschel G, Croy I. Individual Significance of Olfaction: A Comparison Between Normosmic and Dysosmic People. *Psychosomatics* [Internet]. May-Jun 2018;59(3):283-292. doi: 10.1016/j.psym.2017.11.009
5. Smeets MAM, Veldhuizen MG, John T, Galle S, Gouweloos J, Haan AJA De, et al. Sense of Smell Disorder and Health-Related Quality of Life. *Rehabil Psychol*. 2009;54(4):404–12. doi: 10.1037/a0017502
6. Hunt JD, Reiter ER, Costanzo RM. Etiology of subjective taste loss. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2018;9(4):409–12. doi: 10.1002/alr.22263
7. Doty RL, Kamath V. The influences of age on olfaction: A review. *Front Psychol*. 2014;5(FEB):1–20. doi: 10.3389/fpsyg.2014.00020
8. Ahmed OG, Rowan NR. Olfactory Dysfunction and Chronic Rhinosinusitis. *Immunol Allergy Clin North Am* [Internet]. 2020;40(2):223–32. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2019.12.013>
9. Glezer I, Bruni-Cardoso A, Schechtman D, Malnic B. Viral infection and smell loss: The case of COVID-19. *J Neurochem*. 2021;157(4):930–43. doi: 10.1111/jnc.15197
10. Saramago I, Franceschi AM. Olfactory Dysfunction in Neurodegenerative Disease. *Top Magn Reson Imaging*. 2021;30(3):167–72. doi: 10.1097/RMR.0000000000000271
11. Belqaid K, Orrevall Y, McGreevy J, Månsson-Brahme E, Wismer W, Tishelman C, et al. Self-reported taste and smell alterations in patients under investigation for lung cancer. *Acta Oncol (Madr)*. 2014;53(10):1405–12. doi:

10.3109/0284186X.2014.895035

12. Uí Dhuibhir P, Barrett M, O'Donoghue N, Gillham C, El Beltagi N, Walsh D. Self-reported and objective taste and smell evaluation in treatment-naive solid tumour patients. *Support Care Cancer*. 2020;28(5):2389–96. doi: 10.1007/s00520-019-05017-3
13. Ijpma I, Renken RJ, Gietema JA, Slart RHJA, Mensink MGJ, Lefrandt JD, et al. Changes in taste and smell function, dietary intake, food preference, and body composition in testicular cancer patients treated with cisplatin-based chemotherapy. *Clin Nutr [Internet]*. 2017;36(6):1642–8. doi: 10.1016/j.clnu.2016.10.013
14. de Vries YC, Boesveldt S, Kelfkens CS, Posthuma EE, van den Berg MMGA, de Kruif JTCM, et al. Taste and smell perception and quality of life during and after systemic therapy for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat [Internet]*. 2018;170(1):27–34. doi: 10.1007/s10549-018-4720-3
15. Steinbach S, Hundt W, Schmalfeldt B, Böhner C, Berktold S, Wolf P, et al. Effect of platinum-containing chemotherapy on olfactory, gustatory, and hearing function in ovarian cancer patients. *Arch Gynecol Obstet*. 2012;286(2):473–80. doi: 10.1007/s00404-012-2307-5.
16. Riga M, Chelis L, Papazi T, Danielides V, Katotomichelakis M, Kakolyris S. Hyposmia: an underestimated and frequent adverse effect of chemotherapy. *Support Care Cancer*. 2015;23(10):3053–8. doi: 10.1007/s00520-015-2675-z
17. Amézaga J, Alfaro B, Ríos Y, Larraioz A, Ugartemendia G, Urruticoechea A, et al. Assessing taste and smell alterations in cancer patients undergoing chemotherapy according to treatment. *Support Care Cancer*. 2018;26(12):4077–86. doi: 10.1007/s00520-018-4277-z
18. Gau M, Karabajakian A, Reverdy T, Neidhardt EM, Fayette J. Induction chemotherapy in head and neck cancers: Results and controversies. *Oral Oncol [Internet]*. 2019;95(January):164–9. doi: 10.1016/j.oraloncology.2019.06.015
19. Karabajakian A, Toussaint P, Neidhardt EM, Paulus V, Saintigny P, Fayette J. Chemotherapy for localized head and neck squamous cell cancers. *Anticancer Drugs*. 2017;28(4):362–8. doi: 10.1097/CAD.0000000000000480.
20. Marur S, Forastiere AA. Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Update on Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *Mayo Clin Proc [Internet]*. 2016;91(3):386–

96. doi:10.1016/j.mayocp.2015.12.017
21. Haxel BR, Berg S, Boessert P, Mann WJ, Fruth K. Olfaction in chemotherapy for head and neck malignancies. *Auris Nasus Larynx* [Internet]. 2016;43(1):74–8. doi: 10.1016/j.anl.2015.07.004
 22. Barbosa da Silva JL, Doty RL, Miyazaki JVMK, Borges R, Pinna F de R, Voegels RL, et al. Gustatory disturbances occur in patients with head and neck cancer who undergo radiotherapy not directed to the oral cavity. *Oral Oncol* [Internet]. 2019;95(June):115–9. doi: 10.1016/j.oraloncology.2019.06.008
 23. Hölscher T, Seibt A, Appold S, Dörr W, Herrmann T, Hüttenbrink KB, et al. Effects of radiotherapy on olfactory function. *Radiother Oncol*. 2005;77(2):157–63.
 24. Bramerson A, Nyman J, Nordin S, Bende M. Olfactory loss after head and neck cancer radiation therapy. *Rhinology* [Internet]. 2013;51(3):206–9. doi: 10.4193/Rhino12.120
 25. Veyseller B, Ozucer B, Degirmenci N, Gurbuz D, Tambas M, Altun M, et al. Olfactory bulb volume and olfactory function after radiotherapy in patients with nasopharyngeal cancer. *Auris Nasus Larynx* [Internet]. 2014;41(5):436–40. doi: 10.1016/j.anl.2014.02.004
 26. Gurushekar PR, Isiah R, John S, Sebastian T, Varghese L. Effects of radiotherapy on olfaction and nasal function in head and neck cancer patients. *Am J Otolaryngol - Head Neck Med Surg* [Internet]. 2020;41(4):102537. doi: 10.1016/j.amjoto.2020.102537
 27. Alfaro R, Crowder S, Sarma KP, Arthur AE, Pepino MY. Taste and Smell Function in Head and Neck Cancer Survivors. *Chem Senses*. 2021;46(May):1–9. doi: 10.1093/chemse/bjab026
 28. Yang JC, Khakoo Y, Lightner DD, Wolden SL. Phantosmia During Radiation Therapy: A Report of 2 Cases. *J Child Neurol*. 2013;28(6):788–91. doi: 10.1177/0883073812450616
 29. Sagar SM, Thomas RJ, Loverock LT, Spittle MF. Olfactory sensations produced by high-energy proton irradiation of the olfactory receptor mucosa in humans. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*. 1991;20(4):771-776. doi: 10.1016/0360-3016(91)90021-u

30. Trimmer C, Mainland JD. The Olfactory System [Internet]. Conn's Translational Neuroscience. Elsevier Inc.; 2017. 363–377 p. doi: 10.1016/B978-0-12-802381-5.00029-4
31. Salazar I, Sanchez-Quinteiro P, Barrios AW, López Amado M, Vega JA. Anatomy of the olfactory mucosa. *Handb Clin Neurol*. 2019;164:47–65. doi: 10.1016/B978-0-444-63855-7.00004-6
32. Ennis M, Puche AC, Holy T, Shipley MT. The Olfactory System [Internet]. Fourth Edi. The Rat Nervous System: Fourth Edition. Elsevier Inc.; 2015. 761–803 p. doi: 10.1016/B978-0-12-374245-2.00027-9
33. Leboucq N, Menjot De Champfleur N, Menjot De Champfleur S, Bonafé A. The olfactory system. *Diagn Interv Imaging [Internet]*. 2013;94(10):985–91. doi: 10.1016/j.diii.2013.06.006
34. Lavoie J, Astorga PG, Segal-gavish H, Wu YC, Chung Y, Cascella NG, et al. The Olfactory Neural Epithelium As a Tool in Neuroscience. *Trends Mol Med [Internet]*. 2017 Feb;23(2):100-103. doi: 10.1016/j.molmed.2016.12.010
35. Smith TD, Bhatnagar KP. Anatomy of the olfactory system [Internet]. 1st ed. Vol. 164, Handbook of Clinical Neurology. Elsevier B.V.; 2019. 17–28 p. doi: 10.1016/B978-0-444-63855-7.00002-2
36. Patel RM, Pinto JM. Olfaction: Anatomy, physiology, and disease. *Clin Anat*. 2014;27(1):54–60. doi: 10.1002/ca.22338
37. Lane G, Zhou G, Noto T, Zelano C. Assessment of direct knowledge of the human olfactory system. *Exp Neurol [Internet]*. 2020;329(April):113304. doi: 10.1016/j.expneurol.2020.113304
38. Nagai MH, Armelin-Correa LM, Malnic B. Monogenic and monoallelic expression of odorant receptors. *Mol Pharmacol*. 2016;90(5):633–9. doi: 10.1124/mol.116.104745
39. Lodovichi C, Belluscio L. Odorant receptors in the formation of the olfactory bulb circuitry. *Physiology*. 2012;27(4):200–12. doi: 10.1152/physiol.00015.2012
40. Neuland C, Bitter T, Marschner H, Gudziol H, Guntinas-Lichius O. Health-related and specific olfaction-related quality of life in patients with chronic functional anosmia or severe hyposmia. *Laryngoscope*. 2011;121(4):867–72. doi: 10.1002/lary.21387
41. Croy I, Nordin S, Hummel T. Olfactory Disorders and Quality of Life — An Updated

- Review. *Chem Senses*. 2014 Mar;39(3):185-94. doi: 10.1093/chemse/bjt07
42. Gopinath B, Anstey KJ, Sue CM, Kifley A, Mitchell P. Olfactory Impairment in Older Adults Is Associated With Depressive Symptoms and Poorer Quality of Life Scores. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2011;830–4. doi: 10.1097/JGP.0b013e318211c205
 43. Liu DT, Besser G, Prem B, Sharma G, Speth MM, Sedaghat AR, et al. Self-perceived Taste and Flavor Perception: Associations With Quality of Life in Patients With Olfactory Loss. *Otolaryngol - Head Neck Surg (United States)*. 2021;164(6):1330–6. doi: 10.1177/0194599820965242
 44. Fluitman KS, Hesp AC, Kaihatu RF, Nieuwdorp M, Keijser BJJ, Ijzerman RG, et al. Poor Taste and Smell Are Associated with Poor Appetite, Macronutrient Intake, and Dietary Quality but Not with Undernutrition in Older Adults. *J Nutr*. 2021;151(3):605–14. doi: 10.1093/jn/nxaa400
 45. Scangas GA, Bleier BS. Anosmia: Differential diagnosis, evaluation, and management. *Am J Rhinol Allergy*. 2017;31(1):3–7. doi: 10.2500/ajra.2017.31.4403
 46. Wrobel BB, Leopold DA. Clinical assessment of patients with smell and taste disorders. *Otolaryngol Clin North Am*. 2004 Dec;37(6):1127-42. doi: 10.1016/j.otc.2004.06.010.
 47. Han P, Su T, Qin M, Chen H, Hummel T. A systematic review of olfactory related questionnaires and scales. *Rhinology*. 2021;59(2):133–43. doi: 10.4193/Rhin20.291
 48. Simopoulos E, Katotomichelakis M, Gouveris H, Tripsianis G, Livaditis M, Danielides V. Olfaction-associated quality of life in chronic rhinosinusitis: Adaptation and validation of an olfaction-specific questionnaire. *Laryngoscope*. 2012;122(7):1450–4. doi: 10.1002/lary.23349
 49. Mattos JL, Schlosser RJ, DeConde AS, Hyer M, Mace JC, Smith TL, et al. Factor analysis of the questionnaire of olfactory disorders in patients with chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2018;8(7):777–82. doi: 10.1002/alr.22112
 50. D’Ascanio L, Pandolfini M, Cingolani C, Latini G, Gradoni P, Capalbo M, et al. Olfactory Dysfunction in COVID-19 Patients: Prevalence and Prognosis for Recovering Sense of Smell. *Otolaryngol - Head Neck Surg*. 2021;164(1):82–6. doi: 10.1177/0194599820943530
 51. Yan CH, Faraji F, Prajapati DP, Boone CE, DeConde AS. Association of

- chemosensory dysfunction and COVID-19 in patients presenting with influenza-like symptoms. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2020;10(7):806–13. doi: 10.1002/alr.22579
52. Langstaff L, Pradhan N, Clark A, Boak D, Salam M, Hummel T, et al. Validation of the olfactory disorders questionnaire for English-speaking patients with olfactory disorders. *Clin Otolaryngol.* 2019;44(5):715–28. doi: 10.1111/coa.13351
 53. Vodička J, Meloun M, Příhodová L. Brief evaluation of pleasantness of olfactory and trigeminal stimulants. *Arch Otolaryngol - Head Neck Surg.* 2010;136(9):901–7. doi: 10.1001/archoto.2010.150
 54. Fornazieri M, Doty R, Santos C, Pinna F, Bezerra T, Voegels R. A new cultural adaptation of the University of Pennsylvania Smell Identification Test. *Clinics* [Internet]. 2013;68(1):65–8. doi: 10.6061/clinics/2013(01)OA10
 55. Fenólio GHM, Anselmo-Lima WT, Tomazini GC, Compagnoni IM, Amaral MSA d., Fantucci MZ, et al. Validation of the Connecticut olfactory test (CCCRC) adapted to Brazil. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2020 Nov 6;S1808-8694(20)30189-0. doi: 10.1016/j.bjorl.2020.09.013.
 56. Devanand DP, Liu X, Cohen H, Budrow J, Schupf N, Manly J, et al. Long-Term Test-Retest Reliability of the UPSIT in Cognitively Intact Older Adults. *Chem Senses.* 2019;44(6):365–9. doi: 10.1093/chemse/bjz025
 57. Hummel T, Sekinger B, Wolf SR, Pauli E, Kobal G. ' Sniffin ' Sticks ' : Olfactory Performance Assessed by the Combined Testing of Odor Identification , Odor Discrimination and Olfactory Threshold. *Chem Senses.* 1997 Feb;22(1):39-52. doi: 10.1093/chemse/22.1.39.
 58. Oleszkiewicz A, Croy VASI, Thomas AH. Updated Sniffin ' Sticks normative data based on an extended sample of 9139 subjects. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology* [Internet]. 2019;276(3):719–28. doi: 10.1007/s00405-018-5248-1
 59. Hummel T, Kobal G, Gudziol H, Mackay-Sim A. Normative data for the "Sniffin" Sticks" including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: An upgrade based on a group of more than 3,000 subjects." *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology.* 2007;264(3):237–43. doi: 10.1007/s00405-006-0173-0
 60. Steinbach S, Hundt W, Zahnert T, Berktold S, Böhner C, Gottschalk N, et al. Gustatory and olfactory function in breast cancer patients. *Support Care Cancer.* 2010;18(6):707–13. doi: 10.1007/s00520-009-0672-9

61. Spotten L, Corish C, Lorton C, Dhuibhir PU, O'Donoghue N, O'Connor B, et al. Subjective taste and smell changes in treatment-naive people with solid tumours. *Support Care Cancer*. 2016;24(7):3201–8. doi: 10.1007/s00520-016-3133-2
62. Melo Filho MR de, Rocha BA, Pires MB de O, Fonseca ES, Freitas EM de, Martelli H, et al. Quality of life of patients with head and neck cancer. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2013;79(1):82–8. doi: 10.5935/1808-8694.20130014
63. Toro C, Rinaldo A, Silver CE, Politi M, Ferlito A. Paraneoplastic syndromes in patients with oral cancer. *Oral Oncol [Internet]*. 2010;46(1):14–8. doi: 10.1016/j.oraloncology.2009.09.007
64. Chapiro D, Adlam D, Cameron M, Thompson M. Paraneoplastic syndromes in patients with primary oral cancers: a systematic review. *Br J Oral Maxillofac Surg [Internet]*. 2010;48(5):338–44. doi: 10.1016/j.bjoms.2009.08.025
65. Yu Z, Kryzer TJ, Griesmann GE, Kim KK, Benarroch EE, Lennon VA. CRMP-5 neuronal autoantibody: Marker of lung cancer and thymoma-related autoimmunity. *Ann Neurol*. 2001;49(2):146–54.
66. Kayser MS, Kohler CG, Dalmau J. Psychiatric manifestations of paraneoplastic disorders. *Am J Psychiatry*. 2010;167(9):1039–50. doi: 10.1176/appi.ajp.2010.09101547
67. Geran R, Uecker FC, Prüss H, Haeusler KG, Paul F, Ruprecht K, et al. Olfactory and gustatory dysfunction in patients with autoimmune encephalitis. *Front Neurol*. 2019;10(MAY):1–8. doi: 10.3389/fneur.2019.00480
68. Sountoulides P. Paraneoplastic Syndromes (PNS) in Urological Malignancies. *Urol Nephrol Open Access J*. 2014;1(1):1–3.
69. Chow LQM. Head and neck cancer. *N Eng J Med*. 2020 Jan 2;382(1):60-72. doi: 10.1056/NEJMra1715715.
70. Cohen N, Fedewa S, Chen AY. Epidemiology and Demographics of the Head and Neck Cancer Population. *Oral Maxillofac Surg Clin NA*. 2018;30(4):381–95. doi: 10.1016/j.coms.2018.06.001.
71. Lubek JE. Head and Neck Cancer research and support foundations. *Oral Maxillofac Surg Clin NA*. 2018 Nov;30(4):459-469. doi: 10.1016/j.coms.2018.06.007.
72. Kaidar-Person O, Gil Z, Billan S. Precision medicine in head and neck cancer. *Drug*

- Resist Updat [Internet]. 2018;40:13–6. doi: 10.1016/j.drup.2018.09.001
73. Lester S. Principles and management of head and neck cancer. *Surgery*. 2015;33(12):620–6.
 74. Cervenka BP, Rao S, Bewley AF. Head and Neck Cancer and the Elderly Patient. *Otolaryngol Clin North Am* [Internet]. 2018;51(4):741–51. doi: <https://doi.org/10.1016/j.otc.2018.03.004>
 75. Jasmer KJ, Gilman KE, Forti KM, Weisman GA, Limesand KH. Radiation-induced salivary gland dysfunction: Mechanisms, therapeutics and future directions. *J Clin Med*. 2020;9(12):1–37. doi: 10.3390/jcm9124095
 76. Yom SS. Radiation Treatment of Head and Neck Cancer. *Surg Oncol Clin N Am* [Internet]. 2015;24(3):423–36. doi: 10.1016/j.soc.2015.03.015
 77. Ove R, Nabell LM. Induction chemotherapy for head and neck cancer: Is there still a role? *Futur Oncol*. 2016;12(13):1595–608. doi: 10.2217/fon-2016-0073
 78. Haddad R, O'Neill A, Rabinowits G, Tishler R, Khuri F, Adkins D, et al. Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy (sequential chemoradiotherapy) versus concurrent chemoradiotherapy alone in locally advanced head and neck cancer (PARADIGM): A randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2013;14(3):257–64. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70011-1
 79. Bairati I, Meyer F, Gélinas M, Fortin A, Nabid A, Brochet F, et al. Randomized trial of antioxidant vitamins to prevent acute adverse effects of radiation therapy in head and neck cancer patients. *J Clin Oncol*. 2005;23(24):5805–13. doi: 10.1200/JCO.2005.05.514
 80. Strojan P, Hutcheson KA, Eisbruch A, Beitler JJ, Langendijk JA, Lee AWM, et al. Treatment of late sequelae after radiotherapy for head and neck cancer. *Cancer Treat Rev* [Internet]. 2017 Sep;59:79-92. doi: 10.1016/j.ctrv.2017.07.003
 81. Morais MO, Martins AFL, de Jesus APG, de Sousa Neto SS, da Costa AWF, Pereira CH, et al. A prospective study on oral adverse effects in head and neck cancer patients submitted to a preventive oral care protocol. *Support Care Cancer*. 2020;28(9):4263–73. doi: 10.1007/s00520-019-05283-1
 82. Ogama N, Suzuki S, Umeshita K, Kobayashi T, Kaneko S, Kato S, et al. Appetite and adverse effects associated with radiation therapy in patients with head and neck

- cancer. *Eur J Oncol Nurs* [Internet]. 2010;14(1):3–10. doi: 10.1016/j.ejon.2009.07.004
83. Tolentino EDS, Centurion BS, Ferreira LHC, Souza AP De, Damante JH, Rubira-Bullen IRF. Oral adverse effects of head and neck radiotherapy: literature review and suggestion of a clinical oral care guideline for irradiated patients. *J Appl Oral Sci*. 2011;19(5):448–54. doi: 10.1590/s1678-77572011000500003
 84. McLaughlin L. Taste Dysfunction in Head and Neck Cancer Survivors. *Oncol Nurs Forum* [Internet]. 2013;40(1):E4–13. doi: 10.1188/13.ONF.E4-E13.
 85. Astolfi L, Ghiselli S, Guaran V, Chicca M, Simoni EDI, Olivetto E, et al. Correlation of adverse effects of cisplatin administration in patients affected by solid tumours : A retrospective evaluation. *Oncol Rep*. 2013 Apr;29(4):1285-92. doi: 10.3892/or.2013.2279.
 86. Santabarbara G, Maione P, Rossi AE, Gridelli C. Expert Opinion on Pharmacotherapy Pharmacotherapeutic options for treating adverse effects of Cisplatin chemotherapy. *Expert Opin Pharmacother*. 2016;17(4):561-70. doi: 10.1517/14656566.2016.1122757
 87. Gentilin E, Simoni E, Candito M, Cazzador D, Astolfi L. Cisplatin-Induced Ototoxicity: Updates on Molecular Targets. *Trends Mol Med*. 2019 Dec;25(12):1123-1132. doi: 10.1016/j.molmed.2019.08.002
 88. Jolimaitre P, Martino R. The Prodrugs of 5-Fluorouracil. 2002;(33):267–310. *Curr Med Chem Anticancer Agents*. 2002 Mar;2(2):267-310. doi: 10.2174/1568011023354146
 89. Thomas SA, Grami Z, Mehta S, Patel K, North W, Hospital F. Adverse effects of 5-fluorouracil : Focus on rare side effects. *Cancer Cell & Microenvironment*. 2016; 3:e1266. doi: 10.14800/ccm.1266
 90. Hölscher T, Seibt A, Appold S, Dörr W, Herrmann T, Hüttenbrink KB, et al. Effects of radiotherapy on olfactory function. *Radiother Oncol*. 2005;77(2):157–63. doi: 10.1016/j.radonc.2005.09.015
 91. Jalali MM, Gerami H, Rahimi A, Jafari M. Assessment of olfactory threshold in patients undergoing radiotherapy for head and neck malignancies. *Iran J Otorhinolaryngol*. 2014;26(77):211–7.
 92. Riva G, Raimondo L, Ravera M, Moretto F, Boita M, Potenza I, et al. Late sensorial alterations in different radiotherapy techniques for nasopharyngeal cancer. *Chem Senses*. 2015;40(4):285–92. doi: 10.1093/chemse/bjv011

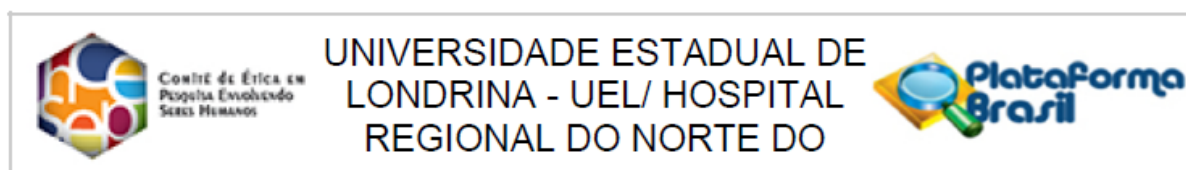
93. Cunha C, Hort Y, Shine J, Doyle KL. Morphological and behavioural changes occur following the X-ray irradiation of the adult mouse olfactory neuroepithelium. *BMC Neurosci* [Internet]. 2012;13(1):134. doi: 10.1186/1471-2202-13-134
94. Drareni K, Bensafi M, Giboreau A, Dougkas A. Chemotherapy-induced taste and smell changes influence food perception in cancer patients. *Support Care Cancer*. 2021;29(4):2125–32. doi: 10.1007/s00520-020-05717-1
95. Bernhardson BM, Tishelman C, Rutqvist LE. Self-reported taste and smell changes during cancer chemotherapy. *Support Care Cancer*. 2008;16(3):275–83. doi: 10.1007/s00520-007-0319-7
96. Hummel T, Whitcroft KL, Andrews P, Altundag A, Cinghi C, Costanzo RM, et al. Position paper on olfactory dysfunction. *Rhinology*. 2017;54:1–30. doi: 10.4193/Rhino16.248
97. Landis BN, Reden J, Haehner A. Idiopathic phantosmia: Outcome and clinical significance. *Orl J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2010;72(5):252–5. doi: 10.1159/000317024
98. Pellegrino R, Mainland JD, Kelly CE, Parker JK, Hummel T. Prevalence and correlates of parosmia and phantosmia among smell disorders. *Chem Senses*. 2021;46(October). doi: 10.1093/chemse/bjab046
99. Palheta Neto FX, Targino MN, Peixoto VS, Alcântara FB, De Jesus CC, De Araújo DC, et al. Anormalidades sensoriais: Olfato e paladar. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2011;15(3):350–8. doi: 10.1590/S1809-48722011000300014
100. Henkin RI, Potolicchio SJ, Levy LM. Olfactory hallucinations without clinical motor activity: A comparison of unirhinal with birhinal phantosmia. *Brain Sci*. 2013;3(4):1483–553. doi: 10.3390/brainsci3041483
101. İşlek A, Balcı MK. Phantosmia with COVID-19 Related Olfactory Dysfunction: Report of Nine Case. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2021 Mar 12;1-3. doi: 10.1007/s12070-021-02505-
102. Hara N, Isobe A, Yamada K, Kosugi Y, Oshima M, Kawamoto T, et al. Unusual visual and olfactory perceptions during radiotherapy sessions: An investigation of the organs responsible. *J Radiat Res*. 2021;62(4):718–25. doi: 10.1093/jrr/rrab033.
103. Bernhardson BM, Tishelman C, Rutqvist LE. Chemosensory Changes Experienced by

Patients Undergoing Cancer Chemotherapy: A Qualitative Interview Study. *J Pain Symptom Manage.* 2007;34(4):403–12. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2006.12.010

104. Müller A, Landis BN, Platzbecker U, Holthoff V, Frasnelli J, Hummel T. Severe chemotherapy-induced parosmia. *Am J Rhinol.* 2006;20(4):485–6. doi: 10.2500/ajr.2006.20.2876
105. Leopold DA, Loehrl TA, Schwob JE. Long-term Follow-up of Surgically Treated Phantosmia. *Arch Otolaryngol Head and Neck Surg.* 2002;128(June):642–7. doi: 10.1001/archotol.128.6.642

Anexo

Anexo A – Parecer da comissão de ética em pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ALTERAÇÕES OLFATÓRIAS MAIS FREQUENTES APÓS TRATAMENTOS RADIOTERÁPICOS

Pesquisador: Marco Aurélio Fornazieri

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 14522213.3.0000.5231

Instituição Proponente: Instituto de Câncer de Londrina

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 472.300

Data da Relatoria: 29/11/2013

Apresentação do Projeto:

ALTERAÇÕES OLFATÓRIAS MAIS FREQUENTES APÓS TRATAMENTOS RADIOTERÁPICOS

Objetivo da Pesquisa:

Averiguar qual o tipo de alteração gustatória e olfatória quantitativa e qualitativa é mais frequente em pacientes submetidos à radioterapia em região de cabeça e pescoço e verificar qual o tempo de recuperação da função olfatória normal de acordo com o período de exposição à radiação, as doses de irradiação e a idade dos pacientes.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: não há (questionário e teste de função olfatória).

Benefícios: Conhecer a prevalência e os mecanismos dos distúrbios olfatórios em pacientes após tratamentos radioterápicos poderá ajudar a oferecer informações mais precisas quanto à probabilidade de ter um distúrbio olfatório e o tempo médio de recuperação da função de acordo com o tempo de tratamento.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa útil e relevante.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

TCLE: OK, bem redigido, em forma de convite, com contato pessoal do pesquisador e CEP.

Endereço: AVENIDA ROBERT KOCH, 60

Bairro: VILA OPERÁRIA

UF: PR

Telefone: (43)3371-2490

Município: LONDRINA

CEP: 86.038-440

E-mail: cep268@uel.br



Comitê de Ética em
Pesquisa Envolvendo
Seres Humanos

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
LONDRINA - UEL/ HOSPITAL
REGIONAL DO NORTE DO



Continuação do Parecer: 472.300

Autorização: Autorizado pelo diretor do Inst. do Câncer

Orçamento OK, a cargo do pesquisador.

Cronograma: OK

Recomendações:

Nenhuma

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Resolvida pendência da primeira relatoria.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Parecer referendado. O pesquisador deverá retirar o parecer junto a Secretaria do Comitê num prazo de 10 dias.

LONDRINA, 28 de Novembro de 2013

Assinador por:
Paula Mariza Zedu Alliprandini
(Coordenador)

Apêndice

Apêndice 1 – Formulário de inclusão no estudo

ENTREVISTADOR:	DATA: ____/____/____
----------------	----------------------

Crítérios para Inclusão no estudo – Todas as questões devem ser respondidas, mas não poderá participar do estudo se alguma resposta obtida estiver em destaque.

1.	No presente momento, você sente alguma congestão ou obstrução nasal? (Rinossinusite ou Resfriado)	SIM	NÃO	NS/NR
2.	Você alguma vez bateu a cabeça tão forte que ficou desacordado e foi para o hospital?	SIM	NÃO	NS/NR
3.	Sofre de alguma destas doenças?	SIM	NÃO	NS/NR
	a) Parkinson	SIM	NÃO	NS/NR
	b) Alzheimer	SIM	NÃO	NS/NR
	c) Esclerose Múltipla	SIM	NÃO	NS/NR
	d) Epilepsia	SIM	NÃO	NS/NR
	e) Esquizofrenia	SIM	NÃO	NS/NR
4.	Toma algum remédio para doença psiquiátrica, da cabeça? Exceto depressão.	SIM	NÃO	NS/NR
OBSERVAÇÕES:				

Apêndice 2 – Formulário de avaliação pré-tratamento

ENTREVISTA I – ANTES DO INÍCIO DA RADIOTERAPIA	
IDENTIFICAÇÃO DO VOLUNTÁRIO:	
Nome: _____ Nº Registro: _____	
Data de Nascimento: ____/____/____	Idade: ____ anos
Sexo: 1 - Masculino 2 – Feminino	
Endereço atual:	
Rua/Av/Al: _____ Nº _____	
Compl. _____ CEP: _____ - _____	
Bairro: _____ Região: _____	
Telefone para contato:	
Fixo: (____) _____ - _____ (____) _____ - _____	
Celular: (____) _____ - _____ (____) _____ - _____	
Município e Estado de Nascimento: _____ / _____	
1.	Qual seu grupo étnico? 1. branco 2. negro 3. pardo 4. amarelo 5. índio 9. NS/NR
2.	Município e Estado de Nascimento: _____ / _____
3.	Anos de Estudo:
4.	Renda familiar:
5.	Escore no UPSIT: CLASSIFICAÇÃO:
6.	Como está o seu olfato hoje, numa escala de 1-10? R: () ----- (01) – Ausência de olfato ou ausência de odor (03) – Sensação pobre ou diminuída do olfato (06) – Sensação moderada do olfato (10) – Percepção máxima do olfato
7.	Você está sentindo algum odor de forma distorcida? () Sim () Não Explique:
8.	Você está sentindo algum odor na ausência de cheiro? () Sim () Não Explique:
9.	Localização da lesão: Tipo histológico: Estadiamento:
10.	Quimioterapia: () Sim () Não Esquema : _____
11.	Tabagismo: () Sim () Não Maço/ano: _____

Apêndice 3 – Formulário de avaliação para retornos após a radioterapia

ENTREVISTA __ mês (meses) APÓS A RADIOTERAPIA	
1.	Escore no UPSIT:
2.	Dose da Radiação:
3.	Dias do término da Radioterapia:
4.	<p>Como está o seu olfato hoje, numa escala de 1-10?</p> <p>R: ()</p> <p>(01) – Ausência de olfato ou odor (03) – sensação pobre ou diminuída do olfato (06) – Sensação moderada do olfato (10) – Percepção máxima do olfato</p>
5.	<p>Você está sentindo algum odor de forma distorcida? (Cacosmia ou Euosmia)</p> <p>1. Sim 2. Não</p> <p>OBS: Sim. Cheiro de fumaça e cigarro.</p>
6.	<p>Você sente algum cheiro na ausência de odores? Explique.</p> <p>R: Não</p>
7.	Localização da lesão: _____ Tipo histológico: _____ Estadiamento: _____
8.	Quimioterapia: () Sim () Não Esquema: _____
9.	Tabagismo: () Sim () Não Maço/ano: _____