



UNIVERSIDADE
FERNANDO
PESSOA

GESTÃO DAS MANIFESTAÇÕES ORAIS DAS NOVAS TERAPIAS ALVO NO TRATAMENTO DO CANCRO, UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

[Management of oral manifestations of new targeted therapies in cancer treatment, a
systematic review]

Dissertação de Mestrado

[Mestrado Integrado em Medicina Dentária]

Alexia Jeanine Filoche

Orientadora:

Professora Doutora Rosa Sousa Martins da Rocha Begonha

Co-Orientadora:

Doutora Maria João Martins da Rocha Begonha

Junho 2025

GESTÃO DAS MANIFESTAÇÕES ORAIS DAS NOVAS TERAPIAS ALVO NO TRATAMENTO DO CANCRO, UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

[Management of oral manifestations of new targeted therapies in cancer treatment, a systematic review]

Dissertação de Mestrado

[Mestrado Integrado em Medicina Dentária]

Alexia Jeanine Filoche

Orientadora:

Professora Doutora Rosa Sousa Martins da Rocha Begonha

Co-Orientadora:

Doutora Maria João Martins da Rocha Begonha

Junho 2025

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Professora Doutora Rosa Begonha,

Agradeço profundamente a sua orientação ao longo deste trabalho. A sua experiência e o seu compromisso foram fundamentais para a concretização desta tese. Sou igualmente grata pela vossa dedicação, reatividade e paciência.

À minha co-orientadora, Doutora Maria João Martins da Rocha Begonha,

Agradeço sinceramente pela sua constante disponibilidade bem como a sua empatia e profissionalismo. É, para mim, um verdadeiro exemplo tanto enquanto médica-dentista, pela sua competência e dedicação, como enquanto professora, pela sua generosidade, paciência e rigor.

À mes parents, mes repères de toujours, merci de m'avoir guidée avec sagesse et tendresse, et de m'avoir offert la chance inestimable de poursuivre les études qui me tenaient tant à cœur. Vous m'avez transmis le goût de l'effort, le dépassement de soi, et cette empathie profonde qui donne tout son sens aux métiers de la santé. Des valeurs que vous incarnez avec une telle justesse, et qui font de vous mes modèles depuis toujours. Merci de m'avoir encouragée à oser partir, à me dépasser loin de chez nous, et d'avoir été présents, tout au long de ces cinq années d'études à l'étranger. Votre soutien constant, votre confiance et votre amour inébranlable ont été ma force dans les moments de doute comme dans les instants de joie. Dans ce tourbillon d'éloignement et d'apprentissage, rentrer à la maison a toujours été mon refuge le plus doux. Les moments partagés en famille restent, à mes yeux, les plus précieux : des instants de bonheur pur que je chérirai toujours. Cette thèse vous est dédiée de tout cœur, car rien de tout cela n'aurait été possible sans vous.

À ma sœur jumelle Eva, mon double, celle qui m'a ouvert la voie et m'a donné la force d'étudier à l'étranger. Depuis 24 ans, nous partageons tout, mais ces années d'études vécues côte à côte, loin de chez nous, resteront sans doute l'expérience la plus belle et la plus enrichissante de toutes. J'ai aimé te voir grandir, t'épanouir dans ce nouvel

environnement, t'ouvrir au monde avec une aisance qui m'a profondément impressionnée. Au fil des années, tu es devenue une femme forte, lumineuse, et une future dentiste remarquable. Cette thèse t'est aussi dédiée, car sans toi, je n'aurais jamais eu le courage de franchir le pas.

À ma petite sœur,

Toi qui as su, dès ton arrivée, illuminer notre famille par ta présence unique. Tu m'impressionnes chaque jour davantage par ton intelligence, ta finesse d'esprit et ton humour. Tu remplis ma vie d'une joie profonde.

À mes grands-parents, Jean-Claude et Jeanine Filoche,

Je suis convaincue que c'est vous qui m'avez transmis la passion de ce métier. Ce parcours, je l'ai accompli en mémoire de ce que vous m'avez transmis. Je suis certaine que vous avez veillé sur moi tout au long de ces années, et je vous dois une part de ma réussite.

À mes grands-parents, Roselyne et René-Claude Amslem,

Merci pour votre présence constante, votre soutien indéfectible et votre tendresse, depuis les épreuves de la PACES jusqu'à cette belle aventure portugaise. Cette thèse incarne l'héritage intellectuel que vous m'avez légué, ainsi que la valeur du travail et de la réussite que vous m'avez transmise avec tant de bienveillance tout au long de ma scolarité.

À David,

Merci de m'avoir fait découvrir Porto à travers ton regard, de lui avoir donné une autre couleur, un autre sens. Ta présence à mes côtés, ton soutien constant et ta bienveillance ont été inestimables tout au long de ces années. Tu as rendu cette aventure infiniment plus belle, empreinte de la douceur que tu incarnes si naturellement. J'aspire à devenir une dentiste digne de l'exemple que tu représentes pour moi.

Un immense merci à Roman, mon binôme de clinique. J'ai adoré vivre et découvrir à tes

cotés toutes ces premières fois qui nous marqueront à jamais et font les richesses de ce métier. Tu incarnes des valeurs de générosité et de bienveillance et ton amitié compte parmi les plus belles rencontres que cette expérience m'ait offertes.

Un immense merci à Adrien, ton amitié et ta bienveillance m'ont portée tout au long de ces cinq années. Merci pour tous ces souvenirs inoubliables et pour ta présence fidèle.

Merci à mes amis d'ici, Eva, Sandy, Océane, Elisa, Clémentine, Manon, Paul, Sarah, Mayane, Alex, Yaacov, et toute la turma 1 d'avoir donné vie et sens à cette aventure portugaise.

Obrigada à Niagara, minha professora de português, que com o tempo se tornou uma amiga querida, e que guardo com muito carinho no meu coração.

À Universidade Fernando Pessoa e a todos os professores que me orientaram ao longo deste curso. Levo comigo parte dos vossos conhecimentos e ensinamentos.

À cidade do Porto que me acolheu há cinco anos e que me permitiu viver experiências inesquecíveis. Esses anos ficarão para sempre gravados na minha memória.

RESUMO

Introdução: A recente identificação de alterações moleculares e genéticas nas células tumorais de determinados tipos de cancro levou ao desenvolvimento das terapêuticas moleculares de precisão, as chamadas terapias alvo. Estas terapias revolucionaram o tratamento oncológico ao inativar especificamente certas vias de sinalização e recetores intracelulares sobre-expressos pelas células cancerosas e melhorou a sobrevivência global dos pacientes tratados para vários tipos de cancro resistentes à quimioterapia. **Objetivo:** Apesar de terem menos efeitos adversos que a quimioterapia as vias de sinalização visadas por estas novas terapias estão fisiologicamente presentes nas células normais e, nomeadamente nas células epiteliais da mucosa oral e a inibição destas vias conduz a numerosos efeitos indesejáveis, incluindo lesões que afetam a cavidade oral. O controlo destas lesões pelo Médico Dentista é essencial para minimizar os seus efeitos e permitir que os pacientes continuem o seu tratamento com melhoria da sua qualidade de vida. O objetivo deste estudo será avaliar a prevalência das principais manifestações orais provocadas pelas novas terapias alvo no tratamento do cancro e salientar o papel do Médico Dentista na gestão destes efeitos. **Metodologia:** A pesquisa desta revisão sistemática foi efetuada em três bases de dados: *PubMed*, *Scopus* e *Web Of Science*, entre 1 e 31 de Março de 2025. **Resultados:** A triagem dos artigos encontrados foi realizada com base nos critérios PRISMA, utilizando critérios de inclusão e exclusão. A qualidade metodológica foi avaliada por meio da ferramenta *Joanna Briggs Institute* para ensaios clínicos randomizados. Foram combinados dados da literatura teórica e empírica, a fim de comparar e sintetizar os resultados das diversas pesquisas sobre o tema proposto. **Conclusão:** Os ensaios clínicos destacam a prevalência e a diversidade das manifestações orais associadas às novas terapias alvo no tratamento de alguns tipos de cancro e salientam uma melhoria significativa na sobrevivência global de alguns tipos de cancro. É necessário, no entanto, mais investigação para compreender melhor os mecanismos responsáveis pelas lesões orais, a fim de desenvolver protocolos de prevenção, uma vez que estes efeitos adversos, em grande parte subdiagnosticados e subavaliados, impedem uma gestão ótima dos doentes com cancro.

Palavras-chave: "terapias alvo molecular"; "cancro"; "neoplasia"; "manifestações orais"; "mucosite"; e "estomatite".

ABSTRACT

Introduction: The recent identification of molecular and genetic alterations in the tumor cells of certain types of cancer has led to the development of precision molecular therapies, the so-called targeted therapies. These therapies have revolutionized cancer treatment by specifically inactivating certain signaling pathways and intracellular receptors over-expressed by cancer cells and have improved the overall survival of patients treated for various types of cancer resistant to chemotherapy. **Objective** Despite having fewer adverse effects than chemotherapy, the signaling pathways targeted by these new therapies are physiologically present in normal cells, particularly in the epithelial cells of the oral mucosa, and inhibition of these pathways leads to numerous undesirable effects, including lesions affecting the oral cavity. Control of these lesions by the dentist is essential to minimize their effects and allow patients to continue their treatment with improved quality of life. The aim of this study will be to assess the prevalence of the main oral manifestations caused by the new targeted therapies in cancer treatment and to highlight the role of the dentist in managing these effects **Methodology:** The search for this systematic review was carried out in three databases: PubMed, Scopus and Web of Science, between March 1 and 31, 2025. **Results:** Article screening was carried out based on PRISMA criteria, using specific inclusion and exclusion criteria. Methodological quality was assessed using the Joanna Briggs Institute tool for randomized clinical trials. Data from both theoretical and empirical literature were combined in order to compare and synthesize the findings of various studies on the proposed topic. **Conclusion:** Clinical trials demonstrate the prevalence and diversity of oral manifestations associated with the new targeted therapies in the treatment of some types of cancer and highlight a significant improvement in overall survival for some types of cancer. However, more research is needed to better understand the mechanisms responsible for oral lesions in order to develop prevention protocols, since these adverse effects, which are largely underdiagnosed and underestimated, hinder the optimal management of cancer patients.

Keywords: "Molecular targeted therapies"; "cancer"; "neoplasia"; "oral manifestations"; "mucositis"; "stomatitis".

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO.....	1
2. MATERIAIS E MÉTODOS.....	5
2.1. Tipologia da Revisão da Literatura	5
2.2. Estratégia de Revisão da Literatura	5
2.3. Critérios de Elegibilidade	7
2.4. Seleção dos Artigos	7
2.5. Avaliação do risco de viés	10
3. RESULTADOS	11
3.1. Motzer et al. (2014)	15
3.2. Choueiri et al. (2018).....	15
3.3. Soria et al. (2015)	16
3.4. Price et al. (2014).....	17
3.5. Mok et al. (2021)	17
3.6. Amstrong et al. (2016).....	18
3.7. Hutson et al. (2014)	19
4. DISCUSSÃO	21
4.1. Manifestações orais associadas às terapias alvo.....	23
4.1.1. Mucosite oral	23
4.1.2. Disgeusia	25
4.1.3. Xerostomia.....	25
4.1.4. Osteonecrose dos maxilares (MRONJ)	27
4.2. O Médico Dentista e as terapias alvo	28
4.2.1. Antes do tratamento.....	28
4.2.2. Durante o tratamento	29

4.2.3. Após o tratamento.....	31
4.3. Limitações dos estudos.....	31
5. CONCLUSÃO.....	33
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	35

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1- Fluxograma PRISMA	9
-----------------------------------	---

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 Estratégia PICO	5
Tabela 2 Estratégia de revisão bibliográfica	6
Tabela 3 Avaliação metodológica crítica para ensaios aleatórios controlados	11
Tabela 4 Resumo dos estudos.....	12
Tabela 5 Escala de gravidade da mucosite oral (NCI, 2017)	24
Tabela 6 Classificação NCI-CTCAE versão 5.0 (2017) para disgeusia.....	25
Tabela 7 Escala de gravidade da xerostomia segundo a CTCA vs 5.0- nov.2017	26

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AAOMS	Associação Americana de Cirurgiões Oral e Maxilofacial (do inglês American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons)
AF	Alexia Filoche
ATP	Adenosina Trifosfato
AXL	Recetor Tirosina Quinase AXL
c-KIT	Gene que Codifica o Recetor Tirosina Quinase Kit
CSF-1R	Recetor do Fator de Estimulação de Colónias 1
CTCAE	CrITÉrios de Terminologia Comum para Eventos Adversos (do inglês Common Terminology Criteria for Adverse Events)
DNA	Ácido Desoxirribonucleico (do inglês Deoxyribonucleic Acid)
EB	Eva Baculard
EGF	Fator de Crescimento Epidérmico
EGFR	Recetor do Fator de Crescimento Epidérmico
ErbB	Recetor de Crescimento Epidérmico
EROs	Libertação de Espécies Reativas de Oxigénio
ESMO	Sociedade Europeia de Oncologia Médica (do inglês European Society for Medical Oncology)
EV	Endovenoso
FDA	Administração de Alimentos e Medicamentos (do inglês Food and Drug Administration)
FGFR	Fator de Crescimento Fibroblástico Recetor
FKBP12	Proteína Componente Não Ligada ao mTORC1
FLT3	Tirosino-Quinase 3
HER	Recetor do Fator de Crescimento Epidérmico Humano
HER2	Recetor do Fator de Crescimento Epidérmico Humano Tipo 2

HER3	Recetor do Fator de Crescimento Epidérmico Humano Tipo 3
HER4	Recetor do Fator de Crescimento Epidérmico Humano Tipo 4
HHS	Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos (do inglês United States Department of Health and Human Services)
HR	Taxa de Risco
IgG1	Imunoglobulina G, Subclasse 1
IgG2	Imunoglobulina G, Subclasse 2
IL-1β	Interleucina-1 β
IL-6	Interleucina-6
IMDC	Banco de Dados Internacional de Carcinoma de Células Renais Metastático (do inglês International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database)
J/cm²	Joule por Centímetro Quadrado
JBI	Instituto Joanna Briggs (do inglês Joanna Briggs Institute)
KRAS	Homólogo do oncogene viral do sarcoma de rato Kirsten (do inglês Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog)
MAPK	Quinase de Proteína Ativada por Mitógenos
MASCC	Associação Multinacional de Cuidados de Suporte no Cancro (do inglês Multinational Association of Supportive Care in Cancer)
MASCC/ISOO	Associação Multinacional de Cuidados de Suporte no Cancro / Sociedade Internacional de Oncologia Oral (do inglês Multinational Association of Supportive Care in Cancer / International Society of Oral Oncology)
MBJ	Maria João Martins da Rocha Begonha
MeSH	Cabeçalhos de Assuntos Médicos (do inglês Medical Subject Headings)
MET	Recetor Tirosina Quinase MET
mIAS	Alvo Mecanístico da Estomatite Associada a Inibidores da Rapamicina (do inglês Mechanistic Target of Rapamycin Inhibitor-Associated Stomatitis)

mRCC	Carcinoma Renal Metastático
MRONJ	Osteonecrose dos Maxilares associado a medicamentos
mTOR	Alvo Mecanístico da Rapamicina (do inglês Mechanistic Target of Rapamycin)
mTORC1	Alvo Mamífero do Complexo 1 da Rapamicina (do inglês Mammalian Target of Rapamycin Complex 1)
NCI	Instituto Nacional do Cancro (do inglês National Cancer Institute)
NSCLC	Cancro de Pulmão Não Pequenas Células
ORR	Taxa Geral de Resposta (do inglês Overall Response Rate)
OS	Sobrevivência Geral (do inglês Overall Survival)
pan-ErbB	Grupo de Medicamentos ou Intervenções que têm como Alvo toda a Família de Receptores ErbB (do inglês Group of Drugs or Interventions that Target the Entire ErbB Receptor Family)
PDGFR	Recetor do Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas (do inglês Platelet-Derived Growth Factor Receptor)
PFS	Sobrevivência Livre de Progressão (do inglês Progression Free Survival)
PI3K/AKT	Fosfatidilinositol 3-Quinase / Proteína Quinase B (do inglês Phosphatidylinositol 3-Kinase / Protein Kinase B)
PICO	População, Intervenção, Comparação, Outcome
PRISMA	Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises
PROSPERO	O Registro Prospetivo Internacional de Revisões Sistemáticas (do inglês The International Prospective Register of Systematic Reviews)
RCC	Carcinoma de células renais
TENS	Estimulação Elétrica Nervosa Transcutânea
TKI	Inibidor Multialvo de Tirosina Quinase
VEGF	Fator de Crescimento Endotelial Vascular
VEGFR	Recetor do Fator de Crescimento Endotelial Vascular

VEGFR1-3

Recetor do Fator de Crescimento Endotelial Vascular 1-3

VO

Via Oral

1. INTRODUÇÃO

O cancro é a segunda principal causa de morte no mundo constituindo assim um grande desafio de saúde pública, porque além dos recursos económicos gastos nos tratamentos cada vez mais dispendiosos, estes tratamentos afetam significativamente a qualidade de vida dos pacientes.

O surgimento do cancro é ditado pela alteração do perfil genético, que leva à mutação ou alteração das proteínas e recetores que promovem a sobrevivência e a proliferação das células. A cirurgia e a radioterapia são os principais tratamentos utilizados para a maioria dos cancros localizados e não metastáticos. A presença de metastização ou de doença avançada implica o uso de terapêutica sistémica como a quimioterapia, que é também usada para os cancros em estádios iniciais como tratamento complementar à cirurgia e/ou à radioterapia (Smith & Prasad, 2021).

Porém a quimioterapia pela sua baixa especificidade, além de atuar sobre as células tumorais, afeta também as células normais atingindo os tecidos com taxas de proliferação rápida, como a medula óssea, os folículos pilosos e as células do trato gastrointestinal (DeVita Jr. et al., 2015).

Nas últimas décadas, o tratamento do cancro evoluiu significativamente, desde o uso da quimioterapia e da radioterapia, para tratamentos mais personalizados e direcionados (Smith & Prasad, 2021).

Surgiram então as novas terapêuticas, as chamadas terapias alvo. O seu mecanismo baseia-se na identificação de proteínas anormais ou mutações genéticas específicas (caraterísticas moleculares) que constituem biomarcadores, presentes no tumor.

Caraterizam-se pela ação sobre mecanismos moleculares específicos que estão alterados nas células tumorais, com efeitos mínimos sobre as células normais. Estas terapias podem interferir em processos, como a sinalização celular, a angiogénese (formação de novos vasos sanguíneos), ou mesmo mecanismos de reparação do DNA (Lee et al., 2018).

Exemplos comuns de alvos incluem os recetores tirosina quinase, proteínas envolvidas na regulação do ciclo celular, mutações genéticas específicas como o HER2 presente em alguns casos de cancro da mama e cancro do estômago ou o EGFR presente em alguns casos de cancro do pulmão (Røsland & Engelsen, 2015).

A terapia alvo é baseada no perfil genético e molecular do tumor de cada paciente ao contrário da quimioterapia que é baseada no tipo de tumor (tipo histológico, localização e estadio da doença oncológica), sendo uma terapêutica mais eficaz com menos efeitos adversos comparativamente à quimioterapia (Villa & Kuten-Shorrer, 2023).

No entanto, apesar dos seus inúmeros benefícios ao melhorar a taxa de sobrevivência global de uma grande variedade de cancros como o cancro da mama, cancro colorretal, cancro do pulmão e doenças hematológicas malignas, as novas terapias alvo não estão isentas de toxicidade, tendo efeitos adversos importantes nomeadamente efeitos que afetam a mucosa oral. De facto, as vias de sinalização sobre as quais estas novas terapias atuam, estão fisiologicamente presentes nas células epiteliais da mucosa oral e a inibição dessas vias acarreta diversos efeitos adversos, sendo as manifestações orais de grande relevância.

Com exceção da estomatite associada aos inibidores mTOR (da via alvo mamaliana da rapamicina), a comercialização rápida e recente chamada de "fast track approval" dessas terapias inovadoras ainda não permitiu caracterizar com precisão os seus efeitos adversos buco-dentários, os quais, apesar de numerosos e debilitantes, têm uma patogénese que permanece, na maioria dos casos, incompreendida ou ainda em estudo.

Os efeitos adversos a nível da cavidade oral incluem a estomatite, a disgeusia e a xerostomia (Peterson et al., 2015).

São efeitos dependentes de dose, o que constitui um desafio importante, sobretudo porque as terapias-alvo são administradas por períodos prolongados, ao contrário da quimioterapia que é administrada em ciclos. Estes efeitos orais podem levar a alterações na dosagem e até à interrupção do tratamento. A estomatite, a disgeusia e a xerostomia exercem impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes e podem comprometer sua adesão ao tratamento. A frequência e a gravidade dessas manifestações variam em função da classe da terapia alvo e das características individuais dos pacientes (Vigarios et al., 2017).

A valorização adequada das manifestações orais pode ser prejudicada pela ausência de um exame clínico da cavidade oral durante as fases de tratamento, pela carência de seguimento prospetivo e pelo carácter, muitas vezes assintomático ou de gravidade ligeira das lesões que o paciente não valoriza de forma adequada. Essa subavaliação traduz-se

Gestão das manifestações orais das novas terapias alvo no tratamento do cancro, uma revisão sistemática

em ajustes posológicos imprecisos ou até em interrupções de tratamento, raramente descritas em detalhe nos diferentes ensaios clínicos (Vigarios et al., 2017).

O Médico Dentista desempenha um papel essencial no tratamento e prevenção desses efeitos adversos atuando na gestão desses efeitos durante todo o percurso dos cuidados dos pacientes com cancro (Sibaud & Vigarios, 2015).

O objetivo desta revisão sistemática baseia-se na avaliação da frequência e da gravidade das manifestações orais de acordo com o tipo de terapia alvo, assim como na valorização do papel do Médico Dentista na gestão desses efeitos adversos, que influenciam significativamente a qualidade de vida dos pacientes e a continuidade do tratamento oncológico.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

2.1. Tipologia da Revisão da Literatura

A tipologia de pesquisa baseada na estratégia PICO foi utilizada a fim de formular a pergunta clínica à qual esta revisão sistemática tentou fornecer respostas. Os resultados são apresentados abaixo:

Tabela 1

Estratégia PICO

Critério	Avaliação
População (P)	Doentes com cancro que recebem terapia alvo
Intervenção (I)	Novas terapias alvo utilizadas no tratamento do cancro incluindo anticorpos monoclonais e inibidores da tirosina quinase
Comparação (C)	Manifestações orais em doentes com cancro que recebem outra terapia alvo
Outcome (O)	Manifestações orais e sua gestão associadas às novas terapias alvo no tratamento do cancro

2.2. Estratégia de Revisão da Literatura

O registo da presente revisão sistemática foi submetido à base de dados PROSPERO (*The International Prospective Register of Systematic Reviews*) sob o código identificador CRD420251071729.

Foi feita uma pesquisa de artigos entre 1 e 30 de março de 2025 nas seguintes bases de dados: *PubMed, Scopus e Web of Science*.

Foram utilizados termos *MeSH (Medical Subject Headings)* para organizar as pesquisas: *molecular targeted therapy*; neoplasms; oral *manifestations*; *mucositis*; *stomatitis*, em associação com o termo não MeSH: cancer. Foi aplicado o seguinte desenho de pesquisa com os operadores booleanos AND e OR para combinar e associar as palavras-chave:

(molecular targeted therapy) AND (neoplasm OR cancer) AND (oral manifestations OR

stomatitis OR mucositis)).

Como *cancer* (termo não *MeSH*) e *neoplasm* (termo *MeSH*) são sinónimos, ambos foram incluídos na pesquisa utilizando o operador booleano OR. Da mesma forma, o termo oral *manifestations* (termo *MeSH*) é um sinónimo de *mucositis* (termo *MeSH*) e *stomatitis* (termo *MeSH*); assim, esses três termos foram incluídos na pesquisa utilizando o operador booleano OR. Foram definidas restrições temporais, incluindo apenas artigos publicados entre 2014 e 2024.

Tabela 2

Desenho de revisão bibliográfica

Base de dados	Combinações de palavras-chave
PubMed / Medline	(("molecular targeted therapy"[MeSH Terms] OR ("molecular"[All Fields] AND "targeted"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "molecular targeted therapy"[All Fields]) AND ("neoplasm s"[All Fields] OR "neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "neoplasm"[All Fields] OR ("cancer s"[All Fields] OR "cancerated"[All Fields] OR "canceration"[All Fields] OR "cancerization"[All Fields] OR "cancerized"[All Fields] OR "cancerous"[All Fields] OR "neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "cancer"[All Fields] OR "cancers"[All Fields])) AND ("oral manifestations"[MeSH Terms] OR ("oral"[All Fields] AND "manifestations"[All Fields]) OR "oral manifestations"[All Fields] OR ("stomatitis"[MeSH Terms] OR "stomatitis"[All Fields] OR "stomatitides"[All Fields]) OR ("mucosalization"[All Fields] OR "mucosalized"[All Fields] OR "mucosally"[All Fields] OR "mucose"[All Fields] OR "mucoses"[All Fields] OR "mucositis"[MeSH Terms] OR "mucositis"[All Fields] OR "mucositides"[All Fields] OR "mucous membrane"[MeSH Terms] OR ("mucous"[All Fields] AND "membrane"[All Fields]) OR "mucous membrane"[All Fields] OR "mucosal"[All Fields])) AND (2014:2025[pdat])
Scopus	(TITLE-ABS-KEY (molecular AND targeted AND therapy) AND TITLE-ABS-KEY (cancer) OR TITLE-ABS-KEY (tumor) OR TITLE-ABS-KEY (neoplasm) AND TITLE-ABS-KEY (oral AND manifestations) OR TITLE-ABS-KEY (stomatitis) OR TITLE-ABS-KEY (oral AND mucositis))
Web Of Science (Clarivate)	TS=(patient AND (cancer OR neoplasm OR tumor) AND (molecular targeted therapy) AND (oral manifestations OR stomatitis OR mucositis))

2.3. Critérios de Elegibilidade

Foram aplicados os seguintes critérios de inclusão:

- Ensaios clínicos fase I, II e III que comparam as manifestações orais de uma terapia alvo com as de outra terapia alvo, que pode ou não pertencer à mesma classe
- Artigos em língua inglesa, francesa e portuguesa
- Artigos entre 2014-2024
- Artigos que abordam população adulta

Os critérios de exclusão foram os seguintes:

- Artigos escritos noutra idioma que não os acima definidos
- Artigos que abordam modelos animais
- Artigos que abordam população pediátrica
- Estudos *in vitro*
- Publicações científicas que abordam manifestações orais associadas a terapias convencionais como a imunoterapia, quimioterapia e/ou radioterapia.
- Doenças não oncológicas tratadas com terapia alvo, como doenças inflamatórias e autoimunes.
- Estudos que não abordam investigações primárias, tais como meta-análises, revisões sistemáticas, artigos de opinião, cartas ao editor, respostas às cartas ao editor, séries de casos ou relatos de casos.

2.4. Seleção dos Artigos

Após a definição dos critérios de elegibilidade, foi conduzida a fase de seleção dos artigos.

Foram seguidas as diretrizes PRISMA para revisões sistemáticas durante todo o processo.

Os resultados da pesquisa eletrónica foram exportados para o Rayyan® (Ouzzani et al., 2016), e os duplicados foram eliminados. O criador do software é a Rayyan Systems Inc., de Cambridge, Massachusetts – Estados Unidos da América. Nenhuma ferramenta de inteligência artificial foi utilizada na seleção dos artigos. O software Rayyan foi utilizado

apenas como ferramenta de apoio, com o objetivo de reunir todos os artigos encontrados nas diferentes bases de dados descritas acima e identificar duplicados. Em seguida, dois revisores independentes removeram manualmente os duplicados e realizaram a triagem dos títulos e resumos dos estudos com base nos critérios de inclusão e exclusão previamente definidos. Os artigos potencialmente elegíveis em texto completo foram obtidos e avaliados de forma independente pelos mesmos dois revisores. Um terceiro revisor foi envolvido para resolver eventuais divergências. Foi efetuada uma avaliação crítica da qualidade metodológica de todos os artigos incluídos por dois revisores (AF e EB). Um terceiro revisor (MJB) foi consultado em caso de desacordo até se chegar a um acordo. O alinhamento entre os dois revisores foi de 100%.

Um total de 1372 artigos foi identificados:

- 1360 artigos foram extraídos das bases *PubMed*, *Scopus* e *Web of Sciences*;
- 12 artigos foram identificados por meio de uma pesquisa manual.

Após a eliminação de publicações duplicadas (160 artigos), restaram 1212 artigos. Após leitura de título e resumo, foram excluídos 1148, restando 64 artigos para leitura integral.

Dos 64 artigos avaliados para elegibilidade, 57 artigos foram excluídos:

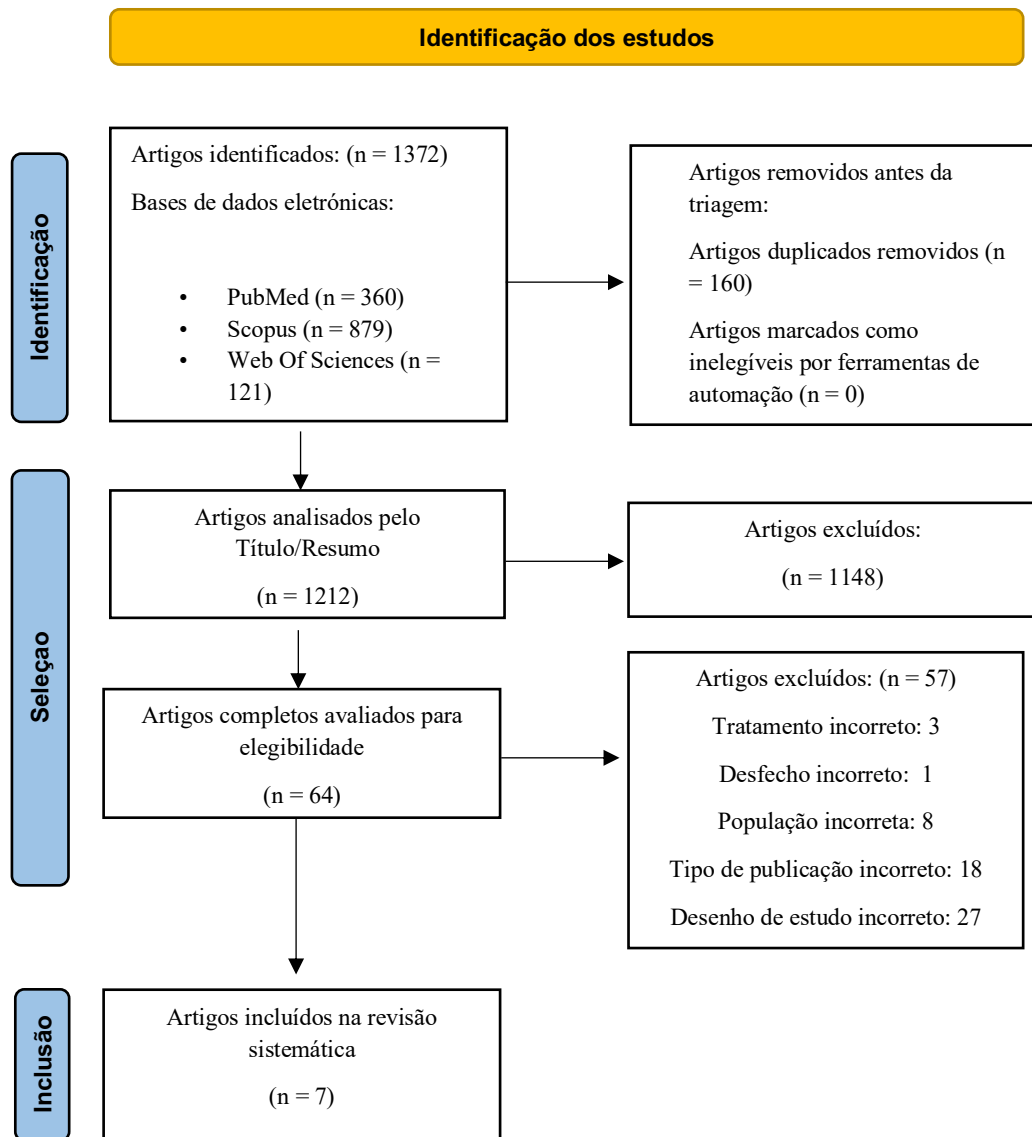
- 3 apresentavam um tratamento com imunoterapia, quimioterapia e/ou radioterapia;
- 1 não abordava manifestações orais associadas a terapia alvo;
- 8 apresentavam uma população incorreta;
- 18 não cumpriam o tipo de publicação elegível;
- 27 apresentavam um desenho de estudo incorreto.

No final, 7 artigos foram incluídos nesta revisão sistemática que são todos ensaios clínicos randomizados.

Este processo de seleção está definido no seguinte diagrama PRISMA (Page et al., 2021) (cf. Figura 1):

Figura 1

Fluxograma PRISMA



2.5. Avaliação do risco de viés

A avaliação JBI consiste na aplicação de *checklists* específicos e de critérios de avaliação com o objetivo de determinar o risco de viés apresentado pelos estudos. Um consenso de avaliadores aplica esses critérios de forma independente e, em caso de desacordo, um terceiro avaliador intervém para alcançar um consenso.

Nesta revisão, foram incluídos 7 artigos científicos, que compreendem ensaios clínicos randomizados. A ferramenta desenvolvida pelo Instituto *Joanna Briggs* correspondente é a "*Checklist for Randomized Controlled Trials*" para estudos de ensaios controlados randomizados. A ferramenta contém 13 parâmetros, o que leva os examinadores a rever todos os artigos com o objetivo de preencher cada parâmetro com "Sim", nos casos em que o artigo contém todas as informações avaliadas; "Não", quando o artigo não contém nenhuma referência às informações avaliadas; "Indeterminado", nos casos em que a informação avaliada é mencionada apenas parcialmente; e, por fim, "Não aplicável", quando o parâmetro não pode ser aplicado ao artigo devido a determinantes metodológicos. A última coluna indica a percentagem de respostas "Sim" para cada artigo. Um risco elevado de viés é constatado quando a percentagem de respostas positivas é inferior ou igual a 49 %, um risco moderado de viés é considerado quando essa percentagem varia entre 50 % e 69 %; enquanto um baixo risco de viés é detetado quando a percentagem de respostas positivas excede 70 % (Barker et al., 2024).

3. RESULTADOS

Tal como estipulado na secção de material e métodos, foram incluídos neste trabalho 7 artigos. Estes artigos são todos ensaios clínicos randomizados que avaliam a prevalência das manifestações orais associadas às novas terapias alvo no tratamento do cancro. A análise das características e dos resultados dos estudos seleccionados encontra-se na Tabela 3 abaixo.

Tabela 3

Avaliação metodológica crítica para ensaios aleatórios controlados

Autores	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9	Q10	Q11	Q12	Q13	% Sim
(Motzer et al., 2014)	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	84%
(Choueiri et al., 2018)	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	84%
(Soria et al., 2015)	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	84%
(Price et al., 2014)	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	77%
(Mok et al., 2021)	Sim	Ind.	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	77%
(Armstrong et al., 2016)	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	77%
(Hutson et al., 2014)	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	84%

Legenda: **Sim**: contém todas as informações de avaliação; **Não**: Não contém quaisquer referências às informações objeto de avaliação; **Indeterminado (Ind.)**: A informação objeto de avaliação é apenas parcialmente mencionada

Dos 7 artigos analisados, todos apresentam baixo risco de viés (entre 77% e 84%).

Tabela 4

Resumo dos estudos

Autor e Data	País Amostra (n)	Tipo de Estudo	Classe do Agente	Nome do Agente e Posologia	Resultado / Desfecho Manifestação Oral (Tipo e Grau)
(Motzer et al., 2014)	Estados Unidos 570 (284 + 286) pacientes com carcinoma renal metastático de células claras.	Ensaio clínico randomizado de fase III, aberto, multicêntrico	Inibidores TKI da angiogénese	Dovitinib: 500 mg VO, 5 dias por 7 (com 2 dias de pausa) vs Sorafenib: 400 mg VO duas vezes por dia	A gravidade dos efeitos adversos foi avaliada de acordo com os Critérios Comuns de Terminologia para Eventos Adversos do National Cancer Institute (versão 4.0) Estomatite: 11% com dovitinib com <1% de grau 3 vs 19% com 2% de grau 3 com sorafenib; Disgeusia: 11% grau 1 e 2 vs 3% de grau 1 e 2 A gestão dos efeitos adversos em geral levou a modificações de dose em aproximadamente 34% dos pacientes tratados com dovitinib e 42% com sorafenib; no entanto, nenhuma modificação de dose foi diretamente atribuída a efeitos adversos orais
(Choueiri et al., 2018)	Estados Unidos 157 (79 + 78) pacientes com carcinoma renal de células claras metastático de risco intermediário ou alto de acordo com os critérios do IMDC (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium).	Ensaio clínico randomizado de fase II, aberto	Inibidores TKI da angiogénese	Cabozantinib: 60 mg VO/dia contínuos vs Sunitinib: 50 mg VO/dia (4 semanas on/2 semanas off)	A gravidade dos efeitos adversos foi avaliada de acordo com os Critérios Comuns de Terminologia para Eventos Adversos do National Cancer Institute (versão 4.03) Estomatite: 37% com cabozantinib com 5% grau 3) vs 30% com sunitinib com 6% grau 3; Disgeusia: 41% vs 29% (grade 1–2) A gestão das dos efeitos adversos em geral levou a redução de dose em aproximadamente 46% dos pacientes tratados com cabozantinib vs 35% dos pacientes no grupo sunitinib. Os efeitos orais, embora relativamente frequentes ena sua maioria de gravidade moderada, não levavam especificamente à interrupção do tratamento.

Autor e Data	País Amostra (n)	Tipo de Estudo	Classe do Agente	Nome do Agente e Posologia	Resultado / Desfecho Manifestação Oral (Tipo e Grau)
(Soria et al., 2015)	França 795 (398 + 397) pacientes com carcinoma epidermoide avançado do pulmão	Ensaio clínico randomizado de fase III, aberto	Inibidores TKI do HER	Afatinib: 40 mg VO/dia vs Erlotinib: 150 mg VO/dia	A gravidade dos efeitos adversos foi avaliada de acordo com os Critérios Comuns de Terminologia para Eventos Adversos do National Cancer Institute (versão 3.0) Estomatite: Afatinib: 29% com 4% de grau 3 vs Erlotinib: 8% de grau 1 e 2 A gestão foi realizada por meio de reduções de dose implementadas para controlar a tolerância, em 27% dos pacientes que receberam afatinib vs apenas 14% no grupo erlotinib. Esses ajustes de dose não foram específicos para as manifestações orais adversas.
(Price et al., 2014)	Austrália 999 (499 + 500) pacientes com cancro colorretal metastático refratário à quimioterapia, KRAS <i>wild type</i>	Ensaio clínico randomizado de fase III, aberto, de não inferioridade	Anticorpos monoclonais anti-EGFR	Panitumumab: 6 mg/kg IV a cada 2 semanas vs Cetuximab: dose de carga 400 mg/m ² IV seguida de 250 mg/m ² semanal	A gravidade dos efeitos adversos foi avaliada de acordo com os Critérios Comuns de Terminologia para Eventos Adversos do National Cancer Institute (versão 3.0) Estomatite: 5% com panitumumab (principalmente grau 1–2, <1% grau 3) vs 7% com cetuximab (todos graus 1–2); Inflamação mucosa: 4% vs 4% (<0,5-1% grau 3) Nenhum ajuste de dose foi realizado para controlar as manifestações orais.
(Mok et al., 2021)	China 452 (227 + 225) pacientes com cancro de pulmão de células não pequenas avançado e mutação ativadora de EGFR.	Ensaio clínico randomizado de fase III, aberto	Inibidores EGFR Dacomitinib (irreversível, pan-HER) vs Gefitinib (reversível EGFR)	Dacomitinib: 45 mg VO/dia em ciclos de 28 dias vs Gefitinib: 250 mg VO/dia de forma contínua	A gravidade dos efeitos adversos foi avaliada de acordo com os Critérios Comuns de Terminologia para Eventos Adversos do National Cancer Institute (versão 4.0) Estomatite: 43,6% com dacomitinib com 3,5% de grau 3 vs 18,3% com gefitinib com 0,4% de grau 3; também xerostomia e dor oral A estomatite foi uma das causas que levaram à interrupção do tratamento em 2 pacientes no grupo dacomitinib. A xerostomia e as dores orais também foram mencionadas como fatores que afetam a qualidade de vida dos pacientes, mas não justificaram uma adaptação da posologia.

Autor e Data	País Amostra (n)	Tipo de Estudo	Classe do Agente	Nome do Agente e Posologia	Resultado / Desfecho Manifestação Oral (Tipo e Grau)
(Armstrong et al., 2016)	Estados Unidos 108 (51+ 57 everolimus) pacientes com carcinoma renal metastático não de células claras.	Ensaio clínico randomizado de fase II, aberto	Inibidor de VEGFR (sunitinib) vs Inibidor de mTOR (everolimus)	Sunitinib: 50 mg VO/dia em ciclos de 6 semanas (4 semanas on/2 semanas off) vs Everolimus: 10 mg VO/dia	A gravidade dos efeitos adversos foi avaliada de acordo com os Critérios Comuns de Terminologia para Eventos Adversos do National Cancer Institute (versão 4.0) Estomatite: 27% com sunitinib (grau 1–2) vs 48% com everolimus com 9% grau 3; Disgeusia: 49% vs 32% (todos graus 1–2); Xerostomia em 10% dos pacientes (grau 1–2) com sunitinib Nenhuma modificação de dose foi diretamente atribuída a esses efeitos adversos orais. As reduções ou interrupções do tratamento estiveram principalmente relacionadas com toxicidade sistémica mais grave
(Hutson et al., 2014)	Estados Unidos 512 (259 temsirolimus, 253 sorafenib) pacientes com carcinoma renal metastático (mRCC) e haviam progredido após tratamento prévio com Sunitinib	Ensaio clínico randomizado de fase III, aberto	Inibidor de mTOR vs Inibidor de VEGFR	Temsirolimus: 25 mg IV/semana vs Sorafenib: 400 mg VO duas vezes por dia	A gravidade dos efeitos adversos foi avaliada de acordo com os Critérios Comuns de Terminologia para Eventos Adversos do National Cancer Institute (versão 3.0) Estomatite: 22% com temsirolimus com 2% de grau 3 vs 7% com sorafenib (não de grau 3); Inflamação mucosa: 30% com temsirolimus com 1% de grau 3 vs 14% com sorafenib (não de grau 3) Embora a estomatite e a inflamação das mucosas tenham sido relativamente frequentes com o uso de temsirolimus, elas resultaram em reduções de dose em apenas 1% dos casos cada. Nenhum ajuste posológico foi atribuído à disgeusia

Legenda: EV – endovenoso, VO – via oral, PFS- *Progression Free Survival*, OS- *Overall Survival*

3.1. Motzer et al. (2014)

O ensaio clínico randomizado de fase III, aberto e multicêntrico realizado por Motzer et al. (2014) comparou os resultados obtidos em termos de eficácia e tolerabilidade do dovitinib, um novo inibidor multi alvo de tirosina quinase (TKI) que tem como alvos os recetores VEGFR e FGFR, e o PDGFR, com os do sorafenib, outro TKI que atua no VEGFR-1, 2 e 3. Os 570 pacientes com carcinoma renal metastático de células claras (RCC) que já tinham feito tratamento com inibidores da via VEGF e mTOR foram randomizados em dois grupos: 284 pacientes fizeram tratamento com dovitinib (500 mg por via oral) segundo um esquema de 5 dias consecutivos de tratamento com 2 dias de pausa e 286 pacientes fizeram tratamento com sorafenib (400 mg por via oral, duas vezes por dia). A avaliação dos eventos adversos foi realizada de acordo com os “*Common Terminology Criteria for Adverse Events*” do NCI versão 4.03 durante todo o período do estudo e até 30 dias após o último tratamento. A toxicidade relacionada com estes fármacos foi controlada por interrupções da administração ou reduções de dose.

O artigo menciona diversos efeitos adversos específicos na cavidade oral. A estomatite foi observada em 11 % dos pacientes (todos os graus) com o dovitinib vs 19 % com sorafenib, apresentando uma frequência maior de toxicidade de grau 3 com este fármaco. Também foram relatados casos de disgeusia em 11 % dos pacientes com dovitinib vs 3 % dos pacientes com sorafenib. Os ajustes terapêuticos foram motivados principalmente por toxicidade sistémica. Os 2 agentes exibem perfis de segurança diferentes, mas globalmente toleráveis.

3.2. Choueiri et al. (2018)

Choueiri et al. (2018) apresentam os resultados de um ensaio clínico randomizado de fase II cujo objetivo foi comparar a taxa de resposta objetiva global, a sobrevida global e a segurança e tolerabilidade dos ITKs cabozantinib e sunitinib. O cabozantinib atua sobre VEGFR, MET e AXL, enquanto o sunitinib tem como alvos VEGFR1-3, PDGFR alfa e beta, c-KIT, RET, FLT3 e CSF-1R, sendo utilizados como tratamento de primeira linha em pacientes com carcinoma renal de células claras metastático (RCC), classificados de risco intermediário ou alto de acordo os critérios do IMDC (*International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*).

Este estudo incluiu 157 pacientes, dos quais 79 foram randomizados para o grupo de

cabozantinib, na dose de 60 mg diários em administração contínua, e 78 pacientes para o grupo de sunitinib, na dose de 50 mg diários segundo um esquema de 4 semanas de tratamento contínuo seguido de 2 semanas de pausa.

A severidade dos eventos adversos foi avaliada conforme os critérios “CTCAE” do NCI (versão 4.0).

Em termos de tolerabilidade, o perfil de segurança foi globalmente comparável entre os dois tratamentos. No que diz respeito à toxicidade sobre a cavidade oral, a estomatite foi observada em 37 % dos pacientes com cabozantinib (dos quais 5 % apresentavam grau 3 e em 30 % dos pacientes com sunitinib (dos quais 6 % apresentavam grau 3). Casos de disgeusia foram relatados em 41 % dos pacientes com cabozantinib vs 29 % com sunitinib; contudo, nenhum caso de grau 3 ou 4 foi relatado.

O artigo indica que os efeitos adversos orais, embora relativamente frequentes, foram na sua maioria de gravidade moderada e não levaram a interrupção do tratamento.

3.3. Soria et al. (2015)

Soria et al. (2015) apresentaram os resultados de um ensaio clínico de fase III que avaliou a eficácia e segurança do afatinib, um inibidor irreversível da família ErbB que bloqueia seletivamente a sinalização de todos os homodímeros e heterodímeros formados pelos recetores EGFR, HER2, HER3 e HER4, e do erlotinib, um inibidor reversível específico do EGFR, utilizado no tratamento de segunda linha em pacientes com carcinoma epidermoide avançado do pulmão após quatro ciclos de quimioterapia à base de platina. Dos 795 pacientes randomizados, 398 receberam 40 mg de afatinib por dia e 397 receberam erlotinib, com dose diária aprovada de 150 mg por via oral. Ajustes de dose (aumentos ou reduções) foram efetuados de acordo com a tolerância a cada medicamento.

Os efeitos adversos foram relatados de acordo com “CTCAE” do NCI versão 3.0. Ambos os tratamentos apresentaram perfis de efeitos adversos comparáveis, contudo o afatinib foi associado a uma incidência rápida e intensa de diarreia e estomatite, com 29 % dos pacientes apresentando estomatite (dos quais 4 % de grau 3), enquanto no grupo erlotinib nenhum evento de grau 3 foi relatado (apenas 8 % de graus 1 e 2), tendo ocorrido maior incidência de erupção cutânea ou acne.

O artigo ressalta que essa toxicidade é esperada por serem efeitos adversos clássicos da

classe dos inibidores ErbB. Ajustes de dose foram efetuados para melhorar a tolerabilidade, mas não foram específicos para as manifestações adversas orais, uma vez que foram raros eventos de gravidade grave.

3.4. Price et al. (2014)

No ensaio clínico de fase III, randomizado, multicêntrico e aberto, Price et al. (2014) avaliaram a eficácia e toxicidade do panitumumab, anticorpo humano IgG2 em comparação com o cetuximab, anticorpo quimérico IgG1 ambos direcionados ao recetor EGFR, em pacientes com cancro colorretal metastático gene KRAS 2 não mutado (*KRAS wild type*) e refratário à quimioterapia.

Dos 999 pacientes randomizados, 499 receberam panitumumab na dose de 6 mg/kg a cada 2 semanas e 500 receberam uma dose de carga de cetuximab de 400 mg/m² por via intravenosa, seguida de 250 mg/m² semanal.

Os efeitos adversos foram registados desde o primeiro dia de tratamento até 30 dias após o último tratamento, avaliados de acordo com a versão 3.0 dos CTCAE do NCI. Uma versão modificada dos CTCAE, adaptada às especificidades dermatológicas, foi utilizada para a toxicidade cutânea e ungueal.

Em relação à tolerância, os perfis de eventos adversos foram globalmente comparáveis, com efeitos cutâneos comuns em ambos os grupos. A estomatite foi relatada em 5 % dos pacientes tratados com panitumumab (predominantemente de graus 1–2 e menos de 1 % de grau 3) vs 7 % dos pacientes tratados com cetuximab (todos de graus 1–2). Igualmente, a inflamação das mucosas com envolvimento oral foi observada em 4 % dos pacientes em ambos os grupos, com proporção muito baixa de casos graves (menos de 0,5 %). Nenhum ajuste de dose foi realizado especificamente para controlar as manifestações adversas orais.

3.5. Mok et al. (2021)

Mok et al. (2021) realizaram uma análise atualizada da sobrevida global num ensaio clínico randomizado de fase III, comparando a eficácia e segurança do dacomitinib, um inibidor irreversível de segunda geração, direcionado contra pan-HER (EGFR, HER2, HER4), com o gefitinib, um inibidor reversível de primeira geração com ação seletiva

sobre o EGFR, no tratamento de primeira linha de 452 pacientes com cancro de pulmão não pequenas células (NSCLC) avançado com mutações do EGFR. O estudo envolveu a toma de 45 mg de dacomitinib por via oral, em ciclos de 28 dias, num grupo de 227 pacientes, e a toma contínua de 250 mg/dia de gefitinib por via oral em 225 pacientes.

Os eventos adversos foram monitorizados durante 48 meses após o início dos tratamentos. Reduções de dose eram permitidas em casos de toxicidade não controlada, apesar da implementação de medidas sintomáticas de suporte.

Entre os diversos efeitos adversos orais, a estomatite foi mais frequente e grave com o dacomitinib, e relatada em 43,6 % dos pacientes (todos os graus), com 3,5 % de grau 3, vs 18,3 % dos pacientes tratados com gefitinib, sendo apenas 0,4 % de grau 3. Este efeito adverso foi uma das causas de interrupção do tratamento em 2 pacientes no grupo do dacomitinib. A xerostomia e as dores na cavidade oral também foram mencionadas como fatores que afetaram a qualidade de vida dos pacientes. A taxa de reduções de dose foi maior no grupo dacomitinib (aproximadamente 67 %) em comparação com o grupo gefitinib (cerca de 8 %).

Os autores observaram que a vantagem na sobrevida global com o dacomitinib nos pacientes que sofreram redução de dose foi comparável àquela observada na totalidade da população tratada, sugerindo que a diminuição da dose, melhora a tolerabilidade, e não prejudica a eficácia do tratamento.

Em relação a qualidade de vida global houve uma melhoria estatisticamente significativa, embora clinicamente não significativa, no grupo gefitinib, estando mantida no grupo dacomitinib, mesmo com aumentos clinicamente relevantes dos sintomas e das dores orais. A maioria dos efeitos adversos relacionados com o dacomitinib foi controlada eficazmente por meio de ajustes de dose.

A conclusão geral é que o dacomitinib oferece uma melhoria significativa na sobrevida global em comparação com o gefitinib e que os efeitos adversos, incluindo as manifestações orais, são controlados através de ajustes posológicos.

3.6. Amstrong et al. (2016)

Em 2016, Amstrong et al. (2016) apresentaram os resultados do ensaio clínico multicêntrico, aberto e randomizado de fase II que comparou a eficácia do sunitinib, um

inibidor da sinalização VEGF, com a do everolimus, um inibidor mTOR, utilizado como tratamento de primeira linha em pacientes com carcinoma renal metastático de células não claras. Dos 108 pacientes randomizados, 51 foram incluídos no grupo de sunitinib (50 mg por dia em ciclos de 6 semanas, com 4 semanas de tratamento seguidas por 2 semanas de pausa) e 57 no grupo de everolimus (10 mg por dia).

A ocorrência de eventos adversos foi registada e classificada de acordo com os critérios CTCAE do NCI versão 4.0.

Em relação ao perfil dos eventos adversos houve diferenças entre os dois tratamentos. Os efeitos adversos orais, em particular a estomatite, foram significativamente mais frequentes e graves nos pacientes tratados com everolimus, sendo observados em 48 % dos pacientes (todos os graus, com 9 % de grau 3) vs 27 % dos pacientes que receberam sunitinib (apenas graus 1–2). A disgeusia foi relatada em 49 % dos pacientes sob sunitinib (graus 1–2) e ocorreu em 32 % dos pacientes sob everolimus (graus 1–2). Somente a xerostomia foi registada em 10 % dos pacientes tratados com sunitinib (graus 1–2). Esses efeitos adversos orais foram tratados com medidas de suporte.

Em conclusão, o sunitinib e everolimus apresentam efeitos adversos caraterísticos e esperados para estes ITK com boa tolerabilidade.

3.7. Hutson et al. (2014)

Um ensaio de fase III randomizado realizado por Hutson et al. (2014) comparou a eficácia e a segurança do temsirolimus, um inibidor mTOR, e o sorafenib, um inibidor de VEGFR, no tratamento de segunda linha, em pacientes com carcinoma renal metastático que progrediram sob sunitinib. O estudo incluiu 512 pacientes, dos quais 259 receberam 25 mg de temsirolimus por via intravenosa uma vez por semana e 253 receberam 400 mg de sorafenib duas vezes por dia por via oral.

Os efeitos adversos foram avaliados e classificados segundo os CTCAE do NCI versão 3.0, tendo sido necessárias modificações de dose a partir do grau 3, bem como para alguns efeitos persistentes de grau 2.

Os perfis de toxicidade dos dois fármacos foram consistentes com os conhecimentos prévios e caraterísticos dos seus diferentes mecanismos de ação.

O temsirolimus apresentou uma alta incidência de estomatite, relatada em cerca de 22 %

dos pacientes, em todos os graus, com aproximadamente 2 % apresentando formas de grau 3 ou 4, enquanto essa ocorrência foi menor no grupo tratado com sorafenib, cerca de 7 %, sem eventos de grau 3. A inflamação das mucosas, também avaliada no estudo, foi observada com uma prevalência um pouco superior em pacientes tratados com temsirolimus (30 % de todos os graus, com aproximadamente 1 % de eventos de grau 3) em comparação com os 14 % registados no grupo do sorafenib, sem eventos de grau 3 neste grupo.

Os casos graves de inflamação das mucosas e estomatite justificaram reduções de dose para o temsirolimus.

4. DISCUSSÃO

A terapia alvo representa uma abordagem recente inovadora no tratamento do cancro. Contrariamente à quimioterapia que atinge células em divisão, a terapia alvo interfere com moléculas específicas envolvidas no crescimento, progressão e disseminação do cancro. Com os avanços da biologia molecular, foram identificadas alterações moleculares e genéticas nas células tumorais de determinados tipos de cancro que constituem os alvos dessas terapias inovadoras.

Os principais tipos de terapia alvo podem classificar-se em quatro categorias:

1. Inibidores de tirosina quinase (TKIs)

Os inibidores de tirosina quinase bloqueiam as tirosinas quinases, enzimas que estão envolvidas na proliferação celular. São exemplos destes inibidores o imatinib, o erlotinib e o gefitinib.

São usados no tratamento da leucemia mieloide crónica, no cancro do pulmão e em tumores do foro gastrointestinal.

2. Anticorpos monoclonais

São proteínas que se ligam a alvos específicos na superfície das células tumorais. Incluem o trastuzumab, o rituximab e bevacizumab. São usados no tratamento do cancro de mama HER2 positivo, linfoma e no cancro colorretal.

Os anticorpos monoclonais cetuximab (anticorpo IgG1 quimérico) e o panitumumab (anticorpo IgG2 totalmente humanizado) proporcionam benefício clínico em pacientes com cancro colorretal *wild type* (RAS não mutado) metastático resistente à quimioterapia.

3. Inibidores da angiogénese

Impedem a formação de novos vasos sanguíneos que são essenciais para o crescimento tumoral. Incluem o bevacizumab.

Uso no tratamento do cancro colorretal, do cancro do pulmão e do glioblastoma.

4. Inibidores de vias de sinalização celular

Bloqueiam vias intracelulares de transdução de sinais como PI3K/AKT/mTOR e RAS/RAF/MEK/ERK, essenciais para a sobrevivência tumoral.

Neste grupo, os inibidores mTOR como o everolimus constitui uma opção terapêutica no tratamento do carcinoma renal, em segunda linha ou em subgrupos específicos, como o carcinoma renal de células não claras. É também usado no tratamento do hepatocarcinoma e tumores endócrinos.

5. Agentes dirigidos a mutações específicas

Têm como alvo mutações específicas detetadas por testes genómicos nas células tumorais de alguns cancros (BRAF, EGFR, ALK, ROS1). Incluem o vemurafenib usado no tratamento do melanoma maligno (BRAF positivo) e no cancro do pulmão (ALK positivo).

Os agentes mais frequentemente associados a efeitos adversos orais são os inibidores da via mTOR, os anticorpos monoclonais anti-EGF, os inibidores do recetor EGFR e inibidores de tirosina-quinase do recetor VEGF (VEGFR) (Elad et al., 2022).

Ao contrário da quimioterapia que não tem seletividade sobre as células tumorais interferindo também com as células normais em especial as que se multiplicam rapidamente, como as células da medula óssea, do folículo piloso e as células do epitélio oral com efeitos adversos graves (Dunnack et al., 2021), este tipo de fármacos exibe um perfil de tolerabilidade que permite prescrições a longo prazo. O seu mecanismo de ação baseia-se na identificação de proteínas anormais ou mutações genéticas específicas das células tumorais (biomarcadores) como já referido, e não no tipo de tumor.

Esses alvos moleculares são então utilizados para o desenvolvimento de medicamentos molecularmente direcionados, que permitem inibir assim o crescimento e a progressão tumoral. (Røsland & Engelsen, 2015). No entanto, o seu uso não está isento de efeitos adversos como as manifestações cutâneas, manifestações gastrointestinais, aplasia medular, alopecia, e alterações na cavidade oral. A extensão desses efeitos adversos depende do tipo de terapia utilizada e de outros fatores nomeadamente do estado geral do doente e da presença de outras comorbilidades.

Em relação às manifestações orais, elas são pouco conhecidas e geralmente subdiagnosticadas, mas como relatado nos diferentes ensaios clínicos selecionados podem comprometer a qualidade de vida dos pacientes, dificultando a adesão ao tratamento e levando a suspensão ou interrupção do tratamento. (Armstrong et al., 2016; Hutson et al., 2014).

4.1. Manifestações orais associadas às terapias alvo

Os efeitos adversos a nível da cavidade oral manifestam-se por estomatite, disgeusia e a xerostomia.

4.1.1. Mucosite oral

A mucosite oral ou estomatite induzida pela terapia alvo apresenta diferentes formas de manifestações clínicas. Alguns autores relatam um eritema difuso, enquanto outros referem ulcerações cobertas por uma pseudomembrana cinzento-amarelada, podendo estar associadas a uma dor aguda (Beacher & Sweeney, 2018).

Mesmo que a mucosite esteja principalmente localizada na mucosa não queratinizada da cavidade oral, o comprometimento da renovação das células epiteliais provocada pela ação da terapia alvo, a inflamação inicialmente oral pode estender-se a todo o trato gastrointestinal, causando dores abdominais, náuseas, diarreia por vezes graves até ulcerações digestivas, comprometendo ainda mais a qualidade de vida do paciente.

As mucosas revestem todo o trato gastrointestinal, e os tecidos possuem ritmo de renovação acelerado, com um tempo de sobrevivência de 10 a 14 dias. As terapias alvo afetam rapidamente a integridade destas mucosas. Acredita-se que o mecanismo inicial responsável por essa inflamação seja a libertação de espécies reativas de oxigénio (EROs) e de citocinas pró-inflamatórias. Acredita-se que o mecanismo inicial responsável por essa inflamação seja a libertação de espécies reativas de oxigénio (EROs) e de citocinas pró-inflamatórias, tais como a interleucina-1 β (IL-1 β) e a interleucina-6 (IL-6). (Subedi et al., 2023)

A gravidade da mucosite oral é classificada de acordo com escala CTCAE (cf. Tabela 5) (NCI, 2017).

Tabela 5

Escala de gravidade da mucosite oral (NCI, 2017)

	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
Mucosite oral	Assintomático ou sintomas ligeiros.	Dor moderada ou úlceras; não interferência com a ingestão oral.	Dor intensa; interferência com a ingestão oral.	Risco de vida; necessidade intervenção urgente

A incidência e gravidade das lesões de estomatite diferem com o agente de terapia alvo utilizado. A estomatite é o efeito adverso mais frequentemente associado aos inibidores mTOR.

Em 2010, Sonis et al. propuseram o termo estomatite associada aos inibidores mTOR ou “mIAS”, para distingui-la da estomatite induzida por outras classes de terapias alvo (Sonis et al., 2010). Tem impacto direto no tratamento porque exige reduções de dose de acordo o grau de gravidade (Martins et al., 2013).

Nos ensaios clínicos conduzidos por Armstrong et al. (2016) e Hutson et al. (2014), a mucosite está relatada com o everolimus e o temsirolimus com incidência de 22% e 48% respetivamente. A estomatite associada a estes inibidores mTOR é de gravidade ligeira (grau 1) e moderada (grau 2). Compromete significativamente a alimentação e consequentemente a qualidade de vida do paciente, mas não levou a reduções ou interrupção de dose (Armstrong et al., 2016; Hutson et al., 2014).

Relativamente aos inibidores do EGFR, apresentam uma incidência de estomatite de 6% a 43% (Mok et al., 2021; Price et al., 2014; Soria et al., 2015). Embora, as lesões sejam menos graves do que as associadas aos inibidores de mTOR, o ensaio clínico conduzido por Mok et al. (2021) sugere que a incidência e a gravidade da estomatite aumentam de acordo com a geração do inibidor EGFR, podendo, em alguns casos, manifestar-se em formas graves. No entanto, raramente justificam modificações de dose (Mok et al., 2021; Price et al., 2014; Soria et al., 2015).

Os inibidores do VEGFR estão menos frequentemente associados à estomatite, com uma prevalência que varia entre 7% e 37%. As manifestações clínicas foram ligeiras (grau 1 e 2), autolimitadas, e não levaram a complicações clínicas relevantes (Choueiri et al., 2018; Motzer et al., 2014).

4.1.2. Disgeusia

A disgeusia é uma alteração do paladar que prejudica a perceção gustativa (Sen et al., 2020).

A disgeusia associada a terapias alvo pode interferir de maneira significativa com a qualidade de vida do paciente ao prejudicar a sensibilidade gustativa. Este transtorno manifesta-se de diversas formas, perceção anormal ou alterada do gosto, sensação gustativa desagradável ou distorção da perceção gustativa, refletindo a complexidade subjetiva deste efeito (Jafari et al., 2021).

Segundo Pellegrini et al. (2023), essa alteração na sensibilidade gustativa pode influenciar de modo significativo a ingestão de alimentos com consequências no aporte nutricional dos pacientes em tratamento oncológico. Pode apresentar-se de maneira persistente ou intermitente, com flutuações na função gustativa.

Para determinar a gravidade da disgeusia, a NCI-CTCAE versão 5.0 distingue dois graus (cf. Tabela 6).

Tabela 6

Classificação NCI-CTCAE versão 5.0 (2017) para disgeusia

	Grau 1	Grau 2
Disgeusia	Alteração do paladar sem necessidade de alterações na dieta.	Alteração do paladar com necessidade de ajustar a dieta (por exemplo, suplementos orais); sensação gustativa nociva ou desagradável; perda do paladar.

A disgeusia constitui o segundo efeito adverso mais comum dos inibidores angiogénicos. As alterações do paladar são mais frequentemente referidas para o sunitinib e para o cabozantinib (Armstrong et al., 2016; Choueiri et al., 2018).

Esta toxicidade é significativamente menor com o sorafenib e o dovitinib. A disgeusia também é um efeito adverso dos inibidores mTOR como o everolimus.

4.1.3. Xerostomia

A xerostomia ou sensação de boca seca, caracterizada por secreção salivar objetivamente reduzida e sensação subjetiva de secura oral, é um sintoma comum dos pacientes

submetidos à terapia alvo. A saliva é essencial para funções quotidianas como a mastigação, a deglutição e a perceção gustativa. Através da formação de uma película protetora aderente à superfície dos dentes, denominada filme adquirido, ela desempenha um papel fundamental na manutenção da integridade da mucosa oral. Além disso, a sua capacidade de tampão da saliva, neutraliza os ácidos alimentares e mantém o pH bucal equilibrado. Por fim, a saliva é uma fonte essencial de minerais essenciais, como cálcio, fosfato e fluoreto. Além de impedir a formação de cristais de fosfato de cálcio e manter assim a integridade dos dentes, esses compostos desempenham um papel essencial na remineralização do esmalte dentário, fortalecendo a sua estrutura (Hong, 2024).

A xerostomia aumenta o risco de cárie dentária devido à diminuição do pH e à incapacidade de neutralizar os ácidos produzidos por bactérias cariogénicas, como o *Streptococcus mutans*. Além disso, a redução das proteínas salivares com ação antimicrobiana cria um ambiente favorável à proliferação de fungos oportunistas, em particular a *Candida albicans* (Jensen et al., 2019).

Nos diferentes ensaios clínicos a xerostomia foi identificada em apenas 10 % dos pacientes tratados com inibidores de tirosina-quinase VEGFR. Embora de grau de gravidade 1 e 2 afetou a qualidade de vida dos pacientes. (Choueiri et al., 2018; Motzer et al., 2014)

A gravidade da xerostomia pode ser classificada em 3 graus (cf. Tabela 7)

Tabela 7

Escala de gravidade da xerostomia segundo a CTCA vs 5.0- nov.2017

	Grau 1	Grau 2	Grau 3
Xerostomia	Saliva espessa; sem alteração da alimentação; fluxo salivar não estimulado > 0,2 ml/min.	Sintomas moderados; alterações na ingestão oral com necessidade de consumo frequente de água, uso de lubrificantes salivares, dieta restrita a purés e/ou alimentos macios e húmidos; fluxo salivar não estimulado de 0,1 a 0,2 ml/min.	Incapacidade de alimentação oral adequada; indicação de nutrição entérica por sonda nasogástrica ou indicação de gastrostomia; fluxo salivar não estimulado < 0,1 ml/min.

4.1.4. Osteonecrose dos maxilares (MRONJ)

A osteonecrose dos maxilares é definida pela *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* (AAOMS) como a "presença de osso exposto na região maxilofacial por um período superior a 8 semanas, em pacientes que estão a ser tratados, ou que foram tratados com agentes bifosfonatos ou com agentes antiangiogénicos, sem história de radioterapia dirigida à região".

Clinicamente, as manifestações incluem dor, exposição óssea persistente com uma duração superior de 8 semanas, inflamação local e, por vezes, formação de fístulas. A gravidade varia desde um estágio assintomático até formas avançadas com fratura patológica ou infeção de acordo com os critérios da AAOMS (*American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*).

A MRONJ é uma das manifestações orais mais graves associadas às terapias alvo, em especial em pacientes oncológicos tratados com inibidores da tirosina quinase (TKI) de ação antiangiogénica. Ao alterarem a vascularização e a remodelação óssea, estas terapias induzem um ambiente propício à necrose óssea após um traumatismo cirúrgico.

De acordo com a revisão da literatura de Amigo-Basilio et al. (2021), a osteonecrose foi relacionada em 16.42 % dos casos com o denosumab, 17,91 % com o sunitinib e 28.36 % com o bevacizumab, coincidindo com os 3 fármacos descritos em 2014 pela AAOMS como causadores de MRONJ. Estes fármacos são utilizados na metastização óssea, no tratamento do carcinoma renal metastático, no carcinoma do pulmão e no carcinoma colorretal. De acordo com os dados da meta-análise, foram identificados 5 casos de osteonecrose relacionados ao uso de bevacizumab no tratamento do carcinoma renal metastático, 2 casos no tratamento do carcinoma colorretal e 1 caso associado ao carcinoma do pulmão (Abel Mahedi Mohamed et al., 2018; Agostino et al., 2010; Campisi et al., 2014; Erovigni et al., 2016; Santos-Silva et al., 2013). Em relação ao denosumab, foram registrados 2 casos no tratamento do carcinoma pulmão e 1 caso no carcinoma renal. (Abel Mahedi Mohamed et al., 2018; Maluf et al., 2016; Nifosi et al., 2017). Quanto ao sunitinib, foram relatados 13 casos, todos relacionados ao tratamento do carcinoma renal (Abel Mahedi Mohamed et al., 2018; Agostino et al., 2010; Agrillo et al., 2012; Brunello et al., 2009; Fleissig et al., 2012; Koch et al., 2011; Melloni et al., 2016). A MRONJ deve ser relacionada com a terapêutica quando se verificarem as seguintes condições:

1. medicação prévia com bifosfonatos e agentes antiangiogénicos
2. osso exposto ou osso que pode ser sondado através de uma fístula intra ou extra oral na região maxilofacial que persiste durante mais de 8 semanas
3. ausência de radioterapia prévia ou metastização prévia na mandíbula

No entanto, é importante salientar que nenhum caso de osteonecrose foi relatado nos ensaios clínicos selecionados nesta revisão sistemática. Dado que a osteonecrose pode surgir tardiamente, nomeadamente após meses de tratamento contínuo ou na sequência de intervenções dentárias, a insuficiência de dados longitudinais pode explicar uma subnotificação desta complicação potencialmente grave (Amigo-Basilio et al., 2021).

4.2. O Médico Dentista e as terapias alvo

Os efeitos adversos das terapias alvo ao nível da cavidade oral são frequentes e afetam a qualidade de vida dos pacientes. Podem ocasionar dor, interferem com a ingestão alimentar dos pacientes muitas vezes já debilitados pela doença oncológica ou porque já foram submetidos a múltiplas linhas terapêuticas. Tendo em conta que estes tratamentos são geralmente de longa duração, é fundamental que o Médico Dentista assuma um papel ativo na melhoria da qualidade de vida destes pacientes, intervindo antes, durante e após o tratamento oncológico com estes agentes.

4.2.1. Antes do tratamento

Inicialmente, é imprescindível realizar uma avaliação oral completa do paciente antes de iniciar a terapia oncológica, além da anamnese detalhada e história clínica rigorosa. Essa avaliação deve compreender exame clínico intraoral e extraoral, além de exames radiográficos, como ortopantomografia e radiografias periapicais, com o objetivo de identificar, tratar e eliminar previamente eventuais focos infecciosos, periodontais e fontes de traumatismo (Beacher & Sweeney, 2018; Omeish & Maurice, 2020).

Devem ser consideradas todas as comorbilidades, os medicamentos em uso e os antecedentes terapêuticos, uma vez que infeções por bactérias resistentes representam um desafio significativo nessa população de alto risco. A escolha inadequada do tratamento antibiótico empírico inicial pode ter um impacto grave no prognóstico. Além disso, inibidores mTOR apresentam efeito imunossupressor e predispõem os pacientes a

infecções oportunistas (Malizzia & Hsu, 2008). A abordagem inicial possibilita informar e educar o paciente, de forma proativa, acerca das manifestações orais potencialmente induzidas pelas novas terapias alvo, bem como orientá-lo a comunicar prontamente qualquer sintoma oral emergente. Além disso, deve-se estabelecer comunicação estreita entre o Médico Dentista, a equipa médica e o paciente, de modo a definir a melhor estratégia terapêutica e garantir o acompanhamento e a notificação precoce de alterações orais (Villa et al., 2024).

É fundamental manter uma rigorosa higiene oral, utilizando pasta dentífrica fluorada, bochechos frequentes com soro fisiológico ou bicarbonato de sódio.

Recentemente, estudos demonstraram os benefícios do uso profilático de bochechos de dexametasona sem álcool em pacientes sob tratamento com everolimus para o cancro de mama avançado. Essa estratégia profilática permite reduzir significativamente a incidência de estomatite de todos os graus, especialmente a estomatite de grau 2 e 3 (Rugo et al., 2017).

Relativamente à disgeusia, recomenda-se avaliação periódica dos distúrbios gustativos por um Nutricionista, a fim de instituir um acompanhamento nutricional individualizado (Pellegrini et al., 2023).

Dada a associação entre xerostomia e o maior risco de cáries, recomenda-se o uso de produtos fluoretados de alta concentração e pH neutro. Deve-se também evitar produtos de higiene bucal que contenham lauril sulfato de sódio e aromas fortes, bem como alimentos ácidos ou picantes, pois podem agravar o desconforto causado pela hipofunção salivar (Villa et al., 2024).

4.2.2. Durante o tratamento

Embora seja preferível adiar procedimentos dentários invasivos para fora do período de tratamento, podem ser realizadas intervenções conservadoras de maneira convencional (Omeish & Maurice, 2020).

É fundamental, antes de qualquer procedimento, identificar riscos hemorrágicos e infecciosos, especialmente em pacientes com predisposição à toxicidade hematológica. A anestesia local deve ser utilizada com precaução, preferencialmente por meio de injeção lenta com vasoconstritor na concentração de 1:200.000. A realização regular de profilaxia

mecânica como a raspagem supragengival e o alisamento radicular é fundamental para a manutenção da saúde oral (Bodard, 2016).

É necessário avaliar o aparecimento e a gravidade da estomatite, da disgeusia e da xerostomia.

A estomatite de grau ligeiro (grau 1) pode ser tratada com bochechos de bicarbonato de sódio e água morna (3-4x/dia). Quando é de grau moderado (grau 2) e grave (grau 3), pode-se recorrer a bochechos de dexametasona ou lidocaína viscosa 2% tópica (Villa et al., 2024). Mais recentemente, o alívio imediato da dor e a cicatrização podem ser melhorados pela associação de um tratamento com laser de baixo nível com corticosteroides tópicos, embora esses estudos ainda estejam em desenvolvimento (Zecha et al., 2016).

Relativamente à disgeusia, recomenda-se adotar abordagens individualizadas, como ajustar a temperatura dos alimentos ou modificar a sua confeção. Recentemente, foram desenvolvidos complementos alimentares específicos para a disgeusia, formulados para reduzir o sabor metálico e concentrar nutrientes ou substâncias com efeito nutricional ou fisiológico, destinados a complementar a dieta habitual (Pellegrini et al., 2023). Um suporte psicológico é necessário quando há impacto nutricional significativo com impacto emocional importante (Choueiri et al., 2018; Motzer et al., 2014).

Relativamente à xerostomia, as intervenções farmacológicas incluem o uso de sialagogos como a pilocarpina ou o uso de sialolíticos que estão mais indicados para pacientes cuja saliva se apresenta espessa, filante ou viscosa. Entre as intervenções não farmacológicas, podem ser empregues agentes de lubrificação da mucosa (substitutos salivares, agentes hidratantes), métodos mecânicos e gustativos (estimulação por meio de gomas de mascar, pastilhas elásticas sem açúcar) e técnicas de electroestimulação (TENS, estimulação transcutânea). Estas abordagens podem ser aplicadas isoladamente ou em combinação, devendo a sua escolha ser individualizada para cada paciente (Villa et al., 2024). Adicionalmente, está recomendado iniciar uma terapêutica antifúngica se houver sinais clínicos de candidíase e em casos de sintomas inespecíficos, mas que sugiram infeção subclínica (Hong et al., 2024).

Para evitar MRONJ, recomenda-se o adiamento das extrações ou cirurgias ósseas durante o tratamento com antiangiogénicos ou anti-RANKL (denosumab). Deve monitorizar-se sinais de exposição óssea, dor persistente ou fistulas.

Se há suspeita desta complicação, o tratamento inclui antibióticos de largo espectro, elixires, antissépticos e terapêuticas adicionais como vitamina E e corticosteroides. Em situações mais graves, podem ser necessários procedimentos mais invasivos como sequestrectomia, curetagem óssea ou receção cirúrgica (Beacher & Sweeney, 2018).

4.2.3. Após o tratamento

Nos pacientes que fizeram terapia alvo, devem fazer-se avaliações periódicas durante um longo período (3 em 3 meses no primeiro ano), a fim de avaliar lesões persistentes e monitorizar efeitos adversos tardios da terapêutica, ainda pouco conhecidos e estudados como é o caso da osteonecrose dos maxilares, uma complicação muito debilitante com grande impacto na qualidade de vida paciente (Beacher & Sweeney, 2018).

Os cuidados restauradores e cirúrgicos só devem ser efetuados 6 meses após o fim dos tratamentos com antiangiogénicos.

É fundamental manter suporte e reforçar a motivação do paciente com disgeusia, estomatite, xerostomia e osteonecrose dos maxilares após a conclusão do tratamento, promovendo melhoria sustentada da qualidade de vida e maior adesão ao seguimento oncológico global. Simultaneamente deve reforçar-se o papel do Médico Dentista na vigilância prolongada (Bodard, 2016).

4.3. Limitações dos estudos

No que diz respeito às limitações da literatura científica consultada e dos pesquisadores responsáveis pelos ensaios clínicos, podem existir vieses relativos à terminologia e à metodologia de colheita. De facto, Soria et al. (2015), Price et al. (2014) e Hutson et al. (2014) utilizaram uma versão anterior do CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*), (versão 3.0), enquanto os ensaios de Motzer et al. (2014), Armstrong et al. (2016), Choueiri et al. (2018) e Mok et al. (2021), mais recentes, adotaram a versão 4.0 do CTCAE. Embora todos os estudos incluídos façam referência ao sistema CTCAE o uso de versões diferentes pode acarretar variabilidade na definição e na gravidade de certos eventos, o que pode configurar um viés na comparação direta das frequências ou dos graus de um determinado efeito adverso.

Também a utilização de diferentes vias de administração e posologias, como a via oral,

utilizada por todos os fármacos, exceto para os anticorpos monoclonais e para o inibidor mTOR, temsirolimus, utilizadas nos estudos de Price et al. (2014) e Hutson et al. (2014) respetivamente, pode favorecer uma concentração local e uma exposição tecidual mais intensa nas mucosas da cavidade oral em comparação com outras formas de administração, o que pode contribuir para um aumento da incidência de lesões orais.

Também a variabilidade das populações estudadas, no que respeita à biologia tumoral, ao tipo de cancro, a presença de comorbilidades, o estado geral dos pacientes, os tratamentos prévios efetuados ou a linha terapêutica em que o agente é utilizado, também introduz um viés potencial ao comparar a incidência e a gravidade dos efeitos adversos.

Por fim, alguns estudos, especialmente os de fase II ou aqueles que analisam subgrupos, como os de Choueiri et al. (2018) ou Armstrong et al. (2016), contam com tamanhos da amostra relativamente pequenos, o que limita o poder estatístico necessário para detetar diferenças significativas.

Mesmo que a opção de incluir exclusivamente ensaios clínicos randomizados represente uma referência para a avaliação da prevalência dos efeitos adversos orais, é fundamental estabelecer um seguimento prospetivo. Esse acompanhamento permite compreender a evolução desses efeitos a longo prazo e oferecer uma descrição mais detalhada da lesão, integrando, por exemplo, a sua intensidade, duração e impacto na qualidade de vida dos pacientes.

5. CONCLUSÃO

As terapias alvo transformaram profundamente a abordagem oncológica ao focalizar vias moleculares específicas da proliferação tumoral. Apesar de apresentarem melhor tolerabilidade sistémica e de representarem um avanço significativo em termos de sobrevida global em comparação com as terapias convencionais, não estão isentas de efeitos adversos, nomeadamente a nível oral. Manifestações como estomatite, disgeusia e xerostomia, podem comprometer a qualidade de vida dos pacientes e influenciar a sua adesão e continuidade do tratamento.

A análise dos ensaios clínicos evidencia grande heterogeneidade e falta de padronização na descrição, na classificação de gravidade e no controlo dessa toxicidade oral, que permanece amplamente subdiagnosticada e subavaliada. Essa subnotificação acarreta condutas clínicas imprecisas, sobretudo em relação a ajustes de dose ou interrupções terapêuticas, raramente atribuídos de forma explícita a essas complicações orais. Torna-se, portanto, imprescindível a integração sistemática de referências internacionais, como a CTCAE versão 5.0 e as diretrizes MASCC/ISOO ou ESMO, para melhorar a comparabilidade entre estudos e otimizar o controlo clínico. No entanto, tais instrumentos ainda são pouco conhecidos e aplicados na prática quotidiana, especialmente por Médicos Dentistas fora do ambiente hospitalar.

Nesse contexto, torna-se imprescindível intensificar a divulgação e a difusão dos dados provenientes dos ensaios clínicos junto aos Médicos Dentistas, para que estes tomem conhecimento dessas ferramentas e incorporem integralmente as recomendações vigentes na sua prática clínica.

O papel do Médico Dentista é essencial em todas as fases do tratamento oncológico, desde a avaliação oral pré-terapêutica até ao acompanhamento pós-tratamento, incluindo a prevenção e o controlo das complicações, uma vez que estas aumentam o risco de ocorrência de efeitos adversos orais.

A sensibilização e a educação continuada dos Médicos Dentistas são fundamentais para viabilizar uma abordagem precoce, individualizada e multidisciplinar dessa toxicidade. Assim, a colaboração estreita entre oncologistas e Médicos Dentistas é indispensável para estabelecer estratégias preventivas, monitorizar os efeitos adversos e fornecer uma gestão adequada.

O reconhecimento das manifestações orais como eventos adversos autónomos, a sua vigilância ativa e a adoção de diretrizes específicas pelo Médico Dentista constituem chaves estratégicas cruciais para otimizar a qualidade de vida dos pacientes sob terapias alvo e assegurar a continuidade do tratamento nas melhores condições.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abel Mahedi Mohamed, H., Nielsen, C. E. N., & Schiodt, M. (2018). Medication related osteonecrosis of the jaws associated with targeted therapy as monotherapy and in combination with antiresorptives. A report of 7 cases from the Copenhagen Cohort. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 125(2), 157–163. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2017.10.010>
- Agostino, N. M., Gingrich, R., & Drabick, J. J. (2010). Bevacizumab demonstrates prolonged disease stabilization in patients with heavily pretreated metastatic renal cell carcinoma: A case series and review of the literature. *Advances in Urology*, 2010. <https://doi.org/10.1155/2010/687043>
- Agrillo, A., Siniscalchi, E. N., Facchini, A., Filiaci, F., & Ungari, C. (2012). Osteonecrosis of the jaws in patients assuming bisphosphonates and sunitinib: Two case reports. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 16(7), 952–957.
- Amigo-Basilio, M., Álvarez-González, C., Cobo-Vázquez, C., Leco-Berrocal, I., Sáez-Alcaide, L. M., & Méniz-García, C. (2021). Management of patients under treatment with monoclonal antibodies and new biological therapies. *Applied Sciences (Switzerland)*, 11(11), 4865. <https://doi.org/10.3390/app11114865>
- Armstrong, A. J., Halabi, S., Eisen, T., Broderick, S., Stadler, W. M., Jones, R. J., Garcia, J. A., Vaishampayan, U. N., Picus, J., Hawkins, R. E., Hainsworth, J. D., Kollmannsberger, C. K., Logan, T. F., Puzanov, I., Pickering, L. M., Ryan, C. W., Protheroe, A., Lusk, C. M., Oberg, S., & George, D. J. (2016). Everolimus versus sunitinib for patients with metastatic non-clear cell renal cell carcinoma (ASPEN): A multicentre, open-label, randomised phase 2 trial. *The Lancet Oncology*, 17(3), 378–388. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00515-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00515-X)
- Barker, T. H., Hasanoff, S., Aromataris, E., Stone, J., Leonardi-Bee, J., Sears, K., Habibi, N., Klugar, M., Tufanaru, C., Moola, S., Liu, X. L., & Munn, Z. (2024). The revised JBI critical appraisal tool for the assessment of risk of bias for cohort studies. *JBI Evidence Synthesis*, 21(3), 494–506. <https://doi.org/10.11124/JBIES-24-00103>
- Beacher, N. G., & Sweeney, M. P. (2018). The dental management of a mouth cancer patient. *British Dental Journal*, 225(9), 855–864. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2018.932>
- Bodard, A. G. (2016). Prise en charge des patients traités par radiothérapie cervico-faciale. *L'Information Dentaire*, 21(22), 60–68.
- Brunello, A., Saia, G., Bedogni, A., Scaglione, D., & Basso, U. (2009). Worsening of osteonecrosis of the jaw during treatment with sunitinib in a patient with metastatic renal cell carcinoma. *Bone*, 44(1), 173–175. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2008.08.132>
- Campisi, G., Fedele, S., Fusco, V., Pizzo, G., Di Fede, O., & Bedogni, A. (2014). Epidemiology, clinical manifestations, risk reduction and treatment strategies of jaw osteonecrosis in cancer patients exposed to antiresorptive agents. *Future Oncology*, 10(2), 257–275. <https://doi.org/10.2217/fon.13.211>

- Choueiri, T. K., Hessel, C., Halabi, S., Sanford, B., Michaelson, M. D., Hahn, O., Walsh, M., Olencki, T., Picus, J., Small, E. J., Dakhil, S., Feldman, D. R., Mangeshkar, M., Scheffold, C., George, D., & Morris, M. J. (2018). Corrigendum to ‘Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial): Progression-free survival by independent review and overall survival update’ [Eu. *European Journal of Cancer*, 103, 287. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.09.022>
- DeVita Jr., V. T., Lawrence, T. S., & Rosenberg, S. A. (2015). *DeVita, Hellman, and Rosenberg’s Cancer: Principles & Practice of Oncology, 10e*. Lippincott Williams & Wilkins.
- Dunnack, H. J., Judge, M. P., Cong, X., Salner, A., Duffy, V. B., & Xu, W. (2021). An integrative review of the role of the oral and gut microbiome in oral health symptomatology during cancer therapy. *Oncology Nursing Forum*, 48(3), 317–331. <https://doi.org/10.1188/21.ONF.317-331>
- Elad, S., Yarom, N., Zadik, Y., Kuten-Shorrer, M., & Sonis, S. T. (2022). The broadening scope of oral mucositis and oral ulcerative mucosal toxicities of anticancer therapies. *A Cancer Journal for Clinicians*, 72(1), 57–77. <https://doi.org/10.3322/caac.21704>
- Erovigni, F., Gambino, A., Cabras, M., Fasciolo, A., Diego Bianchi, S., Bellini, E., & Fusco, V. (2016). Delayed diagnosis of osteonecrosis of the Jaw (ONJ) associated with bevacizumab therapy in colorectal cancer patients: Report of two cases. *Dentistry Journal*, 4(4). <https://doi.org/10.3390/dj4040039>
- Fleissig, Y., Regev, E., & Lehman, H. (2012). Sunitinib related osteonecrosis of jaw: A case report. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 113(3), e1-3. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2011.06.023>
- Hong, C., Jensen, S. B., Vissink, A., Bonomo, P., Santos-Silva, A. R., Gueiros, L. A., Epstein, J. B., & Elad, S. (2024). MASCC/ISOO Clinical Practice Statement: Management of salivary gland hypofunction and xerostomia in cancer patients. *Supportive Care in Cancer*, 32(8), 548. <https://doi.org/10.1007/s00520-024-08688-9>
- Hutson, T. E., Escudier, B., Esteban, E., Bjarnason, G. A., Lim, H. Y., Pittman, K. B., Senico, P., Niethammer, A., Lu, D. R., Hariharan, S., & Motzer, R. J. (2014). Randomized phase III trial of temsirolimus versus sorafenib as second-line therapy after sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*, 32(8), 760–767. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.50.3961>
- Jafari, A., Alaei, A., & Ghods, K. (2021). The etiologies and considerations of dysgeusia: A review of literature. *Journal of Oral Biosciences*, 63(4), 319–326. <https://doi.org/10.1016/j.job.2021.08.006>
- Jensen, S. B., Vissink, A., Limesand, K. H., & Reyland, M. E. (2019). Salivary Gland Hypofunction and Xerostomia in Head and Neck Radiation Patients. *JNCI Monographs*, 2019(53), lgz016. <https://doi.org/10.1093/jncimonographs/lgz016>
- Koch, F. P., Walter, C., Hansen, T., Jäger, E., & Wagner, W. (2011). Osteonecrosis of the jaw related to sunitinib. *Oral and Maxillofacial Surgery*, 15(1), 63–66. <https://doi.org/10.1007/s10006-010-0224-y>

- Lee, Y. T., Tan, Y. J., & Oon, C. E. (2018). Molecular targeted therapy: Treating cancer with specificity. *European Journal of Pharmacology*, 834, 188–196. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2018.07.034>
- Malizzia, L. J., & Hsu, A. (2008). Temsirolimus, an mTOR inhibitor for treatment of patients with advanced renal cell carcinoma. *Clinical Journal of Oncology Nursing*, 12(4), 639–646. <https://doi.org/10.1188/08.CJON.639-646>
- Maluf, G., de Pinho, M. C., da Cunha, S. R. de B., Santos, P. S. da S., & Fregnani, E. R. (2016). Surgery combined with lprf in denosumab osteonecrosis of the jaw: Case report. *Brazilian Dental Journal*, 27(3), 353–358. <https://doi.org/10.1590/0103-6440201600662>
- Martins, F., De Oliveira, M. A., Wang, Q., Sonis, S., Gallottini, M., George, S., & Treister, N. (2013). A review of oral toxicity associated with mTOR inhibitor therapy in cancer patients. *Oral Oncology*, 49(4), 293–298. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2012.11.008>
- Melloni, C., Tuttolomondo, A., Anfosso, A., Calamia, C., Clemente, F. D., & Cordova, A. (2016). Sunitinib related osteonecrosis of the jaw (SURONJ): a rare occurrence? *European Journal of Plastic Surgery*, 39, 161–162.
- Mok, T. S., Cheng, Y., Zhou, X., Lee, K. H., Nakagawa, K., Niho, S., Chawla, A., Rosell, R., Corral, J., Migliorino, M. R., Pluzanski, A., Noonan, K., Tang, Y., Pastel, M., Wilner, K. D., & Wu, Y. L. (2021). Updated Overall Survival in a Randomized Study Comparing Dacomitinib with Gefitinib as First-Line Treatment in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer and EGFR-Activating Mutations. *Drugs*, 81(2), 257–266. <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01441-6>
- Motzer, R. J., Porta, C., Vogelzang, N. J., Sternberg, C. N., Szczylik, C., Zolnierak, J., Kollmannsberger, C., Rha, S. Y., Bjarnason, G. A., Melichar, B., De Giorgi, U., Grünwald, V., Davis, I. D., Lee, J. L., Esteban, E., Urbanowitz, G., Cai, C., Squires, M., Marker, M., ... Escudier, B. (2014). Dovitinib versus sorafenib for third-line targeted treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma: An open-label, randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 15(3), 286–296. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70030-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70030-0)
- NCI. (2017). *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)* (5th ed). U.S. Department of Health and Human Services. https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf
- Nifosi, A. F., Nifosi, L., & Nifosi, G. (2017). Osteonecrosis of the jaw in a patient treated with denosumab and temsirolimus. *SAJ Case Report*, 4(4), 401.
- Omeish, N., & Maurice, D. (2020). Prise en charge du malade cancéreux. *L'Information Dentaire*, 25, 32–38.
- Ouzzani, M., Hammady, H., Fedorowicz, Z., & Elmagarmid, A. (2016). Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews*, 5(1), 210. <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>

- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., ... Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, 372, n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
- Pellegrini, M., Merlo, F. D., Agnello, E., Monge, T., Devecchi, A., Casalone, V., Montemurro, F., Ghigo, E., Sapino, A., & Bo, S. (2023). Dysgeusia in Patients with Breast Cancer Treated with Chemotherapy—A Narrative Review. *Nutrients*, 15(1), 226. <https://doi.org/10.3390/nu15010226>
- Peterson, D. E., Boers-Doets, C. B., Bensadoun, R. J., & Herrstedt, J. (2015). Management of oral and gastrointestinal mucosal injury: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. *Annals of Oncology*, 26, v139–v151. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv202>
- Price, T. J., Peeters, M., Kim, T. W., Li, J., Cascinu, S., Ruff, P., Suresh, A. S., Thomas, A., Tjulandin, S., Zhang, K., Murugappan, S., & Sidhu, R. (2014). Panitumumab versus cetuximab in patients with chemotherapy-refractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer (ASPECCT): A randomised, multicentre, open-label, non-inferiority phase 3 study. *The Lancet Oncology*, 15(6), 569–579. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70118-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70118-4)
- Røsland, G. V., & Engelsen, A. S. T. (2015). Novel Points of Attack for Targeted Cancer Therapy. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 116(1), 9–18. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/bcpt.12313>
- Rugo, H. S., Seneviratne, L., Beck, J. T., Glaspy, J. A., Peguero, J. A., Pluard, T. J., Dhillon, N., Hwang, L. C., Nangia, C., Mayer, I. A., Meiller, T. F., Chambers, M. S., Sweetman, R. W., Sabo, J. R., & Litton, J. K. (2017). Prevention of everolimus-related stomatitis in women with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer using dexamethasone mouthwash (SWISH): a single-arm, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*, 18(5), 654–662. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30109-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30109-2)
- Santos-Silva, A. R., Belizário Rosa, G. A., Castro Júnior, G. De, Dias, R. B., Prado Ribeiro, A. C., & Brandão, T. B. (2013). Osteonecrosis of the mandible associated with bevacizumab therapy. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 115(6), e32-6. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2013.02.001>
- Sen, S., Priyadarshini, S., Sahoo, P., Dutta, A., Singh, A., & Kumar, U. (2020). Palliative oral care in patients undergoing radiotherapy: Integrated review. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, 9(10), 5127. https://doi.org/10.4103/jfmpe.jfmpe_827_20
- Sibaud, V., & Vigarios, E. (2015). Toxicités orales des thérapies ciblées anticancéreuses. *Médecine Buccale Chirurgie Buccale*, 21(3), 149–155. <https://doi.org/10.1051/mbcb/2015025>
- Smith, C. E. P., & Prasad, V. (2021). Targeted cancer therapies. *American Family Physician*, 103(3), 155–163.

- Sonis, S., Treister, N., Chawla, S., Demetri, G., & Haluska, F. (2010). Preliminary characterization of oral lesions associated with inhibitors of mammalian target of rapamycin in cancer patients. *Cancer*, *116*(1), 210–215. <https://doi.org/10.1002/cncr.24696>
- Soria, J.-C., Felip, E., Cobo, M., Lu, S., Syrigos, K., Lee, K. H., Göker, E., Georgoulas, V., Li, W., & Isla, D. (2015). Afatinib versus erlotinib as second-line treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung (LUX-Lung 8): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, *16*(8), 897–907.
- Subedi, P., Huber, K., Sterr, C., Dietz, A., Strasser, L., Kaestle, F., Hauck, S. M., Duchrow, L., Aldrian, C., Monroy Ordonez, E. B., Luka, B., Thomsen, A. R., Henke, M., Gomolka, M., Rößler, U., Azimzadeh, O., Moertl, S., & Hornhardt, S. (2023). Towards unravelling biological mechanisms behind radiation-induced oral mucositis via mass spectrometry-based proteomics. *Frontiers in Oncology*, *13*, 1180642. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1180642>
- Vigarios, E., Epstein, J. B., & Sibaud, V. (2017). Oral mucosal changes induced by anticancer targeted therapies and immune checkpoint inhibitors. *Supportive Care in Cancer*, *25*(5), 1713–1739. <https://doi.org/10.1007/s00520-017-3629-4>
- Villa, A., Epstein, J. B., Yarom, N., Hong, C., Fulop, C., Bossi, P., & Elad, S. (2024). MASCC/ISOO Clinical Practice Statement: Management of oral complications of targeted therapy. *Supportive Care in Cancer*, *32*(8), 549. <https://doi.org/10.1007/s00520-024-08689-8>
- Villa, A., & Kuten-Shorrer, M. (2023). Pathogenesis of Oral Toxicities Associated with Targeted Therapy and Immunotherapy. *International Journal of Molecular Sciences*, *24*(9), 8188. <https://doi.org/10.3390/ijms24098188>
- Zecha, J. A. E. M., Raber-Durlacher, J. E., Nair, R. G., Epstein, J. B., Elad, S., Hamblin, M. R., Barasch, A., Migliorati, C. A., Milstein, D. M. J., Genot, M. T., Lansaat, L., van der Brink, R., Arnabat-Dominguez, J., van der Molen, L., Jacobi, I., van Diessen, J., de Lange, J., Smeele, L. E., Schubert, M. M., & Bensadoun, R. J. (2016). Low-level laser therapy/photobiomodulation in the management of side effects of chemoradiation therapy in head and neck cancer: part 2: proposed applications and treatment protocols. *Supportive Care in Cancer*, *24*(6), 2793–2805. <https://doi.org/10.1007/s00520-016-3153-y>