

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

O EFEITO NA CAVIDADE ORAL DOS ANTINEOPLÁSICOS SISTÉMICOS E BIOLÓGICOS

Trabalho submetido por
Afonso Camolas Ratinho
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

setembro de 2025

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

O EFEITO NA CAVIDADE ORAL DOS ANTINEOPLÁSICOS SISTÉMICOS E BIOLÓGICOS

Trabalho submetido por
Afonso Camolas Ratinho
para a obtenção do grau de **Mestre** em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Prof. Doutor Tiago Ferro

setembro de 2025

AGRADECIMENTOS

Gostaria de expressar o meu mais profundo agradecimento ao Professor Doutor Tiago Ferro, orientador desta dissertação, pela sua permanente disponibilidade, orientação criteriosa e apoio dedicado ao longo de todo este percurso. A sua competência, aliada à paciência e à atenção aos pormenores, revelou-se essencial para a concretização deste trabalho.

À minha família, e em particular aos meus pais, deixo a minha sincera gratidão pelo incentivo constante e pelo apoio incondicional. O vosso voto de confiança foi determinante para atingir este objetivo.

Aos meus amigos, antigos e mais recentes, agradeço a companhia, os momentos partilhados e a amizade que me acompanharam ao longo dos anos, especialmente durante a minha trajetória nesta instituição.

Por fim, manifesto o meu agradecimento à Egas Moniz School of Health and Science, não só pela formação de excelência que proporcionou, mas também pelo ambiente académico e humano que marcou de forma tão positiva o meu percurso. A todos quantos, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização desta etapa, deixo o meu sincero reconhecimento.

RESUMO

A terapêutica antineoplásica tem registado avanços consideráveis com a introdução de agentes antineoplásicos sistémicos e ,mais recentemente, de terapias alvo e imunomoduladoras, designadas genericamente como agentes biológicos. Apesar da eficácia destas estratégias no controlo e erradicação das células tumorais, ambas estão associadas a efeitos adversos relevantes na cavidade oral, os quais podem comprometer a função oral, o estado nutricional e a qualidade de vida dos doentes oncológicos, bem como condicionar a adesão e a continuidade do tratamento.

Os antineoplásicos sistémicos clássicos, nomeadamente os agentes citotóxicos, atuam de forma inespecífica sobre células com elevada taxa de proliferação, originando manifestações orais agudas, previsíveis e frequentemente severas, como mucosite, xerostomia, ulcerações, candidíase e disgeusia. Em contrapartida, os agentes biológicos, incluindo anticorpos monoclonais e inibidores dos checkpoints imunológicos, apresentam maior seletividade molecular, mas podem desencadear toxicidades orais de natureza imunomediada, menos frequentes, mas potencialmente persistentes, de diagnóstico mais complexo e evolução clínica variável.

A presente dissertação analisa comparativamente os mecanismos de ação, os perfis de toxicidade e as manifestações clínicas orais associadas a ambas as categorias farmacológicas, com base na literatura científica atual. Através desta análise, conclui-se que as diferenças entre os dois grupos de fármacos exigem abordagens preventivas e terapêuticas diferenciadas, reforçando a necessidade de integrar a medicina dentária nos cuidados oncológicos de forma sistemática e precoce.

São ainda apresentadas recomendações futuras com vista à melhoria da vigilância e intervenção multidisciplinar, ao desenvolvimento de estratégias terapêuticas baseadas na evidência e ao investimento em investigação orientada para a minimização das complicações orais associadas à terapêutica antineoplásica.

Palavras-chave: Antineoplásicos; Agentes biológicos; Cavidade oral; Toxicidade.

ABSTRACT

Antineoplastic therapy has made considerable advances with the introduction of systemic antineoplastic agents and more recently, targeted and immunomodulatory therapies, generically referred to as biological agents. Despite the effectiveness of these strategies in controlling and eradicating tumour cells, both are associated with significant adverse effects in the oral cavity, which can compromise oral function, nutritional status and quality of life in cancer patients, as well as affecting adherence to and continuity of treatment.

Classic systemic antineoplastic drugs, namely cytotoxic agents, act nonspecifically on cells with high proliferation rates, causing acute, predictable and often severe oral manifestations, such as mucositis, xerostomia, ulcerations, candidiasis and dysgeusia. In contrast, biological agents, including monoclonal antibodies and immune checkpoint inhibitors, have greater molecular selectivity but can trigger immune-mediated oral toxicities that are less frequent but potentially persistent, more complex to diagnose and variable in clinical progression.

This dissertation comparatively analyses the mechanisms of action, toxicity profiles and oral clinical manifestations associated with both pharmacological categories, based on the current scientific literature. Through this analysis, it is concluded that the differences between the two groups of drugs require different preventive and therapeutic approaches, reinforcing the need to integrate dentistry into cancer care in a systematic and early manner.

Future recommendations are also presented with a view to improving multidisciplinary surveillance and intervention, developing evidence-based therapeutic strategies, and investing in research aimed at minimising oral complications associated with antineoplastic therapy.

Keywords: Antineoplastic agents; Biological agents; Oral cavity; Toxicity.

ÍNDICE GERAL

I. INTRODUÇÃO.....	13
II. DESENVOLVIMENTO.....	15
1. O PAPEL DO MÉDICO DENTISTA NA GESTÃO DO DOENTE ONCOLÓGICO.....	15
1.1 Intervenção Preventiva e Diagnóstico Precoce	15
1.2 Abordagem Multidisciplinar.....	15
1.3 Cuidados de Suporte e Paliativos	16
2. AGENTES ANTINEOPLÁSICOS	17
2.1 Administração e Farmacocinética dos Agentes Antineoplásicos	19
2.2 Quimioterapia - Aspectos Gerais	20
3. TERAPIAS ALVO	25
3.1 Anticorpos Monoclonais (mAbs)	25
3.1.1 Anticorpos Monoclonais Não Conjugados.....	26
3.1.2 Anticorpos Monoclonais Conjugados	28
3.2 Imunoterapia e Modulação da Resposta Imunológica.....	30
3.2.1 Inibidores de Checkpoints Imunológicos	30
3.2.2 Mecanismos de Ação dos Inibidores de Checkpoints Imunológicos	33
3.2.2.1 CTLA-4	34
3.2.2.2 PD-1 e PD-L1	36
4. TOXICIDADES ORAIS ASSOCIADAS AOS INIBIDORES DE CHECKPOINTS IMUNOLÓGICOS	39
4.1 Mucosite e Estomatite	39
4.1.1 Tratamento.....	44
4.1.1.1 Fármacos Anti-inflamatórios.....	44
4.1.1.2 Crioterapia	45
4.1.1.3 Cuidados Básicos Oraís	46
4.1.1.4 Fatores de Crescimento e Citocinas.....	46
4.1.1.5 Antimicrobianos	47
4.1.1.6 Anestésicos Locais	48
4.1.1.7 Fotobiomodulação	48
4.1.1.8 Agentes Naturais	49
4.1.1.9 Agentes de Revestimento da Mucosa.....	49
4.2 Xerostomia e Disfunção Salivar	50
4.2.1 IrAEs das Glândulas Salivares	50

4.3 Disgeusia	59
4.4 Disestesia	61
4.5 Infecções Orais em Doentes Oncológicos.....	63
4.5.1 Infecções Fúngicas	64
4.5.1.1 Reações liquenoides Orais.....	65
4.5.1.1.1 Inibidores do PD-1	66
4.5.1.2 Infecções Fúngicas em Doentes Oncológicos em Quimioterapia.....	68
4.5.2 Infecções Virais.....	69
4.5.2.1 Mecanismos Imunitários Envolvidos nas Infecções Virais.....	69
4.5.2.2 Citomegalovírus (CMV).....	70
4.5.2.3 Papilomavírus humano (HPV)	71
4.5.2.4 Quimioterapia e Infecções Virais	71
4.6 Osteonecrose dos Maxilares Induzida por Inibidores de Checkpoints Imunológicos	72
4.6.1 Prevalência e Dados Clínicos	73
III. CONCLUSÃO.....	77
IV. BIBLIOGRAFIA.....	81

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Mecanismos dos checkpoints imunológicos e ação dos seus inibidores (Retirado e Adaptado de Ramos-Casals et al., 2020).	34
Figura 2: Imagem composta que ilustra a apresentação clínica inicial. (A) Úlcera extensa cobrindo o dorso da língua, caracterizada por uma superfície necrótica com finas estrias brancas que se irradiam a partir da lesão. (B) Úlcera irregular e superficial localizada na mucosa do lábio inferior esquerdo. (C) Lesões brancas e estriadas de grande extensão na mucosa bucal do lado esquerdo. (D) Área ulcerada central na mucosa bucal direita, delimitada por estrias brancas características (Retirada e Adaptada de Bhattacharyya et al., 2020).....	67
Figura 3: Infecção oral por Candidíase após tratamento com quimioterapia (Retirada e Adaptada de Toscano et al., 2009).....	68
Figura 4: CMV num paciente em quimioterapia (Retirada e Adaptada de Toscano et al., 2009).....	72
Figura 5: Osteonecrose da mandíbula associada a medicamentos (MRONJ) localizada na região lingual direita da mandíbula. O quadro clínico manifestou-se em um paciente sob tratamento oncológico, que desenvolveu dor mandibular dois meses após a extração dentária realizada por odontalgia (Retirado e Adaptado de Nicolatou-Galitis et al., 2023).....	74

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Classes de Agentes Antineoplásicos usados na quimioterapia: Mecanismo, Especificidade e Exemplos (Baseado em informações de Toscano et al., 2009).....22

Tabela 2: Fármacos pertencentes à classe dos inibidores dos ICI aprovados pela American Food and Drug Administration para uso em oncologia até 2019, com indicação das classes a que pertencem, alvos moleculares e mecanismos principais de ação (Retirado e adaptado de Weinmann & Pisetsky, 2019).....32

ÍNDICE DE SIGLAS

5-FU - 5 - Fluorouracilo

ADC - Antibody-drug conjugates

Anti-EGFR - Inibidores do recetor do fator de crescimento epidérmico

APCs - Células apresentadoras de antígeno

ASC - Área de Superfície Corporal

CDRS - Regiões determinantes da complementaridade

CMV - Citomegalovírus

CTCAE - Common Terminology Criteria for Adverse Events

CTLA-4 - Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4

DNA - Ácido desoxirribonucleico

EA - Eventos adversos

EGF - Fator de crescimento epidérmico

EGFR - Inibidores do fator de crescimento epidérmico

EO - Estomatite oral

EULAR - Aliança Europeia de Associações de Reumatologia

FDA - Food and Drug Administration

G-CSF - Fator estimulador de colónias de granulócitos

Hh - Hedgehog

HPV - Papilomavírus humano

HSV - Vírus herpes simplex

ICIs - Inibidores de checkpoints imunológicos

IFN- γ - Interferão-gama

IL-2 - Interleucina-2

IL-6 - Interleucina-6

IrAEs - Immune-related adverse events

IV - Intravenosa

KGF-1 - Fator de crescimento dos queratinócitos

mAbs - Anticorpos monoclonais

MASCC/ISOO - Mucositis Study Group da Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology

MHC - Complexo maior de histocompatibilidade

Mias - Inibidores do mTOR

MO - Mucosite oral

MRONJ - Osteonecrose da mandíbula associada a medicamentos

mtor - Mechanistic Target of Rapamycin

mTORis - Inibidores da rapamicina

NCI-CTCAE - National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events

NK - Células natural killer

OMS - Organização Mundial da Saúde

ONM - Osteonecrose dos maxilares

PBM - Fotobiomodulação

PD-1 - Programmed Death 1

PD-L1 - Programmed Death-Ligand 1

PD-L2 - Programmed Death Ligand 2

QT - Quimioterapia

QT-RT - Quimioradioterapia

RAS - Estomatite aftosa recorrente

RNA - Ácido ribonucleico

ROS – Espécies reativas de oxigénio

RT - Radioterapia

SBA - Síndrome da boca ardente

Shh- Sonic Hedgehog

SIMS - Pequenas moléculas inibidoras seletivas

SS - Síndrome de Sjögren

TCR - Recetor das células T

TKIs - Inibidores da tirosina-cinase

T-reg - Células T reguladoras

VEGF - Inibidores do fator de crescimento endotelial vascular

VEGFR - Recetor do fator de crescimento endotelial vascular

VZV - Herpes zoster

I. INTRODUÇÃO

O termo "cancro" designa um conjunto de patologias caracterizadas por um crescimento celular desregulado e anômalo, com capacidade de invasão dos tecidos adjacentes e disseminação para órgãos distantes (Núñez-Aguilar et al., 2018).

Esta doença representa um problema de saúde pública global, afetando milhões de indivíduos e constituindo um desafio significativo tanto para os doentes como para os profissionais de saúde, devido à sua complexidade biológica e às exigências do seu tratamento (Warnakulasuriya & Kerr, 2021).

Os carcinomas da cabeça e do pescoço representam a quinta neoplasia maligna mais frequente a nível global, correspondendo a aproximadamente 5% de todos os casos de cancro nos homens e 2% nas mulheres. A sua incidência é estimada em cerca de 500.000 novos casos anuais, sendo o carcinoma de células pavimentosas da cavidade oral a forma mais prevalente nesta região anatómica (Núñez-Aguilar et al., 2018).

O risco de desenvolvimento de cancro aumenta com a idade e cada doente apresenta um perfil clínico distinto, caracterizado por desafios complexos que exigem uma abordagem multidisciplinar. O impacto destas neoplasias não se limita à taxa de sobrevivência, mas também se estende à qualidade de vida do paciente. Assim, o tratamento deve ser conduzido por uma equipa multidisciplinar, envolvendo especialistas em oncologia e medicina dentária, de forma a garantir um plano terapêutico eficaz e individualizado (Feller et al., 2021).

As opções de tratamento do cancro incluem medidas locais e sistémicas. As opções de tratamento locais incluem a excisão e radioterapia, enquanto os tratamentos sistémicos incluem quimioterapia citotóxica e imunoterapia. Estas abordagens podem ser combinadas simultaneamente ou sequencialmente (Feller et al., 2021).

A localização do tumor, a modalidade terapêutica escolhida e o estágio da doença são fatores determinantes tanto para o prognóstico das neoplasias como para a frequência e severidade dos efeitos adversos do tratamento (Núñez-Aguilar et al., 2018).

Os avanços nas estratégias terapêuticas têm contribuído para a redução da mortalidade dos doentes. No entanto, estes pacientes enfrentam múltiplas sequelas

resultantes da patologia e do seu tratamento, o que compromete significativamente a sua qualidade de vida (Núñez-Aguilar et al., 2018).

É fundamental compreender as alterações orais associadas à administração de agentes antineoplásicos no contexto do tratamento sistémico das neoplasias, especialmente no que diz respeito aos efeitos provocados tanto pelos fármacos citotóxicos tradicionais como pelos agentes biológicos mais recentes, cuja utilização tem vindo a aumentar na prática oncológica (Schirmacher, 2019; Feller et al., 2021).

A quimioterapia sistémica corresponde a um tratamento com uma especificidade tumoral relativamente baixa e com elevada toxicidade. Por outro lado, mais recentemente, foram desenvolvidas pequenas moléculas inibidoras seletivas (SMIS) que bloqueiam vias metabólicas específicas das células tumorais. De forma semelhante, mas com mecanismo de ação diferente, os fármacos biológicos são mais seletivos, sendo constituídos por anticorpos monoclonais (MAbs) que apresentam maior especificidade tumoral do que a quimioterapia convencional (Schirmacher, 2019; Feller et al., 2021).

As manifestações clínicas das toxicidades associadas à terapia dirigida e à imunoterapia diferem das observadas em doentes submetidos a quimioterapia citotóxica. A gravidade dessas toxicidades varia significativamente em função do tipo de fármaco utilizado, da sua dosagem e da indicação terapêutica específica (Chhabra et al., 2021; Villa et al., 2020; Chmieliauskaite et al., 2018).

II. DESENVOLVIMENTO

1. O PAPEL DO MÉDICO DENTISTA NA GESTÃO DO DOENTE ONCOLÓGICO

O contributo do médico dentista no acompanhamento de doentes oncológicos é amplo e fundamental, desde a prevenção e avaliação inicial até à gestão de complicações orais ao longo de todo o percurso terapêutico (Dios & Freitas, 2020).

A sua integração em equipas multidisciplinares é essencial para a promoção da saúde oral, bem como para a prevenção e controlo de efeitos adversos decorrentes dos tratamentos oncológicos, como a radioterapia e a quimioterapia, que frequentemente resultam em alterações orais significativas, como xerostomia, mucosite ou osteorradionecrose (Dios & Freitas, 2020).

1.1 Intervenção Preventiva e Diagnóstico Precoce

Antes do início dos tratamentos oncológicos, deve ser realizada uma avaliação odontológica completa com vista à identificação e resolução de potenciais focos infecciosos ou outras alterações que possam ser exacerbadas pela imunossupressão induzida pelas terapias antineoplásicas. As estratégias preventivas incluem a educação do doente sobre práticas adequadas de higiene oral e a implementação de medidas para o controlo de efeitos secundários frequentes, como a boca seca ou a limitação da abertura oral (Williams & Kolur, 2017; Silva et al., 2024).

1.2 Abordagem Multidisciplinar

A colaboração entre médicos dentistas, oncologistas, cirurgiões maxilofaciais, nutricionistas e outros profissionais de saúde permite delinear planos terapêuticos personalizados e abrangentes. Esta articulação é crucial para responder às necessidades

complexas dos doentes oncológicos, garantindo um acompanhamento eficaz desde o diagnóstico até à fase de reabilitação funcional e estética (Dios & Freitas, 2020; Plemons et al., 2013).

1.3 Cuidados de Suporte e Paliativos

Em estádios avançados da doença, o médico dentista desempenha um papel determinante nos cuidados de suporte, em especial na melhoria da qualidade de vida do doente. A intervenção nesta fase visa o alívio da dor, a manutenção da capacidade de mastigação, deglutição e comunicação, bem como a prevenção de infeções orais (Dios & Freitas, 2020; Aiichi, 2022).

Além disso, é importante considerar o impacto psicológico das alterações orais, uma vez que estas podem comprometer significativamente o bem-estar emocional do paciente (Dios & Freitas, 2020; Aiichi, 2022).

Apesar de, por vezes, se subvalorizar a importância dos cuidados de saúde oral no contexto do tratamento oncológico, a evidência científica reforça que a sua integração contribui decisivamente para a abordagem holística do doente, promovendo melhores resultados clínicos e funcionais (Dios & Freitas, 2020; Aiichi, 2022).

2. AGENTES ANTINEOPLÁSICOS

O tratamento das neoplasias malignas pode envolver uma ou várias abordagens terapêuticas, entre as quais se destacam a cirurgia, a radioterapia e a terapêutica sistêmica (Caley & Jones, 2012).

Em fases iniciais da doença, especialmente em doentes considerados de baixo risco, a intervenção cirúrgica isolada poderá ser suficiente para alcançar a cura. Contudo, em situações mais avançadas ou com maior risco de recorrência, é frequentemente necessária uma combinação de modalidades terapêuticas (Caley & Jones, 2012).

Nos casos de doença metastática, a terapêutica sistêmica assume um papel central, uma vez que a sua administração por via sistêmica permite alcançar eficazmente múltiplos focos tumorais disseminados. As opções de tratamento sistêmico incluem a terapêutica hormonal, a terapêutica dirigida a alvos moleculares específicos e a quimioterapia (Caley & Jones, 2012).

Do ponto de vista biológico, estima-se que uma neoplasia só se torne clinicamente detetável quando atinge uma massa crítica correspondente a aproximadamente 10^8 a 10^9 células, o que implica que o tumor já terá atravessado pelo menos 30 a 35 ciclos de duplicação celular desde a sua origem clonal (Caley & Jones, 2012).

Mesmo quando se verifica uma resposta clínica ou radiológica aparentemente completa, pode persistir uma carga tumoral subclínica, denominada doença mínima residual, que permanece indetetável pelos métodos de diagnósticos convencionais. Esta reserva celular residual constitui uma das principais explicações para a ocorrência de recidivas precoces em doentes que inicialmente responderam de forma favorável ao tratamento (Caley & Jones, 2012).

Os fármacos antineoplásicos exercem a sua ação terapêutica através da interferência com processos fundamentais do ciclo celular, comprometendo a capacidade de proliferação das células tumorais. Esta interferência pode ocorrer em diferentes fases do ciclo, resultando na inibição da divisão celular e na indução de morte celular programada (Amjad et al., 2023; Caley & Jones, 2012).

As células neoplásicas distinguem-se das células normais pelo seu fenótipo proliferativo desregulado e pela capacidade de evadir os mecanismos fisiológicos de controlo do crescimento celular. Resultam, normalmente, de mutações adquiridas em proto-oncogenes, que passam a funcionar como oncogenes ativados e na perda de função de genes supressores de tumor, levando à desregulação dos pontos de controlo do ciclo celular (Caley & Jones, 2012).

Como consequência, estas células tornam-se insensíveis a sinais anti proliferativos e adquirem resistência a mecanismos apoptóticos (morte celular), contribuindo para a sua sobrevivência descontrolada e para a progressão tumoral (Caley & Jones, 2012).

O ciclo celular é composto por quatro fases principais: mitose (M), fase de crescimento 1 (G1), fase de síntese (S) e a fase de crescimento 2 (G2). A replicação do material genético ocorre na fase S, enquanto durante a mitose se verifica o alinhamento e a separação dos cromossomas, culminando com a divisão da célula em duas células-filhas geneticamente idênticas (Caley & Jones, 2012).

Os agentes antineoplásicos induzem a apoptose celular ao interferirem com a integridade do DNA ou ao inibirem proteínas essenciais envolvidas na progressão do ciclo celular e na mitose. Contudo, estes fármacos não distinguem células tumorais e células normais em rápida proliferação, o que pode levar à toxicidade em tecidos com elevada taxa de renovação, como a medula óssea, o epitélio gastrointestinal e outras mucosas (Amjad et al., 2023).

A categorização dos agentes antineoplásicos com base na sua especificidade em relação às diferentes fases do ciclo celular possui relevância clínica significativa, pois permite otimizar o planeamento dos esquemas terapêuticos e a combinação de fármacos com o intuito de potenciar a eficácia terapêutica (Caley & Jones, 2012).

O progresso no domínio da biologia do cancro permitiu o desenvolvimento de anticorpos monoclonais com aplicação terapêutica em oncologia. Exemplos pioneiros incluem o rituximabe, indicado para o tratamento de linfomas de células B, e o

trastuzumabe, utilizado em neoplasias mamárias com amplificação do recetor HER2 (Amjad et al., 2023).

A terapia alvo molecular emergiu como uma abordagem inovadora, atuando de forma seletiva sobre componentes específicos implicados na sobrevivência tumoral, como vias de sinalização celular, processos de angiogénese e mecanismos de degradação proteica. Nos últimos anos, várias destas moléculas foram aprovadas por entidades reguladoras internacionais, como a Food and Drug Administration (FDA) nos EUA (Amjad et al., 2023).

Paralelamente, a imunoterapia com inibidores dos pontos de verificação imunológica nomeadamente anti-CTLA-4, anti-PD-1 e anti-PD-L1 tem demonstrado eficácia em diferentes tipos de cancro, ao restabelecer a atividade do sistema imunitário contra as células neoplásicas (Amjad et al., 2023).

2.1 Administração e Farmacocinética dos Agentes Antineoplásicos

Os agentes antineoplásicos podem ser administrados por diversas vias, incluindo oral, intravenosa (IV), subcutânea, intramuscular e intratecal. A via intravenosa é a mais utilizada na prática clínica, devido à sua biodisponibilidade total e controlo preciso da administração (Caley & Jones, 2012).

A absorção dos fármacos administrados por via oral pode ser condicionada por diversos fatores, entre os quais se destacam alterações anatómicas decorrentes de intervenções cirúrgicas, perturbações da motilidade gastrointestinal e a administração concomitante de determinados medicamentos, como é o caso dos opioides, frequentemente prescritos em contexto oncológico para o controlo da dor (Amjad et al., 2023).

A maioria é metabolizada no fígado e excretada pelos rins, sendo, por isso, fundamental avaliar a função hepática e renal antes da administração. Em situações de comprometimento orgânico, pode ocorrer acumulação do fármaco ou dos seus metabolitos, aumentando o risco de toxicidade (Amjad et al., 2023).

Nestes casos, é essencial proceder a ajustes de dose, como sucede com a capecitabina, antimetabólito, cuja posologia deve ser modificada em doentes com insuficiência renal (Amjad et al., 2023).

Habitualmente, a dose dos agentes citotóxicos é calculada com base na área de superfície corporal (ASC), permitindo uma estimativa mais ajustada da exposição sistémica. Deve também considerar-se o potencial para interações medicamentosas (Amjad et al., 2023).

Muitos antineoplásicos são substratos das enzimas do citocromo P450, nomeadamente da isoforma CYP3A4/5. Fármacos como o docetaxel, bortezomibe, imatinib, sunitinib, sorafenib e os alcaloides da vinca são metabolizados por esta via (Amjad et al., 2023).

A administração concomitante de indutores (por exemplo, a fenitoína) ou inibidores (como cetoconazol ou sumo de toranja) pode alterar os níveis plasmáticos dos fármacos, comprometendo a eficácia terapêutica ou aumentando a toxicidade (Amjad et al., 2023).

Os tecidos mais vulneráveis incluem a medula óssea, o epitélio gastrointestinal e os folículos pilosos. A imunossupressão induzida por estes agentes contribui ainda para o aumento da suscetibilidade a infeções, representando um desafio clínico relevante no acompanhamento do doente oncológico (Amjad et al., 2023).

2.2 Quimioterapia - Aspetos Gerais

Os agentes citotóxicos clássicos atuam predominantemente através da interferência na síntese ou função de macromoléculas essenciais à sobrevivência celular, nomeadamente o DNA, o RNA e as proteínas. Estes fármacos podem inibir a replicação e transcrição do material genético ou comprometer a integridade e funcionalidade de estruturas já formadas (Amjad et al., 2023).

Quando essa interferência atinge um limiar crítico, ocorre a morte celular, seja por efeito direto do composto ou por ativação de vias apoptóticas (Amjad et al., 2023).

A quimioterapia engloba diversas classes de agentes com mecanismos de ação distintos, incluindo os agentes alquilantes, os antimetabólitos, os antibióticos antitumorais, os alcaloides de origem vegetal, os bifosfonatos, agentes hormonais e esteroides (Toscano et al., 2009)

Tabela 1: Classes de Agentes Antineoplásicos usados na quimioterapia: Mecanismo, Especificidade e Exemplos (Baseado em informações de Toscano et al., 2009).

Classe de Fármacos	Mecanismo de Ação Principal	Especificidade no Ciclo Celular	Exemplos	Principais Indicações Clínicas
Agentes Alquilantes	Alquilação do DNA com formação de ligações cruzadas. Eventual morte celular se lesões genéticas extensas.	Não específicos de fase	Mecloretamina, ciclofosfamida, cisplatina.	Leucemias, linfomas, tumores sólidos diversos
Antimetabolitos	Interferem com vias enzimáticas ou metabólicas, podendo também afetar a síntese proteica	Específicos da fase S	Antifolatos (metotrexato), antagonistas das Pirimidinas (5-FU, gemcitabina), antagonistas das purinas (6-mercaptopurina)	Neoplasias hematológicas, tumores gastrointestinais, mama, ovário
Antibióticos antitumorais	Interação direta com DNA, gerando instabilidade cromossômica com indução de apoptose.	Não específicos de fase	Doxorrubicina, mitoxantrona, bleomicina	Linfomas, leucemias, sarcomas, carcinomas da mama, pulmão, bexiga
Agentes Hormonais/Esteróides	Modulação de receptores hormonais em tumores dependentes de hormonas endógenas	Específicos de tecido (não do ciclo)	Glucocorticoides (prednisolona), estrogénios, anti-estrogénios (tamoxifeno), progestagénios e androgénios	Cancro da mama, próstata, linfomas, leucemias
Alcaloides Vegetais	Inibição do fuso mitótico, inibição da divisão celular	Específicos da fase M	Vincristina, vinblastina	Leucemias, linfomas, neuroblastoma, tumores testiculares, pulmão, mama
Bifosfonatos	Inibição da atividade osteoclástica, estabilização óssea	Não aplicável	Ácido zoledrónico, pamidronato	Metástases ósseas, mieloma múltiplo, osteoporose, doença de Paget

De acordo com a tabela 1, verificamos as principais classes de agentes usados na quimioterapia, descrevendo os seus mecanismos de ação, a especificidade quanto à fase do ciclo celular em que exercem maior efeito, exemplos representativos e as principais indicações clínicas. A especificidade no ciclo celular refere-se à fase em que o agente é mais eficaz na inibição da proliferação celular ou indução de morte celular programada (Toscano et al., 2009).

Os antimetabólitos são ativos predominantemente na fase S, durante a síntese do DNA, interferindo nos metabólitos essenciais para a replicação e transcrição. Os antibióticos antitumorais, não são específicos, bloqueando a síntese de RNA e proteínas, além de induzirem stress oxidativo (Toscano et al., 2009).

Os agentes hormonais e esteróides modulam o crescimento tumoral em neoplasias hormono-dependentes, atuando independentemente do ciclo celular. Os alcaloides vegetais inibem a mitose na fase M, bloqueando a formação do fuso mitótico. Finalmente, os bifosfonatos atuam na regulação da remodelação óssea, inibindo a atividade dos osteoclástos, sendo utilizados principalmente em patologias ósseas associadas ao cancro (Toscano et al., 2009).

Importa salientar que os agentes alquilantes caracterizam-se por uma relativa inespecificidade quanto à fase do ciclo celular em que atuam, ao contrário dos antimetabólitos e dos alcaloides, que exercem a sua atividade de forma mais dirigida a fases específicas do ciclo celular, como a fase S ou a mitose respetivamente (Toscano et al., 2009).

Em geral, os agentes que atuam de forma específica durante determinadas fases do ciclo celular apresentam uma relação dose-resposta que atinge um platô, ou seja, acima de um determinado limiar, o aumento da dose não resulta no aumento da eficácia do tratamento (Caley & Jones, 2012).

Os agentes utilizados na quimioterapia são, habitualmente, administrados em esquemas intermitentes compostos por ciclos terapêuticos regulares, cuja duração e frequência são estabelecidas com base no balanço entre a eficácia antineoplásica e a sua toxicidade induzida pela terapêutica (Caley & Jones, 2012).

A periodicidade dos ciclos é determinada, fundamentalmente, pela regeneração dos tecidos normais, em particular da medula óssea e do epitélio gastrointestinal, devendo

o intervalo entre administrações ser o mais curto possível, sem comprometer a recuperação funcional dos sistemas biológicos afetados (Caley & Jones, 2012).

Cada ciclo de quimioterapia promove a destruição de uma fração constante das células tumorais, o que implica uma redução proporcional e não absoluta do número de células malignas presentes (Caley & Jones, 2012).

Apesar de alguma proliferação celular tumoral entre os ciclos, os tecidos normais apresentam, em regra, uma capacidade de regeneração superior à das células tumorais, o que justifica a utilização de esquemas intermitentes. A administração repetida de ciclos permite, assim, uma redução progressiva da carga tumoral ao longo do tempo, enquanto confere oportunidade de recuperação aos tecidos saudáveis (Caley & Jones, 2012).

A quimioterapia pode ser integrada em diferentes fases do plano terapêutico, nomeadamente nos contextos neoadjuvante, adjuvante, combinado e em situações de doença metastática (Amjad et al., 2023).

A quimioterapia neoadjuvante é administrada previamente ao tratamento loco-regional definitivo, como a cirurgia ou a radioterapia, com o intuito de reduzir a carga tumoral e possibilitar a preservação funcional de estruturas anatómicas. Por outro lado, a quimioterapia adjuvante é introduzida após o tratamento primário com o objetivo de erradicar focos microscópicos de doença residual, potencialmente indetetáveis por métodos imagiológicos ou laboratoriais, contribuindo para a redução do risco de recidiva local ou à distância (Amjad et al., 2023).

3. TERAPIAS ALVO

3.1 Anticorpos Monoclonais (mAbs)

Desde a sua introdução em 1975, os anticorpos monoclonais (mAbs) têm sido amplamente reconhecidos como agentes terapêuticos altamente específicos pela sua capacidade de identificar e de se ligar seletivamente a alvos moleculares com uma elevada afinidade e especificidade (KÖHLER & MILSTEIN, 1975).

Os mAbs representam uma classe altamente específica de imunoglobulinas, produzidas a partir de um único tipo de célula B, com capacidade para reconhecer um único determinante antigénico presente num antígeno. Este determinante, conhecido como epítopo, corresponde a uma porção estrutural específica da molécula antigénica que é reconhecida e ligada de forma seletiva pelo anticorpo (Sadeghalvad & Rezaei, 2021).

A capacidade dos mAbs se ligarem exclusivamente a um epítopo específico distingue-os dos anticorpos policlonais, que são produzidos por diferentes clones de células B e que reconhecem múltiplas regiões (epítomos) de um mesmo antígeno (Sadeghalvad & Rezaei, 2021).

Desde a sua descoberta, os anticorpos monoclonais têm desempenhado um papel crescente em várias áreas da medicina, particularmente na terapêutica de precisão e em métodos de diagnóstico avançados. A sua capacidade de reconhecer alvos moleculares com grande precisão torna-os ideais para a deteção e modulação de processos patológicos em doenças como o cancro, patologias autoimunes e infeções graves, incluindo a malária (Nema & Nitika, 2023).

Do ponto de vista estrutural, a especificidade dos mAbs está localizada nos domínios variáveis das cadeias pesada e leve da molécula, onde se encontram as regiões determinantes da complementaridade (CDRs). Estas regiões são responsáveis pelo reconhecimento do epítopo e pela ligação altamente seletiva ao antígeno-alvo (Sadeghalvad & Rezaei, 2021).

Na área da oncologia, os mAbs têm sido utilizados com sucesso para interferir em vias de sinalização envolvidas na proliferação celular, para bloquear recetores específicos ou mesmo para mediar a destruição de células tumorais por mecanismos imunológicos.

Ao oferecerem uma ação direcionada, reduzem os efeitos secundários associados a terapias convencionais, como a quimioterapia citotóxica (Monoclonal Antibodies and Their Applications, 2023).

Além da sua aplicação em neoplasias, os mAbs têm vindo a ser incorporados em terapias para doenças inflamatórias crónicas e autoimunes, como a artrite reumatoide e a asma, na qual atuam sobre moléculas inflamatórias específicas, modulando a resposta imunitária (Sadeghalvad & Rezaei, 2021).

Recentemente, estes anticorpos têm sido também explorados no contexto das doenças infecciosas, com destaque para a sua aplicação como imunoprofilaxia passiva. Um exemplo notório é o seu uso experimental na prevenção da malária, na qual conferem proteção imediata através da neutralização de agentes patogénicos específicos (Nema & Nitika, 2023).

As patologias oncológicas representam uma das principais áreas clínicas em que os mAbs têm sido aplicados com sucesso. Em 2014, doze anticorpos monoclonais obtiveram aprovação pela Food and Drug Administration (FDA) nos EUA para o tratamento de uma variedade de tumores sólidos e neoplasias hematológicas (Scott et al., 2012).

Os tipos mais comuns de mAbs utilizados no tratamento do cancro são os “naked mAbs” e os anticorpos monoclonais conjugados. Estes últimos consistem em mAbs associados a um medicamento de quimioterapia ou a uma partícula radioativa (Demlova et al., 2016).

O tipo mais frequentemente utilizado de anticorpos monoclonais (mAbs) na terapêutica oncológica são os chamados “naked mAbs” (ou não conjugados) (Demlova et al., 2016).

3.1.1 Anticorpos Monoclonais Não Conjugados

A maioria destes anticorpos atua através da ligação a antígenos expressos na superfície das células tumorais, contudo, alguns exercem a sua ação ao reconhecer antígenos presentes em células não neoplásicas ou proteínas solúveis circulantes,

interferindo assim com processos biológicos que suportam o crescimento ou a sobrevivência tumoral. Os anticorpos monoclonais não conjugados podem atuar segundo três mecanismos principais (Demlova et al., 2016).

O primeiro mecanismo baseia-se no reforço da resposta imunitária do hospedeiro contra as células tumorais. Neste caso, o mAb liga-se à superfície das células cancerígenas, funcionando como um marcador que facilita o reconhecimento e destruição por parte do sistema imunitário (Demlova et al., 2016).

O segundo mecanismo consiste na inibição direta do crescimento e disseminação tumoral. Alguns mAbs atuam através da ligação a antígenos específicos nas células tumorais, bloqueando vias de sinalização envolvidas na proliferação e progressão do tumor (Demlova et al., 2016).

Um exemplo representativo é o trastuzumab, que se liga à proteína HER2, frequentemente sobre-expressa em determinados tipos de cancro da mama. (Demlova et al., 2016; Martín et al., 2024).

O terceiro e mais estudado mecanismo envolve a modulação da resposta imunitária através da atuação sobre os checkpoints imunológicos. Estes mAbs visam inibir moléculas que regulam negativamente a ativação das células T, permitindo uma resposta imune mais eficaz contra as células tumorais (Demlova et al., 2016).

Entre os exemplos mais relevantes encontram-se o ipilimumab (anti-CTLA-4), o nivolumab e o pembrolizumab (ambos anti-PD-1) (Demlova et al., 2016; Weinmann & Pisetsky, 2019).

Sob a perspetiva imunológica, os recetores CTLA-4 (antígeno 4 associado ao linfócito T citotóxico) e PD-1 (programmed death-1) desempenham um papel central como reguladores negativos da ativação dos linfócitos T. O CTLA-4 é expresso precocemente durante o processo de ativação destas células e exerce a sua função inibitória ao competir com o recetor coestimulatório CD28 pela ligação aos ligandos B7-1 (CD80) e B7-2 (CD86), localizados nas APCs (Wang et al., 2023).

A sua ligação preferencial a estes ligandos inibe os sinais de coestimulação, limitando, assim, a ativação completa, proliferação e função efetora das células T (Wang et al., 2023).

Em paralelo, o recetor PD-1 é expresso em linfócitos T previamente ativados e a sua interação com os ligandos PD-L1 ou PD-L2, frequentemente sobre expressos por

células tumorais ou por elementos do microambiente tumoral, desencadeia uma via de sinalização inibitória que conduz à disfunção e ao estado de exaustão das células T (Wang et al., 2023).

Este eixo representa um dos principais mecanismos de escape imunitário utilizados pelas células cancerígenas. A terapêutica com mAbs bloqueadores de CTLA-4 e de PD-L1/PD-1 visa precisamente interromper estas vias inibitórias, restaurando a resposta citotóxica dos linfócitos T e reforçando o sistema imunitário a eliminar células tumorais (Demlova et al., 2016).

3.1.2 Anticorpos Monoclonais Conjugados

Para além destes, existem também os anticorpos monoclonais conjugados, que consistem em anticorpos ligados a agentes citotóxicos, como fármacos antineoplásicos ou isótopos radioativos. Estes conjugados são frequentemente designados como anticorpos "marcados", "etiquetados" ou "carregados" (Demlova et al., 2016).

Um exemplo de um anticorpo monoclonal radiomarcado é o ibritumomab tiuxetan, que se encontra ligado a um isótopo radioativo, permitindo a destruição dirigida das células tumorais através de radiação localizada (Demlova et al., 2016).

No caso dos conjugados anticorpo-fármaco (ADC, antibody-drug conjugates), a molécula de anticorpo é acoplada a um agente citotóxico, direcionando seletivamente o fármaco para as células que expressam o antígeno-alvo. Por exemplo, o brentuximab vedotin tem como alvo o antígeno CD30, estando indicado no tratamento de linfomas CD30-positivos (Demlova et al., 2016).

Em comparação com os fármacos citotóxicos utilizados na quimioterapia convencional, os anticorpos monoclonais (mAbs) tendem a apresentar um perfil de toxicidade mais favorável e menor incidência de efeitos adversos graves (Demlova et al., 2016).

No entanto, tal como acontece com qualquer agente terapêutico, a sua administração pode estar associada à ocorrência de efeitos adversos (EA). Estes podem resultar da modulação, quer por ativação, quer por inibição, da atividade da molécula-

alvo nos tecidos pretendidos, ou ainda de interações não intencionais dos mAbs com moléculas-alvo expressas em tecidos distintos dos visados terapeuticamente (Catapano & Papadopoulos, 2013).

No desenvolvimento de anticorpos monoclonais, as reações de toxicidade off-target representam um desafio relevante à segurança terapêutica. Estas toxicidades ocorrem quando o anticorpo monoclonal interage inadvertidamente com estruturas moleculares diferentes do alvo terapêutico pretendido, ou através de mecanismos imunes não específicos, originando efeitos adversos que não se relacionam diretamente com o mecanismo farmacológico primário (Catapano & Papadopoulos, 2013).

Tal pode acontecer por reatividade cruzada com proteínas com epítomos semelhantes ou pela formação de complexos imunes que desencadeiam respostas inflamatórias (Catapano & Papadopoulos, 2013).

Ao contrário das toxicidades on-target, que resultam da inibição excessiva do próprio alvo biológico, as reações off-target são frequentemente imprevisíveis e podem afetar múltiplos tecidos ou órgãos (Catapano & Papadopoulos, 2013).

Este tipo de toxicidade off-target pode resultar em danos teciduais inesperados e comprometimento funcional de órgãos, limitando a segurança clínica destas terapias. Por exemplo, anticorpos destinados a um determinado recetor podem ligar-se a proteínas estruturalmente semelhantes noutras células, desencadeando reações inflamatórias ou citotóxicas fora do contexto terapêutico (Catapano & Papadopoulos, 2013).

Além disso, a ativação excessiva do sistema imunitário, como a libertação exagerada de citocinas, pode provocar efeitos sistémicos graves, incluindo febre alta, hipotensão e disfunção orgânica múltipla (Catapano & Papadopoulos, 2013).

Estes fenómenos são ilustrados por casos em que tratamentos com anticorpos dirigidos contra antígenos específicos induziram toxicidades hepáticas, cardíacas ou neurológicas inesperadas, o que ressalta a importância de uma avaliação rigorosa dos perfis de segurança durante o desenvolvimento destas terapias (Catapano & Papadopoulos, 2013).

Apesar do seu elevado potencial, a utilização dos anticorpos monoclonais ainda enfrenta obstáculos, particularmente no que respeita ao custo de produção e à complexidade dos processos de fabrico. Estas limitações comprometem o acesso alargado às terapias baseadas em mAbs (Kaur, 2021).

A evolução tecnológica, aliada à biotecnologia de próxima geração, continua a impulsionar a otimização da produção e funcionalidade dos anticorpos monoclonais, prometendo soluções mais eficazes, acessíveis e personalizadas para a medicina moderna (Kaur, 2021).

3.2 Imunoterapia e Modulação da Resposta Imunológica

3.2.1 Inibidores de Checkpoints Imunológicos

A imunoterapia representa um avanço importante no tratamento do cancro, especialmente através dos inibidores de checkpoint imunológicos. Estes medicamentos atuam bloqueando proteínas como CTLA-4, PD-1 e PD-L1, que funcionam normalmente para controlar a ativação das células T e evitar que o sistema imunitário ataque os próprios tecidos do organismo (Weinmann & Pisetsky, 2019).

Nos tumores, estas vias são exploradas para evitar a destruição pelas células T, permitindo a sobrevivência das células cancerígenas. Ao inibir estes checkpoints, a imunoterapia restabelece a capacidade do sistema imunitário para reconhecer e eliminar células tumorais (Weinmann & Pisetsky, 2019).

Os inibidores dos checkpoints imunológicos (ICI) constituem agentes biológicos que introduziram uma abordagem inovadora no tratamento oncológico (Pardoll, 2012; Ribas & Wolchok, 2018; Wei, Duffy & Allison, 2018).

Ao contrário das terapêuticas citotóxicas convencionais, que visam diretamente as células neoplásicas, os ICI atuam restaurando os mecanismos fisiológicos de regulação da resposta imunitária, particularmente da citotoxicidade mediada por linfócitos T, contra células tumorais (Galon et al., 2013).

A inibição farmacológica destes checkpoints permite reativar a função efetora das células T, promovendo uma resposta imunitária robusta e específica contra o tumor. Apesar do impacto positivo dos ICI na sobrevivência dos doentes oncológicos, a sua utilização tem sido associada ao aparecimento de efeitos adversos imunomediados (irAEs, "immune-related adverse events"), que podem comprometer a continuidade do

tratamento e exigir intervenções terapêuticas adicionais (Stucci et al., 2017; Suarez-Almazor et al., 2017; Palmieri & Carlino, 2018).

Estes irAEs podem manifestar-se em diversos órgãos e sistemas, nomeadamente na pele, no trato gastrointestinal, sistema endócrino ou na cavidade oral, entre outros (Weinmann & Pisetsky, 2019).

A ocorrência destes efeitos adversos é compreensível e quase inevitável, uma vez que os mesmos mecanismos de controlo imunitário que limitam a resposta anti tumoral também exercem um papel crucial na prevenção da autoimunidade. Assim, a desregulação induzida pelos ICI pode, inevitavelmente, conduzir à ativação autoimune (June et al., 2017; Bucktrout et al., 2018).

Tendo em conta a frequência e a potencial gravidade dos irAEs, torna-se imperativo o desenvolvimento de estratégias eficazes para a sua prevenção, deteção precoce e tratamento, de modo a maximizar os benefícios terapêuticos dos ICI, minimizando ao mesmo tempo os riscos associados (Weinmann & Pisetsky, 2019).

Atualmente, sete fármacos pertencentes à classe dos inibidores dos ICI encontram-se aprovados pela American Food and Drug Administration (FDA) para aplicação clínica em oncologia, conforme apresentado na Tabela 2 (Weinmann & Pisetsky, 2019).

Estes agentes têm como alvos moleculares o antígeno 4 associado aos linfócitos T citotóxicos (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4, também denominado CD152), o recetor PD-1 (Programmed Cell Death-1) e o seu respetivo ligando, PD-L1 (Programmed Death-Ligand 1) (Cappelli et al., 2018; Weinmann & Pisetsky, 2019).

Tabela 2- Fármacos pertencentes à classe dos inibidores dos ICI aprovados pela American Food and Drug Administration para uso em oncologia até 2019, com indicação das classes a que pertencem, alvos moleculares e mecanismos principais de ação. (Retirado e adaptado de Weinmann & Pisetsky, 2019).

Nome do Fármaco	Classe Farmacológica	Alvo Molecular	Mecanismo de Ação Principal
Ipilimumabe	Anticorpo monoclonal IgG1	CTLA-4	Inibe CTLA-4, promovendo a ativação de linfócitos T
Pembrolizumabe	Anticorpo monoclonal IgG4	PD-1	Bloqueia PD-1, restaurando a função de linfócitos T
Nivolumabe	Anticorpo monoclonal IgG4	PD-1	Inibe a ligação de PD-1 aos seus ligantes, reativando a resposta imune antitumoral
Cemiplimabe	Anticorpo monoclonal IgG4	PD-1	Atua sobre o receptor PD-1, favorecendo a resposta imune contra o tumor
Atezolizumabe	Anticorpo monoclonal IgG1	PD-L1	Bloqueia PD-L1, permitindo a ativação das células T e inibição da evasão imunológica tumoral
Durvalumabe	Anticorpo monoclonal IgG1	PD-L1	Inibe PD-L1, promovendo a atividade citotóxica de linfócitos T contra células tumorais
Avelumabe	Anticorpo monoclonal IgG1	PD-L1	Inibe a interação PD-1/PD-L1, estimulando a resposta imune antitumoral

Diversos ensaios clínicos demonstraram que os irAEs são complicações frequentes associadas à terapêutica com ICI. Estes efeitos adversos caracterizam-se por manifestações autoimunes ou auto-inflamatórias, refletindo uma disfunção nos mecanismos de autotolerância imunológica (Stucci et al., 2017; Suarez-Almazor et al., 2017).

Geralmente, os agentes dirigidos ao CTLA-4 estão associados a uma maior incidência e gravidade de irAEs quando comparados com os inibidores de PD-1 ou PD-L1 (Cappelli et al., 2018).

A terapêutica combinada com múltiplos ICI, designada bloqueio combinado de checkpoints (*combined checkpoint blockade*), tem sido correlacionada com uma

frequência mais elevada de irAEs, bem como a elevações relevantes nas concentrações séricas de proteína C-reativa, a qual constitui um biomarcador de inflamação sistêmica. (Cappelli et al., 2018).

O espectro destas toxicidades poderá aumentar à medida que os ICI são utilizados em diferentes tipos de neoplasias e em populações heterogêneas. Fatores como idade (Bouchlakaet al., 2013), sexo, comorbilidades (incluindo doenças autoimunes preexistentes), tratamentos oncológicos prévios e a composição do microbioma intestinal podem influenciar a suscetibilidade e apresentação clínica dos irAEs (Sivan et al., 2015; Vétizou et al., 2015).

Embora estes eventos adversos sejam frequentemente considerados efeitos "fora do alvo", por se manifestarem independentemente da resposta anti tumoral direta, há evidência emergente que sugere uma correlação positiva entre a ocorrência de irAEs e uma resposta terapêutica mais robusta, o que poderá refletir uma maior ativação imunitária global (Rogado et al., 2019; Weinmann & Pisetsky, 2019).

3.2.2 Mecanismos de Ação dos Inibidores de Checkpoints Imunológicos

Os ICIs intervêm nos mecanismos fundamentais que regulam a ativação e a resposta das células T face aos antígenos (Alegre et al, 2001; Ravetch & Lanier, 2000).

A ativação das células T constitui um processo altamente regulado e multifatorial, que requer a integração de três sinais fundamentais para assegurar uma resposta imunitária eficaz e devidamente controlada, conforme ilustrado na Figura 1.a (Guerriero, 2019).

O primeiro sinal resulta do reconhecimento do antígeno específico pelo recetor das células T (TCR), que interage com o complexo maior de histocompatibilidade (MHC) apresentado pelas células apresentadoras de antígeno (APCs). Este reconhecimento é essencial para a especificidade da resposta imune (Alegre et al, 2001; Guerriero, 2019).

O segundo sinal, denominado coestimulação, é fornecido pela interação entre recetores coestimulatórios presentes na célula T, principalmente o CD28, e os seus ligandos CD80/CD86 na superfície das APCs. Esta sinalização é indispensável para a

ativação das células T, promovendo a sobrevivência, proliferação e diferenciação em células efectoras (Guerriero, 2019).

O terceiro sinal envolve citocinas produzidas no microambiente imunitário que determinam o destino funcional das células T ativadas, orientando a sua diferenciação em subtipos específicos, como células T helper (Th1, Th2, Th17) ou células T citotóxicas, que são cruciais na resposta contra patógenos e células tumorais (Guerriero, 2019).

Os mecanismos de regulação imunitária mediados pelas moléculas CTLA-4 e PD-L1 são fundamentais para a modulação da resposta das células T e na prevenção de respostas autoimunes exacerbadas (Wang et al., 2023).

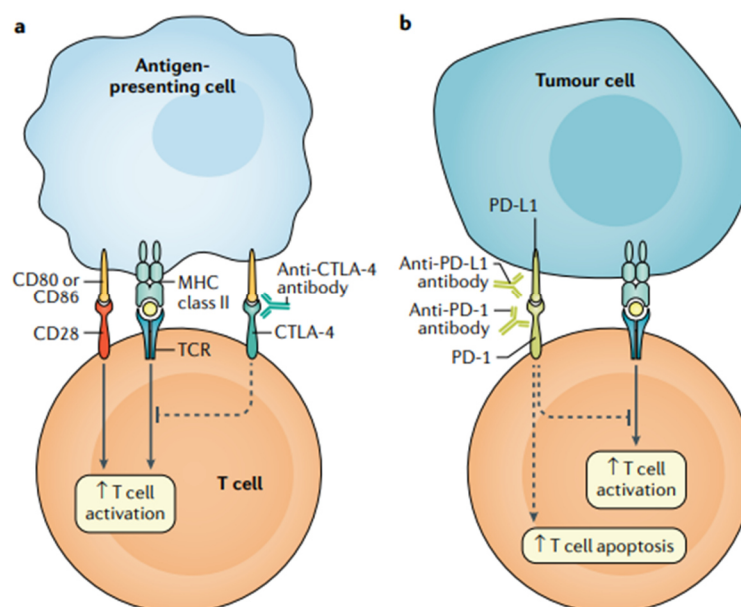


Figura 1. Mecanismos dos Check points imunológicos e ação dos seus inibidores (Retirado e Adaptado de Ramos-Casals et al., 2020).

3.2.2.1 CTLA-4

Após a ativação, as células T passam a expressar o antígeno 4 associado aos linfócitos T citotóxicos (CTLA-4), um recetor de natureza inibitória que integra a

superfamília das imunoglobulinas e apresenta uma homologia estrutural de cerca de 30% com o recetor coestimulatório CD28 (Phan et al., 2003; Weinmann & Pisetsky, 2019).

O CTLA-4 é um recetor expresso nas células T ativadas que desempenha um papel crítico nas fases iniciais da ativação celular, ao competir com o recetor coestimulatório CD28 pela ligação aos ligandos CD80 e CD86, que se encontram nas células apresentadoras de antígeno (APCs) (Phan et al., 2003; Takahashi et al., 2000).

Esta molécula apresenta uma afinidade muito maior por estes ligandos do que o CD28, o que lhe permite bloquear eficazmente a sinalização necessária para a ativação completa das células T (Phan et al., 2003; Takahashi et al., 2000).

Como consequência, a ativação e proliferação destas células ficam reduzidas, acompanhadas por uma diminuição na produção da interleucina-2 (IL-2), uma citocina fundamental para o funcionamento das células T (Phan et al., 2003).

Assim, a ligação do CTLA-4 ao CD80/CD86 exerce um efeito inibitório sobre a resposta imune mediada por células T (Phan et al., 2003; Takahashi et al., 2000).

Para além de atuar nas células T ativadas, o CTLA-4 é também fundamental para a função das células T reguladoras (T-reg), um tipo especial de células CD4⁺CD25⁺ que expressam elevados níveis de CTLA-4 e que têm um papel importante na prevenção de reações autoimunes, ao controlar a resposta imune e limitar processos inflamatórios (Takahashi et al., 2000).

A inibição do CTLA-4 pelos ICIs permite, assim, restaurar e potenciar a resposta imunitária anti tumoral, promovendo a ativação sustentada das células T e a sua capacidade de eliminar células malignas (Weinmann & Pisetsky, 2019).

Apesar dos anticorpos anti-CTLA-4 sejam classificados como ICI, evidências crescentes indicam que estes agentes podem exercer efeitos adicionais, para além da simples modulação da ativação das células T (Simpson et al., 2013).

Em determinados contextos teciduais, nomeadamente no microambiente tumoral, os anticorpos anti-CTLA-4 podem promover a eliminação local de células T reguladoras (T-reg) através de mecanismos mediados pelo domínio Fc do anticorpo, que ativam células efectoras imunitárias como macrófagos e células NK (Simpson et al., 2013; Arce Vargas et al., 2018; Du et al., 2018).

Contudo, a associação entre a eliminação local de T-reg e o desenvolvimento de irAEs permanece pouco esclarecida, sugerindo que este mecanismo pode ser mais

relevante em locais onde já existe inflamação estabelecida, do que como causa direta de toxicidade sistêmica (Weinmann & Pisetsky, 2019).

Por outro lado, o eixo PD-1/PD-L1 regula igualmente a atividade das células T, embora com efeitos fisiopatológicos distintos dos mediados por CTLA-4 (Weinmann & Pisetsky, 2019).

3.2.2.2 PD-1 e PD-L1

O PD-1, membro da superfamília das imunoglobulinas, tem a sua expressão induzida na sequência da ativação de células T e B periféricas. A sua principal função consiste na manutenção da tolerância periférica, prevenindo respostas imunitárias excessivas contra tecidos próprios (Okazaki & Honjo, 2007).

PD-L1 atua numa etapa posterior da resposta imune, regulando a atividade das células T no microambiente periférico e tumoral (Wang et al., 2023).

A interação entre PD-1 e PD-L1 resulta na inibição de vias de sinalização intracelular cruciais para a ativação das células T, como a via PI3K/Akt e MAPK. Esta inibição conduz à redução da produção de citocinas pró-inflamatórias, à diminuição da proliferação celular e à limitação da atividade citotóxica (Boussiotis, 2016).

Este processo contribui para o fenómeno conhecido como exaustão das células T, no qual estas células perdem progressivamente a sua função protetora. Esta é uma estratégia eficaz utilizada pelos tumores para evitar serem destruídos pelo sistema imunitário (Boussiotis, 2016).

O recetor PD-1 (Programmed Death-1) é uma molécula inibitória expressa maioritariamente em células T ativadas, mas também pode ser encontrada em outras células imunitárias, como células B, células NK, monócitos e células dendríticas (Boussiotis, 2016).

Este recetor desempenha um papel essencial na regulação da resposta imunitária, evitando reações autoimunes e danos teciduais excessivos. Quando ligado aos seus ligandos, PD-L1 ou PD-L2, o PD-1 transmite sinais inibitórios que suprimem a ativação

e a função efetora das células T, particularmente no contexto de inflamação crónica ou em ambientes tumorais (Boussiotis, 2016).

O ligando PD-L1 (Programmed Death-Ligand 1) apresenta uma expressão alargada em diferentes tipos celulares, estando presente tanto em células de origem hematopoiética, como linfócitos T e B, células dendríticas e macrófagos, como em células não hematopoiéticas, incluindo epiteliais e endoteliais (Boussiotis, 2016).

A sua expressão pode ser induzida por sinais inflamatórios, nomeadamente pelo interferão-gama (IFN- γ). Importa destacar que o PD-L1 é também frequentemente expresso em células tumorais ou anormalmente transformadas, o que constitui um mecanismo de evasão imunológica crucial (Boussiotis, 2016).

Ao expressar PD-L1, estas células conseguem interagir com o PD-1 nas células T infiltradas no tumor, suprimindo a sua função e evitando a destruição imune. Este fenómeno contribui para a manutenção do crescimento tumoral e a progressão da doença (Boussiotis, 2016).

A via PD-1/PD-L1 representa um ponto de controlo imunológico vital na homeostasia imunitária, mas é também explorada pelas células tumorais como estratégia de sobrevivência. Os inibidores do PD-1 ou do PD-L1, que bloqueiam esta interação, têm demonstrado uma capacidade notável para restaurar a atividade das células T e potenciar a eliminação tumoral, tendo revolucionado o tratamento de vários tipos de cancro, como se encontra representado na figura 1.b (Boussiotis, 2016).

Em contraste, o PD-L2 apresenta uma expressão muito mais restrita, sendo raramente detetado em condições fisiológicas, mas podendo ser induzido por estímulos pró-inflamatórios, como determinadas citocinas (Boussiotis, 2016).

Do ponto de vista molecular, tanto o CTLA-4 como o PD-1 convergem na regulação da via de sinalização intracelular mediada pela proteína quinase Akt (também conhecida como proteína quinase B), uma serina/treonina quinase que desempenha um papel central na regulação do metabolismo celular, sobrevivência (anti-apoptose) e proliferação (Parry et al., 2005).

No entanto, apesar desta convergência, os caminhos upstream e os efeitos funcionais associados à inibição de cada recetor diferem substancialmente (Parry et al., 2005; Weinmann & Pisetsky, 2019).

Nas células T, a interação do recetor coestimulatório CD28 com os seus ligandos desencadeia a ativação da enzima PI3K. Os produtos gerados por esta enzima ligam-se à quinase Akt, promovendo a sua fosforilação e, conseqüentemente, a ativação de vias intracelulares associadas à sobrevivência e proliferação celular (Parry et al., 2005; Weinmann & Pisetsky, 2019).

Em contraste, a sinalização inibitória mediada pelo recetor PD-1 interfere diretamente com a atividade da PI3K, bloqueando a ativação da Akt (Parry et al., 2005; Weinmann & Pisetsky, 2019).

Por outro lado, o CTLA-4 exerce a sua função inibitória de forma indireta, através da ativação da fosfatase PP2A, que antagoniza a sinalização de Akt por outras vias (Weinmann & Pisetsky, 2019).

Os inibidores de CTLA-4 e os inibidores de PD-1 atuam por mecanismos distintos, tanto em termos de vias moleculares envolvidas como do momento e local da resposta imunitária que regulam (Parry et al., 2005; Weinmann & Pisetsky, 2019).

Esta divergência sugere que a combinação terapêutica de ambos os agentes pode proporcionar um efeito sinérgico mais abrangente na modulação da resposta imunitária anti tumoral. No entanto, esta abordagem combinada também pode estar associada a uma maior incidência de irAEs, em comparação com as terapias isoladas (Weinmann & Pisetsky, 2019).

Estas distinções funcionais entre os dois tipos de inibidores refletem-se também na nomenclatura, uma vez que, os anticorpos anti-CTLA-4 foram designados como "potenciadores imunitários", enquanto os anticorpos anti-PD-1/PD-L1 são referidos como "reguladores imunitários". Esta terminologia reforça a ideia de que os ICIs dirigidos ao eixo PD-1/PD-L1 atuam sobretudo normalizando a função das células T no microambiente tumoral, restaurando a sua capacidade de resposta contra o cancro (Sanmamed & Chen, 2018).

De acordo com estas diferenças mecanísticas, observa-se que os inibidores de PD-1 tendem a apresentar maior eficácia clínica e menor toxicidade, quando comparados com os inibidores de CTLA-4, como por exemplo em doentes com melanoma (Larkin et al., 2015).

4. TOXICIDADES ORAIS ASSOCIADAS AOS INIBIDORES DE CHECKPOINTS IMUNOLÓGICOS

4.1 Mucosite e Estomatite

A distinção terminológica entre mucosite e estomatite oral continua a ser pouco clara na literatura científica, sendo frequentemente utilizados como sinónimos. No entanto, estas entidades clínicas apresentam diferenças marcadas ao nível dos mecanismos fisiopatológicos subjacentes, da expressão clínica, da evolução ao longo do tempo e da resposta ao tratamento (Peterson et al., 2015).

A ocorrência de mucosite oral (MO) e de estomatite oral (EO) como efeitos adversos depende de múltiplos fatores, entre os quais se incluem o tipo de tratamento utilizado, a dosagem, o regime terapêutico aplicado e a via de administração (Peterson et al., 2015).

A MO refere-se às lesões inflamatórias da mucosa devido à citotoxicidade terapêutica antineoplásica, como a quimioterapia (QT), a radioterapia (RT) ou quimioradioterapia (QT-RT) (Villa et al., 2015). É uma complicação comum e sintomática que afeta a função, a qualidade de vida e a capacidade de tolerar o tratamento dos pacientes (Elad et al., 2022).

Caracteriza-se, de forma típica, pela presença de lesões extensas, profundas e confluentes, de contornos irregulares, recobertas por uma pseudomembrana fibrinosa contendo restos celulares, sem halo eritematoso periférico. Estas manifestações podem localizar-se tanto na mucosa oral como no trato gastrointestinal. Clinicamente, podem surgir sintomas como edema, atrofia tecidular, dor, disfagia, alterações do paladar, dificuldade na articulação da fala e na deglutição, frequentemente acompanhados por queixas gastrointestinais (Peterson et al., 2015).

A mucosite oral é avaliada através de sistemas padronizados que permitem graduar a sua gravidade. A escala do National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) e a da Organização Mundial da Saúde (OMS) são amplamente utilizadas na prática clínica (National Cancer Institute CTCAE, 2010).

A escala da OMS categoriza a mucosite entre os graus 0 e 4: desde a ausência de lesões, sem mucosite (grau 0), passando por eritema e dor (grau 1), úlceras com

capacidade para ingerir sólidos (grau 2), necessidade de dieta líquida (grau 3), até à impossibilidade de alimentação oral (grau 4). Esta classificação permite uma monitorização rigorosa da toxicidade e orienta a intervenção clínica adequada (National Cancer Institute CTCAE, 2010)

A mucosite e a estomatite afetam uma proporção relevante de doentes em imunoterapia. Uma meta-análise recente estimou uma prevalência de aproximadamente 3% para estas manifestações orais entre os indivíduos tratados com ICIs (Srivastava et al., 2023).

Um estudo retrospectivo envolvendo 364 doentes identificou estomatite, xerostomia e candidíase como os efeitos adversos orais mais frequentes, sem diferenças significativas entre os fármacos nivolumab e pembrolizumab (Cosola et al., 2022).

A mucosite associada a ICIs apresenta-se clinicamente com dor oral intensa e odinofagia. Em 89% dos casos descritos, os doentes referiram dor significativa na cavidade oral (Jacob et al., 2021). O início dos sintomas foi observado cerca de 91 dias após o início do tratamento imunoterapêutico, sendo que a grande maioria dos casos (91%) se enquadrava nos graus 1 a 2 da classificação de gravidade (Jacob et al., 2020).

Cerca de 24% dos doentes necessitaram de terapêutica imunossupressora para controlo sintomático, o que se associou a maior duração das queixas e a maior risco de recorrência (Jacob et al., 2021). A interrupção da imunoterapia devido à mucosite foi correlacionada com um pior desfecho em termos de sobrevivência global, sublinhando a importância de estratégias de prevenção e tratamento eficazes (Jacob et al., 2020).

A fisiopatologia da mucosite é explicada por um modelo em cinco fases distintas: iniciação, geração de sinais, amplificação da resposta inflamatória, ulceração e cicatrização. Na fase inicial, os agentes antineoplásicos provocam lesões diretas ao epitélio e ao tecido subjacente, em parte mediadas por espécies reativas de oxigénio (Toscano et al., 2009).

Seguidamente, ocorre a ativação de vias de sinalização celular que induzem a produção de mediadores inflamatórios, como as interleucinas e o TNF- α (Toscano et al., 2009).

Esta cascata inflamatória amplifica os danos tecidulares, levando à rutura da integridade epitelial. A fase de ulceração é marcada por lesões dolorosas cobertas por

pseudomembranas fibrinosas, frequentemente colonizadas por bactérias, o que potencia o risco de infecção sistêmica. Na fase final, inicia-se o processo de reepitelização, mediado pela proliferação celular e restauração da homeostase imunitária local (Toscano et al., 2009).

A neutropenia, a elevação dos níveis de creatinina sérica e das transaminases, bem como o baixo peso corporal prévio à quimioterapia, têm vindo a ser identificados como fatores importantes na etiologia da MO. Entre estes, a neutropenia é considerada o fator de risco mais relevante. Fatores adicionais, como o tabagismo e o alcoolismo, também se revelam significativos para o desenvolvimento ou agravamento da doença (Cheng et al., 2011; Cheng et al., 2008; Mendonça et al., 2015).

O efeito da idade na incidência de MO permanece pouco esclarecido. Contudo, tem sido proposto que a diminuição da função renal em indivíduos idosos pode contribuir para o seu desenvolvimento, dado que esta condição potencia a toxicidade dos agentes antineoplásicos, modificando o respetivo perfil farmacocinético. (Balducci et al., 2000).

Segundo alguns autores, os indivíduos que apresentam níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias podem apresentar um risco aumentado de desenvolver MO (Villa et al., 2015).

Pacientes com historial de cáries dentárias, doença periodontal ou processos inflamatórios e irritativos da mucosa oral apresentam um risco acrescido de desenvolver MO severa na sequência de QT ou RT. Por este motivo, é aconselhável que estas condições sejam tratadas ou controladas previamente ao início da terapêutica oncológica, de modo a diminuir de forma significativa a incidência e a gravidade da MO (McGuire et al., 2006; Silverman et al., 2007).

A EO, por sua vez, designa qualquer processo inflamatório que afete os tecidos da cavidade oral. Este termo é aplicado para descrever manifestações orais que não estão associadas à utilização de agentes antineoplásicos sistémicos nem à exposição a radiação ionizante, ocorrendo, por exemplo, no contexto de terapias alvo-dirigidas (Peterson et al., 2015).

Os benefícios da terapia dirigida e dos inibidores de checkpoints imunológicos são, contudo, limitados pela ocorrência de toxicidades que podem afetar diversos órgãos e tecidos, incluindo a cavidade oral. Entre os agentes mais frequentemente associados a complicações orais encontram-se os inibidores da tirosina-cinase (TKIs), os inibidores do

recetor do fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR), os inibidores do recetor do fator de crescimento epidérmico (anti-EGFR), os inibidores do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), os inibidores do alvo da rapamicina em mamíferos (mTORis) e, mais recentemente, os inibidores de checkpoints imunológico (ICIs) (Sonis et al., 2004; Villa et al., 2023).

As terapias dirigidas e imunoterapias podem gerar uma estomatite secundária (Villa, A et al. 2023). Os fármacos mais frequentemente associados a este efeito adverso incluem inibidores da mTOR (temsirolimus, everolimus, ridaforolimus, sirolimus); inibidores do fator de crescimento epidérmico (EGFR) (cetuximab, gefitinib, erlotinib); inibidores da angiogénese (bevacizumab, sunitinib, sorafenib) e inibidores da tirosina quinase (lapatinib) (Peterson et al., 2019; Chmieliauskaite et al., 2018; Carrozzo et al., 2019).

Entre estes, podemos destacar os casos de estomatite associada à utilização de inibidores da rapamicina (mTORis). Estes fármacos são utilizados no tratamento de neoplasias avançadas, na prevenção da rejeição de enxertos em transplantes de órgãos e no controlo da doença do enxerto contra o hospedeiro em transplantes de células estaminais (Abouelnasr et al., 2013; Li et al., 2014).

O everolimus, o sirolimus e o temsirolimus são os inibidores da via mTOR atualmente aprovados pela American Food and Drug Administration (FDA) (Chen & Zhou, 2020).

O complexo mTOR é uma quinase serina/treonina fundamental na regulação do crescimento e metabolismo celular. A sua atividade é mediada por dois complexos principais: mTORC1 e mTORC2, que controlam processos como a síntese proteica, o metabolismo energético, a proliferação celular e a sobrevivência celular (Chen & Zhou, 2020).

Os inibidores da mTOR atuam bloqueando a atividade destes complexos, sobretudo do mTORC1, reduzindo a tradução de proteínas necessárias para o crescimento e multiplicação celular (Chen & Zhou, 2020).

Ao interferirem nesta via, estes fármacos promovem a diminuição da proliferação e induzem a apoptose, particularmente em células cancerígenas, onde a sinalização via

mTOR está frequentemente hiperativada devido a mutações ou alterações em vias upstream (Chen & Zhou, 2020).

A disfunção ou ativação excessiva da via mTOR está implicada na patogénese de diversas doenças, incluindo vários tipos de cancro, doenças metabólicas e neurodegenerativas. No contexto oncológico, a hiperativação da mTOR contribui para o crescimento descontrolado das células tumorais, promovendo também a angiogénese e a resistência a terapias convencionais (Chen & Zhou, 2020).

Desta forma, os inibidores da mTOR, incluindo a rapamicina e os seus derivados, são utilizados como terapêuticas anticancerígenas que visam especificamente esta via. A sua ação pode atrasar a progressão tumoral e melhorar a resposta ao tratamento. Contudo, a eficácia destes inibidores pode ser limitada pela ativação compensatória de outras vias de sinalização, o que implica a necessidade de abordagens terapêuticas combinadas para um melhor controlo da doença (Chen & Zhou, 2020).

Em suma, o bloqueio da via mTOR constitui uma estratégia terapêutica promissora para doenças associadas à desregulação celular, destacando-se sobretudo no tratamento de alguns tipos de cancro, embora ainda exista a necessidade de otimizar estas terapias para superar mecanismos de resistência (Chen & Zhou, 2020).

A estomatite associada à utilização de inibidores do mTOR (mIAS) afeta entre 25% e 55% dos doentes tratados com estes fármacos (Lo Muzio et al., 2018; de Oliveira et al., 2011).

O tratamento é geralmente realizado com corticoterapia tópica. No entanto, em casos graves, pode ser necessária tratamento sistémico com corticosteroides ou a suspensão do inibidor de mTOR. A mIAS representa um evento adverso oral limitante da dose (Villa et al. 2023).

A patogénese da estomatite induzida por inibidores de mTOR (mIAS) permanece pouco esclarecida, embora pareça envolver vias semelhantes às da estomatite aftosa recorrente (RAS), uma doença oral idiopática de natureza imunomediada (Peterson et al., 2015).

Entre os diferentes inibidores da via mTOR, o ridaforolimus é o fármaco associado à maior frequência de casos de estomatite, sendo esta incidência inferior com o temsirolimus e o everolimus (Peterson et al., 2019; Lo Muzio et al., 2018).

4.1.1 Tratamento

Além das recomendações básicas de higiene oral, o uso de corticoterapia de alta potência (tópicos ou sistêmicos) é recomendado como terapia de primeira linha (Villa et al., 2023).

De acordo com o “Mucositis Study Group da Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO)” nas últimas diretrizes publicadas é sugerida para o tratamento da mucosite uma abordagem clínica com utilização de:

- Fármacos anti-inflamatórios, (Ariyawardana et al., 2019);
- Crioterapia (Correa et al., 2020);
- Cuidados básicos orais (Hong et al., 2019);
- Fatores de crescimento e citocinas (Logan et al., 2020);
- Antimicrobianos (Saunders et al., 2020);
- Anestésicos (Saunders et al., 2020);
- Fotobiomodulação (Zadik et al., 2019);
- Agentes naturais (Yarom et al., 2020);
- Agentes de revestimento da mucosa (Bowen et al., 2019).

4.1.1.1 Fármacos Anti-inflamatórios

Os agentes anti-inflamatórios têm demonstrado um papel relevante no controlo da dor e na redução da inflamação local da mucosa oral (Ariyawardana et al., 2019).

Entre os fármacos com maior evidência encontra-se a benzidamina, um anti-inflamatório não esteroide de uso tópico. A sua eficácia foi particularmente observada em doentes submetidos a RT na região da cabeça e pescoço, onde a utilização profilática de bochechos com benzidamina contribuiu para uma menor incidência e severidade da mucosite. O seu mecanismo de ação envolve a modulação da produção de citocinas inflamatórias e a redução do stress oxidativo local, o que se traduz numa ação analgésica e anti-inflamatória significativa (Ariyawardana et al., 2019).

Adicionalmente, a utilização de corticosteroides tópicos, como a dexametasona, tem sido investigada, especialmente na estomatite associada ao uso de inibidores de mTOR. Neste contexto, os corticosteroides demonstraram eficácia na diminuição da inflamação da mucosa oral, contribuindo para uma melhor tolerância ao tratamento oncológico (Ariyawardana et al., 2019).

4.1.1.2 Crioterapia

A crioterapia oral representa uma estratégia eficaz na prevenção da mucosite e estomatite induzidas por alguns agentes, especialmente em esquemas que envolvem fármacos com curta meia-vida plasmática, como o 5-fluorouracilo (5-FU). Este método consiste na colocação de gelo na cavidade oral, habitualmente sob a forma de cubos de gelo ou gelo triturado, durante a administração intravenosa da quimioterapia (Correa et al., 2020).

O principal mecanismo de ação da crioterapia caracteriza-se pela vasoconstrição local, que reduz significativamente o fluxo sanguíneo na mucosa oral. Esta redução da perfusão limita a quantidade de agente citotóxico que atinge os tecidos orais durante o período de exposição, diminuindo assim o risco de dano celular, inflamação e subsequente desenvolvimento de ulcerações (Correa et al., 2020).

De acordo com as diretrizes clínicas elaboradas pelo grupo MASCC/ISOO, a crioterapia oral é uma intervenção recomendada com um elevado grau de evidência para a prevenção da mucosite oral em doentes submetidos a quimioterapia com 5-FU. A técnica apresenta-se como uma opção não invasiva, de baixo custo, com poucos efeitos adversos e geralmente bem tolerada pela maioria dos doentes (Correa et al., 2020).

Contudo, a crioterapia pode ser contraindicada em determinados contextos clínicos, nomeadamente em doentes com hipersensibilidade ao frio, alterações cognitivas ou dificuldades de colaboração, devendo, nesses casos, ser considerada uma abordagem alternativa (Correa et al., 2020).

4.1.1.3 Cuidados Básicos Orais

A adoção de cuidados básicos de higiene oral é essencial para prevenir e controlar esta condição. As recomendações das diretrizes da MASCC/ISOO incluem a escovagem suave com a utilização de escovas com cerdas macias ou ultra-macias, trocadas regularmente, para evitar lesões na mucosa oral; o uso de fio dentário, quando possível, deve ser realizado diariamente para remover resíduos alimentares e reduzir a acumulação bacteriana; colutórios, como a utilização de soluções salinas ou de bicarbonato de sódio ajuda a diminuir a carga microbiana e a manter o equilíbrio do pH da boca; a hidratação oral fundamental para manter a mucosa bem hidratada, recorrendo a saliva artificial ou géis hidratantes, sobretudo em casos de boca seca (Hong et al., 2019).

É recomendado também uma avaliação regular por profissionais de saúde, como Médicos Dentistas para a realização de consultas periódicas, de modo a monitorizar a saúde da mucosa e ajustar os cuidados conforme a evolução clínica do doente (Hong et al., 2019).

A evidência científica indica que a aplicação de protocolos que integrem estas práticas pode diminuir a incidência e a severidade da MO em doentes oncológicos. Contudo, a resposta a estas intervenções pode variar dependendo do perfil clínico de cada paciente (Hong et al., 2019).

4.1.1.4 Fatores de Crescimento e Citocinas

Os fatores de crescimento e as citocinas têm sido explorados como opções terapêuticas para a mucosite e estomatite associadas a tratamentos oncológicos, devido à sua capacidade de estimular a reparação dos tecidos e modular a resposta inflamatória (Logan et al., 2020).

O fator de crescimento dos queratinócitos (KGF-1) é o único com evidência clínica robusta que suporta a sua utilização para prevenir a mucosite oral em doentes submetidos a transplante autólogo de células estaminais hematopoiéticas, especialmente

quando combinada com quimioterapia agressiva e radioterapia corporal total (Logan et al., 2020).

Outros fatores de crescimento, como o fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF), o fator de crescimento epidérmico (EGF) e a eritropoetina, não possuem evidência suficiente para recomendação clínica (Logan et al., 2020).

Relativamente às citocinas, o seu papel na terapêutica da mucosite e estomatite ainda carece de dados conclusivos que sustentem o seu uso sistemático (Logan et al., 2020).

Portanto, o KGF-1 destaca-se atualmente como a única intervenção baseada em fatores de crescimento com benefício comprovado para prevenção da mucosite em contextos específicos, sendo necessário continuar a investigação para avaliar o potencial das outras substâncias (Logan et al., 2020).

4.1.1.5 Antimicrobianos

Os Antimicrobianos têm sido estudados como uma abordagem para prevenir e tratar esta condição, procurando controlar a carga microbiana e diminuir o risco de infecções secundárias (Saunders et al., 2020).

O uso de antimicrobianos no contexto da mucosite e estomatite associadas a terapêuticas oncológicas deve ser cuidadosamente ponderado, avaliando benefícios e riscos. As estratégias terapêuticas devem ser adaptadas individualmente a cada paciente, fundamentadas em evidência científica sólida e nas características clínicas apresentadas (Saunders et al., 2020).

A clorexidina, em concentrações entre 0,12% e 0,2%, apresenta-se como uma opção eficaz na prevenção da mucosite oral em doentes oncológicos, embora seja necessário monitorizar possíveis efeitos secundários, nomeadamente alterações do paladar e irritação da mucosa oral (Saunders et al., 2020).

Por outro lado, os antibióticos tópicos, como a tetraciclina, podem contribuir para a prevenção de infecções em lesões de mucosite, mas a sua utilização é limitada pela potencial resistência bacteriana e pela frequência de aplicação exigida (Saunders et al., 2020).

A administração de antibióticos sistêmicos não é recomendada para prevenção da mucosite oral, sendo reservada apenas para situações de infecção bacteriana confirmada, dado o risco associado ao desenvolvimento de resistência antimicrobiana (Saunders et al., 2020).

Quanto aos antifúngicos, estes devem ser utilizados apenas quando se verifique candidíase oral associada, não havendo suporte suficiente para a sua utilização profilática na prevenção da mucosite (Saunders et al., 2020).

4.1.1.6 Anestésicos Locais

A aplicação tópica de anestésicos locais, como a lidocaína, pode proporcionar alívio imediato da dor, facilitando a ingestão alimentar e a higiene oral. Estes agentes atuam bloqueando temporariamente a transmissão dos impulsos nervosos na mucosa oral, reduzindo a sensação dolorosa. Contudo, o seu efeito é geralmente de curta duração, exigindo aplicações frequentes (Saunders et al., 2020).

4.1.1.7 Fotobiomodulação

A fotobiomodulação (PBM), que utiliza lasers de baixa potência ou LEDs, tem vindo a ser reconhecida como uma intervenção eficaz para a prevenção da MO em doentes oncológicos (Zadik et al., 2019).

Este método atua ao nível celular, promovendo a regeneração dos tecidos e diminuindo a resposta inflamatória, o que contribui para a redução da gravidade e da duração das lesões orais associadas à terapêutica oncológica (Zadik et al., 2019).

Estudos científicos indicam que a PBM é especialmente benéfica na prevenção da MO em pacientes submetidos a transplante de células estaminais hematopoiéticas, bem como em tratamentos de RT na região da cabeça e pescoço, isoladamente ou em combinação com QT. A sua aplicação contribui para a diminuição das lesões de graus mais elevados, melhorando a qualidade de vida destes doentes (Zadik et al., 2019).

No entanto, embora a eficácia da PBM na prevenção seja clara, a sua utilização para tratamento de mucosite já estabelecida carece de evidências robustas e consensuais. A heterogeneidade dos protocolos utilizados e a escassez de dados consistentes limitam a definição de recomendações terapêuticas específicas para esta fase (Zadik et al., 2019).

4.1.1.8 Agentes Naturais

Os agentes naturais têm sido estudados como complemento no seu tratamento. O mel apresenta propriedades anti-inflamatórias, antimicrobianas e cicatrizantes, podendo ajudar a reduzir a severidade da mucosite, especialmente em doentes submetidos a radioterapia (Yarom et al., 2020).

Plantas medicinais como a camomila, a Aloe vera e a própolis também demonstram efeitos benéficos pela sua ação anti-inflamatória e na promoção da regeneração da mucosa oral (Yarom et al., 2020).

Estimulantes salivares e probióticos são outras opções avaliadas, embora a evidência ainda seja insuficiente para recomendação sistemática. Assim, apesar do potencial terapêutico destes agentes, a sua utilização deve ser sustentada por dados científicos sólidos e adaptada às necessidades individuais dos pacientes (Yarom et al., 2020).

4.1.1.9 Agentes de Revestimento da Mucosa

Entre as abordagens terapêuticas disponíveis, os agentes de revestimento da mucosa desempenham um papel significativo. Estes produtos atuam criando uma camada protetora sobre as áreas lesadas da mucosa, isolando-as de agressões mecânicas, químicas ou infecciosas, e ajudando a mitigar a dor e a inflamação. Esta barreira física favorece a cicatrização e a regeneração tecidual, permitindo maior conforto ao doente durante o tratamento oncológico (Bowen et al., 2019).

No entanto, a eficácia dos diferentes agentes de revestimento varia conforme o seu mecanismo de ação e a composição. O sucralfato, por exemplo, é um composto que

adere às proteínas expostas nas áreas ulceradas da mucosa, formando uma película protetora (Bowen et al., 2019).

Evidências recentes indicam que o sucralfato apresenta eficácia limitada na prevenção ou tratamento da mucosite induzida por tratamentos oncológicos, pelo que o seu uso deve ser avaliado com cautela (Bowen et al., 2019).

Outros produtos, como o Gelclair, que combina polivinilpirrolidona e ácido hialurónico, oferecem uma proteção mais eficaz ao formar uma película mucoadesiva sobre as lesões. Esta barreira ajuda a reduzir a dor e a proteger a mucosa contra irritantes externos, facilitando a cicatrização (Bowen et al., 2019).

De forma semelhante, o MuGard, um protetor oral que gera um hidrogel protetor, tem demonstrado eficácia na redução da severidade da mucosite, melhorando o bem-estar dos pacientes durante os tratamentos (Bowen et al., 2019).

As diretrizes clínicas para o manejo da mucosite, como as elaboradas pela MASCC/ISOO, recomendam a utilização destes agentes de revestimento de forma individualizada, tendo em consideração a gravidade da mucosite e as características específicas de cada paciente (Bowen et al., 2019).

4.2 Xerostomia e Disfunção Salivar

4.2.1 IrAEs das Glândulas Salivares

A xerostomia, definida como a sensação subjetiva de boca seca, é uma condição frequentemente observada em doentes submetidos a tratamentos oncológicos, particularmente aqueles que envolvem RT da cabeça e pescoço ou terapêutica sistêmica com potenciais efeitos sobre as glândulas salivares (Devi & Singh, 2014).

Esta disfunção salivar pode comprometer significativamente a qualidade de vida dos doentes e está associada a um conjunto característico de manifestações clínicas (Devi & Singh, 2014).

A disfunção secretória das glândulas salivares associada a xerostomia, seja pela alteração da composição da saliva ou pela redução da sua produção, pode surgir devido a diversos fatores (Devi & Singh, 2014).

Nesta situação incluem-se, por exemplo, exposição a radioterapia e radioisótopos, medicamentos como antidepressivos, anti-histamínicos, anticolinérgicos, doenças sistêmicas já subjacentes como a síndrome de Sjögren, diabetes mellitus, desidratação e quimioterapia/imunoterapia citotóxica sistêmica (Hosseini et al., 2024).

Entre os sintomas mais frequentemente relatados incluem-se a presença de saliva espessa e viscosa, a sua diminuição da capacidade tampão, tornando mais provável o aparecimento da carie dentária e infecções orais (Hosseini et al., 2024).

As alterações sensoriais e funcionais também são comuns, abrangendo disgeusia (alteração do paladar), disfagia (dificuldade na deglutição) e dificuldades na articulação da fala. Muitos doentes relatam ainda uma sensação contínua de dor ou ardor na mucosa oral, o que pode refletir um comprometimento da integridade epitelial e uma resposta inflamatória local exacerbada (Devi & Singh, 2014).

Do ponto de vista morfológico, observam-se frequentemente alterações na superfície da língua, podendo incluir fissuras, atrofia das papilas e descoloração (Devi & Singh, 2014).

Além disso, são frequentes lesões nos tecidos moles periorais, como cortes, fissuras ou rachaduras nos lábios e nos ângulos da boca (queilite angular), frequentemente agravadas pela secura persistente e pela fricção mecânica (Devi & Singh, 2014).

A utilização de próteses dentárias pode tornar-se problemática nestes doentes, devido à falta de saliva, essencial para a lubrificação, retenção e conforto no uso de dispositivos removíveis. Nestes casos, o uso inadequado ou mal adaptado de próteses deve ser evitado, uma vez que pode exacerbar lesões orais, comprometer a função mastigatória e aumentar o risco de infecções oportunistas, como candidíase oral (Devi & Singh, 2014).

Os irAEs que envolvem as glândulas salivares manifestam-se numa variedade de formas clínicas e graus de severidade (Klein et al., 2022). Estas manifestações são frequentemente designadas como síndrome sicca ou síndrome de Sjögren (SS), dado o paralelismo entre os sintomas, apresentações clínicas e estratégias terapêuticas observadas nestas entidades (Ramos-Casals et al., 2019; Harris et al., 2022).

A prevalência da xerostomia em indivíduos submetidos à terapêutica com inibidores de checkpoints imunológicos (ICIs) permanece variável na literatura e ainda é objeto de investigação ativa (Klein et al., 2022). Alguns estudos reportam uma frequência relativamente baixa de casos, variando entre 0,4% e 7%, sugerindo que a xerostomia constitui um evento adverso pouco comum neste contexto (Xu et al., 2021; Ramos-Casals et al., 2019).

No entanto, é importante considerar que estes dados podem estar subestimados, uma vez que a secura oral pode ser atribuída a outras causas concomitantes, como a polimedicação, a desidratação ou condições sistêmicas não relacionadas diretamente à imunoterapia. Por outro lado, investigações mais recentes têm relatado taxas substancialmente mais elevadas, com prevalências estimadas entre 53% e 58% em determinados grupos de doentes tratados com ICIs (Hosseini et al., 2024).

Esta disparidade nos resultados pode refletir diferenças metodológicas, na definição diagnóstica de xerostomia, no tipo de ICI utilizado, na duração do seguimento clínico e na caracterização dos participantes. A real incidência da xerostomia induzida por ICIs continua a ser uma questão em aberto (Hosseini et al., 2024).

Os doentes com irAE salivar verdadeiro apresentam, geralmente, um início súbito de xerostomia acentuada e hipossalivação, podendo ou não estar acompanhados de xeroftalmia (Ramos-Casals et al., 2019; Harris et al., 2022). A avaliação diagnóstica pode incluir a medição do fluxo salivar total não estimulado, a realização de biópsia de glândula salivar menor (nomeadamente da mucosa labial) e exames serológicos (anticorpos ANA, FR, anti-Ro, anti-La) (Ramos-Casals et al., 2019; Harris et al., 2022).

No entanto, a decisão de aplicar estas metodologias deve basear-se em critérios clínicos (Hosseini et al., 2024). Por exemplo, a hipossalivação pode ser identificada clinicamente por sinais como mucosa oral visivelmente seca, ausência de depósito salivar no soalho da boca, incapacidade de expressão salivar dos ductos parotídeos ou submandibulares, aderência do espelho ou da luva à mucosa, ou alterações nas propriedades da saliva (viscosidade aumentada, espessura filamentosa ou textura pegajosa). A positividade serológica é observada apenas numa minoria de casos (Ramos-Casals et al., 2019; Harris et al., 2022).

Evidências provenientes de estudos recentes têm aprofundado a compreensão dos mecanismos patológicos subjacentes à síndrome sicca associada ao uso dos ICIs (Villa & Kuten-Shorrer, 2023). A análise histopatológica de biópsias de glândulas salivares labiais obtidas de doentes submetidos a esta forma de imunoterapia revela um padrão inflamatório característico, distinto daquele observado na síndrome de Sjögren clássica (Villa & Kuten-Shorrer, 2023).

Mais especificamente, estas biópsias demonstram uma sialadenite acentuada (inflamação de uma ou mais glândulas salivares), marcada por infiltração linfocítica predominantemente composta por células CD3+, associada a dano acinar substancial. Notavelmente, verifica-se uma escassa ou quase completa ausência de células CD20+ nos infiltrados, contrastando com o padrão típico da síndrome de Sjögren, em que há envolvimento significativo da linhagem B (Villa & Kuten-Shorrer, 2023).

Os ICIs aumentam ainda os níveis de citocinas inflamatórias, como o IFN- γ e interleucina-6 (IL-6), que potenciam a Inflamação glandular, alterações na permeabilidade vascular e edema (Zhang et al., 2022).

A nível serológico, observa-se que apenas uma minoria dos indivíduos com sicca induzida por ICI apresenta positividade para autoanticorpos anti-SSA (Ro) ou anti-SSB (La), os quais são frequentemente utilizados como marcadores imunológicos da síndrome de Sjögren (Villa & Kuten-Shorrer, 2023).

Estes achados reforçam a hipótese de que a sicca induzida por ICIs constitui uma entidade autoimune distinta, com um perfil imunológico e histopatológico próprio, cuja patogénese parece ser predominantemente mediada por linfócitos T, em detrimento de uma resposta B adaptativa clássica (Villa & Kuten-Shorrer, 2023).

O reconhecimento destas diferenças é fundamental para o diagnóstico diferencial, bem como para o delineamento de estratégias terapêuticas mais específicas e adequadas ao contexto imunológico envolvido (Villa & Kuten-Shorrer, 2023).

À semelhança do que foi proposto para os irAEs da mucosa oral, foi sugerido um sistema de classificação e um conjunto de diretrizes para a gestão dos irAEs salivares, com base nos critérios do Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), nas recomendações da EULAR (Aliança Europeia de Associações de Reumatologia) para o tratamento da SS e nas orientações publicadas (Warner et al., 2019, Klein et al., 2022).

Para uma abordagem clínica eficaz, a xerostomia deve ser avaliada de forma sistemática. A classificação proposta pelo Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE v5.0) permite distinguir diferentes graus de gravidade com base nos sintomas e no fluxo salivar não estimulado, grau 1 (leve) presença de xerostomia sem hipossalivação clinicamente mensurável, sem repercussões nutricionais. O fluxo salivar em repouso é $\geq 0,2$ ml/min. Grau 2 (moderado) com sintomas de boca seca com impacto na dieta (ex.: necessidade de alimentos moles ou aumento da ingestão de líquidos), com fluxo salivar entre 0,1 e 0,2 ml/min (CTCAE, 2017; Klein et al., 2022).

Já o grau 3 (grave) há hipossalivação severa ($< 0,1$ ml/min), interferência na ingestão oral normal, necessidade de suporte nutricional e presença de sintomas sistêmicos compatíveis com a síndrome de Sjögren no grau 4 há risco de vida e no grau 5 o desfecho é fatal (CTCAE, 2017).

Klein et al. (2022) adaptaram esta classificação para avaliar especificamente casos de disfunção salivar induzida por ICIs, sublinhando que estes agentes podem desencadear respostas autoimunes que afetam as glândulas salivares, mimetizando quadros de síndrome de Sjögren. A avaliação do fluxo salivar não estimulado é essencial para uma detecção precoce e objetiva da disfunção glandular (Klein et al., 2022).

As consequências clínicas da xerostomia vão além da simples sensação de secura. A hipossalivação compromete a função de proteção da saliva, aumentando a predisposição para cárie dentária agressiva, candidíase oral, disfagia, disgeusia, mucosite, halitose e dificuldades na articulação da fala. Em casos severos, pode haver necessidade de suspender temporariamente o tratamento oncológico (Klein et al., 2022).

A utilização da escala CTCAE permite adaptar a intervenção ao grau de gravidade. Em casos ligeiros, medidas como hidratação frequente e substitutos salivares podem ser eficazes. Para situações mais graves, estão indicados sialagogos farmacológicos (pilocarpina, cevimelina), terapias de estimulação elétrica ou abordagem multidisciplinar com suporte nutricional (Klein et al., 2022).

Perante um doente exposto a ICIs com queixas de boca seca, torna-se crucial excluir causas alternativas comuns de xerostomia ou hipossalivação, como desidratação, polimedicação ou ansiedade (Klein et al., 2022). Deve ser promovida hidratação adequada e desaconselhado o consumo de cafeína e tabaco. Na presença de

hipossalivação clinicamente significativa, é indicada a suplementação tópica com flúor para prevenção da cárie dentária (Xin et al., 2017).

Caso se verifique um impacto nutricional ou manifestações sistêmicas da SS, tal situação deve ser comunicada ao oncologista responsável, que poderá decidir pela continuação ou suspensão do ICI, bem como ponderar o envolvimento de um especialista em reumatologia. As opções terapêuticas sistêmicas nos casos de grau 2 ou 3 podem incluir corticoterapia, hidroxicloroquina ou outros fármacos anti-reumáticos (Johnson et al., 2022; Harris et al., 2022).

Warner et al. (2021) conduziram um estudo com o objetivo de caracterizar as manifestações clínico-patológicas da síndrome sicca associada ao uso de ICIs, terapêuticas amplamente utilizadas na gestão de neoplasias avançadas. Os autores descreveram uma síndrome que representa uma condição autoimune distinta da síndrome de Sjögren clássica (Warner et al., 2019). Clinicamente, a síndrome sicca induzida por ICIs manifesta-se com instalação abrupta de xerostomia, dentro dos primeiros 90 dias após o início da imunoterapia (Warner et al., 2019).

Em muitos casos, a gravidade da secura oral compromete significativamente a alimentação e o sono, representando um evento adverso imunomediado (irAE) de relevância clínica (Warner et al., 2019).

Do ponto de vista histopatológico, as biópsias de glândulas salivares evidenciaram um padrão de sialadenite com infiltrado inflamatório linfocítico difuso, predominantemente constituído por células T, associado à destruição acinar significativa. Esse padrão inflamatório é morfológicamente distinto da infiltração focal periductal clássica da síndrome de Sjögren, sugerindo um mecanismo patogénico autónomo relacionado à modulação imune promovida pelos ICIs (Warner et al., 2019).

Em termos terapêuticos, a terapia deve ser individualizada conforme a severidade do quadro. Em casos moderados a graves, pode ser necessária a suspensão temporária ou definitiva da imunoterapia, associada à introdução de corticosteroides sistémicos (Warner et al., 2019).

Contudo, os autores alertam que, mesmo após intervenção apropriada, a hipofunção salivar pode persistir de forma prolongada ou irreversível, evidenciando a necessidade de vigilância precoce e abordagem terapêutica oportuna (Warner et al., 2019).

A caracterização precoce da síndrome sicca induzida por ICIs é essencial para o direcionamento diagnóstico adequado, prevenção de sequelas glandulares permanentes e melhoria da qualidade de vida dos pacientes submetidos à imunoterapia oncológica (Warner et al., 2019).

A xerostomia induzida por imunoterapia, pode ser abordada farmacologicamente através da administração de agentes agonistas muscarínicos, como a pilocarpina e a cevimelina (Hosseini et al., 2024). Estes fármacos atuam estimulando a secreção residual das glândulas salivares mediante a ativação dos receptores muscarínicos de acetilcolina, localizados na superfície das glândulas salivares (Pronin et al., 2017).

A pilocarpina, é um agonista muscarínico não seletivo, estimula amplamente os receptores muscarínicos, enquanto a cevimelina atua de forma mais específica sobre os receptores muscarínicos subtipos M1 e M3, o que pode resultar em menor incidência de efeitos adversos sistêmicos (Hosseini et al., 2024; Pronin et al., 2017).

Ambos os fármacos demonstraram eficácia no aumento do fluxo salivar e alívio sintomático, embora as diferenças entre eles, observadas em subgrupos específicos de doentes, não sejam estatisticamente significativas. A dosagem padrão inclui 5 mg de pilocarpina ou 30 mg de cevimelina, administrados três vezes ao dia (Hosseini et al., 2024).

Formas tópicas de pilocarpina, como soluções para bochecho, têm sido exploradas, mas com eficácia inferior à via sistêmica, embora os resultados sejam inconclusivos (Hosseini et al., 2024).

Os efeitos adversos mais comuns associados à utilização destes agentes incluem sudorese, rubor e sintomas gastrointestinais, sendo ambos os medicamentos geralmente bem tolerados. A variabilidade dos dados disponíveis reforça a necessidade de ensaios clínicos controlados que estabeleçam protocolos terapêuticos otimizados e individualizados (Hosseini et al., 2024).

Nos casos em que existe disfunção glandular significativa ou contraindicação ao uso de sialogogos, a terapêutica paliativa com substitutos salivares (hidratantes orais) pode constituir uma alternativa eficaz para alívio sintomático (Hosseini et al., 2024). Esses substitutos imitam a composição e a função da saliva que demonstram um potencial positivo no tratamento da xerostomia. A sua composição habitualmente inclui glicerina,

mucina ou carboximetilcelulose e podem ser apresentados na forma de pastilhas, géis ou sprays (Kapourani et al., 2022; Hu et al., 2021)

Os corticosteroides têm também sido utilizados no tratamento da xerostomia associada à síndrome de Sjögren, o que sugere a sua potencial utilidade em casos de xerostomia secundária a terapias oncológicas, especialmente quando há evidência de inflamação glandular (Hosseini et al., 2024).

O seu mecanismo de ação baseia-se na inibição da resposta inflamatória, através da supressão da produção de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1, IL-6 e TNF- α , e da indução da expressão de lipocortina, que bloqueia a atividade da fosfolipase A2, reduzindo a síntese de prostaglandinas e leucotrienos. Esta ação anti-inflamatória pode contribuir para a preservação da função salivar residual em contextos de inflamação autoimune ou imunomediada (Malcher-Lopes et al., 2008).

A hipossalivação persistente resulta numa alteração significativa da homeostasia oral, favorecendo o desenvolvimento de complicações de natureza infecciosa e degenerativa. Entre estas, destacam-se a cárie dentária de rápida progressão, a candidíase oral recorrente e a doença periodontal (Villa & Kuten-Shorrer, 2023).

Neste enquadramento, é fortemente recomendada uma vigilância odontológica estruturada, que inclua avaliações clínicas regulares, profilaxia dentária periódica e implementação de medidas preventivas como a aplicação tópica de fluoretos sob a forma de gel, verniz ou pastas dentífricas de elevada concentração de flúor (Villa & Kuten-Shorrer, 2023).

A prevalência da xerostomia induzida por quimioterapia varia amplamente entre os estudos, com taxas de hipossalivação relatadas entre 32% e 93% (Stolze et al., 2022; Hitomiet al., 2019).

Esta variabilidade decorre de diferenças nos regimes terapêuticos utilizados, na heterogeneidade das populações estudadas e na ausência de critérios diagnósticos uniformizados para xerostomia e hipossalivação (Hosseini et al., 2024).

Ao contrário da imunoterapia, particularmente dos inibidores de checkpoints imunológicos (ICIs), cuja toxicidade glandular é predominantemente mediada por mecanismos autoimunes e inflamatórios do tipo Sjögren-like, a quimioterapia atua primariamente por mecanismos diretos de citotoxicidade celular e neurotoxicidade, com impacto variável na fisiologia salivar (Hosseini et al., 2024).

Diversos agentes antineoplásicos como a cisplatina, o 5-fluorouracilo (5-FU), o metotrexato e os taxanos têm sido implicados na disfunção salivar, por afetarem diretamente as células epiteliais acinares e ductais das glândulas salivares (Al Mousa et al., 2017; Abdelzaher et al., 2022).

A lesão tecidular ocorre através da indução de stress oxidativo, com uma produção aumentada de espécies reativas de oxigénio (ROS), ativação de vias pró-inflamatórias, e alterações na integridade das membranas celulares e na permeabilidade vascular. Estes processos comprometem tanto a capacidade secretora como a homeostase glandular (Russi et al., 2014).

Adicionalmente, certos agentes, como os taxanos, podem afetar a função salivar por mecanismos neurotóxicos, interferindo na inervação autonómica responsável pela estimulação parassimpática da secreção salivar (Hosseini et al., 2024).

A mucosite oral, uma complicação frequente da quimioterapia, como já referido, contribui ainda para a intensificação da sintomatologia subjetiva de secura oral, devido à dor, inflamação e ulceração das mucosas orais (Radvansky et al., 2013).

Outro fator relevante é a alteração do microbioma oral induzida pela quimioterapia (Hosseini et al., 2024). A disbiose oral, caracterizada por redução da diversidade microbiana e proliferação de espécies patogénicas, pode amplificar os processos inflamatórios locais e afetar indiretamente a função das glândulas salivares (Klymiuk et al., 2022).

Comparativamente, enquanto a xerostomia associada à imunoterapia frequentemente apresenta início abrupto, infiltração linfocítica T e lesão acinar compatível com um fenótipo autoimune, a xerostomia induzida por quimioterapia é, em geral, multifatorial, com lesão celular direta, alterações neurogénicas e efeitos inflamatórios secundários (Hosseini et al., 2024).

Esta distinção tem implicações clínicas relevantes, tanto no diagnóstico diferencial como na definição de estratégias terapêuticas direcionadas (Hosseini et al., 2024).

4.3 Disgeusia

A disgeusia, definida como uma alteração qualitativa ou quantitativa do paladar, tem sido identificada como um irAE emergente associado à utilização de ICIs (Klein et al., 2022).

Os dados atualmente disponíveis são limitados quanto à descrição pormenorizada do seu perfil clínico, cronologia de aparecimento, duração e resposta a intervenções terapêuticas. Este conhecimento lacunar dificulta a elaboração de estratégias clínicas padronizadas para o seu manejo eficaz (Klein et al., 2022).

Dados provenientes de 16 ensaios clínicos randomizados indicam uma incidência combinada de aproximadamente 4,9% num estudo realizado por Farooq et al., (2022) para esta manifestação, embora estudos retrospectivos de menor escala, como uma análise realizada num único centro por Xu et al., (2021), tenham reportado taxas ligeiramente inferiores, situando-se em torno dos 3,6% (Farooq et al., 2022; Xu et al., 2021).

Importa salientar que, dada a natureza subjetiva e inespecífica da disgeusia, este sintoma pode ser subvalorizado ou atribuído a outras causas concomitantes, como a polimedicação, défices nutricionais ou outras toxicidades associadas ao tratamento oncológico (Klein et al., 2022).

Este efeito adverso pode resultar de lesões diretas nas papilas gustativas, alterações neuro-sensoriais, disfunção das glândulas salivares ou da interferência farmacológica com vias moleculares essenciais à manutenção da homeostase gustativa. A etiologia da disgeusia é multifatorial e pode variar em função do agente terapêutico utilizado (Villa & Kuten-Shorrer., 2023).

A disgeusia tem sido documentada no uso de inibidores multialvo da tirosina cinase, como o crizotinibe, utilizado no tratamento do cancro do pulmão de células não pequenas positivo para ALK (cinase do linfoma anaplásico) (Villa & Kuten-Shorrer., 2023).

A toxicidade gustativa neste contexto poderá estar relacionada à menor seletividade do crizotinibe, que além de ALK, atua também sobre as vias MET e ROS1. Embora não existam evidências conclusivas sobre o papel direto destas vias na função gustativa, a menor incidência de disgeusia com alectinibe, um inibidor de ALK de segunda geração com especificidade aumentada, sugere que a seletividade molecular

pode influenciar o perfil de toxicidade sensorial. Casos clínicos demonstram que a substituição de crizotinibe por alectinibe pode conduzir à resolução de disgeusia grave, reforçando a necessidade de uma abordagem individualizada nestas situações (Hida et al., 2017; Koizumi et al., 2015).

No caso de agentes alvo-dirigidos, como os inibidores da via de sinalização Hedgehog (Hh), este efeito adverso está bem documentado. Fármacos como o vismodegib e o sonidegib, aprovados para o tratamento de carcinoma basocelular localmente avançado ou metastático, atuam inibindo a proteína Smoothed, componente essencial da via Hh (Mistretta & Kumari., 2019).

Esta via desempenha um papel crítico na diferenciação e manutenção das papilas gustativas e na integridade das células sensoriais da língua. A inibição sustentada desta sinalização resulta na redução da expressão do ligando Sonic Hedgehog (Shh), perda estrutural das papilas gustativas e consequente disfunção gustativa (Villa & Kuten-Shorrer., 2023; Mistretta & Kumari., 2019).

Estudos indicam que a disgeusia ocorre em até 55,8% dos pacientes tratados com vismodegib e em 44,3% dos tratados com sonidegib (Dummer et al., 2020).

Este efeito adverso tende a surgir precocemente após o início da terapêutica, sendo geralmente classificado como de gravidade leve a moderada (graus 1 e 2 segundo os critérios CTCAE) e, na maioria dos casos, reversível após a suspensão do tratamento, com resolução observada em cerca de seis meses (Basset-Séguin et al., 2017).

Dada a sua elevada frequência, recomenda-se o aconselhamento prévio do doente, bem como acompanhamento nutricional preventivo com o objetivo de evitar perdas ponderais significativas e garantir a continuidade terapêutica (Villa & Kuten-Shorrer., 2023).

No que respeita à imunoterapia, os ICIs apesar de menos associados à disgeusia quando comparados à quimioterapia convencional, também podem induzir este tipo de toxicidade (Farooq et al., 2022).

Eventos adversos neurológicos associados aos ICIs, como neuropatias periféricas, ocorrem em aproximadamente 1% a 12% dos pacientes e podem manifestar-se sob a forma de disgeusia ou disestesia oral (Guidon et al., 2021).

Os mecanismos propostos incluem respostas imunes contra estruturas do sistema nervoso periférico, incluindo a mielina, as células de Schwann e antígenos nodais, por via de mecanismos mediados por células T e autoanticorpos. Adicionalmente, fenômenos de mimetismo molecular entre antígenos tumorais e epítomos neuronais em tecidos saudáveis podem contribuir para a toxicidade cruzada observada com ICIs (Léger et al., 2016).

Embora a disgeusia neste contexto seja geralmente menos prevalente, a sua identificação precoce é crucial para evitar a progressão de complicações neurológicas imunes mais graves (Villa & Kuten-Shorrer., 2023).

Finalmente, casos isolados de disgeusia têm sido reportados com o uso de inibidores de mTOR, como o everolimus e o temsirolimus (Boers-Doets et al., 2013).

Estas manifestações são, por vezes, acompanhadas de xerostomia, mas os mecanismos fisiopatológicos envolvidos permanecem mal definidos. A ausência de estudos controlados limita, até ao momento, o desenvolvimento de estratégias preventivas ou terapêuticas dirigidas a este efeito adverso específico (Villa & Kuten-Shorrer., 2023). Em síntese, a disgeusia representa um evento adverso clínico relevante associado a diversas terapias antineoplásicas, com mecanismos fisiopatológicos distintos que variam consoante a classe farmacológica (Villa & Kuten-Shorrer., 2023). A sua identificação precoce, aliada a uma abordagem multidisciplinar que inclua oncologistas, nutricionistas e, quando necessário, neurologistas, é fundamental para mitigar o impacto desta toxicidade, garantir a adesão ao tratamento e preservar a qualidade de vida dos pacientes oncológicos (Villa & Kuten-Shorrer., 2023).

4.4 Disestesia

A disestesia oral é uma condição caracterizada por alterações persistentes da sensação na cavidade oral, frequentemente descrita como anormal e desagradável, sem evidência de lesões patológicas. A síndrome da boca ardente (SBA) constitui a forma mais prevalente de disestesia oral idiopática. (Kwong et al., 2020).

A sua etiologia permanece desconhecida, sendo inicialmente considerada psicossomática, mas estudos recentes indicam uma possível origem neuropática, tanto periférica como central (Kwong et al., 2020).

A condição manifesta-se como uma sensação subjetiva de queimadura/ardor, dor ou formigueiro, especialmente na língua, lábios e gengivas, sem achados clínicos evidentes, o que dificulta o diagnóstico. Diversos fatores, incluindo agentes farmacológicos, têm sido associados ao seu desenvolvimento (Villa & Kuten-Shorrer., 2023).

Os inibidores de tirosina quinase multidirecionados (TKIs multialvo) são fármacos antineoplásicos que bloqueiam uma série de alvos moleculares interferindo nas vias de proliferação celular, interrompendo o crescimento tumoral e promovendo a regressão do tumor (Motzer & Bukowski., 2006, Motzer et al., 2006, Lee et al., 2009).

Estes medicamentos têm demonstrado eficácia no tratamento de diversos tipos de cancro. No entanto, estão associados a uma série de efeitos adversos, com destaque para a toxicidade oral (Villa & Kuten-Shorrer., 2023).

A toxicidade oral constitui uma manifestação adversa frequente associada à terapêutica com inibidores multialvo da tirosina cinase (TKIs), afetando entre 20% e 35% dos doentes tratados (Porta et al., 2011, Atkinson et al., 2010, Arena et al., 2018).

Os indivíduos reportam sintomas subjetivos, tais como sensação de ardor/queimadura, hipersensibilidade oral, por vezes acompanhadas de disgeusia (alterações do paladar) e xerostomia (sensação de boca seca), sendo que, na maioria dos casos, a mucosa oral apresenta-se macroscopicamente normal ao exame clínico (Villa & Kuten-Shorrer., 2023).

Devido ao carácter predominantemente subjetivo destes sintomas e da ausência de alterações visíveis consistentes, tem sido proposta a utilização do termo "disestesia oral" como designação mais precisa para esta entidade clínica (Arena et al., 2018).

Dados provenientes de ensaios clínicos indicam que a disestesia oral se manifesta sobretudo em doentes submetidos a tratamento com TKIs dirigidos ao recetor do fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR), como o sunitinibe, sorafenibe, pazopanibe e cabozantinibe, com início sintomático geralmente observado entre as 2 e as 6 semanas após o início da terapêutica (Yuan et al., 2015).

A intensidade e prevalência das manifestações clínicas apresentam ampla variabilidade interindividual, oscilando entre quadros leves e autolimitados e formas mais intensas e persistentes. Esta heterogeneidade contribui para a complexidade do diagnóstico e da abordagem terapêutica, dificultando a previsão da resposta clínica ao tratamento (Villa & Kuten-Shorrer., 2023).

O tratamento da disestesia oral induzida por TKIs multialvo é predominantemente sintomático, focando no alívio das queixas dos pacientes. Entre as abordagens terapêuticas, destacam-se o uso de benzodiazepínicos tópicos, anticonvulsivantes sistêmicos e antidepressivos tricíclicos, embora os resultados sejam heterogêneos (Yuan et al., 2015, Grushka et al., 2015).

A eficácia dessas intervenções varia de acordo com o paciente, refletindo a complexidade da condição e a ausência de uma abordagem terapêutica uniformemente eficaz (Villa & Kuten-Shorrer., 2023).

4.5 Infecções Oraís em Doentes Oncológicos

As infecções representam uma causa relevante de morbidade e mortalidade em indivíduos submetidos a quimioterapia, sendo a cavidade oral uma fonte frequente, responsável por 25 a 50% desses episódios. Estas infecções podem afetar diversas estruturas orais, incluindo dentes, gengivas, mucosa e glândulas salivares. Em doentes com mielossupressão, os sinais clássicos de inflamação, como eritema e edema, podem estar ausentes, o que exige atenção redobrada a sinais como dor, febre ou lesões visíveis (Toscano et al., 2009).

A flora oral, incluindo estreptococos e estafilococos coagulase-negativos, bem como agentes oportunistas como *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Escherichia coli*, são potenciais causadores de infecções graves, sobretudo quando a contagem de granulócitos é inferior a 1.000/mm³.

Nestes casos, infecções periodontais ou perirradiculares latentes podem agudizar-se. A higiene oral rigorosa incluindo escovagem e uso de fio dentário, deve ser mantida mesmo durante o tratamento oncológico, pois o risco de infecção por má higiene supera o risco de hemorragia. Em períodos de trombocitopenia, métodos mecânicos alternativos,

como o uso de gaze embebida em antissépticos (ex.: clorexidina ou iodopovidona), são recomendados (Toscano et al., 2009).

Em caso de infecção odontogénica aguda, é essencial uma avaliação médica prévia para garantir a segurança do tratamento odontológico. Para procedimentos invasivos, a profilaxia antimicrobiana deve ser considerada se a contagem total de leucócitos estiver abaixo de $2.500/\text{mm}^3$ ou os neutrófilos forem inferiores a $500/\text{mm}^3$ (Toscano et al., 2009).

4.5.1 Infecções Fúngicas

Devido à elevada mortalidade associada às infecções fúngicas, especialmente em tratamentos oncológicos ou imunomoduladores, é essencial considerar cuidadosamente o seu risco sempre que se introduz uma nova modalidade terapêutica (Bernardes & Hohl, 2020).

Os ICIs promovem a ativação sustentada de linfócitos T, permitindo uma resposta imunitária mais eficaz contra células malignas. Contudo, devido à ausência de seletividade absoluta, estas terapias podem também desencadear uma resposta imune contra tecidos saudáveis, originando eventos adversos imunomediados (irAEs) (Bernardes & Hohl, 2020).

A gestão dos irAEs requer frequentemente imunossupressão, sendo habitual o recurso a corticoterapia em doses elevadas ou à utilização de imunomoduladores como o infliximabe, o que potencia o risco de infeções oportunistas (Bernardes & Hohl, 2020).

Embora alguns fármacos, como o anticorpo monoclonal anti-CD52 alemtuzumab, tenham risco infeccioso bem documentado, outros, como o inibidor da tirosina quinase de Bruton ibrutinib, podem interferir de forma inesperada na imunidade antifúngica (Bernardes & Hohl, 2020).

O ipilimumabe, um anticorpo anti CTLA-4, foi o primeiro inibidor ICIs aprovado pela FDA, em 2011, no tratamento do melanoma metastático. Posteriormente, surgiram os inibidores de PD 1 e PD L1, elevando para sete o número de ICIs autorizados em combinação ou isoladamente (por exemplo, nivolumabe e ipilimumabe no melanoma

avanzado e carcinoma renal). Diversos ensaios clínicos continuam em curso, refletindo o interesse na expansão do uso dos ICIs a outras neoplasias (Wurster et al., 2022).

Diversas investigações demonstraram que estas vias imunorreguladoras podem ser ativadas em contexto de infecções fúngicas invasivas. Em particular, após uma fase inicial de inflamação exacerbada, os doentes com sépsis frequentemente evoluem para um estado de imunossupressão marcada, caracterizado por disfunção de linfócitos e células fagocíticas (Wurster et al., 2022).

4.5.1.1 Reações liquenoides Orais

As toxicidades dermatológicas imunomediadas (irAEs) representam uma das manifestações adversas mais prevalentes, afetando aproximadamente 30 a 40% dos doentes tratados com agentes anti-PD-1, geralmente surgindo nas primeiras semanas após o início da terapêutica (Economopoulou et al., 2020).

As apresentações clínicas mais comuns incluem erupções cutâneas maculopapulares, prurido e vitiligo, com gravidade geralmente ligeira. No entanto, outras manifestações dermatológicas, como as reações liquenoides, podem revestir-se de maior severidade e complexidade diagnóstica. Embora as lesões liquenoides cutâneas estejam bem documentadas como irAEs relevantes, a ocorrência de manifestações semelhantes na mucosa oral continua a ser subvalorizada e pouco reportada na literatura científica (Economopoulou et al., 2020).

Sibaud et al. publicaram a maior série de casos até ao momento, identificando dez situações de lesões liquenoides orais em doentes sob tratamento com inibidores do eixo PD-1. As lesões foram localizadas predominantemente na mucosa jugal, língua, palato, lábios e gengiva, tendo-se revelado, na sua maioria, autolimitadas (Sibaud et al., 2017).

A fisiopatologia subjacente parece envolver uma resposta autoimune mediada por linfócitos T, desencadeada pela inibição da via PD-1, levando à apoptose de queratinócitos e à subsequente inflamação liquenoide da mucosa oral (Sibaud et al., 2017).

Vários estudos têm documentado a associação entre líquen plano e terapias anti-PD-1. Hofmann et al. relataram dois casos de líquen plano em pacientes com melanoma metastático submetidos a tratamento com pembrolizumabe (Economopoulou et al., 2020).

Shi et al. realizaram uma análise retrospectiva dos prontuários de doentes com cancro avançado tratados com inibidores de PD-1, identificando 20 casos de reações liquenoides confirmadas por exame histológico (Shi et al., 2016). Davies et al. descreveram três casos de dermatite liquenoide em doentes sob tratamento com anticorpos anti-PD-1 (Davies et al., 2017).

Maarouf et al. apresentaram um caso de reativação de líquen plano em um paciente com histórico familiar da doença, durante tratamento com nivolumabe para cancro pulmonar (Maarouf et al., 2018).

Na maioria destas situações, o líquen plano foi controlado com terapêutica tópica, sem necessidade de suspender a imunoterapia ou de recorrer a tratamento sistémico adicional (Economopoulou et al., 2020).

4.5.1.1.1 Inibidores do PD-1

Os recentes avanços no domínio da imunoterapia oncológica têm conduzido a uma expansão acelerada de novas abordagens terapêuticas. O pembrolizumab, um anticorpo monoclonal que atua como inibidor da PD-1, foi aprovado em 2014 e tem vindo a ser utilizado no tratamento de vários tipos de neoplasias. Os efeitos adversos imunomediados associados ao pembrolizumab, assim como a outros inibidores dos pontos de verificação imunológica, são complicações amplamente descritas na literatura científica (Economopoulou et al., 2020).

Neste contexto, foi descrito o caso clínico de uma mulher de 65 anos que desenvolveu lesões liquenoides orais após tratamento com pembrolizumab para carcinoma da bexiga. Segundo os dados disponíveis, trata-se do primeiro relato documentado de uma lesão liquenoide oral erosiva confirmada histologicamente através de biópsia e por imunofluorescência direta (Bhattacharyya et al., 2020).

O pembrolizumab, enquanto agente imunoterapêutico da classe dos inibidores de checkpoint imunológico, tem demonstrado eficácia significativa no tratamento de diversas neoplasias malignas. No entanto, pode também originar efeitos adversos relevantes a nível da mucosa oral, incluindo ulcerações e lesões compatíveis com manifestações liquenoides. Assim, torna-se essencial que os profissionais de saúde

reconheçam a possibilidade de ocorrência destes eventos adversos orais associados ao uso crescente deste tipo de fármacos no contexto da oncologia (Bhattacharyya et al., 2020).

Relata-se o caso clínico de uma mulher de 65 anos, com diagnóstico prévio de carcinoma urotelial da bexiga em 2017, submetida inicialmente a QT neoadjuvante com metotrexato, vinblastina, doxorrubicina e cisplatina (Bhattacharyya et al., 2020).

Um ano após o tratamento, foi identificada recidiva metastática da doença, sendo iniciado tratamento com pembrolizumab (anti-PD-1), administrado por via intravenosa a cada três semanas, num total de 14 ciclos (Bhattacharyya et al., 2020).

Após o quarto ciclo, a paciente começou a referir dor oral, que se agravou progressivamente. Apesar da queixa, o tratamento foi mantido até ao 14.º ciclo, altura em que a gravidade das lesões orais motivou a interrupção da imunoterapia. Passados seis meses sem melhoria clínica, foi encaminhada para avaliação especializada (Bhattacharyya et al., 2020).



Figura 2. Imagem composta que ilustra a apresentação clínica inicial. (A) Úlcera extensa cobrindo o dorso da língua, caracterizada por uma superfície necrótica com finas estrias brancas que se irradiam a partir da lesão. (B) Úlcera irregular e superficial localizada na mucosa do lábio inferior esquerdo. (C) Lesões brancas e estriadas de grande extensão na mucosa bucal do lado esquerdo. (D) Área ulcerada central na mucosa bucal direita, delimitada por estrias brancas características (Retirada e Adaptada de Bhattacharyya et al., 2020).

Como se verifica na figura 2, foram identificadas úlceras extensas, necróticas e dolorosas no dorso e bordo lateral da língua, mucosa jugal e lábio inferior, acompanhadas por estrias brancas típicas de lesões liquenoides (Bhattacharyya et al., 2020).

Este caso ilustra uma potencial manifestação adversa oral associada ao uso de inibidores de checkpoint imunológico, nomeadamente o pembrolizumab, reforçando a importância do reconhecimento precoce destas lesões por parte dos clínicos envolvidos na gestão de doentes oncológicos sob imunoterapia (Bhattacharyya et al., 2020).

4.5.1.2 Infecções Fúngicas em Doentes Oncológicos em Quimioterapia

As infecções fúngicas constituem uma das complicações mais graves da quimioterapia, sendo a *Candida albicans* o agente mais comum. Em condições normais, o crescimento da *Candida* é controlado pela microbiota residente e pelo sistema imunitário.

No entanto, a quimioterapia compromete ambas as defesas, favorecendo a candidíase oral. Esta pode manifestar-se sob várias formas clínicas: a candidíase pseudomembranosa aguda surge como placas brancas facilmente removíveis (figura 3), enquanto a forma atrófica aguda apresenta-se como manchas eritematosas dolorosas (Toscano et al., 2009).



Figura 3. Infecção oral por Candidíase após tratamento com quimioterapia (Retirada e Adaptada de Toscano et al., 2009).

A forma crónica pode incluir queilite angular ou estomatite protética, muitas vezes associadas a próteses mal ajustadas. A candidíase hiperplásica crónica, por outro lado, caracteriza-se por placas brancas aderentes e infiltração mais profunda da mucosa (Toscano et al., 2009).

Dada a elevada taxa de mortalidade das infeções fúngicas sistémicas e a dificuldade do diagnóstico precoce, qualquer suspeita clínica de candidíase oral deve motivar tratamento imediato. O fluconazol é o antifúngico de eleição para profilaxia em doentes com mielossupressão, sendo recomendada uma dose inicial de 200 mg, seguida de 100 mg/dia durante duas a três semanas. Em casos resistentes, itraconazol, cetoconazol ou anfotericina B podem ser utilizados. Para utilizadores de prótese dentária, recomenda-se a desinfecção das próteses com nistatina após as refeições, ou a sua remoção temporária para reduzir o risco de reinfeção (Toscano et al., 2009).

4.5.2 Infeções Virais

A resposta imunitária na cavidade oral é determinante na defesa contra infeções virais e desempenha também um papel relevante nas respostas terapêuticas em oncologia, nomeadamente em neoplasias orais. Diversos componentes do sistema imunitário participam neste processo, tanto na contenção viral como na modulação do microambiente tumoral viral (Freihorst & Ogra, 2001).

4.5.2.1 Mecanismos Imunitários Envolvidos nas Infeções Virais

Produção de citocinas antivíricas como os interferões do tipo I são fundamentais na fase inicial da resposta a infeções virais, uma vez que estimulam a atividade das células natural killer (NK), contribuindo para o controlo viral (Freihorst & Ogra, 2001).

Anticorpos IgA secretores predominantes nas superfícies mucosas, exercem um papel essencial na neutralização de vírus e na prevenção de reinfeções orais (Freihorst & Ogra, 2001).

Células T citotóxicas (CD8+) responsáveis pela eliminação de células infetadas, estas células são críticas na resposta imune adaptativa nas fases iniciais da infeção (Freihorst & Ogra, 2001).

Os ICIs não parecem, por si só, aumentar o risco global de infecções. No entanto, estes fármacos podem induzir efeitos adversos imunomediados (irAEs), os quais frequentemente requerem terapêutica imunossupressora. A utilização destes imunossupressores pode, por sua vez, predispor os doentes a infecções oportunistas (Lu et al., 2020).

De acordo com uma revisão sistemática, o risco de infecções de qualquer grau entre doentes tratados com ICIs é comparável ao observado com outras modalidades terapêuticas oncológicas. Contudo, quando os ICIs são administrados em associação com a quimioterapia, existe um aumento significativo da incidência de infecções graves (Petrelli et al., 2021).

O tratamento com ICIs em doentes infetados com SARS-CoV-2 levantou preocupações quanto à segurança, dado que a modulação do sistema imunitário nestes casos pode agravar a evolução clínica ou intensificar os sintomas respiratórios (Gambichler et al., 2020).

O seu impacto sobre infecções virais orais, como as provocadas pelo citomegalovírus (CMV) e pelo papilomavírus humano (HPV), revela-se complexo e multifatorial. Estes agentes potenciam a resposta imunitária antitumoral, mas podem também modificar a evolução clínica de infecções virais pré-existentes viral (Freihorst & Ogra, 2001).

4.5.2.2 Citomegalovírus (CMV)

Estudos indicam que a incidência de infeção por CMV em doentes oncológicos submetidos a tratamento com ICIs ronda os 7,7%, valor inferior ao observado em doentes não tratados com estes agentes (Panneerselvam et al., 2022).

Contudo, em indivíduos com neoplasias hematológicas, verificou-se uma maior frequência de reativação viral e de recorrência após eliminação inicial, em comparação com doentes com tumores sólidos (Panneerselvam et al., 2022).

Estes dados sugerem que, embora os ICIs não aumentem significativamente a mortalidade associada ao CMV, interferem na dinâmica da infecção e na sua resposta ao tratamento (Panneerselvam et al., 2022).

Os fármacos pembrolizumab e nivolumab, pertencentes à classe dos inibidores do recetor PD-1, têm sido associados à possível reativação do citomegalovírus (CMV) em doentes oncológicos (Panneerselvam et al., 2022).

4.5.2.3 Papilomavírus humano (HPV)

A relação entre os ICIs e infeções por HPV em carcinomas orais permanece menos esclarecida. Nos carcinomas espinocelulares orofaríngeos HPV-positivos, que tendem a ter um melhor prognóstico, observa-se uma elevada expressão de PD-1/PD-L1, os alvos terapêuticos dos ICIs (Doğan & Tahtacı, 2024).

Contudo, a presença do HPV não parece influenciar de forma significativa os níveis de expressão de PD-L1, o que indica que o impacto direto dos ICIs na infecção por HPV ou na progressão tumoral associada é ainda incerto (Doğan & Tahtacı, 2024).

Contudo, embora esta associação seja reconhecida, o impacto direto dos ICIs na modulação da infecção por HPV em cancros orais permanece pouco esclarecido e requer investigação adicional (Doğan & Tahtacı, 2024).

4.5.2.4 Quimioterapia e Infeções Virais

Em doentes imunossuprimidos devido à quimioterapia, as infeções virais mais frequentes são causadas pelos vírus herpes simplex (HSV), varicela-zoster (VZV) e CMV como observamos na figura 4. Estes vírus pertencem à família Herpesviridae, caracterizada pela capacidade de estabelecer latência após a infecção primária e de reativar-se durante períodos de imunossupressão (Toscano et al., 2009).



Figura 4. CMV num paciente em quimioterapia (Retirado e Adaptado de Toscano et al., 2009).

A recorrência de HSV afeta até 48% dos pacientes após quimioterapia, com sintomas a surgir geralmente entre 7 a 14 dias após o tratamento. As lesões manifestam-se como vesículas agrupadas nos lábios ou mucosas queratinizadas, evoluindo rapidamente para úlceras que, habitualmente, se resolvem espontaneamente em duas semanas (Toscano et al., 2009).

O herpes zoster (VZV), por sua vez, pode reativar-se sob a forma de zona, podendo afetar o território do nervo trigêmeo. Quando a infecção é intraoral, limita-se a tecidos queratinizados e não ultrapassa a linha média. Em indivíduos severamente imunossuprimidos, as lesões podem tornar-se dolorosas, disseminadas e persistentes por várias semanas (Toscano et al., 2009).

4.6 Osteonecrose dos Maxilares Induzida por Inibidores de Checkpoints Imunológicos

A osteonecrose dos maxilares (ONM) tem vindo a ser reconhecida como uma complicação grave em doentes submetidos a terapêuticas com ICIs, utilizados em múltiplas neoplasias malignas. Fármacos como o nivolumab e o pembrolizumab, ao modularem o sistema imunitário, podem interferir na homeostasia óssea e aumentar a

suscetibilidade a infecções, particularmente em doentes previamente irradiados ou medicados com agentes antirreabsortivos, como o denosumab (Gianfilippo et al., 2020).

A ativação persistente do sistema imunitário induzida pelos ICIs pode alterar os processos fisiológicos de remodelação óssea, comprometendo a resposta inflamatória e facilitando o aparecimento de necrose óssea. Este desequilíbrio imunológico, aliado à presença de microrganismos oportunistas, é um fator determinante na fisiopatologia da ONM (Zhang et al., 2021).

Além disso, a combinação de ICIs com terapêuticas antirreabsortivas, como o denosumab, tem sido implicada numa maior incidência de ONM, conforme evidenciado em diversos relatos clínicos e análises de farmacovigilância (Gianfilippo et al., 2020; Wang et al., 2024).

4.6.1 Prevalência e Dados Clínicos

Uma análise recente de bases de dados de farmacovigilância demonstrou que cerca de 12,5% dos casos reportados de osteonecrose dos maxilares estavam associados ao uso de nivolumab, sublinhando a necessidade de vigilância neste contexto terapêutico (Wang et al., 2024).

A gestão clínica destes doentes exige uma abordagem preventiva e interdisciplinar. Médicos dentistas e oncologistas devem estar atentos ao risco de desenvolvimento de ONM em doentes tratados com ICIs, sobretudo nos casos em que existem antecedentes de radioterapia na região maxilofacial ou terapêutica concomitante com bifosfonatos ou denosumab. A implementação de protocolos de avaliação oral antes do início do tratamento, bem como a monitorização contínua ao longo da terapêutica, é fundamental para minimizar o risco de complicações ósseas (Subramanian et al., 2024; Patel & Carey, 2023).

De acordo com um estudo, um grupo de 24 doentes submetidos a imunoterapia para tratamento oncológico, foi identificado que seis (25%) desenvolveram osteonecrose dos maxilares relacionada com a terapêutica medicamentosa (MRONJ). Esta condição caracterizou-se pela presença de exposição óssea na mandíbula, acompanhada por dor e sinais de infeção. Todos os casos estavam associados à administração prévia ou concomitante de medicamentos reconhecidos pelo seu potencial osteonecrótico, tais

como agentes antiangiogênicos ou fármacos com afinidade óssea (Nicolatou-Galitis et al., 2023).

A maioria dos pacientes relatou dor localizada na região mandibular. Num dos casos, verificou-se ausência de cicatrização num alvéolo dentário após exodontia, sem sintomas inflamatórios evidentes, mas com dificuldade persistente de resolução clínica (Nicolatou-Galitis et al., 2023).

A ocorrência de ONM foi observada em pacientes tratados com imunomoduladores como ipilimumabe, nivolumab e pembrolizumab, isoladamente ou em associação com outros agentes como o denosumab ou o bevacizumab.

O primeiro caso relatado relacionou-se com a administração de ipilimumabe; outros incluíram a combinação de nivolumab com bevacizumab, bem como esquemas com pembrolizumab associado a epacadostat ou a denosumab (Nicolatou-Galitis et al., 2023)



Figura 5. Osteonecrose da mandíbula associada a medicamentos (MRONJ) localizada na região lingual direita da mandíbula. O quadro clínico manifestou-se em um paciente sob tratamento oncológico, que desenvolveu dor mandibular dois meses após a extração dentária realizada por odontalgia (Retirado e Adaptado de Nicolatou-Galitis et al., 2023).

Embora relativamente rara, MRONJ representa uma complicação potencialmente grave no contexto da imunoterapia como observamos na figura 5. O seu reconhecimento

precoce é essencial, exigindo uma vigilância clínica rigorosa por parte das equipas médicas e odontológicas envolvidas no acompanhamento destes doentes (Nicolatou-Galitis et al., 2023).

Apesar dos avanços na caracterização da associação entre ICIs e ONM, permanece a necessidade de investigação adicional que permita esclarecer os mecanismos fisiopatológicos envolvidos e desenvolver estratégias terapêuticas preventivas mais eficazes (Nicolatou-Galitis et al., 2023)

*O EFEITO NA CAVIDADE ORAL DOS
ANTINEOPLÁSICOS SISTÊMICOS E BIOLÓGICOS*

III. CONCLUSÃO

A constante evolução das estratégias terapêuticas em oncologia tem conduzido a uma crescente diversificação dos agentes antineoplásicos, que se agrupam, de forma geral, em duas grandes categorias: os fármacos sistêmicos clássicos, como a quimioterapia citotóxica, e os agentes biológicos, incluindo os anticorpos monoclonais e os ICIs.

Embora partilhem o objetivo comum de suprimir a proliferação das células tumorais ou promover a sua destruição, estes grupos terapêuticos diferem substancialmente nos seus mecanismos de ação, seletividade tecidual e perfis de toxicidade. Esta diferenciação tem implicações diretas na saúde oral dos doentes oncológicos, frequentemente comprometida ao longo do percurso terapêutico.

A quimioterapia convencional, pela sua ação inespecífica sobre células com elevada taxa de proliferação, atinge não apenas as células malignas, mas também tecidos saudáveis, como a mucosa oral. Esta característica está na origem de efeitos adversos orais frequentes, de início geralmente agudo de grande intensidade, nomeadamente mucosite, ulcerações, infeções oportunistas, como candidíase, disfunções das glândulas salivares, entre outros (como referido anteriormente).

Estas manifestações, previsíveis e relacionadas com o tipo de agente, dose e duração do tratamento, afetam significativamente a capacidade de ingestão alimentar, a comunicação e o bem-estar global dos doentes, podendo comprometer a adesão terapêutica e a continuidade dos protocolos oncológicos.

Em contrapartida, os agentes biológicos, cuja ação é dirigida a alvos moleculares específicos ou mediada por mecanismos imunitários, apresentam, em geral, um perfil de toxicidade mais favorável para os tecidos não tumorais. No entanto, também estes fármacos podem induzir efeitos adversos orais, ainda que de forma menos frequente e mais insidiosa.

Entre as manifestações descritas incluem-se estomatite autoimune, mucosite de início tardio e alterações da função glandular, frequentemente associadas a processos imunomediados. Estas complicações, por vezes subtis e de diagnóstico complexo, requerem uma vigilância clínica atenta e estratégias de intervenção diferenciadas.

A análise comparativa entre estes dois grupos terapêuticos revela que a quimioterapia citotóxica está associada a manifestações orais mais comuns, intensas e previsíveis, enquanto os agentes biológicos, apesar da sua especificidade, podem desencadear efeitos adversos menos antecipáveis e potencialmente mais persistentes.

Em ambos os casos, a cavidade oral reflete a toxicidade sistêmica ou imunitária do tratamento, representando um importante marcador clínico de segurança terapêutica. A sua preservação deve, por isso, ser uma prioridade na gestão integrada do doente oncológico, exigindo uma abordagem preventiva, multidisciplinar e personalizada.

Neste contexto, impõe-se a integração efetiva da Medicina Dentária nas equipas multidisciplinares de oncologia, de forma sistemática e precoce, como componente essencial dos cuidados de suporte. Esta integração deverá ser acompanhada pela implementação de protocolos clínicos específicos para a monitorização da saúde oral, ajustados ao tipo de agente terapêutico e ao perfil de risco de cada doente.

Simultaneamente, a formação contínua dos profissionais de saúde é crucial, sobretudo no que respeita às manifestações orais induzidas pelas novas terapias biológicas e imunomoduladoras, cuja complexidade clínica exige atualização constante.

A necessidade de fomentar investigação translacional centrada na identificação de biomarcadores preditivos de toxicidade oral e no desenvolvimento de estratégias terapêuticas minimamente invasivas também se revela evidente. A incorporação de terapias de suporte baseadas em evidência científica, como a fotobiomodulação, os agentes de barreira mucosa e os imunomoduladores tópicos, poderá contribuir para a mitigação eficaz das manifestações clínicas orais.

Paralelamente, a promoção da literacia em saúde oral junto dos doentes e cuidadores, através de programas educativos, assume um papel determinante na prevenção e no autocuidado ao longo do tratamento. Por fim, é essencial garantir o acesso equitativo a terapêuticas inovadoras, seguras e custo-efetivas, nomeadamente através da adoção de biossimilares e da implementação de políticas de controlo dos custos associados.

A operacionalização destas medidas contribuirá decisivamente para melhorar a qualidade de vida dos doentes oncológicos, minimizar as complicações associadas ao tratamento e promover uma abordagem terapêutica mais eficaz, humanizada e centrada

Conclusão

na pessoa. A inclusão estruturada da saúde oral nos cuidados oncológicos não representa apenas uma valorização de uma dimensão frequentemente negligenciada, mas sim uma condição indispensável para a prestação de cuidados de saúde integrados, seguros e de excelência.

*O EFEITO NA CAVIDADE ORAL DOS
ANTINEOPLÁSICOS SISTÊMICOS E BIOLÓGICOS*

IV. BIBLIOGRAFIA

Abdelzaher, W. Y., Nassan, M. A., Ahmed, S. M., Welson, N. N., El-Saber Batiha, G., & Khalaf, H. M. (2022). Xanthine oxidase inhibitor, febuxostat is effective against 5-fluorouracil-induced parotid salivary gland injury in rats via inhibition of oxidative stress, inflammation and targeting TRPC1/CHOP signalling pathway. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, 15(2), 232. <https://doi.org/10.3390/ph15020232>

Abouelnasr, A., Roy, J., Cohen, S., Kiss, T., & Lachance, S. (2013). Definindo o papel do sirolimus no manejo da doença do enxerto contra o hospedeiro: da profilaxia ao tratamento. *Biologia do transplante de sangue e medula: jornal da Sociedade Americana de Transplante de Sangue e Medula*, 19(1), 12–21. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2012.06.020>

Al Mousa, A., Abu-Hijlih, R., Salem, A., Sultan, I., Mula-Hussain, L., Ismael, T., & Mohamad, I. (2017). Induction methotrexate, cisplatin, and 5-fluorouracil versus cisplatin and 5-fluorouracil followed by radiotherapy in pediatric nasopharyngeal carcinoma: A retrospective analysis in a tertiary cancer center. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 39(8), e437–e442. <https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000000933>

Alegre, M. L., Frauwirth, K. A., & Thompson, C. B. (2001). T-cell regulation by CD28 and CTLA-4. *Nature Reviews Immunology*, 1(3), 220–228. <https://doi.org/10.1038/35105024>

Amjad, M. T., Kasi, A., & Chidharla, A. (2023, February 27). Cancer chemotherapy. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564367/>

Arce Vargas, F., Furness, A. J. S., Litchfield, K., Joshi, K., Rosenthal, R., Ghorani, E., Solomon, I., Lesko, M. H., Ruef, N., Roddie, C., Henry, J. Y., Spain, L., Ben Aissa, A., Georgiou, A., Wong, Y. N. S., Smith, M., Strauss, D., Hayes, A., Nicol, D., O'Brien, T., ... Quezada, S. A. (2018). Fc effector function contributes to the activity of human anti-CTLA-4 antibodies. *Cancer Cell*, 33(4), 649–663.e4. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2018.02.010>

Arena, C., Troiano, G., De Lillo, A., Testa, N. F., & Lo Muzio, L. (2018). Stomatitis and VEGFR-Tyrosine Kinase Inhibitors (VR-TKIs): A review of current literature in 4369 patients. *BioMed Research International*, 2018, 5035217. <https://doi.org/10.1155/2018/5035217>

Ariyawardana, A., Cheng, K. K. F., Kandwal, A., Tilly, V., Al-Azri, A. R., Galiti, D., Chiang, K., Vaddi, A., Ranna, V., Nicolatou-Galitis, O., Lalla, R. V., Bossi, P., Elad, S., & Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society for Oral Oncology (MASCC/ISOO). (2019). Systematic

review of anti-inflammatory agents for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. *Supportive Care in Cancer*, 27(10), 3985–3995. <https://doi.org/10.1007/s00520-019-04888-w>

Atkinson, B. J., Perpich, J., Tannir, N. M., & Jonasch, E. (2010). Schedule modifications and treatment outcomes for sunitinib-related adverse events. *Journal of Clinical Oncology*, 28(15_suppl), e15115-e15115.

Balducci, L., & Extermann, M. (2000). Management of cancer in the older person: A practical approach. *The Oncologist*, 5(3), 224–237. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.5-3-224>

Basset-Séguin, N., Hauschild, A., Kunstfeld, R., Grob, J., Dréno, B., Mortier, L., Ascierto, P. A., Licitra, L., Dutriaux, C., Thomas, L., Meyer, N., Guillot, B., Dummer, R., Arenberger, P., Fife, K., Raimundo, A., Dika, E., Dimier, N., Fittipaldo, A., Xynos, I., ... Hansson, J. (2017). Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: Primary analysis of STEVIE, an international, open-label trial. *European Journal of Cancer*, 86, 334–348. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.08.022>

Bernardes, M., & Hohl, T. M. (2020). Fungal infections associated with the use of novel immunotherapeutic agents. *Current Clinical Microbiology Reports*, 7(4), 142–149. <https://doi.org/10.1007/s40588-020-00154-4>

Boers-Doets, C. B., Raber-Durlacher, J. E., Treister, N. S., Epstein, J. B., Arends, A. B., Wiersma, D. R., Lalla, R. V., Logan, R. M., van Erp, N. P., & Gelderblom, H. (2013). Mammalian target of rapamycin inhibitor-associated stomatitis. *Future Oncology*, 9(12), 1883–1892. <https://doi.org/10.2217/fon.13.141>

Bouchlaka, M. N., Sckisel, G. D., Chen, M., Mirsoian, A., Zamora, A. E., Maverakis, E., Wilkins, D. E., Alderson, K. L., Hsiao, H. H., Weiss, J. M., Monjazeb, A. M., Hesdorffer, C., Ferrucci, L., Longo, D. L., Blazar, B. R., Wiltout, R. H., Redelman, D., Taub, D. D., & Murphy, W. J. (2013). Aging predisposes to acute inflammatory induced pathology after tumor immunotherapy. *The Journal of Experimental Medicine*, 210(11), 2223–2237. <https://doi.org/10.1084/jem.20131219>

Boussiotis, V. A. (2016). Molecular and biochemical aspects of the PD-1 checkpoint pathway. *The New England Journal of Medicine*, 375(18), 1767–1778. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1514296>

Bowen, J. M., Gibson, R. J., Collier, J. K., Blijlevens, N., Bossi, P., Al-Dasooqi, N., Bateman, E. H., Chiang, K., de Mooij, C., Mayo, B., Stringer, A. M., Tissing, W., Wardill, H. R., van Seille, Y. Z. A., Ranna, V., Vaddi, A., Keefe, D. M., Lalla, R. V., Cheng, K. K. F., Elad, S., ... Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO) (2019). Systematic review of agents for the management of cancer treatment-related

gastrointestinal mucositis and clinical practice guidelines. *Supportive Care in Cancer*, 27(10), 4011–4022. <https://doi.org/10.1007/s00520-019-04892-0>

Bucktrout, S. L., Bluestone, J. A., & Ramsdell, F. (2018). Recent advances in immunotherapies: From infection and autoimmunity, to cancer, and back again. *Genome Medicine*, 10(1), 79. <https://doi.org/10.1186/s13073-018-0588-4>

Caley, A., & Jones, R. (2012). The principles of cancer treatment by chemotherapy. *Surgery (Oxford)*, 30(4), 186–190. <https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2012.01.004>

Cappelli, L. C., Brahmer, J. R., Forde, P. M., Le, D. T., Lipson, E. J., Naidoo, J., Zheng, L., Bingham, C. O., 3rd, & Shah, A. A. (2018). Clinical presentation of immune checkpoint inhibitor-induced inflammatory arthritis differs by immunotherapy regimen. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 48(3), 553–557. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2018.02.011>

Carrozzo, M., Eriksen, J. G., Bensadoun, R. J., Boers-Doets, C. B., Lalla, R. V., & Peterson, D. E. (2019). Oral mucosal injury caused by targeted cancer therapies. *Journal of the National Cancer Institute. Monographs*, 2019(53), 1g2012. <https://doi.org/10.1093/jncimonographs/lgz012>

Catapano, A. L., & Papadopoulos, N. (2013). The safety of therapeutic monoclonal antibodies: Implications for cardiovascular disease and targeting the PCSK9 pathway. *Atherosclerosis*, 228(1), 18–28. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2013.01.044>

Chen, Y., & Zhou, X. (2020). Progresso da pesquisa de inibidores de mTOR. *Revista Europeia de Química Medicinal*, 208, 112820. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112820>

Cheng, K. K., Goggins, W. B., Lee, V. W., & Thompson, D. R. (2008). Risk factors for oral mucositis in children undergoing chemotherapy: A matched case-control study. *Oral Oncology*, 44(11), 1019–1025. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2008.01.003>

Cheng, K. K., Lee, V., Li, C. H., Goggins, W., Thompson, D. R., Yuen, H. L., & Epstein, J. B. (2011). Incidence and risk factors of oral mucositis in paediatric and adolescent patients undergoing chemotherapy. *Oral Oncology*, 47(3), 153–162. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2010.11.019>

Chhabra, N., & Kennedy, J. (2021). A review of cancer immunotherapy toxicity: Immune checkpoint inhibitors. *Journal of Medical Toxicology*, 17(4), 411–424. <https://doi.org/10.1007/s13181-021-00833-8>

Chmieliauskaite, M., Stojanov, I., Saraghi, M., & Pinto, A. (2018). Oral adverse events associated with targeted cancer therapies. *General Dentistry*, 66(5), 26–31.

Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). (2017). Version 5.0. U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute.

Correa, M. E. P., Cheng, K. K. F., Chiang, K., Kandwal, A., Loprinzi, C. L., Mori, T., Potting, C., Rouleau, T., Toro, J. J., Ranna, V., Vaddi, A., Peterson, D. E., Bossi, P., Lalla, R. V., & Elad, S. (2020). Systematic review of oral cryotherapy for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. *Supportive Care in Cancer*, 28(5), 2449–2456. <https://doi.org/10.1007/s00520-019-05217-x>

Cosola, D., Tralongo, A. C., Aiello, F. A., Giuffrida, D., Fiorentino, F. P., Granata, V., ... & Badalamenti, G. (2022). Immune-related adverse events: oral implications. *Supportive Care in Cancer*, 30(9), 7227–7234. <https://doi.org/10.1007/s00520-022-07150-2>

Davies, M., Nagarajan, P., Chon, S. Y., Huen, A., Diab, A., Omar, P., Aung, P. P., Torres-Cabala, C. A., Mays, S. R., Prieto, V. G., & Tetzlaff, M. T. (2017). Lichenoid dermatologic toxicity from immune checkpoint blockade therapy: A detailed examination of the clinicopathologic features. *Dermatology and Therapy*, 39(2), 121–129. <https://doi.org/10.1097/dad.0000000000000688>

de Oliveira, M. A., Martins E Martins, F., Wang, Q., Sonis, S., Demetri, G., George, S., Butrynski, J., & Treister, N. S. (2011). Apresentação clínica e manejo da estomatite associada ao inibidor de mTOR. *Oral Oncology*, 47(10), 998–1003. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2011.08.009>

Demlova, R., Valík, D., Obermannova, R., & Zdražilová-Dubská, L. (2016). The safety of therapeutic monoclonal antibodies: Implications for cancer therapy including immuno-checkpoint inhibitors. *Physiological Research*, 65, S455–S462. <https://doi.org/10.33549/physiolres.933552>

Devi, S., & Singh, N. (2014). Dental care during and after radiotherapy in head and neck cancer. *National Journal of Maxillofacial Surgery*, 5(2), 117–125. <https://doi.org/10.4103/0975-5950.1548120>

Diz Dios, P., & Freitas, M. D. (2020). Supportive and palliative care for patients with oral cancer (pp. 343–358). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-030-32316-5_26

Doğan, H. T., & Tahtacı, M. (2024). HPV frequency in oral cavity and oropharynx cancers and its association with immune checkpoint inhibitors. *Türk Tıp Dergisi*. <https://doi.org/10.70852/tmj.1589582>

Du, X., Tang, F., Liu, M., Su, J., Zhang, Y., Wu, W., Devenport, M., Lazarski, C. A., Zhang, P., Wang, X., Ye, P., Wang, C., Hwang, E., Zhu, T., Xu, T., Zheng, P., & Liu, Y.

(2018). A reappraisal of CTLA-4 checkpoint blockade in cancer immunotherapy. *Cell Research*, 28(4), 416–432. <https://doi.org/10.1038/s41422-018-0011-0>

Dummer, R., Ascierto, P. A., Basset-Seguín, N., Dréno, B., Garbe, C., Gutzmer, R., Hauschild, A., Krattinger, R., Lear, J. T., Malvey, J., Schadendorf, D., & Grob, J. J. (2020). Sonidegib and vismodegib in the treatment of patients with locally advanced basal cell carcinoma: A joint expert opinion. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 34(9), 1944–1956. <https://doi.org/10.1111/jdv.16230>

Economopoulou, P., Nicolatou-Galitis, O., Kotsantis, I., & Psyrri, A. (2020). Nivolumab-related lichen planus of the lip in a patient with head and neck cancer. *Oral Oncology*, 104, 104623. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2020.104623>

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. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 72(1), 57–77. <https://doi.org/10.3322/caac.21704>

Farooq, M. Z., Aqeel, S. B., Lingamaneni, P., Pichardo, R. C., Jawed, A., Khalid, S., Banskota, S. U., Fu, P., & Mangla, A. (2022). Association of immune checkpoint inhibitors with neurologic adverse events: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Network Open*, 5(4), e227722. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.7722>

Feller, G., Khammissa, R. A. G., Nemutandani, M. S., & Feller, L. (2021). Biological consequences of cancer radiotherapy in the context of oral squamous cell carcinoma. *Head & Face Medicine*, 17(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/s13005-021-00286-y>

Freihorst, J., & Ogra, P. L. (2001). Mucosal immunity and viral infections. *Annals of Medicine*, 33(3), 172–177. <https://doi.org/10.3109/07853890109002074>

Galon, J., Angell, H. K., Bedognetti, D., & Marincola, F. M. (2013). The continuum of cancer immunosurveillance: Prognostic, predictive, and mechanistic signatures. *Immunity*, 39(1), 11–26. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2013.07.008>

Gambichler, T., Reuther, J., Scheel, C., & Becker, J. C. (2020). Sobre o uso de inibidores de ponto de controle imunológico em pacientes com infecções virais, incluindo COVID-19. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, 8(2). <https://doi.org/10.1136/jitc-2020-001145>

Gao, X. (2024). Development, applications, and future trends of monoclonal antibody therapy. *Theoretical and Natural Science*, 63(1), 150–155. <https://doi.org/10.54254/2753-8818/63/20241720>

Grushka, M., Epstein, J. B., & Gorsky, M. (2002). Burning mouth syndrome. *American Family Physician*, 65(4), 615–621.

Guerriero, J. L. (2019). Chapter three - Macrophages: Their untold story in T cell activation and function. In L. Galluzzi & N.-P. Rudqvist (Eds.), *Immunity and Cancer* (pp. 45–68). Academic Press.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1937644818300698?via%3Dihub>

Guidon, A. C., Burton, L. B., Chwalisz, B. K., Hillis, J., Schaller, T. H., Amato, A. A., Betof Warner, A., Brastianos, P. K., Cho, T. A., Clardy, S. L., Cohen, J. V., Dietrich, J., Dougan, M., Doughty, C. T., Dubey, D., Gelfand, J. M., Guptill, J. T., Johnson, D. B., Juel, V. C., Kadish, R., ... Reynolds, K. L. (2021). Consensus disease definitions for neurologic immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors. *Journal for Immunotherapy of Cancer*, 9(7), e002890. <https://doi.org/10.1136/jitc-2021-002890>

Harris, J. A., Huang, K., Miloslavsky, E., & Hanna, G. J. (2022). Sicca syndrome associated with immune checkpoint inhibitor therapy. *Oral Diseases*, 28(8), 2083–2092. <https://doi.org/10.1111/odi.14000>

Hida, T., Nokihara, H., Kondo, M., Kim, Y. H., Azuma, K., Seto, T., Takiguchi, Y., Nishio, M., Yoshioka, H., Imamura, F., Hotta, K., Watanabe, S., Goto, K., Satouchi, M., Kozuki, T., Shukuya, T., Nakagawa, K., Mitsudomi, T., Yamamoto, N., Asakawa, T., ... Tamura, T. (2017). Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): An open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet*, 390(10089), 29–39. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30565-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30565-2)

Hitomi, S., Ujihara, I., Sago-Ito, M., Nodai, T., Shikayama, T., Inenaga, K., & Ono, K. (2019). Hyposalivation due to chemotherapy exacerbates oral ulcerative mucositis and delays its healing. *Archives of Oral Biology*, 105, 20–26. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2019.06.003>

Hong, C. H. L., Gueiros, L. A., Fulton, J. S., Cheng, K. K. F., Kandwal, A., Galiti, D., Fall-Dickson, J. M., Johansen, J., Ameringer, S., Kataoka, T., Weikel, D., Eilers, J., Ranna, V., Vaddi, A., Lalla, R. V., Bossi, P., Elad, S., & Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society for Oral Oncology (MASCC/ISOO). (2019). Systematic review of basic oral care for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. *Supportive Care in Cancer*, 27(10), 3949–3967. <https://doi.org/10.1007/s00520-019-04848-4>

Hosseini, M. S., Sanaie, S., Mahmoodpoor, A., Jabbari Beyrami, S., Jabbari Beyrami, H., Fattahi, S., Jahanshahlou, F., Zarei, M., Rahimi Mamaghani, A., & Kuchaki Rafsanjani, M. (2024). Cancer treatment-related xerostomia: basics, therapeutics, and future perspectives. *European Journal of Medical Research*, 29(1), 571. <https://doi.org/10.1186/s40001-024-02167-x>

Hu, J., Andablo-Reyes, E., Mighell, A., Pavitt, S., & Sarkar, A. (2021). Dry mouth diagnosis and saliva substitutes—A review from a textural perspective. *Journal of Texture Studies*, 52(2), 141–156. <https://doi.org/10.1111/jtxs.12575>

Iwazaki, A. (2022). The role of the restorative dentist in the management of head and neck cancer patients. In *Management of Oral Cancer Patients* (pp. 91–97). <https://doi.org/10.1002/9781119795032.ch15>

Jacob, L. A., Suresh, B., Shashidhar, S., Vidyasagar, M. S., & Premalata, C. S. (2020). Oral mucositis associated with immune checkpoint inhibitors: single institutional retrospective analysis. *Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology*, 41(1), 64–68. https://doi.org/10.4103/ijmpo.ijmpo_41_19

Jacob, L. A., Vidyasagar, M. S., Premalata, C. S., & Suresh, B. (2021). Management and outcome of oral mucositis in patients receiving immune checkpoint inhibitors: experience from a tertiary cancer center. *Oral Oncology*, 112, 105088. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2020.105088>

Johnson, D. B., Nebhan, C. A., Moslehi, J. J., & Balko, J. M. (2022). Immune-checkpoint inhibitors: long-term implications of toxicity. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 19(4), 254–267. <https://doi.org/10.1038/s41571-022-00600-w>

June, C. H., Warshauer, J. T., & Bluestone, J. A. (2017). Is autoimmunity the Achilles' heel of cancer immunotherapy? *Nature Medicine*, 23(5), 540–547. <https://doi.org/10.1038/nm.4321>

Kapourani, A., Kontogiannopoulos, K. N., Manioudaki, A. E., Pouloupoulos, A. K., Tsalikis, L., Assimopoulou, A. N., & Barmpalexis, P. (2022). A review on xerostomia and its various management strategies: the role of advanced polymeric materials in the treatment approaches. *Polymers*, 14(5), 850. <https://doi.org/10.3390/polym14050850>

Kaur, H. (2021). Overview of monoclonal antibodies. In *Monoclonal Antibodies in Clinical Oncology* (pp. 1–29). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-822318-5.00006-5>

Klein, B. A., Alves, F. A., de Santana Rodrigues Velho, J., Vacharotayangul, P., Hanna, G. J., LeBoeuf, N. R., Shazib, M. A., Villa, A., Woo, S. B., Sroussi, H., Sonis, S., & Treister, N. S. (2022). Oral manifestations of immune-related adverse events in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors. *Oral Diseases*, 28(1), 9–22. <https://doi.org/10.1111/odi.13964>

Klein, B. A., Shazib, M. A., Villa, A., de Abreu Alves, F., Vacharotayangul, P., Sonis, S., Fedele, S., & Treister, N. S. (2022). Immune checkpoint inhibitors in cancer therapy: review of orofacial adverse events and role of the oral healthcare provider. *Frontiers in Oral Health*, 3, 968157. <https://doi.org/10.3389/froh.2022.968157>

Klymiuk, I., Bilgiler, C., Mahnert, A., Prokesch, A., Heininger, C., Brandl, I., Sahbegovic, H., Singer, C., Fuereder, T., & Steininger, C. (2022). Chemotherapy-associated oral microbiome changes in breast cancer patients. *Frontiers in Oncology*, 12, 949071. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.949071>

Köhler, G., & Milstein, C. (1975). Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature*, 256(5517), 495–497. <https://doi.org/10.1038/256495a0>

Koizumi, T., Fukushima, T., Tatai, T., Kobayashi, T., Sekiguchi, N., Sakamoto, A., & Sasaki, S. (2015). Successful treatment of crizotinib-induced dysgeusia by switching to alectinib in ALK-positive non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 88(1), 112–113. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2015.01.018>

Kwong, K. C. L., Yeoh, S. C., & Balasubramaniam, R. (2020). Is oral dysaesthesia a somatic symptom disorder? *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 49(6), 499–504. <https://doi.org/10.1111/jop.13064>

Larkin, J., Chiarion-Sileni, V., Gonzalez, R., Grob, J. J., Cowey, C. L., Lao, C. D., Schadendorf, D., Dummer, R., Smylie, M., Rutkowski, P., Ferrucci, P. F., Hill, A., Wagstaff, J., Carlino, M. S., Haanen, J. B., Maio, M., Marquez-Rodas, I., McArthur, G. A., Ascierto, P. A., Long, G. V., ... Wolchok, J. D. (2015). Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *The New England Journal of Medicine*, 373(1), 23–34. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504030>

Lee, W. J., Lee, J. L., Chang, S. E., Lee, M. W., Kang, Y. K., Choi, J. H., ... & Koh, J. K. (2009). Cutaneous adverse effects in patients treated with the multitargeted kinase inhibitors sorafenib and sunitinib. *British Journal of Dermatology*, 161(5), 1045–1051.

Léger, J. M., Guimarães-Costa, R., & Muntean, C. (2016). Immunotherapy in peripheral neuropathies. *Neurotherapeutics: The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 13(1), 96–107. <https://doi.org/10.1007/s13311-015-0401-7>

Li, J., Kim, S. G., & Blenis, J. (2014). Rapamicina: uma droga, muitos efeitos. *Metabolismo Celular*, 19(3), 373–379. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.01.001>

Lo Muzio, L., Arena, C., Troiano, G., & Villa, A. (2018). Estomatite oral e inibidores de mTOR: uma revisão das evidências atuais em 20.915 pacientes. *Doenças Bucais*, 24(1-2), 144–171. <https://doi.org/10.1111/odi.12795>

Logan, R. M., Al-Azri, A. R., Bossi, P., Stringer, A. M., Joy, J. K., Soga, Y., Ranna, V., Vaddi, A., Raber-Durlacher, J. E., Lalla, R. V., Cheng, K. K. F., Elad, S., & Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO) (2020). Systematic review of growth factors

and cytokines for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 28(5), 2485–2498. <https://doi.org/10.1007/s00520-019-05170-9>

Lu, M., Zhang, L., Li, Y., Wang, H., Guo, X., Zhou, J., Duan, L., Si, X., & Xu, Y. (2020). Recomendação para o diagnóstico e tratamento de infecções relacionadas a inibidores de ponto de controle imunológico. *Câncer Torácico*, 11(3), 805–809. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.13313>

Maarouf, M., Alexander, C., & Shi, V. Y. (2018). Nivolumab reactivation of hypertrophic lichen planus, a case report and review of published literature. *Dermatology Online Journal*, 24(1). <https://doi.org/10.5070/d3241037930>

Malcher-Lopes, R., Franco, A., & Tasker, J. G. (2008). Glucocorticoids shift arachidonic acid metabolism toward endocannabinoid synthesis: a non-genomic anti-inflammatory switch. *European Journal of Pharmacology*, 583(2-3), 322–339. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2007.12.033>

Martin, S. J., Guenette, M., & Oh, J. (2024). Evaluating the therapeutic potential of ublituximab in the treatment of MS: Design, development and place in therapy. *Drug Design, Development and Therapy*, 18, 3025–3042. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S388410>

McGuire, D. B., Correa, M. E., Johnson, J., & Wienandts, P. (2006). The role of basic oral care and good clinical practice principles in the management of oral mucositis. *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 14(6), 541–547. <https://doi.org/10.1007/s00520-006-0051-8>

Mendonça, R. M., Araújo, M. d., Levy, C. E., Morari, J., Silva, R. A., Yunes, J. A., & Brandalise, S. R. (2015). Oral mucositis in pediatric acute lymphoblastic leukemia patients: Evaluation of microbiological and hematological factors. *Pediatric Hematology and Oncology*, 32(5), 322–330. <https://doi.org/10.3109/08880018.2015.1034819>

Miroddi, M., Sterrantino, C., Simonelli, I., Ciminata, G., Phillips, R. S., & Calapai, G. (2015). Risco de diarreia e mucosite de grau 3-4 em pacientes com câncer colorretal recebendo regimes de anticorpos monoclonais anti-EGFR: uma meta-análise de 18 ensaios clínicos randomizados controlados. *Revisões Críticas em Oncologia / Hematologia*, 96(2), 355–371. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2015.06.004>

Mistretta, C. M., & Kumari, A. (2019). Hedgehog signaling regulates taste organs and oral sensation: Distinctive roles in the epithelium, stroma, and innervation. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(6), 1341. <https://doi.org/10.3390/ijms20061341>

Monoclonal antibodies and their applications in cancer. (2023). *Journal of Student Research*, 12(2). <https://doi.org/10.47611/jsrhs.v12i2.4236>

Motzer, R. J., & Bukowski, R. M. (2006). Targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*, 24(35), 5601–5608.

Motzer, R. J., Rini, B. I., Bukowski, R. M., Curti, B. D., George, D. J., Hudes, G. R., ... & Michaelson, M. D. (2006). Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA*, 295(21), 2516–2524.

National Cancer Institute CTCAE. (2010). CTCAE Files. NIH. <https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/About.html>

Nema, S. K., & Kaushik, N. (2023). Monoclonal antibody: Future of malaria control and prevention. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. <https://doi.org/10.1093/trstmh/trad027>

Nicolatou-Galitis, O., Psyrris, A., Tsoukalas, N., Galitis, E., Linardou, H., Galiti, D., Athansiadis, I., Kalapanida, D., Razis, E., Katirtzoglou, N., Kentepozidis, N., Kosmidis, P., Stavridi, F., Kyrodimos, E., Daliani, D., Tsironis, G., Mountzios, G., Karageorgopoulou, S., Gouveris, P., & Syrigos, K. (2023). Toxicidades orais em pacientes com câncer que recebem imunoterapia: uma série de casos de 24 pacientes. *Oral*, 3(1), 123–133. <https://doi.org/10.3390/oral3010011>

Nifosì, G., Nifosì, L., & Nifosì, A. F. (2020). Medication-related osteonecrosis of the jaw by concomitant nivolumab and denosumab treatment. *Clinical Medical Reviews and Case Reports*, 7(12). <https://doi.org/10.23937/2378-3656/1410332>

Nuñez-Aguilar, J., Fernández-Olavarria, A., Oliveros-López, L. G., Torres-Lagares, D., Serrera-Figallo, M. A., Gutiérrez-Corrales, A., & Gutiérrez-Pérez, J. L. (2018). Evolution of oral health in oral cancer patients with and without dental treatment in place: Before, during and after cancer treatment. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 10(2), e158–e165. <https://doi.org/10.4317/jced.54608>

Nunez-Aguilar, J., Oliveros-Lopez, L. G., Fernandez-Olavarria, A., Torres-Lagares, D., Serrera-Figallo, M. A., Gutierrez-Corrales, A., & Gutierrez-Perez, J. L. (2018). Influence of dental treatment in place on quality of life in oral cancer patients undergoing chemoradiotherapy. *Medicina Oral, Patologia Oral y Cirugia Bucal*, 23(4), e498–e505. <https://doi.org/10.4317/medoral.22353>

Okazaki, T., & Honjo, T. (2007). PD-1 and PD-1 ligands: from discovery to clinical application. *International Immunology*, 19(7), 813–824. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxm057>

Palmieri, D. J., & Carlino, M. S. (2018). Immune checkpoint inhibitor toxicity. *Current Oncology Reports*, 20(9), 72. <https://doi.org/10.1007/s11912-018-0718-6>

Panneerselvam, K., Szafron, D., Amin, R., Wei, D., Tan, D., Altan, M., Okhuysen, P. C., Shatila, M., Raju, G. S., Thomas, A. S., & Wang, Y. (2022). Cytomegalovirus infection among patients with cancer receiving immune checkpoint inhibitors. *Annals of Gastroenterology*, 35, 522–531. <https://doi.org/10.20524/aog.2022.0735>

Pardoll, D. M. (2012). The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nature Reviews Cancer*, 12(4), 252–264. <https://doi.org/10.1038/nrc3239>

Parry, R. V., Chemnitz, J. M., Frauwirth, K. A., Lanfranco, A. R., Braunstein, I., Kobayashi, S. V., Linsley, P. S., Thompson, C. B., & Riley, J. L. (2005). CTLA-4 and PD-1 receptors inhibit T-cell activation by distinct mechanisms. *Molecular and Cellular Biology*, 25(21), 9543–9553. <https://doi.org/10.1128/MCB.25.21.9543-9553.2005>

Patel, V., & Carey, B. (2023). Pembrolizumab-related osteonecrosis of the jaw. *British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2023.08.241>

Peterson, D. E., Boers-Doets, C. B., Bensadoun, R. J., Herrstedt, J., & ESMO Guidelines Committee. (2015). Management of oral and gastrointestinal mucosal injury: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. *Annals of Oncology*, 26(Suppl 5), v139–v151. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv202>

Peterson, D. E., O'Shaughnessy, J. A., Rugo, H. S., Elad, S., Schubert, M. M., Viet, C. T., Campbell-Baird, C., Hronek, J., Seery, V., Divers, J., Glaspy, J., Schmidt, B. L., & Meiller, T. F. (2016). Lesão da mucosa oral causada por inibidores da rapamicina alvo de mamíferos: perspectivas emergentes sobre patobiologia e impacto na prática clínica. *Medicina do Câncer*, 5(8), 1897–1907. <https://doi.org/10.1002/cam4.761>

Petrelli, F., Morelli, A. M., Luciani, A., Ghidini, A., & Solinas, C. (2021). Risco de infecção com inibidores de ponto de controle imunológico: uma revisão sistemática e meta-análise. *Targeted Oncology*, 16(5), 553–568. <https://doi.org/10.1007/S11523-021-00824-3>

Phan, G. Q., Yang, J. C., Sherry, R. M., Hwu, P., Topalian, S. L., Schwartzentruber, D. J., Restifo, N. P., Haworth, L. R., Seipp, C. A., Freezer, L. J., Morton, K. E., Mavroukakis, S. A., Duray, P. H., Steinberg, S. M., Allison, J. P., Davis, T. A., & Rosenberg, S. A. (2003). Cancer regression and autoimmunity induced by cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 blockade in patients with metastatic melanoma. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100(14), 8372–8377. <https://doi.org/10.1073/pnas.1533209100>

Plemons, J. M., Kv, R., & E, B. (2013). Oral health care in cancer patients: you can make a difference! *Texas Dental Journal*, 130(8), 682. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24236389>

Porta, C., Paglino, C., Imarisio, I., Canipari, C., Chen, K., Neary, M., & Duh, M. S. (2011). Safety and treatment patterns of multikinase inhibitors in patients with metastatic renal cell carcinoma at a tertiary oncology center in Italy. *BMC Cancer*, 11, 1–8.

Posner, J., Barrington, P., Brier, T., & Datta-Mannan, A. (2019). Monoclonal antibodies: past, present and future. In *Handbook of Experimental Pharmacology* (Vol. 260, pp. 81–141). https://doi.org/10.1007/164_2019_323

Pronin, A. N., Wang, Q., & Slepak, V. Z. (2017). Teaching an old drug new tricks: agonism, antagonism, and biased signaling of pilocarpine through M3 muscarinic acetylcholine receptor. *Molecular Pharmacology*, 92(5), 601–612. <https://doi.org/10.1124/mol.117.109678>

Radvansky, L. J., Pace, M. B., & Siddiqui, A. (2013). Prevention and management of radiation-induced dermatitis, mucositis, and xerostomia. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 70(12), 1025–1032. <https://doi.org/10.2146/ajhp120467>

Ramos-Casals, M., Brahmer, J. R., Callahan, M. K., Flores-Chávez, A., Keegan, N., Khamashta, M. A., Lambotte, O., Mariette, X., Prat, A., & Suárez-Almazor, M. E. (2020). Immune-related adverse events of checkpoint inhibitors. *Nature Reviews Disease Primers*, 6(1), 1–21. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0160-6>

Ramos-Casals, M., Maria, A., Suárez-Almazor, M. E., Lambotte, O., Fisher, B. A., Hernández-Molina, G., Guilpain, P., Pundole, X., Flores-Chávez, A., Baldini, C., Bingham Iii, C. O., Brito-Zerón, P., Gottenberg, J. E., Kostine, M., Radstake, T. R. D., Schaefferbeke, T., Schulze-Koops, H., Calabrese, L., Khamashta, M. A., Mariette, X., ... ICIR (2019). Sicca/Sjögren's syndrome triggered by PD-1/PD-L1 checkpoint inhibitors. Data from the International ImmunoCancer Registry (ICIR). *Clinical and Experimental Rheumatology*, 37 Suppl 118(3), 114–122.

Ravetch, J. V., & Lanier, L. L. (2000). Immune inhibitory receptors. *Science*, 290(5489), 84–89. <https://doi.org/10.1126/science.290.5489.84>

Ribas, A., & Wolchok, J. D. (2018). Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. *Science*, 359(6382), 1350–1355. <https://doi.org/10.1126/science.aar4060>

Rogado, J., Sánchez-Torres, J. M., Romero-Laorden, N., Ballesteros, A. I., Pacheco-Barcia, V., Ramos-Leví, A., Arranz, R., Lorenzo, A., Gullón, P., Donnay, O., Adrados, M., Costas, P., Aspa, J., Alfranca, A., Mondéjar, R., & Colomer, R. (2019). Immune-related adverse events predict the therapeutic efficacy of anti-PD-1 antibodies in cancer patients. *European Journal of Cancer*, 109, 21–27. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.10.014>

Russi, E. G., Raber-Durlacher, J. E., & Sonis, S. T. (2014). Local and systemic pathogenesis and consequences of regimen-induced inflammatory responses in patients with head and neck cancer receiving chemoradiation. *Mediators of Inflammation*, 2014, 518261. <https://doi.org/10.1155/2014/518261>

Sadeghalvad, M., & Rezaei, N. (2021). Introduction on monoclonal antibodies. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/INTECHOPEN.98378>

Sanmamed, M. F., & Chen, L. (2018). A paradigm shift in cancer immunotherapy: From enhancement to normalization. *Cell*, 175(2), 313–326. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.09.035>

Saunders, D. P., Rouleau, T., Cheng, K., Yarom, N., Kandwal, A., Joy, J., Bektas Kayhan, K., van de Wetering, M., Brito-Dellan, N., Kataoka, T., Chiang, K., Ranna, V., Vaddi, A., Epstein, J., Lalla, R. V., Bossi, P., Elad, S., & Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). (2020). Systematic review of antimicrobials, mucosal coating agents, anesthetics, and analgesics for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. *Supportive Care in Cancer*, 28(5), 2473–2484. <https://doi.org/10.1007/s00520-019-05181-6>

Schirmmacher, V. (2019). From chemotherapy to biological therapy: A review of novel concepts to reduce the side effects of systemic cancer treatment (Review). *International Journal of Oncology*, 54(2), 407–419. <https://doi.org/10.3892/ijo.2018.4661>

Scott, A. M., Wolchok, J. D., & Old, L. J. (2012). Antibody therapy of cancer. *Nature Reviews Cancer*, 12(4), 278–287. <https://doi.org/10.1038/nrc3236>

Shi, V. J., Rodic, N., Gettinger, S., Leventhal, J. S., Neckman, J. P., Girardi, M., Bosenberg, M., & Choi, J. N. (2016). Clinical and histologic features of lichenoid mucocutaneous eruptions due to anti-programmed cell death 1 and anti-programmed cell death ligand 1 immunotherapy. *JAMA Dermatology*, 152(10), 1128. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2016.2226>

Sibaud, V., Eid, C., Belum, V. R., Combemale, P., Barres, B., Lamant, L., Mourey, L., Gomez-Roca, C., Estilo, C. L., Motzer, R., Vigaros, E., & Lacouture, M. E. (2017). Oral lichenoid reactions associated with anti-PD-1/PD-L1 therapies: clinicopathological findings. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 31(10), e464–e469. <https://doi.org/10.1111/jdv.14284>

Silva, M. G., Moreira, R. S. M., Groto, L. P., & Buchala, C. A. C. N. (2024). Major clinical approaches of dental treatment in cancer patients: A systematic review. *MedNEXT Journal of Medical and Health Sciences*. <https://doi.org/10.54448/mdnt24s204>

Silverman, S., Jr. (2007). Diagnosis and management of oral mucositis. *The Journal of Supportive Oncology*, 5(2 Suppl 1), 13–21.

Simpson, T. R., Li, F., Montalvo-Ortiz, W., Sepulveda, M. A., Bergerhoff, K., Arce, F., Roddie, C., Henry, J. Y., Yagita, H., Wolchok, J. D., Peggs, K. S., Ravetch, J. V., Allison, J. P., & Quezada, S. A. (2013). Fc-dependent depletion of tumor-infiltrating regulatory T cells co-defines the efficacy of anti-CTLA-4 therapy against melanoma. *The*

Journal of Experimental Medicine, 210(9), 1695–1710.
<https://doi.org/10.1084/jem.20130579>

Sivan, A., Corrales, L., Hubert, N., Williams, J. B., Aquino-Michaels, K., Earley, Z. M., Benyamin, F. W., Lei, Y. M., Jabri, B., Alegre, M. L., Chang, E. B., & Gajewski, T. F. (2015). Commensal Bifidobacterium promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. *Science*, 350(6264), 1084–1089.
<https://doi.org/10.1126/science.aac4255>

Sonis, S. T., Elting, L. S., Keefe, D., Peterson, D. E., Schubert, M., Hauer-Jensen, M., Bekele, B. N., Raber-Durlacher, J., Donnelly, J. P., Rubenstein, E. B., Mucositis Study Section of the Multinational Association for Supportive Care in Cancer, & International Society for Oral Oncology. (2004). Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: Pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer*, 100(9 Suppl), 1995–2025. <https://doi.org/10.1002/cncr.20162>

Srivastava, A., Radhakrishnan, V., Ghosh, J., & Jacob, L. A. (2023). Incidence and risk of oral mucositis with immune checkpoint inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Oral Health*, 4, 123456. <https://doi.org/10.3389/froh.2023.123456>

Stan, C. D., Drăgan, M., Tataringa, G., Stan, C. I., Tuchilus, C., & Mircea, C. (2017). Monoclonal antibodies – past, present and future. *Revista Medico-Chirurgicală*, 121(2), 444–450. <https://www.ojs.umfiasi.ro/index.php/revmedchir/article/download/118/94>

Stolze, J., Teepen, J. C., Raber-Durlacher, J. E., Loonen, J. J., Kok, J. L., Tissing, W. J. E., de Vries, A. C. H., Neggers, S. J. C. M. M., van Dulmen-den Broeder, E., van den Heuvel-Eibrink, M. M., van der Pal, H. J. H., Versluys, A. B., van der Heiden-van der Loo, M., Louwerens, M., Kremer, L. C. M., Brand, H. S., Bresters, D., & DCCSS LATER Study Group. (2022). Prevalence and risk factors for hyposalivation and xerostomia in childhood cancer survivors following different treatment modalities — A Dutch Childhood Cancer Survivor Study Late Effects 2 Clinical Study (DCCSS LATER 2). *Cancers*, 14(14), 3379. <https://doi.org/10.3390/cancers14143379>

Stucci, S., Palmirotta, R., Passarelli, A., Silvestris, E., Argentiero, A., Lanotte, L., Acquafredda, S., Todisco, A., & Silvestris, F. (2017). Immune-related adverse events during anticancer immunotherapy: Pathogenesis and management. *Oncology Letters*, 14(5), 5671–5680. <https://doi.org/10.3892/ol.2017.6919>

Suarez-Almazor, M. E., Kim, S. T., Abdel-Wahab, N., & Diab, A. (2017). Review: Immune-related adverse events with use of checkpoint inhibitors for cancer therapy. *The Oncologist*, 22(8), 1–13. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0136>

Subramanian, G., Yeung, V., Baredes, S., Kim, S., Bergsbaken, T., & Quek, S. Y. P. (2024). Adverse jaw outcomes from immune checkpoint inhibitors for head-and-neck cancer? Case reports. *Oral Oncology*, 0(0), 0. <https://doi.org/10.3290/j.qi.b4925761>

Takahashi, T., Tagami, T., Yamazaki, S., Uede, T., Shimizu, J., Sakaguchi, N., Mak, T. W., & Sakaguchi, S. (2000). Immunologic self-tolerance maintained by CD25(+)CD4(+) regulatory T cells constitutively expressing cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4. *The Journal of Experimental Medicine*, 192(2), 303–310. <https://doi.org/10.1084/jem.192.2.303>

Tejwani, A., Wu, S., Jia, Y., Agulnik, M., Millender, L., & Lacouture, M. E. (2009). Increased risk of high-grade dermatologic toxicities with radiation plus epidermal growth factor receptor inhibitors. *Cancer*, 115(6), 1286–1299. <https://doi.org/10.1002/cncr.24120>

Toscano, N., Holtzclaw, D., Hargitai, I., Shumaker, N., Richardson, H., Naylor, G., & Marx, R. (2009). Oral implications of cancer chemotherapy. *The Journal of Implant & Advanced Clinical Dentistry*. <https://www.manhattanperiodontist.com/wp-content/uploads/CancerEd21.pdf>

Vétizou, M., Pitt, J. M., Daillère, R., Lepage, P., Waldschmitt, N., Flament, C., Rusakiewicz, S., Routy, B., Roberti, M. P., Duong, C. P., Poirier-Colame, V., Roux, A., Becharef, S., Formenti, S., Golden, E., Cording, S., Eberl, G., Schlitzer, A., Ginhoux, F., Mani, S., ... Zitvogel, L. (2015). Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota. *Science*, 350(6264), 1079–1084. <https://doi.org/10.1126/science.aad1329>

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., & 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>

Villa, A., & Sonis, S. T. (2015). Mucositis: Pathobiology and management. *Current Opinion in Oncology*, 27(3), 159–164. <https://doi.org/10.1097/CCO.0000000000000180>

Villa, A., & Sonis, S. T. (2020). An update on pharmacotherapies in active development for the management of cancer regimen-associated oral mucositis. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 21(5), 541–548. <https://doi.org/10.1080/14656566.2020.1718652>

Villa, A., Aboalela, A., Luskin, K. A., Cutler, C. S., Sonis, S. T., Woo, S. B., Peterson, D. E., & Treister, N. S. (2015). Mammalian target of rapamycin inhibitor-associated stomatitis in hematopoietic stem cell transplantation patients receiving sirolimus prophylaxis for graft-versus-host disease. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 21(3), 503–508. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2014.11.680>

Wang, S. J., Dougan, S. K., & Dougan, M. (2023). Immune mechanisms of toxicity from checkpoint inhibitors. *Trends in Cancer*, 9(7), 543–553. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2023.04.002>

Wang, S., Song, Y., Yin, D., Xiao, F., Xue, L., & Wang, X. (2024). Osteonecrosis of the jaw in patients with clear cell renal cell carcinoma treated with targeted agents: A case series and large-scale pharmacovigilance analysis. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-4177090/v1>

Warnakulasuriya, S., & Kerr, A. R. (2021). Oral cancer screening: Past, present, and future. *Journal of Dental Research*, 100(12), 1313–1320. <https://doi.org/10.1177/00220345211014795>

Warner, B. M., Baer, A. N., Lipson, E. J., Allen, C., Hinrichs, C., Rajan, A., Pelayo, E., Beach, M., Gulley, J. L., Madan, R. A., Feliciano, J., Grisius, M., Long, L., Powers, A., Kleiner, D. E., Cappelli, L., & Alevizos, I. (2019). Sicca syndrome associated with immune checkpoint inhibitor therapy. *The Oncologist*, 24(9), 1259–1269. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2018-0823>

Wei, S. C., Duffy, C. R., & Allison, J. P. (2018). Fundamental mechanisms of immune checkpoint blockade therapy. *Cancer Discovery*, 8(9), 1069–1086. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-18-0367>

Weinmann, S. C., & Pisetsky, D. S. (2019). Mechanisms of immune-related adverse events during the treatment of cancer with immune checkpoint inhibitors. *Rheumatology (Oxford, England)*, 58(Suppl 7), vii59–vii67. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez308>

Williams, P., & Kolar, T. C. (2017). Dental care of oral cancer patients (pp. 19–34). Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-43857-3_2 [Retracted]

Wurster, S., Watowich, S. S., & Kontoyiannis, D. P. (2022). Checkpoint inhibitors as immunotherapy for fungal infections: Promises, challenges, and unanswered questions. *Frontiers in Immunology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1018202>

Xin, W., Leung, K. C., Lo, E. C., Mok, M. Y., & Leung, M. H. (2017). Erratum to: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of fluoride varnish in preventing dental caries of Sjögren's syndrome patients. *BMC Oral Health*, 17(1), 63. <https://doi.org/10.1186/s12903-017-0350-0>

Xu, Y., Wen, N., Sonis, S. T., & Villa, A. (2021). Oral side effects of immune checkpoint inhibitor therapy (ICIT): An analysis of 4683 patients receiving ICIT for malignancies at Massachusetts General Hospital, Brigham & Women's Hospital, and the Dana-Farber Cancer Institute, 2011 to 2019. *Cancer*, 127(11), 1796–1804. <https://doi.org/10.1002/cncr.33436>

Yarom, N., Hovan, A., Bossi, P., Ariyawardana, A., Jensen, S. B., Gobbo, M., Sacca-Hazboun, H., Kandwal, A., Majorana, A., Ottaviani, G., Pentenero, M., Nasr, N. M., Rouleau, T., Lucas, A. S., Treister, N. S., Zur, E., Ranna, V., Vaddi, A., Barasch, A., Lalla, R. V., ... Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer / International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO) (2020). Systematic review of natural and miscellaneous agents, for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines - part 2: Honey, herbal compounds, saliva stimulants, probiotics, and miscellaneous agents. *Supportive Care in Cancer*, 28(5), 2457–2472. <https://doi.org/10.1007/s00520-019-05256-4>

Yuan, A., Kurtz, S. L., Barysaukas, C. M., Pilotte, A. P., Wagner, A. J., & Treister, N. S. (2015). Oral adverse events in cancer patients treated with VEGFR-directed multitargeted tyrosine kinase inhibitors. *Oral Oncology*, 51(11), 1026–1033.

Zadik, Y., Arany, P. R., Fregnani, E. R., Bossi, P., Antunes, H. S., Bensadoun, R. J., Gueiros, L. A., Majorana, A., Nair, R. G., Ranna, V., Tissing, W. J. E., Vaddi, A., Lubart, R., Migliorati, C. A., Lalla, R. V., Cheng, K. K. F., Elad, S., & Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO) (2019). Systematic review of photobiomodulation for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. *Supportive Care in Cancer*, 27(10), 3969–3983. <https://doi.org/10.1007/s00520-019-04890-2>

Zhang, W., Gao, L., Ren, W., Li, S., Zheng, J., Li, S., Jiang, C., Yang, S., & Zhi, K. (2021). The role of the immune response in the development of medication-related osteonecrosis of the jaw. *Frontiers in Immunology*, 12, 606043. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.606043>

Zhang, X., Lu, X., Yu, Y., Tan, K., & Cui, H. (2022). Changes of IL-6 and IFN- γ before and after the adverse events related to immune checkpoint inhibitors: A retrospective study. *Medicine*, 101(46), e31761. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000031761>

Zhou, Y., & Zhou, Z. (2024). Pharmacology and therapeutic applications of monoclonal antibodies. (pp. 364–369). <https://doi.org/10.1201/9781003587590-51>