

QUIMIOTERAPIA E MUCOSITE ORAL: AVALIAÇÃO DOS ESQUEMAS E CLASSIFICAÇÃO DAS LESÕES

Chemotherapy and Oral Mucositis: Evaluation of Regimens and Lesion Classification

Access this article online	
Quick Response Code:	Website: https://periodicos.uff.br/ijosd/article/view/69862
	

Autor:**Guilherme Dias de Carvalho**

Graduando em Odontologia do Centro Universitário Estácio da Bahia

Ana Caroliny Cruz Souza

Graduanda em Odontologia do Centro Universitário da Bahia

Larissa Souza Santos Lins

Mestre e Doutoranda do Programa de Pós-graduação em Medicina e Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia

Paula Milena Melo Casais Moreira

Mestre e Doutora em Ciências da Saúde pela Universidade Federal da Bahia

Instituição onde o trabalho foi realizado: Centro Universitário Estácio da Bahia**Endereço para correspondência:** Guilherme Dias de Carvalho; Rua Olhos D'água, 62 – Itapuã, Salvador – BA, Brasil, CEP: 41620-240; Telefone fixo: (71) 4104-9442 Telefone celular: (71) 99346-8128**E-mail para correspondência:** guilhermecarvalh15@gmail.com

RESUMO

A quimioterapia é amplamente utilizada no tratamento de neoplasias malignas, porém está associada a efeitos adversos significativos, como a mucosite oral (MO), que compromete a qualidade de vida dos pacientes. O objetivo desta

revisão é analisar os principais esquemas quimioterápicos relacionados à ocorrência da mucosite oral (MO), assim como, os principais agentes envolvidos no desenvolvimento das lesões. Trata-se de uma revisão integrativa realizada entre março e maio de 2025, sendo realizadas as buscas nas bases de dados: PubMed, SciELO e LILACS. Foram selecionados nove estudos clínicos que analisaram diferentes esquemas quimioterápicos e classificações de MO, de acordo com as escalas da OMS, NCI-CTCAE e JCOG. A maior incidência de MO foi notada nos protocolos com agentes antimetabólitos (como 5-FU e metotrexato), alquilantes (como melfalano) e anticorpos monoclonais (como panitumumabe e cetuximabe). A severidade das lesões variou de acordo com o protocolo, dosagem, número de ciclos e estado clínico do paciente. Logo, torna-se essencial na prevenção e manejo eficaz da MO durante a quimioterapia, a atuação do cirurgião-dentista na equipe multidisciplinar de cuidados oncológicos.

Palavras-chave: Mucosite oral, Protocolos Quimioterápicos, Anticorpo Monoclonal.

ABSTRACT

Chemotherapy is widely used in the treatment of malignant neoplasms but is associated with significant adverse effects, such as oral mucositis (OM), which compromises patient's quality of life. This review aims to analyze the main chemotherapy regimens associated with the occurrence of oral mucositis (OM), as well as the main agents involved in the development of lesions. This integrative review was conducted between March and May 2025, searching the PubMed, SciELO, and LILACS databases. Nine clinical studies were selected that analyzed different chemotherapy regimens and OM classifications according to the WHO, NCI-CTCAE, and JCOG scales. The highest incidence of OM was observed in protocols with antimetabolites (such as 5-FU and methotrexate), alkylating agents (such as melphalan), and monoclonal antibodies (such as panitumumab and cetuximab). The severity of the lesions varied according to the protocol, dosage, number of cycles, and clinical status of the patient. Therefore, the role of the dentist in the multidisciplinary oncology care team becomes essential for the prevention and effective management of OM during chemotherapy.

Keywords: Oral Mucositis, Chemotherapy Protocols, Monoclonal Antibody.

INTRODUÇÃO

A quimioterapia é uma das principais estratégias terapêuticas utilizadas no tratamento de pacientes com câncer, sendo amplamente reconhecida por sua alta taxa de sucesso e pelo objetivo primário de induzir a morte das células cancerígenas. No entanto, o mecanismo de ação dos agentes quimioterápicos não diferencia as células normais das neoplásicas, o que resulta em danos celulares em ambos os tipos de células (CURRA *et al.*, 2018; RIBEIRO *et al.*, 2020). Os efeitos citotóxicos do tratamento estão relacionados não apenas a fatores individuais, como gênero, idade, estado nutricional e condições de saúde sistêmica e oral, mas também aos quimioterápicos utilizados seja de forma isolada ou combinada, à dosagem empregada e ao número de ciclos terapêuticos realizados (PULITO *et al.*, 2020).

A mucosite oral (MO) é uma das complicações mais frequentes e debilitantes em pacientes submetidos a esquemas de tratamento com medicamentos anticâncer. Caracteriza-se pela inflamação e ulceração da mucosa oral com presença de eritema, geralmente localizadas na mucosa jugal, assoalho da boca e língua (dorso e borda lateral), que causam dor e desconforto, comprometendo significativamente a qualidade de vida dos pacientes. Essas lesões aumentam o risco de infecção secundária e impactam negativamente a fala e a alimentação, o que pode resultar em perda de peso (ELAD *et al.*, 2022).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), os estágios de classificação das lesões da mucosite oral são definidos por um sistema de graduação que varia de 0 a 4. O grau 0 corresponde à ausência de sinais de MO; o grau 1 caracteriza-se por eritema oral e desconforto leve, sem lesões visíveis; no grau 2, há ulcerações dolorosas e eritema, mas sem impacto na alimentação; o grau 3 é marcado por ulcerações pseudomembranosas confluentes dolorosas, que afetam a deglutição; e, o grau 4 é caracterizado por ulcerações profundas e/ou necróticas graves, que exigem suporte enteral ou parenteral. Estudos indicam que aproximadamente 40% dos pacientes submetidos exclusivamente à quimioterapia desenvolvem algum estágio de MO durante os ciclos de tratamento (COLELLA *et al.*, 2023; PULITO *et al.*, 2020; SONIS e VILLA, 2023).

A severidade da mucosite oral pode ser classificada em diferentes estágios, sendo fundamental considerar o tipo de agente quimioterápico utilizado, como 5-fluorouracil, citarabina e cisplatina, bem como a perspectiva do estado do paciente, seja sob transplante de células-tronco e hematopoiéticas, sob quimioterapia de câncer de cabeça e pescoço ou neoplasias metastáticas (BROWN e GUPTA, 2020).

Embora a MO seja associada aos tratamentos convencionais anticâncer, como radioterapia e quimioterapia, a implementação de agentes imunológicos nos regimes citotóxicos permitiu novas manifestações da condição avaliada, principalmente, no tratamento de neoplasias metastáticas. O entendimento da relação entre a toxicidade e o esquema quimioterápico pode permitir a identificação precoce de pacientes em maior risco conforme o agente empregado no tratamento e a respectiva incidência de MO, possibilitando a adoção de abordagens terapêuticas direcionadas para minimizar as lesões da MO (ELAD *et al.*, 2022).

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa, cujo objetivo foi avaliar e descrever estudos e ensaios clínicos que abordaram diferentes esquemas quimioterápicos relacionados à ocorrência de mucosite oral (MO), com severidade classificada conforme a escala da Organização Mundial da Saúde (OMS), que varia de grau 0 (ausência da lesão) a grau 4 (lesão grave com impedimento da alimentação). A busca bibliográfica foi realizada nas bases de dados: PubMed, SciELO e LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), no período de março a maio de 2025. Foram utilizados os seguintes descritores combinados por operadores booleanos: "oral mucositis" AND "chemotherapy protocols" AND "monoclonal antibody".

Foram incluídos estudos e ensaios clínicos publicados nos últimos 10 anos, nos idiomas português e inglês, com texto completo disponível, que tivessem como foco a avaliação da mucosite oral em pacientes submetidos exclusivamente à quimioterapia. Os critérios de exclusão compreenderam estudos que envolviam radioterapia associada ao tratamento quimioterápico, artigos que não apresentavam a classificação da mucosite quanto ao grau de severidade, estudos que não descrevessem do esquema quimioterápico (agentes farmacológicos, doses, ciclos), artigos voltados exclusivamente ao tratamento da mucosite oral, bem como os que não especificaram a região afetada pela mucosite podendo ser interpretada em área gastrointestinal ou oral.

A seleção dos artigos foi realizada de forma independente pelos autores desta revisão, em três etapas sequenciais: leitura dos títulos, análise dos resumos e, por fim, leitura do texto na íntegra. Os artigos que não atenderam aos critérios de elegibilidade após a triagem foram excluídos da análise. Os estudos incluídos tiveram seus dados extraídos e organizados no software Microsoft Excel, considerando as seguintes variáveis: autores, ano de publicação, esquema quimioterápico, grau de MO, neoplasia de base e tamanho da amostra.

RESULTADOS

Foram identificados 216 estudos nas bases de dados PubMed (172), LILACS (35) e SciELO (9). Após a análise sequenciada para seleção, 09 (nove) artigos atenderam aos critérios de inclusão propostos por esta revisão (Figura 1).

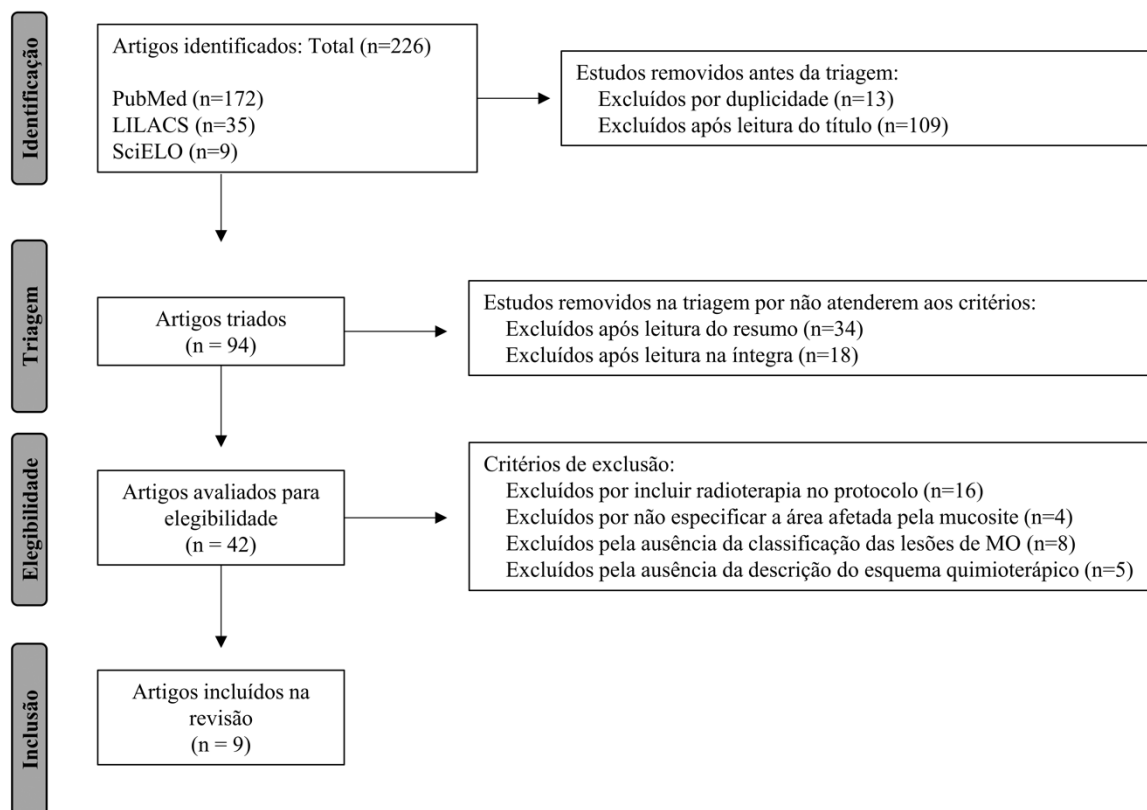


Figura 1 - Fluxograma sumarizado de seleção e inclusão dos estudos.

Os artigos incluídos foram organizados em tabela (Tabela 1) com a descrição dos esquemas quimioterápicos, neoplasias em tratamento, escala de severidade das lesões de MO e número de pacientes avaliados em cada estudo. A escala definida pela OMS, que apresenta graduação de 0 a 4, conforme já descrita anteriormente, foi adotada nos estudos realizados por Nakagaki *et al* (2022) e Almeida *et al* (2022).

A maioria dos estudos analisados (DOTE *et al.*, 2018; MOREAU *et al.*, 2019; BARDIA *et al.*, 2021; CHIBAUDEUL *et al.*, 2015; IWATA *et al.*, 2015; SEDDON *et al.*, 2017) utilizaram a classificação proposta pelo National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI- CTCAE), que classifica a gravidade de MO em cinco graus; Grau 1 (G1): Assintomático ou leve sintomas;

intervenção não indicada; Grau 2 (G2): Dor moderada; não interfere na ingestão oral; indicação de modificação da dieta; Grau 3 (G3): Dor severa, interfere na ingestão oral; Grau 4 (G4): Consequência de risco à vida, indicação de intervenção urgente; e Grau 5 (G5): Óbito atribuído à MO.

O estudo conduzido por Watanabe *et al* (2023) seguiu a classificação estabelecida pelo Japan Clinical Oncology Group - Common Terminology Criteria for Adverse Events (JCOG-CTCAE) a qual descreve: Grau 0 (G0): sem sinais de MO; Grau 1 (G1): Eritema ou ulceração leve, sem dor significativa; Grau 2 (G2): Ulceração dolorosa, com capacidade de ingestão oral; Grau 3 (G3): Ulceração grave, incapacidade de ingestão oral, indicação de dieta líquida; e Grau 4 (G4): Ulceração grave com risco de complicações sistêmicas, necessidade de intervenção médica urgente.

Tabela 1 – Descrição dos esquemas empregados em cada estudo e a escala de severidade das lesões de mucosite oral.

Autores	Ano	Esquema Quimioterápico	Grau de MO (G0, G1, G2, G3 e G4)	Neoplasia Base	Amostra
MOREAU <i>et al</i>	2019	D-VTd (daratumumabe mais bortezomibe, talidomida e dexametasona) e VTd (bortezomibe, talidomida e dexametasona)	D-VTd: G1-2: 86 (16%); G3-4: 68 (13%). VTd: G1-2: 104(19%); G3-4: 88 (16%)	Mieloma múltiplo	D-VTd: 536 VTd: 538
DOTÉ <i>et al</i>	2018	Panitumumab (Pmab) + (FOLFOX, FOLFIRI e 5FU/leucovorina) Cetuximabe (Cmab) + (FOLFOX, FOLFIRI e 5FU/leucovorina)	Pmab: G1: 14, G2: 4, G3: 6 e G4: 0 Cmab: G1: 27, G2: 4 G4: 0	Câncer Colorretal	75
BARDIA <i>et al</i>	2021	Ribociclibe (300mg), Everolimo (2,5mg) e Exemestano (25mg)	G1-G2: 39 pacientes; G3-4: 3 pacientes	Câncer de Mama Metastático	104



CHIBAUEUL et al	2015	Cetuximabe 400mg/m ² , docetaxel 75 mg/m ² , cisplatina 75 mg/m ² e 5-fluorouracil 750 mg/m ²	G1: 5 (12,2%); G2: 4 (9,8%); G3: 5 (12,2%); G4: 0	Carcinoma de Células Escamosas em Orofaringe	41
NAKAGAKI et al	2022	FluMel: Fludarabina 25mg/m ² , Melfalano 120mg/m ² BEAM: Carmustina 300 mg/m ² , Citarabina 200mg/m ² , Etoposídeo 200mg/m ² Melfalano 140 mg/m ²	G1-G2: 57% G3-4: 43% G1-G2: 59% G3-4: 41%	Transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH)	197 34
ALMEIDA et al	2022	FOLFIRI: Ácido folínico 20 mg/m ² , Irinotecano 180mg/m ² 5 flourouracil 425 mg/m ² MTX: Metotrexato 15-30 mg/dia	G1: 30%; G2: 10%; G3: 30%; G0: 30% G4:0 G1: 15%; G2: 11%; G3: 13%; G4: 0	Tumores sólidos	115
IWATA et al	2015	Lapatinib 1.250mg Capecitabina 1.000mg/m ²	G0: 30 (59%) G1: 21 (41%) G2-4: 0	Câncer de mama	51
WATANABE et al	2023	Panitumumab (Pmab) + mFOLFOX6 (Flourouracil mod., oxaliplatina e l-leucovorina) Bevacizumab (Bmab) + mFOLFOX6	Pmab.: G1-G2: 249 G3-G4: 27 G0: 128 Bmab.: G1-G2: 165 G3-G4: 7 G0: 235	Câncer Colorretal Metastático Irresecável	Pmab: 404 Bmab 407

SEDDON et al	2017	Gemcitabina (Gem) + docetaxel (Doc)	Doxo: G1-2: 64 G3: 18 G4:0	Sarcomas de tecidos moles avançados, irrissecáveis ou metastáticos	Gem+Doc.: 126 Doxo: 128
		Doxorrubicina (Doxo)	Gem+Doc: G1-2: 59 G3: 2 G4:0		

G0 = Grau 0; **G1** = Grau 1; **G2** = Grau 2; **G3** = Grau 3; **G4** = Grau 4

Com base nos esquemas quimioterápicos apresentados, observa-se que os agentes antineoplásicos 5-fluorouracil, leucovorina, docetaxel e melfalano estiveram mais frequentemente associados ao desenvolvimento de mucosite oral, tanto quando administrados isoladamente quanto em combinação com outros protocolos. Entre os anticorpos monoclonais, destaca-se o panitumumabe, daratumumabe e o cetuximabe, cuja associação com a MO foi observada, principalmente nos graus 1 e 2 (G1–G2), sendo estes também os níveis mais prevalentes na maioria dos estudos analisados (MOREAU *et al.*, 2019; DOTE *et al.*, 2018; CHIBAUEUL *et al.*, 2021; WATANABE *et al.*, 2023). Os anticorpos monoclonais também estão atrelados a outros efeitos adversos, como a osteonecrose, principalmente nos quadros de metástases ósseas em pacientes com câncer de mama, mieloma múltiplo, câncer de próstata e outros tipos de carcinoma (ZHANG *et al.*, 2015; CARVALHO *et al.*, 2018).

As lesões de mucosite oral de grau 3 (G3) foram relatadas com maior frequência em protocolos que incluíam os agentes melfalano, talidomida e o esquema FOLFIRI (Ácido folínico, Irinotecano e 5-FU) conforme os estudos conduzidos por Dote *et al.* (2018) e Almeida *et al.* (2022). Já as lesões de grau 4 (G4), que representam risco sistêmico e demandam de intervenção médica imediata, foram menos comuns, sendo observadas principalmente nos protocolos BEAM (Carmustina, Citarabina, Etoposídeo e Melfalano) e FluMel (Fludarabina e Melfalano) descritos por Nakagaki *et al.* (2022).

Verifica-se que a classe medicamentosa mais prevalente nos esquemas quimioterápicos analisados foi a dos antimetabólitos, representados principalmente pelo 5-fluorouracil (5-FU), leucovorina e metotrexato, todos associados a variados graus de severidade da mucosite oral. Conforme Nakagaki *et al.* (2022), os agentes alquilantes, como o melfalano, demonstraram associação com o surgimento de lesões de mucosite, sendo frequentemente empregados em protocolos de transplante de células-tronco hematopoiéticas ⁹.

DISCUSSÃO

Os estudos analisados incluíam diferentes tipos de neoplasias (mama, colorretal, mieloma múltiplo, orofaringe), que podem influenciar no perfil dos pacientes, a média de idade observada nos artigos foi, em torno de 50 anos, assim como o predomínio do gênero masculino. Tais dados são consistentes com os achados de Selvarajc (2025), que destaca a maior incidência de câncer em homens de meia-idade. Contudo, os estudos de Bardia *et al.* (2021) e Iwata *et al.* (2015) apresentaram amostras compostas exclusivamente por mulheres, devido ao foco em pacientes com câncer de mama. De forma contrastante, Araújo *et al.* (2015) avaliaram pacientes com MO e observaram a média de idade ligeiramente inferior (45,8 anos), com predomínio do gênero feminino (65,3%). A literatura, no entanto, ainda não é conclusiva quanto à associação direta entre gênero e predisposição à MO.

A MO é uma das complicações mais debilitantes em pacientes submetidos à quimioterapia, sendo caracterizada por uma resposta inflamatória aos efeitos citotóxicos dos agentes antineoplásicos. Pacientes oncológicos representam, portanto, um grupo altamente vulnerável ao desenvolvimento desta condição. A compreensão da MO exige análise do protocolo quimioterápico empregado, bem como, consideração do perfil e estado clínico do paciente e tipo de intervenção adotada para impedir a progressão das lesões (BROWN e GUPTA, 2020).

A patobiologia da MO é descrita em cinco fases sequenciais: iniciação, sinalização, amplificação, ulceração e cicatrização. Inicialmente, os quimioterápicos causam lesões ao DNA das células da camada basal do epitelial da mucosa, desencadeando a ativação de fatores como p53 e NF- κ B, que por sua vez estimulam a liberação de citocinas pró-inflamatórias como TNF- α , IL-1 e IL-6. Esse processo inflamatório amplifica a destruição tecidual, por volta do décimo dia após o início do tratamento, observa-se ulceração do epitelial, geralmente colonizada por bactérias bucais. A cicatrização, em geral, ocorre três semanas após o fim da quimioterapia, mediada por migração celular a partir da matriz extracelular e ativação de células mesenquimais (SONIS e VILLA, 2023).

Os agentes quimioterápicos exercem seus efeitos citotóxicos não apenas sobre as células tumorais, mas também sobre células normais de alta taxa de proliferação, como o epitélio oral. Os alquilantes, como o melfalano, provocam ligações cruzadas no DNA, interferindo na transcrição e divisão celular. Antimetabólitos como 5-FU e metotrexato inibem a síntese de nucleotídeos, comprometendo a formação de DNA. Anticorpos monoclonais, como cetuximabe e panitumumabe, bloqueiam o EGFR, prejudicando a proliferação epitelial e

favorecendo o processo inflamatório (BOERS-DOETS *et al.*, 2013; SONIS e VILLA, 2023).

Dote *et al.* (2018) e Watanabe *et al.* (2023) observaram que o uso de panitumumabe associado a esquemas com 5-FU elevou os graus de MO, notadamente o grau 3. Em contrapartida, Moreau *et al.* (2019) constataram a incidência semelhante de MO entre os protocolos VTd e D-VTd, sugerindo que o acréscimo de daratumumabe não intensificou a toxicidade oral.

O uso prolongado de corticoides, como a dexametasona, pode comprometer a imunidade local e retardar a cicatrização, reduzindo a eficácia anti-inflamatória desejada (CARVALHO *et al.*, 2019). Isso é evidenciado nos esquemas VTd e D-VTd, nos quais houve significativa ocorrência de MO (MOREAU *et al.*, 2019). Os protocolos analisados apresentaram duração média de 21 dias por ciclo, com administração predominantemente intravenosa e, em alguns casos, oral. Foram aplicados geralmente entre 3 e 4 ciclos, respeitando o intervalo recomendado entre eles. As doses variaram conforme o fármaco e a superfície corporal.

O condicionamento para transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) constitui como um fator de risco significativo para MO, devido à utilização de agentes em altas doses combinados a imunossupressores, como a ciclosporina, conforme evidenciado por Nakagaki *et al.* (2022) no protocolo BEAM. Curra *et al.* (2018) reforçam que agentes derivados da platina (cisplatina e oxaliplatina), 5-FU, citarabina e melfalano estão fortemente associados ao surgimento de MO quando usados em altas concentrações.

O manejo da mucosite oral requer integração multiprofissional, uma vez que a atuação do cirurgião-dentista é essencial desde a avaliação prévia ao início da quimioterapia, perpassando pelo monitoramento das condições orais durante o tratamento e a implementação de condutas terapêuticas precoces. O conhecimento acerca da incidência de cada esquema quimioterápico pelo profissional de Odontologia inserido a equipe multidisciplinar em Oncologia permite prevenir complicações e contribuir para um prognóstico mais favorável (SILVA *et al.*, 2021).

CONCLUSÃO

Os principais protocolos associados a incidência de mucosite oral foram os antimetabólitos (como o 5-fluorouracil e o metotrexato), os alquilantes (como o melfalano) e os anticorpos monoclonais (como o panitumumabe e o cetuximabe), apesar da limitação de estudos que tenham foco na avaliação desta relação.

Fatores como número e duração dos ciclos, dosagem, via de administração e perfil clínico dos pacientes demonstraram influência direta sobre a ocorrência e severidade das lesões. Diante disso, destaca-se a importância do reconhecimento precoce dos esquemas de maior risco, bem como da atuação do cirurgião-dentista integrado à equipe multidisciplinar, estando preparado para realizar a avaliação prévia, o acompanhamento contínuo e a condução terapêutica adequada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Curra M, Valente LA, Martins MD, Santos PS. Protocolos quimioterápicos e incidência de mucosite bucal: revisão integrativa. Einstein (Sao Paulo). 2018;16(1):eRW4007.
2. Ribeiro ILA, et al. Mucosite oral em pacientes oncológicos pediátricos: um caso-controle aninhado a uma coorte prospectiva. Rev Bras Odontol. 2020;31(1):78-88.
3. Pulito C, et al. Oral mucositis: the hidden side of cancer therapy. J Exp Clin Cancer Res. 2020;39:210. <https://doi.org/10.1186/s13046-020-01715-7>
4. Elad S, et al. The broadening scope of oral mucositis and oral ulcerative mucosal toxicities of anticancer therapies. CA Cancer J Clin. 2022;12(1):57-77.
5. Colella G, et al. Interventions for the prevention of oral mucositis in patients receiving cancer treatment: evidence from randomised controlled trials. Curr Oncol. 2023;30:967-80. <https://doi.org/10.3390/curroncol30010074>
6. Sonis ST, Villa A. Radiotherapy-induced severe oral mucositis: pharmacotherapies in recent and current clinical trials. Expert Opin Investig Drugs. 2023;32(4):395-406.
7. Brown TJ, Gupta A. Management of cancer therapy-associated oral mucositis. JCO Oncol Pract. 2020;16(3):103-9.
8. Almeida LC, Orcina BF, Maciel BP, Santos D, Manzano BR, Santos PSS. Severe oral mucositis relating to pain and worse oral condition among patients with solid tumors undergoing treatment with FOLFIRI

- and 5-FU: a retrospective study. Sao Paulo Med J. 2022;140(4):588-94. <https://doi.org/10.1590/1516-3180.2021.0522.R1.22112021>
9. Nakagaki M, et al. The incidence of severe oral mucositis in patients undergoing different conditioning regimens in haematopoietic stem cell transplantation. Support Care Cancer. 2022;30:9141-9.
 10. Moreau P, et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet. 2019;394(10192):29-38. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31240-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31240-1)
 11. Dote S, et al. Oral mucositis associated with anti-EGFR therapy in colorectal cancer: single institutional retrospective cohort study. BMC Cancer. 2018;18(1):957. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4862-z>
 12. Bardia A, et al. Phase I/II trial of exemestane, ribociclib, and everolimus in women with HR+/HER2- advanced breast cancer after progression on CDK4/6 inhibitors (TRINITY-1). Clin Cancer Res. 2021;27(15):4177-85. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-2114>
 13. Chibaudel B, et al. Induction therapy with cetuximab plus docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil (ETPF) in patients with resectable nonmetastatic stage III or IV squamous cell carcinoma of the oropharynx: a GERCOR phase II ECHO-07 study. Cancer Med. 2015;4(5):721-31.
 14. Iwata H, et al. Efficacy, safety, pharmacokinetics and biomarker findings in patients with HER2-positive advanced or metastatic breast cancer treated with lapatinib in combination with capecitabine: results from 51 Japanese patients treated in a clinical study. Breast Cancer. 2015;22:192-200. <https://doi.org/10.1007/s12282-013-0475-1>
 15. Seddon B, et al. Gemcitabine and docetaxel versus doxorubicin as first-line treatment in previously untreated advanced unresectable or metastatic soft-tissue sarcomas (GeDDiS): a randomised controlled phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017;18(10):1397-410. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30622-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30622-8)



16. Watanabe J, et al. Panitumumab vs Bevacizumab added to standard first-line chemotherapy and overall survival among patients with RAS wild-type, left-sided metastatic colorectal cancer: a randomized clinical trial. JAMA. 2023;329(15):1271-82. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.4428>
17. Carvalho MM, et al. Corticoides e complicações cirúrgicas. Acta MSM. 2019;6(2):45-52.
18. Zhang Q, Yu W, Lee S, Xu Q, Naji A, Le AD. Bisphosphonate induces osteonecrosis of the jaw in diabetic mice via NLRP3/caspase-1-dependent IL-1 β mechanism. J Bone Miner Res. 2015;30(12):2300-12. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2577>
19. Selvaraj V, et al. Incidence and survival of cancer across sexes and age groups: a population-based study. J Natl Cancer Inst. 2025;117(6):725-35. <https://doi.org/10.1093/jnci/djae059>
20. Araujo SNM, et al. O paciente oncológico com mucosite oral: desafios para o cuidado de enfermagem. Rev Latino-Am Enfermagem. 2015;23(2):267-74. <https://doi.org/10.1590/0104-1169.0090.2551>
21. Boers-Doets CB, et al. Oral mucositis: pathogenesis, clinical manifestations and management. Eur J Cancer Care. 2013;22(4):441-9. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ecc.12052>
22. Silva JK, et al. Manejo da mucosite oral em pacientes submetidos a tratamento antineoplásico: atuação do cirurgião-dentista em equipe multidisciplinar. Rev Saúde Desenvol. 2021;10(12):25123-37.