Centro Universitário de Patos (UNIFIP)
Curso de Medicina
v. 8, n. 1, 2023, p. 22-39.
ISSN: 2448-1394

Journal of Medicine and Health Promotion

CANDIDÍASE ORAL EM PACIENTES ONCOLÓGICOS SUBMETIDOS À QUIMIOTERAPIA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

ORAL CANDIDIASIS IN ONCOLOGIC PATIENTS SUBMITTED TO CHEMOTHERAPY: AN INTEGRATIVE REVIEW

Gustavo Fernandes Queiroga Moraes
Universidade Federal de Campina Grande – UFCG – Cuité – Paraíba - Brasil
gustavoo.queiroga@gmail.com

Thays Milena Silva Lopes
Universidade Federal de Campina Grande – UFCG – Cuité – Paraíba - Brasil
tmilena012@gmail.com

Fernanda Dias Maurício
Universidade Federal de Campina Grande – UFCG – Cuité – Paraíba - Brasil
fernandadmauricio@gmail.com

Anna Paula de Castro Teixeira
Universidade Federal da Paraíba – UFPB – João Pessoa – Paraíba - Brasil
annapaula.1993@gmail.com

Francisco Patricio de Andrade Júnior
Universidade Federal da Paraíba – UFPB – João Pessoa – Paraíba - Brasil
juniorfarmacia.ufcg@outlook.com

Caroline Uchôa Souza Carvalho
Universidade Federal da Paraíba – UFPB – João Pessoa – Paraíba – Brasil
carolineuchoasouza@gmail.com

RESUMO
Objetivo: realizar uma revisão da literatura acerca da candidíase oral em pacientes oncológicos submetidos à quimioterapia.
Métodos: trata-se de uma revisão bibliográfica do tipo integrativa em que houve a utilização de artigos publicados entre os anos de 2010 a 2020.
Resultados: de 5.333 publicações, 9 artigos foram incluídos para compor os resultados. Nos estudos selecionados, 13,3% (N=403) dos pacientes com câncer, eram acometidos pela candidíase oral, destacando-se o público infantil como população predominante com uma faixa etária de 2-12 anos, utilizando antifúngico os azólicos como tratamento e má higiene bucal, como principal fator de risco.

Conclusões: a candidíase oral propiciou ao prejuízo em relação à qualidade de vida e bem-estar do paciente oncológico.

Palavras-Chave: Candidíase bucal; Neoplasias; *Candida*.

ABSTRACT
Objective: perform a literature review about oral candidiasis in cancer patients undergoing chemotherapy.
Methods: this is an integrative literature review in which there was the use of articles published between the years 2010 to 2020.
Results: from 5 333 publications, 9 articles were included to compose the results. In the selected studies, 13.3% of cancer patients were affected by oral candidiasis, thus highlighting the target child audience as the dominant population in most of the articles included, between the age group of 2-12 years, using as antifungal treatment azoles and poor oral hygiene as the main risk factor.
Conclusions: The oral candidiasis caused damage in relation to the quality of life and well-being of cancer patients.

Keywords: Candidiasis, Oral; Neoplasms; *Candida*.

1. Introdução

Segundo o Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), estima-se que 600 mil novos casos de câncer surgiram entre 2018 e 2019 no Brasil. Tal enfermidade representa um problema de saúde pública de abrangência nacional, sendo assim responsável por um percentual de 16% dos óbitos ocorridos[1].

O câncer se caracteriza como uma doença maligna, em que há uma proliferação de células cancerosas de maneira descontrolada e anormal[2]. Os fármacos utilizados para o tratamento aos mais diversos tipos de cânceres, são chamados de quimioterápicos. No geral apresentam-se como medicamentos inespecíficos, muitas vezes não distinguindo células saudáveis de cancerígenas originando efeitos colaterais e imunossupressão. Os efeitos colaterais junto com a imunossupressão levam ao surgimento de infecções oportunistas, que em pessoas sadias não representariam riscos, no entanto, em pacientes imunossuprimidos pela quimioterapia estas infecções podem ser fatais[3].

Por conseguinte, da ação citotóxica existente, os fármacos quimioterápicos no organismo humano podem ocasionar frequentemente em complicações orais, sendo as mais frequentes, xerostomia, mucosite oral e candidíase, comprometendo qualidade de vida dos pacientes ao longo da terapêutica vigente[4].

As micoses são infecções que podem acometer a pele, cabelos e unhas, os quais são ocasionados por fungos. Dentre os patógenos inclusos neste reino, as espécies pertencentes ao gênero *Candida* são de grande importância clínica, sendo assim responsáveis pela promoção das candidíases. Em pessoas saudáveis, estas leveduras são organismos comensais pelos quais fazem parte de aproximadamente metade da população, com isso não ocasionam a danos e nem provocam inflamações nos tecidos

em que se localizam. Contudo, pessoas com deficiência no sistema imunológico, o microrganismo se prolifera, adentrando nos tecidos, propiciando a uma inflamação, assim tornando-se patogênico[5,6,7].

As candidíases ou candidoses são as infecções fungica mais comum em pacientes submetidos à quimioterapia. Nos pacientes imunossuprimidos, a candidíase oral inicia-se como uma infecção superficial que pode evoluir para candidemia e infecção generalizada, com alta taxa de mortalidade. Além disso, é classificada clinicamente como aguda, sendo caracterizada por ser pseudomembranosa e eritematosa, esta, por sua vez, a mais frequente; e crônica, definida através da hiperplasia crônica, estomatite protética, glossite romboide medial, queilite angular e língua peluda[8,9].

É confirmado na literatura disponível que 90% das ocorrências de fungemias são causadas pela *Candida* spp. e em indivíduos imunodeficientes, a mortalidade oscilou entre 40% a 80%[10].

À vista disso, devido à importância desta enfermidade aos pacientes durante o tratamento quimioterápico, em atenção as suas consequências relativas ao agravamento do estado de saúde e até possível evolução ao óbito dos enfermos. O presente estudo tem como finalidade realizar uma revisão integrativa acerca da candidíase oral em pacientes oncológicos submetidos à quimioterapia.

2. Metodologia

Delineamento do estudo

Trata-se de uma revisão do tipo integrativa, com o propósito de possibilitar a reunião de distintos estudos que contribuam para o aperfeiçoamento da pratica clínica[11]. Para o direcionamento da pesquisa foi formulado a seguinte pergunta: "Qual a prevalência da candidíase oral em pacientes oncológicos, submetidos à quimioterapia?".

Critérios de elegibilidade

Foram incluídos artigos que abordassem acerca da candidíase oral em pacientes oncológicos submetidos à quimioterapia publicados entre os anos de 2010 a 2020 que se apresentassem nas línguas inglesa e/ou portuguesa. Pesquisas que tratassem de outros tipos de fungos, trabalhos incompletos, artigos de revisão ou que ainda, abordassem acerca de outras enfermidades imunossupressoras, foram excluídos.

Fontes de informação

Os artigos foram recuperados a partir das bases de dados: Lilacs (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), *Scielo* (*Scientific Eletronic Library* Online) e *Science Direct*. O levantamento de dados ocorreu entre dezembro de 2019 a fevereiro de 2020.

Estratégia de busca

A estratégia de busca aplicada para pesquisa nas bases de dados se deu pela utilização dos seguintes descritores e palavras-chave: 'candidíase" and "quimioterapia", 'candidíase oral" and "quimioterapia", "manifestações orais" and "candidíase" and "quimioterapia", "candidíase oral" and "câncer", "candidiasis" and "chemotherapy", "oral candidiasis" and "chemotherapy", "oral manifestations" and "candidiasis" and "chemotherapy" e "oral candidiasis" and "cancer". Deste modo, para realização do método proposto, os artigos foram recuperados por três pesquisadores de forma independente.

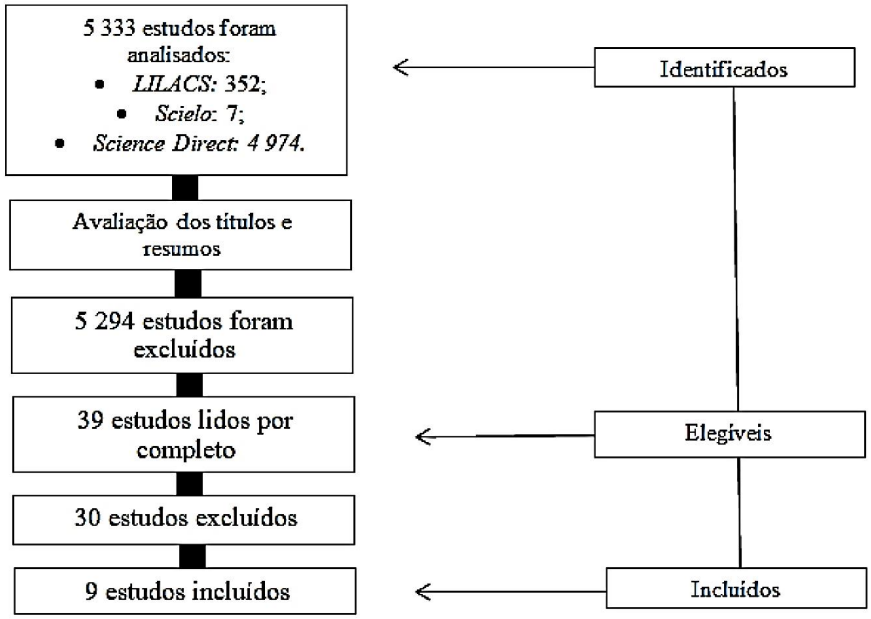
Extração de dados

Foram extraídas as seguintes variáveis: autor(es) e ano, local onde foi realizado o estudo, objetivos dos trabalhos, amostra geral, população, faixa etária, neoplasias mais relevantes, prevalência da candidíase oral, fatores de risco, espécies mais prevalentes, tratamentos e posologias utilizadas, além das medidas profiláticas.

3. Resultados

A revisão de literatura processou-se mediante a recuperação de 5.333 publicações, das quais 39 tiveram seus textos avaliados por completo, no entanto apenas 9 artigos foram incluídos para compor os resultados (Figura 1).

Figura 1: Processo de busca, seleção e inclusão de artigos.



Fonte: Própria autoria, 2021.

As características mais relevantes dos artigos incluídos neste estudo estão apresentadas na tabela 1. Dentre eles, a maior parte dos trabalhos selecionados são estudos transversais, realizados em diversos países (Brasil, Noruega, Peru e Japão), nas instituições e centros especializados neste âmbito.

Tabela 1: Descrição dos artigos incluídos.

Autor (es) e ano	Tipo de estudo	Local do estudo	Objetivos
Rosso et al. (2015)[12]	Transversal	Instituição Grupo pela Unidade Infanto-juvenil de Onco-hematológica (Casa GUIDO), Criciúma/SC.	Analisar a condição bucal dos pacientes pediátricos e adolescentes portadores de neoplasias na instituição Grupo pela Unidade Infanto-juvenil de Onco-hematológica (Casa GUIDO) na cidade de Criciúma (SC).
Pereira et al. (2016)[13]	Transversal	Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas, Belo Horizonte/MG.	Verificar o perfil epidemiológico dos pacientes submetidos à radioterapia/quimioterapia e atendidos na Faculdade de Odontologia da UFMG.
Gligorov et al. (2010)[14]	Multicêntrico, longitudinal, observacional.	Centros de Oncologia públicos e privados na França.	Avaliar a prevalência da candidíase orofaríngea em pacientes com câncer tratados com quimioterapia e / ou radioterapia.
Hespanhol	Transversal.	Hospital de	Avaliar as prevalências das manifestações

et al. (2010)[15]		Oncologia, Juiz de Fora/MG.	orais em pacientes submetidos à quimioterapia em relação ao sexo, idade e ao tipo de câncer.
Sufiawati et al. (2019)[16]	Transversal.	Hospital Dr. Hasan Sadikin, Bandung, Indonésia.	Avaliar unidades formadoras de colônias de *C. albicans* (UFC) e sua relação com diferentes níveis de higiene bucal em pacientes com câncer submetidos a quimioterapia.
Lopes, Nogueira e Lopes (2012)[17]	Transversal	Centro de Tratamento Oncológico de Teresina/PI.	Identificar as manifestações orais em pacientes pediátricos em tratamento quimioterápico de um Centro de Tratamento Oncológico de Teresina-PI e correlacioná-las com a qualidade da sua saúde oral.
Saito et al. (2020)[18]	De coorte retrospectivo.	Hospital no Japão.	Determinar se o candidíase oral aumenta a gravidade da disfagia relacionada à mucosite em pacientes.
Willberg et al. (2014)[19]	Transversal descritivo	Hospital Universitário de Oslo, Noruega.	Avaliar a prevalência e intensidade de problemas orais agudos em pacientes ambulatoriais recebendo quimioterapia para câncer fora da região da cabeça e pescoço e investigar se foram recebidas informações sobre possíveis efeitos adversos orais pelos pacientes.
Soares et al. (2011)[20]	Transversal	Hospital Infantil Varela Santiago, Natal/RN.	Avaliar clinicamente alterações da mucosa oral e analisar qualitativamente microbiota oral em crianças com Leucemia Linfoide Aguda (LLA) submetidas à quimioterapia antineoplásica e tratamento profilático com 0,12% de gluconato de clorexidina.

Fonte: Dados da pesquisa, 2021.

A partir dos estudos inclusos entre o período de 2010 a 2020, obteve-se uma amostra total de 3 014 pacientes. Dentre eles, 4 dos estudos apresentaram a população pediátrica como dominante, através de uma variante faixa etária de 2 a 12 anos. Nesse sentido, a neoplasia pela qual mais atinge o público infantil é a leucemia. Em relação, a candidíase oral, 403 pacientes (13,3%) foram acometidos. Como fatores de risco para o desenvolvimento da doença a má higiene bucal dos enfermos, seguido das mucosites, destacou-se. O compilado destes estudos encontra-se na tabela 2.

Tabela 2: Características dos estudos publicados entre os anos 2010-2020.

Autor (es) e ano	Amostra	População/Faixa etária	Neoplasia prevalente	Número de pacientes com candidíase oral	% de pacientes com candidíase oral	Fatores de risco mais prevalentes
Rosso et al. (2015)[12]	23 pacientes	Crianças e adolescentes / 2 – 16 anos	Leucemia	1 pacientes	4,3%	Má higiene bucal
Pereira et al.	458 paciente	Adultos / 55 anos	Câncer da cavidade	76 pacientes	16,6%	Má higiene bucal

(2016)[13]	s		oral			
Gligorov et al. (2011)[14]	2 042 pacientes	Idosos / 61 anos	Câncer de mama	195 pacientes	9,5%	Mucosites
Hespanhol et al. (2010)[15]	97 pacientes	Crianças, adolescentes, adultos e idosos / 3 – 93 anos	Leucemia	3 pacientes	3,1%	Não mencionado
Sufiawati et al. (2019)[16]	60 pacientes	Adultos e idosos / 21 – 70 anos	Câncer de mama	44 pacientes	73,3%	Má higiene bucal
Lopes, Nogueira e Lopes (2012)[17]	24 pacientes	Crianças / 6 – 12 anos	Leucemia	10 pacientes	41,6%	Má higiene bucal
Saito et al. (2020)[18]	138 pacientes	Idosos / 65 anos	Câncer da hipofaringe	51 pacientes	37%	Mucosites
Willberg et al. (2014)[19]	155 pacientes	Adultos / 57 anos	Câncer de mama	16 pacientes	10,3%	Má higiene bucal
Soares et al. (2011)[20]	17 pacientes	Crianças / 2 – 12 anos	Leucemia	6 pacientes	35,3%	Mucosites

Fonte: Dados da pesquisa, 2021.

Os estudos de Hespanhol et al. (2010)[15], Sufiawati et al. (2019)[16] e Soares et al. (2011)[20] relataram *C. albicans* como espécie pertencente ao gênero mais prevalente nos acometidos por esta afecção (tabela 3). Além disso, é constatado na tabela 4 que apenas os trabalhos de Gligorov et al. (2010)[14] e Saito et al. (2020)[18], expôs dados relacionados as terapias adotadas frente aos acometidos pela infecção.

Tabela 3: Espécies de Candida evidenciadas em pacientes oncológicos acometidos por candidíase de estudos publicados entre os anos de 2010 a 2020.

Autor (es) e ano	Cepas do gênero *Candida*	Origem da cepa
Hespanhol et al. (2010)[15]	*Candida albicans*	Cavidade bucal
Sufiawati et al. (2019)[16]	*Candida albicans*	Cavidade bucal
Soares et al. (2011)[20]	*Candida albicans*	Cavidade bucal

Fonte: Dados da pesquisa, 2021.

Tabela 4: Farmacoterapia utilizada para o tratamento de pacientes oncológicos acometidos por candidíase de estudos publicados entre os anos de 2010 a 2020.

Autor (es) e ano	Medicamentos utilizados	Tempo e frequência de uso
Gligorov et al. (2010)[14]	Colutórios de anfotericina B	Administração de 3-6 ao dia com duração de 14 dias
	Mucoadesivo com miconazol	1 vez ao dia no período de 14 dias
	Enxaguante bucal com nistatina	6 vezes ao dia por um período de 15 dias
	Fluconazol	*
	Enxaguantes bucais com bicabornado de sódio	*
Saito et al. (2020)[18]	Xarope de itraconazol	1 vez ao dia por 7 dias
	Fluconazol	1 vez ao dia por 13 dias

Fonte: Dados da pesquisa, 2021.

Verifica-se, na tabela 5, as medidas preventivas realizadas pelos estudos selecionados. Dentre elas, a higienização bucal foi a mais observada, seguidos de uma alimentação adequada e remoção da placa e cálculo dentário.

Tabela 5: Medidas profiláticas utilizada em pacientes oncológicos acometidos por candidíase de estudos publicados entre os anos de 2010 a 2020.

Autor (es) e ano	Cuidados profiláticos
Pereira et al. (2016)[13]	Uso do gel de própolis
Hespanhol et al. (2010)[15]	Uso tópico de gluconato de clorexidina a 0,12%
	A remoção de placa e cálculo dentário
	Intensificação de cuidados higiênicos orais
Sufiawati et al. (2019)[16]	Remoção de placa e cálculo dentário
	Ingestão nutricional equilibrada
	Higienização bucal adequada com a utilização do clorexidina (gargarejo)
Soares et al. (2011)[20]	Enxaguante bucal com gluconato de clorexina a 0,12%

Fonte: Dados da pesquisa, 2021.

4. Discussão

Os estudos transversais apresentam como vantagens a fácil realização, baixo custo e rápida coleta de dados, entretanto evidenciam-se algumas limitações, dentre elas, destacam-se a impossibilidade de comparação entre a exposição da enfermidade e o período de investigação, dificuldade para analisar situações de baixas prevalências e não é possível a determinação do risco absoluto e extensão da afecção[21].

A candidíase oral compreende a um regular efeito secundário desencadeado pelo tratamento quimioterápico[22]. Indivíduos com esta enfermidade podem ser assintomáticos ou sintomáticos, representados pela sensação de queimação ou estomatodinia. Em alguns casos, também se denotam a existência de um sabor metálico na cavidade oral do paciente. Clinicamente, esta infecção fúngica apresenta-se de modo variável, sendo assim caracterizadas por placas brancas e eritematosas[23].

A instalação da infecção oral por esta levedura ocasiona em secreção de citocinas pró-inflamatórias por parte de células epiteliais contribuindo para a regulação do sistema imunológico, a partir da quimiotaxia de células de defesa, tais como, macrófagos, neutrófilos e linfócitos T, com o intuito de debelar a infecção. No entanto, em pacientes com cânceres os níveis de células imunológicas estão diminuídas, contribuindo para ineficiência de uma resposta imunológica a ponto de permitir o surgimento da candidíase oral[24].

A maioria das candidíases são causadas pela *C. albicans*, devido os fármacos quimioterápicos possuírem a capacidade de ocasionar modificações fenotípicas e morfológicas nesta espécie, consequentemente, acarretando o aumento de sua virulência[25,26].

Esta levedura, apresenta fatores que a auxiliam a provocar enfermidades de modo mais frequente, quando comparado a espécies não-*albicans*. Dentre eles, tem-se a produção de tubos germinais que aumentam a capacidade nutricional e auxiliam na fixação ao tecido do hospedeiro; a síntese de fosfolipase C, a qual é responsável pela destruição tecidual do hospedeiro, dessa forma promovem a invasão. A manose e a glicose existentes na parede do fungo contribuem para adesão do microrganismo a membrana, bem como aos receptores. Ademais, parte dos constituintes de *C. albicans* modificam a resposta imunológica do hospedeiro, impedindo a fagocitose deste microrganismo. Polissacarídeos fúngicos influenciam na ativação de linfócitos T supressores, essa supressão atua como uma forma de regulação sobre a resposta imune, dificultando a eliminação da levedura. A manana é uma molécula localizada na superfície do fungo, a qual promove a ativação do sistema imunológico do hospedeiro. Esta, pode ser identificada por diversas lectinas, atuando de modo independentes ou em combinação a receptores do tipo Toll, bem como outros receptores de sinalização[27,28].

O efeito citotóxico dos fármacos quimioterápicos podem promover a ações direta e indireta no enfermo. A ação direta ocasiona no paciente descamação, xerostomia, ulceração e neurotoxicidade. Por outro lado, a ação indireta, por sua vez, proporciona o desenvolvimento de hemorragias e infecções oportunistas. Dessa forma, a xerostomia corresponde a um dos fatores que contribuem para o aumento do risco de candidíase oral nos pacientes neoplásicos[29,30], visto que a saliva é constituída de mucinas, lisozimas, lactoperoxidases, imunoglobulinas, lactoferrinas e histamina, as quais possuem atividade

antimicrobiana. Além disso, estas drogas atuam diminuindo a amilase e imunoglobulina A (IgA), elevando a viscosidade da saliva acarretando uma difícil deglutição, acúmulo da placa bacteriana, a qual juntamente a uma alimentação pastosa e rica em carboidratos contribui para a elevada incidência de cáries. Ademais, quando correlacionada a mucosites, apresentam a possibilidade de causarem ulceração e intensificação dos seus respectivos sintomas, podendo também tornar susceptível o paciente a infecções oportunistas[31]. Outros fatores de riscos são a falta de higiene bucal e imunossupressão[32,33].

O deficiente cuidado com a cavidade oral destes pacientes ocorre devido ao déficit de informação e conhecimento sobre as boas práticas de higienização bucal, elevada demanda de trabalho relativa da equipe de saúde, impossibilitando uma assistência efetiva, e aos limites cognitivos, em relação aos cuidados da saúde bucal, atribuídos aos enfermos e seus acompanhantes, adicionados à idade avançada de muitos pacientes[34].

Crianças são as mais acometidas por esta afecção, a qual é ocasionado por diversos fatores como, renovação celular constante da mucosa oral, heterogênea e complexa microbiota da cavidade oral, déficit no sistema imunológico e lesão local. Pode-se expor também que doenças malignas do sangue, tais como a leucemia e linfoma, estão entre os tipos de câncer mais recorrentes em crianças, essas enfermidades sanguíneas possuem conexão com complicações orais, sendo então outro motivo de afetar a faixa etária infantil[35,36].

A constante renovação celular na mucosa oral das crianças atrelada aos fármacos da quimioterapia, pode causar uma atrofia no tecido, seguido de um adelgaçamento e ulceração. As crianças menores de 12 anos são as mais afetadas por essa inflamação[37,38].

Conforme Moura et al. (2019)[39], pelo fato do sistema imunológico e a microbioata estarem em desenvolvimento (imaturo), as crianças são predispostas a possuírem uma colonização na cavidade oral por microrganismos oportunistas. Também, a presença da cárie na sua forma ativa pode transformar uma levedura comensal em uma cepa fúngica virulenta, de acordo com os fatores do hospedeiro de ordem sistêmica e local.

Os pacientes com leucemia aguda tratados por agentes quimioterápicos adquirem uma imunossupressão sistêmica grave (durante a fase de indução), devido a ocorrência de uma disfunção do sistema imune inato e adaptativo para resposta a quimioterapia e a leucemia, sendo assim considerado um fator determinante para o aparecimentos das lesões orais específicas como a candidíase oral[40].

As manifestações neoplásicas devem ser abordadas de maneiras diferentes das crianças e adolescentes para o adulto, porque há uma diferença entre os locais em que se inicia, a origem histológica e o comportamento clínico. Além do mais o desenvolvimento, a capacidade de invasão e o risco de metástase do câncer é maior nas crianças e adolescentes, entretanto tem-se uma tendência de melhor resposta à

quimioterapia[38,41]. Há, ainda, a diferença de adesão, aceitação e resposta às formas de prevenção, os quais apresentam certa dependência dos pais ou responsáveis por eles, surgindo assim outro nível de autorização[42].

Em relação ao tratamento desta infecção fúngica, usam-se diversas substâncias desinfetantes, além de antifúngicos tópicos e sistêmicos. Dentre os antifúngicos sistêmicos, os mais utilizados na prática clínica são a anfotericina B e os derivados azólicos. Todavia, a anfotericina B, por ser administrado através da via endovenosa e sua relativa toxicidade, é minimamente usado, com exceção dos lipossomais por serem menos tóxicos. Logo, os derivados azólicos é a classe farmacológica de primeira escolha, sendo assim os mais utilizados o itraconazol e o fluconazol[43,44].

O fluconazol apresenta uma ampla distribuição nos tecidos corporais por ser hidrofílico, sua distribuição se assemelha ao volume total de água no corpo com um valor hipotético de (0,7-0,8 l/kg), se liga a 12% das proteínas plasmáticas e tem uma biodisponibilidade de 90%, com 80% do fármaco. Além disso apresenta um tempo de meia-vida longo de 25-40h, o que permite uma administração favorável ao paciente de pelo menos uma vez ao dia, é excretado sem alteração na urina e pode ser reabsorvido. Segundo estudos ele também pode ser utilizado para o tratamento de infecções fungicas no sistema nervoso central, pois consegue alcançar níveis eficientes no liquido cefalorraquidiano[45,46].

Essa classe medicamentosa atua impossibilitando a formação do ergosterol da membrana celular fúngica, através da inibição da enzima lanestol 14-α-desmetilase. Consequentemente, o esterol é acumulado e o ergosterol é reduzido, proporcionando a interrupção da integridade da membrana do fungo[47].

No estudo de Jahanshiri, et al. (2018)[48] o fluconazol foi o antifúngico mais eficaz contra isolados de *C. albicans* e não *albicans* (*C. tropicalis*, *C. glabrata*, *Candida kefyr* e *Candida dubliniensis*), sendo realizado um teste de susceptibilidade, utilizando amostras coletadas de pacientes acometidos com candidíase e câncer de cabeça e pescoço no Irã. Os outros antifúngicos utilizados no teste foram o itraconazol, cetoconazol e a anfotericina B.

Nesse sentido, o paciente pelo qual for resistente a medicamentos tópicos, demostrar risco de uma *Candida* disseminada ou, apresente-se imunocomprometido, deve fazer uso de terapia antifúngica sistêmica[49].

Entretanto, é relatado no acervo científico disponível a resistência das espécies de *Candida* aos antifúngicos. De acordo o estudo de Jayachandran et al. (2016)[50], *C. albicans* e *C. tropicalis* mostraram-se resistentes, respectivamente, a 5,8% e 12% das terapias realizadas com fluconazol. Aos tratamentos com o itraconazol, por sua vez, ambas espécies apresentaram resistência a 12%. Nenhum dos azólicos foram efetivos frente os isolados de *C. krusei*. Evidenciou-se, ainda, que *C. glabrata* teve o maior

percentual de resistência, sendo este relativo a 21,5% ao fluconazol e 14,3% ao itraconazol. No mais, todas as cepas foram susceptíveis a anfotericina B.

Semelhantemente ao observado no estudo de Lone et al. (2014)[51], *C. krusei* e *C. glabrata* foram resistentes ao fluconazol (57,14%). Em contrapartida, segundo o estudo de Shokohi et al. (2011)[52], os isolados de *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis* e *Candida pelliculosa* foram resistentes a anfotericina B (4,4%); *C. glabrata* e *C. kefyr* mostrou resistência ao itraconazol (7,9%); *C. albicans* e *C. glabrata* demostraram-se resistentes ao fluconazol (2,9%).

Dessa forma, a resistência farmacológica acontece mediante a diversos mecanismos, os quais pode-se destacar a síntese exacerbada de componentes alvos dos fármacos antifúngicos com uma maior redução da afinidade de ligação correspondente, mutação e rearranjo mitóticos, produção de biofilmes e aumento da expressão de bombas de efluxo[53,54].

Verifica-se, na tabela 5, as medidas preventivas realizadas pelos estudos selecionados. Dentre elas, a higienização bucal foi a mais observada, seguidos de uma alimentação adequada e remoção da placa e cálculo dentário.

A higienização bucal adequada foi apontada nesse estudo como a principal forma de evitar a ocorrência da candidíase oral. O que corrobora a pesquisa de Gaetti-Jardim Júnior et al. (2018)[55], em que demostra relação entre higienização oral precária das pessoas com a maior probabilidade de serem acometidas por candidíase.

Ademais, é também relatada na literatura como forma de prevenção, o tratamento dentário antes do início do tratamento antineoplásico, a aplicação de flúor, uso de creme dental que possua xilitol em sua composição, fazer tratamento de focos infecciosos em caso de urgência, fazer bochecho com clorexidina a 12%, orientação profissional[41].

De outro modo, fazendo uso da fitoterapia, Santos et al. (2017)[56], avaliou o uso do gel da *Punica granatum* para profilaxia de candidíase oral em pacientes em tratamento antineoplásico, o qual apresentou eficácia em 63,6% dos pacientes monitorados. Em busca de uma terapêutica alternativa, Bulut, Tufekci (2016)[57], em seu estudo fez o uso no mel, uma vez que demostra propriedades cicatrizantes e de epitelização, o qual apresentou potencial benefício no tratamento e prevenção de mucosite oral em crianças em uso da quimioterapia.

Conservar a saúde da cavidade oral é fundamental para a melhoria da qualidade de vida de pacientes submetidos à terapia contra o câncer, sendo imprescindível não só como prática profilática de doenças infecciosas, assim como para conservação de atividades do dia a dia, como a alimentação e comunicação. Infelizmente, na maioria das vezes, o estado bucal é negligenciado, tendo em vista a atenção a saúde do enfermo ser direcionada somente para a afecção, o qual seria a neoplasia[58]. Logo, cabe à equipe multidisciplinar, principalmente o odontólogo, evitar a ocorrência de tais complicações

orais, bem como acompanhar e orientar o doente sobre as existências destes problemas desde o início do tratamento quimioterápico, assegurando assim o bem-estar do paciente.

5. Conclusão

Diante do exposto, a quimioterapia provoca como efeitos secundários o aparecimento de diversas manifestações bucais, dentre as mesmas, pode-se destacar a candidíase oral, propiciando ao prejuízo em relação à qualidade de vida e bem-estar do paciente oncológico.

A partir dos estudos selecionados e analisados, a prevalência da candidíase oral foi correspondente a um percentual total de 13,3%. Logo, a faixa etária de maior destaque foi a entre 2 – 12 anos, compreendendo, assim, a população pediátrica. Este grupo, por sua vez, apresentou como neoplasia prevalente a leucemia. A classe dos azólicos foi a mais utilizada e a má higienização, o principal fator de risco.

Poucos estudos no acervo científico disponível abordam sobre a correlação presente entre os tratamentos oncológicos e a candidíase oral, em que a intensidade desse evento consequente depende de vários fatores relacionados ao tipo de câncer, tratamento e ao acometido. A correta identificação dos sinais e sua comparação associada a sintomas e fármacos usados nos tratamentos oncológicos, permitem a uma visualização mais prognosticável, facilitando a prevenção.

6. Referências

1. Saldanha RF, Xavier DR, Carnavelli KM, Lerner K, Barcellos C. Estudo de análise de rede do fluxo de pacientes de câncer de mama no Brasil entre 2014 e 2016. Cad Saúde Pública. 2019; 35 (7):1-14. DOI: https://doi.org/10.1590/0102-311X00090918.

2. Slade D. PARP and PARG inhibitors in cancer treatment. Genes Dev. 2020; 5-6(34):360-394. DOI: 10.1101/gad.334516.119.

3. Louzada KRS, Brevidelli MM, Baiocchi O, Domenico EBL. Telephone counseling: identifi cation of symptoms in patients with lymphoma undergoing antineoplastic chemotherapy. Acta Paul Enferm. 2018;31(6):616-626. DOI: http://dx.doi.org/10.1590/1982-0194201800085.

4. Silva HPR, Koppe B, Brew MC, Sória GS, Bavarescos CS. Abordagem das afecções bucais mais prevalentes em idosos: uma revisão integrativa com foco na atenção primária. Rev Bras Geriatr Gerontol. 2017; 20(3):432-443. DOI: https://doi.org/10.1590/1981-22562017020.160199.

5. Kawashita Y, Funahara M, Yoshimatsu M, Nakao N, Soutome S, Saito T, Umeda M. A retrospective study of factors associated with the development of oral candidiasis in patients receiving radiotherapy for head and neck cancer. Medicine. 2018; 97(44). DOI: 10.1097/MD.0000000000013073.

6. Nunes EB, Nunes NB, Monteiro JCMS, Paes ALV. Perfil de sensibilidade do gênero *Candida* a antifúngicos em um hospital de referência da Região Norte do Brasil. Rev Pan-Amaz Saude. 2011. 2(4):23-30. DOI: http://dx.doi.org/10.5123/S2176-62232011000400004.

7. Andrade Júnior FP, Souza HDS, Cordeiro LV, Silva DF, Lima EO. Microsporum spp as a cause of dermatophytosis: a review. RSD. 2020; 9(5):e133953194. DOI: https://doi.org/10.33448/rsd-v9i5.3194.

8. Silva DM, Souza TC, Alencar CFC, Souza IS, Bandeira MFCL, Fernandes OCC. Virulence factors of Candida species from the oral mucosa and prostheses of elderly people from a riverside community in the Amazon state, Brazil. Rev Odontol UNESP. 2019; 48:1-9. DOI: https://doi.org/10.1590/1807-2577.09419.

9. Vila T, Sultan AS, Montelongo-Jauregui D, Jabra-Rizk MA. Oral candidiasis: A disease of opportunity. J Fungi. 2020; 6(15). DOI: 10.3390/jof6010015.

10. Rodrigues CF, Rodrigues ME, Henriques M. Candida sp. infections in patients with Diabetes Mellitus. J Clin Med. 2019; 8(1). DOI: 10.3390/jcm8010076.

11. Oliveira CBB, Ribeiro MC, Lima AD'A, Faria MF, Ravanholi GM, Lopes LM, Souza KMJ, Monroe AA. Experiências de adoecimento por condições crônicas transmissíveis: revisão integrativa da literatura. Saude Soc. 2017; 26(2):510-520. DOI: 10.1590/s0104-12902017159587.

12. Rosso MLP, Neves MD, Araújo PF, Ceretta LB, Simões PW, Sônego FGF, Pires PDS. Análise da condição bucal de pacientes pediátricos e adolescentes portadores de neoplasias na instituição casa GUIDO na cidade de Criciúma (SC). Rev Odontol Univ São Paulo. 2015; 27(3):210-219. Disponível em: <https://publicacoes.unicid.edu.br/index.php/revistadaodontologia/article/view/251>

13. Pereira IF, Noronha VRAS, Naves MD, Amaral TMP, Santos VR. Neoplasias malignas em região de cabeça e pescoço: perfil dos pacientes atendidos na UFMG. Rev Cubana Estomatol. 2016; 53(4):233-244. Disponível em: <http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75072016000400006>

14. Gligorov J, Bastit L, Gervais H, Henni M, Kahila W, Lepille D, Luporsi E, Sasso G, Varette C, Azria D. Prevalence and treatment management of oropharyngeal Candidiasis in cancer patients: results of the french Candidoscope study. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011; 80(2):532-539. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.02.006.

15. Hespanhol FL, Tinoco EMB, Teixeira HGC, Falabella MEV, Assis NMSP. Manifestações bucais em pacientes submetidos à quimioterapia. Cien Saude Colet. 2010; 15:1085-1094. DOI: https://doi.org/10.1590/S1413-81232010000700016.

16. Sufiawati I, Pratiwis U, Wijaya I, Rusdiana T, Subarnas A. The relationship between *Candida albicans* colonization and oral hygiene in cancer patients undergoing chemotherapy. Materials Today: Proceedings. 2019; 16:2122-2127. DOI: https://doi.org/10.1016/j.matpr.2019.06.101.

17. Lopes IA, Nogueira DN, Lopes IA. Manifestações Orais Decorrentes da Quimioterapia em Crianças de um Centro de Tratamento Oncológico. Pesqui Bras Odontopediatria Clín Integr. 2012; 12(1):113-119. DOI: 10.4034/PBOCI.2012.121.18.

18. Saito H, Shodo R, Yamazaki K, Katsura K, Ueki Y, Nakano T, Oshikane T, Yamana N, Tanabe S, Utsunomiya S, Ohta A, Abe E, Kaidu M, Sasamoto R, Aoyama H. The association between oral candidiasis and severity of chemoradiotherapy-induced

dysphagia in head and neck cancer patients: A retrospective cohort study. Clin Transl Radiat Oncol. 2020; 20:13-18. DOI: 10.1016/j.ctro.2019.10.006.

19. Willberg P, Hjermstad MJ, Ottesen S, Herlofson BB. Chemotherapy-associated oral sequelae in patients with cancers outside the head and neck region. J Pain Symptom Manage. 2014; 48(6):1060-1069. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2014.02.009.

20. Soares AF, Aquino ARL, Carvalho CHP, Nonaka CFW, Almeida D, Pereira Pinto L. Frequency of oral mucositis and microbiological analysis in children with acute lymphoblastic leukemia treated with 0.12% Chlorhexidine Gluconate. Braz Dent J. 2011; 22(4):312-316. DOI: 10.1590/s0103-64402011000400009.

21. Sitta ÉI, Arakawa AM, Caldana ML, Peres SHCS. A contribuição de estudos transversais na área da linguagem com enfoque em afasia. Rev. CEFAC. 2010; 12(6):1059-1066. DOI: https://doi.org/10.1590/S1516-18462010005000086.

22. Diaz PI, Hong B-Y, Dupuy AK, Choquette L, Thompson A, Salner AL, Schauer PK, Hegde U, Burleson JA, Strausbaugh LD, Peterson DE, Dongari-Bagtzoglou A. Integrated analysis of clinical and microbiome risc factors associated with the development of oral candidiasis during cancer chemotherapy. J Fungi. 2019; 5(49):1-21. DOI: 10.3390/jof5020049.

23. Giannini PJ, Shetty KV. Diagnosis and management of oral candidiasis. Otolaryng Clin N Am. 2011; 44:231-240. DOI: https://doi.org/10.1016/j.otc.2010.09.010.

24. Cobos MR, Molina MS. Oral pathogen Candida in patients under antineoplastic therapies. Rev Fac Odontol Univ Antioq. 2018; 30(1):92-104. DOI: https://doi.org/10.17533/udea.rfo.v30n1a9.

25. Montero DCV, Maqueda MG, Piñero MCB, Kowalczuk A, Galimberti R. Expresiones cutáneas de candidiasis sistémica en pacientes inmunosuprimidos. Dermatol Argent. 2010; 16(2010):337-343. Disponível em: < https://www.dermatolarg.org.ar/index.php/dermatolarg/article/view/433>.

26. Teoh F, Pavelka N. How chemotherapy increases the risk of systemic candidiasis in cancer patients: Current paradigm and future directions. Pathogens. 2016; 5(6). DOI: 10.3390/pathogens5010006.

27. Rossi T, Lozovoy MAB, Silva RV, Fernandes EV, Geraldino TH, Costa IC, Saridakis HO, Watanabe MAE, Felipe I. Interações entre Candida albicans e Hospedeiro. Semina Cienc Biol Saude. 2011; 32(1):15-28. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-673003>.

28. Coronado-Castellote L, Jiménez-Soriano Y. Clinical and microbiological diagnosis of oral candidiasis. J Clin Exp Dent. 2013; 5(5):279-286. DOI: 10.4317/jced.51242.

29. Siqueira JSS, Batista SA, Silva Júnior A, Ferreira MF, Agostini M, Torres SR. Candidíase oral em pacientes internados em UTI. Rev Bras Odontol; 2014; 71(2):176-179. Disponível em: < http://revodonto.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-72722014000200013>.

30. Jesus LG, Cicchelli M, Martins GB, Pereira MCC, Lima HS, Medrado ARAP. Repercussões orais de drogas antineoplásicas: uma revisão de literatura. Rev Fac Odontol. 2016; 21(1):130-135. Disponível em: http://revodonto.bvsalud.org/pdf/rfo/v21n1/a20v21n1.pdf>.

31. Martins ACM, Caçador NP, Gaeti WP. Complicações bucais da quimioterapia antineoplásica. Acta Sci. 2002; 24(3):663-670. Disponível em: < https://periodicos.uem.br/ojs/index.php/ActaSciHealthSci/article/view/2481>.

32. Stramandinoli RT, Souza PHC, Westphalen FH, Bisinelli JC, Ignácio AS, Yurgel LS. Prevalência de candidose bucal em pacientes hospitalizados e avaliação dos fatores de risco. Rev Sul-bras Odontol. 2010; 7(1):66-72. Disponível em: <http://revodonto.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1984-56852010000100010&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt>

33. Javed F, Utreja A, Correa FOB, Al-Askar M, Hudieb M, Qayyum F, Al-Rasheed A, Almas K, Al-Hezaimi K. Oral health status in children with acute lymphoblastic leukemia. Crit Rev Oncol Hemat. 2012; 83(3):303-309. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2011.11.003.

34. Kottmann HE, Derman SHM, Noack MJ, Barbe AG. The underestimated problem of oral Candida colonization—An observational pilot study in one nursing home. Clin Exp Dent Res. 2019; 5(8):683-691. DOI: 10.1002/cre2.238.

35. Lopes IA, Nogueira DN, Lopes IA. Manifestações Orais Decorrentes da Quimioterapia em Crianças de um Centro de Tratamento Oncológico. Pesqui Bras Odontopediatria Clín Integr. 2012; 12(1):113-119. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-663225>.

36. Escriba-Luis J. Mucositis bucal en niños con leucemia linfoblástica aguda que reciben quimioterapia en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins, Lima-Perú. Odontol pediatr (Lima). 2014; 13(2):104-110. Disponível em: <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=781603&indexSearch=ID>.

37. Figliolia SLC, Oliveira DT, Pereira MC, Lauris JRP, Maurício AR, Oliveira DT, Mello de Andrea ML. Oral mucositis in acute lymphoblastic leukaemia: analysis of 169 paediatric patients. Oral Diseases. 2008; 14(8):761-766. DOI: 10.1111/j.1601-0825.2008.01468.x.

38. Machado FC, Moreira MR, Cordeiro MS, Carvalho TA. Manifestações orais e condutas em pacientes oncológicos pediátricos: revisão da literatura. Rev Fac Odontol Lins. 2017; 27(1):37-44. DOI: https://doi.org/10.1590/1807-2577.09419.

39. Moura ABR, Araújo Neto AP, Medeiros GS, Machado IN, Santos JFD, Paiva JS, Silva MFM, Santana MTP, Andrade MA, Silva RM, Santos TA, Alves MASG, Oliveira Filho AA. Candidíase pseudomembranosa em crianças com idade pré-escolar: uma breve revisão de literatura. Braz J Surg Clin Res. 2019; 26(2):80-84. Disponível em: <https://www.mastereditora.com.br/periodico/20190407_140538.pdf>.

40. Ramírez-Amador V, Zambrano JG, Anaya-Saavedra G, Zentella-Dehesa A, Camacho EI, NM, León SP. TNF as marker of oral candidiasis, HSV infection, and mucositis onset during chemotherapy in leukemia patients. Oral Dis. 2017; 23(7):941-948. DOI: <https://doi.org/10.1590/1807-2577.09419>.

41. Carvalho GS, Hakozaki IP, Fravretto CO. Principais alterações bucais em pacientes oncológicos pediátricos. Revista Saúde Multidisciplinar. 2019; 1(6);1-9. Disponível em: <https://fampfaculdade.com.br/wp-content/uploads/2019/12/23-PRINCIPAIS-ALTERAC%CC%A7O%CC%83ES-BUCAIS-EM-PACIENTES-ONCOLO%CC%81GICOS-PEDIA%CC%81TRICOS.pdf>.

42. Qutob AF, Gue S, Revesz T, Logan RM, Keefe D. Prevention of oral mucositis in children receiving cancer therapy: A systematic review and evidence-based analysis. Oral Oncol. 2013; 49(2):102-107. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2012.08.008.

43. Simões RJ, Fonseca P, Figueira MH. Infecções por *Candida* spp na cavidade oral. Odontol Clín-Cient. 2013; 12(1):19-22. Disponível em: http://revodonto.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1677-38882013000100004.

44. Fillipin' FB, Souza LC. Eficiência terapêutica das formulações lipídicas de anfotericina B. Rev Bras Cienc Farm. 2006; 42(2):167-194. DOI: https://doi.org/10.1590/S1516-93322006000200003

45. Sinnollareddy M, Peake SL, Roberts MS, Playford EG, Lipman J, Roberts JA. Pharmacokinetic evaluation of fluconazole in critically ill patients. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2011; 7(11):1431-1440. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbcf/a/C48LSPy5KcjSFDMygv6L6Mb/?lang=pt&format=pdf>.

46. Schiave LA, Nascimento E, Vilar FC, Haes TM, Takayanagui OM, Gaitani CM, Martinez R. Fluconazole levels in serum and cerebrospinal fluid according to daily dosage in patients with cryptococcosis and other fungal infections. Braz J Infect Dis. 2018; 22(1): 11-15. DOI: https://doi.org/10.1016/j.bjid.2017.10.003>.

47. Nett JE, Andes DR. Antifungal Agents: Spectrum of Activity, Pharmacology, and Clinical Indications. Infectious Disease Clinics of North America. Infect Dis Clin N Am. 2016; 30(1):51-83. DOI: https://doi.org/10.1016/j.idc.2015.10.012.

48. Jahanshiri Z, Manifar S, Moosa H, Asghari-Paskiabi F, Mahmoodzadeh H, Shams-Ghahfarokhi M, Razzaghi-Abyaneh M. Oropharyngeal candidiasis in head and neck cancer patients in Iran: Species identification, antifungal susceptibility and pathogenic characterization. J Mycol Med. 2018; 28(2):361-366. DOI: 10.1016/j.mycmed.2018.01.001.

49. Millsop JW, Fazel N. Oral Candidiosis. Clin Dermatol. 2016; 34(4):487-494. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2016.02.022.

50. Jayachandran AL, Katragadda R, Thyagarajan R, Vajravelu L, Manikesi S, Kaliappan S, Jayachandran B. Oral candidiasis among cancer patients attending a tertiary care hospital in Chennai, South India: An evaluation of clinicomycological association and antifungal susceptibility pattern. Can J Infect Dis Med. 2016; 2016. DOI: 10.1155/2016/8758461.

51. Lone MS, Bashir G, Bali N, Sajad S, Aejaz S, Bashir H, Ahmad J. Oral *Candida* colonization and infection in cancer patients and their antifungal susceptibility in a tertiary care hospital. Int J Adv Res. 2014; 2(5):541-550.Disponível em: <https://www.journalijar.com/article/1826/oral-candida-colonization-and-infection-in-cancer-patients-and-their-antifungal-susceptibility-in-a-tertiary-care-hospital/>.

52. Shokohi T, Bandalizadeh Z, Hedayati MT, Mayahi S. In vitro antifungal susceptibility of *Candida* species isolated from oropharyngeal lesions of patients with cancer to some antifungal agents. Jundishapur J Microbiol. 2011; 4(1):S19-S26. Disponível em: < https://sites.kowsarpub.com/jjm/articles/75773.html>.

53. Vieira AJH, Santos JI. Mecanismos de resistência de *Candida albicans* aos antifúngicos anfotericina B, fluconazol e caspofungina. Rev Bras Anal Clin. 2016; 48. Disponível em: <http://www.rbac.org.br/artigos/mecanismos-de-resistencia-de-candida-albicans-aos-antifungicos-anfotericina-b-fluconazol-e-caspofungina/>.

54. Vieira F, Nascimento T. Resistência a fármacos antifúngicos por Candida e abordagem terapêutica. Rev Port Farmacoter. 2017; 9:161-168. DOI: https://doi.org/10.25756/rpf.v9i3.158.

55. Gaetti-Jardim Jr E, Jardim ECG, Schweitzer CM, Silva JCL, Oliveira MM, Masocatto DC, Santos CM. Supragingival and subgingival microbiota from patients with poor oral hygiene submitted to radiotherapy for head and neck cancer treatment. Arch Oral Biol. 2018; 90:45-52. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2018.01.003.

56. Santos MGC, Nóbrega DRM, Arnaud RR, Santos RC, Gomez DQC, Pereira JV. *Punica granatum Linn*. prevention of oral candidiasis in patients undergoing anticancer treatment. Rev Odontol UNESP. 2017; 46(1):33-38. DOI: https://doi.org/10.1590/1807-2577.24015.

57. Bulut HK, Tufekci FG. Honey prevents oral mocositis in children undergoing chemotherapy: A quasi-experimental study with a control group. Complement Ther Med. 2016; 29:132-140. DOI: 10.1016/j.ctim.2016.09.018.

58. Wong HM. Oral Complications and Management Strategies for Patients Undergoing Cancer Therapy. Sci World J. 2014. DOI: https://doi.org/10.1155/2014/581795.