
Ocorrência de candidíase oral em pacientes submetidos a tratamentos antineoplásicos

Ocurrence of oral candidiasis in patients submitted to antineoplastic treatment

Juliana Maria Pereti¹, Lariza Maza¹

¹Curso de Farmácia da Universidade Paulista, Bauru-SP, Brasil.

Resumo

Objetivo – Avaliar a presença de candidíase oral e fungos do gênero *Candida spp.* em pacientes submetidos ao tratamento quimioterápico e radioterápico no Hospital Oncológico na Cidade de Bauru – SP e fazer uma comparação com a literatura científica atual. **Métodos** – Foram incluídos no estudo indivíduos portadores de neoplasias malignas que tenham iniciado o protocolo de tratamento proposto (quimioterapia, radioterapia ou ambos), com idade mínima de dezoito anos de ambos os sexos. Foram coletados dados de prontuários dos pacientes em tratamento, a fim de obter maiores informações clínicas, como o tipo de tumor, dados demográficos como idade, gênero e sinais e sintomas das manifestações bucais. **Resultados** – Na pesquisa a presença de *Candida albicans* foi a espécie mais significativa sendo $p < 0,05$ encontrada, seguida de *Candida tropicalis* e *Candida parapsilosis*. Não encontramos diferença estatística entre os gêneros masculino 26 (54,17%) e feminino 22 (45,83%), com idade variando entre 18 e 85 anos. As amostras coletadas apresentaram positividade em 93,75% dos casos. **Conclusão** – Neste contexto se torna clara a importância da realização de estudos que possam avaliar a epidemiologia, nos casos de candidemia em pacientes oncológicos submetidos a terapêutica de quimioterapia e ou radioterapia, e quanto ao tipo de tratamento profilático, de antibióticos e ou antifúngicos prévios. Foi proposto junto a equipe médica e odontológica do Hospital a realização de um trabalho direto com cada paciente, reforçando a importância da higienização bucal para que esse tipo de problema não ocorra com tanta frequência.

Descritores: Candidíase bucal; Quimioterapia; Oncologia; Radioterapia; Prevenção; Controle

Abstract

Objective – To evaluate the presence of oral candidiasis and fungi of the genus *Candida spp.* in patients submitted to chemotherapy and radiotherapy treatment at the Oncological Hospital in the City of Bauru – SP and make a comparison with the current scientific literature. **Methods** – The study included individuals with malignant neoplasms who have initiated the proposed treatment protocol (chemotherapy, radiotherapy or both), with a minimum age of eighteen years of both sexes. Data were collected from the medical records of patients undergoing treatment in order to obtain more clinical information, such as the type of tumor, demographic data such as age, gender and signs and symptoms of oral manifestations. **Results** – In the research, the presence of *Candida albicans* was the most significant species, being $p < 0,05$ found, followed by *Candida tropicalis* and *Candida parapsilosis*. We found no statistical difference between males 26 (54.17%) and female 22 (45.83%), with ages ranging from 18 to 85 years. The samples collected were positive in 93.75% of the cases. **Conclusion** – In this context, it is clear the importance of conducting studies that can evaluate epidemiology in cases of candidemia in cancer patients submitted to chemotherapy and radiotherapy therapy, and regarding the type of prophylactic treatment, antibiotics and previous antifungals. It was proposed with the medical and dental team of the Hospital to perform a direct work with each patient, reinforcing the importance of oral hygiene so that this type of problem does not occur so often.

Descriptors: Oral candidiasis; Chemotherapy; Oncology; Radiotherapy; Prevention; Control

Introdução

As infecções sistêmicas causadas por leveduras vêm aumentando muito nas últimas décadas, devido ao grande número de pacientes imunocomprometidos (neutropênicos, transplantados, diabéticos, pessoas HIV positivas, oncológicos, com má higiene oral, hábito tabagista, além dos tratamentos antineoplásicos quimioterápicos e radioterápicos)¹. Segundo Alattas et al no Brasil, entre 1979 e 2001, houve um aumento de 207% nas infecções da corrente sanguínea causadas por fungos, do gênero *Candida*, sendo que a doença de base prevalente nesta casuística foi diagnosticada em pacientes oncológicos¹.

A quimioterapia é um dos principais tratamentos realizados em pacientes oncológicos². Ela tem a função de destruir as células malignas do organismo ou retardar seu crescimento; porém esse tratamento destrói também células saudáveis e de rápida divisão celular, levando o paciente a ter um sistema imune debilitado, propi-

ciando ao desenvolvimento de diversas doenças². Um local onde ocorre rápida divisão celular é a cavidade oral, portanto esta torna-se um ambiente ideal a infecções fúngicas, como a candidíase oral².

A *Candida spp.* pode colonizar a cavidade oral, trato gastrointestinal, respiratório e urinário, além da circulação sanguínea. Porém, qualquer desequilíbrio na flora local ou no estado imunológico do paciente pode levar esse fungo a se proliferar e invadir tecidos, causando a candidíase³.

A candidíase é uma infecção causada por fungos do gênero *Candida*, sendo a *Candida albicans* prevalente em 80 a 90% dos casos⁴. No entanto a doença pode ocorrer devido a outras espécies de *Candida* não *albicans* (como *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei* e *C. parapsilosis*)³. Essas espécies apresentam diferenças na morfologia, composição da parede celular, produção de fatores de virulência e sensibilidade aos antifúngicos³.

Os fatores que contribuem para o desenvolvimento das espécies de *Candida* são a mielossupressão, o comprometimento do fluxo salivar e lesões de mucosite, podendo o fungo penetrar e inflamar os tecidos da mucosa oral⁴. A Candidíase apresenta-se sob diferentes formas: a pseudomembranosa, caracterizada pela formação de placa esbranquiçada que ao ser removida deixa uma superfície eritematosa; a forma crônica hiperplásica, que exibe o aspecto de placa esbranquiçada não destacável a raspagem; a candidíase eritematosa, caracterizada pela presença de eritema local ou difuso; e a queilite angular, constituída por lesões eritematosas e/ou ulceradas nas comissuras labiais⁵.

Segundo Antunes et al⁶ a imunodepressão advinda do uso de drogas quimioterápicas facilita o aparecimento de infecções na cavidade bucal. Belazi et al⁷ realizaram um estudo em 39 pacientes com câncer de cabeça e pescoço, submetidos a quimioterapia, demonstrando que após duas ou três semanas de tratamento, os pacientes apresentaram manifestações bucais significativas. As chances de a quimioterapia causar danos a cavidade bucal acentuam-se de acordo com a idade do paciente, sendo estes maiores em crianças menores de 12 anos de idade⁸.

Quanto mais jovem o paciente, maior a probabilidade de a quimioterapia afetar a cavidade oral. Assim como a idade, o nível de higiene oral antes e durante a terapia, o grau de malignidade, o tipo e a dosagem do quimioterápico e a duração da quimioterapia, são fatores determinantes para a severidade das complicações bucais. A incidência é maior em pacientes que recebem terapia para tumores de cabeça e pescoço^{9,10}.

O tratamento das infecções fúngicas inclui agentes antifúngicos tópicos e sistêmicos, sendo os principais mencionados na literatura o Fluconazol e Anfotericina B, encontrando-se ainda Nistatina, Cetoconazol, Itraconazol e Clotrimazol. A melhor opção no tratamento da candidíase oral é o uso de agentes sistêmicos pois sua eficácia é mais favorável e apresenta maior tempo de ação que o uso de agentes tópicos, sendo estes absorvidos mais lentamente¹¹.

A identificação da espécie de *Candida* é essencial para o tratamento do paciente, visto que a sensibilidade aos antifúngicos varia de acordo com a espécie. Portanto, a identificação precisa e rápida influencia diretamente no desfecho da candidíase¹². Alguns dos fatores que podem predispor o indivíduo a candidíase são: uso de antibióticos de largo espectro ou de imunossupressores como os corticosteroides, uso de hipossalivantes e xerostomia, disfunções endócrinas como o diabetes, má higiene oral, hábito tabagista, além dos tratamentos antineoplásicos quimioterápicos e radioterápicos^{13,14}.

O ideal para os pacientes oncológicos é que sejam examinados pelo cirurgião dentista assim que a doença for diagnosticada, sendo então orientados quanto à importância de sua higiene bucal para reduzir o índice de complicações orais decorrentes do tratamento antineoplásico¹⁵⁻¹⁹.

Diante dos fatos mencionados, esse trabalho é de suma importância, uma vez que, sem a devida informação sobre a presença de fungos do gênero *Candida* em pacientes submetidos a quimioterapia pode trazer agravos mais sérios como disseminação dessa infecção e também ser a porta de entrada para outras doenças deixando o paciente mais debilitado, com risco de levá-lo até mesmo a óbito.

Métodos

Trata-se de um estudo seccional, de pacientes portadores de câncer submetidos a radioterapia e (ou) quimioterapia provenientes do Hospital Oncológico da Cidade de Bauru – SP.

Foram incluídos indivíduos portadores de neoplasias malignas que tenham iniciado o protocolo de tratamento proposto (quimioterapia, radioterapia ou ambos), com idade mínima de dezoito anos de ambos os sexos. No tocante aos pacientes que irão receber tratamento quimioterápico concomitante à radioterapia, apenas aqueles que fizerem uso de drogas sabidamente citotóxicas, com Capecitabina, Carboplatina, Ciclofosfamida, Cisplatina, Docetaxel, Doxorubicina, Fluoruracila, Oxaliplatina e Paclitaxel, participarão da pesquisa. Foram coletados dados de prontuários dos pacientes em tratamento, a fim de obter maiores informações clínicas, como o tipo de tumor, dados demográficos como idade, gênero e sinais e sintomas das manifestações bucais.

Após receberem a radioterapia e (ou) quimioterapia, os indivíduos realizaram o exame físico intraoral, a fim de verificar a presença de possíveis lesões orais, em especial, a candidíase.

A coleta das amostras, foi realizada por meio da utilização do swab oral. O material foi processado e estocado em estufa a uma temperatura de 37°C, em tubo falcon contendo salina 0,9%; em seguida, foi realizado o plaqueamento do material em Meio CHROMagar (CHROMagar Microbiology). As placas foram incubadas à temperatura de 35°C e as leituras foram realizadas após 24 e 48h de incubação. A reação colorimétrica proporcionada pelo CHROMagar permite a confirmação da pureza das amostras. Em caso de contaminação, foi recuperada a colônia que corresponde à espécie original. As colônias isoladas foram repicadas, em placas contendo meio de cultura Sabouraud Dextrose com Cloranfenicol (Oxoid), e incubadas por 24 h com o objetivo de inibir crescimento de bactérias; após 48 horas foi realizado a técnica de Microcultivo que possibilita o estudo micro morfológico das leveduras em meio de ágar fubá. Ele estimula a produção de conídios e filamentação. Após a realização do processo de isolamento e caracterização das amostras foi realizado uma comparação com os tipos de tumores e drogas utilizadas durante o tratamento antineoplásico.

Todos os pacientes foram informados sobre a proposta e o objetivo do trabalho, assim como os possíveis riscos e benefícios do estudo. Foi entregue o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), onde foi declarado que entendem a finalidade da pesquisa e o trata-

mento proposto, seguindo os critérios da resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. A pesquisa foi encaminhada ao Comitê de Ética da Universidade Paulista UNIP – Bauri e apresentou o início após a sua aprovação, cujo o Comitê de ética aprovou: nº 3.421.030.

Resultados

Os dados foram analisados pelo programa Epi Info, versão 3.5.1, por meio de frequência absoluta e relativa. Para as análises bivariadas, foi utilizado o teste do qui-quadrado χ^2 para testar associações, considerando-se significativa $p < 0,05$.

Na pesquisa a presença de *Candida albicans* foi a espécie mais significativa sendo $p < 0,05$ encontrada, seguida de *Candida tropicalis* e *Candida parapsilosis*. Não encontramos diferença estatística entre os gêneros Masculino 26 (54,17%) e Feminino 22(45,83%), com idade variando entre 18 e 85 anos (média 43 anos e mediana 45 anos).

As amostras coletadas apresentaram positividade em (93,75%) dos casos; 45 amostras foram coletadas, destas, todos os pacientes estavam sendo submetidos a quimioterapia, durante a coleta. Das amostras coletadas, (6,25%) 3 amostras, não apresentaram crescimento de leveduras.

Quanto a localização do tumor primário, a candidemia foi mais prevalente em pacientes com neoplasias de Cabeça e Pescoço 20/48 (41,67%), seguido de Mama 12/48 (25%), Leucemia 10 (20,83%), Estômago 4/48 (8,33%) e Neuroblastoma 2/48 (4,17%).

Discussão

A candidíase é uma condição comum em pacientes oncológicos que se submetem a quimioterapia e radioterapia, principalmente quando são incluídas a cavidade bucal, maxila, mandíbula e glândulas salivares no campo da radiação, podendo tais regiões serem mais susceptíveis a desenvolver esta infecção²⁰.

Pacientes oncológicos, que são submetidos à quimioterapia apresentam diversas complicações orais (como mucosite, xerostomia e/ou infecções fúngicas – como a candidíase oral – ou virais) porém, a colonização por *Candida* na cavidade oral não necessariamente significa uma infecção. Esses dados estão de acordo com o encontrado na literatura; Spampinat et al¹⁰, sobre isolados de *Candida spp.* na mucosa oral de pacientes submetidos à quimioterapia, relataram que 40% das amostras foram positivas para *Candida spp.* Flaitz et al⁹, analisaram aspectos fúngicos relacionados ao câncer bucal, apontam que 42,4% dos pacientes apresentaram positividade para identificação de leveduras do gênero *Candida spp.*

As amostras coletadas apresentaram positividade em (93,75%) dos casos; 45 amostras foram coletadas, destas, todos os pacientes estavam sendo submetidos a quimioterapia durante a coleta. Das amostras coletadas, (6,25%) 3 amostras não apresentaram crescimento de leveduras. Uma explicação para este fato pode ser descrito através da possibilidade destes pacientes fazerem

parte de um grupo de indivíduos que previamente não estavam sendo colonizados por *Candida spp.* Siqueira et al¹⁹ em revisão sobre candidíase oral apontam que os indivíduos que carregam com si tais leveduras variam entre 25% a 75% da população apenas (dependendo da amostragem da população e da sensibilidade da técnica). Outra possibilidade para a não colonização é a de que a quimioterapia e radioterapia possam não ter interferido na microbiota destes pacientes.

As manifestações orais variam de acordo com a medicação, tempo de tratamento e susceptibilidade do paciente²¹. Nesta pesquisa constatou-se que a radioterapia associada a quimioterapia causou maior predisposição para o desenvolvimento da candidíase oral do que o uso da radioterapia isoladamente. Este achado é semelhante ao relatado por Simões et al²², os quais observaram que a mucosite e a candidíase foram as manifestações clínicas mais encontradas nos pacientes submetidos ao tratamento antineoplásico de cabeça e pescoço.

Assim, como prevenção, o cirurgião dentista deve fazer um acompanhamento do paciente antes mesmo do início do tratamento quimioterápico, eliminando focos infecciosos e dando orientações de profilaxia dental. Deverá ser iniciado um programa de higiene bucal e instruir o paciente sobre sua importância, antes de começar o tratamento oncológico²³.

Pinto et al²⁴ chegaram à conclusão que uma boa higienização oral associada ao uso de 0,12% Gluconato de Clorexidina previne as manifestações orais, especialmente a candidíase, devido a sua capacidade de interferir na adesão de microrganismos quando usado como antisséptico na cavidade oral.

Conclusão

Neste contexto se torna clara a importância da realização de estudos que possam avaliar a epidemiologia, nos casos de candidemia em pacientes oncológicos submetidos a terapêutica de quimioterapia e ou radioterapia, e quanto ao tipo de tratamento profilático de antibióticos e ou antifúngicos prévios.

Na literatura é possível fazer uma relação entre o uso de terapias profiláticas e outros fatores de risco como uso de nutrição parenteral, corticoides, procedimentos invasivos como o uso de cateter venoso central²⁵⁻²⁸.

O isolamento e identificação dos tipos de *Candida* auxiliam o profissional a ter uma conduta adequada e rápida para que a Candidemia ou Xerostomia não traga prejuízos a saúde do paciente; sendo possível que os sintomas não prejudiquem sua qualidade de vida, auxiliando a ter uma higienização adequada para evitar problemas maiores.

Com relação a distribuição das espécies encontradas, confirmam a predominância de *C. albicans*, como a espécie mais prevalente encontrada em casos de Candidemia, embora a incidência de *C. não albicans* tenha sido isolada e descrita com aumento da prevalência em estudos da literatura²⁷. Entre os pacientes com tumores primários de Cabeça e Pescoço apresentou uma diferença significativa em relação ao gênero e tipo de

isolado. Em relação a este resultado foi observado que os pacientes que apresentam esse tipo de tumor são do gênero Masculino, fumantes e em uso de bebida alcoólica. Na análise do prontuário desses pacientes foi identificado que os mesmos não apresentam uma boa higiene bucal, podendo ser uma das alternativas do aparecimento de Candidemia.

Foi proposto junto a equipe médica e Odontológica do Hospital em questão que possa ser realizado um trabalho direto com cada paciente, reforçando a importância da higienização bucal para que esse tipo de problema não ocorra com tanta frequência.

Referências

1. Alattas AS, Amro SO. Candidal Colonization, strain diversity, and antifungal susceptibility among adult diabetic patients. *Ann Saudi Med.* 2010; 30(2): 101-8.
2. Albataineh MT, Sutton DA, Fothergill AW, Wiederhold NP. Update from the laboratory: clinical identification and susceptibility testing of fungi and trends in antifungal resistance. *Infect Dis Clin.* 2016; 30(1): 13-35.
3. Albuquerque R, Morais V, Sobral A. Protocolo de atendimento odontológico a pacientes oncológicos pediátricos – revisão da literatura. *Rev Odontol Unesp.* 2007; 36(3): 275-80.
4. Lemos de Andrade S. Fungos associados a tumores de cabeça e pescoço [dissertação de mestrado]. Recife-PE: Universidade Federal de Pernambuco; 2010.
5. Barrett AP. A long-term prospective clinical study of oral complications during conventional chemotherapy for acute leukemia. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 1987; 63(3): 313-6.
6. Antunes RCP, Ribeiro APV, Mendes Filho G. Abordagem multidisciplinar preventiva das complicações orais da radioterapia e quimioterapia. *Prática Hospitalar.* 2004.
7. Belazi M, Velegriaki A, Koussidou - Eremondi T, Andreadis D, Hini S, Arsenis G, Antoniadis D. Oral Candida isolates in patients undergoing radiotherapy for head and neck cancer: prevalence, azole susceptibility profiles and response to antifungal treatment. *Oral Microbiol Immunol.* 2004; 19(6): 347-51.
8. Calantra T, Roberts JA, Antonelli M, Bassetti M, Vincent JL. Diagnosis and management of invasive candidiasis in the ICU: an updated approach to an old enemy. *Critical Care.* 2016; 20(1): 1-6.
9. Flaitz CM, Baker KA. Treatment approaches to common symptomatic oral lesions in children. *Dental Clin North Amer.* 2000; 44(3): 671-96.
10. Spampinat C; Leonardi D. Candida infections, causes, targets, and resistance mechanisms: traditional and alternative antifungal agents. *Biomed Res Int.* 2013.
11. Canela HMS. Perfil fenotípico e genotípico de isolados de Candida spp em episódios de Candidemia no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto USP [tese de doutorado]. Ribeirão Preto-SP: Faculdade de Medicina; 2017.
12. Kawashita Y. Um estudo retrospectivo de fatores associados ao desenvolvimento de candidíase oral em pacientes que recebem radioterapia para câncer de cabeça e pescoço: a terapia esteróide tópica é um fator de risco para candidíase oral. *Medicina (Baltimore).* 2018.
13. Neville BW, Allen CM, Damm DD. Patologia oral & maxilo-facial. Rio de Janeiro – RJ: Guanabara Koogan; 2004.
14. Pemán J, Quindós G. Current aspects of invasive diseases caused by Candida and other yeast fungi. *Rev Iberoam Micol.* 2016; 33(3): 133-9.
15. Salisbury PL, Caloss RJr, Cruz JM, Powell BL, Cole R, Kohut RI. Mucormycosis of the mandible after dental extractions in a patient with acute myelogenous leukemia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1997; 83(3): 340-4.
16. Sardi JDCO, Pitangui NDS, Gullo FP, Almeida AMF, Mendes – Giannini MJS. A mini review of Candida species in hospital infection: Epidemiology, virulence factor, and drugs resistance and prophylaxis. *Trop Med Surg.* 2013; 10(6): 1-7.
17. Semlali A, Killer K, Alanazi H, Chmielewski W, Rouabhia M. Cigarette smoke condensate increases C. albicans adhesion, growth, biofilm formation, and EAP1, HWP1 and SAP2 gene expression. *BMC Microbiol.* 2014; 14(1): 61.
18. Sena MFD, Gondim LAM, Souza GCDA, Ferreira MAF, Lima KC. Tratamento de candidíase oral em pacientes com câncer de cabeça e pescoço: uma revisão sistemática. *Rev AMRIGS.* 2009; 35(8): 241-5.
19. Siqueira JS, Batista SA, Silva JrA, Ferreira MF, Agostini M, Torres SR. Candidíase oral em pacientes internados em UTI. *Rev. Bras. Odontol.* 2015; 71(2): 176.
20. Nicolatou-Galitis O, Velegriaki A, Sotiropoulou-Lontou A, Dardoufas K, Kouloulis V, Kyprianou K et al. Effect of fluconazole antifungal prophylaxis on oral mucositis in head and neck cancer patients receiving radiotherapy. *Supportive Care Cancer.* 2006; 14(1): 44-51.
21. Lopes IA, Nogueira DN, Lopes IA. Manifestações Oraís Decorrentes da Quimioterapia em Crianças de um Centro de Tratamento Oncológico. *Pesq Bras Odontopediatr Clín Integr.* 2012; 12(1):113-9.
22. Simões CA, Castro JFL, CAZAL C. Candida oral como fator agravante da mucosite radioinduzida. *Rev Bras Cancerol.* 2011; 57(1): 23-9.
23. Parulekar W, Mackenzie R, Bjarnason G, Jordan RCK. Scoring oral mucositis. *Oral Oncol.* 1998; 34(1): 63-71.
24. Pinto LP, Souza LB, Gordón-Núñez MA, Soares RC, Costa EMMB, Aquino ARL, et al. Prevention of oral lesions in children with acute lymphoblastic leukemia. *Intern J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2006; 70(11): 1847-51.
25. Silva A, Trevisan AP, Friedman M. Síndrome da imunodeficiência adquirida: manifestações orais e biossegurança no consultório odontológico. *Rev Estômatos.* 1996; 46(3): 43-9.
26. Travaglini F. Complicações bucais no tratamento quimioterápico. *J APCD.* 2003.
27. Vallabhaneni S, Mody RK, Walker T, Chiller T. The global burden of fungal diseases. *Infect Dis Clin.* 2016; 30(1): 1-11.
28. Whibley N, Gaffen SL. Beyond Candida albicans: mechanisms of immunity to non – albicans Candida species. *Cytokine.* 2015; 76(1): 42-52.

Endereço para correspondência:

Juliana Maria Pereti
Rua Marechal Floriano - 368 - Bairro Vista Alegre
Barra Bonita -SP, CEP 17340-000
Brasil

E-mail: ju_pereti@hotmail.com

Recebido em 2 de julho de 2021
Aceito em 10 de agosto de 2021