

**Universidade Federal de Uberlândia
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde**

**Ocorrência de candidíase bucal em pacientes com câncer na
região de cabeça e pescoço**

Ana Carolina Andrade Florentino

**Uberlândia
2016**

Ana Carolina Andrade Florentino

Ocorrência de candidíase bucal em pacientes com câncer na região de cabeça e pescoço

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Reginaldo dos Santos Pedroso

**Uberlândia
2016**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Sistema de Bibliotecas da UFU, MG, Brasil.

F633o
2016 Florentino, Ana Carolina Andrade, 1981-
Ocorrência de candidíase bucal em pacientes com câncer na região
de cabeça e pescoço / Ana Carolina Andrade Florentino. - 2016.
67 p. : il.

Orientador: Reginaldo dos Santos Pedroso.
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Uberlândia,
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.
Inclui bibliografia.

1. Ciências médicas - Teses. 2. Cabeça - Câncer - Teses. 3. Pescoço -
Câncer - Teses. 4. Candidíase - Teses. I. Pedroso, Reginaldo dos Santos.
II. Universidade Federal de Uberlândia. Programa de Pós-Graduação em
Ciências da Saúde. III. Título.

CDU: 61

Ana Carolina Andrade Florentino

Ocorrência de candidíase bucal em pacientes com câncer na região de cabeça e pescoço

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Aprovado em 30 de agosto de 2016

Banca Examinadora

**Orientador: Prof. Dr. Reginaldo dos Santos Pedroso
UFU - Universidade Federal de Uberlândia**

**Dr(a): Juliana Pereira da Silva Faquim
UFU - Universidade Federal de Uberlândia**

**Dr(a) Roberta Rezende Rosa
UNITRI- Centro Universitário do Triângulo**

**Dr(a) Denise Von Dolinger de Brito Röder (Suplente)
UFU - Universidade Federal de Uberlândia**

Agradecimentos

Ao Universo, por me permitir mais um momento de aprendizado.

À equipe do arquivo médico do Hospital do Câncer por gentilmente ter disponibilizado os prontuários para que este trabalho pudesse ser realizado, em especial ao Marcelo Marcionilio da Silva.

A equipe odontológica do Hospital do Câncer por ter me cedido espaço para desenvolver minha pesquisa durante o segundo período da Residência em Saúde na área de oncologia: aos cirurgiões dentistas Cizelene do Carmo Faleiros Veloso Guedes, Dhiancarlo Rocha Macedo, Maria Auxiliadora Moura, Célia Márcia Andrade Peres de Oliveira, Keller de Carvalho e Dalva Maria da Rocha Miranda (TSB).

Às alunas do curso de graduação em odontologia Amanda Ramos (aluna de iniciação científica em trabalho paralelo no grupo, auxiliou na coleta de dados deste trabalho e fez estágio voluntário no ambulatório odontológico do Hospital do Câncer), Duanne Edvirges e Meirielle Rezende (estagiárias voluntárias no ambulatório odontológico do Hospital do Câncer), por me instigarem à docência.

Aos meus amigos Flávio Heron e Flávio Almeida por terem me apoiado em todas as etapas dessa evolução, a amizade de vocês foi essencial nesta caminhada.

Ao professor Dr. Lúcio Borges de Araújo por ter realizado as análises estatísticas do trabalho.

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde por me ofertar a oportunidade de expandir meus conhecimentos teóricos e práticos sobre pesquisa científica, incentivar a docência e a realização deste projeto.

Ao Orientador da pesquisa

Professor Dr. Reginaldo dos Santos Pedroso, nenhuma das palavras poderia traduzir todo o contexto de sua dedicação ao meu sonho, meta e objetivo: Inefável! Outros vocábulos poderiam ser ditos: confiança, resiliência e paciência, dispondo todo conhecimento teórico e prático possível para que esta pesquisa se concretizasse. Obrigada por ter sido afável mesmo quando eu fui néscia. E acreditado na idéia do projeto quando era apenas um esboço, me ajudando a delinear todas as etapas, me ensinando caminhos importantes para publicação de artigos, fortalecendo meu vínculo com a Universidade Federal de Uberlândia e estabelecendo tempo a cada procrastinação que as dificuldades pudessem atrapalhar nosso cronograma.

É muito bom concluir, mas sentirei falta...das discussões no whatsApp, email...nossas reuniões.

Espero não perdê-lo no caminho!

Aos pacientes

Na distância gélida dos prontuários, lembrei de cada rostinho que eu atendi, de cada lágrima ou sorriso. Por cada vitória associada à doença ou a cura. Lembrei de cada óbito e de cada alta. A oncologia me fez recordar dentro de todas as coisas da existência da humanidade, da atemporalidade do amor e da efemeridade do tempo. Lembrei-me da primeira vez que fiz um trabalho no Hospital do Câncer no Grupo de apoio ao paciente com câncer em 2003, recordei que em 2007, como aluna do curso de graduação de odontologia, acompanhei extensamente um paciente com câncer de língua metastático, na ocasião o tratamento cirúrgico era radical e este paciente fez glossotomia quase total. A respeito desse histórico, declaro que antes tudo era tão asséptico para mim, cientificamente tão neutro e distante, hoje depois da residência e do mestrado, sinto cada nuance tão intensa e transmutada, não sei explicar, a oncologia e os pacientes me reinventaram e eu não os esquecerei. Obrigada.

*“Caminante, son tus huellas
el camino y nada más;
Caminante, no hay camino,
se hace camino al andar.
Al andar se hace el camino,
y al volver la vista atrás
se ve la senda que nunca
se ha de volver a pisar.
Caminante no hay camino
sino estelas en la mar.”*

Antonio Machado

Sumário

| | |
|------------------------------|----|
| 1. Introdução | 15 |
| 2. Justificativa e objetivos | 35 |
| 3. Material e métodos | 34 |
| 4. Resultados | 36 |
| 5. Discussão | 47 |
| 6. Conclusões | 53 |
| Referências | 54 |
| Apêndice | 61 |
| Anexo | 64 |

Lista de Quadros

| | |
|---|----|
| Quadro 1- CID das neoplasias de cabeça e pescoço | 16 |
| Quadro 2 - Classificação TNM dos tumores de cabeça e pescoço | 17 |
| Quadro 3 - Classificação sobre os Estágios | 18 |
| Quadro 4 - Classificação dos antifúngicos para candidíase bucal | 29 |
| Quadro 5 - Esquema terapêutico instituído aos pacientes em tratamento de câncer de cabeça e pescoço que foram diagnosticados com candidíase | 43 |

Lista de tabelas

| | |
|--|----|
| Tabela 1 - Dados sociodemográficos dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço (...) | 38 |
| Tabela 2 - Influência da carga tabágica de pacientes que realizaram tratamento antineoplásico para região de cabeça e pescoço (...) | 40 |
| Tabela 3 – Relação entre tabagistas e não tabagistas em pacientes submetidos a tratamento antineoplásico na região de cabeça e pescoço (...) | 41 |
| Tabela 4 - Antifúngicos e esquemas terapêuticos em principais sítios anatômicos relacionados aos dados coletados de pacientes atendidos em um ambulatório odontológico (...) | 41 |
| Tabela 5 - Sinais e sintomas associados ao tratamento radioterápico de pacientes que realizaram tratamento para cânceres nas regiões de cabeça e pescoço (...) | 42 |
| Tabela 6 - Pacientes que realizaram quimioterapia e radioterapia juntas e pacientes que realizaram uma ou outra opção de tratamento, em relação à quantidade de pacientes acometidos por candidíase. | 44 |
| Tabela 7 - Relação entre classificação por estágios da doença e pacientes com candidíase bucal | 45 |

Lista de Figuras

| | |
|--|----|
| Figura 1- Candidíase pseudomembranosa | 26 |
| Figura 2 - Candidíase queilite angular | 27 |
| Figura 3 - Candidíase glossite rombóide | 27 |
| Fluxograma 1 - Relação entre fungos x droga x hospedeiro fatores que impedem eficácia do tratamento antifúngico | 31 |
| Figura 4 - Relação entre classificação por estágios da doença e pacientes com candidíase bucal | 39 |
| Figura 5 - Relação entre a frequência de pacientes que desenvolveram candidíase bucal e dose de radioterapia acumulada em região de cabeça e pescoço cGy | 46 |

Lista de abreviaturas

CP – Cabeça e Pescoço

CID - Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde

RT – Radioterapia.

DNA – Ácido desoxirribonucléico.

Gy – Gray.

cGy – centiGray.

WHO – World Health Organization.

ORN – Osteorradiationecrose.

ATM – Articulação têmporomandibular.

TNF – Fator de necrose tumoral.

UFU – Universidade Federal de Uberlândia

HCa - HC- Hospital do Câncer do Hospital de Clínicas

HCUFU- Hospital de Clínica da Universidade Federal de Uberlândia

AGHU- Aplicativo de Gestão para Hospitais Universitários

RESUMO

Introdução: A candidíase bucal é uma infecção fúngica comum em pacientes irradiados em região de cabeça e pescoço. No período de tratamento antineoplásico eles passam por um quadro de imunodepressão transitória, no qual há predisposição à proliferação de fungos oportunistas. Na cavidade oral as formas clínicas de candidíase podem estar associadas à alteração de mucosa, manifestando-se nas formas pseudomembranosa aguda, atrófica aguda, crônica hiperplásica, atrófica crônica, glossite rombóide e queilite angular. A infecção fúngica proporciona na cavidade bucal, orofaringe e hipofaringe sintomas de ardência, o que dificulta a ingestão de alimentos, reduzindo a qualidade de vida do paciente, além de dificultar o tratamento antineoplásico. Dessa forma, tratamentos eficazes são importantes para que sejam sanadas estas intercorrências. **Objetivos:** Investigar a ocorrência de candidíase bucal diagnosticada em pacientes com câncer de cabeça e pescoço atendidos no ambulatório odontológico no período de janeiro de 2013 a junho de 2014; avaliar a terapêutica antifúngica e fatores predisponentes relacionados à candidíase bucal, em pacientes submetidos a tratamento antineoplásico; relacionar tempo de tratamento, evolução clínica da candidíase e sintomatologia; relacionar sítio anatômico da neoplasia, presença de candidíase, tempo de radioterapia e/ou quimioterapia e estágio da neoplasia. **Material e Métodos:** Foi realizado um estudo retrospectivo, descritivo, transversal, de análise de prontuários provenientes do Aplicativo de Gestão para Hospitais Universitários (AGHU) e arquivos do Hospital do Câncer do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia. **Resultados:** Do total de prontuários avaliados (de 83 pacientes), 48 (57,8%) pacientes apresentaram pelo menos um episódio de candidíase bucal. Os antifúngicos utilizados foram nistatina, fluconazol e miconazol gel oral, por até três meses. Os sintomas mais frequentes foram xerostomia ($p = 0,006$) e disgeusia ($p = 0,031$). As terapias antifúngicas foram eficazes em 95,8% dos pacientes. A quimioterapia antineoplásica teve relevância estatística ($p = 0,021$) no acometimento por candidíase bucal e 26,5% dos pacientes tiveram a primeira infecção fúngica com dose acumulativa de 1800 cGy de radioterapia. **Conclusão:** A maioria dos pacientes apresentou pelo menos um episódio de candidíase bucal durante o tratamento antineoplásico. O aparecimento de candidíase bucal esteve relacionado aos seguintes fatores: dose acumulada de radioterapia, hipossalivação e sítios anatômicos tumorais. Após o tratamento antifúngico a maioria dos pacientes evoluiu para a cura. Os sintomas da infecção mais relatados em prontuários foram ardência, odinofagia, trismo, xerostomia, disfagia e disgeusia. A maioria

dos pacientes foi acometida pela candidíase bucal em dose cumulativa de radioterapia de 1800 cGy.

Palavras - chave: Candidíase bucal. Câncer da cabeça e pescoço. Antifúngicos.

ABSTRACT

Introduction: Oral candidiasis is a common fungal infection in patients irradiated in the head and neck region. In antineoplastic treatment period they undergo a transient immunosuppression framework in which there is a predisposition to the proliferation of opportunistic fungi. In the oral cavity clinical forms of candidiasis may be associated with mucosal changes, manifesting in acute pseudomembranous forms, acute atrophic, chronic hyperplastic, chronic atrophic, glossitis rhomboid and angular cheilitis. The fungal infection provides the oral cavity, oropharynx and hypopharynx symptoms of burning, which difficult, reducing the quality of life of the patient, as well as hamper the antineoplastic treatment. Thus, effective treatments are important, to avoid these complications. **Objectives:** To investigate the occurrence of oral candidiasis diagnosed in patients with head and neck cancer treated at the dental clinic from January 2013 to June 2014; evaluate the antifungal therapy and predisposing factors related to oral candidiasis; relate time of treatment, clinical course of candidiasis and symptoms; relate anatomical site of the tumor, presence of candidiasis, radiation time and / or chemotherapy and stage of cancer. **Material and Methods:** A retrospective, descriptive, cross-sectional, chart analysis from the “Aplicativo de Gestão para Hospitais Universitários” (AGHU) (Management Application for University Hospitals) and Hospital files of the Clinical Cancer Hospital, Federal University of Uberlândia. **Results:** Of the total assessed medical records (83 patients), 48 patients (57.8%) had at least one episode of oral candidiasis. The antifungal agents used were nystatin, miconazole and fluconazole oral gel for up to three months. The most frequent symptoms were dry mouth ($p = 0.006$) and dysgeusia ($p = 0.031$). Antifungal therapies have been effective in 95.8% of patients. Chemotherapy in this study had statistically significant ($p = 0.021$) in involvement by oral candidiasis, but it was not possible to evaluate the periods between chemotherapy, and 26.5% of patients had the first fungal infection with cumulative dose 1800 cGy radiotherapy. **Conclusion:** The majority of patients experienced at least one episode of oral candidiasis during antineoplastic treatment. The appearance of oral candidiasis was related to the following items: the cumulative dose of radiotherapy, tumor hyposalivation and anatomical sites. The most patients evolved to cure after antifungal treatment. Symptoms most frequently reported were burning, odynophagia, trismus, xerostomia, dysphagia, and dysgeusia. Most of the patients were affected by oral candidiasis in a cumulative dose of 1800 cGy radiotherapy. **Keywords:** Oral candidiasis. Head and neck cancer. Antifungals.

1. Introdução

1.1 As neoplasias de cabeça e pescoço

O termo ‘neoplasia’ é proveniente da junção do prefixo grego “neo” que significa novo e do sufixo grego “plasia”, “plasma”, que significa formação. O processo neoplásico em um tecido é desencadeado pelas subseqüentes mutações no material genético (DNA) das células, o que desregula o controle de *checking point*, ou mecanismos reparadores celulares, permitindo que células defeituosas permaneçam no organismo e se multipliquem desordenadamente. As neoplasias constituem um conjunto de doenças distintas, pelas diferenças teciduais, histológicas, e evolução diferenciada, pois dependem de metabolismos bioquímicos específicos de cada sítio anatômico (BOSE et. al., 2014).

Os cânceres de cabeça e pescoço são neoplasias que acometem a boca, a faringe e a laringe, podendo afetar tecidos distintos destas regiões. Os cânceres de boca e os de laringes são estimados como a sexta e a sétima neoplasias, respectivamente, que mais acometem homens no Brasil (INCA, 2016). O perfil da população mais afetada inclui tabagistas, etilistas crônicos, históricos de infecções virais (HPV, HIV, Epstein Barr, HHV8) e susceptibilidade genética, assim como os fatores como exposições ocupacionais, radiação, dieta rica em gorduras e pobre no consumo de frutas e vegetais (INCA, 2016; BOSE et. al., 2014; KREIMER et. al., 2013).

As neoplasias bucais geralmente são precedidas por lesões pré-cancerígenas, ou pré-malignas, que podem ser: leucoplasia, eritroplasia, leucoeritroplasia, queilite actínica e leucoplasia verrucosa proliferativa (GONSALVES; CHI; NEVILLE, 2007).

O carcinoma de células escamosas representa 90% de todos os carcinomas da cavidade oral. Pode apresentar característica ulcerativa, que não cicatriza após 15 dias da primeira referência do paciente, geralmente é assintomático, com bordas adjacentes elevadas, sem mobilidade e com consistência firme à palpação (NEVILLE et. al., 2009).

As diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Cabeça e Pescoço, aprovada pela Secretaria de Atenção à Saúde e publicada no Diário Oficial da União (em 18/06/2015), contém critérios de diagnóstico, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação destes tipos de cânceres, que devem ser utilizadas pelas Secretarias de Saúde estaduais e municipais. Consta também de como deve ser a gerência de recursos para a assistência em todos os níveis de gestão, também da obrigatoriedade de conscientização dos pacientes sobre

todos os detalhes a respeito do tratamento antineoplásico, incluindo riscos e efeitos colaterais (BRASIL, 2015).

A Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde, CID (em inglês: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems - ICD) destina códigos relativos para a classificação das doenças e dos sinais, sintomas, aspectos anormais, queixas, circunstâncias sociais e causas externas para ferimentos ou doenças (BRASIL, 2015), como mostradas no quadro a seguir.

Quadro 1- CID das neoplasias de cabeça e pescoço

| | |
|-----|--|
| C00 | Neoplasia maligna do lábio; |
| C01 | Neoplasia maligna da base da língua; |
| C02 | Neoplasia maligna de outras partes e de partes não especificadas da língua; |
| C03 | Neoplasia maligna da gengiva |
| C04 | Neoplasia maligna do assoalho da boca |
| C05 | Neoplasia maligna do palato; |
| C06 | Neoplasia maligna de outras partes e de partes não especificadas da boca; |
| C09 | Neoplasia maligna da amígdala |
| C10 | Neoplasia maligna da orofaringe |
| C11 | Neoplasia maligna da nasofaringe |
| C12 | Neoplasia maligna do seio piriforme |
| C13 | Neoplasia maligna da hipofaringe |
| C14 | Neoplasia maligna de outras localizações e de localizações mal definida, do lábio, cavidade oral e faringe |
| C32 | Neoplasia maligna da laringe |

Os tumores malignos apresentam classificações que obedecem a variáveis diferentes, como localização, tamanhos ou volume, invasão linfática, metástases, histologia, manifestações sistêmicas, sexo, idade, dentre outras.

A classificação mais utilizada para os tumores malignos é o sistema TNM, preconizada pela União Internacional Contra o Câncer (UICC), cujas siglas referem: T (Tumor), que se refere ao tamanho do tumor; N (Linfonodos), associada ao comprometimento da cadeia de linfonodos nas proximidades da região tumoral afetada; e M (Metástase), relacionada ao comprometimento tecidual secundário, ou seja, a presença ou ausência de metástases à distância (SOBIN et al., 2004). Esta é uma medida mais próxima do que se pode considerar universal, pois é utilizada mundialmente, de modo que, as descrições das doenças

neoplásicas podem ser compreendidas por qualquer profissional de saúde que conheça a referência. Há, no entanto, outros grupos profissionais e de pesquisa que eventualmente utilizam outras classificações, baseadas no estadiamento e desenvolvimento dos tumores. Além do dimensionamento do tumor e avaliação do comprometimento de outros órgãos, é necessária a avaliação do grau de diferenciação histológico que varia de Gx a G4. Esses dados em conjunto serão responsáveis pela elaboração de um melhor plano de tratamento para as doenças neoplásicas. O Quadro 2 mostra esta classificação, e o Quadro 3 faz referência à classificação dos estágios da doença e o prognóstico do paciente correlacionado (BRASIL, 2015).

Quadro 2- Classificação TNM dos tumores de cabeça e pescoço

| | |
|---|--|
| T- Diâmetro do tumor primário | T1S Carcinoma <i>in situ</i> |
| | T1 ≤ 2cm |
| | 2 < T2 ≤ 4 cm |
| | T3 > 4cm |
| | T4 > 4 cm |
| | T4 > 4cm, disseminado |
| | T4 a pode ser ressecado |
| | T4 b Não pode ser ressecado ou envolve base do crânio ou carótida interna |
| N- Presença e tipo de metástase regional | N1 ≤ 3cm |
| | 3 < N2 ≤ 6cm |
| | N2a = 1 linfonodo homolateral |
| | N2b= múltiplos linfonodos bilaterais, <6cm |
| | N3 > 6cm |
| M- Presença de metástase à distância | M0= Ausência |
| | M1= Presença |

(BRASIL, 2015)

Quadro 3 – Descrição da Classificação TNM sobre os Estágios da doença e relação com sobrevida dos pacientes em cinco anos para tumores de cabeça e pescoço.

| Estágio | Tumor (T) | Invasão Linfática (N) | Metástase à distância (M) | Sobrevida em 5 anos |
|------------|-----------|-----------------------|---------------------------|---------------------|
| 0 | Ti s | N0 | M0 | - |
| I | T1 | N0 | M0 | 68% |
| II | T2 | N0 | M0 | 53% |
| III | T3 | N0 | M0 | 41% |
| | T1 a T3 | N1 | M0 | 41% |
| IVA | T4A | N0 a N1 | M0 | 27% |
| | T1 a T4A | N2 | M0 | 27% |
| IVB | T4B | N0 a N3 | M0 | ≤ 27% |
| | T1 a T4A | N3 | M0 | ≤ 27% |
| IVC | T1 a T4A | N0 a N3 | M1 | ≤ 27% |

(BRASIL, 2015)

1.2 Anatomia e histologia

A região de cabeça e pescoço é composta por um conjunto de sítios anatômico com sistemas distintos, arcabouço ósseo do encéfalo e estruturas de articulação ATM (articulação têmporo-mandibular), suporte para estrutura muscular e tendões, o sistema nervoso central e estruturas anexas; parte superior do sistema digestivo e do sistema respiratório, além de centralizar as respostas motoras, sensoriais e mistas do corpo humano. É onde estão localizados três órgãos responsáveis pelos sentidos da audição, paladar e visão (NETTER, 2008). A proximidade dessas estruturas torna o tratamento de doenças tumorais nestas regiões complexo, pelo comprometimento de sistemas diferentes e pela redução na qualidade de vida dos pacientes (BOSE; BROCKTON; DORT, 2014).

A homeostasia do organismo depende de predisposição genética, fatores de exposição ambiental (menor exposição ao sol e condições salubres de vida), hábitos benéficos (alimentação equilibrada, prática de atividade física, tempo de descanso, ingestão de água) e condições socioeconômicas de acesso à informação, prevenção e cura de doenças físicas e psíquicas (NEVILLE et. al., 2009).

A cavidade oral é um sítio anatômico rico em micro-organismos, pelo seu extenso contato com o meio externo, por dentre suas funções (fala, mastigação, respiração), onde há uma microbiota diversa, composta de bactérias, fungos e vírus, que mantém um vínculo biológico estável entre si e com o hospedeiro, sendo que qualquer alteração neste equilíbrio pode resultar em transtornos locais, predispondo a infecções (ANDRADE et. al., 2009; BONAN et. al., 2007; COSTA; CANDIDO, 2007). É também um meio exposto ao contato com produtos tóxicos, como os conservantes nitrito e nitrato (presentes em carnes e

conservas), os agrotóxicos (ricos em cloro), e mais de 6 mil substâncias do tabaco; além disso, pode potencializar a absorção de toxinas pelo aumento de permeabilidade das mucosas devido a constante ingestão de bebidas alcoólicas (AL-ATTAS; AMRO, 2010).

A compreensão dos maiores graus de diferenciação da histopatologia das amostras de biopsias para cânceres de cabeça e pescoço colaboram para o tratamento antineoplásico, além disso, a busca de hifas nestes materiais pode determinar a origem das infecções fúngicas nestas estruturas (SPOLIDORIO et. al. 2012).

A cavidade oral é constituída por tecido epitelial pavimentoso estratificado e por tecido conjuntivo propriamente dito, sendo queratinizado ou não, dependendo das características funcionais associadas (LIU; MAO; CHEN, 2010). Assim, denominam-se as mucosas orais como: mucosa mastigatória, mucosa de revestimento e mucosa especializada (GONSALVES; CHI; NEVILLE, 2007). A primeira está localizada no vermelhão dos lábios, gengiva e palato duro e nestas áreas não há geralmente glândulas salivares (CATE, 2001). A biodiversidade de microorganismos existente nestes tecidos está relacionada com os tipos de estruturas: anatômicas, histológicas, funcionais e fisiológicas da mucosa bucal, que em condições normais é um tecido umidificado pelas glândulas salivares (LIU; MAO; CHEN, 2010).

A mucosa mastigatória ainda pode ser dividida em seus graus de queratinização (ceratinização), podendo ser revestida por epitélio ortoceratinizado (composto por camada basal, camada espinhosa, camada granulosa e camada córnea) e epitélio paraceratinizado (camada basal, camada espinhosa, camada granulosa e camada córnea), cuja diferença dos tecidos está associada ao tipo de camada córnea presente. O primeiro tipo de camada córnea é composto por células achatadas (compactadas com lipídios), sem núcleo ou organelas, repletas de tonofilamentos acidófilos de citoceratina. Já o segundo tipo, por camada córnea, possui também células achatadas (cimentadas com lipídios), mas com núcleos picnóticos e organelas, com grânulos basofílicos e acidófilos de citoqueratina, quando coradas em hematoxilina e eosina (HE) (OKAZAKI et. al., 2002).

Os ceratinócitos são células que conferem uma maior proteção aos micro-organismos residentes, protegendo também do atrito dos alimentos e alterações de pH. Em condições normais, os ceratinócitos têm ciclo de vida de 6 a 20 dias, quando ocorre o processo de apoptose (morte celular geneticamente programada) seguindo a descamação superficial. Este processo pode ser acelerado na presença de quimioterápicos, no aumento da temperatura ocasionado pela radioterapia e por infecções fúngicas (CATE, 2001; OKAZAKI et. al., 2002).

A mucosa especializada está no dorso de língua, com saliências especializadas nas funções mecânicas e gustativas. Assim, estão associadas às papilas filiformes, papilas fungiformes, papilas circunvaladas (associadas às glândulas salivares de Von Ebner), papilas folhadas e corpúsculos gustativos. A língua é um órgão basicamente muscular estriado esquelético interposto por tecido conjuntivo, sendo revestida em seu exterior por mucosa não ceratinizada na porção ventral e especializada na face dorsal (CATE, 2001; OKAZAKI et. al., 2002).

O epitélio não ceratinizado (ou de revestimento, dividido em camada basal, camada espinhosa, camada intermediária e camada superficial) está nas mucosas jugais, palato mole (orofaringe), assoalho bucal, porção ventral de língua e superfícies internas dos lábios inferiores e superiores, histologicamente menos protegidos das adversidades às quais está susceptível o meio bucal (CATE, 2001; OKAZAKI et. al., 2002).

Quando se define mucosa hígida ou íntegra, deve se considerar para exame clínico as características normais: fenotípicas de coloração, textura, consistência e uniformidade. Assim, definem-se as regiões anatômicas descritas a seguir, de acordo com CATE, 2001; OKAZAKI et. al., 2002:

1. Vermelhão do lábio: Queratinizado, de textura próxima ao liso que pode estar alterada pela desidratação e/ou envelhecimento. Há nos lábios uma região que pode facilmente ser ulcerada, denominada de comissura labial ou ponto de união dos lábios no canto da boca, devido à movimentação dos lábios, desidratação, perda da dimensão vertical da face e seguindo à maior colonização por fungos e posterior desenvolvimento ou gravidade da lesão.
2. Mucosa labial inferior e superior dos lábios: Parte interna dos lábios, não queratinizadas, de coloração que varia fenotipicamente do rosa claro ao rosa acinzentado, dependendo da quantidade de melanócitos presentes.
3. Mucosas jugais: Tem cor e histologia semelhantes a mucosas labiais quando comparadas em mesmo indivíduo, com presença de glândulas salivares, as quais umidificam a cavidade.
4. Assoalho bucal: Local em que fica alojada a língua junto ao frênulo labial. Tem coloração mais escurecida quando comparada às mucosas labiais superiores e inferiores, pela translucidez da região não ceratinizada, demonstrando abaixo a presença de vasos.

5. Ventre lingual: Região lisa da língua, de vermelho brilhante em que se insere o frênulo lingual.
6. Dorso de língua: Região especializada para o sentido da gustação, com epitélio revestido com papilas de coloração que varia do róseo claro ao rosa escuro.
7. Palato duro: Região ceratinizada, que está em constante atrito com a língua e com os alimentos na cavidade bucal, ainda pode estar associada ao uso de aparelhos protéticos parciais ou totais superiores, o que podem gerar atrito e lesões, geralmente tem coloração rosa claro pálido ao rosa acinzentado pálido.
8. Palato mole (orofaringe): Região não ceratinizada do palato, já estando nas eminências da faringe, tem função de auxiliar na deglutição dos alimentos, geralmente de cor mais vibrante quando comparada ao palato duro, devido a translucidez do tecido não queratinizado.
9. Gengivas: Compostas por epitélio escamoso estratificado ceratinizado, cujas regiões são de sulco, (Epitélio sulcular) e Região de junção dentária (Epitélio juncional).

1.3 Os tratamentos dos cânceres de cabeça e pescoço relacionados à candidíase bucal

Os pacientes que são submetidos a tratamentos antineoplásicos, com o objetivo de eliminar e inibir a proliferação de células tumorais nos cânceres em região de cabeça e pescoço têm como plano de tratamento o procedimento cirúrgico, quimioterapia e/ou radioterapia, além de tratamentos paliativos que visam à melhor qualidade de vida do paciente (ANDRADE et. al., 2009; CENTURION et. al., 2012). O tratamento cirúrgico pode alterar a anatomia estomatognática, que também possibilita alterações fisiológicas por período indeterminado, reduzindo a abertura de boca e mobilidade da articulação têmporo-mandibular (trismo), ou até mesmo ocluindo a via faríngea, dificultando a alimentação, causando odinofagia, desnutrição e suscetibilidade a infecções fúngicas (ANDRADE et. al., 2009; CENTURION et. al., 2012; BULACIO et. al., 2012; SHEPHARD; SCHIFTER; PALME, 2012; KURNATOWSKI; MOQBIL; KACZMARCZYK, 2014).

Segundo WILBERG et. al. (2012), no decorrer do tratamento quimioterápico e radioterápico, o paciente pode sofrer alterações nutricionais devido à êmese, apatia, odinofagia, disgeusia e a própria toxicidade antineoplásica do quimioterápico, que acarreta neutropenia e outras deficiências imunológicas associadas à infecções fúngicas por candida.

O tratamento radioterápico constitui-se na exposição de uma radiação que varia de 4000 cGy à 8000 cGy, nos sítios anatômicos de cabeça e pescoço. Essa dose geralmente é dividida em 40 sessões, divididas semanalmente, mas podem ser reduzidas ou aumentadas em período de tempo dependendo da dose. A radioterapia pode ser neoadjuvante, quando se pretende diminuir o tamanho do tumor, adjuvante, quando o tratamento radioterápico é associado à radioterapia e/ou quimioterapia, ainda pode ser classificada em curativa, quando se espera um prognóstico de cura após as sessões terapêuticas; e ainda, classificada em paliativa, quando já se nota, por exames complementares que o tratamento não resultará em remissão da doença neoplásica. Independente disso é necessária a contenção do crescimento tumoral e manutenção da qualidade de vida do paciente (redução de sintomas relacionados) (KOWALSKI et. al., 2007).

Em um estudo observacional transversal multicêntrico realizado por MAÑAS et. al. (2012), foi observada uma dose de acúmulo variando de 5000 cGy a 7000 cGy, divididas em cinco a sete semanas, uma vez por dia, cinco dias por semana. Os autores observaram que após duas semanas de radioterapia surgiram os primeiros casos de candidíase bucal.

O paciente em tratamento para câncer de cabeça e pescoço também pode ser acometido por lesões em mucosa denominadas mucosites. Estas lesões estão associadas à depleção das células da mucosa expondo o tecido conjuntivo e a estagnação da remodelagem óssea após a radioterapia (LALLA; SONIS; PETERSON, 2008; DE FREITAS et. al., 2013). Além disso, o paciente pode ser acometido por cárie de radiação por conta da ausência de imunoglobulinas mantidas na cavidade oral pela saliva (SHARMA et. al., 2013).

A hipossalivação (xerostomia) ocorre devido à redução das atividades das glândulas salivares, levando à redução e ausência da saliva, e como consequência, há também redução de imunoglobulinas na cavidade oral. Além disso, ocorre alteração dos fatores de maturação das glândulas salivares presentes na saliva, o que dificulta o paladar. A ausência também da amilase está associada à alteração do sabor dos alimentos, gerando disgeusia, e dificuldade de formação do “bolo alimentar”, o que promove incômodo, dificuldade de deglutição, disfagia e odinofagia (NICOLATOU-GALITIS et. al., 2001; SHARMA et. al., 2013; BUSETTO, et. al., 2013).

A descamação das mucosas propicia maiores chances de aparecimento de candidíase bucal e outras infecções e este quadro associado aos traumas pela ausência de umectação bucal, altera a qualidade de vida dos pacientes durante e após o tratamento antineoplásico (NICOLATOU-GALITIS et. al., 2001; SHARMA et. al., 2013; BUSETTO, et. al., 2013).

Várias instituições de pesquisa sobre oncologia se propuseram em pesquisar sobre os acometimentos bucais decorrentes do tratamento antineoplásico. Uma das intercorrências mais estudadas é a mucosite oral, por conta da sintomatologia de dor e descamação extensa de áreas da mucosa. A mucosite associada com a perda da defesa imunológica e umectação pela saliva propiciam descoberta do tecido conjuntivo. Este fato acarreta maior adesividade de *Candida* spp. à mucosa, que está associada à interrupção parcial ou total do tratamento antineoplásico pela debilidade do paciente e dificuldade de ingestão de alimentos (MAÑAS et. al., 2012).

A Organização Mundial de Saúde (WHO, 1979) estabeleceu a classificação da mucosite em estágios de zero a quatro (0 -IV). No grau 0 (zero) não existem sinais presentes na mucosa oral ou sintomas. No grau I, a mucosa apresenta-se eritematosa e o paciente relata dor. Já o grau II é caracterizado por úlceras e o paciente alimenta-se com alimentos de consistência de costume (alimentos sólidos). Enquanto que no grau III, o paciente apresenta úlceras e só consegue ingerir líquidos. Por fim, o grau IV, o paciente não consegue se alimentar por via oral (LALLA; SONIS; PETERSON, 2008).

A candidíase associada ou não à mucosite oral seria a segunda maior ocorrência patológica acometendo a mucosa oral, dentre os mais citados pelos pacientes em tratamento antineoplásico (FREITAS et. al., 2013). A candidíase deve ser considerada uma manifestação importante devido a sintomatologia do paciente, as dificuldades no tratamento da doença de base, que é o principal fator predisponente à infecção, as chances de infecção sistêmica e a redução na qualidade de vida dos pacientes (MAÑAS et. al., 2012).

De modo geral, os fatores predisponentes ao surgimento da candidíase bucal incluem a terapia com corticóides, doenças metabólicas, doenças imunodepressoras, aids, diabetes e neoplasias, além do uso de dispositivos como sondas alimentares. A patogenia da infecção fúngica tem como fator desencadeante os fatores relacionados ao paciente, associados à presença dos fatores de virulência do micro-organismo, sendo relevantes: a capacidade de aderência à superfície celular, formação de tubo germinativo e hifas, variabilidade fenotípica *switching*, produção de toxinas e de enzimas extracelulares, que possibilitam a invasão tecidual e acarretam a formação da lesão, dor, sangramento e outras infecções associadas (SIMÕES et. al., 2011; OLIVEIRA et. al., 1998).

1.4 Candidíase bucal

Os micro-organismos da cavidade oral mantêm uma relação simbiótica e em condições normais, não causam alteração de coloração, textura ou formam qualquer tipo de ruptura na camada epitelial. No entanto, quando associados a tratamentos imunossupressores, pode ocorrer inibição de algumas espécies e proliferação de outras, levando à ocorrência de infecções bacterianas, virais ou fúngicas (KOBÁ et. al., 2013, CENTURION et. al., 2012; DE SENA et. al., 2009).

Dentre os principais relatos de doenças bucais associadas à pacientes hospitalizados e imunossuprimidos, estão as infecções fúngicas. A mais comum das infecções é denominada candidíase, candidose ou monilíase, quando têm como agentes etiológicos os fungos do gênero *Candida*, sendo mais frequente a espécie *Candida albicans* (KOBÁ et. al. 2013).

As espécies de *Candida* que colonizam e causam infecção na cavidade bucal podem variar conforme o estudo realizado por De FREITAS et. al. (2013) que pesquisou saliva de 92 pacientes, comparando 29 pacientes em tratamento com câncer de cabeça e pescoço. Os isolados do gênero *Candida* encontrados foram *C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. guilliermondii*, *C. lusitaniae* e *C. kefyr*. Entre as espécies identificadas, *C. albicans* foi a mais frequente, seguida de *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* e *C. glabrata*. Neste estudo, *C. tropicalis* foi a espécie mais prevalente (27%) nos pacientes irradiados para câncer de cabeça e pescoço. Enquanto CORONADO-CASTELLOTE (2013) realizou estudo, que verificou 150 espécies de *Candida*, também isoladas na cavidade oral, numa porcentagem de 80 % *Candida albicans*, que pode colonizar a cavidade associada ou não a outras espécies tais como *Candida glabrata* ou *Candida tropicalis*. As espécies mais isoladas em cavidade oral são *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. guilliermondii*, *C. glabrata* e *C. dubliniensis*.

A coleta de material clínico para a pesquisa de *Candida* spp. na cavidade bucal pode ser realizada com os seguintes métodos: esfregaço com *swab*, bochecho, cultura por *imprint*, coleta de saliva total e biópsia da mucosa (COSTA; CANDIDO, 2007; CORONADO-CASTELLOTE, 2013).

Os exames laboratoriais realizados a partir dos espécimes coletados incluem o exame direto e a cultura para fungos (KARBACH; WALTER; AL-NAWAS, 2012). O exame direto demonstra leveduras (blastoconídios), hifas e pseudo-hifas quando visualizadas entre lâmina e lamínula com solução clarificante de hidróxido de sódio ou de potássio em concentrações de

20 a 40%. Quando o espécime é corado pelo método de coloração de Gram, revelam estruturas arredondadas, ovaladas, por vezes com brotamento, pseudo-hifas ou hifas gram-positivas. São realizadas as culturas por isolamento primário de *Candida* spp. em ágar Sabouraud dextrose (ASD) ou outro meio seletivo e diferencial, como por exemplo, os meios cromogênicos, que contenham antibiótico para inibir o crescimento bacteriano. No caso de candidíase hiperplásica crônica e glossite rombóide, e para exclusão de outras lesões, a biópsia pode ser utilizada, e os cortes histológicos corados com ácido periódico de Schiff (PAS) ou impregnação pela prata. Estes revelam hifas invadindo o epitélio. A cultura, que pode ser feita a partir do fragmento de tecido devidamente conservado, é importante para a descrição da espécie envolvida no processo infeccioso (COSTA; CANDIDO, 2007).

Outras metodologias assinalam marcadores que podem ser utilizados para pacientes com predisposição à candidíase bucal e para candidíases sistêmicas, como cultura quantitativas, teste sorológico por ELISA, teste de aglutinação do látex e contraímunoeletroforese, além das técnicas de biologia molecular que, no entanto, estão relacionadas à identificação de algumas espécies e de variabilidade genética de isolados obtidos a partir de cultura. Dentre os marcadores mais empregados para a biotipagem destacam-se a resposta às toxinas killer, a morfotipagem, a sorotipagem e a cariotipagem (COSTA; CANDIDO, 2007; OKAD et. al., 2013; OLIVEIRA et. al.; 1998).

Os fungos são gram-positivos, e morfologicamente as células de *Candida* spp. são ovais, leveduriformes, podem formar pseudo-hifas e hifas, que invadem os tecidos, e causam danos, pela invasão direta ou liberação de metabólitos, como enzimas hidrolíticas (KOBA et. al., 2013).

A candidíase está relacionada não somente a cavidade oral, mas também ao trato gastrointestinal, a região perianal, as unhas, ao endocárdio, aos pulmões, ao trato urinário, a pele e mucosas genitais. As infecções podem permanecer localizadas nestes locais ou podem disseminar-se por via hematogênica a partir da infecção inicial, em geral localizada no revestimento cutâneo da pele e mucosa oral (BONAN et. al., 2007).

A maior ou menor predisposição das mucosas orais e trato gastrointestinal à candidíase estão relacionados ao equilíbrio harmônico da microbiota oral e a exposição do tecido conjuntivo, pois úlceras favorecem uma maior adesividade fúngica e formação de biofilmes, que sobrepõem o ecossistema da microbiota normal (KOBA et. al., 2013).

A etiopatogenia da candidíase pode ocorrer de forma endógena e\ou exógena, mas em geral está relacionada com alterações fisiológicas associadas à imunossupressão, sendo a

colonização prévia o principal fator para o desenvolvimento da doença (BUSETTO et. al., 2013).

Alguns dos fatores que podem predispor o indivíduo à candidíase são: uso de antibióticos de largo espectro ou de imunossupressores como os corticosteróides, uso de hipossalivantes e xerostomia, disfunções e oscilações endócrinas como o diabetes (AL-ATTAS; AMRO et. al., 2010), perda da dimensão vertical da face por edentulismo (KOBA et. al., 2013), restaurações sem polimento inadequado, trauma por aparelhos ortodônticos, traumas por aparelhos protéticos, má higiene oral, alterações hormonais, hábito etilista, hábito tabagista (SEMLALI et al., 2014), desnutrição associada à deficiência as vitaminas A, B1, B2, vitaminas C, K, de zinco e depleções de ferro como na anemia ferropriva, (SCARDINA et. MESSINA, 2012), além dos tratamentos antineoplásicos radioterápicos e quimioterápicos que estão associados a várias depleções orgânicas concomitantemente (ANDRADE, 2009; BELAZI, et. al., 2004; BULACIO et. al., 2012; BUSETTO et. al., 2013).



Figura 1 – Ilustração candidíase bucal do tipo pseudomembranosa. Fonte autora, 2015



Figura 2 – Ilustração Glossite Rombóide. Fonte autora, 2015



Figura 3 – Ilustração queilite angular associada com úlcera neutropênica. Fonte: autora, 2015

Na cavidade oral, as formas clínicas da candidíase associam-se à alteração de mucosa e podem ser dos tipos: pseudomembranosa aguda, eritematosa aguda, crônica hiperplásica, eritematosa crônica, glossite rombóide e queilite angular (AKPAN et. al., 2002; GONSALVES; CHI; NEVILLE, 2007; MANE; PRATYUSHA, 2013). Estas denominações seguem a classificação de Holmtup e Axel, (AGUIRRE-URIZAR et. al., 2002).

O tipo pseudomembranoso é caracterizado pela presença de placas brancas aderentes na mucosa bucal, que lembram leite coalhado. As placas brancas são compostas por hifas entrelaçadas, leveduras, células epiteliais descamativas e fragmentos de tecido necrótico. Estas placas podem ser removidas facilmente pela raspagem como na Figura 1 (REGEZI; SCIUBBA, 2000; TOMMASI, 2000).

A eritematosa aguda é caracterizada pela eritroplasia em mucosa e é relatada pelos pacientes com sintomatologia de ardência. A glossite rombóide manifesta-se pela inflamação decorrente da infecção micótica, mais comum no terço posterior de língua como na Figura 2; e a queilite angular pela inflamação na comissura labial como na Figura 3 (AKPAN et. al., 2002; GONSALVES; CHI; NEVILLE, 2007; MANE; PRATYUSHA, 2013).

A candidíase crônica hiperplásica é uma lesão geralmente assintomática, que apresenta superfície lisa, nodular ou fissurada, de consistência dura e sua cor varia do branco ao vermelho (REGEZI; SCIUBBA, 2000; TOMMASI, 2000), a candidíase hiperplásica crônica frequentemente assemelha-se a leucoplasia, sendo até sugerida a sua denominação de leucoplasia por *Candida* enquanto a atrófica crônica ou eritematosa crônica, caracteriza-se pelo aparecimento de erosões na mucosa (NETO et. al., 2005).

Em estudo realizado por KOBAYASHI et. al. (2013) com próteses de acrílico, evidenciou-se que a colonização por fungos está presente tanto em regiões de lesão traumática por aparelho protético, quanto em superfícies internas de contato com a mucosa. Os isolados de *Candida* spp. aderem fortemente à resina, o material de base das próteses removíveis, formando um biofilme sobre a placa da prótese removível, que foi comprovado por método de microscopia eletrônica de varredura. O biofilme foi formado pelas espécies *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida tropicalis* e *Candida parapsilosis*.

O tratamento para micoses pode ser instituído empiricamente, ou após a confirmação do agente etiológico. A necessidade, muitas vezes, de início imediato do tratamento de infecções fúngicas suspeitas em pacientes imunocomprometidos pode ser essencial para o controle da infecção (DE FREITAS et.al.2013).

Para o tratamento de candidíase bucal, os antifúngicos disponíveis são das classes dos polienos (as quais incluem anfotericina B e nistatina) e dos azóis, como o fluconazol e itraconazol (ANDRIOLE, 1999). Os azóis são fungistáticos, bloqueiam a produção de ergosterol, o principal esterol das membranas celulares dos fungos, através da inibição da enzima 14- α -demetilase do citocromo P-450, que é a responsável pela desmetilação do lanosterol (HILL et. al., 2013; ANDRIOLE, 1999). A anfotericina B e a nistatina atuam na

membrana celular do microrganismo, combinando-se com os esteróis da membrana e interferindo na permeabilidade (ACUÑA et. al., 2008; KINSKY et. al., 1970; KWAN et al., 1972).

A recomendação profissional por um antifúngico deve considerar a farmacodinâmica da droga prescrita. Em testes laboratoriais *in vitro*, a eficácia antimicrobiana pode ser medida pelo teste de sensibilidade ou concentração inibitória mínima (MAFFEI, 2015).

Há fatores que contribuem para a resistência clínica da droga tais como especificidades do fungo, fatores associados à droga e fatores associados ao hospedeiro, ilustrado no fluxograma 1 (MAFFEI, 2015). Além disso, tecidos ulcerados, em processo de descamação, como nas regiões da mucosa oral tem maior infiltração de hifas e possível contribuição micótica na mutação gênica e acometimento do tumor (GAL et. al., 2013).

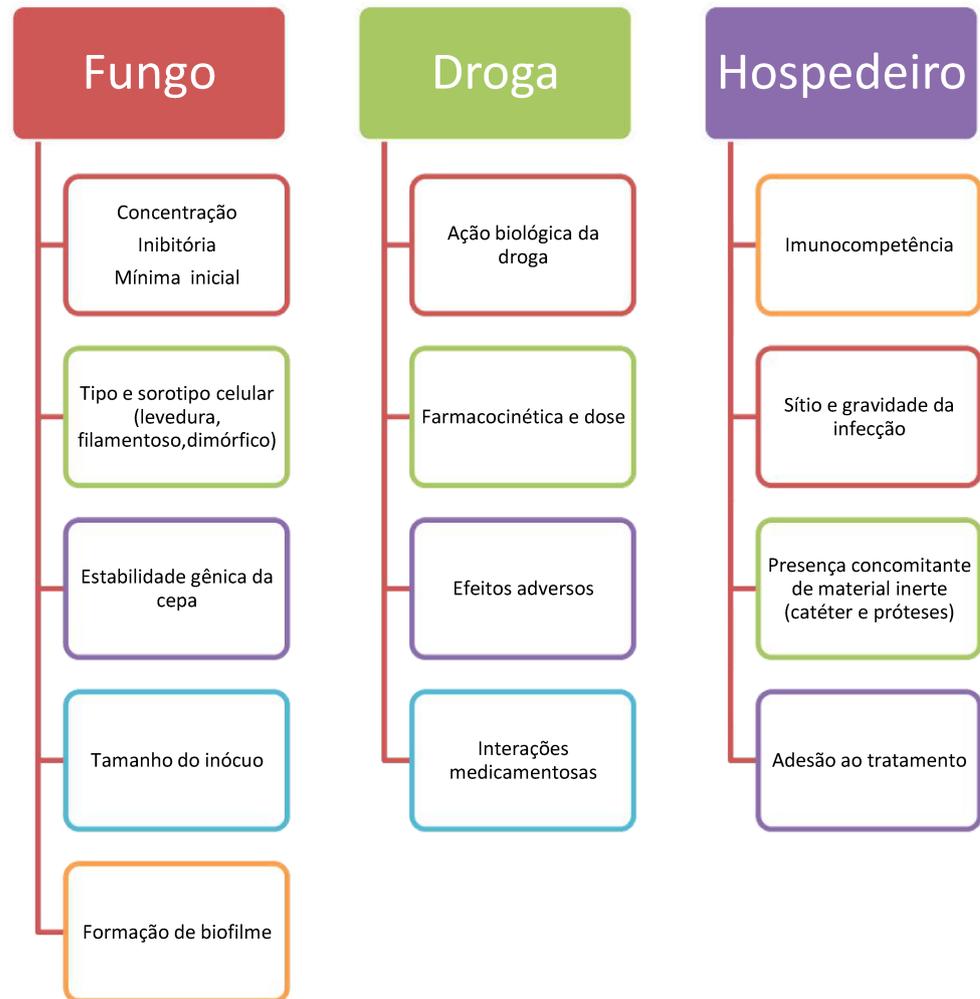
Os quadros a seguir mostram a classificação dos principais antifúngicos segundo MAFFEI (2015). Sendo que o Quadro-4 refere se a classificação dos tipos de antifúngicos pela sua constituição química e local de atuação nas células fúngicas, e utilização clínica em forma tópica ou sistêmica. No Fluxograma - 1 ilustra a relação entre fungo x droga e hospedeiro, estes elementos são fundamentais para compreensão do quadro clínico em que se instala a doença.

Quadro 4 - Classificação dos antifúngicos para candidíase bucal

| <i>Antifúngico</i> | <i>Tipo</i> | <i>Alvo de atuação</i> | <i>Classificação</i> |
|-----------------------|-------------|------------------------|----------------------|
| Nistatina | Local | Parede celular | Poliênicos |
| Anfotericina B | Sistêmico | Parede celular | Poliênicos |
| Miconazol gel | Local | Síntese de ergosterol | Derivado imidazólico |
| Cetoconazol | Sistêmico | Síntese de ergosterol | Derivado imidazólico |
| Fluconazol | Sistêmico | Síntese de ergosterol | Triazol |

Fonte: Adaptação de MAFFEI, 2015

Fluxograma 1 - Relação entre fungo x droga x hospedeiro fatores que impedem eficácia do tratamento antifúngico



Fonte: Adaptação de MAFFEI, 2015

Segundo MANE e PRATYSHA (2013), em um estudo com 60 pacientes que receberam tratamento oncológico radioterápico em cabeça e pescoço 21,6%, apresentaram algum tipo de candidíase, sendo que a *Candida glabrata* foi encontrada mais na região de orofaringe e na mucosa oral foram encontradas espécies de *Candida albicans* e *Candida tropicalis*. Neste optou-se pelo tratamento local em detrimento do sistêmico, por conta dos efeitos colaterais gastrointestinais, mas a permanência da doença fúngica nestes pacientes acabou por necessitar de complementação sistêmica. Assim, eles observaram que 2 - 5% dos isolados colhidos de *Candida* spp. eram resistentes a anfotericina B e 10 - 22% das cepas tiveram resultados intermediários. No caso do fluconazol, a resistência foi observada em 13 - 20% dos isolados. Os pesquisadores sugerem que os tratamentos sistêmicos preventivos em

algumas populações podem selecionar leveduras resistentes, diminuindo a ação dos antifúngicos.

2. Justificativa, hipótese e objetivos

A candidíase bucal atinge uma população diversa, acometida por estados de imunodeficiência aguda ou crônica, persistente ou momentânea, geralmente nos extremos de idade, mas também em condições adversas, tanto locais quanto sistêmicas. Assim estão incluídos os recém-nascidos, os indivíduos com aids os usuários de próteses totais ou parciais, usuários de medicamentos e procedimentos imunossupressores, como os pacientes com câncer.

O tratamento antineoplásico promove alterações sistêmicas (alterações hematológicas, enzimáticas, hormonais, de hidratação, na pressão arterial e na glicemia). Segundo Leung e colaboradores (2000), 71,4% dos pacientes que utilizam medicamentos que promovem hipossalivação apresentam aumento de ocorrência de infecções fúngicas na cavidade oral. Entre os pacientes com câncer na região de cabeça e pescoço, a candidíase ocorreu em cerca de 60% desses pacientes (DE FREITAS et. al., 2013, FREITAS, et. al., 2011). O diagnóstico de candidíase neste grupo de pacientes geralmente é baseado na apresentação clínica, em suas diferentes formas. O tratamento é, então, instituído de forma empírica, em esquemas utilizando uma única droga, ou associação de duas ou três drogas antifúngicas, quando a resposta clínica é insatisfatória (MAÑAS et. al., 2015).

A confirmação laboratorial do agente etiológico pode auxiliar na escolha de tratamento antifúngico, pois diferentes espécies de *Candida* podem estar envolvidas no processo infeccioso (CORONADO-CASTELLOTE, 2013), e algumas delas podem apresentar maior dificuldade de tratamento, devido à necessidade de maiores doses de antifúngicos ou mesmo resistência à droga escolhida.

A relevância do estudo retrospectivo da candidíase bucal em pacientes com câncer na região de cabeça e pescoço está no fato de a atuação em clínica não fazer uso de metodologia de pesquisa que considere a identificação laboratorial da espécie de *Candida* envolvida como quesito importante no tratamento. Associado a isso, há um número muito reduzido de trabalhos que correlacionam evidências clínicas, pesquisa de prontuário e tratamento odontológico, radioterapia e quimioterapia de câncer de cabeça e pescoço e ocorrência de infecção por *Candida* spp.

O estudo contribuirá para melhorar a escolha racional da terapêutica às infecções fúngicas, apontando a necessidade de confirmação etiológica laboratorial em alguns casos, e

mesmo sugerindo a importância de se conhecer as características microbiológicas dos agentes fúngicos que acometem os pacientes atendidos no serviço do HCU-UFU.

Hipóteses da pesquisa

- (1) Qual a frequência da candidíase em paciente com câncer de cabeça e pescoço?
- (2) Quais os fatores associados com o acometimento da infecção candidíase bucal nesta população?
- (3) Os tratamentos antifúngicos prescritos aos pacientes diagnosticados com câncer de cabeça e pescoço, a partir do diagnóstico clínico, foram eficientes no tratamento da candidíase bucal?

Objetivo Geral

Investigar a ocorrência de candidíase bucal em pacientes com câncer de cabeça e pescoço atendidos no Setor de Oncologia (Hospital do Câncer) do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia no período de janeiro de 2013 a junho de 2014.

Objetivos Específicos

- (1) Verificar a frequência da candidíase bucal e os fatores predisponentes relacionados à candidíase, em pacientes submetidos a tratamento antineoplásico em cabeça e pescoço.
- (2) Avaliar a utilização de terapêutica antifúngica em pacientes com câncer de cabeça e pescoço, relacionando tempo de tratamento, evolução clínica da candidíase e sintomatologia.
- (3) Relacionar sítio anatômico da neoplasia, presença de candidíase e dose de radioterapia e/ou período de imunossupressão por quimioterapia.
- (4) Relacionar estágio da neoplasia e ocorrência de candidíase.

3. Material e Método

3.1 Tipos de estudo e amostra

Foi realizado um estudo retrospectivo, descritivo, transversal, de análise de prontuários do serviço oncológico do Sistema AGHU e manuscritos, no período de janeiro a dezembro de 2013 e janeiro a junho de 2014, de todos pacientes acometidos com câncer de cabeça e pescoço que foram atendidos neste período. Os participantes da pesquisa foram divididos em dois grupos: 1) indivíduos que apresentaram candidíase bucal, e 2) indivíduos que não apresentaram candidíase bucal.

3.2 Coleta de Dados

A coleta de dados foi realizada em prontuários eletrônicos preenchidos pelos dentistas responsáveis pelo serviço de atendimento odontológico do Hospital do Câncer do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia – HCa-HC – UFU. Foi utilizada ficha própria onde foram anotados os seguintes dados: código do prontuário participantes da pesquisa, assim como idade do paciente, sítio anatômico da doença oncológica de acometimento, uso de álcool ou fumo, histórico de candidíase orofaríngea e terapêutica utilizada (APÊNDICE).

Os dados colhidos correlacionam: Origem do paciente, cor/etnia, Estado civil e profissão, gênero, idade, hábitos (consumo de álcool e tabaco), comorbidades presentes: diabetes, hipertensão, cardiopatia e uso de corticóides, Além disso, as condições odontológicas, o sítio anatômico em que ocorreu a neoplasia, o esquema quimioterápico e a concentração de radioterapia em que o paciente estava passando no momento da infecção fúngica bucal, tratamento antifúngico estabelecido, se houve alguma confirmação laboratorial, sinais e sintomas associados à infecção fúngica, tipo de alimentação predominante no momento do diagnóstico da infecção fúngica e se houve outros acometimentos.

3.3 Critérios de inclusão e exclusão de prontuário

Foram incluídos prontuários de pacientes acima de 18 anos, submetidos ao tratamento de quimioterapia e radioterapia com diagnóstico de câncer na região de cabeça e pescoço, no Hospital do Câncer de Uberlândia/Hospital das Clínicas de Uberlândia- UFU, para neoplasias da cavidade bucal, orofaringe, nasofaringe e hipofaringe, que apresentavam no sistema de prontuário do AGHU, a descrição da doença, relacionando sintomatologia concomitante e terapêutica. Dentre os critérios de exclusão foram desconsiderados os pacientes que não completaram as sessões de tratamento antineoplásico ou por desistência, ou por óbito.

3.4 Ética em pesquisa com seres humanos

Este estudo obedeceu à Resolução número 466 de 12/12/2012 do Ministério da Saúde, e o projeto de pesquisa foi submetido com antecedência à sua execução ao Comitê de Ética em pesquisa da Universidade Federal de Uberlândia (CEP-UFU) e preencheu à todos os requisitos específicos solicitados para autorização de dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), necessário ao estudo que foi realizado de coleta de dados em prontuários. O estudo foi aprovado com: CAAE:35239914.2.0000.5152, em 19/09/2014.

3.5. Estatística

Os dados foram colhidos em ficha própria e tabulados no software **Microsoft Office Home and Student 2010 Excel®**. Os dados foram indexados no programa **BioEstat versão 5.0 ano 2009** em que se realizaram os cálculos e análises.

Inicialmente foi realizada uma análise para verificação da distribuição normal e homogênea. Para valores que apresentaram requisitos para o emprego de análise paramétrica foi empregada a Análise de Variância em nível de 5% de probabilidade. Quando se dividiram os resultados do número de pacientes que tiveram candidíase, comparando com os pacientes que não tiveram candidíase durante o tratamento antineoplásico. Foi empregado teste de comparação de médias e teste de Tukey ($P < 0,05$), para definir se esta diferença foi significativa neste nível de probabilidade. Para os dados que não apresentaram distribuição normal, foi realizado o teste não paramétrico de Kruskal Wallis.

4. Resultados

Oitenta e três pacientes foram incluídos no estudo, e destes, 48 (57,8%) apresentaram pelo menos um episódio de candidíase bucal durante o tratamento antineoplásico. Nenhum destes pacientes teve, conforme registros nos prontuários analisados, solicitação ou resultado de confirmação laboratorial do diagnóstico de candidíase bucal.

A maioria dos pacientes foi do sexo masculino (80,7%), com idade acima de 51 anos (68,7%) (Tabela 1).

Os principais sítios anatômicos acometidos por cânceres das regiões de cabeça e pescoço foram região supraglótica (3,6%), assoalho bucal (6,0%), bordo de língua (12,0%), e hipofaringe (seio piriforme) (19,27%), trígono retromolar (20,8%) e nasofaringe (15,6%) e conforme pode ser observado na Tabela 1. Por sua vez, as regiões anatômicas mais diagnosticadas para candidíase bucal foram o bordo de língua e o assoalho bucal. As regiões de borda de língua ($p = 0,028$), hipofaringe ($p = 0,003$) e região de retromolar ($p = 0,017$) foram os sítios neoplasia que apresentaram diferença estatística significativa entre os indivíduos que desenvolveram ou não candidíase bucal (Tabela 1).

Os sítios anatômicos da cavidade bucal (intraoral) tiveram relevância estatística ($p = 0,007$) quando comparados aos sítios de pescoço (extraoral).

Os estágios das neoplasias relacionadas à infecção fúngica durante o tratamento antineoplásico indicam que (3,6%) pacientes estavam no estágio 1, (6,02%) no estágio 2, (12,4%) no estágio 3 e (33,7%) no estágio 4A e (2,4%) no estágio IVB (Figura 4 e Tabela 2), indicam uma maior prevalência da candidíase bucal em pacientes com maiores estadiamentos, além disso 44,57% destes pacientes estão classificados em estágio IV.

Neste estudo retrospectivo de 83 pacientes 57,8% ($n = 48$) dos pacientes tiveram candidíase bucal, e 68,67% ($n = 57$) tiveram algum grau de mucosite oral.

A alimentação em 100% casos no período em que os pacientes foram diagnosticados com candidíase bucal foi predominante líquida.

O sinergismo entre tabagismo e alcoolismo está associado à maior predisposição aos cânceres de cabeça e pescoço. Quando referenciamos os dados colhidos não houve relevância estatística na manutenção do consumo de tabaco ao aparecimento de candidíase bucal (Tabela 3), nem diferença estatística em relação a isto em relação à carga tabágica (Tabela 4).

Todos os pacientes que tiveram diagnóstico de candidíase bucal iniciaram o tratamento utilizando nistatina por pelo menos 2 semanas, em bochechos diários, geralmente três vezes ao dia, engolindo a última porção. Após duas semanas em uso de nistatina, se nas

mucosas orais ainda fosse prevalente a presença de placas brancas ou eritema, associados com sintomatologia de ardência, para tais características foram prescritos fluconazol 150 mg 4 cápsulas, 1 cápsula por dia consecutivos. O Miconazol gel foi prescrito apenas em casos de queilite angular (Quadro 5). A posologia de tratamento com antifúngicos considerou a permanência dos sinais e sintomas dos pacientes (Tabela 5).

Quando referenciados os tratamentos com antifúngicos, sobre terapias adotadas nesta população, 18 pacientes (21,6%) tiveram cura da infecção fúngica, 20 pacientes (25,3%) tiveram cura após pelo menos 2 terapias antifúngicas, 5 pacientes (6%) fizeram uso de antifúngico até a conclusão do tratamento antineoplásico, verificando uma maior dificuldade de sanar a infecção, 4 pacientes (4,8%) tiveram candidíase persistente, mantendo sintomatologia de ardência da infecção, após término da radioterapia e quimioterapia (Quadros 6).

Os sintomas mais frequentes em pacientes diagnosticados com candidíase bucal foram odinofagia (70,8%), disgeusia (77,1%), xerostomia (91,7%) e ardência bucal (93,8%). A sensação de xerostomia ($p = 0,006$) e disgeusia ($p = 0,031$) foram os sintomas que apresentaram diferença estatística entre os indivíduos que desenvolveram e aqueles que não desenvolveram a infecção fúngica (Tabela 6).

A quimioterapia associada ou não à radioterapia teve relevância estatística no valor de $p = 0,021$ (Tabela 6).

A menor dose acumulada de radiação em que se diagnosticou candidíase foi de 900 cGy, 21 pacientes (25%) tiveram primeira infecção por *Candida* spp. diagnosticada em 1800 cGy, sendo que 7,2% dos pacientes foram diagnosticados pela primeira vez com candidíase já na fase final do tratamento, após já terem acumulado uma dose de 7200 cGy. Estes pacientes já em fase terminal de tratamento relataram xerostomia, manutenção da disgeusia além de sintomas de ardência bucal. A média de radiação acumulada para se ter candidíase é 3600 cGy (Figura 5).

Tabela 1 - Dados sociodemográficos dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço referentes a pacientes em tratamento em ambulatório odontológico no período de janeiro de 2013 a junho de 2014

| Categoria (n - %) | Pacientes | | Candidíase | | Odds Ratio | P | |
|---|------------------|----------|------------|---------|------------|------|---------|
| | n (total) (%) | Presente | | Ausente | | | |
| | | n | (%) | n | | | (%) |
| Masculino | 67 | 35 | 72,9 | 32 | 91,4 | 0,26 | 0,045 |
| Idade até 50 | | 3 | 8,6 | 7 | 21,9 | 1,71 | 0,67 |
| Idade mais de 51 | | 32 | 91,4 | 25 | 78,1 | | |
| Feminino | 16 | 13 | 27,1 | 3 | 8,6 | 3,96 | 0,045 |
| Idade até 50 anos | | 6 | 46,2 | 1 | 33,3 | 0,34 | 0,139 |
| Idade mais de 51 | | 7 | 53,8 | 2 | 66,7 | | |
| Prótese Total | 9 | 5 | 10,4 | 4 | 11,4 | 0,90 | 0,833 |
| Alterações sistêmicas* | | | | | | | |
| SIM | | 23 | 47,9 | 22 | 62,9 | 1,83 | 0,179 |
| NÃO | | 25 | 52,1 | 13 | 37,1 | | |
| Sítio anatômico da neoplasia | | | | | | | |
| Regiões na cavidade oral (intraoral) | | | | | | | |
| Mucosas Jugais | | 0 | 0,0 | 1 | 2,9 | | 0,288 |
| Lábios | | 2 | 4,2 | 0 | 0,0 | | 0,221 |
| Língua Borda | | 9 | 18,8 | 1 | 2,9 | | 0,028 |
| Língua Ventre | | 1 | 2,1 | 0 | 0,0 | | 0,390 |
| Língua dorso | | 2 | 4,2 | 0 | 0,0 | | 0,221 |
| Base de Língua | | 3 | 6,3 | 0 | 0,0 | | 0,131 |
| Palato Mole | | 2 | 4,2 | 2 | 5,7 | | 0,745 |
| Palato Duro | | 0 | 0,0 | 1 | 2,9 | | 0,288 |
| Gengivas | | 1 | 2,1 | 0 | 0,0 | | 0,390 |
| Trígono/retromolar | | 10 | 20,8 | 1 | 2,9 | | 0,017 |
| Assoalho Bucal | | 1 | 2,1 | 4 | 11,4 | | 0,077 |
| Total | | 31 | | 12 | | | |
| Regiões no pescoço (extraoral) | | | | | | | |
| Orofaringe | | 1 | 2,1 | 4 | 11,4 | | 0,077 |
| Nasofaringe | | 7 | 14,6 | 6 | 17,1 | | 0,751 |
| Hipofaringe/Seio piriforme | | 4 | 8,3 | 12 | 34,3 | | 0,003 |
| Tumor cervical | | 1 | 2,1 | 0 | 0,0 | | 0,39 |
| Supraglótica | | 2 | 4,2 | 1 | 2,9 | | 0,752 |
| Parótida | | 2 | 4,2 | 2 | 5,7 | | 0,755 |
| Total | | 17 | | 23 | | | 0,007** |

Nota: *Diabetes, cardiopatias, Hipertensão arterial e uso de corticoterapia anterior ao tratamento; ** p correspondente à comparação das regiões intraoral e extraoral.

Figura 4 - Relação entre classificação por estágios da doença e pacientes com candidíase bucal

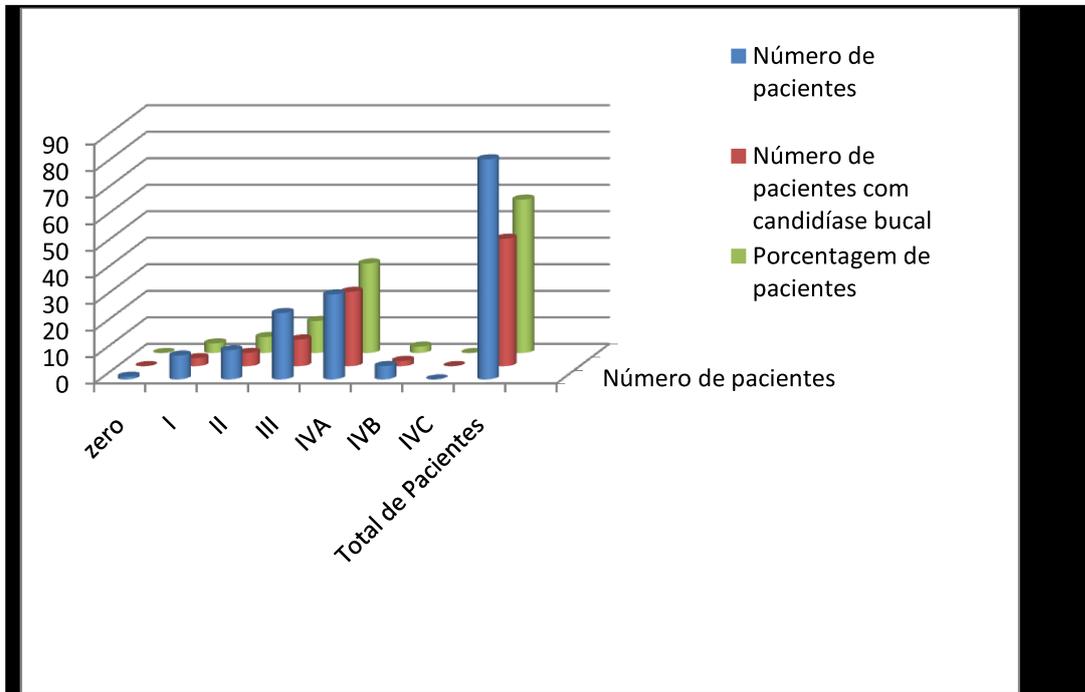


Tabela 2 - Relação entre classificação por estágios da doença e pacientes com candidíase bucal de pacientes em tratamento para câncer de cabeça e pescoço no período de janeiro de 2013 a junho de 2014

| Estágio | Número de pacientes | Pacientes com candidíase |
|---------------------------|----------------------------|---------------------------------|
| 0 | 1 | 0 |
| I | 9 | 3 |
| II | 11 | 5 |
| III | 25 | 10 |
| IVA | 32 | 28 |
| IVB | 5 | 2 |
| IVC | 0 | 0 |
| Total de Pacientes | 83 | 48 |

Tabela 3 - Influência da carga tabágica de pacientes que realizaram tratamento antineoplásico para região de cabeça e pescoço no período de janeiro de 2013 a junho de 2014

| Carga tabágica | Presença de candidíase | | Ausência de candidíase | |
|-----------------------------|------------------------|--------|------------------------|--------|
| | n | % | N | % |
| Não informou ou não fumante | 27 | 56,20% | 24 | 68,60% |
| 10/mês | 6 | 12,50% | 4 | 11,40% |
| 20/mês | 3 | 6,20% | 0 | 0,00% |
| 30/mês | 11 | 22,90% | 5 | 14,30% |
| 40/mês | 0 | 0,00% | 1 | 2,90% |
| 60/mês | 1 | 2,10% | 0 | 0,00% |
| 70/mês | 0 | 0,00% | 1 | 2,90% |
| P valor | | | | 0,165 |

Tabela 4 - Relação entre tabagistas e não tabagistas em pacientes submetidos a tratamento antineoplásico na região de cabeça e pescoço no período de janeiro de 2013 a junho de 2014

| Não tabagistas | | Tabagistas | | P |
|----------------|-------|------------|-------|-------|
| N | % | N | % | |
| 27 | 56,3% | 21 | 43,8% | 0,386 |

Tabela 5 – Antifúngicos e esquemas terapêuticos em principais sítios anatômicos relacionados aos dados coletados de pacientes atendidos em um ambulatório odontológico no período de janeiro de 2013 a junho de 2014

| Sítio Anatômico | Número total de pacientes que utilizaram | Língua Borda | | Assoalho Bucal | | Hipofaringe/ Seio piriforme | | Laringe Cordas vocais/ Pregavocal | | Outros sítios | |
|--|--|--------------|--------|----------------|--------|-----------------------------|--------|-----------------------------------|--------|---------------|------|
| | | n | % | N | % | n | % | n | % | N | % |
| Antifúngicos | | | | | | | | | | | |
| Nistatina 1x | 17 | 1 | 11.1% | 2 | 20.0% | 4 | 14.3% | 3 | 75.0% | 8 | |
| Nistatina durante todo o tratamento | 2 | 1 | 11.1% | 0 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 0.0% | 1 | |
| Nistatina 1x + fluconazol 1x | 10 | 3 | 33.3% | 2 | 20.0% | 4 | 42.9% | 1 | 25.0% | 0 | |
| Nistatina durante todo o tratamento + fluconazol 1x | 13 | 3 | 33.3% | 4 | 40.0% | 1 | 14.3% | 0 | 0.0% | 5 | |
| Nistatina 1x + Miconazol 1x | 1 | 0 | 0.0% | 0 | 0.0% | 1 | 14.3% | 0 | 0.0% | 0 | |
| Nistatina durante todo o tratamento + fluconazol 2x | 2 | 0 | 0.0% | 2 | 20.0% | 0 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | |
| Miconazol gel durante todo o tratamento + fluconazol 1x | 1 | 1 | 11.1% | 0 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | |
| Miconazol gel durante todo o tratamento + fluconazol 3x | 1 | 0 | 0.0% | 0 | 0.0% | 1 | 14.3% | 0 | 0.0% | 0 | |
| Miconazol gel durante todo o tratamento | 1 | 0 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 75.0% | 0 | |
| Total | 48 | 9 | 100.0% | 10 | 100.0% | 11 | 100.0% | 4 | 100.0% | 14 | 100% |

Quadro 5 - Esquema terapêutico instituído aos pacientes em tratamento de câncer de cabeça e pescoço que foram diagnosticados com candidíase no ambulatório odontológico no período de janeiro de 2013 a junho de 2014

| Condição de tratamento | Medicamento ou associação de medicamentos utilizados e apresentação | Duração do tratamento | Frequência de pacientes | Observações | Desfecho |
|--|---|--|-------------------------|--|-------------------------|
| Única quimioterapia antifúngica | Nistatina suspensão | 15 dias | 16 | Bochecho 3 vezes ao dia | Cura |
| | | 30 dias | 2 | Bochecho 3 vezes ao dia | Cura |
| Uso de mais de uma quimioterapia antifúngica | Nistatina suspensão Fluconazol | 3 meses | 10 | Bochecho 3 vezes ao dia | Cura |
| | | 1 semana | | 150 mg por dia durante 4 dias | |
| | Nistatina + Fluconazol + Miconazol gel oral | 1 mês | 1 | Bochecho 3 vezes ao dia | Cura |
| | | 1 semana | | 150 mg por dia durante 4 dias | |
| | | 1 mês | | Uso tópico 1x ao dia | |
| | Nistatina + Fluconazol | 15 dias | 10 | Bochecho 3 vezes ao dia | Cura |
| | | 1 semana | | 150 mg por dia durante 4 dias | |
| | Uso contínuo após o diagnóstico e durante o tratamento | Nistatina | 3 meses | 3 | Bochecho 3 vezes ao dia |
| Miconazol gel | | 3 meses | 1 | Uso tópico 1x ao dia | Cura |
| Fluconazol + Miconazol | | 1 semana | 1 | 150 mg por dia durante 4 dias | Cura |
| | | 3 meses | | Uso tópico 1x ao dia | |
| Candidíase persistente após uso de antifúngicos e no término do tratamento radioterápico | Nistatina + Fluconazol | Mais de 3 meses | 4 | Bochecho 3 vezes ao dia | |
| | | Durante todo tratamento antineoplásico | | 150 mg por dia, durante 4 dias, esquema repetido 2 vezes | |
| Total de pacientes | | | 48 | | |

Tabela 6 - Sinais e sintomas associados ao tratamento radioterápico de pacientes que realizaram tratamento para cânceres nas regiões de cabeça e pescoço em tratamento no ambulatório odontológico no período de janeiro de 2013 a junho de 2014

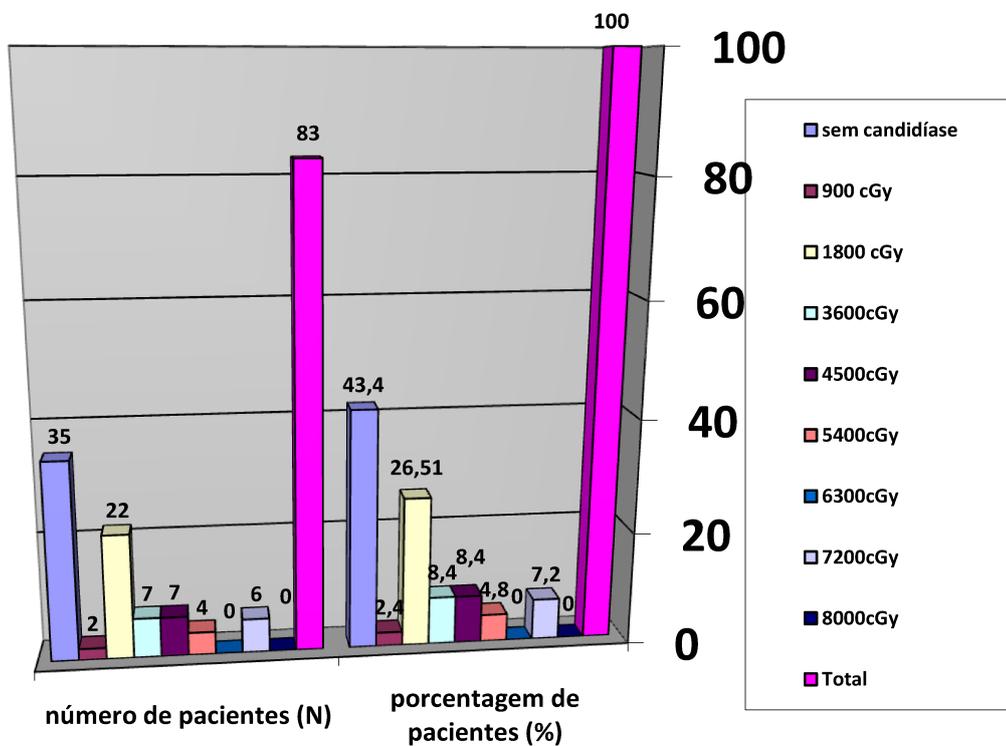
| | Candidíase | | | | Odds Ratio | P |
|--------------------------|------------|-------|---------|-------|------------|-------|
| | Presente | | Ausente | | | |
| | n | % | N | % | | |
| Ardência | 45 | 93,8% | 0 | 0,0% | - | 0,997 |
| Odinofagia | 34 | 70,8% | 20 | 57,1% | 1,82 | 0,199 |
| Trismo | 7 | 14,6% | 3 | 8,6% | 1,82 | 0,411 |
| Sensibilidade dentinária | 5 | 10,4% | 1 | 2,9% | 3,95 | 0,219 |
| Xerostomia | 44 | 91,7% | 23 | 65,7% | 5,73 | 0,006 |
| Disfagia | 25 | 52,1% | 17 | 48,6% | 1,15 | 0,752 |
| Disgeusia | 37 | 77,1% | 19 | 54,3% | 2,83 | 0,031 |
| Outros | 10 | 20% | 4 | 10,8% | 2,06 | 0,391 |

Outros: otalgia, dor cervical, halitose, dor de dente, radiodermite e odor

Tabela 7 - Pacientes que realizaram quimioterapia e radioterapia juntas e pacientes que realizaram uma ou outra opção de tratamento, em relação à quantidade de pacientes acometidos por candidíase

| RAT ou QUI ou nenhum | | RAT e QUI | | |
|-------------------------|-------|-----------|-------|-------|
| N | % | N | % | P |
| 16 | 33,3% | 32 | 66,7% | 0,021 |

Figura 5 – Relação entre a frequência de pacientes que desenvolveram candidíase bucal e dose de radioterapia acumulada em região de cabeça e pescoço cGy



5. Discussão

Os cânceres de cabeça e pescoço são classificados em sétimo lugar entre todas as neoplasias, no Brasil, e o tipo mais frequente é o carcinoma espinocelular numa estimativa de 90 – 95%. Os fatores associados à maior predisposição dos homens aos cânceres de cabeça e pescoço estão relacionados ao estilo de vida: como piores condições socioeconômicas, juntamente à má nutrição, estresse, tabagismo e alcoolismo, inerente a epidemiologia da doença, e ainda, o sinergismo entre o tabagismo e alcoolismo, que está mais relacionado ao sexo masculino (BRASIL, 2012). Nesta pesquisa no ambulatório de odontologia, 80,8% (67) dos pacientes são do gênero masculino e 19,2% (16) pacientes são do gênero feminino, correspondendo às estimativas do INCA (2016) na qual homens são mais acometidos por estas neoplasias, esperando uma frequência de 3:1. No entanto, para os prontuários avaliados neste estudo, quando se comparou a ocorrência de candidíase bucal em ambos os gêneros, durante o tratamento antineoplásico, não se teve diferença significativa.

A pesquisa deste trabalho avaliou retrospectivamente pacientes em tratamento de câncer de cabeça e pescoço relacionando à radioterapia, ocorrência de candidíase bucal, tratamento antifúngico instituído e ao sítio da neoplasia. Os resultados encontrados mostraram que dos 83 prontuários avaliados, 57,8% dos pacientes foram acometidos por candidíase bucal no período de tratamento oncológico. Outras referências citam que até 71,4% dos pacientes podem ser acometidos por infecções fúngicas na cavidade oral em quadros sistêmicos semelhantes que decorrem em hipossalivação (MANE; PRATYSHA, 2013).

No Brasil mais de 85% dos casos de câncer de cabeça e pescoço recebem diagnóstico tardio. Por isto a cura dos cânceres desse tipo fica comprometida, pela redução da efetividade dos tratamentos. Assim, pacientes diagnosticados tardiamente perdem chances de remissão do tumor e aumentam as chances de metástases e conseqüentes redução da sobrevida em 5 anos, devido: as comorbidades dos tratamentos e também pela própria massa tumoral, com características teciduais mais diferenciadas, não responsiva às quimioterapias e/ou radioterapias (OLIVEIRA; DIB; SOARES, 2006).

A qualidade de vida desses pacientes está intrinsecamente associada ao estágio da doença. Nesta pesquisa 44,57% dos pacientes estão em estágios mais avançados (Estágio IV), indicando uma sobrevida menor, para estes os cuidados associados devem atender além da demanda de cura, também situações em que a dor é tratada de modo paliativo (CETURION et. al., 2012). Estágios mais avançados também estão relacionados a peças tumorais mais extensas e a tecidos com mais infiltrados de hifas, como em estudo de lesões pré-

cancerizáveis de GAL et. al. (2013). Além disso, em decorrência da dor (odinofagia e disgeusia) e a hipossalivação relacionados a dificuldades nutricionais aumenta o risco de candidíase bucal (DAHIYA et. al., 2013).

As infecções fúngicas são comuns em pacientes imunossuprimidos por tratamentos antineoplásicos para região de cabeça e pescoço, como tem sido relatado em diferentes estudos (BELAZI et. al., 2004; DE SENA et. al., 2009; ANDRADE et. al., 2009; FREITAS et al., 2011; MAÑAS et. al., 2012; KARBACH; WALTER; AL-NAWAS et. al., 2012; DE MANE; PRATYUSHA, 2013; KURNATOWSKI et. al., 2014) e isso tende a aumentar devido a hipossalivação e xerostomia (HANCOCK; EPSTEIN; SADLER, 2003).

A xerostomia é o sintoma mais grave em relação aos pacientes irradiados em cabeça e pescoço, primeiramente pela dificuldade na ingestão de alimentos, depois pela perda da imunidade, além de ser um efeito definitivo. O sintoma de “boca seca”, ou seja, a hipossalivação é um efeito permanente. Para tal acometimento é recomendado o uso de substâncias umectificantes, géis glicerinados com ou sem flavorizantes. (LEUNG et. al., 2000; DAHIYA et. al., 2003; KOWALSKI et al., 2007; BULACIO et. al., 2012; MAÑAS et. al., 2012; KURNATOWSKI et. al., 2014).

A sintomatologia bucal de odinofagia, disgeusia e xerostomia, são comuns em pacientes irradiados, como no estudo de MAÑAS et. al. (2012), alterando os hábitos alimentares dos pacientes, contribuindo para o restabelecimento imunológico lento e problemas nutricionais (FREITAS et al., 2011). O manejo oncológico ideal vem acompanhado, além da terapia específica, também de inspeções bucais periódicas, para detecção e prevenção de outras doenças (LALLA; SONIS; PETERSON, 2013). Esses fatores citados em outros estudos foram encontrados na presente pesquisa em prontuários, em que a odinofagia foi relatada em 70,8% dos pacientes, a disgeusia em 77,1%, a xerostomia em 91,7% e a ardência bucal 93,8%. Estes sintomas puderam ser acompanhados e relatados nos prontuários do ambulatório odontológico por equipe especializada e isso pode estar relacionado com a alta taxa de cura da candidíase bucal durante o tratamento antineoplásico de 95,4% dos pacientes.

EPSTEIN E SCHUBERT (1999) identificaram que em pacientes em tratamento antineoplásico para região de cabeça e pescoço eram altas as prevalências de xerostomia (91,8%), disgeusia (75,4%) e disfagia (63,1%).

Segundo SPOLIDORIO et. al. (2003), em análise de biópsias de neoplasias bucais, com histopatologia com positividade para neoplasia, evidenciou maior número de estruturas

fúngicas nos tecidos acometidos pela neoplasia. Há também uma possível correlação entre sítio anatômico e maiores chances de infecção fúngica, considerando as estimativas do INCA (2016), em que a região mais afetada com carcinoma por sítio anatômico seria a boca e a língua, e no pescoço a faringe. Fazendo um paralelo entre estes estudos, o presente trabalho evidenciou que as regiões anatômicas mais diagnosticadas para candidíase bucal foram o bordo de língua e o assoalho bucal, provavelmente pelo infiltrado de hifas pré-existentes nestes locais. Segundo FREITAS et. al. (2011), 60% dos pacientes, anteriormente às infecções por imunossupressão a tratamentos oncológico, apresentam já colonização por espécies de *Candida*, o que é um preditivo para infecção em condições de imunossupressão.

As regiões de borda de língua ($p = 0,028$), hipofaringe ($p = 0,003$) e região de retromolar ($p = 0,017$) foram os sítios neoplásicos que apresentaram diferença estatística significativa entre os indivíduos que desenvolveram candidíase bucal. Para tal, um estudo prospectivo poderia verificar o infiltrado de hifas nas regiões tumorais, aproveitando amostras colhidas para diagnóstico tumoral, anteriormente à radioterapia, a ser realizada no tratamento antineoplásico, como estudo confirmatório dessas evidências coletadas em prontuários, podendo verificar as espécies presentes nos tecidos, possibilitando excluir tratamentos ineficazes.

O diagnóstico clínico é uma ferramenta utilizada pelo cirurgião dentista, que reduz o tempo para início do tratamento, possibilitando a cura mais imediata. Isso pode explicar porque todos os pacientes deste estudo não fizeram nenhum tipo de coleta de verificação para diagnosticar, ou confirmar a infecção fúngica ou identificar a espécie. As características são patognomônicas quando se refere à candidíase pseudomembranosa em sua classificação clínica (NEVILLE et. al., 2009), mas o agente etiológico da infecção fúngica não pode ser determinada sem um exame laboratorial complementar (MAÑAS et. al., 2012), o que pode gerar tratamentos ineficazes. Quatro pacientes (4,8%) tiveram candidíase persistente, mantendo sintomatologia de ardência da infecção, após término da radioterapia e quimioterapia (Quadro 6).

As infecções orais em pacientes em tratamento com câncer de cabeça e pescoço são semelhantes às que ocorrem em pacientes imunocomprometidos em uso contínuo de corticosteróides, aids, leucemias, deficiência de vitaminas e diabetes (BELGIOIA et. al., 2015; BONAN et. al., 2007).

O manejo para o tratamento de pacientes em infecção fúngica, com quadro clínico de imunossupressão é semelhante quando comparadas as estratégias farmacoterapêuticas

utilizadas (antifúngicos) primeiramente tópicos, como no estudo realizado, em que 100% dos pacientes no início da terapia antifúngica fizeram uso de nistatina tópica, pelo fácil manuseio, poucos efeitos colaterais relatados em literatura, além de não observar resistência, outras medidas podem ser adotadas quando nota-se que não ocorre remissão da doença utilizando drogas de atuação sistêmica, como o fluconazol e o cetoconazol (MAFFEI, 2015).

Em estudo de revisão de literatura HANCOCK; EPSTEIN; SADLER (2003) relataram que a nistatina é um dos antifúngicos mais amplamente prescritos em tratamentos de infecções fúngicas orais, apesar da não comprovada eficácia. Além do sabor desagradável para alguns pacientes, a nistatina pode causar náuseas e vômitos e seu alto teor de sacarose é uma preocupação pelo risco de cárie. Para as infecções mais persistentes, o uso de antifúngicos sistêmicos tais como o fluconazol ou anfotericina B são recomendados, estes antifúngicos devem ser usados com cautela devido ao seu potencial para causar toxicidade hepática.

Na análise dos dados dos 83 prontuários de pacientes com câncer de cabeça e pescoço, o tratamento instituído seguiu a um protocolo interno básico. Neste protocolo, após o uso de nistatina, caso não houvesse remissão da doença, os pacientes eram submetidos à terapia com fluconazol 150mg, em uso de quatro cápsulas e miconazol gel oral para queilite angular. Somente quatro dos 48 pacientes não alcançaram cura da doença, mesmo depois de restabelecidas os valores de referência imunológicos, esperados no término do tratamento antineoplásico e período de neutropenia.

A quantidade de pacientes que tiveram candidíase bucal durante o tratamento antineoplásico verificada somente em prontuários pode ser maior, visto que, o hospital do câncer não tem plantões aos finais de semana e o atendimento de urgência é realizado em outras unidades e não consta em prontuários pesquisados no setor oncológico, além dos feriados extensos como natais e carnaval, períodos em que o paciente não é também atendido na unidade ambulatorial, podendo ter se perdido esse dado.

Pacientes que realizam quimioterapias estomatotóxicas como o metrotexato (MTX), Fluoracil (5FU), tem maior propensão de serem acometidos por lesões na cavidade oral devido à maior descamação da mucosa e aumento do *turnover* celular. Neste estudo os pacientes em tratamento antineoplásico para região de cabeça e pescoço utilizaram o quimioterápico cisplatina, que é uma quimioterapia radiosensível, atuando com maior efetividade juntamente à radioterapia, mas sem estomatotoxicidade como o 5FU e o MTX (HESPANHOL et al., 2010) (KNOX; PUODZIUNAS; FELD, 2000). A realização de

quimioterapia e radioterapia teve valor estatístico $p = 0.021$, mas não foi possível avaliar os períodos entre quimioterapias, devido à escassez de dados mais detalhados sobre o quadro geral e bucal desses pacientes em prontuários.

TROTTI et. al. (2003), em revisão sistemática de literatura, avaliou 2875 casos clínicos de pacientes em tratamento de câncer de cabeça e pescoço com radioterapia. A quimioterapia para este estudo representou fator de predisposição a mucosite oral e a outros acometimentos em mucosa oral, como a candidíase bucal, com diferença estatística significativa ($p < 0,05$).

A candidíase bucal está relacionada com os efeitos deletérios e cumulativos da radioterapia (DE FREITAS et. al., 2013). A dose média de radioterapia até o primeiro diagnóstico clínico da infecção fúngica neste trabalho foi de 3600 cGy, e a mínima dose cumulativa em que ocorreu o aparecimento da infecção fúngica foi de 900 cGy, em um paciente. Em MAÑAS et. al. (2012) a quantidade mínima de radioterapia para acometimento de infecção fúngica foi de 1800 cGy. Em nosso estudo, 43,4% dos pacientes avaliados apresentaram infecção fúngica com o valor cumulativo de 1800 cGy de radioterapia.

Geralmente os trabalhos de pesquisa sobre alterações na cavidade oral em pacientes irradiados, primam em buscar soluções para a mucosite oral, por ser o principal acometimento em mucosas, considerando a candidíase bucal um evento menor quando comparada à mucosite. (segundo WHO-1979, classificação mais utilizada pelos oncologistas) (LALLA; SONIS; PETERSON, 2009; FLORENTINO et. al., 2015). No estudo realizado no ambulatório odontológico do setor de oncologia, 68,67% dos pacientes tiveram algum grau de mucosite oral, sendo que todos os pacientes que apresentaram candidíase bucal tiveram mucosite oral em pelo menos grau I.

Regiões descamadas das mucosas são mais suscetíveis ao infiltrado de hifas causando infecções, segundo GAL et. al. (2013), como na mucosite a principal característica é a exposição do conjuntivo, no exame clínico sem comprovação laboratorial em alguns casos é difícil ter absoluta constatação que não há infecção fúngica sobreposta às lesões de mucosite (MAÑAS et. al.; 2012).

Comparando este trabalho ao de MAGNOBOSCO-NETO et. al. (2013) em estudo retrospectivo com 643 paciente oncológicos (com diversos sítios anatômicos) identificou que 71,85% (461 pacientes) não realizaram nenhum tratamento bucal prévio à radioterapia; destes, 4,2% (62 pacientes) tiveram candidíase e 14,62% (94 pacientes) tiveram mucosite oral, apesar de não haver informações das condições bucais em 27% dos prontuários ($n=177$).

Comparando ao presente estudo, em que foram analisados 83 prontuários (de sítio oncológico cabeça e pescoço (CP) e todos receberam tratamento odontológico prévio, sem antifúngico profilático), 57,8% (n= 48) dos pacientes tiveram candidíase bucal, e 68,67% (n =57) tiveram algum grau de mucosite oral. Os resultados de MAGNOBOSCO-NETO et. al. (2013) além de relacionarem a dificuldade de coleta de dados retrospectivos em prontuários, também demonstram que atendimentos multidisciplinares devem considerar todo quadro clínico dos pacientes, considerando importantes dados da cavidade bucal e a importância do cirurgião dentista na equipe oncológica.

Dentre os dados que tivemos dificuldade de relacionar constam: a quantidade de pacientes que mantiveram hábito etilista durante o tratamento antineoplásico e o tipo de manifestação clínica da candidíase bucal. Algumas vezes a candidíase bucal foi diagnosticada pela equipe médica e isto também dificultava para se mencionar o tipo de manifestação clínica em prontuários.

Uma das formas sugeridas aos pacientes que realizam tratamentos antineoplásicos para região de cabeça e pescoço é a avaliação por meio de questionários específicos e validados sobre a qualidade de vida durante o tratamento para redução dos efeitos colaterais (ROGERS et. al., 2010).

Segundo a recente portaria das diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Cabeça e Pescoço, são consideradas de atendimento de urgência pacientes que apresentam “placas ou manchas brancas ou eritematosas na mucosa oral que persistam por mais de três semanas, em qualquer localização, particularmente se indolores” e “ulceração da mucosa oral ou orofaringe que persista por mais de três semanas” (BRASIL, 2015).

A adesão ao exame laboratorial pode ser uma proposta futura, especialmente nos casos refratários aos tratamentos antifúngicos. Novas pesquisas prospectivas poderão fornecer informações complementares, tanto nos aspectos clínicos e manejo dos pacientes, assim como nos aspectos microbiológicos, possibilitando identificar os agentes etiológicos e a patogenicidade e virulência relacionada.

6. Conclusões

Os resultados obtidos no presente estudo permitem concluir que:

1. A maioria dos pacientes (57,7%) apresentou um ou mais episódios de candidíase bucal durante o tratamento antineoplásico.
2. Os principais fatores predisponentes ao aparecimento de candidíase bucal foram radioterapia, hipossalivação e sítios anatômicos específicos.
3. Os sítios anatômicos com maior predisposição para infecção fúngica do tipo candidíase bucal foram: bordo de língua, trígono retromolar e hipofaringe.
4. Os sintomas mais referenciados em prontuários foram: ardência, odinofagia, trismo, xerostomia, disfagia e disgeusia.
5. Os primeiros acometimentos por candidíase bucal foram relatados com 900 cGy de radioterapia.
6. A maioria dos pacientes avaliados, foram acometidos pela infecção com dose de 1800 cGy.
7. Os antifúngicos utilizados em diferentes protocolos foram eficientes no manejo da candidíase para a maioria dos pacientes.
8. A evolução clínica da doença não pode ser constatada por diferença de sítios anatômicos.
9. Quatro pacientes foram refratários aos esquemas terapêuticos antifúngicos, sendo que a candidíase bucal persistiu até o final do ciclo radioterápico.

Referências

ACUÑA, C. Actualización microbiológica y clínica: anidulafungina. **Drugs Today (Barc)**, Barcelona, v. 44, n. 2, p. 3-25, Jan. 2008.

AKPAN A.; MORGAN R. Oral candidiasis. **Postgrad. Med. J**, Wirral, v. 78, n. 922, p.455-459, Mar 2002.

AL-ATTAS S.A.; AMRO S.O. Candidal colonization, strain diversity, and antifungal susceptibility among adult diabetic patients. **Annals of Saudi Medicine**, Riyadh, v. 30, n. 2, p. 101-108, Apr 2010.

ANDRADE, S. L. et al. Fungos associados a tumores de cabeça e pescoço. **Rev. Bras. Cir. Cabeça Pescoço**, São Paulo, v. 38, n. 4, p. 256-260, dez. 2009.

ANDRIOLE, V. T. Current and future antifungal therapy: new targets for antifungal agents. **J. Antimicrob. Chemother.**, Washington, v. 44, n. 2, p.151-162; Aug. 1999.

BELAZI M. et al. Oral *Candida* isolates in patients undergoing radiotherapy for head and neck cancer: prevalence,azole susceptibility profiles and response to antifungal treatment. **Oral Microbiology Immunology**, Copenhagen, v. 19, n. 6, p. 347-351, Dec. 2004.

BELGIOIA L. et al. Management of oropharyngeal mycosis in head and neck cancer occurring during (chemo) radiotherapy: an Italian radio-oncologist survey. **Tumori**, v. 101, n. 3, p. 312-317, 2015.

BONAN P.R.F. et al. Colonização e espécies de *Candida* em pacientes submetidos à radioterapia cervicofacial. **J. Bras. Patol. Med. Lab.**, Rio de Janeiro, v. 43, n. 6, p. 407-412, dez. 2007.

BOSE P.; BROCKTON N.T.; DORT J.C. Head and neck cancer: from anatomy to biology. **Int. J. Cancer**, New York, v. 133, n. 9, p. 2013-2023, Nov. 2013.

BULACIO, L. et al. Oral infections caused by yeasts in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy. Identification of the yeasts and evaluation of their antifungal susceptibility. **J. Mycol. Med.**, Rosario, v. 22, n. 4, p. 348-353, Dec. 2012.

BUSETTO, M. et al. Predictive factors for oropharyngeal mycosis during radiochemotherapy for head and neck carcinoma and consequences on treatment duration. Results of mycosis in radiotherapy (MIR): a prospective longitudinal study. **Radiother. Oncol.**, Venice, v. 109, n. 2, p. 303-310, Nov. 2013.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE (MS). Portaria 516 de 17 de junho de 2015. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Cabeça e Pescoço. 3ªed.. Brasília: MS; 2015. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2015/prt0516_17_06_2015.html>. Acessado em: 09/09/2016.

BRASIL. Instituto Nacional do Câncer. **ABC do Câncer: Abordagens básicas para o controle do câncer/Instituto Nacional do Câncer**. Rio de Janeiro: INCA,128p. 2011.

CATE R.T. **Histologia bucal: desenvolvimento, estrutura e função**. 5.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001. 439p.

CENTURION B.S. et al. Avaliação clínica e tratamento das complicações bucais pós quimioterapia e radioterapia. **Rev. Assoc. Paul. Cir. Dent**, São Paulo, v. 66, n. 2, Jun. 2012.

CORONADO-CASTELLOTE L.; JIMÉNEZ-SORIANO Y. Clinical and microbiological diagnosis of oral candidiasis. **J. Clin. Exp. Dent.**, Valencia, v. 5, n. 5, p. e279-286, Dec. 2013.

COSTA A.C. et al. Recent mouse and rat methods for the study of experimental oral candidiasis. **Virulence**, Jena, v. 4, n. 5, p. 391-399, Jul. 2013.

COSTA K.R.C.; CANDIDO R.C. Diagnóstico laboratorial da candidíase Oral. **NewsLab**, São Paulo, v. 83, p. 138-145, nov. 2007.

DAHIYA M.C. et al. Oropharyngeal candidiasis caused by non-albicans yeast in patients receiving external beam radiotherapy for head-and-neck cancer. **International Journal of Radiation Oncology Biology Physics.**, San Antonio, v. 57, n. 1, p. 79-83, Mar. 2003.

DE FREITAS E.M. et al. Oral Candida species in head and neck cancer patients treated by radiotherapy. **Auris Nasus Larynx**, Amsterdam, v. 40, n. 4, p. 400-404, Aug. 2013.

FREITAS D.A. et al. The oral health and the head and neck radiotherapy. **Arquivos Catarinenses de Medicina**, Santa Catarina, v. 40, n. 3, dez. 2011.

EPSTEIN J.B.; SHUBERT, M.M. Oral mucositis in myelosuppressive cancer therapy. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology** St. Louis, v. 88, n. 3, p. 273-276, Mar. 1999.

FLORENTINO, A.C.A., et al. Tratamento da mucosite oral com laser de baixa

potência: revisão sistemática de literatura. **Revista de Ciências Médicas**, Campinas, v. 24, n. 2, p. 85-92, maio/ago. 2015.

GAL, F. et al. *Candida* spp. in oral cancer and oral precancerous lesions. **New Microbiology**, Naples, v. 36, n. 3, p. 283-288, May. 2013.

GONSALVES W.C.; CHI A.C.; NEVILLE B.W. Common oral lesions: Part I. Superficial mucosal lesions. **Am. Fam. Physician**, Charleston, v. 75, n. 4, p. 501-507, Feb. 2007.

HASAN, F. et al. Biofilm formation in clinical *Candida* isolates and its association with virulence. **Microbes and Infection** Paris, v. 11, n. 8-9, p. 753-761, Jul-Aug. 2009.

HESPANHOL F.L. et al. Manifestações bucais em pacientes submetidos à quimioterapia. **Ciência e Saúde Coletiva**, São Paulo, v. 15, n. supl.1, p. 1085-1094, jun. 2010.

HILL, J.A. et al. Genetic and genomic architecture of evolution of resistance to antifungal drug combinations. **PLOS Genetics: A Peer-Reviewed Open-Access Journal**, San Francisco, v. 9, n. 4, p. 1-22, Apr. 2013.

INCA - Instituto Nacional de Câncer. **Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil**. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/index.asp?ID=7>. Acessado em: 09/09/2016.

KARBACH, J.; WALTER, C.; AL-NAWAS, B. Evaluation of saliva flow rates, *Candida* colonization and susceptibility of *Candida* strains after head and neck radiation. **Clinical Oral Investigations**, Mainz, v. 16, n. 4, p. 1305-1312, Aug. 2012.

KINSKY S. C. Antibiotic interactions with model membranes. **Annual Review of Pharmacology and Toxicology**, California, v. 10, p. 119-142, 1970.

KNOX J.J.; PUODZIUNAS A.L.; FELD R. Chemotherapy-induced oral mucosites. Prevention and Management. **Drugs Aging**, v. 17, n. 4, p. 257-267, Oct. 2000.

KOBA, C. et al. Determination of *Candida* species nestled in denture fissures. **Biomed. Rep.**, London, v. 1, n. 4, p. 529-533, Jul. 2013.

KOWALSKI L.P. et al. **Manual de condutas diagnósticas e terapêuticas em oncologia**. 3.ed. São Paulo: Âmbito Editores, 2007. 802p.

KREIMER, A.R. et al. Evaluation of human papillomavirus antibodies and risk of subsequent head and neck cancer. **J. Clin. Oncol.**, Alexandria, v. 31, n. 21, p. 2708-2715, Jul. 2013.

KURNATOWSKI P.; MOQBIL S.; KACZMARCZYK D. S., symptoms and the prevalence of fungi detected from the oral cavity and pharynx of radiotherapy subjects with head and neck tumors, and their susceptibility to chemotherapeutics. **Annals of Parasitology**, v. 60, n. 3, 2014.

KWAN, C.N. et al. Potentiation of the antifungal effects of antibiotics by amphotericin B. **Antimicrob. Agents Chemother.**, Washington, v. 2, n. 2, p. 61-65, Aug. 1972.

LALLA R.V.; SONIS S.T.; PETERSON D.E. Management of oral mucositis in patients who have cancer. **Dent. Clin. North Am.**, Philadelphia, v. 52, n. 1, p. 61-77, Jan. 2008.

LEUNG, W.K. et al. Oral colonization, phenotypic, and genotypic profiles of *Candida* species in irradiated, dentate, xerostomic nasopharyngeal carcinoma survivors. **J. Clin. Microbiol.**, Washington v. 38, n. 6, p. 2219-2226, Jun. 2000.

LIU J.; MAO J.J.; CHEN L. Epithelial-mesenchymal interactions as a working concept for oral mucosa regeneration. **Tissue Engineering Instruments Part B: Reviews**, New York, v. 17 n. 1, p. 25-31, Dec. 2010.

MAFFEI, C.M.L. **Agentes Antifúngicos**. Ed. Universidade de São Paulo. Riberão Preto. Disponível em: <http://rbp.fmrp.usp.br/sites/default/files/antifungicos.pdf>. Acessado em: 02/08/2016

MAÑAS, A. et al. Epidemiology and prevalence of oropharyngeal candidiasis in Spanish patients with head and neck tumors undergoing radiotherapy treatment alone or in combination with chemotherapy. **Clin. Transl. Oncol.**, Madrid, v. 14, n. 10, p. 740-746, Sep. 2012.

MANE P.M.; PRATYUSHA Y.H. Oral candidiasis: Species identification and their antifungal susceptibility pattern in cancer patients receiving radiation therapy. **Journal of radiotherapy in practice**.Maharashtra, v. 12, n. 2, p. 100-104, Dec. 2013.

MINAS GERAIS. Secretaria de Estado da Saúde. Programa de Avaliação e Vigilância do Câncer e seus Fatores de Risco – PAV/MG. **Situação do câncer em Minas Gerais e suas macrorregiões de saúde: estimativas de incidência e mortalidade para o ano 2013, válidas para 2014**: perfil da mortalidade: perfil da assistência na alta complexidade / Secretaria de Estado da Saúde de Minas Gerais. Belo Horizonte: SES-MG, v. 1 360 p. 2013. Disponível em: <http://www.agenciaminas.noticiasantigas.mg.gov.br/media/uploads/2013/06/12/situacao_do_cancer_mg_baixa.pdf>. Acessado em: 09/09/2016.

NETTER, F.H. **Atlas de Anatomia Humana**. 4.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008. 638p.

NETO, A. E. M.; WESTPHALEN F.H.. Analysis of oral complications related to cancer therapy. **Archives of Oral Research**, v. 9, n. 2, p. 159-164, 2013.

NETO M. M.; DANESI C.C.; UNFER D.T. Candidíase bucal revisão de literatura. **Saúde**, Santa Maria, v. 31, n. 1-2, p. 16-26, jan-dez. 2005.

NEVILLE B.; ALLEN C.M.; DAMM D.D. **Patologia oral e maxilofacial**. 3.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009. 992p.

NICOLATOU-GALITIS, O. et al. Oral pseudomembranous candidiasis, herpes simplex virus-1 infection, and oral mucositis in head and neck cancer patients receiving radiotherapy and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) mouthwash. **Journal of Oral Pathology e Medicine**, Athens, v. 30, n. 8, p. 471-480, Sep. 2001.

OLIVEIRA, E. E. et al. Toxinas killer e produção de enzimas por *Candida albicans* isoladas da mucosa bucal de pacientes com câncer. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 31, n. 6, p. 523-527, nov-dez. 1998.

OLIVEIRA, J.A.P., DIB L.L., SOARES A.L. Atuação odontológica em pacientes oncológicos – suporte e reabilitação. In: DILL, L.L.; SADDY, M.S. **Atualização clínica em odontologia: estomatologia, pacientes especiais e laser**. São Paulo: Editora Artes Médicas, p. 275-308, 2006.

OKADA, M. et al. Pathological analysis of the *Candida albicans*-infected tongue tissues of a murine oral candidiasis model in the early infection stage. **Arch. Oral Biol.**, Oxford, v. 58, n. 4 p, p. 444-450, Apr. 2013.

OKAZAKI, Y. et al. Investigation of environmental factors for diagnosing malignant potential in oral epithelial dysplasia. **Oral Oncol.**, Amsterdam, v. 38, n. 6, p. 562-573, Sep. 2002.

PETRUZZI, M.N. et al. Risk factors of HIV-related oral lesions in adults. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, v. 47, n. 1, p. 52-59, jul. 2013.

REGEZI J. A.; SCIUBBA J.; JORDAN R. **Oral pathology: clinical pathologic correlations**. 6. ed. St Louis: Saunders Elsevier, 2012.

RIBEIRO P.M. et al. Isolamento de *Candida* spp. com utilização de meio de cultura cromogênico CHROMagar *Candida*. **Brazilian Dental Science.**, São José dos Campos, v. 12, n. 4, out-dez. 2010.

ROGERS, S.N. et al. The physical function and social-emotional function subscales of

the University of Washington Quality of Life Questionnaire. **Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.**, Chicago, v. 136, n. 4, p. 352-357, Apr. 2010.

SCARDINA G.A.; MESSINA P. Good oral health and diet. **J. Biomed Biotechnol.**, Akron, v. 2012, 2012.

SEMLALI A. et al. Cigarette smoke condensate increases *C. albicans* adhesion, growth, biofilm formation, and EAP1, HWP1 and SAP2 gene expression. **BMC Microbiol.**, London, v. 14, n. 61, p.1-9, Mar. 2014.

SENA, M.F. et al. Tratamento de candidíase oral em pacientes com câncer de cabeça e pescoço: uma revisão sistemática. **Revista da AMRIGS**, Porto Alegre, v. 53, n. 3, p. 241-245, jul.-set. 2009.

SHARMA, G. et al. Prevalence of mucositis and candidal carriage in patients undergoing treatment for head and neck cancers. **Int. J. Innov. Res. Develop.**, Maharashtra, v. 2, n. 6, Jun. 2013.

SHEPHARD M.K.; SCHIFTER M.; PALME C.E. Multiple oral squamous cell carcinomas associated with autoimmune polyendocrinopathy–candidiasis–ectodermal dystrophy. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology**, New York, v. 114, n. 6, p. e36-42, Dec. 2012.

SIMÕES C.A.; CASTRO J.F.L.; CAZAL C. *Candida* oral como fator agravante da mucosite radioinduzida. **Revista Brasileira de Cancerologia**, Jaboaão dos Guararapes, v. 57, n. 1, p. 23-29, nov. 2011.

SOBIN L.; H. et al. **TNM: Classificação de Tumores Malígnos.In TNM: Classificação de Tumores Malígnos.**INCA,Rio de Janeiro,6 ed., p.21-51, 2004.

SPOLIDORIO, L. C. et al. The frequency of *Candida* sp. in biopsies of oral mucosal lesions. **Pesquisa Odontológica Brasileira**, v. 17, n. 1, p. 89-93, 2003.

TOMMASI, A. F.; TOMMASI, M. H.. **Diagnóstico em patologia bucal.** Elsevier Brasil, 2015.

TROTTI, A. et al. Mucositis incidence, severity and associate outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotheraphy: a systematic literature review. **Radiother. Oncol.**, Limerick, v. 66, n. 3, p. 253-62, Mar. 2003.

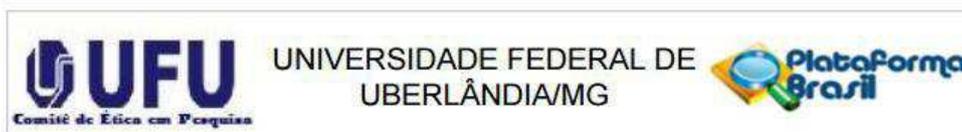
URIZAR J.M. AGUIRRE. Candidiasis orales. **Rev Iberoam Micol**, v. 19, p. 17-21, 2002.

WILBERG, P. et al. Oral health is an important issue in end-of-life cancer care. **Support. Care Cancer**, Oslo, v. 20, n. 12, p. 3115-3122, Dec. 2012.

WINGETER M.A. et al. Identificação microbiológica e sensibilidade in vitro de *Candida* isoladas da cavidade oral de indivíduos HIV positivos. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, Uberaba, v. 40, n. 3, p. 272-276, maio - jun.2007.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Handbook for reporting results of cancer treatment. Geneva, Switzerland: World Health Organization.p.15-22.1979.

Anexo



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Candidíase oral em pacientes com câncer na região de cabeça e pescoço

Pesquisador: Reginaldo dos Santos Pedroso

Área Temática:

Versão:

CAAE: 35239914.2.0000.5152

Instituição Proponente: Escola Técnica de Saúde

Patrocinador Principal: Universidade Federal de Uberlândia/ UFU/ MG

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 832.203

Data da Relatoria: 19/09/2014

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo principal da pesquisa é, segundo os autores: "investigar a ocorrência de candidíase bucal diagnosticada em pacientes com câncer de cabeça e pescoço atendidos no hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia no setor de oncologia no período de janeiro a dezembro 2013". Os objetivos secundários são: "(1) Quantificar a frequência da candidíase bucal em pacientes submetidos a tratamento antineoplásico em cabeça e pescoço.(2) Avaliar a utilização de terapêutica antifúngica em pacientes com câncer de cabeça e pescoço, relacionando tempo de tratamento, evolução clínica. (3) Relacionar o sítio anatômico da neoplasia, presença de candidíase, tempo de radioterapia e/ou quimioterapia".

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O risco da pesquisa segundo os autores é o de identificação mas todas as medidas serão tomadas para minimiza-lo. Não há benefício direto ao participante. As informações colhidas, segundo os

autores, permitirão a melhoria dos protocolos de atendimento.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O estudo é retrospectivo sem intervenções diretas junto ao participante da pesquisa. O tamanho da amostra é justificado pelos autores que afirmam ter feito levantamento no número de casos no período junto ao hospital.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os autores solicitam dispensa do TCLE por analisarem pacientes que já tiveram alta do serviço. Demais termos e autorizações foram apresentadas.

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

De acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/12, o CEP manifesta-se pela aprovação do protocolo de pesquisa proposto.

O protocolo não apresenta problemas de ética nas condutas de pesquisa com seres humanos, nos limites da redação e da metodologia apresentadas.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Solicitação de Perfil de Pesquisador

Eu Ana Carolina Andrade Florentino, Residente Multiprofissional em Atenção ao Paciente Oncológico (Hospital do Câncer) e Mestranda do Programa de Ciências da Saúde Faculdade de Medicina - UFU (Programa 2014 - 2015) solicito ao Diretor de Pesquisa do Hospital de Clínicas - UFU, Orlando Cesar Mantese, por meio desta, liberação para o perfil de pesquisador no Sistema AGHU, para que eu possa realizar a pesquisa enviada em anexo, já aprovada pela Plataforma Brasil, cujo número CAAE é: 35239914.2.0000.5152 .

Data de entrega: 21/10/2014

Ana Carolina Andrade Florentino
Ana Carolina Andrade Florentino

Autorizo a liberação Data: 22/10/2014

Orlando Cesar Mantese

Orlando Cesar Mantese

Hospital de Clínicas de Uberlândia
Prof. Orlando César Mantese
Diretor de Ensino e Pesquisa
CRM-MG 23347 - CPF: 913.099.568-04

Apêndice

Ficha de avaliação e dados epidemiológicos

| Origem | Cor /Etnia | Estado Civil | Profissão |
|--------|------------|--------------|-----------|
| | | | |

| Ficha de coleta de dados do prontuário | |
|--|--|
| <p>Número de identificação do paciente _____</p> <p>Sexo <input type="checkbox"/> Feminino <input type="checkbox"/> Masculino</p> <p>Idade _____ anos. Data de nascimento ___/___/___</p> <p>Hábitos <input type="checkbox"/> Tabaco <input type="checkbox"/> Etilismo</p> <p>Comorbidades Presentes:</p> <p><input type="checkbox"/> Diabetes</p> <p><input type="checkbox"/> Hipertensão</p> <p><input type="checkbox"/> Cardiopatia</p> <p><input type="checkbox"/> Uso de Corticóides</p> <p>Em Uso:</p> <p><input type="checkbox"/> Droxaine <input type="checkbox"/> Bicarbonato Na</p> <p><input type="checkbox"/> Glicerina/saliva artificial</p> <p><input type="checkbox"/> Flogoral – spray / Pastilha</p> <p><input type="checkbox"/> Salpe (soro fisiológico)</p> <p><input type="checkbox"/> Lidocaína 2% <input type="checkbox"/> Chá de camomila</p> | |
| <p>Situação Odontológica:</p> <p><input type="checkbox"/> Edêntulo usuário de aparelho protético <input type="checkbox"/> superior <input type="checkbox"/> inferior</p> <p><input type="checkbox"/> Edêntulo ex usuário de aparelho protético</p> <p><input type="checkbox"/> Edêntulo não usuário de aparelho protético</p> <p><input type="checkbox"/> Presença dentária</p> <p><input type="checkbox"/> Usa próteses parciais <input type="checkbox"/> superior <input type="checkbox"/> inferior</p> | |
| <p>Sítio Anatômico de acometimento da doença: Laudo Biópsia: _____</p> <p>CID _____ Classificação TNM _____</p> <p>Paciente passou por procedimento cirúrgico? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não</p> <p>No período diagnóstico infecção por <i>Candida</i> spp. Paciente submeteu a:</p> <p><input type="checkbox"/> Quimioterápico _____ dias.</p> <p><input type="checkbox"/> Radioterapia _____ dias.</p> <p>Esquemas Quimioterápicos no momento de candidíase</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>Quantidade de CGy de quando ocorreu a candidíase bucal</p> | |

| |
|--|
| <hr/> <hr/> |
| <p>Durante o tratamento oncológico (quimioterapia e/ ou radioterapia):</p> <p><input type="checkbox"/> Teve candidíase uma vez.</p> <p><input type="checkbox"/> Teve candidíase 2 vezes*.</p> <p><input type="checkbox"/> Teve mais de 2 vezes candidíase*.</p> <p>*Terapêutica para todos os casos.</p> |
| <p>Tratamento estabelecido no período de infecção por candidíase A - Nistatina B- Fluconazol C- Miconazol gel D - Anfotericina</p> <p>1)Terapêutica adotada para candidíase_____</p> <p>Tempo de tratamento_____</p> <p>2)Terapêutica adotada para candidíase_____</p> <p>Tempo de tratamento_____</p> <p>3)Terapêutica adotada para candidíase_____</p> <p>Tempo de tratamento_____</p> <p>4)Terapêutica adotada para candidíase_____</p> <p>Tempo de tratamento_____</p> |
| <p>Confirmação diagnóstica laboratorial: () sim () não.</p> <p>Tipo de manifestação:</p> <p><input type="checkbox"/> pseudomembranosa/() atrófica/ () hiperplásica/ () glossite/ () queilite</p> |
| <p>Sinais e Sintomas Associadas ao tratamento oncológico na época da infecção:</p> <p><input type="checkbox"/> Despilação (Língua) <input type="checkbox"/> Língua Fissurada</p> <p><input type="checkbox"/> Ardência <input type="checkbox"/> Trismo <input type="checkbox"/> Xerostomia <input type="checkbox"/> Hipossalivação /salivação espessa</p> <p><input type="checkbox"/> Odinofagia <input type="checkbox"/> Sensibilidade <input type="checkbox"/> Disfagia <input type="checkbox"/> Disgeusia <input type="checkbox"/> Dormência _____ <input type="checkbox"/> Odor fétido</p> <p><input type="checkbox"/> Otalgia <input type="checkbox"/> Dor cervical <input type="checkbox"/> Radiodermite <input type="checkbox"/> Halitose <input type="checkbox"/> Dor dentária</p> |
| <p>Tipo de alimentação predominante:</p> <p><input type="checkbox"/> Líquida <input type="checkbox"/> Sonda SNE/ () SG <input type="checkbox"/> Pastosa <input type="checkbox"/> Sólida</p> |
| <p>Presença de outros tipos de lesão/ infecção em mucosa?</p> <p><input type="checkbox"/> Mucosite (I) (II) (III) (IV)</p> <p><input type="checkbox"/> Herpes</p> <p><input type="checkbox"/> Outros _____</p> |



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

PGCS

Ata da defesa de DISSERTAÇÃO DE MESTRADO junto ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia. Defesa de Dissertação de Mestrado Profissional Nº 010/PPCSA Área de concentração: Ciências da Saúde

Linha de Pesquisa 1: - EPIDEMIOLOGIA DA OCORRÊNCIA DE DOENÇAS E AGRAVOS À SAÚDE

Projeto de Pesquisa: "Fungos agentes de micoses humanas: ocorrência, fatores de virulência, sensibilidade aos antifúngicos e caracterização molecular.

Discente: ANA CAROLINA ANDRADE FLORENTINO – Matrícula: 11412PSC001

Título do Trabalho: "Ocorrência da candidíase bucal em pacientes com câncer na região de cabeça e pescoço."

Às 13:30 horas do dia 30 de agosto do ano de 2016, no anfiteatro do Bloco 2H - Campus Umuarama da Universidade Federal de Uberlândia reuniu-se a Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, assim composta: Profs. Drs. Reginaldo dos Santos Pedrosa (UFU) (Orientador), Roberta Rezende Rosa (UNTRI) e Juliana Pereira da Silva Faquim (UFU). Iniciando os trabalhos, o presidente da mesa Prof. Dr. Reginaldo dos Santos Pedrosa apresentou a Comissão Examinadora e a discente, agradeceu a presença do público e concedeu à discente a palavra para a exposição do seu trabalho. À seguir a senhor presidente concedeu a palavra aos examinadores que passaram a arguir a candidata. Últimada a arguição, que se desenvolveu dentro dos termos regimentais, em sessão secreta, em face do resultado obtido, a Banca Examinadora considerou a candidata aprovada (X) / reprovada (). Esta defesa Dissertação de Mestrado Profissional Associado à Residência em Saúde é parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre. O competente diploma será expedido após cumprimento dos demais requisitos, conforme as normas do Programa, legislação e regulamentação internas da UFU, em especial do artigo 55 da resolução 12/2008 do Conselho de Pós-Graduação e Pesquisa da Universidade Federal de Uberlândia. Nada mais havendo a tratar foram encerrados os trabalhos às 16:30 horas. Foi lavrada a presente ata que após lida e achada conforme foi assinada pela Banca Examinadora.

PROF. DR. REGINALDO DOS SANTOS PEDROSO

PROFA. DRA. ROBERTA REZENDE ROSA

PROFA. DRA. JULIANA PEREIRA DA SILVA FAQUIM