UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

CENTRO DE BIOCIÊNCIAS

CURSO DE BIOMEDICINA

CÉSAR MIGUEL DOS SANTOS ARRUDA

CANDIDÍASE ORAL EM PACIENTES ONCOLÓGICOS: IMPORTÂNCIA CLÍNICA PARA O SUCESSO DO TRATAMENTO − REVISÃO DE LITERATURA

RECIFE

2022

CÉSAR MIGUEL DOS SANTOS ARRUDA

CANDIDÍASE ORAL EM PACIENTES ONCOLÓGICOS: IMPORTÂNCIA CLÍNICA PARA O SUCESSO DO TRATAMENTO - REVISÃO DE LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Biomedicina da Universidade Federal de Pernambuco, como pré-requisito para à obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Prof. Dr. Bruno Severo Gomes

RECIFE

2022

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Arruda, César Miguel dos Santos.
CANDIDÍASE ORAL EM PACIENTES ONCOLÓGICOS: IMPORTÂNCIA CLÍNICA PARA O SUCESSO DO TRATAMENTO - REVISÃO DE LITERATURA / César Miguel dos Santos Arruda. - Recife, 2022.
42 : il., tab.

Orientador(a): Bruno Severo Gomes
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Biociências, Biomedicina, 2022.

1. Candida spp.. 2. Câncer. 3. Terapia fotodinâmica. I. Gomes, Bruno Severo. (Orientação). II. Título.

610 CDD (22.ed.)

CÉSAR MIGUEL DOS SANTOS ARRUDA

Candidíase Oral em Pacientes oncológicos: Importância clínica para o sucesso do tratamento - Revisão de literatura

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Biomedicina da Universidade Federal de Pernambuco, como pré-requisito à obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Aprovada em: 06/05/2022

BANCA EXAMINADORA

Orientador: Prof. Dr. Bruno Severo Gomes

UFPE/ Departamento de Micologia

Prof. Msc. Lucas Cristiano da Silva Siqueira

UFPE/ Departamento de Fisiologia e Farmacologia

Prof. Msc. Larissa Silva de Macêdo

UFPE/ Departamento de Genética

Ao meu falecido pai, Aluísio Celso dos Santos Arruda, que sempre me apoiou, e não vai ter oportunidade de ver esse momento.

Ao meu orientador Bruno Severo Gomes, que acreditou em mim e me apoiou durante meses.

Ao meu melhor amigo Ewerton Raika, que me incentivou durante todo o curso nos altos e baixos

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu orientador, Bruno Severo Gomes, pela paciência e apoio durante o processo de desenvolvimento desse trabalho, e por ter acreditado em meu potencial.

Agradeço a minha família e amigos pelo apoio durante essa longa caminhada que foi o curso de biomedicina na UFPE.

Ao meu irmão por ter sido o alicerce que eu precisei durante todos esses anos.

ARRUDA, César Miguel dos Santos. **Candidíase Oral em Pacientes oncológicos: Importância clínica para o sucesso do tratamento — Revisão de literatura**. 2022. 22. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) — Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2022.

RESUMO

A Candidíase ou Candidose é uma micose causada por leveduras do gênero *Candida*, mais frequentemente *Candida albicans*. *Candida spp.* pode colonizar a microbiota humana em vários sítios como a mucosa digestiva, a mucosa vaginal, a pele, unhas e a mucosa orofaríngea, tendo uma relação de comensalismo. Pode ser considerada uma micose oportunista em caso de pessoas imunossuprimidas, acometidas de quimioterapia e radioterapia, por exemplo. A quimioterapia é um dos principais tratamentos realizados em pacientes oncológicos, porém, pode causar uma situação de imunossupressão, já que destrói tanto as células malignas quanto as benignas. Dentro de duas a três semanas é observado em pacientes oncológicos manifestações bucais significativas, e esses danos acentuam-se de acordo com a idade do paciente. O tratamento de infecções fúngicas é advindo de antifúngicos tópicos e sistêmicos, como nistatina, fluconazol e anfotericina B, que são os mais utilizados em tratamentos antineoplásicos, todavia, existem divergências de opiniões ao se tratar do mais indicado, pois os tópicos possuem menor efeito colateral e são de lenta absorção, já os sistêmicos, maior de efeito colateral e rápida absorção. Ainda existe hoje a terapia fotodinâmica, uma laserterapia utilizando fotossensibilizadores. Esse trabalho tem como objetivo realizar uma revisão de literatura, com o intuito de determinar qual a melhor maneira de tratar pacientes oncológicos acometidos por candidíase oral e determinar o melhor método para o seu tratamento, visto que por conta dessa condição tendem a desistir do tratamento. Para a metodologia, foi realizada uma revisão de literatura narrativa descritiva, utilizando como base bibliográfica artigos científicos disponíveis em bancos de dados online como PubMed, Scielo, Lilacs e Google Academic, estes encontravam-se nas línguas portuguesa, espanhola e inglesa. O presente estudo evidencia que a candidíase oral é um caso essencialmente comum nos pacientes oncológicos devido a condição de imunossupressão em que o tratamento de quimioterapia e radioterapia os expõe, causando um desconforto durante o mesmo muitas vezes insustentável e fazendo com que eles desistam do processo do tratamento ou o atrasem, prejudicando a remissão ou eliminação do câncer. É necessário a escolha de um método para tratar a candidíase oral do paciente, cujo tenha um efeito melhor que os métodos convencionais utilizados, dando prioridade a uma melhor qualidade de vida ao mesmo. Um dos métodos implantados é a terapia fotodinâmica, que funciona através da administração de um fotossensibilizador seguido de irradiação com luz visível em determinado comprimento de onda. Conclui-se que é necessário o acompanhamento de um cirurgião dentista que esteja presente na equipe oncológica, antes e após o período de tratamento, e que a terapia fotodinâmica junto a terapia convencional para tratar a candidíase é a mais apropriada ou invés do uso da monoterapia.

Palavras-chave: *Candida* spp. Câncer. Terapia fotodinâmica. Laserterapia.

ARRUDA, César Miguel dos Santos. **Candidíase Oral em Pacientes oncológicos: Importância clínica para o sucesso do tratamento — Revisão de literatura**. 2022. 22. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) — Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2022.

Abstract

Candidiasis or Candidiasis is a mycosis caused by yeasts of the Candida genus, most often Candida albicans. Candida spp. can colonize the human microbiota in several sites such as the digestive mucosa, the vaginal mucosa, the skin, nails and the oropharyngeal mucosa, having a relationship of commensalism. It can be considered an opportunistic mycosis in case of immunosuppressed people, affected by chemotherapy and radiotherapy, for example. Chemotherapy is one of the main treatments performed in cancer patients, however, it can cause a situation of immunosuppression, as it destroys both malignant and benign cells. Within two to three weeks, significant oral manifestations are observed in cancer patients, and these damages increase according to the patient's age. The treatment of fungal infections comes from topical and systemic antifungals, such as nystatin, fluconazole and amphotericin B, which are the most used in anticancer treatments, however, there are differences of opinion when it comes to the most indicated, as the topics have less side effect. and are of slow absorption, while the systemic ones have a greater side effect and rapid absorption. Photodynamic therapy still exists today, a laser therapy using photosensitizers. This work aims to carry out a literature review, in order to determine the best way to treat cancer patients affected by oral candidiasis and determine the best method for their treatment, since because of this condition they tend to give up treatment. For the methodology, a descriptive narrative literature review was carried out, using as a bibliographic basis scientific articles available in online databases such as PubMed, Scielo, Lilacs and Google Academic, these were in Portuguese, Spanish and English. The present study shows that oral candidiasis is an essentially common case in cancer patients due to the immunosuppression condition in which the chemotherapy and radiotherapy treatment exposes them, causing discomfort during the treatment that is often unsustainable and causing them to give up the process of cancer treatment. treatment or delay it, impairing the remission or elimination of the cancer. It is necessary to choose a method to treat the patient's oral candidiasis, which has a better effect than the conventional methods used, giving priority to a better quality of life for the patient. One of the implanted methods is photodynamic therapy, which works by administering a photosensitizer followed by irradiation with visible light at a certain wavelength. It is concluded that the follow-up of a dental surgeon who is present in the oncology team, before and after the treatment period, is necessary, and that photodynamic therapy together with conventional therapy to treat candidiasis is the most appropriate instead of the use of monotherapy.

Keywords: *Candida* spp. Cancer. Photodynamic therapy. laser therapy

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Placas brancas removíveis, compatível com a Candidíase pseudomembranosa. 14

Figura 2 − Lesão no formato romboide losangular no centro da língua que caracteriza a glossite romboidal mediana. 16

Figura 3 − Exemplo de paciente com uma lesão de Candidíase eritematosa multifocal crônica. 17

Figura 4 – Paciente desdentado apresentando estomatite. 18

Figura 5 – Exemplo de uma lesão de Queilite angular bilateral. 19

Figura 6 – Esquema com os principais fatores de Virulência do gênero *Candida spp.* 21

Figura 7 − Prova do tubo germinativo com blastoconídios, tubo germinativo e pseudo-hifas de *Candida albicans.* 23

Figura 8 – Mecanismos de ação dos principais antifúngicos. 28

LISTA DE TABELAS

Tabela 1− Espécies do gênero Candida na boca de pacientes oncológicos, em diferentes momentos do tratamento radioterápico. 31

Tabela 2 – Exemplos de fotossensibilizadores e seus comprimentos de ondas específicos. O fotossensibilizador mais utilizado e conhecido para o tratamento de candidíase oral é o azul de metileno. 32

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 10
2 OBJETIVOS 12
2.1. OBJETIVO GERAL 12
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS 12
3 METODOLOGIA 12
4 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA 13
4.1 *CANDIDA SPP*. 13
4.2 CANDIDÍASE ORAL 13
4.2.1 Candidíase Pseudomembranosa 13
4.2.2 Candidíase Eritematosa 15
4.2.2.1 Eritematosa atrófica aguda 15
4.2.2.2 Glossite romboidal mediana 15
4.2.2.3 Multifocal crônica 16
4.2.2.4 Estomatite 17
4.2.2.5 Queilite Angular 18
4.2.3 Candidíase Hiperplásica 19
4.2.4 Candidíase Mucocutânea 19
4.3 FATORES DE VIRULÊNCIA 20
4.4 MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO 22
4.4.1 Pesquisa do Tubo Germinativo 22
4.4.2 Microcultivo em Ágar Fubá 23
4.4.3 Ágar Cromogênico 23
4.4.4 Métodos Semi-Automatizados 24
4.4.5 Métodos Automatizados 25
4.4.6 MALDI-TOF-MS 25
4.5 TRATAMENTO DA CANDIDÍASE ORAL 26
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO 28
6. CONCLUSÃO 33
REFERÊNCIAS 34

1 INTRODUÇÃO

A primeira documentação de uma infecção por leveduras do gênero *Candida spp*. é atribuída a Langenbeck, que em 1839 isolou e observou, de um paciente com afta bucal, um micro-organismo, que atualmente é a mais importante levedura patogênica do ser humano, *Candida albicans* (SIDRIM E ROCHA, 2004). Todavia a patogenicidade pode ocorrer por outras espécies de *Candida*, como *Candida glabrata, Candida tropicalis, Candida krusei, Candida parapsilosis.*

Candida spp são comensais por natureza, colonizam o hospedeiro sem causar danos ao mesmo, entretanto, alguns fatores podem mudar o quadro de comensalismo para parasitismo, trazendo danos à saúde do hospedeiro (NASUTION, 2013).

A candidíase oral, que é o foco do nosso estudo, é uma doença oportunista, pois uma vez que o sistema imunológico está debilitado, ela se desenvolve e se instaura no organismo como um patógeno, ou seja, o principal fator para a integridade do paciente mediante *Candida spp.* é o seu perfil imunológico para que ela continue se comportando como comensal e não haver uma proliferação excessiva da mesma causando um quadro de candidíase (SILVA *et al*., 2016).

A incidência de infecções sistêmicas causadas por leveduras está em um aumento crescente nas últimas décadas, devido ao alto número de pacientes imunocomprometidos. No Brasil, entre o período de 1979 e 2001 houve um aumento de 207% de micoses na corrente sanguínea do gênero *Candida*, sendo o maior registro de casos observados em pacientes oncológicos em tratamento radioterápico e/ou quimioterápico (AL-ATTAS *et al.*, 2010). A radioterapia é uma modalidade terapêutica amplamente utilizada em neoplasias malignas (SARTORETO, 2022), e possui como objetivo administrar uma dose de radiação sobre uma área pré-definida, para que haja um menor dano aos tecidos adjacentes, resultando na eliminação do tumor (BARBIERI; COSTA; GUERRA, 2020). Os efeitos adversos da radiação causam desconforto ao paciente, variando de acordo com idade, área irradiada e dose total, além disso, causam efeitos nocivos na mucosa oral que podem ocorrer durante a primeira semana de tratamento, como xerostomia, alteração do paladar e mucosite oral (LEITE *et al*., 2013; OLIVEIRA; AIRES, 2018).

A quimioterapia é um dos principais tratamentos utilizados em pacientes oncológicos, devido à intensa imunossupressão advinda do mesmo e ao fato de que os quimioterápicos podem causar danos aos tecidos da mucosa oral, visto que sua função é eliminar as células malignas e diminuir a sua proliferação, porém esse tratamento atinge as células saudáveis e de rápida divisão celular dos paciente, levando ao mesmo a adquirir um sistema imune debilitado, tornando o organismo susceptível a infecções oportunistas (REOLON *et al*., 2017).

O tratamento de Candidíase predominantemente é feito com medicamentos antifúngicos tópicos, como miconazol e nistatina, onde a nistatina é o mais indicado devido a sua eficácia e uma gama menor de efeitos colaterais, quando comparado a outros antifúngicos, além disso, há o tratamento com antifúngicos sistêmicos com Anfotericina B e Fluconazol (CANTEIRO *et al*., 2021).

Devido ao uso indiscriminado de antifúngicos, que gera uma maior resistência aos mesmos, também se desenvolveu alternativas ao tratamento, uma delas é a terapia fotodinâmica, que seria o uso de um laser de baixa potência junto a fotossensibilizadores exógenos, ocasionando morte celular (DE OLIVEIRA MIMA *et al*., 2010; TEODORO *el al*.,2020).

2 OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

Realizar uma revisão de literatura sobre Candidíase oral em pacientes oncológicos enfatizando a importância clínica para o sucesso do tratamento.

2.2 Objetivos específicos

- Determinar a importância do acompanhamento precoce do paciente oncológico acometido de candidíase oral.
- Evidenciar a melhor forma de terapia para a candidíase oral em pacientes oncológicos.
- Investigar dentro da literatura, métodos terapêuticos utilizados para evitar a proliferação de cepas resistentes de *Candida spp.*

3 METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão de literatura descritiva narrativa, utilizando as palavras chaves: candidíase; *Candida spp*; terapia fotodinâmica; manifestações orais; além dos seus termos correspondentes, em inglês e espanhol. Além dos termos utilizados nesses idiomas, foram usados como critério de inclusão trabalhos publicados no período de 1999 a 2022. Foram usados como base bibliográfica livros, revistas acadêmicas e artigos científicos disponíveis em bancos de dados online como Scientific Eletronic Library (Scielo), US Nacional Library of Medicine National Institutes of Health (PubMed), Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs) e Google Academic, os artigos se encontravam em inglês, espanhol e português. Foram excluídos os materiais que não possuíam a linguagem ou faziam parte da cronologia utilizada como método de inclusão deste estudo.

4 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

4.1 *CANDIDA SPP*.

Leveduras fazem parte da microbiota, habitam principalmente as mucosas e pele. Em casos em que o hospedeiro se encontra imunossuprimido, essas leveduras tendem a causar doenças (FISHER; COOK, 2001). Dos fungos leveduriformes que podem causar alguma infecção, o gênero *Candida* é o que mais se destaca (SILVA *et al*., 2012), são encontrados na microbiota da mucosa orofaríngea, gastrointestinal e reprodutiva, em cerca de 50-70% de indivíduos saudáveis, vivendo de forma simbionte (DA ROCHA, 2021), clinicamente, pode ser visceral, mucosa, cutânea ou cutaneomucosa. Essas infecções são as manifestações usuais da doença e, embora normalmente não apresentem ameaça à vida, representam um problema de considerável importância socioeconômica (ÁLVARES *et al*., 2007). Deste gênero a espécie prevalentemente encontrada é a *Candida albicans.*

Macroscopicamente são caracterizadas por consistência cremosa, brilhantes ou opacas, geralmente com coloração branca a creme, podendo também apresentar coloração em cor marfim ao vermelho. Ao serem observadas pelo microscópio óptico possuem de 5 a 8 mm de diâmetro, com uma parede celular delgada que se multiplica quase sempre por brotamento, na região polar, de modo que a célula-mãe origina uma gêmula, o blastoconídio. Uma vez liberados, formam células independentes ou continuam unidos, formando pseudo-hifas que se diferenciam de hifas por apresentarem constrições nos septos (SILVA *et al*., 2021).

4.2 CANDIDÍASE ORAL

Na cavidade oral, as formas clínicas da candidíase associam-se à alteração de mucosa e podem ser dos tipos: pseudomembranosa aguda, eritematosa, eritematosas e suas diversas variantes, hiperplásicas e mucocutâneas (PEREIRA, 2017).

4.2.1 Candidíase Pseudomembranosa

É a manifestação mais comum por acometimentos na via oral, é conhecida popularmente como “sapinho”. É caracterizada por apresentar placas brancas aderentes a mucosa oral como mostra a figura 1 (PEREIRA, 2017), essas placas são compostas de um conjunto de hifas desorganizadas, leveduras, células epiteliais descamadas e tecido necrótico. Essas placas podem ser removidas facilmente com raspagens, mostrando que possuem pouca aderência (PEREIRA, 2017; FLORENTINO, 2016). Além das características eritematosas, o paciente pode apresentar sangramento, caso esteja acometido de outra disfunção, como câncer. Sua forma aguda está relacionada ao uso de antibióticos de amplo espectro ou a diminuição da imunidade do paciente, como por exemplo quimioterapia e radioterapia no tratamento de câncer, enquanto a crônica às disfunções imunológicas como o vírus da imunodeficiência (NEUVILLE, 2004). É importante salientar que é muito comum em recém-nascidos devido ao baixo pH que a orofaringe dos mesmos possui, além do seu sistema imunológico ainda em formação (SIDRIM E ROCHA, 2004).

Figura 9 – Placas brancas removíveis, compatível com a Candidíase pseudomembranosa.

Fonte: PEREIRA, 2017.

4.2.2 Candidíase Eritematosa

Como há um número diversificado de padrões clínicos, e o mais comum é ela não apresentar as placas brancas como a pseudomebranosa, muito vezes são negligenciadas pelo profissional durante o diagnóstico. Pode-se apresentar de diversas maneiras, com nomes específicos, são eles: Eritematosa Atrófica Aguda, Glossite Romboidal Mediana, Multifocal Crônica, Estomatite e Queilite Angular (PEREIRA, 2017).

4.2.2.1 Eritematosa atrófica aguda

Ocorre devido a resistência a antibióticos de amplo espectro. Em relação a sintomatologia, os pacientes relatam ardência, devido a perda difusa das papilas filiformes do dorso da língua (NEUVILLE, 2004). Observa-se a aparência avermelhada e despapilada da língua, e esses mesmos sintomas são observados em quadros de Síndrome de Ardência Bucal, todavia, essa apresenta língua com características normais. A Xerostomia é um fator de forte predisposição ao desenvolvimento dessas lesões (NEVILLE, 2004; PEREIRA, 2017), que é um sintoma comum em pacientes oncológicos em tratamento.

4.2.2.2 Glossite romboidal mediana

Chamada também de atrofia papilar central, é caracterizada pela perda das papilas filiformes linguais e por ser uma lesão definida na linha mediana da parte do dorso da língua (figura 2). O termo “romboidal” diz respeito ao formato romboide losangular da lesão que, se não tratada, tende a crescer com o tempo (PEREIRA, 2017).

Figura 10 − Lesão no formato romboide losangular no centro da língua que caracteriza a glossite romboidal mediana.

Fonte: FLORENTINO, 2016.

4.2.2.3 Multifocal crônica

É a atrofia papilar central, quando está infectada com cândida em outras superfícies orais, são elas a junção entre o palato duro e mole (Figura 3), e comissuras labiais. Os pacientes usualmente acometidos pela glossite romboidal mediana no dorso da língua e uma manifestação no palato concomitante, são designados como portadores da “lesão beijada”, em referência ao contato da candidíase lingual que transporta os fungos que acabam por colonizar o palato, é geralmente predisposta por tabagismo (PEREIRA *et al*., 2020).

Figura 11 − Exemplo de paciente com uma lesão de Candidíase eritematosa multifocal crônica.

Fonte: PEREIRA *et al*., 2020.

4.2.2.4 Estomatite

Também conhecida como candidíase por dentadura, já que acomete pacientes que utilizam próteses, é uma lesão observada sob a área da prótese em contato com o palato (Figura 4). Pode apresentar sintomas, como dor, halitose, prurido e queimação, porém a maioria dos casos são assintomáticos. A etiologia é multifatorial podendo estar relacionada à alergia ao monômero residual, placa microbiana, trauma, uso contínuo da prótese, hipossalivação e a infecção pela *Candida albicans*, pois ela se adere fortemente ao material de base dessas próteses, que é a resina (LEMOS, MIRANDA E SOUZA, 2003; KOBA *et al*., 2013). A infecção fúngica está presente predominantemente na superfície interna da prótese e não na mucosa eritematosa, fazendo com que não seja caracterizado a estomatite por dentadura como uma infecção fúngica verdadeira, por isso é extremamente importante que o clínico trabalhe o diagnóstico diferencial excluindo a possibilidade de alguma alergia ao material utilizado na sua confecção. É de absoluta relevância também verificar se o paciente acometido remove sua prótese para dormir e faz a devida higienização da mesma ou se a prótese apresenta má adaptação, pois essas ações por si só, inibem a infecção fúngica (PEREIRA, 2017).

Figura 12 – Paciente desdentado apresentando estomatite.

Fonte: OTERO REY, E. et al, 2015.

4.2.2.5 Queilite Angular

Se caracteriza por um processo inflamatório que fica localizado na comissura labial, podendo ser uni ou bilateral, e são recobertas por uma camada cremosa que tende a dessecação, formando crostas, como mostrado na figura 5 (SIDRIM E ROCHA, 2004). Sua etiologia está relacionada a várias condições, como: infecções fúngicas de *C. albicans*, doenças dermatológicas, deficiências nutricionais, imunodeficiências, hipersalivação, perda da dimensão vertical de oclusão e uso de próteses mal adaptadas (PENNINI; REBELLO; SILVA, 2000; NEVILLE, *et al*., 2004). O epitélio na comissura labial possui pregas. Com o agravamento da doença, o pregueamento torna-se mais acentuado formando uma ou mais fissuras, ou rachaduras que aparecem ulceradas. Existe a possiblidade de formação de uma crosta exsudativa superficial (PEREIRA, 2017).

Figura 13 – Exemplo de uma lesão de Queilite angular bilateral.

Fonte: OTERO REY, E. et al, 2015.

4.2.3 Candidíase Hiperplásica

Também conhecida como leucoplasia por *Candida,* é uma variante menos comum que pode se manifestar de uma maneira homogênea como uma mancha branca, assintomática e não removível por raspagem. As lesões geralmente são bilaterais, e acomete a mucosa jugal ou a mucosa vestibular anterior. Possui uma forma nodular e dolorosa, caracterizada pela presença de múltiplos nódulos esbranquiçados em uma mucosa eritematosa. Clinicamente e histologicamente é quase indistinguivel de uma leucoplasia, somente uma boa resposta ao tratamento anti-fúngico pode confirmar o diagnóstico (OTERO REY, E. *et al*., 2015).

4.2.4 Candidíase Mucocutânea

É o tipo mais raro da candidíase na cavidade oral. É uma manifestação grave que acomete pele, unhas e mucosas diversas. Manifesta-se tardiamente, geralmente após os 55 anos, com placas brancas removíveis e lesões cutâneas com placas e nódulos rugosos e de odor fétido, além disso não possui caráter hereditário, e a candidíase é a única manifestação dessa doença (NEVILLE, *et al*., 2004; OTERO REY, E. *et al*., 2015).

4.3 Fatores de Virulência

Dentre os principais fatores de virulência do gênero *Candida,* destaca-se a secreção de enzimas hidrolíticas, expressão de adesinas e invasinas, morfologia celular, formação de biofilme, a via de transdução de sinal, tigmotroprismo e dimorfismo, esses mecanismos são mostrados na Figura 6 (MAYER; WILSON, & HUBE, 2013; POLKE *et al*., 2015; DE ROCHA, 2021).

A morfologia celular é dita como um dos maiores fatores de virulência do gênero *Candida*, visto que por ser polimórfica, se apresenta de diferentes maneiras durante o processo infeccioso, alternando entre a forma leveduriforme, que está associada a adesão a célula do hospedeiro, e a forma de blastoconídio, hifas verdadeiras e/ou pseudo-hifas, que está relacionada a capacidade de invasão no tecido (SUDBERY, 2011; THOMPSON *et al*., 2011; MAYER *et al*., 2013). A troca morfológica das células presentes nas colônias de *Candida* não depende somente dos fatores de virulência, mas do desequilíbrio anteriormente citado entre o hospedeiro, o ambiente e o microrganismo, e apesar da literatura ser abrangente nesse tópico de virulência, ainda são necessários muitos estudos a fim de mitigar as diferenças entre os fatores encontrados em espécies *albicans* e não-*albicans* (SILVA *et al*., 2021).

O tigmotropismo consiste em um contato guiado, em adição à liberação de várias enzimas hidrolíticas, sendo a mais importante nesse caso a fosfolipase, ocorrendo a transformação da sua forma leveduriforme em sua forma filamentosa (hifas), o diferenciando do dimorfismo fúngico (ÁLVAREZ *et al*., 2007; MONTEIRO, 2015).

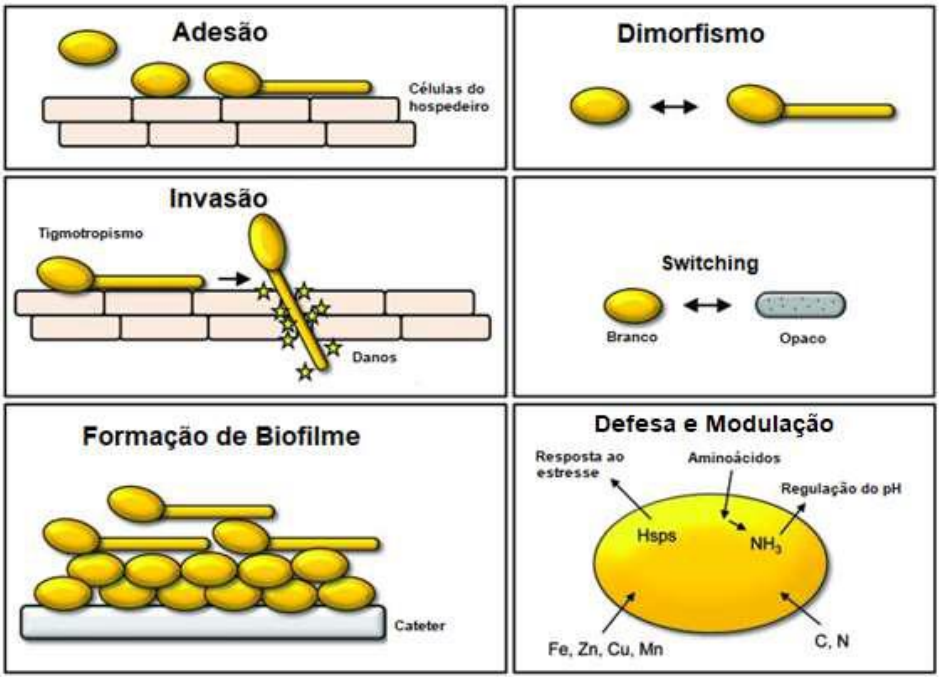
A secreção de enzimas hidrolíticas, como as fosfolipases, lípases extras e intracelulares estão relacionadas a invasão do epitélio e penetração celular. No gênero *Candida* se destacam as proteases aspárticas segregadas, que estão envolvidas em processos que destroem, alteram ou danificam a integridade da membrana das células infectadas levando à sua disfunção (ROCHA *et al*., 2021).

No processo infeccioso pode ocorrer a comutação fenotípica que envolve uma variação de células leveduriformes “brancas” para alongadas “opacas”, onde as brancas se modificam pelo fenômeno denominado *switching*, que ocorre quando as

células estão em divisão por brotamento ou na formação de biofilmes (POLKE *et al*., 2015).

O biofilme, é uma comunidade organizada e altamente estruturada de células que estão aderidas a um substrato sólido e envolvidas por uma matriz de polissacarídeo extracelular (SILVA *et al*., 2021), confere às células microbianas uma elevada resistência aos antimicrobianos e defesas no hospedeiro (BETTIO, 2010). Sabe-se que a resistência da *Candida spp.* aos medicamentos de escolha médica depende da capacidade de formar biofilme, conferindo-lhes o atributo de aderência a superfícies, visto que a adesão das células de *Candida* às células hospedeiras, especialmente às células epiteliais, é essencial para a colonização e impede ou reduz a eliminação da *Candida* pelo hospedeiro (TAMURA *et al*., 2007; De BERNARDIS *et al*., 2018). Segundo o estudo de Menezes *et al*. (2013), evidencia-se que a capacidade de aderência nas diversas espécies de *Candida* é diferente. Este fato explica por que algumas espécies colonizam mais frequentemente superfícies mucosas do que outras.

Figura 14 – Esquema com os principais fatores de Virulência do gênero *Candida spp.*



Fonte: adaptado de Mayer, Wilson e Hube, 2013.

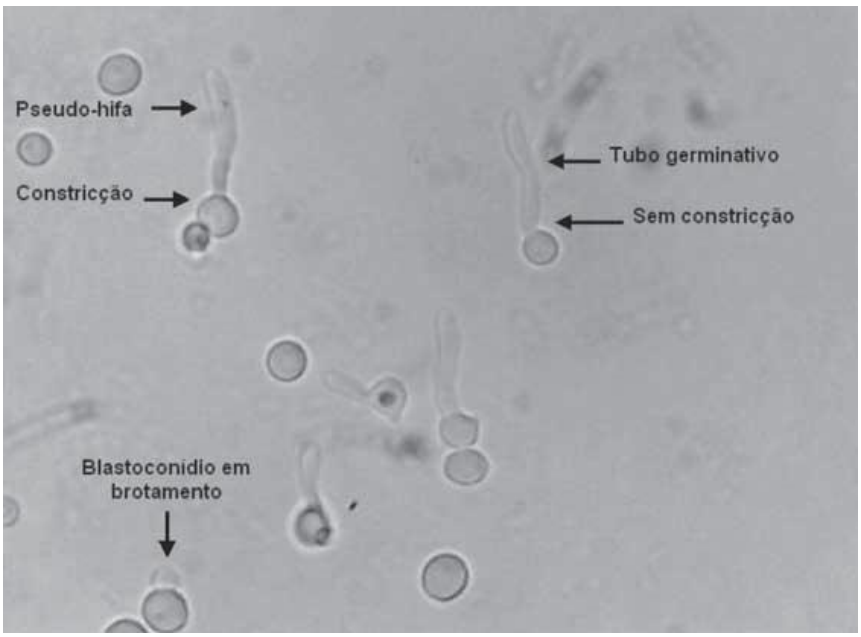
4.4 MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO

Para espécies do gênero *Candida*, os métodos de identificação mais comuns são: pesquisa de tubo germinativo, microcultivo em ágar fubá + *tween* 80 e uso de ágares cromogênicos onde os mais utilizados são CHROMagar™ Candida e CandiSelect4™ (BRASIL, 2013; SPALANZANI, 2020). Ainda possuem os métodos semiautomatizados e automatizados. Após a obtenção de colônias puras de leveduras, sem contaminação bacteriana ou com mais de uma espécie, deve-se realizar o repique em meio de cultura ASD (ágar *Sabouraud-Dextrose*) para sua identificação. O ASD é comumente utilizado nos laboratórios de micologia por ser relativamente barato e permitir o crescimento e isolamento das leveduras (BRASIL, 2013).

4.4.1 Pesquisa do Tubo Germinativo

É um teste rápido que caracteriza presuntivamente a levedura da espécie *Candida albicans*. É baseado na produção do tubo germinativo após incubação de três horas em soro estéril a 37 °C. Retira-se uma pequena porção de uma colônia de levedura e emulsiona-se de forma asséptica em 0,5 ml de soro humano ou animal, após isso, incuba-se a 37ºC por um período de 1,5-2 horas, em banho-maria, ou até 3 horas em estufa bacteriológica (SILVA, 2013). Findo este período, deve-se remover uma gota da suspensão e montar uma preparação do tipo lâmina-lamínula, para observação microscópica. (BRASIL, 2004). No tubo germinativo, se o teste for positivo (figura 7), aparecerá como filamento fino e cilíndrico, originado do blastoconídio da levedura, no qual não se observa nenhuma zona de constrição, quer na base ou ao longo de sua extensão (BRASIL, 2013; SILVA, 2013).

Figura 15 − Prova do tubo germinativo com blastoconídios, tubo germinativo e pseudo-hifas de *Candida albicans.*



Fonte: BRASIL, 2013

4.4.2 Microcultivo em Ágar Fubá

O teste de microcultivo em ágar fubá fundamenta-se na capacidade que as leveduras apresentam de filamentar-se, formando pseudo-hifas ou hifas verdadeiras, sugerindo a espécie da levedura (SILVA, 2013). Nesse método deposita-se 3 ml de ágar fubá fundido, sobre uma lâmina contida sobre um suporte dentro de uma placa de *Petri*, logo após a solidificação do meio ágar fubá, semeia-se a levedura, fazendo duas estrias paralelas e recobre-se essas estrias com lamínula esterilizada. (BRASIL, 2004). Faz-se uma câmara úmida, acrescentando 2 mL de água destilada estéril na placa, ou é embebido um algodão estéril, para evitar dessecação do meio durante o período de incubação da prova. A placa é tampada e após 24 horas, 48 horas e 72 horas examinar a preparação em microscópio óptico. A presença de hifas hialinas, septadas e ramificadas caracteriza o gênero *Candida* e se houver formação de clamidósporos indica *Candida albicans.* (BRASIL, 2013; SPALANZANI, 2020).

4.4.3 Ágar Cromogênico

Os ágares cromogênicos mais utilizados são: CHROMagar™ Candida e CandiSelect4™. Ambos permitem a diferenciação entre as espécies de *Candida*, tais como *C. albicans, C. tropicalis, C. glabrata e C. krusei*, baseada na ação de enzimas em diversos substratos cromogênicos, que por sua vez produzem colorações variadas (ZHAO *et al*., 2016; WOHLMEISTER *et al*., 2017; DEORUKHKAR et al., 2018). É considerado um método simples, apresentando boa especificidade e permitindo avaliação dos resultados após 24 a 48 horas de incubação (NEPPELENBROEK *et al*., 2014). Apesar dos resultados obtidos serem fenotípicos, a identificação é presuntiva, relativamente rápida, e pode favorecer o paciente visto que a terapia inicial pode ser direcionada para a espécie em potencial (SILVA, 2013).

4.4.4 Métodos Semi-Automatizados

Dentre esses métodos, o mais utilizados são os sistemas API Candida e o AUXACOLOR, ambos relatados como sistemas comerciais simples, de rápida e precisa identificação de espécies de *Candida* (CAMPBELL *et al*., 1999). O sistema API Candida consiste na utilização de uma tira de plástico descartável que contém 10 poços para a realização de 12 testes bioquímicos e colorimétricos: 5 testes de assimilação de açúcares e 7 testes enzimáticos. Após 18 a 24 horas de incubação, os resultados são lidos e é obtido um perfil numérico com 4 dígitos que variam de acordo com as reações enzimáticas produzidas, e assim, um *software* disponibilizado pelo fabricante realiza a identificação (CAMPBELL *et al*., 1999). Quanto ao sistema AUXACOLOR, consiste basicamente em uma microplaca de plástico descartável com 16 poços, sendo um o controle negativo. Os poços restantes são utilizados para realização dos testes bioquímicos colorimétricos. São eles: 13 testes de assimilação de açúcares, um teste de resistência a cicloheximida e um teste para detecção da enzima fenol-oxidase. A inoculação é feita com a reidratação dos substratos com a suspensão da amostra e, em seguida, incubados por 24 a 48 horas. Os resultados obtidos são lidos de acordo o perfil de dígitos numéricos obtidos comparados com a lista de referência disponibilizada pelo fabricante (CAMPBELL *et al*., 1999). Podem ser utilizados na rotina de laboratórios

microbiológicos devido à facilidade de realização do procedimento, fácil leitura e o baixo custo por teste (CAMPBELL *et al*., 1999).

4.4.5 Métodos Automatizados

Segundo o estudo realizado por Marucco *et al.* (2018), foram desenvolvidos diversos métodos automatizados para utilização em laboratórios microbiológicos, como o sistema Vitek YBC, Vitek 2 ID-YST e o sistema BD Phoenix Yeast ID, ambos desenvolvidos para acelerar a identificação de leveduras de interesse clínico. A grande vantagem desses sistemas é que além deles utilizarem painéis que realizam testes bioquímicos de fermentação, oxidação, degradação e hidrólise de vários substratos, incluindo substratos cromogênicos e fluorogênicos, além de substratos que contêm apenas uma fonte de carbono, é que os seus resultados estão disponíveis entre 4 a 18 horas. São testes rápidos e eficazes (POSTERARO *et al.,* 2014; MARUCCO *et al*., 2018; SPALANZANI, 2020).

4.4.6 MALDI-TOF-MS

Sua sigla significa *Matrix-assisted laser desorption/ionization time of flight mass spectrometry*. É baseado em feixes de laser que ionizam partículas previamente inseridas em uma matriz polimérica, onde essas partículas atravessam um analisador, atingem um detector e criam um espectro de massa. O tempo de chegada ao detector entre as moléculas ionizadas é diferente, isto é colocado em gráfico gerando diversos padrões de picos para cada espécie, denominado espectro de massa. Esse espectro formado é, então, comparado à espectros de referência, resultando na identificação da espécie. Possui alta sensibilidade, especificidade e rápida identificação. Apesar do alto custo de investimento para se obter o equipamento, estima-se uma economia em torno de 50% anualmente, incluindo manutenção do equipamento e reagentes (PASTERNAK, 2012; ALAM *et al*., 2014; DE ALEGRÍA PUIG *et al*., 2018). Entre os sistemas comerciais MALDI-TOF-MS, os mais conhecidos e utilizados pelos laboratórios clínicos são: MALDISepsityper, MALDI-Biotyper e Vitek-MSTM (SPALANZANI, 2020).

4.5 Tratamento da Candidíase Oral

Segundo Ferreira (2011) o tratamento é quase sempre empírico, sem a clareza se o indivíduo é portador da levedura e se outras espécies estão envolvidas. Além de vários antifúngicos com sítios de ação específicos, para o tratamento de candidíase também pode-se utilizar a terapia fotodinâmica, todavia não é um método convencional, baseia-se na administração tóxica de um fotossensibilizador atóxico seguida de irradiação com luz visível, com a finalidade de degradação e morte microbiana (CANTEIRO, 2021). Dentre os Antifúngicos destacam-se os: azóis, alilaminas, polienos, equinocandinas e os análogos de pirimidina (Da ROCHA, 2021). A figura 8 mostra os mecanismos de ação dos principais antifúngicos.

Os antifúngicos azóis agem inibindo a enzima citocromo P450 14α-lanosterol desmetilase, que participa da biossíntese do ergosterol na conversão do lanesterol em ergosterol (PRASAD, SHAH, & RAWAL, 2016). Devido ao bloqueio na biossintese do ergosterol, ocorre o acúmulo de 14-α-metil-3,6-diol, que é tóxico para a membrana celular, causando um estresse celular e não permitindo a continuidade do ciclo do microrganismo (SHAPIRO, ROBBINS, & COWEN, 2011; HANI *et al*. 2015; Da ROCHA *et al*., 2021). Os azóis atuam também na inibição do dimorfismo e tigmotropismo das leveduras de *Candida spp*., que constituem um dos principais fatores de virulência (RANG *et al*., 2012). Um exemplo de antifúngico azólico é o fluconazol.

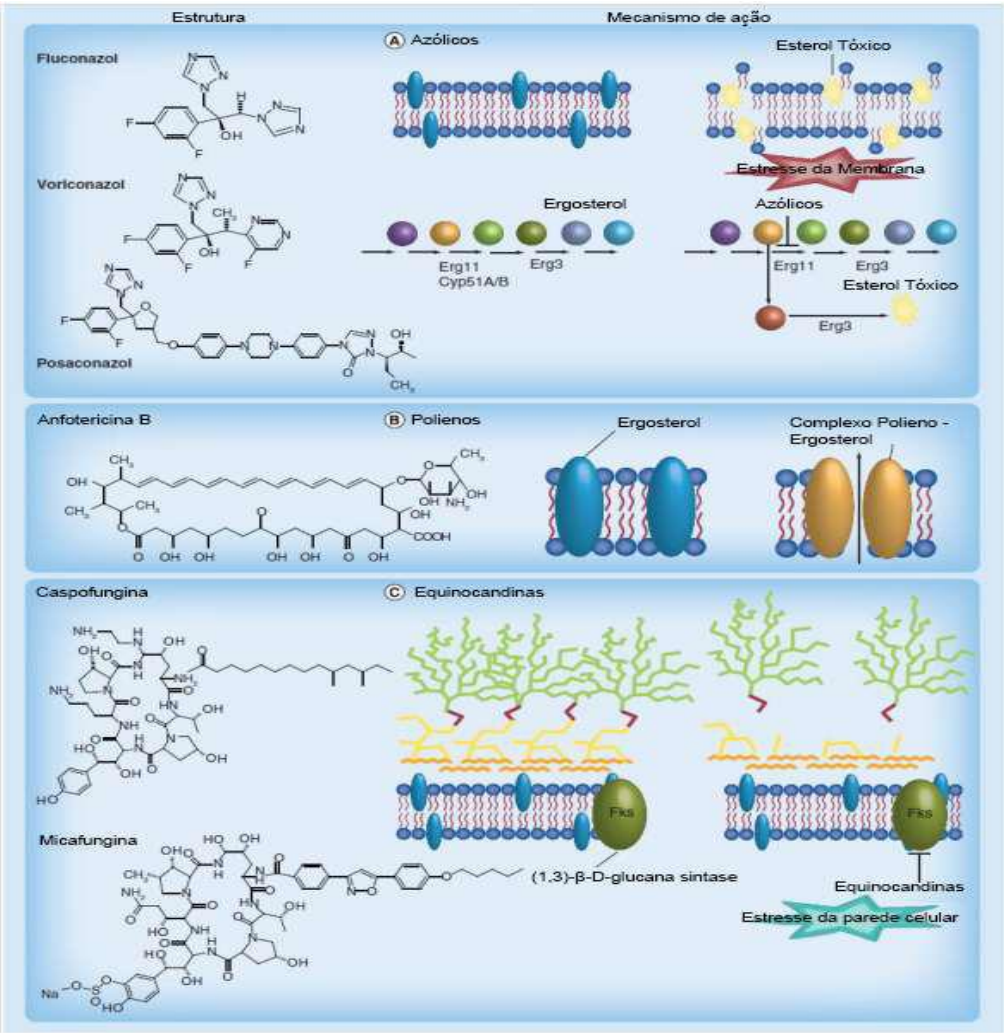
Os antifúngicos polienos tem uma um mecanismo de ação atuando sobre o ergosterol já sintetizado e inserido na membrana, promovendo a formação de poros transmembrana, criando um canal iônico, que faz com que haja perda de íons intracelulares, causando desequilibrio eletroquímico na membrana (PRASAD *et al.*, 2016; KRISTANC, *et al*. 2019). Os principais medicamentos são a nistatina e a anfotericina B.

As equinocandinas inibem a síntese da parede celular, inibindo sua biossíntese, causando lise e falha na sua integridade celular, através de uma inibição não competitiva sobre a enzima (1,3)-β-D-glucano sintase, responsável pela síntese do polímero (1,3)-β-Dglucano, constituinte da parede celular, que se ligam a outro polímero a (1,6)-β-D-glucano, e juntos com a quitina formam uma rede

tridimensional de microfibrilas (PRASAD *et al*.,2016; DA ROCHA *et al*., 2021). São equinocandinas: nicomicina Z, micafungina e caspofungina.

A flucitocina ou 5-fluoricitocina é o fármaco representante dos análogos de pirimidina mais utilizado, devido a sua atividade antifúngica visto que análogos de pirimidina também são utilizados como quimioterápicos, devido ao seu mecanismo de ação que inibe a função de DNA e RNA. A flucitocina age apenas nas espécies que possuem a enzima citosina desaminase, necessitando então de um método diagnóstico onde seja possível identificar a mesma. O lado positivo desse fármaco é não ter ação em células humanas, pois a enzima citosina desaminase não está presente (RANG *et al*., 2012; WANI *et al*., 2017; DA ROCHA *et al*., 2021).

Figura 16 – Mecanismos de ação dos principais antifúngicos.



Fonte: Xie *et al*., 2014. Adaptado: Da Rocha, 2021.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A Candidíase é uma alteração comum na cavidade oral que pode ocorrer em pacientes oncológicos, assim como xerostomia, mucosite, cárie de radiação, quando submetidos a radioterapia e/ou quimioterapia (CARVALHO, 2020). *Candida spp.* são comensais colonizadores principalmente da nossa orofaringe, não apresentam dano ao organismo enquanto esse esteja em condições fisiológicas normais, no entanto em pacientes com câncer em tratamento verifica-se um aumento da

incidência da candidíase oral, e quando comparados com os pacientes não oncológicos, é possível perceber que também aumenta os casos de xerostomia e mucosite significativamente (NICOLATOU-GALITIS, 2006; REOLON *et al*., 2017; SAITO, 2020).

Segundo o estudo de Pereti *et al*. (2021) que analisou 48 pessoas entre 18 e 85 anos. Não foi encontrada diferença estatística e as amostras coletadas apresentaram 93,75% (45 amostras) de positividade dos casos, e uma possível explicação para a ausência de candidíase nos outros 3 pacientes seria a possibilidade de eles não estarem sendo previamente colonizados por *Candida spp.* Todos esses pacientes estavam sendo submetidos a quimioterapia, que após o início do seu tratamento a partir do seu quinto dia, pode causar mielossupressão e neutropenia, facilitando a infecção fúngica tendo em vista o importante papel dos neutrófilos em serem as primeiras células de defesa a migrarem para o local da infecção mediante a sinalização de moléculas específicas como citocinas e quimiocinas (De LIMA DANTAS *et al*., 2020), a pesquisa evidencia que a radioterapia junto a quimioterapia causa maior predisposição para o desenvolvimento da candidíase oral, do que quando aplicada apenas a primeira. As manifestações clínicas variam com o tempo de tratamento, susceptibilidade do paciente e a medicação.

Outro estudo relacionado a pacientes oncológicos submetidos a quimioterapia realizado por Bandeira *et al*. (2017) contou com 40 pacientes, com faixa etária de 34 a 80 anos, onde podemos observar que o câncer de mama foi a etiologia que mais prevaleceu no estudo, o que é um diferencial nesse estudo, visto que nos artigos escolhidos a maior parte foca nos carcinomas de cabeça e pescoço. Esta pesquisa apresenta algumas estatísticas importantes como a grande quantidade de biofilme presente em 50% dos pacientes e a porcentagem de crescimento de fungos e não fungos do gênero *Candida,* de 77% e 23% respectivamente, mostrando que pacientes usuários de próteses orais são um grupo de risco para a candidíase oral pela predisposição á formação de biofilme e que o tratamento hospitalar pode levar a uma septicemia fúngica, devido a terapia medicamentosa prolongada e a saúde bucal precária, possuindo uma tendência a se manifestar de uma maneira mais grave e com maior frequência.

No estudo de Souza *et al*. (2020) que reuniu 113 pacientes no total, dentre os pacientes observou-se que apenas 36% receberam auxílio odontológico antes da radioterapia, de acordo com a orientação dos centros de saúde onde o foi diagnosticado inicialmente, o cirurgião-dentista é necessário, assim como na prevenção antes mesmo do início para a eliminação de possíveis focos infecciosos, para orientação sobre profilaxia e higiene bucal instruindo ao paciente sobre a sua importância (PINTO *et al*., 2006)**.** 46,4% dos pacientes que receberam auxílio odontológico possuíam uma condição de higiene bucal precária que se alongou durante o tratamento oncológico, e praticamente 100% dos pacientes apresentaram candidíase oral após o início do tratamento de radioterapia, e persistiu em alguns pacientes mesmo após 6 meses de acompanhamento, previamente ao tratamento apenas 4% dos pacientes apresentavam candidíase oral e estava relacionada a prótese total ou a estomatite. Com a conclusão da radioterapia foi observado que a presença de candidíase foi remanescente em 54% dos pacientes, após 30 dias diminuiu para 40%, caindo para 25% após 6 meses de tratamento, com o desaparecimento das lesões pseudomembranosas.

A tabela 1 (SOUZA *et al*., 2020) trata da ocorrência das leveduras do gênero *Candida spp.* na boca dos pacientes durante o processo de radioterapia, nos mostrando que a *C. albicans* prevalece das demais observadas que são *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei* e *C. parapsilosis.*

Tabela 3− Espécies do gênero Candida na boca de pacientes oncológicos, em diferentes momentos do tratamento radioterápico.

Espécie	Antes da RT[1] N (%)		30 d. após RT[2] N (%)		6 meses após RT[3] N (%)	
	desdentados	dentados	desdentados	dentados	desdentados	dentados
C. albicans	11 (50,0)	6 (21,4)	22 (100,0)	20 (71,4)	8 (100,0)	7 (35,0)
C. tropicalis	2 (9,1)	1 (3,6)	8 (36,4)	4 (14,3)	2 (25,0)	1 (5,0)
C. krusei	1 (4,5)	2 (7,1)	6 (27,3)	2 (7,1)	1 (12,5)	0 (0,0)
C. glabrata	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (13,6)	2 (7,1)	0 (0,0)	2 (10,0)
C. parapsilosis	0 (0,0)	1 (3,6)	6 (27,3)	1 (3,6)	2 (25,0)	0 (0,0)
Candida sp.	2 (9,1)	0 (0,0)	2 (9,1)	0 (0,0)	1 (12,5)	2 (10,0)
Total	11 (50,0)	8 (28,6)	22 (100,0)	23 (82,1)	8 (100,0)	11 (55,0)
Média± DP[4]	317,8 ± 222	23 ±14,5	639,5 ± 255	288 ± 209	436 ± 207	291 ± 114

[1]N= 50 pacientes;
[2]N= 50 pacientes;
[3]N=28 pacientes;
[4]Média de unidades formadoras de colônias (UFC) ± desvio padrão x 10^2.

Fonte: Souza *et al*. (2020).

Os maiores fatores que contribuem para o aumento da colonização dessa levedura nos artigos estudados são a higiene bucal precária e o uso de próteses totais, reforçando a necessidade de um cirurgião dentista presente na equipe oncológica. A gravidade dos quadros de candidíase junto a mucosite, principalmente em pacientes que utilizam próteses totais, se deve ao fato de dificultar o uso da dentadura, impedindo a eficiência da mastigação devido ao desconforto causado, e essa condição pode causar perda de peso e desnutrição, o que pode levar ao paciente prolongar a terapia ou desistir da mesma. (SOUZA *et al*., 2020)

O uso de nistatina tornou-se parte do protocolo de grande parte dos centros de radioterapia do Brasil para a prevenção de candidíase e mucosite, porém é algo sensível e depende diretamente da adesão do paciente ao tratamento, uma vez que a ocorrência da candidíase, xerostomia e mucosite, estão relacionadas a intensidade da irradiação durante e após radioterapia, e mostrou-se pouco sensível a ação de géis antifúngicos e estimuladores locais de salivação (LAM-UBOL *et al*., 2020). Por

outro lado, dentre esses fatores associados a candidíase pós radioterapia de 6 meses, destaca-se a severidade e ocorrência da xerostomia, devido a provavelmente a disfunções de glândulas salivares, diminuindo a capacidade de retirada dos carboidratos e outros resíduos dentários, remineralização dental e perda da capacidade de tamponamento.

Visto que o uso da nistatina tornou-se padrão em vários centros oncológicos, e isso acarreta diretamente com a resistência das leveduras do gênero *Candida* ao mesmo (TEODORO, 2020), isso demanda que as instituições busquem novos modelos de terapias, em virtude de que em cada novo medicamento é introduzido no mercado, já são diagnosticados novos microrganismos resistentes que são reportados em um curto espaço de tempo (NÚÑEZ; RIBEIRO; GARCEZ, 2019). Estudos apontam que o maior sucesso para o tratamento da candidíase é a associação da terapia fotodinâmica com a convencional (FREITAS, 2015, LESCANO *et al*, 2019).

A terapia fotodinâmica é um tratamento a nível superficial e não possui poder de destruir microrganismos nativos da microbiota bucal (CANTEIRO, 2021). A terapia fotodinâmica é oriunda da administração tópica de um fotossensibilizador seguido de irradiação com luz visível em determinado comprimento de onda (TEODORO, 2020), conforme mostra alguns exemplos na tabela 2 (NUÑEZ *et al*, 2013). Esse tratamento causa aumento da permeabilidade celular, reduzindo os danos apenas as leveduras e outras células fúngicas. É uma excelente estratégia para o tratamento de candidíase oral (FREITAS, 2015), no qual também é ressalvado o baixo custo e a facilidade de emprego (BORGES *et al*., 2021).

Tabela 4 – Exemplos de fotossensibilizadores e seus comprimentos de ondas específicos. O fotossensibilizador mais utilizado e conhecido para o tratamento de candidíase oral é o azul de metileno.

Fotossensibilizador	**Comprimento de onda absorvido**
Azul de metileno	610-660 (vermelho)
Azul de toluidina	590-630 (alaranjado/vermelho)
Rosa bengala	480-600 (azul ao vermelho)
Cristal violeta	420-650 (azul ao vermelho)

Fonte: adaptado de: NÚÑEZ; RIBEIRO; GARCEZ (2013).

É comprovado a melhor eficácia com a politerapia associando a terapia fotodinâmica e um antifúngico, nistatina ou fluconazol, para o tratamento de candidíase como mostra os estudos de Afroozi *et al*. (2019) e Hsieh *et al.* (2018), podendo ser usada clinicamente e sem efeitos adversos, Rimachi Hidalgo (2018) ainda mostra a remissão de lesões orais causadas por *Candida albicans* resistente a fluconazol, quando há aplicação de nistatina junto a terapia fotodinâmica sugerindo a utilização em casos de cepas resistentes.

6. CONCLUSÃO

Conclui-se que é necessário a presença na equipe oncológica de um cirurgião-dentista durante o pré-tratamento até o pós-tratamento com quimioterapia e/ou radioterapia em pacientes com candidíase oral, visto a importância que o profissional tem para a profilaxia e na aplicação de uma possível laserterapia, fornecendo uma melhor condição para que o paciente possa passar por todo o tratamento oncológico com uma probabilidade reduzida de desistência do mesmo, devido aos sintomas da candidíase e de outros distúrbios orais, e de possíveis efeitos colaterais advindos do tratamento convencional, salientando que o tratamento com a politerapia tem uma taxa de sucesso maior e com efeitos colaterais praticamente nulos, tendo uma maior chance de sobrevida e acarretando em uma melhor qualidade de vida durante o processo. É importante enfatizar a falta de trabalhos na área envolvendo a terapia fotodinâmica junto a candidíase oral como método de tratamento para ela, visto que além de possuir efeitos colaterais reduzidos, há artigos que indicam que ela pode evitar cepas resistentes, sendo um importante tema para o aprofundamento de pesquisas na área.

REFERÊNCIAS

AFROOZI, Bahar et al. Comparison of the efficacy of indocyanine green-mediated photodynamic therapy and nystatin therapy in treatment of denture stomatitis. **Photodiagnosis and photodynamic therapy**, v. 27, p. 193-197, 2019.

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

ALAM, Mohammad Zubair et al. Candida identification: a journey from conventional to molecular methods in medical mycology. **World Journal of Microbiology and Biotechnology**, v. 30, n. 5, p. 1437-1451, 2014.

ÁLVARES, Cassiana Aparecida; SVIDZINSKI, Terezinha Inez Estivalet; CONSOLARO, Márcia Edilaine Lopes. Candidíase vulvovaginal: fatores predisponentes do hospedeiro e virulência das leveduras. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 43, p. 319-327, 2007.

BANDEIRA, Yeska Reichow Santos Vieira; SABADIN, Clarice Elvira Saggin. Presença de candidíase e fungos do gênero Candida em pacientes submetidos à quimioterapia. **Journal of Oral Investigations**, v. 5, n. 2, p. 33-39, 2017. Disponível em: https://seer.imed.edu.br/index.php/JOI/article/view/1395. Acesso em: 10 mai. 2022. doi:https://doi.org/10.18256/2238-510X/j.oralinvestigations.v5n2p33-39.

BARBIERI, Tainara, COSTA; Kiany Claudia da and GUERRA; Letícia de Freitas Cuba. Current alternatives in the prevention and treatment of xerostomia in cancer therapy. **RGO - Revista Gaúcha de Odontologia**. v. 68, 2020. DOI: https://doi.org/10.1590/1981-86372020000163546.

BETTIO, Gabriella de Souza. **Estudo da aderência e formação de biofilme de Candida spp. em cateter urinário confeccionado em látex siliconizado e silicone total**. 2010. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

BORGES, Clara Araújo et al. Diagnóstico e formas de tratamento da candidíase oral: uma revisão de literatura. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 15, p. e359101523123-e359101523123, 2021. DOI: 10.33448/rsd-v10i15.23123.

BRASIL, AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Detecção e Identificação dos Fungos de Importância Médica. Módulo VII. 2004.

BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Microbiologia Clínica para o Controle de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde. 2013.

CANTEIRO, Giovana Dias et al. O uso da terapia fotodinâmica na candidíase oral: Uma revisão de literatura. **E-Acadêmica**, v. 2, n. 3, p. e322377-e322377, 2021. DOI:

10.52076/eacad-v2i3.77. Disponível em: https://eacademica.org/eacademica/article/view/77. Acesso em: 6 mai. 2022.

CAMPBELL, Colin K. et al. Comparison of the API Candida system with the AUXACOLOR system for identification of common yeast pathogens. **Journal of clinical microbiology**, v. 37, n. 3, p. 821-823, 1999.

CARVALHO, Gabriela Silva; HAKOZAKI, Isabela Peres; FRAVRETTO, Carla Oliveira. Principais alterações bucais em pacientes oncológicos pediátricos. **Revista Saúde Multidisciplinar**, v. 6, n. 2, 2019. Disponível em: http://revistas.famp.edu.br/revistasaudemultidisciplinar/article/view/93. Acesso em 31 de mai. 2022.

DA ROCHA, Wilma Raianny Vieira et al. Gênero Candida-Fatores de virulência, Epidemiologia, Candidíase e Mecanismos de resistência. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 4, p. e43910414283-e43910414283, 2021.

DE ALEGRÍA PUIG, Carlos Ruiz et al. Evaluation of the Vitek-MS™ system in the identification of Candida isolates from bloodstream infections. **Revista Iberoamericana de Micología**, v. 35, n. 3, p. 130-133, 2018.

DE BERNARDIS, Flavia et al. Candida vaginitis: virulence, host response and vaccine prospects. **Medical mycology**, v. 56, n. suppl_1, p. S26-S31, 2018.

DE LIMA DANTAS, Juliana Borges et al. CANDIDÍASE ORAL EM PACIENTES SUBMETIDOS À TERAPIA ANTINEOPLÁSICA: UMA REVISÃO DE LITERATURA ORAL CANDIDIASIS IN PATIENTS UNDERGOING ANTINEOPLASTIC THERAPY: LITERATURE REVIEW. **Revista da Faculdade de Odontologia da UFBA**, v. 50, n. 2, 2020. DOI: 10.9771/revfo.v50i2.38251. Disponível em: <https://periodicos.ufba.br/index.php/revfo/article/view/38251>. Acesso em: 30 mai. 2022

DE MENEZES, Viviane Menezes et al. Classificação da capacidade de adesão de isolados clínicos de Candida spp em padrões de arranjos celulares distintos. **Revista de Patologia Tropical/Journal of Tropical Pathology**, v. 42, n. 3, 2013.

DE OLIVEIRA MIMA, Ewerton Garcia et al. Susceptibility of Candida albicans to photodynamic therapy in a murine model of oral candidosis. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology**, v. 109, n. 3, p. 392-401, 2010. doi:10.1016/j.tripleo.2009.10.006

DEORUKHKAR, Sachin Chandrakant; ROUSHANI, Shahriar. Identification of Candida species: conventional methods in the era of molecular diagnosis. **Ann Microbiol Immunol**, v. 1, n. 1, p. 1002, 2018.

FERREIRA, Elisângela Noborikawa. **Estudo comparativo de dois meios cromogênicos para identificação de espécies do gênero Candida, isoladas da mucosa oral de pacientes portadores de próteses totais completas ou uni maxilares superiores, com ou sem suspeita de candidíase oral**. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo. 2011

FISHER, Fran, COOK. Norma B, **Micologia: Fundamentos e Diagnósticos**. Rio de Janeiro, Revinter Ltda, 2001

FLORENTINO, Ana Carolina Andrade et al. **Ocorrência de candidíase bucal em pacientes com câncer na região de cabeça e pescoço.** 2016.

FREITAS, Lírian Silva de Figueiredo. **Efeito antimicrobiano de múltiplas sessões de tereapia fotodinâmica sobre biofilmes de Candida spp. formados in vitro.** Fevereiro 2015. Disponível em: <https://repositorio.unesp.br/handle/11449/127698>. Acesso em: 23 de abril 2022.

KRISTANC, Luka et al. The pore-forming action of polyenes: From model membranes to living organisms. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes**, v. 1861, n. 2, p. 418-430, 2019.

KOBA, Chiharu et al. Determination of Candida species nestled in denture fissures. **Biomedical Reports**, v. 1, n. 4, p. 529-533, 2013.

HANI, Umme et al. Candidiasis: a fungal infection-current challenges and progress in prevention and treatment. **Infectious Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Infectious Disorders)**, v. 15, n. 1, p. 42-52, 2015.

HSIEH, Yi-Hsuan et al. An in vitro study on the effect of combined treatment with photodynamic and chemical therapies on Candida albicans. **International journal of molecular sciences**, v. 19, n. 2, p. 337, 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29364155>. Acesso em: 15 mar. 2022

LAM-UBOL, Aroonwan et al. Efficacy of gel-based artificial saliva on Candida colonization and saliva properties in xerostomic post-radiotherapy head and neck cancer patients: a randomized controlled trial. **Clinical Oral Investigations**, v. 25, n. 4, p. 1815-1827, 2021.

LEITE, Franciéle Marabotti Costa, et al. Diagnósticos de Enfermagem relacionados aos Efeitos edversos da radioterapia. **Revista Mineira de Enfermagem**. v. 17, n.4, p. 940-5, 2013.

LEMOS, Maria Madalena Canuto; MIRANDA, João Luiz de; SOUZA, Mireile São Geraldo dos Santos. Estudo clínico, microbiológico e histopatológico da estomatite por dentadura. **Rev. bras. patol. oral**, p. 3-10, 2003.

LESCANO, Francielly Anjolin et al. Utilização da terapia fotodinâmica em candidíase oral. **Perspectivas Experimentais e Clínicas, Inovações Biomédicas e Educação em Saúde (PECIBES)**, v. 5, n. 2, p. 67-67, 2019.

MARUCCO, Andrea P. et al. Comparison of the identification results of Candida species obtained by BD PhoenixT and Maldi-TOF (Bruker Microflex LT Biotyper 3.1). **Revista argentina de microbiología**, v. 50, n. 4, p. 337-340, 2018.

MAYER, François L.; WILSON, Duncan; HUBE, Bernhard. Candida albicans pathogenicity mechanisms. **Virulence**, v. 4, n. 2, p. 119-128, 2013.

MONTEIRO, Ana Rita Pinto. **Atividade antimicrobiana de óleos essenciais**. 2015. Tese de Doutorado. [sn].

NASUTION, Abdillah Imron. Virulence factor and pathogenicity of Candida albicans in oral candidiasis. **World J Dent**, v. 4, n. 4, p. 267-271, 2013.

NEPPELENBROEK, K. H. et al. Identification of Candida species in the clinical laboratory: a review of conventional, commercial, and molecular techniques. **Oral diseases**, v. 20, n. 4, p. 329-344, 2014.

NEVILLE, B. W. et al. **Patologia Oral e Maxilofacial**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004.789 p

NICOLATOU-GALITIS, Ourania et al. Effect of fluconazole antifungal prophylaxis on oral mucositis in head and neck cancer patients receiving radiotherapy. **Supportive care in cancer**, v. 14, n. 1, p. 44-51, 2006.

NÚÑEZ, S. C; RIBEIRO, M. S.; GARCEZ, A. S. **PDT - Terapia fotodinâmica antimicrobiana na odontologia**. 1 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013. 312 p.

NÚÑEZ, S. C; RIBEIRO, M. S.; GARCEZ, A. S. PDT - **Terapia fotodinâmica antimicrobiana na odontologia**. 2 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2019. 253 p.

OLIVEIRA, Vanessa Divina Pires de; AIRES, Danielle Muniz Pessoa. Complicações bucais da radioterapia no tratamento do câncer de cabeça e pescoço. **REFACER**. v 7, n. 1, 2018.

OTERO REY, E. et al. Candidiasis oral en el paciente mayor. **Avances en odontoestomatología**, v. 31, n. 3, p. 135-148, 2015.

PASTERNAK, Jacyr. Novas metodologias de identificação de micro-organismos: MALDI-TOF. **Einstein (São Paulo)**, v. 10, p. 118-119, 2012.

PENNINI, Silmara Navarro; REBELLO, Paula Frassinetti Bessa; RAMOS-E-SILVA, Marcia. Queilites. **J. bras. med**, p. 104, 106, 108, passim-104, 106, 108, passim, 2000.

PEREIRA, Karina e Silva et al., CANDIDÍASE MULTIFOCAL CRÔNICA: UM RELATO DE CASO CLÍNICO. **Revisa Científica do ITPAC**, v. 13, n. 2, p. 60-64, 2020.

PEREIRA, Lucas de Castro. **Candidíase oral: apresentações clínicas diversas e casos clínicos.** 2017. 38 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia) - Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2017.

PERETI, Juliana Maria; Maza, Lariza. Ocorrência de candidíase oral em pacientes submetidos a tratamentos antineoplásicos. **Journal of the Health Sciences Institute - Revista do Instituto de Ciências da Saúde,** v.39 n.3 p.195-8, 2021.

PINTO, Leão Pereira et al. Prevention of oral lesions in children with acute lymphoblastic leukemia. **International journal of pediatric otorhinolaryngology**, v. 70, n. 11, p. 1847-1851, 2006.

POLKE, Melanie; HUBE, Bernhard; JACOBSEN, Ilse D. Candida survival strategies. **Advances in Applied Microbiology**, v. 91, p. 139-235, 2015.

POSTERARO, Brunella; SANGUINETTI, Maurizio. The future of fungal susceptibility testing. **Future Microbiology**, v. 9, n. 8, p. 947-967, 2014.

PRASAD, Rajendra; SHAH, Abdul Haseeb; RAWAL, Manpreet Kaur. Antifungals: mechanism of action and drug resistance. **Yeast Membrane Transport**, p. 327-349, 2016.

Rang, H. P.; Dale, M. M.; Ritter, J. M.;Flower R. J.; Henderson, G. **Farmacologia**. Elsevier. Brasil. 7ª edição. 2012.

REOLON, Luiza Zanette et al. Impacto da laserterapia na qualidade de vida de pacientes oncológicos portadores de mucosite oral. **Revista de Odontologia da UNESP**, v. 46, p. 19-27, 2017.

RIMACHI HIDALGO, Karem Janeth. **Eficácia da terapia fotodinâmica antimicrobiana associada a nistatina no tratamento de candidose oral em camundongos infectados com Candida albicans resistente a fluconazol.** 2018. Disponível em: <https://repositorio.unesp.br/handle/11449/180213>. Acesso em: 28 mar. 2022

SARTORETO, Taidje Karoline Silvestrini; SIMONATO, Luciana Estevam. COMPLICAÇÕES BUCAIS DO TRATAMENTO RADIOTERÁPICO DO CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v. 8, n. 5, p. 1963-1977, 2022. DOI: 10.51891/rease.v8i5.5609. Disponível em: https://www.periodicorease.pro.br/rease/article/view/5609. Acesso em: 01 jun. 2022.

SAITO, Hirotake et al. “The association between oral candidiasis and severity of chemoradiotherapy-induced dysphagia in head and neck cancer patients: A retrospective cohort study.” **Clinical and translational radiation oncology** vol. 20 13-18. 31 Oct. 2019, doi:10.1016/j.ctro.2019.10.006

SHAPIRO, Rebecca S.; ROBBINS, Nicole; COWEN, Leah E. Regulatory circuitry governing fungal development, drug resistance, and disease. **Microbiology and molecular biology reviews**, v. 75, n. 2, p. 213-267, 2011.

SIDRIM, J. J. C.; ROCHA, M. F. G. **Micologia médica à luz de autores contemporâneos.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. p. 21, 266.

SILVA, GIOVANNA; DA, MARCELA. **CANDIDÍASE ORAL: SINTOMAS, DIAGNÓSTICOS E TRATAMENTOS**. 2013.

SILVA, Kassia Gabriela Vieira et al. Morfologia, epidemiologia e virulência de espécies do gênero Candida. **Tópicos nas ciências da saúde.** v. 7, p. 42-58. 2021.

SILVA, Sónia et al. Candida glabrata, Candida parapsilosis and Candida tropicalis: biology, epidemiology, pathogenicity and antifungal resistance. **FEMS microbiology reviews**, v. 36, n. 2, p. 288-305, 2012.

SILVA, Fábio Mambelli et al. PREVALÊNCIA DE COLONIZAÇÃO DE Candida spp. EM ISOLADOS DA MUCOSA ORAL DE PACIENTES ONCOLÓGICOS SUBMETIDOS A TRATAMENTO. **Revista da UI_IPSantarém-Unidade de Investigação do Instituto Politécnico de Santarém**, p. 17-17, 2016. DOI https://doi.org/10.25746/ruiips.v4.i4.14458. Disponível em: https://revistas.rcaap.pt/uiips/article/view/14458. Acesso em: 3 mar. 2022.

SOUZA, Fátima Regina Nunes de et al. "Ocorrência de candidose e do gênero Candida na boca de pacientes oncológicos irradiados." **Revista Visão Universitária**, v. 1, n. 1, 2020.

SPALANZANI, Regiane Nogueira. **Principais métodos de diagnóstico laboratorial e de avaliação da susceptibilidade antifúngica de Candida sp.** 2020

SUDBERY, Peter E. Growth of Candida albicans hyphae. **Nature Reviews Microbiology**, v. 9, n. 10, p. 737-748, 2011.

TAMURA, Nathalie Kira et al. Virulence factors for Candida spp recovered from intravascular catheters and hospital workers' hands. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 40, n. 1, 2007.

TEODORO, P.; FERNANDES, H. V. O uso da terapia fotodinâmica como método alternativo de tratamento da candidíase oral. **Revista Arquivos Científicos (IMMES)**, v. 3, n. 1, p. 14-23, 18 jun. 2020.

THOMPSON, Delma S.; CARLISLE, Patricia L.; KADOSH, David. Coevolution of morphology and virulence in Candida species. **Eukaryotic cell**, v. 10, n. 9, p. 1173-1182, 2011.

XIE, Jinglin Lucy et al. Elucidating drug resistance in human fungal pathogens. **Future microbiology**, v. 9, n. 4, p. 523-542, 2014.

WANI, Mohmmad Younus et al. Flucytosine analogues obtained through Biginelli reaction as efficient combinative antifungal agents. **Microbial pathogenesis**, v. 105, p. 57-62, 2017.

WOHLMEISTER, Denise et al. Differentiation of Candida albicans, Candida glabrata, and Candida krusei by FT-IR and chemometrics by CHROMagar™ Candida. **Journal of microbiological methods**, v. 141, p. 121-125, 2017.

ZHAO, Liang et al. Prospective evaluation of the chromogenic medium CandiSelect 4 for differentiation and presumptive identification of non-Candida albicans Candida species. **Fungal biology**, v. 120, n. 2, p. 173-178, 2016.

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Arruda, César Miguel dos Santos.
CANDIDÍASE ORAL EM PACIENTES ONCOLÓGICOS: IMPORTÂNCIA CLÍNICA PARA O SUCESSO DO TRATAMENTO - REVISÃO DE LITERATURA / César Miguel dos Santos Arruda. - Recife, 2022.
42 : il., tab.

Orientador(a): Bruno Severo Gomes
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Biociências, Biomedicina, 2022.

1. Candida spp.. 2. Câncer. 3. Terapia fotodinâmica. I. Gomes, Bruno Severo. (Orientação). II. Título.

610 CDD (22.ed.)