

CANDIDÍASE ORAL EM PACIENTES SUBMETIDOS À TERAPIA ANTINEOPLÁSICA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

ORAL CANDIDIASIS IN PATIENTS UNDERGOING ANTINEOPLASTIC THERAPY: LITERATURE REVIEW

Juliana Borges de Lima Dantas**
Erielma Lomba Dias Julião****
Juliana Santos de Jesus Azevedo*****
Júlia Vianna Neri Andrade Reis*****

Unitermos:

Candida albicans.
Radioterapia.
Quimioterapia

RESUMO

Introdução: A candidíase representa uma doença fúngica oportunista causada pela proliferação de espécies de *Candida*, principalmente a *C. albicans*. Estes microrganismos são habitantes comensais da cavidade oral, contudo em condições adversas que provocam um desequilíbrio local, a exemplo da imunossupressão e hipossalivação, ocorre o crescimento excessivo da espécie, com consequente manifestação clínica. Neste contexto, pacientes oncológicos submetidos à radioterapia e quimioterapia, merecem um papel de destaque, visto às alterações na cavidade oral decorrentes do tratamento antineoplásico e que favorecem o surgimento da candidíase oral. **Objetivo:** Discorrer sobre os efeitos da candidíase oral em pacientes submetidos à terapia antineoplásica, bem como revisar na literatura atual as taxas de prevalência e principais modalidades terapêuticas empregadas nesses pacientes. **Método:** Foi realizada uma pesquisa bibliográfica de artigos nas bases de dados Pubmed e LILACS, utilizando-se o cruzamento de descritores compatíveis com o tema proposto em questão. **Resultado:** De acordo com a literatura, já está bem estabelecida uma forte associação entre as infecções fúngicas orais em pacientes submetidos à terapia antineoplásica, e a utilização de antifúngicos tópicos e sistêmicos têm demonstrado resultados satisfatórios. Contudo, não existe terapia considerada padrão-ouro para o manejo desta afecção. **Conclusão:** Pode-se observar que apesar das altas taxas de prevalência e diversidade terapêutica que podem ser empregadas nesta afecção, mais estudos precisam ser realizados na tentativa de estabelecer protocolos

* Cirurgiã-dentista, Mestre em Estomatologia pela Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Brasil. Professora da Faculdade Adventista da Bahia. Orcid iD: 0000-0002-9798-9016

** Estudante de Odontologia da Faculdade Adventista da Bahia. Orcid iD: 0000-0003-1715-1887

*** Estudante de Odontologia da Faculdade Adventista da Bahia. Orcid iD: 0000-0003-1322-6001

**** Cirurgiã-dentista, Mestre em Estomatologia pela Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública e Professora da Faculdade Adventista da Bahia, Brasil. Orcid iD: 0000-0003-1805-0949.

profiláticos e terapêuticos na população oncológica, e assim ocorra uma implementação futura de programas apropriados para o manejo desta enfermidade.

Uniterms:

Candida albicans.
Radiotherapy.
Chemotherapy

ABSTRACT

Introduction: Candidiasis is an opportunistic fungal disease caused by *Candida* species proliferation, mainly *C. albicans*. These microorganisms are commensal inhabitants of the oral cavity; however, in adverse conditions that induce a local imbalance, such as immunosuppression and hyposalivation, the excessive growth of the species occurs, and causes its clinical manifestation. In this context, cancer patients submitted to radiotherapy and chemotherapy deserve a prominent role, given the alterations in the oral cavity resulting from the antineoplastic treatment and that favor the oral candidiasis appearance. **Objective:** The objective of the present literature review is to discuss the effects of oral candidiasis in patients submitted to antineoplastic therapy, as well as to review in current literature the prevalence rates and main therapeutic modalities employed in these patients. **Method:** A bibliographic search of articles in the Pubmed and LILACS databases was carried out, using the crossword of descriptors compatible with the proposed theme. **Results:** According to the literature, a strong association between oral fungal infections in patients submitted to antineoplastic therapy, and the use of topical and systemic antifungal agents, have already been well established. However, there is no gold standard therapy for this condition management. **Conclusion:** It can be observed that in spite of the high prevalence rates and therapeutic diversity that can be used in this condition, more studies must be carried out in an attempt to establish prophylactic and therapeutic protocols in the oncological population, and thus a future implementation of appropriate programs for this disease's management.

INTRODUÇÃO

A cavidade oral constitui o habitat de uma microbiota diversificada, com a presença de centenas de espécies identificadas. Normalmente é representada por microrganismos inofensivos, entretanto, em condições alteradas pode ocorrer um desequilíbrio, o que possibilita o surgimento de infecções oportunistas. Essas infecções tornam-se mais severas e de difícil controle nos pacientes imunocomprometidos, uma vez que a microbiota apresenta características patogênicas mais agressivas, com risco de disseminação através da corrente sanguínea¹.

Uma complexa interação de fatores contribui para o surgimento de infecções oportunistas, a exemplo da perda da integridade da mucosa oral, como pode ser observado em casos de mucosite oral radio/quimioinduzida, doenças orais pré-existentes, comprometimento do sistema imunológico, hipossalivação e proliferação descontrolada da microbiota anfibionte oral e/ou oportunista².

A terapia oncológica, que abrange principalmente a quimioterapia e a radioterapia, promove o dano celular não seletivo, ou seja, age tanto em células neoplásicas como em cé-

lulas normais, e como consequência, há o surgimento de efeitos deletérios³. Dentre eles, a mucosite oral e a hipossalivação se destacam, devido à alta frequência, além de favorecer o desenvolvimento de infecções fúngicas, que por sua vez, pode levar a quadros de bacteremia ou sepse⁴. Adicionalmente, esses fatores são capazes de promover infecções severas que, podem alterar ou interromper os protocolos de tratamento antineoplásico, com comprometimento direto da qualidade de vida, dificuldade na ingestão alimentar ou até mesmo um aumento do risco à vida desses pacientes⁵.

A candidíase é uma doença fúngica oportunista causada pela proliferação de espécies de *Candida*, principalmente a *C. albicans*, que são habitantes comensais da cavidade oral⁶. Esta por sua vez representa a infecção oportunista mais comum em pacientes oncológicos⁷. Clinicamente, pode se apresentar de diferentes formas: pseudomembranosa, que se caracteriza pela presença de placas esbranquiçadas, que após a remoção por raspagem, exibe uma superfície eritematosa; crônica hiperplásica, que exibe o aspecto de placa hiperkeratótica não destacável à raspagem; eritematosa, caracterizada pela presença de eritema local ou difuso e, a queilite angular, constituída por fissuras, úlceras e/ou áreas eritematosas em região de comissura labial⁸. As formas mais comuns de candidíase oral em pacientes submetidos à terapia antineoplásica são a pseudomembranosa e a eritematosa⁹, e o diagnóstico de qualquer forma de candidíase oral pode ser realizado através dos achados clínicos¹⁰. Se necessário, a citologia esfoliativa pode ser utilizada como método de confirmação diagnóstica. Após avaliação microscópica, a presença de microrganismos fúngicos confirma o diagnóstico¹¹.

O tratamento da candidíase oral em pacientes oncológicos deve ser realizado preferencialmente nos estágios iniciais, uma vez

que implicará de forma direta no prognóstico desses pacientes¹². Esse tratamento pode ser realizado através de medicações tópicas ou sistêmicas. A definição da modalidade terapêutica a ser empregada será determinada pela severidade da infecção⁹.

Avanços significativos das terapias antineoplásicas, com surgimento de quimioterápicos menos citotóxicos e aparelhos de radioterapia que minimizem o efeito deletério da radiação nas estruturas adjacentes ao tumor têm como um dos objetivos a redução de infecções fúngicas. Adicionalmente, o desenvolvimento de novos antifúngicos e de estratégias profiláticas terapêuticas tem auxiliado no processo de combate a esta infecção nos pacientes oncológicos¹². Apesar da existência de inúmeros estudos que abordem essa temática, acredita-se que as taxas de prevalência podem estar subestimadas, assim como a determinação de modalidades terapêuticas eficazes nesse processo. Desta maneira, o objetivo desta revisão narrativa de literatura foi discorrer sobre os efeitos das infecções fúngicas orais em pacientes submetidos à terapia antineoplásica, assim como revisar na literatura atual as taxas de prevalência e as principais modalidades terapêuticas empregadas nesses pacientes.

MÉTODO

A estratégia para metodologia definida para o presente estudo foi uma pesquisa bibliográfica para elaboração de uma revisão narrativa de literatura através de uma abordagem qualitativa com base na pesquisa de artigos realizada na base de dados Pubmed e LILACS, utilizando-se o cruzamento dos seguintes descritores Decs/Mesh em inglês e português "oral candidiasis" e "candidíase oral", "candidiasis treatment" e "tratamento candidíase", "pseudomembranous oral candidiasis" e "candidíase oral pseudomembranosa", "cancer patients" e "pacientes com câncer".

A seleção dos artigos foi realizada durante o período de maio a junho de 2018, com base nos títulos que abordaram a candidíase oral em pacientes imunossuprimidos e/ou oncológicos, bem como os aspectos gerais do tratamento, sua aplicabilidade clínica, resultados clínicos e os efeitos deletérios decorrentes desta afecção.

Primeiramente, foram coletados os resumos que estavam disponíveis nas bases de dados. Foram encontrados 3.995 artigos na Pubmed e 276 no LILACS. Após a leitura dos artigos selecionados, foram escolhidos aqueles que evidenciassem as modalidades terapêuticas da candidíase oral e fornecessem uma atualização sobre a sua prevalência, de acordo com os seguintes critérios de inclusão: artigos relevantes à temática e que tivessem sido publicados entre os anos de 1982 a 2018, e que estivessem escritos na língua inglesa e portuguesa. A seleção se iniciou no ano de 1982, visto a existência de um único artigo relevante à temática publicado neste ano. Artigos que não apresentavam resumos na base de dados foram excluídos da pesquisa, assim como os relatos de caso clínico, teses e dissertações. Um total de 4.236 artigos foram excluídos e 35 artigos foram selecionados para a presente revisão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

ASPECTOS GERAIS E DADOS EPIDEMIOLÓGICOS

De acordo com Lalla et al. (2010), já está bem estabelecida a associação de infecções fúngicas orais em pacientes oncológicos. Em pacientes submetidos à radioterapia em região de cabeça e pescoço, o risco de desenvolver esta afecção torna-se elevado, pois esta terapia é capaz de agir diretamente sobre as glândulas salivares, o que acarreta em hipofunção salivar e consequente aumento

do risco em desenvolver infecções fúngicas¹². No regime quimioterápico, ocorre a diminuição da defesa do hospedeiro em função da imunossupressão, com aumento do risco de infecções orais, dentre elas, a candidíase. De forma adicional, a mucosite oral, que representa uma condição inflamatória comum em pacientes oncológicos, geralmente associada com a redução da capacidade de manter uma higiene oral adequada, pode aumentar a ocorrência de candidíase ou até mesmo agravar quadros pré-existentes^{7,12}.

É conhecido o papel dos neutrófilos na defesa contra os fungos, entretanto, a terapia quimioterápica pode causar mielossupressão e neutropenia profunda a partir do quinto dia pós-quimioterapia, com aumento significativo do risco em adquirir infecções fúngicas, dentre elas a candidíase. Desta maneira, a incidência e severidade das infecções oportunistas em pacientes sob terapia antineoplásica são inversamente proporcionais à contagem de neutrófilos no sangue, ou seja, a presença de infecção sinaliza uma alteração no estado imunológico do paciente¹³. Vale ressaltar que a neutropenia severa é um indicador de risco à vida do paciente. De acordo com Greenberg et al.¹⁴, 60% dos casos de morte em pacientes com câncer resultam da sepse fúngica pré-existente.

Os sintomas relacionados com a candidíase oral são incomuns, no entanto, alguns pacientes podem relatar a sensação de queimação, dor moderada ou até mesmo severa quando as lesões são associadas à presença de mucosite. Além disso, em pacientes com esta enfermidade pode ser constatada a odinofagia, disgeusia, anorexia e desnutrição^{12,15,16}. Embora essas lesões, geralmente, sejam assintomáticas, cuidados imediatos devem ser realizados com o intuito de evitar maiores complicações, a exemplo de infecções generalizadas, que podem levar à morte⁷. A candidíase disseminada ocupa a quarta maior causa de interna-

ção nos Estados Unidos, com aumento significativo nas últimas duas décadas¹⁷.

Em revisão sistemática realizada por Lalla et al. (2010), a prevalência de infecção fúngica por candidíase oral foi de 7,5% no pré-tratamento, 39,1% durante o tratamento e 32,6% após o término da terapia antineoplásica. Com relação ao protocolo terapêutico utilizado, a prevalência de candidíase oral foi semelhante na radioterapia em região de cabeça e pescoço (37,4%) e na quimioterapia (38%)¹². Já no estudo realizado por Ramla et al. (2015), apesar da terapia quimioterápica ter apresentado taxa de prevalência próxima à radioterapia, com 49,15% e 40%, respectivamente, os resultados mostraram uma diferença percentual maior entre as duas modalidades terapêuticas, mas que não foi estatisticamente significativa¹⁸. O motivo para essas altas taxas de candidíase em pacientes oncológicos pode ser justificado pela presença da condição maligna, quimioterapia citotóxica e radiação ionizante na região de cabeça e pescoço. Essa tríade age no comprometimento da imunidade do hospedeiro, que desempenha um papel importante no controle de infecções fúngicas. Ambas as terapias oncológicas são capazes de provocar danos na mucosa bucal, a exemplo da mucosite e hipossalivação, com conseqüente aumento da colonização, proliferação e infecção local¹⁹.

Em estudo com pacientes submetidos à terapia antineoplásica realizado por Rocha et al. (2017), pode-se observar uma incidência de 44,4% de candidíase oral nesses pacientes durante o tratamento oncológico. Dentre as formas mais comuns, 87,5% dos pacientes foram acometidos por candidíase pseudomembranosa e 12,5% apresentaram candidíase eritematosa²⁰. Este resultado corrobora com o estudo realizado por Nicolatou-Galitis et al. (2006), que encontraram as formas pseudomembranosa e eritematosa como sendo as mais comuns em pacientes submetidos à terapia antineoplásica⁹.

Em pacientes oncológicos, a espécie mais encontrada nas infecções fúngicas é a *Candida albicans*. Em segundo plano, as espécies com maior taxa de prevalência são a *Candida tropicalis*, *Candida glabrata* e *Candida krusei*, respectivamente^{21,22}. Na queilite angular, além da *C. albicans*, espécies bacterianas estafilocócicas são encontradas de forma concomitante. Esses achados sugerem uma abordagem mais complexa desta condição, por haver uma etiologia microbiana mais complexa, com o envolvimento de espécies bacterianas associadas à *Candida*²³. A determinação das espécies envolvidas na infecção fúngica é importante, pois facilita a determinação do antifúngico adequado, uma vez que as espécies de *Candida tropicalis* apresentam potencial elevado de disseminação sistêmica, enquanto que as espécies de *Candida albicans* apresentam essa capacidade diminuída¹².

TERAPIAS ANTIFÚNGICAS DE USO TÓPICO

Em geral, é preferível a utilização de antifúngicos locais em relação aos sistêmicos, pois apresentam menor risco de efeitos colaterais e interações medicamentosas¹². De acordo com a Sociedade de Doenças Infeciosas da América (IDSA), o uso de pastilhas de clotrimazol e suspensão/pastilhas de nistatina são os medicamentos de primeira escolha para o tratamento da candidíase orofaríngea leve²⁴. A nistatina é um antifúngico poliênico que apresenta pouca absorção no trato gastrointestinal e sua eficácia está relacionada com o contato direto com os fungos. Desta maneira, sua administração na cavidade oral deve ser realizada múltiplas vezes durante o dia¹¹. Recomenda-se o uso da nistatina em suspensão oral na concentração de 100.000 U.I./mL, com dose que pode variar de 4 a 6 mL. Indica-se a pastilha de nistatina na concentração de 200.000 U.I./mL, de 1 a 2 vezes por dia. Ambas as concentrações podem ser utilizadas no período de 7 a 14 dias²⁴.

Entretanto, essas terapias de uso tópico apresentam resultados conflitantes. Em estudo realizado por Epstein et al. (1992), foi testado os efeitos de quatro diferentes soluções bucais contendo nistatina, clorexidina, nistatina associada à clorexidina e solução salina na colonização fúngica. As taxas de ocorrência em todos os grupos tiveram uma variação de 21% a 28%, sem diferença estatisticamente significativa entre eles. Possíveis causas para os resultados negativos podem estar associadas ao pouco tempo de contato da nistatina com os tecidos bucais e, em alguns casos, queixas negativas sobre o sabor da solução²⁵. Todavia, Meunier et al. (1990), obtiveram resultados satisfatórios com o uso de pastilhas de nistatina associadas à suspensão da mesma medicação em pacientes oncológicos, com taxa de remissão clínica da candidíase oral em 87,5%. O resultado positivo pode ser justificado pela união de duas formulações diferentes do mesmo agente, potencializando a ação medicamentosa desta terapia²⁶.

O clotrimazol pertence à família do imidazol, também apresenta como característica a má absorção no trato gastrointestinal. Encontra-se disponível comercialmente na forma de pastilhas solúveis¹¹. As desvantagens das pastilhas de clotrimazol abrangem o desconforto para dissolver essas pastilhas na cavidade oral, já que existe um déficit do fluxo salivar nos pacientes oncológicos, principalmente os irradiados em região de cabeça e pescoço. Adicionalmente, o trauma que pode ser provocado por essas pastilhas em pacientes portadores de mucosite oral e a presença de sacarose em sua composição podem aumentar o risco de cáries dentárias, especialmente em pacientes com hipossalivação¹².

Nos últimos anos, estudos têm demonstrado a eficácia do miconazol para o tratamento de candidíase oral. Em revisão sistemática realizada por Zhang et al. (2016), esta medicação demonstrou altas taxas de sucesso, disponi-

bilidade de formulações tópicas diferentes, atividade de amplo espectro e poucos relatos de resistência¹⁰. A formulação em tablete foi recentemente aprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA) nos Estados Unidos, para o uso na candidíase orofaríngea. Esta forma apresenta como vantagem a aplicação única diária, entretanto, estudos que comprovaram sua efetividade estão relacionados com pacientes soropositivos e não em pacientes oncológicos²⁷. Adicionalmente, o miconazol mostrou-se mais eficaz em relação à nistatina na forma de suspensão oral. Vale ressaltar que esta conclusão precisa ser analisada de forma cautelosa, pois os estudos comparados apresentaram metodologias heterogêneas¹⁰.

O fluconazol tópico pode ser considerado uma opção terapêutica viável em casos de candidíase em pacientes oncológicos, principalmente em situações onde há resistência fúngica. De acordo com o estudo realizado por El-Asmar et al. (2016), o uso de enxaguante bucal a base de fluconazol demonstrou resultados promissores. Além disso, foi demonstrado também que o uso de clotrimazol tópico preveniu completamente a disseminação sistêmica da infecção fúngica²⁸.

Vale ressaltar que os pacientes devem ser orientados a não se alimentar ou enxaguar a boca por pelo menos uma hora após o uso de qualquer antifúngico tópico, afim de evitar que o medicamento seja removido e o seu efeito fique comprometido. Além disso, a manutenção de uma higiene bucal apropriada apresenta um papel fundamental na determinação do sucesso terapêutico¹¹.

TERAPIAS ANTIFÚNGICAS DE USO SISTÊMICO

A utilização de antifúngicos sistêmicos em pacientes submetidos à terapia antineoplásica têm demonstrado resultados satisfatórios²⁹. A seleção da terapia antifúngica apropriada depende do estado hemodinâmico do paciente e

sua exposição prévia aos antifúngicos³⁰. Agentes sistêmicos, a incluir o fluconazol e itraconazol, são apropriados para pacientes não responsivos ou intolerantes ao tratamento tópico, além de serem indicados em casos de alto risco de desenvolvimento de infecções sistêmicas²⁹. O fluconazol é um agente antifúngico triazólico extremamente eficaz no tratamento da candidíase orofaríngea. Em uma revisão sistemática publicada por Lalla et al. (2010), a utilização deste agente sistêmico apresentou baixas taxas de ocorrência de candidíase oral (1,9%), quando comparado com o grupo controle. Adicionalmente, o itraconazol e a anfotericina B apresentaram baixos índices de manifestação oral, com 1,5% e 2,3%, respectivamente¹². Esses resultados corroboram com as diretrizes da IDSA, que recomenda o uso do fluconazol em candidíase moderada a grave em região de orofaringe na dosagem de 200 mg no primeiro dia, seguida de 100 mg/dia. Em pacientes adultos submetidos à terapia antineoplásica internados na Unidade de Terapia Intensiva (UTI), recomenda-se a profilaxia com dosagem de 400 mg. Devido à sua meia-vida longa, sua administração pode ser realizada em tomada única diária, o que confere uma vantagem em relação a outros medicamentos com a mesma função. Como desvantagem, pode promover aumento na concentração plasmática de determinados medicamentos, que pode resultar em efeitos colaterais. Por exemplo, o uso concomitante do fluconazol e estatina, que representa um fármaco amplamente utilizado para redução do colesterol, pode resultar em dor muscular. Desta maneira, faz-se necessário uma investigação minuciosa do paciente que será submetido à terapia sistêmica com o fluconazol¹¹.

A profilaxia antifúngica sistêmica com o fluconazol é recomendada em pacientes que apresentam estadiamento avançado do câncer³¹. Entretanto, os resultados são conflitantes quanto à efetividade deste antifúngico. De

acordo com o estudo realizado por Redding et al. (1999), o uso deste medicamento na forma sistêmica foi bem-sucedido em pacientes submetidos à radioterapia em região de cabeça e pescoço, o que corrobora com estudos mais recentes^{9,32,33}. Em estudo realizado por Nikhil et al. (2013), a candidíase oral foi observada em 4% dos pacientes pertencentes ao grupo submetido à profilaxia com fluconazol sistêmico e 42% pertencentes ao grupo controle ($p < 0,001$)³³. De forma adicional, Nicolatou-Galitis et al. (2006), demonstraram uma redução significativa da candidíase e mucosite oral grave no grupo que foi submetido a uma dose diária de 100 mg de fluconazol, quando comparado ao grupo controle⁹. Todavia, outro estudo demonstrou que o uso deste medicamento está associado com aumento da resistência fúngica e ineficácia da profilaxia³⁴. Uma causa provável para os resultados contraditórios se deve ao fato da utilização de diferentes regimes profiláticos, com diferentes dosagens e posologias. Desta maneira, faz-se necessário a realização de mais estudos com protocolos homogêneos de profilaxia antifúngica voltada ao paciente oncológico.

A eficácia da abordagem profilática não está completamente elucidada, desta maneira, sua implementação não se encontra completamente aceita nos serviços de Oncologia. Todavia, já está bem estabelecido na literatura, que o desenvolvimento de candidíase durante a radioterapia em região de cabeça e pescoço requer a utilização de antifúngicos durante todo o período de tratamento radioterápico planejado. Vale ressaltar que, os autores atentam para que não ocorra o uso indiscriminado do fluconazol sistêmico, pois pode acarretar em risco aumentado de resistência fúngica³⁵.

A anfotericina B é recomendada como terapia inicial em casos de histórico prévio de intolerância aos zóis, assim como em casos de infecção refratária associada ou não com pa-

tógeno resistente a outros antifúngicos²⁴. Vale ressaltar que o uso de antifúngicos sistêmicos não deve ocorrer de forma abusiva na tentativa de minimizar os possíveis efeitos colaterais, tais como anorexia, náuseas, vômitos, diarreia, dispepsia e dor epigástrica espasmódica, especialmente a anfotericina B¹².

CONCLUSÃO

Em virtude das altas taxas de prevalência das infecções fúngicas em cavidade oral nos pacientes submetidos à terapia antineoplásica, é de extrema importância a identificação de agentes antifúngicos eficazes, com o mínimo de toxicidade e efeito colateral, para evitar possível disseminação sistêmica, que está associada ao risco de morbimortalidade. Além disso, mais estudos são necessários para auxiliar na determinação das taxas epidemiológicas desta afecção, para que se possa estabelecer protocolos terapêuticos e profiláticos na população oncológica e assim ocorra uma implementação futura de programas apropriados para o manejo desta enfermidade.

Contribuição dos autores: Juliana Borges de Lima Dantas, Erielma Lomba Dias Julião, Juliana Santos de Jesus Azevedo e Júlia Vianna Neri Andrade Reis participaram na concepção do trabalho, na revisão crítica com contribuição intelectual e na aprovação final da versão para publicação.

Declaração de conflito de interesse: nada a declarar.

Fontes de financiamento: o presente trabalho não recebeu financiamento para a sua realização.

REFERÊNCIAS

1. Meurman JH, Pyhönen S, Teerenhovi L, Lindqvist. Oral sources of septicemia in patients with malignancies. *Oral Oncol.* 1997;33(6):389-97.
2. Fischer DJ, Epstein JB. Management of patients who have undergone head and neck cancer therapy. *Dent Clin North Am* 2008;52:39-60.
3. Bensadoun RJ, Patton LL, Lalla RV, Epstein JB. Oropharyngeal candidiasis in head and neck cancer patients treated with radiation: update. *Support Care Cancer* 2011;19:737-44.
4. Sonis ST. The pathobiology of mucositis. *Nat Rev Cancer* 2004;4:277-284.
5. Rapoport TAP, Miller Watelet LF, Linder T, Eberly S, Raubertas RF, Lipp J, et al. Analysis of factors that correlate with mucositis in recipients of autologous and allogeneic stem-cell transplants. *J Clin Oncol* 1999;17:2446-53.
6. Raber-durlacher JE, Barasch A, Peterson DE, Lalla RV, Schubert MM, Fibbe WE. Oral complications and management considerations in patients treated with high-dose chemotherapy. *Support Cancer Ther* 2004;1:219-29.
7. Gordón-Núñez MA, Pinto LP. Candidíase e sua relação com a mucosite oral em pacientes oncológicos pediátricos. *Rev Brasil Patol Oral* 2003;2(2):4-9.
8. Epstein JB, Freilich MM, Le ND. Risk factors for oropharyngeal candidiasis in patients who receive radiation therapy for malignant conditions of the head and neck. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993;76:169-74.
9. Nicolatou-Galitis O, Velegraki A, Sotiropoulou-Lontou A, Dardoufas K, Kouloulis V, Kyprianou K., et al. Effect of fluconazole antifungal prophylaxis on oral mucositis in head and neck cancer patients receiving radiotherapy. *Support Care Cancer* 2006;14:44-51.

10. Zhang L-W, Fu JY, Hua H, Yan Z-M. Efficacy and safety of miconazole for oral candidiasis: a systematic review and meta-analysis. *Oral Dis* 2016;22:185-95.
11. Lalla RV, Patton LL, Dongari-Bagtzoglou A. Oral Candidiasis: Pathogenesis, Clinical Presentation, Diagnosis and Treatment Strategies. *Cda J* 2013;41(4):263-8.
12. Lalla RV, Latortue MC, Hong CH, Ariyawardana A, D'amato-Palumbo S, Fischer DJ., et al. A systematic review of oral fungal infections in patients receiving cancer therapy. *Support Care Cancer* 2010;18(8):985-92.
13. Salisbury PL, Caloss R Jr, Cruz JM, Powell BL, Cole R, Kohut RI. Mucormycosis of the mandible after dental extractions in a patient with acute myelogenous leukemia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997;83(3):340-4.
14. Greenberg MS, Cohen SG, Mckitrick JC, Cassileth PA. The oral flora as a source of septicemia in patients with acute leukemia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1982;53:32-6.
15. Sroussi HY, Epstein JB, Bensadoun RJ, Saunders DP, Lalla RV, Migliorati CA, et al. Common oral complications of head and neck cancer radiation therapy: mucositis, infections, saliva change, fibrosis, sensory dysfunctions, dental caries, periodontal disease, and osteoradionecrosis. *Cancer Med.* 2017;6(12):218-293.
16. Samaranayake LP, Keung Leung W, Jin L. Oral mucosal fungal infections. *Periodontol.* 2009;49:39-59.
17. Hidron AI, Edwards JR, Patel J, Horan TC, Sievert DM, Pollock DA, et al. National Healthcare Safety Network Team; Participating National Healthcare Safety Network Facilities. Antimicrobial resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006-2007. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008;29:996-1011.
18. Ramla S, Sharma V, Patel M. Influence of cancer treatment on the *Candida albicans* isolated from the oral cavities of cancer patients. *Support Care Cancer* 2015;24(6):2429-36.
19. Schelenz S, Abdallah S, Gray G, Stubbings H, Gow I, Baker P, Hunter PR. Epidemiology of oral yeast colonization and infection in patients with hematological malignancies, head and neck solid tumors. *J Oral Pathol Med* 2011;40:83-9.
20. Rocha FGCW, Dantas JBL, Martins GM, Lima HR, Carrera M, Medrado ARAP. Ocorrência de candidíase oral em pacientes portadores de câncer de cabeça e pescoço submetidos aos tratamentos antineoplásicos. *Rev Cien Med Biol* 2017;16(3):318-22.
21. Magrys A, Koziol-Montewka M, Staroslawska E, Gabczynska B. The prognostic and diagnostic markers of invasive candidiasis in patients during chemotherapy. *Pol J Microbiol* 2005;54:207-13.
22. Jham BC, Franca EC, Oliveira RR, Santos VR, Kowalski LP, Da Silva Freire AR. *Candida* oral colonization and infection in Brazilian patients undergoing head and neck radiotherapy: a pilot study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007;103:355-8.
23. Diaz PI, Xie Z, Sobue T, Thompson A, Biyikoglu B, Ricker A, et al. Synergistic interaction between *Candida albicans* and commensal oral streptococci in a novel in vitro mucosal model. *Infect Immun* 2012;80(2):620-32.
24. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DKJR, Calandra TF, Edwards JE Jr. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009;48:503-35.
25. Epstein JB, Vickars L, Spinelli J, Reece D. Efficacy of chlorhexidine and nystatin rinses

- in prevention of oral complications in leukemia and bone marrow transplantation. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathol* 1992;73:682-9.
26. Meunier F, Gérain J, Snoeck R. Oral treatment of oropharyngeal candidiasis with nystatin versus ketoconazole in cancer patients. *Drug Invest* 1990;2(2):71-5.
27. Vazquez JA, Patt On LL, Epstein JB, Ramlachan P, Mitha I, Noveljic Z. Randomized, comparative, double-blind, double-dummy, multicenter trial of miconazole buccal tablet and clotrimazole troches for the treatment of oropharyngeal candidiasis: study of miconazole Lauriad(R) efficacy and safety (SMiLES). *HIV Clin Trials* 2010;11(4):186-96.
28. El-Asmar J, Gonzalez R, Bookout R, Mishra A, Kharfan-Dabaja MA. Clotrimazole troches induce supratherapeutic blood levels of sirolimus and tacrolimus in an allogeneic hematopoietic cell-transplant recipient resulting in acute kidney injury. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2016;9:157-61.
29. Epstein JB, Polsky B. Oropharyngeal candidiasis: a review of its clinical spectrum and current therapies. *Clin Ther* 1998;20(1):40-57.
30. Sipsas NV, Kontoyiannis DP. Invasive fungal infections in patients with cancer in the intensive care unit. *Int J Antimicrob Agents* 2012;9(6):1-20.
31. Yu DT, Seger DL, Peterson JF, Kumar RN, Bates DW. Fluconazole for empiric antifungal therapy in cancer patients with fever and neutropenia. *BMC Infect Dis* 2006;6:173.
32. Redding SW, Zellars RC, Kirkpatrick WR, McAfee RK, Caceres MA, Fothergill AW, et al. Epidemiology of oropharyngeal *Candida* colonization and infection in patients receiving radiation for head and neck cancer. *J Clin Microbiol* 1999;37:3896-900.
33. Nikhil GR, Gang H, John NG, Tawee T, Julie AK, Ronald CC, et al. Effect of prophylactic fluconazole on oral mucositis and candidiasis during radiation therapy for head-and-neck cancer. *Pract Rad Oncol* 2013;3:229-33.
34. Hachem R, Hanna H, Kontoyiannis D, Jiang Y, Raad I. The changing epidemiology of invasive candidiasis: *Candida glabrata* and *Candida krusei* in hematologic malignancy. *Cancer* 2008;112:2493-9.
35. Mann PA, McNicholas PM, Chau AS, Patel R, Mendrick C, Ullmann AJ, et al. Impact of antifungal prophylaxis on colonization and azolesusceptibility of *Candida* species. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:5026-34.

Autor correspondente:

Juliana Borges de Lima Dantas.
Rodovia BR 101, km 197, Capoeiruçu,
Cachoeira - BA, 44300-000.
E-mail: julianadantas.pos@bahiana.edu.br.