



UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
CAMPUS AVANÇADO GOVERNADOR VALADARES
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA VIDA
DEPARTAMENTO DE ODONTOLOGIA



***Candida albicans* EM INDIVÍDUOS TRATADOS
COM RADIAÇÃO ANTINEOPLÁSICA: PREVENÇÃO
E CONTROLE DE INFECÇÕES**

Karyne Emanuely Leal Santos

2019

KARYNE EMANUELLY LEAL SANTOS

***Candida albicans* em indivíduos tratados com radiação antineoplásica:
prevenção e controle de infecções**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Departamento de
Odontologia, da Universidade Federal de
Juiz de Fora, Campus Governador
Valadares, como parte dos requisitos
para obtenção do título de Bacharel em
Odontologia.

Orientador: Prof. Dr. Maurício Malheiros Badaró

Coorientadora: Prof^a. Dr^a. Fernanda Mombrini Pigatti

Governador Valadares

2019

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Santos, Karyne Emanuely Leal .

Candida albicans em indivíduos tratados com radiação antineoplásica: prevenção e controle de infecções /Karyne Emanuely Leal Santos. -- 2019.

28 p.

Orientador: Maurício Malheiros Badaró

Coorientadora: Fernanda Mombrini Pigatti

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Campus Avançado de Governador Valadares, Faculdade de Odontologia, 2019.

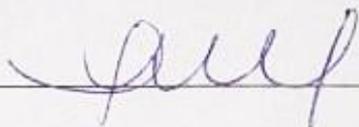
1. Candida albicans. 2. Neoplasias Bucais. 3. Radioterapia. 4. Estomatite sob Prótese. 5. Fotoquimioterapia. I. Badaró, Maurício Malheiros, orient. II. Pigatti, Fernanda Mombrini , coorient. III. Título.

KARYNE EMANUELLY LEAL SANTOS

***Candida albicans* EM INDIVÍDUOS TRATADOS COM RADIAÇÃO
ANTINEOPLÁSICA: PREVENÇÃO E CONTROLE DE INFECÇÕES**

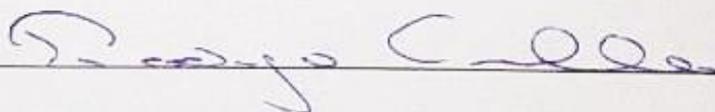
Aprovada em 21 de novembro de 2019, por:

Banca Examinadora



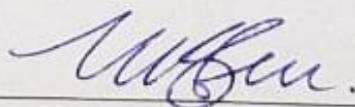
Prof^a. Dr^a. Fernanda Mombrini Pigatti

Coorientadora – UFJF/GV por Prof. Dr. Maurício Malheiros Badaró – UFJF/GV



Prof. Dr. Rodrigo Furtado de Carvalho

Examinador – UFJF/GV



Prof^a. Dr^a. Maria Beatriz Freitas D'Arce

Examinadora – UFJF/GV

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço à Deus, por ter guiado meus passos até aqui, graças a Sua provisão nada me faltou.

Agradeço à minha família, por todo carinho e orações durante a minha formação acadêmica.

Aos amigos, pelo apoio e incentivo de sempre.

Aos professores que aceitaram compor a banca examinadora, Maria Beatriz, Rodrigo e Fernanda.

Ao meu orientador, Maurício, pela dedicação, paciência e ajuda durante a elaboração deste trabalho.

A cada um de vocês, meu muito obrigada!

A verdadeira medida de um homem não se vê na forma como se comporta em momentos de conforto e conveniência, mas em como se mantém em tempos de controvérsia e desafio.

Martin Luther King

RESUMO

A alta dosagem de radioterapia, pela qual os pacientes oncológicos são submetidos é responsável pela alteração estrutural e funcional nas glândulas salivares com modificação da microbiota oral e promoção de um ambiente propício para a proliferação de *Candida albicans*. O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão de literatura abordando as medidas intervencionistas de controle e prevenção de infecções por *Candida albicans* em indivíduos submetidos ao tratamento radioterápico antineoplásico. Dentre as principais medidas intervencionistas, tem-se terapia fotodinâmica antimicrobiana, terapia medicamentosa além de uma correta higienização. A seleção dos artigos foi realizada por meio de consultas ao PubMed, Scielo e Google acadêmico, considerando as seguintes palavras chaves: “*Candida albicans*”; “radioterapia”; “biofilme”; “terapia fotodinâmica”; “saliva artificial”; “estomatite protética”. Conclui-se que é notório que para a prevenção e tratamento das diversas infecções decorrentes do fungo *Candida albicans* nos indivíduos submetidos ao tratamento radioterápico faz-se necessário a combinação entre várias técnicas.

Palavras-chave: *Candida albicans*; Neoplasias Bucais; Radioterapia; Estomatite sob Prótese; Fotoquimioterapia.

ABSTRACT

The high dosage of radiotherapy, by which cancer patients are submitted is responsible for structural and functional alteration in the salivary glands, modifying the oral microbiota, promoting an environment conducive to the proliferation of *Candida albicans*. The aim of this study was to conduct a literature review addressing interventionist measures to control and prevent Infections by *Candida albicans* in individuals submitted to antineoplastic radiotherapy treatment. In this sense, this literature review will help health professionals in general regarding awareness, importance and preventive measures for the control of *Candida albicans*. Among the main interventional measures, antimicrobial photodynamics therapy is based, drug therapy, in addition to correct hygiene. The selection of the articles was made through consultations with PubMed, Scholar Google and Scielo, considering the following key words: *Candida albicans*; radiotherapy; biofilm; photodynamic therapy; artificial saliva; prosthetic stomatitis. It is concluded that it is notorious that for the prevention and treatment of the various infections resulting from the fungus *Candida albicans*, in individuals submitted to radiotherapy treatment it is necessary to combine several techniques.

Keywords: *Candida albicans*; Mouth Neoplasms; Radiotherapy; Stomatitis, Denture; Photochemotherapy.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	1
2 METODOLOGIA	3
3 REVISÃO DE LITERATURA	4
3.1 Imunidade do indivíduo submetido ao tratamento radioterápico	4
3.2 <i>Candida albicans</i> em indivíduos irradiados e infecções decorrentes	4
3.3 Intervenções para prevenção e controle das infecções	6
3.3.1 Terapia fotodinâmica antimicrobiana	6
3.3.2 Protocolo de higienização	7
3.3.3 Terapia medicamentosa	7
4 DISCUSSÃO	10
5 CONCLUSÃO	14

1 INTRODUÇÃO

No ano de 2018, em uma escala mundial, houve 18. 078. 957 novos casos de câncer, dos quais 559. 371 foram diagnosticados no Brasil (1). Atualmente, ao se comparar a incidência do câncer na região de cabeça e pescoço aos demais tumores, nota-se um crescimento que corresponde a cerca de 5% em todo o mundo (2). A literatura evidencia três modalidades de tratamento para o câncer, sendo eles: a radioterapia, a quimioterapia ou procedimentos cirúrgicos, e pode haver a associação dos métodos (3). O tratamento radioterápico promove impactos sobre as células humanas, explicitados pelos principais efeitos colaterais indesejáveis à manutenção da saúde oral, como xerostomia, mucosite, cárie por radiação e osteorradionecrose (4). A intensidade desse tratamento influencia na magnitude das complicações, ou seja, a correta dosagem de radiação faz-se necessária para uma adequada intervenção (3,5).

Em associação, existe um gênero de fungo específico, *Candida*, que apresenta alta incidência na cavidade oral, principalmente em indivíduos imunocomprometidos, como é o caso daqueles submetidos a tratamentos radioterapêuticos (6). Em situações de imunossupressão, as infecções podem tornar-se ainda mais graves pela exacerbação da patogenicidade de diferentes espécies de *Candida* (7-10), uma vez que possuem flexibilidade na capacidade adaptativa perante mudanças ambientais (11).

A alta dosagem de radioterapia pela qual os indivíduos oncológicos são submetidos é responsável pela alteração da microbiota oral. Isso promove um ambiente adequado para a proliferação de *Candida*, já que há, como consequências diretas, mudanças estruturais e funcionais nas glândulas salivares. Em decorrência disso, a saliva é afetada tanto qualitativamente, quanto quantitativamente (5, 12) e ocorre uma correlação inversa entre a taxa de fluxo salivar e as contagens de *Candida* na saliva (13).

A capacidade de adaptação de *Candida* spp. sob condições distintas decorre da expressão gênica e de fatores de virulência que possibilitam a sobrevivência e replicação das espécies e, conseqüentemente, a progressão de infecções no hospedeiro (14-17). No entanto, há imprevisibilidade associada ao curso da infecção causada por esse fungo, visto que em alguns casos há maiores complicações após a instauração da candidíase (3).

Ademais, as cepas de *Candida albicans* são mais prevalentes do que outras espécies pertencentes ao mesmo gênero antes e após a iniciação da radioterapia (13, 18). No estudo de Azizi et al. (13), foi verificado que ao comparar a *Candida albicans*, *Candida tropicalis* e *Candida krusei*, observou-se que a prevalência da primeira, seja antes do tratamento radioterápico ou depois, é superior às demais. Além disso, foi confirmada que a prevalência de *Candida* aumenta para 75% em indivíduos com câncer bucal submetidos à radioterapia, em comparação a pacientes saudáveis, com 40% (12).

Sabe-se que os fungos possuem a capacidade de aderir não só às superfícies dentárias como também às restauradoras e protéticas (19). Na medida em que as próteses vão envelhecendo, ocorre o aumento da aspereza/rugosidade de superfície, possibilitando e intensificando a colonização de *Candida albicans* (11). Dentre as principais doenças associadas, destaca-se a estomatite protética, que corresponde à forma mais comum de infecção por *Candida* e cujo tratamento está estritamente associado à correta higienização da prótese e da mucosa (20). Além disso, tem-se a candidíase oral, cuja incidência é reduzida com ajustes apropriados da dosagem da radioterapia e medidas preventivas contra a mucosite oral severa (21).

Nesse sentido, essa revisão de literatura busca auxiliar profissionais da saúde quanto a conscientização e importância das medidas preventivas/curativas para o controle de *Candida albicans*, bem como das comorbidades prognósticas ou infecções secundárias em indivíduos diagnosticados com câncer oral e submetidos ao tratamento radioterápico.

2 METODOLOGIA

A seleção dos artigos foi realizada por meio de pesquisas bibliográficas nas bases de dados do PubMed, Scielo e Google acadêmico, considerando os seguintes termos científicos: “*Candida albicans*”, “radiotherapy”, “biofilm”, “antimicrobial photodynamic therapy”, “artificial saliv” e “prosthetic stomatitis”. Os trabalhos selecionados para a confecção da revisão de literatura se enquadram nos objetivos do presente trabalho.

Para isso, inicialmente foram selecionados estudos realizados entre o período de 2000 a 2019 a partir da associação das palavras chaves entre si. A seleção inicial dos artigos considerou a leitura dos resumos de cada estudo, e incluídos todos que se enquadravam ao objetivo do trabalho. Já para a seleção final, houve a leitura do artigo por completo, e incluído tanto os trabalhos laboratoriais, quanto as pesquisas clínicas. Foram excluídos os artigos que não se encontravam na língua inglesa ou portuguesa.

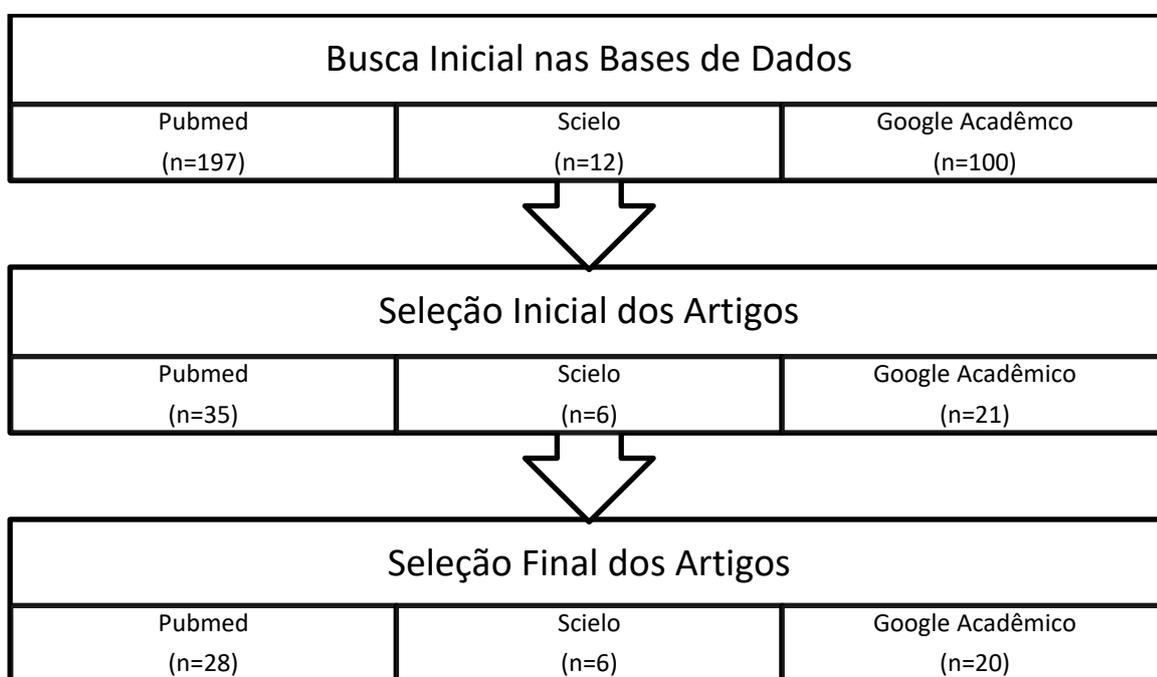


Figura 1. Fluxograma da seleção dos artigos a partir das buscas iniciais e o montante final utilizado.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Imunidade do indivíduo submetido ao tratamento radioterápico

Os indivíduos oncológicos ao serem submetidos às altas dosagens de radiação durante tratamento antineoplásico lidam com a baixa do sistema imunológico, associado a indução da inflamação e baixa dos linfócitos, além do aumento da produção de fosfolipase (3). Além disso, há geração de radicais livres capazes de danificar as células endoteliais no campo de tratamento (22).

Essa imunossupressão ocasiona um desequilíbrio na flora oral, hipossalivação e dano de tecido local (21). Seus efeitos deletérios afetam além da mucosa oral, glândulas salivares, osso, dentição e musculatura mastigatória. (23)

Sabe-se que em determinadas circunstâncias, as dosagens de radioterapia promovem complicações orais (21), que por sua vez são processos patológicos complexos, como xerostomia, mucosite, estomatite, osteorradiocrose, cárie por radiação, perda do paladar, entre outros. Consequentemente, há predisposição desses indivíduos a distúrbios clínicos sistêmicos como hipovascularização, hipóxia tecidual, destruição de células formadoras de ossos e fibrose medular (22). A gravidade dessas complicações está atrelada à dose cumulativa de radiação, volume de tecido irradiado além da associação da radiação com as drogas quimioterápicas (3, 5, 22).

Atualmente, são preconizadas dosagens padrão, ideais para evitar danos indesejáveis, já que, as glândulas parótidas, por exemplo, caso sejam expostas a dosagens superior a 60GY, podem desenvolver danos irreversíveis (5).

3.2 *Candida albicans* em indivíduos irradiados e infecções decorrentes

O fungo *Candida albicans* coexiste com os demais microrganismos da flora oral sem causar doenças, em uma relação de comensalismo (13, 21). No entanto, alterações no sistema oral, como hipossalivação, imunossupressão, e dano tecidual podem auxiliar na proliferação desse fungo e na promoção de doenças (21).

Sabe-se que em pacientes imunocomprometidos, como é o caso dos indivíduos submetidos ao tratamento radioterápico (6), há o aparecimento de diversas infecções como candidíase eritematosa, pseudomembranosa, candidíase hiperplásica, candidíase muco cutânea crônica e quelite angular (16). Essas infecções possuem o mesmo patógeno que é o fungo *Candida* (13, 16, 21) e em condições de pacientes imunocomprometidos, a candidíase pode se expandir para faringe, esôfago e fluxo sanguíneo (24).

C. albicans, apresenta ótima adaptação em diversas condições, se aderindo bem não só à estrutura dentária, como também às superfícies restauradoras e protéticas (19). Mediante a isso, há justificativa da melhor adaptação de *C. albicans* em estruturas protéticas, já que apresenta ótima aderência às superfícies acrílicas, que é o material utilizado nas próteses (25).

A aderência desse fungo nas superfícies acrílicas depende de diversas variáveis, como a porosidade e energia livre de superfície (26). Portanto, em ambientes onde há pouca saliva, como em indivíduos com xerostomia decorrente de radiação nas regiões das glândulas salivares, é possível observar maior proliferação de *C. albicans* (5; 12). Tal condição de hipossalivação pode favorecer o desenvolvimento de cárie e periodontite nos dentes remanescentes, pilares das próteses parciais removíveis, por exemplo (27).

Outra condição constantemente encontrada é a estomatite protética, infecção inflamatória, que pode apresentar diversos graus de complexidade, onde a principal característica é a presença de petéquias generalizadas no palato com possível desenvolvimento de hiperplasias nas regiões acometidas (28).

Além disso, há comprovação sobre a influência direta de *C. albicans* na doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). Sua associação está atrelada à higiene oral deficiente (29, 30). Segundo Przybyłowska et al. (29) após avaliação de pacientes com DPOC, cerca de 43,9% apresentaram leveduras de *C. albicans* em placa presente na prótese total. Há na literatura ainda, estudos e análises sobre a colonização das vias aéreas, onde é possível observar que tais colônias estão associadas ao aumento de incidência de pneumonia por aspiração (30).

Outra associação de *Candida spp.* com doenças sistêmicas que pode ser observada no estudo de Guner et al. (31) no qual relataram que cerca de 54% dos pacientes faleceram com o quadro de endocardite, nesses relatos de caso eles

associaram infecções decorrentes de *Candida spp.* com a maior propensão ao desenvolvimento de endocardite.

3.3 Intervenções para prevenção e controle das infecções

Devido à alta incidência de infecções decorrentes pelo fungo *Candida albicans* em pacientes imunocomprometidos, é evidente que a instauração de terapias antifúngicas eficazes é necessária (32). Há diversas opções de tratamento, bem como distintos protocolos, nesse sentido, há abordagem de cada um deles e complementação com a tabela 1 contendo estudos atuais, seus protocolos e respectivas conclusões.

3.3.1 Terapia fotodinâmica antimicrobiana

Uma alternativa terapêutica que está em crescimento para o combate e prevenção às infecções é a terapia fotodinâmica antimicrobiana (aPDT), que age por meio da aplicação de um fotossensibilizador atóxico, para indução de danos em bactérias, por meio de uma fonte de luz e oxigênio (28, 33-35). Para isso, há associação de três componentes que são agente fotossensibilizador, luz visível e oxigênio (24).

A relevância dessa terapia é notória devido a comprovação de sua eficácia tanto para prevenção, agindo sobre o biofilme cariogênico, como na redução de fungos e bactérias (36). Uma vez concluído o tratamento com aPDT, é possível observar a diminuição da formação de biofilme no hospedeiro (37).

A literatura aponta que o tempo de pré-irradiação é em torno de 5 a 15 minutos para obtenção de resultados satisfatórios para *C. albicans* e *S. mutans* utilizando o azul de metileno como um fotossensibilizador (36). A aplicação do laser em uma frequência de 1500Hz e densidade de energia de 7 J/cm² como coadjuvante no combate a *Candida albicans*, em pacientes imunocomprometidos, promove a indução de apoptose em células fúngicas (2).

Sabe-se que o tratamento com aPDT apresenta um efeito antifúngico superior a Nistatina (38). No entanto, Segundo Hidalgo et al. (39), quando há resistência ao tratamento com fluconazol, a aPDT é uma ótima técnica para ser utilizada

mutuamente à Nistatina, cujo estudo demonstrou que as lesões orais e as reações inflamatórias foram reduzidas, após administração da técnica combinada.

3.3.2 Protocolo de higienização

Em casos de estomatite protética sabe-se que o tratamento deve estar atrelado ao incentivo rigoroso da melhora da higienização do indivíduo, uma vez que o desenvolvimento da doença se associa a presença de biofilme microbiano (5, 20). Portanto, é indicado que a higiene bucal e dos aparelhos protéticos associando o método mecânico (escovação) e químico (imersão em soluções desinfetantes) por meio da escovação com água e sabão neutro para ao final realizar imersão em agentes químicos com ação antimicrobiana após as principais refeições, além da remoção da prótese durante a noite (9, 11, 40).

Além disso, o bochecho de Digluconato de Clorexidina a 0,12%, três a quatro vezes por dia auxilia na redução da placa bacteriana e sua associação com a imersão da prótese em clorexidina 2% potencializa seu efeito (9), essa concentração resulta no comprometimento da integridade estrutural da *Candida*, além de diminuir a capacidade de adesão e promover a fragmentação da parede celular (20). A ação sobre o biofilme supragengival promove a redução da quantidade de microrganismos em períodos prolongados, já que possui alta substantividade devido a liberação lenta na cavidade oral (41).

Para a higienização da prótese, existem diversos produtos que podem ser utilizados como peróxidos alcalinos, hipocloritos alcalinos, ácidos diluídos (1,6-1,8 M HCL ou H₃PO₄), desinfetantes e enzimas (27). Outra técnica eficaz para desinfecção da prótese é a irradiação com micro-ondas, já que são capazes de causar a morte celular de *Candida albicans*, a contraindicação está apenas atrelada à desestabilização dimensional protética causada pelas micro-ondas (9, 42).

3.3.3 Terapia medicamentosa

Sabe-se que a terapia medicamentosa para o tratamento dos sintomas decorrentes de infecções por *Candida albicans* inclui a prescrição de anticolinérgicos durante o dia com o intuito de reduzir a sintomatologia à noite, em doses fracionadas, evitando uma hiperdosagem (43). A literatura mostra que a maioria dos tratamentos antifúngicos são feitos com suspensões a base de

Nistatina, Anfotericina-B, Miconazol e Fluconazol, sendo o resultado visto em torno de 12 a 14 dias (9, 44).

Dentre os fármacos citados, a Nistatina apresenta maior efetividade no tratamento de estomatite protética, candidíase eritematosa, pseudomembranosa, candidíase hiperplásica e candidíase muco cutânea crônica, já que reduz a concentração de *Candida* no hospedeiro (4, 20). Em casos de recidiva, o tratamento indicado é fluconazol (4, 5, 18), numa dosagem de 100mg, 1 cápsula por dia, durante 10 dias (5). Além da pomada Clotrimazol 10mg, 1 vez ao dia (35).

O manejo para o controle de xerostomia inclui substitutos de saliva, com propriedades de umedecimento e lubrificação da cavidade oral, sendo que os principais são constituídos por carboximetilcelulose (CMC) (5, 22). Além disso, fármacos como pilocarpina são utilizados para estimular a secreção salivar. Essa técnica é mais eficaz quando utilizado 3 meses antes da radioterapia (22).

Quanto a mucosite oral, normalmente está associada a dor e, portanto, necessita de analgésicos opioides. Podem ser indicados também cloridrato de benzidamida (anti-inflamatório), sucralfato, vitamina E e clorexidina (22).

Apesar dessas abordagens medicamentosas serem adotadas, elas apresentam efeitos colaterais nefrotóxico e hepatotóxico, por serem usados continuamente (34, 38). Em acréscimo, ainda há o risco em casos de tratamentos prolongados do desenvolvimento de resistência aos agentes antifúngicos pelo microrganismo (24, 34, 44). Nesse sentido, como forma de contornar os efeitos adversos do uso prolongado de drogas sintéticas, existem estudos que comprovam as atividades antifúngicas de alguns extratos vegetais, verificadas a partir de análises diversas que promoveram a inibição de *Candida albicans*. Pode ser citado o uso de extratos *Mentha piperita*, *Casearia sylvestris*, *Arrabidaea chicao* (45) e *Ricinus communis* (40).

Tabela 1 – Estudos sobre intervenções para o controle das infecções

AUTOR	AMOSTRA	PROTOCOLO	CONCLUSÃO
Alrabiah et al., 2019	36 pacientes	aPDT: A irradiação foi padronizada em 660nm, modo contínuo, potência de 100mW e densidade 28 J/cm ² , aplicado duas vezes por semana com um intervalo de 48h entre as sessões, durante 4 semanas. Nistatina: 100000 UI, utilizada 4 vezes ao dia, durante 15 dias.	De todos os <i>Candida spp.</i> , <i>C. albicans</i> apresentou a maior prevalência entre todas as espécies. Além disso, aPDT foi igualmente eficaz a Nistatina para o tratamento da Estomatite.
Badaró et al., 2017	64 idosos que utilizam prótese	Escovação 3x ao dia e imersão da prótese 20min ao dia, em diferentes soluções desinfetantes (hipoclorito de sódio a 0,25%/0,5%, <i>R. communis</i> 10% e soro), cada solução foi utilizada no período de 7 dias e com um intervalo de 7 dias entre elas.	<i>R. communis</i> 10% e hipoclorito de sódio 0,25% foram mais eficazes na remoção de biofilme, substituindo o hipoclorito de sódio de 0,5%.
Gil-Montoya et al., 2011	20 pacientes	12mL de bochecho com Biotene sem álcool com proteínas antimicrobianas lactoperoxidase, lisozima e lactoferrin, durante 30s. 12mL de placebo de bochecho: solução aquosa com essência de hortelã 30s, 3x ao dia (após as refeições).	Os produtos de higiene bucal com proteínas antimicrobianas lactoperoxidase, lisozima e lactoferrin foram mais efetivos para o tratamento.
Jahanshiri et al., 2018	160 pacientes com câncer de cabeça e pescoço	Foram utilizados 4 antifúngicos: fluconazol, itraconazol, cetoconazol e Anfotericina B. Dispensados em placa com colônias fúngicas. Procedimento realizado duas vezes em triplicata, de acordo com que é padronizado pelo Instituto de Padrões Clínicos e Laboratoriais.	Tanto <i>C. albicans</i> quanto as demais espécies de <i>Candida spp.</i> apresentaram maior sensibilidade ao fluconazol, em detrimento aos demais antifúngicos.
Kabawat et al., 2011	48 pacientes	Escovação palatal com escova de dentes de cerdas macias, após as refeições e antes de dormir, durante 3 meses: Movimentos horizontais, verticais e de vibração.	Tratamento eficiente contra estomatite protética.
Kawashita et al., 2018	300 pacientes submetidos ao tratamento radioterápico	Limpeza mecânica dos dentes e remoção de detritos da mucosa com uma esponja encharcada de água. Lavagem oral: Solução de hidrato de gualenato de sódio de 4% e géis hidratantes orais, 4x ao dia. Pomada de Xametasona 1mg/g, aplicado na mucosa oral 4x ao dia após as refeições.	Comprovou-se a associação da supressão imunológica e mucosite oral grave, mas não à terapia com esteroides tópicos. Notou-se a relevância do cuidado com a saúde oral durante a terapia, para redução de candidíase.
Mardegan., 2007	200 amostras clínicas de <i>Candida albicans</i>	5g/mL do material vegetal fresco, <i>Mentha piperita</i> , <i>Casearia sylvestris</i> , <i>Arrabidaea chica</i> (duplicata) em água destilada. Fluconazol 1,25 – 640 µg / mL, e Anfotericina B 0,3 – 160 µg / mL: Diluídas a 1:5.	<i>Mentha piperita</i> , <i>Casearia sylvestris</i> , <i>Arrabidaea chica</i> apresentam evidente ação inibitória contra proteínases de <i>Candida albicans</i> , tanto quanto os antifúngicos convencionais.
Rossato et al., 2011	15 estudantes	P1: Higienização com água corrente 20s; P2 e P3: Limpeza com peróxido alcalino por 5 e 30 min, respectivamente; P4: escovação com água e sabão líquido 40s; P5: hipoclorito alcalino por 10min; P6: solução de cloro 0,45%, 10min. Durante 6 semanas consecutivas.	O uso de hipoclorito alcalino é o melhor método de remover a placa bacteriana, seguido pela solução de cloro de uso doméstico e escovação com água e sabão líquido.

4 DISCUSSÃO

As diversas medidas intervencionistas de controle e prevenção de infecções por *Candida albicans* em indivíduos submetidos ao tratamento radioterápico são de suma relevância, já que estudos como o de Azizi et al. (13) alertam sobre a maior prevalência desse microrganismo em detrimento das demais *Candida spp.* em pacientes submetidos a radioterapia. Dessa forma, há grande relevância a conscientização e enfoque nas principais alternativas de tratamento/ prevenção: terapia fotodinâmica antimicrobiana (aPDT), medicamentosa e protocolo de higienização.

Em relação ao aPDT, Hosseini et al. (44) concluíram que é uma efetiva via terapêutica no combate as *Candida spp.* não só no organismo infectado como em superfícies protéticas, o que torna a alternativa ainda mais relevante, uma vez que tais superfícies são bastante propensas a serem colonizadas pelo fungo em questão.

De forma complementar, Clemente et al. (2) comprovaram que a dosagem adequada de aPDT é em uma frequência de 1500Hz e densidade de energia de 7 J/cm², durante 4'58". Já na revisão sistemática desenvolvida por Fumes et al., 2018 foi concluíram que o tempo de pré-irradiação preconizada pela maioria dos autores analisados é 5' a 15', e que essa variância de resultado é em decorrência da falta de padronização de protocolo, ressaltando a importância de criá-lo para guiar/padronizar o método terapêutico.

Ao se observar os dados coletados na literatura é possível notar que os estudos selecionados muitas vezes correlacionam diferentes medidas terapêuticas, com o intuito de ampliar a efetividade. Alves et al. (32), por exemplo, verificaram que a combinação entre aPDT e a ecodinâmica (SDT) potencializa o efeito antimicrobiano e eles associaram isso ao fato da SDT sensibilizar o biofilme previamente à ação do tratamento com aPDT. Tais estudos seguiram o mesmo padrão de avaliação, por meio de da contagem de unidades formadoras de colônias (UFC).

Ademais, outra terapia fortemente defendida é a medicamentosa, nela, os autores apresentam Nistatina como sendo o padrão ouro (4, 20). Nesse sentido, Alrabiah et al. (28) compararam a eficiência de Nistatina e aPDT e obtiveram como

resultados a equivalência entre as duas medidas, ressaltando a relevância de ambas para o sucesso do tratamento de estomatite.

Em contrapartida, um estudo feito por Camacho-Alonso et al. (38) demonstrou a superioridade do tratamento com aPDT em relação ao medicamentoso, com uso de Nistatina. Esses resultados opostos podem ser associados a limitação do estudo de Alrabiah et al. (28), envolvendo resolução de inflamação nos níveis celulares e ao tempo limitado da pesquisa, apesar de ser um estudo mais recente em detrimento ao de Camacho-Alonso et al. (38). O uso indiscriminado da Nistatina gera maior resistência fúngica devido a seleção natural, o que leva os pesquisadores a procurarem tratamentos cada vez mais agressivos (46).

Atrelado a isso, Hidalgo et al. (39) comprovaram a potencialização do tratamento mediante a associação de aPDT com a Nistatina. Nesse estudo, os pacientes eram resistentes ao Fluconazol, antifúngico bastante utilizado pela potente ação antimicrobiana, principalmente em casos recidivantes (4,5,18).

No entanto, o uso indiscriminado está tornando as cepas cada vez mais resistentes ao tratamento antifúngico com Fluconazol (47,48). Segundo Castro et al. (46) a dosagem adequada para Fluconazol, administrado na via oral, é entre 200 a 400 mg ao dia, enquanto Shiboski et al. (5) indicam a dosagem de 1 cápsula de 100 mg ao dia durante 10 dias, em casos de recidiva de candidíase, dentre as principais vantagens desse antifúngico há a baixa toxicidade desse fármaco (47). Já Yang et al. (35), indicam a prescrição da pomada Clotrimazol 10mg, 1 vez ao dia.

Sabe-se ainda que, existe uma via alternativa que está em crescimento que é a utilização de extratos vegetais. Dessa maneira, já existem pesquisas para comprovar qual delas apresenta bons resultados como antifúngico. Mardegan et al. (45), confirmaram por meio de análises da atividade enzimática que *Mentha piperita*, *Casearia sylvestris* e *Arrabidaea chica* apresentam ação inibitória satisfatória contra as proteinases de *Candida albicans*, bem como *Ricinus communis* no tratamento de estomatite protética (40). Enquanto Reis et al. (41) comprovaram a ineficiência de *Myrciaria cauliflora* e *Psidium guajava* para prevenção de doenças bucais, principalmente as associadas ao biofilme dental. É notória a relevância de mais pesquisas nessa área para a descoberta de novas plantas medicinais como forma de evitar o uso indiscriminado de medicamentos

com possíveis efeitos nefrotóxicos e hepatotóxicos, bem como garantir a redução dos custos do fármaco, garantindo maior acesso da população.

Já em casos de hipossalivação, a literatura aponta como via terapêutica a prescrição de salivas artificiais (13), que podem ou não apresentar proteínas antimicrobianas e de acordo com Gil-Montoya et al. (43), os que possuíam proteínas antimicrobianas como lactoperoxidase, lisozima e lactoferrin, apresentaram melhor efetividade no tratamento. Oncul et al. (26) comprovou ótima eficácia do Biotene Oral *balance* gel, que é justamente um substituto de saliva que apresenta na composição tais proteínas. Todavia, ressalta-se que essa técnica é paliativa, promovem a melhora circunstancial dos sintomas, devido ao molhamento da mucosa oral temporariamente.

Nesse sentido, Sciubba et al. (22) sugerem a adoção de técnicas cirúrgicas, para reposicionamento de glândulas salivares danificadas pelo tratamento radioterápico, ressaltando que não são todos os casos com indicação para tal intervenção, apenas para pacientes cujos linfonodos cervicais se encontram negativos.

Quanto ao protocolo de higiene preconizado na literatura para prevenção de estomatite protética, Kabawat et al. (49) comprovaram a eficiência da escovação do palato, como responsável por promover significativa redução da inflamação palatina. Esse achado ressalta a simplicidade do método utilizado como garantia da prevenção e controle da infecção em questão. Portanto, há necessidade de sempre salientar para o paciente a relevância da correta higienização bucal (50), bem como, de remover a prótese durante a noite, utilizar o limpador de língua e suspender o hábito de fumar (51).

Rossato et al. (52) compararam a eficácia de seis procedimentos para higienização de prótese, durante o período de seis semanas consecutivas, e após a análise dos dados concluiu-se que a melhor maneira de higienização é com a utilização de hipoclorito alcalino, complementando, o trabalho de Shay (42), que determinou que a concentração ideal para a ação inibitória aos microrganismos é a diluição na proporção 1:10 em água. Entretanto, Pisani et al. (53) verificaram alterações da estabilidade de cor, dureza e rugosidade da prótese total após a imersão em diversos agentes desinfetantes, em que o hipoclorito foi o que mais

alterou a cor da prótese. Portanto, deve-se estar atento não só à posologia, mas também aos prós e contras de cada agente utilizado.

Outra forma de higienização da cavidade oral que apresenta ótimos resultados é por meio do bochecho com Digluconato de clorexidina 0,12%, que se trata de um produto comumente associado a inibição da formação de biofilme dental apresentando diminuição significativa sobre o número de microrganismos por períodos prolongados (9). Sabe-se ainda que, Reis et al. (41) comprovaram a eficácia da clorexidina a 0,12% ao verificar alteração da composição bacteriana do biofilme supragengival. Além disso, a literatura ressalta a necessidade de aplicação de flúor após as sessões de radioterapia em pacientes parcialmente edêntulos (54).

Em suma, é notório que para a prevenção e tratamento das diversas infecções decorrentes do fungo *Candida albicans* em indivíduos submetidos ao tratamento radioterápico faz-se necessário a combinação entre várias técnicas, já que o uso individual não é suficiente. Porém, quando essas técnicas são associadas propiciam melhor ação antimicrobiana, desde que um protocolo de uso seja seguramente estabelecido e aplicado. Em acréscimo, tais medidas carregam a vantagem de contribuir para suavizar toda a carga emocional negativa que o diagnóstico e efeitos adversos dos medicamentos e da própria doença impõe ao indivíduo.

5 CONCLUSÃO

De acordo com a literatura revisada, pode-se concluir que:

- As técnicas preventivas são as primordiais já que por meio dela há um melhor prognóstico, evitando uma série de infecções mais graves;
- Associação de técnicas promove a potencialização da intervenção;
- Higienização não só da cavidade oral, como da prótese (método preventivo) e o tratamento medicamentoso com Nistatina e terapia fotodinâmica antimicrobiana são técnicas muito efetivas no combate às infecções.

REFERÊNCIAS

1. Global Initiative for Cancer Registry Development (GLOBOCAN). International Agency for Research on Cancer (IARC). Lyon: France. 2018.
2. Clemente AM, Rizzetto L, Castronovo G, Perissi E, Tanturli M, Cozzolino F, et al. Effects of near-infrared laser radiation on the survival and inflammatory potential of *Candida* spp. involved in the pathogenesis of chemotherapy-induced oral mucositis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015 Oct;34(10):1999-2007.
3. 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*. 2016 Jun;24(6):2429-36.
4. Gaetti-Jardim EJ, Ciesielski FI, de Sousa FR, Nwaokorie F, Schweitzer CM, Avila-Campos MJ. Occurrence of yeasts, pseudomonads and enteric bacteria in the oral cavity of patients undergoing head and neck radiotherapy. *Braz J Microbiol*. 2011 Jul;42(3):1047-55.
5. Shiboski CH, Hodgson TA, Ship JA, Schiodt M. Management of salivary hypofunction during and after radiotherapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2007 Mar;103 Suppl:S66 e1-19.
6. Castillo GDV, Blanc SL, Sotomayor CE, Azcurra AI. Study of virulence factor of *Candida* species in oral lesions and its association with potentially malignant and malignant lesions. *Arch Oral Biol*. 2018 Feb 19;91:35-41.
7. Coenye T, De Prijck K, Nailis H, Nelis HJ. Prevention of *Candida albicans* biofilm formation. *Open Mycology J*. 2011;5: 9-20.
8. Miceli MH, Diaz JA, Lee SA. Emerging opportunistic yeast infections. *Lancet Infect Dis*. 2011 Feb;11(2):142-51.
9. Salerno C, Pascale M, Contaldo M, Esposito V, Busciolano M, Milillo L, et al. *Candida*-associated denture stomatitis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2011 Mar 01;16(2):e139-43.
10. De Luca C, Guglielminetti M, Ferrario A, Calabr M, Casari E. Candidemia: species involved, virulence factors and antimycotic susceptibility. *New Microbiol*. 2012 Oct;35(4):459-68.
11. Gendreau L, Loewy ZG. Epidemiology and etiology of denture stomatitis. *J Prosthodont*. 2011 Jun;20(4):251-60.
12. Jain M, Shah R, Chandolia R, Mathur A, Chauhan Y, Chawda J, Mosby S, Bhagalia S. The Oral Carriage of *Candida* in Oral Cancer Patients of Indian Origin Undergoing Radiotherapy and/or Chemotherapy. *Journal of Clinical and Diagnostic Research* (2016). Feb;10(2):ZC17-20. doi: 10.7860/JCDR/2016/15702.7180.

13. Azizi, A, Rezaei M. Prevalence of Candida Species in the Oral Cavity of Patients Undergoing Head and Neck Radiotherapy. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospect* 2009; 3(3):78-81.
14. Calderone RA, Fonzi WA. Virulence factors of *Candida albicans*. *Trends Microbiol.* 2001 Jul;9(7):327-35.
15. Haynes K. Virulence in *Candida* species. *Trends Microbiol.* 2001 Dec;9(12):591-6.
16. De Rossi T, Lozovoy MAB, Da Silva RV, Fernandes EV, Geraldino TH, Costa IC et al. Interactions Between *Candida albicans* and Host. *Ciências Biológicas e da Saúde.* 2011;32(1):15-28.
17. Nasution AI. Virulence factor and pathogenicity of *Candida albicans* in oral candidiasis. *World journal of dentistry.* 2013;4(4):267-71.
18. Jahanshiri Z, Manifar S, Moosa H, Asghari-Paskiabi F, Mahmoodzadeh H, Shams-Ghahfarokhi M, Razzaghi-Abyaneh M. Oropharyngeal candidiasis in head and neck cancer patients in Iran: Species identification, antifungal susceptibility and pathogenic characterization. *Journal De Mycologie Me´dicale* (2018). Jun;28(2):361-366. doi: 10.1016/j.mycmed.2018.01.001.
19. Belduz N, Kamburoglu A, Yilmaz Y, Tosun I, Belduz M, Kara C. Evaluation of *Candida albicans* biofilm formation on various dental restorative material surfaces. *Niger J Clin Pract.* 2017 Mar;20(3):355-60.
20. Anibal, P, Sardi J, Peixoto I, Moraes J, Höfling J. Conventional and alternative antifungal therapies to oral candidiasis. *Braz J Microbiol.* 2010. Oct;41(4):824-31. doi: 10.1590/S1517-83822010000400001.
21. Kawashita Y, Funahara M, Yoshimatsu M, Nakao N, Soutome S, Saito T, Umeda M. A retrospective study of factors associated with the development of oral candidiasis in patients receiving radiotherapy for head and neck cancer. *Medicine (Baltimore).* 2018. Nov;97(44):e13073. doi: 10.1097/MD.00000000000013073.
22. Sciubba J, Goldenberg D. Oral Complications of radiotherapy. *Oncology thelancet.* Vol 7 .February 2006.
23. Herrstedt, J. Prevention and management of mucositis in patients with cancer. *International Journal of Antimicrobial Agents.* 2000; 16: 161-3.
24. Carmello J, Alves F, Basso F, Costa C, Lucas F, Mima E, Pavarina A. Antimicrobial photodynamic therapy reduces adhesion capacity and biofilm formation of *Candida albicans* from induced oral candidiasis in mice. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy.* 2019. Volume 27, September 2019, Pages 402-407. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2019.06.010>

25. Zamperini CA, Machado AL, Vergani CE, Pavarina AC, Rangel EC, Cruz NC. Evaluation of fungal adherence to plasmamodified polymethylmethacrylate. *Mycoses* 2011;54: e344-51.
26. Oncul B, Karakis D, Dogruman AI F. The effect of two artificial salivas on the adhesion of *Candida albicans* to heat-polymerized acrylic resin. *J Adv Prosthodont.* 2015 Apr;7(2):93-7.
27. Coulthwaite L, Verran J. Potential pathogenic aspects of denture plaque. *British Journal Of Biomedical Science* 2007.
28. Alrabiah, M., Alsahhaf, A., Alofi, R. S., Al-Aali, K. A., Abduljabbar, T., & Vohra, F. Efficacy of photodynamic therapy versus local nystatin in the treatment of denture stomatitis: A randomized clinical study. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy.* 2019. doi:<https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2019.08.028>
29. Przybyłowska D, Mierzwin' ska-Nastalska E, Rubinsztajn R, Chazan R, Rolski D, Swoboda-Kopec E. Influence of Denture Plaque Biofilm on Oral Mucosal Membrane in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Adv Exp. Medicine, Biology - Neuroscience and Respiration* (2015) 8: 25–30.
30. Tan X, Chen R, Zhu S, Wang H, Yan D, Zhang X, Farmakiotis D, Mylonakis E. *Candida albicans* airway colonization facilitates subsequent *Acinetobacter baumannii* pneumonia in a rat model. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2016. May 23;60(6):3348-54.
31. Guner G, Bal Z, Dogan E, Umit Z, Levent E, Polat S, Ozkinay F, Kurugol Z. Native valve endocarditis due to *Candida albicans* in two children: Two new case reports. *Echocardiography.* 2019;36:1401–1404.
32. Alves F, Pavarina A, Mima E, McHale A, Callan J. Antimicrobial sonodynamic and photodynamic therapies against *Candida albicans*. *Rev. Entupimentos biológicos.* 2018. Apr;34(4):357-367. doi: 10.1080/08927014.2018.1439935. Epub 2018 Apr 19.
33. Ahangari Z, Bidabadi M, Asnaashari M, Rahmati A, Tabatabaei F. Comparison of the Antimicrobial Efficacy of Calcium Hydroxide and Photodynamic Therapy Against *Enterococcus faecalis* and *Candida albicans* in Teeth With Periapical Lesions; An In Vivo Study. *J Lasers Med Sci* 2017. Spring;8(2):72-78. doi: 10.15171/jlms.2017.13. Epub 2017 Mar 28.
34. Jan A, Liu C, Deng H, Li J, Ma W, Zeng X, et al. In vitro photodynamic inactivation effects of hypocrellin B on azole-sensitive and resistant *Candida albicans*. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2019;27:419-27.
35. Yang Y, Wang C, Zhuge Y, Zhang J, Xu K, Zhang Q, Zhang H, Chen H, Chu M, Jia C. Photodynamic Antifungal Activity of Hypocrellin A Against *Candida albicans*. *Front. Microbiol.* 2019. Aug 6;10:1810.

36. Fumes A, Telles P, Coronaa S, Borsattoa M. Effect of aPDT on Streptococcus mutans and Candida albicans present in the dental biofilm: Systematic review. Photodiagnosis and Photodynamic Therapy 21 (2018) 363–366.
37. Ma J, Shi H, Sun H, Li J, Bai Y. Antifungal effect of photodynamic therapy mediated by curcumin on Candida albicans biofilms in vitro. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2019;27:280-7.
38. Camacho-Alonço F, Martínez-Beneyto Y, Gallego C, Cuello F, Buendía J, Pérez-Lajarin L, Salinas J. Use of photodynamic therapy and chitosan for inactivation of Candida albicans in a murine model. J Oral Pathol Med (2016). Sep;45(8):627-33.
39. Hidalgo K, Carmello J, Jordão C, Barbugli P, Costa C, Mima E, Pavarina A. Antimicrobial Photodynamic Therapy in Combination with Nystatin in the Treatment of Experimental Oral Candidiasis Induced by Candida albicans Resistant to Fluconazole. Pharmaceuticals (2019). Sep 18;12(3). pii: E140. doi: 10.3390/ph12030140.
40. Badaró MM, Salles MM, Leite VMF, Arruda CNF, Oliveira VC, Nascimento CD, Souza RF, Paranhos HFO, Silva-Lovato CH. Clinical trial for evaluation of Ricinus communis and sodium hypochlorite as denture cleanser. J Appl Oral Sci. 2017 May-Jun;25(3):324-334. doi: 10.1590/1678-7757-2016-0222.
41. Reis N, Lelis T, Mendonça A, Chavasco J. Evaluation of the plant extracts action on biofilm formation by Candida albicans. Revista da Universidade Vale do Rio Verde, Três Corações, v. 9, n. 2, p. 337-343, ago./dez. 2011.
42. Shay K. Denture hygiene: a review and update. J Contemp Dent Pract. 2000 Feb 15; 1(2):28-41.
43. Gil-Montoya J, Guardia-Lo I, Ibez-Moles M. Evaluation of the clinical efficacy of a mouthwash and oral gel containing the antimicrobial proteins lactoperoxidase, lysozyme and lactoferrin in elderly patients with dry mouth – a pilot study Journal compilation. 2008 The Gerodontology Association and Blackwell Munksgaard Ltd, Gerodontology 2008.
44. Hosseini N, Yazdanpanah S, Saki M, Rezazadeh F, Ghapanchi J, Zomorodian K. Susceptibility of Candida albicans and Candida dubliniensis to Photodynamic Therapy Using Four Dyes as the Photosensitizer. J Dent (Shiraz). 2016 Dec; 17(4): 354–360.
45. Mardegan, R.C. (2007). Inhibitor activity from vegetable extracts in Candida spp and in proteinases synthesized by Candida albicans. Piracicaba, Brasil, 93p. (D.Sc. Thesis. Faculdade de Odontologia de Piracicaba. UNICAMP).
46. Castro T, Coutinho H, Gedeon C, Santos J, Santana Wm Souza L. Mecanismos de resistência da Candida sp wwa antifúngicos. Infarma, v.18, nº 9/10, 2006

47. Santos I, Souza I, Borges R, Souza L, Santana W, Coutinho H. General traits of action, treatment and fungal resistance to fluconazol. *Scientia Medica*, Porto Alegre: PUCRS, v. 15, n. 3, jul./set. 2005.
48. Costa C. Fatores de virulência de isolados de candida de pacientes imunocomprometidos. caracterização molecular de *Candida albicans* suscetíveis e resistentes ao fluconazol (TESE). Universidade Federal de Goiás. Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública. Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical e Saúde Pública. 2009
49. Kabawat, M, Souza R, Badaró M, Koninck L, Barbeau J, Rompré P, Emami E. Phase 1 Clinical Trial on the Effect of Palatal Brushing on Denture Stomatitis. *The International Journal of Prosthodontics*. 2014.
50. Sadig, W. The denture hygiene, denture stomatitis and role of dental hygienist. *Int J Dent Hygiene* 8, 2010; 227–231.
51. Zomorodian K, Haghghi N, Rajaei N, Pakshir K, Tarazooie B, Vojdani M, Sedaghat F, Vosoghi M. Assessment of *Candida* species colonization and denture-related stomatitis in complete denture wearers. *Medical Mycology* February 2011, 49, 208–211
52. Rossato M, Unfer B, May L, Braun K. Analysis of the Effectiveness of Different Hygiene Procedures Used in Dental Prostheses. *Oral Health & Preventive Dentistry*. 2011
53. Pisani MX, da Silva CH, Paranhos HF, Souza RF, Macedo AP. Evaluation of experimental cleanser solution of *Ricinus communis*: effect on soft denture liner properties. *Gerodontology*. 2012 Jun;29(2):e179-85. doi: 10.1111/j.1741-2358.2010.00438.x. Epub 2010 Nov 17.
54. Sennhenn-Kirchner S, Freund F, Grundmann S, Martin A, Zepelin M, Christiansen H, Wolff H, Jacobs H. Dental therapy before and after radiotherapy—an evaluation on patients with head and neck malignancies. *Clin Oral Invest* (2009) 13:157–164.