

Ocorrência de candidose e do gênero *Candida* na boca de pacientes oncológicos irradiados
Occurrence of candidosis and genus *Candida* in the mouth of irradiated oncologic
patients.

Fátima Regina Nunes de Souza¹

Ellen Cristina Gaetti Jardim²

Christiane Marie Schweitzer³

Elerson Gaetti Jardim Júnior¹

¹Faculdade de Odontologia de Araçatuba- Univ. Estadual Paulista, 16015-050, Araçatuba-SP, Brasil.

²Faculdade de Odontologia-Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, 79070-900 , Campo Grande-MS, Brasil.

³Faculdade de Engenharia-UNESP Univ. Universidade Estadual Paulista 15385-000, Ilha Solteira-SP, Brasil.

Resumo

Esse estudo avaliou a distribuição de leveduras e de candidose em pacientes irradiados, 6 meses após o tratamento. Assim, 28 pacientes oncológicos receberam 5040 -7020 cGy de radiação. Realizavam-se os exames clínicos detectando a severidade dos efeitos da radioterapia (RT), comparando-se com o período anterior ao tratamento e ao final da RT. Coletavam-se amostras de saliva, biofilme e de mucosa, que eram inoculadas em ágar Sabouraud Dextrose suplementado, incubado em aerobiose a temperatura ambiente, por 3-7 dias. A identificação dos isolados foi realizada através de métodos fenotípicos. Análise estatística foi realizada através dos testes Qui-quadrado, Mann-Whitney e ANOVAmr. Observou-se que 6 meses após a RT, a ocorrência de candidose e leveduras era mais elevada do que no pré-tratamento. *C. albicans* e as demais espécies do gênero tiveram suas populações aumentadas quando comparadas com o período anterior ao tratamento, mas menores do que observado logo após a conclusão da RT.

Descritores: radioterapia, neoplasias de cabeça e pescoço, infecções oportunistas.

Abstract:

This study evaluated the distribution of yeasts and candidosis in irradiated patients, 6 months after treatment. Thus, 28 cancer patients received 5040-7020 cGy of radiation. Clinical examinations were performed to detect the severity of the effects of radiotherapy (RT), comparing it with the period before treatment and at the end of RT. Samples of saliva, biofilm and mucosa were collected, which were inoculated on supplemented Sabouraud Dextrose agar, incubated in aerobiosis at room temperature, for 3-7 days. The isolates were identified using phenotypic methods. Statistical analysis was carried out by mean of Chi-square, Mann-Whitney and ANOVAmr tests. It was observed that 6 months after RT, the occurrence of candidosis and yeasts was higher than observed in the pre-treatment, while *C. albicans* and the other species had their populations increased when compared to the period prior to treatment, but smaller than that observed soon after the completion of RT.

Keywords: radiotherapy, head and neck neoplasms, opportunistic infections.

INTRODUÇÃO

A radioterapia (RT) constitui parte integrante do tratamento do câncer de cabeça e pescoço, por vezes ainda associada à quimioterapia e aos procedimentos cirúrgicos. Contudo, seus numerosos e profundos efeitos colaterais (xerostomia, mucosite, cárie de radiação, dermatite, disfagia e a candidose) afetam significativamente a qualidade de vida do paciente, reduzindo a adesão ao tratamento radioterápico (ALMSTHAL et al., 2015; BHIDE et al., 2012; PINNA et al., 2015).

Muitos dos pacientes oncológicos acabam desenvolvendo quadros de imunocomprometimento em função da própria neoplasia ou do tratamento a ela associado, agravando o quadro de susceptibilidade às infecções, sendo que as candidoses são as principais infecções oportunistas dos pacientes submetidos à RT ou entre os pacientes com câncer de cabeça e pescoço (BAJRACHARYA et al., 2019) e indivíduos imunocomprometidos (GAETTI-JARDIM JR et al., 2008).

Entre as leveduras mais proeminentes na colonização bucal em pacientes oncológicos irradiados, destaca-se *Candida albicans*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. dubliniensis* e *C. guilliermondii* (BAJRACHARYA et al., 2019; GAETTI-JARDIM JR et al., 2011; JHAM et al., 2007; REDDING et al., 1999). A ocorrência de leveduras do gênero *Candida* é aumentada pela RT (ALMSTAHL et al., 2008; GAETTI-JARDIM JR et al., 2011; SAMARANAYAKE et al., 1988), no que a utilização de prótese bucal, xerostomia, consumo de tabaco e bebidas alcoólicas podem colaborar, mas pouco se conhece sobre a estabilidade da colonização fúngica da boca irradiada ao longo do tempo (EPSTEIN et al., 1993; GAETTI-JARDIM JR et al., 2011).

Entretanto, pouco se conhece sobre a estabilidade da colonização bucal em pacientes oncológicos irradiados, de forma que o objetivo do presente estudo foi comparar a distribuição de diferentes espécies de leveduras do gênero *Candida* em pacientes oncológicos após 6 meses da conclusão da RT.

MATERIAL E MÉTODOS

Pacientes

O presente estudo contou com a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa-FOA-Unesp (Proc. FOA 07-01559). Os ensaios experimentais foram realizados com um grupo de pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos à RT, como descrito por Gaetti-Jardim

Jr et al. (2011). O acompanhamento clínico foi realizado no período relativo ao tratamento radioterápico e por 6 meses após a conclusão do mesmo. Os pacientes que participaram do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Pacientes portadores de doença cardiovascular, pulmonar, renal ou hepática adicionais, bem como diabetes, usuários de corticoides ou que necessitavam de antibioticoterapia profilática para os exames clínicos, não foram incluídos no estudo.

A partir dos pacientes que participaram de estudo anterior (GAETTI-JARDIM JR et al., 2011), onde os pacientes foram avaliados previamente à RT e por 30 dias após a conclusão da RT, parte dos pacientes não deu continuidade aos exames clínicos e microbiológicos referentes ao período de 6 meses após RT, sendo excluídos do grupo amostral. A seleção dos novos pacientes respeitou os critérios de inclusão e exclusão já acima descritos e previamente apresentados (GAETTI-JARDIM JR et al., 2011), o qual também contempla os aspectos socioeconômicos dos pacientes. Os pacientes que participaram do estudo fizeram uso de tratamento radioterápico e/ou acompanhamento junto às Unidades de Radioterapia de São José do Rio Preto ou do ABC, ou recebiam acompanhamento no Centro de Oncologia Bucal, FOA-UNESP.

A partir de uma amostra total de 113 pacientes oncológicos com lesões malignas na região de cabeça e pescoço, 50 completaram a RT e 28 preencheram todos os critérios de inclusão, sendo acompanhados nos primeiros 6 meses após a RT. Desses 28 pacientes, 20 apresentavam dentes naturais e 8 eram usuários de prótese total; 25 possuíam carcinoma espinocelular, um apresentava neoplasia maligna indiferenciada, enquanto dois pacientes eram portadores de carcinoma basoescamoso. Quanto à distribuição por gênero, 5 eram do gênero feminino e 23 do masculino, com média de idade de $52,7 \pm 8,9$ anos, sendo que todos tinham mais de 18 anos. No aspecto racial, a vasta maioria dos pacientes se declarou branca ou parda, mas um se definiu como negro.

Entre os pacientes selecionados, observou-se que apenas 36% obtiveram tratamento odontológico antes da RT, conforme orientação dos centros de saúde onde o diagnóstico inicial foi obtido ou dos centros de radioterapia. Como parte do protocolo para prevenção da candidose bucal e mucosite, os pacientes foram orientados a utilizar 5 ml de uma suspensão aquosa contendo 100.000 UI/mL de nistatina (Micostatin®, Bristol-Myers Squibb, São Paulo, SP, Brasil), três vezes por dia, durante todo o período compreendido pelo tratamento radioterápico.

Exames clínicos e análise microbiológica

Os dados socioeconômicos e demográficos dos participantes foram obtidos conforme previamente descrito (GAETTI-JARDIM JR et al., 2011), por meio de questionário aplicado e das fichas clínicas dos pacientes. O presente estudo comparou os resultados referentes aos exames clínicos realizados antes da RT, imediatamente após RT e 6 meses após RT, constando a avaliação periodontal e dental (PSR e CPOD, respectivamente), determinação da higiene bucal, bem como a ocorrência de mucosite, xerostomia, disfagia, disfonia, candidose e infecções oportunistas.

Para diferenciar a mucosite associada à candidose daquela não associada a fungos, procedia-se a coleta de espécimes para análise citológica, para observação da presença de pseudo-hifas nos casos de participação de leveduras na condição. Ao final da avaliação, todos os pacientes receberam orientações sobre técnicas de escovação, uso de fio dental e higiene de dispositivos protéticos.

Amostras de saliva, biofilme subgengival, supragengival e mucosas foram obtidas em todos os retornos de acompanhamento dos pacientes, conforme descrito previamente (GAETTI-JARDIM JR et al., 2011), para cultivo das leveduras. Esses espécimes clínicos foram inoculados em água peptonada e mantidos por até 7 dias à temperatura ambiente. A seguir, as amostras contendo evidências de crescimento microbiano foram selecionadas e 0,1mL das mesmas foi inoculado em ágar Sabouraud Dextrose acrescido de 100 µg/ml de cloranfenicol e incubado à temperatura ambiente por 7 dias. A identificação das leveduras foi realizada por meio de testes de assimilação de carbono e nitrogênio, fermentação de carboidratos, formação de tubo germinativo (a 37°C e 39°C), morfologia colonial e crescimento a 37°C e 42°C, conforme descrito previamente (GAETTI-JARDIM Jr et al., 2011)

3. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Na análise dos resultados, as variáveis que apresentavam três ou mais categorias foram submetidas a teste de Qui-quadrado, enquanto aquelas com duas categorias foram submetidas ao teste de Mann-Whitney. As possíveis diferenças na distribuição dos dados de ocorrência das leveduras foram avaliadas através de análise de variância de medidas repetidas para dados categóricos (ANOVAmr), segundo Brunner e Langer (2000). Os dados quantitativos foram avaliados por meio do teste de análise de variância (ANOVA).

4. RESULTADOS

Os pacientes estudados apresentaram condições heterogêneas de higiene bucal, onde 46,4% mostravam-se portadores de higiene precária, que se deteriorando ao longo do tratamento oncológico. A ocorrência do complexo mucosite-dermatite-xerostomia-disgeusia-disfagia-candidose foi quase universal logo após a radioterapia (RT), embora ainda estivesse presente em parcela significativa dos pacientes mesmo após 6 meses de acompanhamento.

Antes do tratamento oncológico, apenas 4% dos pacientes apresentavam candidose bucal e essa estava restrita a casos de estomatite ligado ao uso de próteses totais. Com a conclusão da RT e 30 dias após observou-se a presença de candidose em 54% e 40% dos pacientes, caindo para 25% após 6 meses de tratamento, com o desaparecimento das lesões pseudomembranosas e dos quadros mais intensos de mucosite (graus III e IV). De uma forma geral, as condições de saúde bucal e qualidade de vida mostraram melhora progressiva após o final da RT. A prevalência de candidose mostrou correlação com a deficiência de higiene bucal (teste de Qui-quadrado, $p=0,019$).

A tabela 1 apresenta a ocorrência de leveduras do gênero *Candida* na boca dos pacientes irradiados. A espécie mais prevalente foi *C. albicans*, principalmente nos pacientes portadores de dispositivos protéticos (ANOVA_{mr}, $p=0,037$). Durante e após a radioterapia, a quase totalidade dos pacientes, independentemente da condição de saúde bucal, era colonizada por leveduras, notadamente os usuários de dispositivos protéticos bucais. Observa-se que a ocorrência das demais espécies de leveduras aumenta com a RT, em proporção mais elevada que *C. albicans*, e permanece elevada até o final do período de acompanhamento.

Dentre as leveduras cultivadas, *C. albicans* foi significativamente mais prevalente do que as demais espécies observadas, como *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. glabrata* e *C. parapsilosis*. Embora a participação individual dessas espécies não tenha sofrido modificações significativas ao longo do tratamento radioterápico, o conjunto de leveduras não-*C. albicans* teve sua prevalência significativamente aumentada ao longo da radioterapia (ANOVA_{mr}, $p=0,007$).

Tabela 1. 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
<i>C. albicans</i>	11 (50,0)	6 (21,4)	22 (100,0)	20 (71,4)	8 (100,0)	7 (35,0)
<i>C. tropicalis</i>	2 (9,1)	1 (3,6)	8 (36,4)	4 (14,3)	2 (25,0)	1 (5,0)
<i>C. krusei</i>	1 (4,5)	2 (7,1)	6 (27,3)	2 (7,1)	1 (12,5)	0 (0,0)
<i>C. glabrata</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (13,6)	2 (7,1)	0 (0,0)	2 (10,0)
<i>C. parapsilosis</i>	0 (0,0)	1 (3,6)	6 (27,3)	1 (3,6)	2 (25,0)	0 (0,0)
<i>Candida</i> 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

¹N= 50 pacientes;²N= 50 pacientes;³N=28 pacientes;⁴Média de unidades formadoras de colônias (UFC) ± desvio padrão x 10².

DISCUSSÃO

Mesmo com a adição de pacientes e substituição daqueles que não puderam concluir o acompanhamento clínico de 6 meses após a RT, o perfil demográfico e social dos pacientes oncológicos examinados pouco mudou, assemelhando-se ao descrito por Al-Nawas e Grotz (2006), refletindo um público masculino, etilista, fumante e com modesta instrução formal. Apenas uma minoria dos pacientes seguiu a orientação dos centros de radioterapia e foi submetida a tratamento odontológico previamente à realização da RT.

A radioterapia afeta profundamente a integridade dos tecidos bucais, produção de saliva e, por conseguinte, a microbiota bucal, manifestando-se clinicamente por meio da xerostomia, mucosite bucal e candidose, que puderam ser observados na quase totalidade dos pacientes após as primeiras sessões de RT. Embora desenvolvimento desses efeitos colaterais seja relacionado com a dose e fracionamento da irradiação (ALMSTAHL et al., 2015), no presente estudo não foram observadas diferenças significativas de severidade e prevalência da mucosite em relação à intensidade da RT empregada, o que pode estar associado ao fato de que o eritema da mucosa surge aproximadamente após 2500 cGy, enquanto que as dosagens utilizadas foram sempre muito superiores a essa.

ALMSTAHL et al. (2001) evidenciaram que cuidados odontológicos básicos e o aprimoramento das condições de higiene dos pacientes podem prevenir uma modificação significativa da microbiota bucal, reduzindo o risco de danos maiores à mucosa e ao periodonto. Esse fato torna-se mais relevante quando se verifica que aproximadamente 25% dos pacientes não pôde concluir o tratamento radioterápico devido a problemas de ordem essencialmente odontológica e para os quais existem medidas preventivas capazes de reduzir o desconforto e a destruição tecidual se fossem instituídas a tempo, reduzindo a deterioração da qualidade de vida decorrente do desenvolvimento de mucosite e da xerostomia (RAMIREZ-AMADOR et al., 1997).

Os resultados da Tabela 1 evidenciam que o aumento da prevalência e das populações de leveduras em boca de irradiados, não apenas durante a RT, mas nos meses seguintes. Espécies do gênero *Candida* são frequentemente isoladas da cavidade bucal de adultos saudáveis, mas suas populações geralmente são bastante reduzidas e o comportamento saprofítico geralmente predomina, necessitando de fatores predisponentes locais ou sistêmicos para que a agressão fúngica se converta em elemento capaz de levar a infecções. Contudo, em pacientes seriamente debilitados (GAETTI-JARDIM JR et al., 2008; HEIMDAHL; NORD, 1990), como os avaliados no presente estudo, essas leveduras vêm sendo associadas com

superinfecções. Dentre os fatores que corroboram para o estabelecimento e aumento das populações dessas leveduras em boca, destacam-se a higiene bucal insatisfatória e o uso de próteses totais, ambos comuns nos pacientes que participaram do presente estudo, o que reforça a necessidade de cuidados odontológicos e educação odontológica preventiva.

Pode-se ponderar que a gravidade desses quadros em pacientes desdentados adquire maior importância posto que a mucosite irá dificultar o uso da dentadura, sendo que a baixa eficiência mastigatória dessa condição pode corroborar para aumentar a perda de peso e a condição de desnutrição de alguns pacientes irradiados, os quais podem até receber auxílio especializado de nutricionistas, para mitigar os efeitos das dificuldades mastigatórias enfrentadas..

A deficiência na higiene oral pode levar a complicações tanto bucais quanto sistêmicas, por se constituir um meio propício para a proliferação de espécies bacterianas e fúngica oportunistas, tendo, como consequência, o aumento da debilidade física, infecções locais, inflamação da superfície mucosa, sepse, redução na qualidade de vida e interrupções no tratamento antineoplásico (CHAMBERS et al., 2004).

O próprio câncer, quer pelas suas características, quer pela reduzida reatividade imunológica que muitos pacientes apresentam, parece facilitar o desenvolvimento de infecções fúngicas, as quais podem atingir de 40% a 70% do total de pacientes com neoplasias malignas (BAJRACHARYA et al., 2019; MCELROY, 1986), valores próximos aos observados no presente estudo, onde 54% dos pacientes apresentavam candidose no final do período de RT, mas 25% ainda albergavam essa condição clínica ao final do período experimental. Contudo, 6 meses após a conclusão da RT, os quadros mais agudos de candidose, na sua forma pseudomembranosa ou eritematosa, já haviam desaparecido. A elevada presença de candidose também pode ser fruto da alteração da virulência das leveduras associadas pela ação da modificação do ambiente e/ou efeito da radiação utilizada, como relataram Silva et al. (2017) para *C. tropicalis*.

A cavidade bucal passa a sofrer os efeitos das alterações histológicas produzidas pela radiação, facilitando infecções oportunistas, principalmente por *Candida* spp. (JHAM et al., 2007), sendo que a complexidade da microbiota fúngica tende a se exacerbar com o desenvolvimento do tratamento oncológico, principalmente pela proliferação de outras espécies do gênero *Candida* que não *C. albicans*, como também observado no presente estudo. O envolvimento de leveduras na patogênese das infecções de cabeça e pescoço nos pacientes irradiados pode ser sinal de comprometimento do sistema imunológico dos

pacientes, o que requer rigor no acompanhamento clínico dos mesmos (VISSINK et al., 2003a; VISSINK et al., 2003b).

Os resultados evidenciaram um aumento ocorrência das leveduras do gênero *Candida*, o que pode estar associado com a progressiva deterioração das condições bucais, possivelmente como resultado da debilidade orgânica associada ao câncer e ao tratamento radioterápico. Diversas espécies do gênero *Candida* vêm sendo relacionadas com a etiologia dessas enfermidades, onde *Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. tropicalis* e *C. parapsilosis* (JHAM et al., 2007; PFALLER; WENZEL, 1992; SILVA et al., 2017; STINNET et al., 1992) são as mais prevalentes em humanos e correspondem às amostras identificadas no presente estudo (Tabela 1). Não foram observadas correlações entre a prevalência de alguma espécie particular de levedura e as condições periodontais dos pacientes dentados ou severidade da mucosite, embora o gênero *Candida*, como um todo, seja mais abundante e prevalente nos períodos de tratamento radioterápico e no acompanhamento clínico, como um todo.

A elevada prevalência dessas diversas espécies de *Candida* pode ter sido influenciada pelos hábitos tabagistas e etilistas de parcela bastante significativa dos pacientes irradiados, uma vez que o tabaco, bem como o uso de próteses totais, problemas de higiene e etilismo são fatores predisponentes para a implantação de patógenos oportunistas, fungos em particular (MIZUGAI et al., 2007; RAMIREZ-AMADOR et al., 1997; WIJERS et al., 2001).

A ocorrência de indivíduos portadores de contagens elevadas de leveduras na boca, mas não portadores de candidose, possivelmente reflete características de susceptibilidade pessoal, a qual pode sofrer os efeitos da radiação e não deve ser considerada como um atributo imutável do paciente, o que deve ser reforçado com a adoção de práticas de higiene bucal e corporal capazes de minimizar a ocorrência de candidose (RAMIREZ-AMADOR et al., 1997). Os dados aqui apresentados não parecem mostrar qualquer predileção de uma ou outra espécie de levedura no desenvolvimento da candidose e desde o início das avaliações *C. albicans* foi a mais prevalente, como também descrito por Jham et al. (2007).

Em função da quase universalidade das infecções por *Candida* spp., o uso de nistatina tópica tornou-se parte do protocolo para prevenção da ocorrência de leveduroses de boca em muitos centros de radioterapia no Brasil, mas esse protocolo é extremamente sensível à adesão do paciente. Uma vez que a ocorrência de candidose e mucosite apresenta relação com a intensidade da xerostomia trans-RT e pós-RT e que esse fenômeno mostra-se pouco

sensível à ação de estimuladores locais de salivação ou géis antifúngicos (LAM-UBOL et al., 2020), optou-se pelo emprego de nistatina.

Ainda deve-se considerar que as células de *Candida* spp. podem invadir os tecidos, mesmo que superficialmente, dificultando a ação de contato do agente antifúngico; como agravante, a própria estrutura do biofilme dificulta a penetração do agente antimicrobiano, corroborando para a manutenção dessas leveduras na boca dos pacientes. Embora as candidoses esofageana, bucal e peribucal possam ser efetivamente tratadas com o emprego de nistatina tópica (ILGENLI et al., 2001), a elevada incidência de candidose e de colonização por *Candida* spp., como apresentado na Tabela 1, sugere que apenas o uso de antifúngico tópico pode não ser suficiente para reduzir a transmissão e implantação desses fungos. Assim, nos pacientes que viessem a desenvolver candidose, o uso de fluconazol poderia ser uma alternativa viável para limitar os danos e prevenir a disseminação do patógeno para outros órgãos do paciente (ILGENLI et al., 2001).

Entretanto, de todos os fatores associados ao desenvolvimento e manutenção de candidose no período pós-RT de 6 meses destacam-se a ocorrência e a severidade da xerostomia, provavelmente como consequência da progressão das disfunções de glândulas salivares, reduzindo a capacidade de retirada dos carboidratos e outros resíduos dietários, perda da capacidade tampão e de remineralização dental (EPSTEIN et al., 1996; MÜLLER et al., 2019; RAMIREZ-AMADOR et al., 1997), levando a modificações na ecologia microbiana bucal (LAM-UBOL et al., 2020; LEUNG et al., 2001; MÜLLER et al., 2019). Essas condições passam a favorecer a adesão de espécies de leveduras do gênero *Candida* (EPSTEIN et al., 1993) às células epiteliais bucais e superfícies de resina acrílica de dispositivos protéticos, o que poderia predispor a infecções oportunistas por esses microrganismos. Esse fenômeno também pode explicar o vertiginoso aumento na prevalência de bactérias entéricas e leveduras na cavidade bucal dos pacientes irradiados, particularmente nos indivíduos que possuem próteses totais ou parciais removíveis. Além desse aspecto, os pacientes com xerostomia pronunciada acabam por consumir uma dieta mais rica em carboidratos e alimentos de consistência pastosa, facilitando a proliferação fúngica nos resíduos alimentares.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados do presente estudo evidenciam que, nos meses seguintes à conclusão da RT, a presença de candidose e de leveduras do gênero *Candida* ainda é significativa, embora em queda, reforçando a necessidade de implementação de medidas que reduzam a

xerostomia e, por conseguinte, a mucosite oral, como forma de controlar as populações das principais espécies leveduriformes oportunistas em boca, principalmente em pacientes com dificuldades de higiene bucal e usuários de próteses totais.

REFERÊNCIAS

1. ALMSTAHL, A.; WIKSTRÖM, M.; FAGERBERG-MOHLIN, B. **Microflora in oral ecosystems and salivary secretion rates - a 3-year follow-up after radiation therapy to the head and neck region.** Archives of Oral Biology, v.60, 2015, pp.1187-1195. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2015.04.004>
2. ALMSTAHL, A.; WIKSTRÖM, M.; FAGERBERG-MOHLIN, B. **Microflora in oral ecosystems in subjects with radiation induced hyposalivation.** Oral Diseases, v. 14, 2008, pp. 541-549. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2007.01416.x>.
3. ALMSTAHL, A.; WIKSTRÖM, M.; GROENINK, J. **Lactoferrin, amylase and mucin MUCB and their relation to the oral microflora in hyposalivation of different origins.** Oral Microbiology and Immunology, v. 16, 2001, pp. 345-352. Disponível em: <https://doi.org/10.1034/j.1399-302X.2001.160605.x>
4. AL-NAWAS, B.; GROTZ, K. A. **Prospective study of the long change of the oral flora after radiation therapy.** Support Care Cancer, v. 14, 2006. pp. 291-296. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00520-005-0895-3>.
5. BAJRACHARYA, B.; BHATTACHARYA, S.; POUDEL, P. **Prevalence of *Candida* species in the oral cavity of cancer patients undergoing radiotherapy.** Annals of King Edward Medical University, v. 25, 2019, pp.1-6. Disponível em: <https://annalskemu.org/journal/index.php/annals/article/view/2859>.
6. BHIDE, S. A.; NEWBOLD, K. L.; HARRINGTON, K. J.; NUTTING, C. M. **Clinical evaluation of intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancers.** British Journal of Radiology, v. 85, 2012, pp. 487-494. Disponível em: <https://www.birpublications.org/doi/full/10.1259/bjr/85942136>.
7. BRUNNER, E.; LANGER, F. **Nonparametric analysis of ordered categorical data in designs with longitudinal observations and small sample sizes.** Biometrical Journal, v. 42, p. 663-75, 2000. Disponível em: [https://doi.org/10.1002/1521-4036\(200010\)42:6<663::AID-BIMJ663>3.0.CO;2-7](https://doi.org/10.1002/1521-4036(200010)42:6<663::AID-BIMJ663>3.0.CO;2-7).
8. CHAMBERS, M. S.; GARDEN, A. S.; KIES, M. S.; MARTIN, J. W. **Radiation-induced xerostomia in patients with head and neck cancer: pathogenesis, impact**

- on quality of life, and management.** *Head and Neck Surgery*, v. 26, 2004, pp. 796-807. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/hed.20045>.
9. EPSTEIN, J. B.; FRELICH, M. M.; LE, N. D. **Risk factors for oropharyngeal candidiasis in patients who receive radiation therapy for malignant conditions of the head and neck.** *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology and Endodontics*, v. 76, 1993, pp. 169-174. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/0030-4220\(93\)90199-E](https://doi.org/10.1016/0030-4220(93)90199-E).
10. EPSTEIN, J. B.; VAN DER MEIJI, E. H.; LUNN, R.; LE, N. D.; STEVENSON-MOORE, P. **Effects of compliance with fluoride gel application on caries and caries risk in patients after radiation therapy for head and neck cancer.** *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology and Endodontics*, v. 82, 1996, pp. 268-275. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S1079-2104\(96\)80351-9](https://doi.org/10.1016/S1079-2104(96)80351-9).
11. GAETTI-JARDIM JR, E.; CIESIELSKI, F. I. N.; SOUSA, F. R. N.; NWAOKORIE, F.; SCHWEITZER, C. M.; AVILA-CAMPOS, M. J. **Occurrence of yeasts, pseudomonads and enteric bacteria in the oral cavity of patients undergoing head and neck radiotherapy.** *Brazilian Journal of Microbiology*, v. 42, 2011, pp.1047-1055. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1517-83822011000300024> .
12. GAETTI-JARDIM JR, E.; NAKANO, V.; WAHASUGUI, T. C.; CABRAL, F. C.; GAMBA, R.; AVILA-CAMPOS, M. J. **Occurrence of yeasts, enterococci and other enteric bacteria in subgingival biofilm of HIV-positive patients with chronic gingivitis and necrotizing periodontitis.** *Brazilian Journal of Microbiology*, v. 39, 2008, pp. 257-61, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1517-83822008000200011>.
13. HEIMDAHL, A.; NORD, C. E. **Oral yeast infections in immunocompromised and seriously diseased patients.** *Acta Odontologica Scandinavica*, v. 48, 1990, pp-77-84. Disponível em: <https://doi.org/10.3109/00016359009012737>.
14. ILGENLI, T.; ÖREN, H.; UYSAL, K. **The acute effects of chemotherapy upon the oral cavity: prevention and management.** *Turkish Journal of Cancer*, v. 31, n. 3, p. 93-105, 2001. Disponível em: http://www.turkjancer.org/pdf/pdf_TJC_36.pdf.
15. JHAM, B.C.; FRANÇA, E. C.; OLIVEIRA, R. R. O.; SANTOS, V. R.; KOWALSKI, P. FREIRE, A. R. S. **Candida oral colonization and infection in Brazilian patients undergoing head and neck radiotherapy: a pilot study.** *Oral Surgery Oral Medicine*

- Oral Pathology Oral Radiology and Endodontics, v. 103, 2007, pp. 355-358. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2006.02.005>
16. LAM-UBOL, A.; MATANGKASOMBUT, O.; TRACHOOTHAM, D.; TARAPAN, S.; SATTABANASUK, V.; TALUNGCHIT, S.; PAEMUANG, W.; PHONYIAM, T.; CHOKCHAITAM, O.; MUNGKUNG, O. **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, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00784-020-03484-1>.
17. LEUNG, W. K.; DASSANAYAKE, R. S.; YAU, J. Y. Y.; JIN, L. J.; YAM, W. C.; SAMARANAYAKE, L. P. **Oral colonization, phenotypic, and genotypic profiles of *Candida* species in irradiated, dentate, xerostomic nasopharyngeal carcinoma survivors.** Journal of Clinical Microbiology, v. 38, 2000, pp. 2219-2226. Disponível em: <https://jcm.asm.org/content/38/6/2219.short>
18. MCELROY, T. H. **Infection in the patient receiving chemotherapy for cancer: Oral considerations.** Journal of American Dental Association, v. 109, 1986, pp. 454-456. Disponível em: <https://europepmc.org/article/med/6237140>.
19. MIZUGAI, H.; ISOGAI, E.; HIROSE, K.; CHIBA, I. **Effect of denture wearing on occurrence of *Candida* species in the oral cavity.** The Journal of Applied Research, v. 7, Pp. 250-254, 2007, pp. 250-254. Disponível em: https://www.researchgate.net/profile/Kimiharu_Hirose/publication/267237962_Effect_of_Denture_Wearing_on_Occurrence_of_Candida_Species_in_the_Oral_Cavity/links/548f8f9d0cf225bf66a802c0/Effect-of-Denture-Wearing-on-Occurrence-of-Candida-Species-in-the-Oral-Cavity.pdf
20. MÜLLER, V.; BELIBASAKIS, G. N.; BOSSHARD, P. P.; WIEDEMEIER, D. B.; BICHSEL, D.; RÜCKER, M.; STADLINGER, B. **Change of saliva composition with radiotherapy.** Archives of Oral Biology, v. 106, 2019, 104480. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2019.104480>
21. PFALLER, M.; WENZEL, R. **Impact of the changing epidemiology of fungal infections in the 1990's.** European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, v.11, 1992, pp.287-291. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF01962067>.
22. PINNA, R.; CAMPUS, G.; CUMBO, E.; MURA, I.; MILIA, E. **Xerostomia induced by radiotherapy: an overview of the physiopathology, clinical evidence, and**

- management of the oral damage.** Therapeutics and Clinical Risk Management, v. 11, 2015, pp.171-88. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4325830/>
23. RAMIREZ-AMADOR, V.; SILVERMAN JR, S.; MAYER, P.; TYLER, M.; QUIVEY, J. **Candidal colonization and oral candidiasis in patients undergoing oral and pharyngeal radiation therapy.** Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology and Endodontics, v. 84, 1997, pp. 49-53. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1079210497900615>.
24. REDDING, S.W.; DAHIYA, M. C.; KIRKPATRICK W. R.; COCOS, B. J.; PATTERSON T. F.; FOTHERGILL, A. W.; RINALDI, M. G.; THOMAS JR, C. R. **Candida glabrata is an emerging cause of oropharyngeal candidiasis in patients receiving radiation for head and neck cancer.** Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology and Endodontics, v. 97, 2004, pp. 47-52. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2003.09.008>
25. SAMARANAYAKE, L. P.; ROBERTSON, A. G.; MACFARLANE, T. W.; HUNTER, I. P.; MACFARLANE, G.; SOUTAR, D. S.; FERGUSON, M. M. **The effect of chlorhexidine and benzydamine mouthwashes on mucositis induced by therapeutic irradiation.** Clinical Radiology, v. 39, 1988, pp. 291-294. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3293887/>
26. SILVA, E. M.; KISCHKEL, B.; SHINOBU-MESQUITA, C. S.; BONFIM-MENDONÇA, P. S.; MANSANO, E. S. B.; SILVA, M. A.; BARBOSA, J. F.; FIORINI, A.; HERNANDES, L.; FURLANETO, M. C.; SVIDZINSKI, T. I. E. **γ -irradiation from radiotherapy improves the virulence potential of *Candida tropicalis*.** Future Microbiology, v. 12, 2017, pp. 1467-1486. Disponível em: <https://doi.org/10.2217/fmb-2017-0137>
27. STINNET, E. A.; CHILDERS, N. K.; WRIGHT J. T.; RODU, B. K. BRADLEY JR, E. L. **The detection of oral *Candida* in pediatric leukemia patients.** Pediatric Dentistry, v.14, 1992, p. 236-239. Disponível em: <https://www.aapd.org/globalassets/media/publications/archives/stinnett-14-04.pdf>
28. VISSINK, A.; BURLAGE, F. R.; SPIJKERVET, F. K. L.; JANSMA, J.; COPPES, R. P. **Prevention and treatment of the consequences of head and neck radiotherapy.** Critical Reviews in Oral Biology & Medicine, v. 14, 2003, pp. 213-225, 2003. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/154411130301400306>

29. VISSINK, A.; JANSMA, J.; SPIJKERVET, F.K.L.; BURLAGE, F.R.; COPPES, R. P. **Oral sequelae of head and neck radiotherapy**. Critical Reviews in Oral Biology & Medicine, v. 14, p.199-212, 2003. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/154411130301400305>
30. WIJERS, O. B.; LEVENDAG, P. C.; HARMS, E. R.; GAN-TENG, A. M.; SCHMITZ, P. I.; HENDRIKS, W. D.; WILIMS, E. B.; VAN DER EST, H.; VISCH, L. L. **Mucositis reduction by selective elimination of oral flora in irradiated cancers of the head and neck: a placebo controlled double-blind randomized study**. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, v. 50, 2001, pp. 343-352. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(01\)01444-4](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(01)01444-4)

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

AUTOR PARA CORRESPONDÊNCIA

Elerson Gaetti Jardim Júnior
Faculdade de Odontologia de Araçatuba-UNESP
16015-050, Araçatuba-SP, Brasil
gaetti.jardim@unesp.br