Tratamento de candidíase oral em pacientes com câncer de cabeça e pescoço: uma revisão sistemática

Treatment of oral candidiasis in patients with head and neck cancer: a systematic review

Marina Fernandes de Sena[1], Líbia Augusta Maciel Gondim[2], Georgia Costa de Araújo Souza[3], Maria Ângela Fernandes Ferreira[4], Kenio Costa Lima[5]

RESUMO

Introdução: A candidíase constitui uma das infecções oportunistas mais frequentes em pacientes oncológicos, sendo resultado do desequilíbrio da ecologia do ambiente, em virtude dos tratamentos antineoplásicos. **Objetivo:** Investigar através de uma revisão sistemática as intervenções para o tratamento de candidíase orofaríngea em pacientes com câncer de cabeça e pescoço. **Metodologia:** Consulta em bases de dados eletrônicos MEDLINE, LILACS e BBO, cuja coleta de dados incluiu estudos de intervenção (ensaio clínico), apresentando desfechos relacionados à avaliação clínica e microbiológica da candidíase através dos antifúngicos. As estratégias de buscas utilizadas incluíram como palavras: *cancer and* (*oral or bucal or neck or head*) *and* (*treatment or therapy*), nos idiomas português, inglês e espanhol, no período de 1966 a 2007. **Resultados:** Foram selecionados três estudos, todos no idioma inglês, sendo que apenas um objetivou avaliar a resposta dos indivíduos ao fluconazol e os demais compararam a resposta do fluconazol a outras drogas (voriconazol, itraconazol e anfotericina B). **Conclusão:** O fluconazol apresentou melhores resultados, sendo eficaz em debelar a candidíase orofaríngea. No entanto, deve-se atentar para a resistência de determinadas linhagens de cândida ao fluconazol, devendo o profissional ser capaz de escolher o medicamento de melhor efeito para cada caso.

UNITERMOS: Candidíase Oral, Câncer Oral, Câncer de Cabeça e Pescoço, Tratamento, Antifúngico.

ABSTRACT

Introduction: *Candidiasis (thrush) is one of the most common opportunistic infections among cancer patients, being a result of an imbalance in the environmental ecology because of the antineoplastic therapies.* ***Aim:*** *To investigate through a systematic review the available interventions for treatment of oral candidiasis in patients with head and neck cancer.* ***Methods:*** *A review was made of electronic databases MEDLINE, LILACS and BBO, in which data collection included intervention studies (clinical trials) presenting outcomes related to clinical and microbiological evaluation of candidiasis through antifungal drugs. The search strategies included words like cancer and (oral or buccal or neck or head) and (treatment or therapy), in Portuguese, English and Spanish, from 1966 to 2007.* ***Results:*** *Three studies were selected, all written in English, one of which evaluating patient response to fluconazole and the other two comparing response to fluconazole with other drugs (voriconazole, itraconazole and amphotericin B).* ***Conclusion:*** *Fluconazole presented the best results, being effective to suppress oral candidiasis. However, the resistance of certain candida strains to fluconazole must be considered, so as to be able to select the drug that is most likely to succeed in each particular case.*

KEYWORDS: *Oral Candidiasis, Oral Cancer, Head and Neck Cancer, Therapy, Antifungal.*

INTRODUÇÃO

O câncer de cabeça e pescoço representa em nível mundial 10% dos tumores malignos, envolve vários sítios, sendo que cerca de 40% dos casos ocorrem na cavidade oral, 25% na laringe, 15% na faringe, 7% nas glândulas salivares e 13% nos demais locais. Anualmente ocorrem mais de oito milhões de casos novos de câncer no mundo, dos quais 212.000 originam-se na boca (1). Estes pacientes são submetidos a altas doses de radioterapia em extensos campos de radiação que incluem a cavidade bucal, maxila, mandíbula e glândulas salivares (2).

A candidíase constitui uma das infecções oportunistas mais frequentes em pacientes oncológicos, causada por diferentes espécies de *Candida*. Estas fazem parte da microbiota oral residente em indivíduos saudáveis como microrganismos comensais, porém sob fatores que acarretem desequilíbrio da ecologia do ambiente – por exemplo, mielossupressão, comprometimento do fluxo salivar e as lesões de mucosite – pode penetrar e inflamar os tecidos da mucosa

[1] Mestre. Estudante de Pós-Graduação.
[2] Mestre. Cirurgiã-dentista.
[3] Mestre. Cirurgiã-dentista.
[4] Doutora. Professora do Programa de Pós-Graduação.
[5] Doutor. Professor do Programa de Pós-Graduação.

10-398-Tratamento de candidíase oral.pmd 241 28/9/2009, 13:26

oral (3, 4), consistindo, portanto, numa das grandes preocupações por parte dos profissionais durante o tratamento destes pacientes, amenizar e controlar os efeitos secundários decorrentes da radioterapia e da quimioterapia.

Durante muitos anos, o principal método terapêutico realizado era através de antifúngicos tópicos, tais como a nistatina oral e a anfotericina oral B, devido à segurança percebida desses compostos não absorvíveis. Porém, a terapia tópica apresenta certas desvantagens para o paciente, gosto desagradável e necessidade de múltiplas aplicações diárias, oferecendo a terapia sistêmica, maior tempo de ação do que a terapia tópica, pois não é eliminado rapidamente pela saliva, como os agentes tópicos, mantendo-se em atividade por período mais prolongado (5).

Portanto, salienta-se a importância da atuação dos profissionais de saúde envolvidos em todas as fases do tratamento antineoplásico, devendo conhecer os principais agentes terapêuticos que promovam a cura e amenizem os sintomas dos pacientes no que tange ao tratamento da candidíase oral, e assim melhorar a qualidade de vida dos mesmos.

Nesse sentido, pretende-se responder, através de uma revisão sistemática da literatura, a seguinte questão: "Qual o agente terapêutico mais eficaz no tratamento da candidíase oral em pacientes com câncer na região de cabeça e pescoço?".

METODOLOGIA

Fontes pesquisadas

Foram utilizadas como fontes de busca as bases eletrônicas de dados: MEDLINE, COCHRANE BVS, LILACS e BBO.

Estratégia de busca

A estratégia de busca foi realizada através dos descritores de assunto: "candida" ou "candida albicans" ou "candida glabrata" ou "candida tropicalis" ou "candida utilis" ou "candidiase" ou "candidiase bucal" e "cancer bucal" ou "cancer da boca" ou "cancer de cabeca e pescoco"; e das palavras *cancer and (oral or bucal or neck or head) and (treatment or therapy),* nos idiomas inglês, espanhol e português, pesquisados no período de 1966 a 2007.

Critérios de inclusão

Incluíram-se estudos de intervenção do tipo: ensaio clínico controlado, ensaio controlado aleatório, estudo comparativo e estudo multicêntrico, que tiveram como objetivo avaliar o tratamento da candidíase oral em pacientes que se submeteram à radioterapia de tumores de cabeça e pescoço. Os desfechos esperados constituem a abordagem da eficácia do tratamento para a candidíase oral em pacientes oncológicos.

Critérios de exclusão

Foram excluídos estudos cuja avaliação foi baseado no tratamento e/ou prevenção da mucosite, prevenção da candidíase, estudos *in vitro*, relatos de caso, e que não estivesse relacionado ao tratamento de câncer de cabeça e pescoço.

RESULTADOS

Na base de dados MEDLINE, foram encontrados 80 artigos, dos quais apenas três se enquadravam nos critérios de inclusão preestabelecidos. No LILACS, 27, e BBO, 13, porém, nenhum foi selecionado.

Os desenhos encontrados foram: dois ensaios clínicos e um estudo multicêntrico (Tabela 1). Todos os estudos avaliaram o fluconazol, compararando-o a outros fármacos – itraconazol, voriconazol e anfotericina B (Tabela 2).

Os achados encontrados, ao se avaliar os resultados clínicos no uso sistêmico do fluconazol, mostraram a existência de resistência por alguns participantes (6). Em relação aos aspectos microbiológicos, a partir da detecção de culturas negativas de cândida – cura micológica, o voriconazol apresentou o menor valor do CMI (concentração inibitória mínima) – 0,004 a 0,125 μg/ml (6) (Tabela 2).

As intervenções que comparavam métodos terapêuticos distintos das drogas mostraram como resultado cura e melhora clínica equivalentes entre o fluconazol tópico e a anfotericina B sistêmica (7). No entanto, Finlay *et al* (1996) (4) observaram que o fluconazol sistêmico apresentou melhora clínica satisfatória em relação à anfotericina B tópica.

Os estudos analisados não apresentaram cálculo do tamanho da amostra, um não mostrou as perdas e 100% não realizaram testes estatísticos. Não houve tentativa de mascaramento, sendo todos os estudos abertos (*open label*).

DISCUSSÃO

A candidíase é uma condição comum em pacientes oncológicos que se submetem a quimioterapia e radioterapia, principalmente quando são incluídas a cavidade bucal, maxila, mandíbula e glândulas salivares no campo da radiação, podendo tais regiões encontrar-se mais susceptíveis a desenvolver essa infecção. A radiação frequentemente causa alterações no ambiente oral que predispõe à colonização de microrganismos de várias espécies, sendo mais comum a *candida* spp. Ao passo que xerostomia e mucosite são classicamente as condições primárias associadas com o tratamento de pacientes com câncer de cabeça e pescoço, sendo consi-

10-398-Tratamento de candidíase oral.pmd 242 28/9/2009, 13:26

TABELA 1 – Caracterização dos artigos selecionados, segundo desenho do estudo, amostra e perdas amostrais

Autores	Desenho do estudo	Amostra		Perdas da amostra
		Tamanho	Cálculo	
Belazi *et al* 2004	Ensaio clínico randomizado	n = 39, sendo 30 com candidíase	–	–
Lefebvre e Domenge (2001)	Estudo multicêntrico, randomizado	n = 268	–	147
Finlay *et a*/ (1996)	Ensaio clínico randomizado	n = 73	–	4

TABELA 2 – Caracterização dos artigos selecionados, segundo terapêutica utilizada e resultados clínicos e microbiológicos

Autores	Drogas utilizadas	Regime de aplicação	Período de avaliação	Reações adversas	Resultados	
					Clínico	Microbiológico
Belazi et al., 2004	Fluconazol	200mg/dia, 2 semanas. (uso interno)			5/30 pacientes após radioterapia apresentaram resistência ao fluconazol	Fluconazol (CMI* > 64 μg/ml) Itraconazol (CMI > 32 μg/ml) Voriconazol (CMI 0,004 – 0,125)
	Itraconazol	200mg/dia, 2 semanas. (uso interno)	10 semanas	–		
	Voriconazol	–				
Lefebvre JL, Domenge C, 2001	Suspensão oral fluconazol (n=72)	50mg/5ml, 1 vez/dia, 1 minuto (uso externo)	4 visitas em 2 semanas e uma após final do tratamento	n = 13 (Náusea: 10% fluconazol; 8% anfotericina B)	Drogas utilizadas foram equivalentes em termos de cura e melhora clínica	48% / 35% fluconazol / anfotericina B (cura micológica)
	Suspensão oral Anfotericina B (n=75)	0,5g/5ml, 3 vezes/dia (uso interno)				
Finlay P. M. *et al,* 1996	Fluconazol (n=37)	50mg/dia, por 07 dias (uso interno)	–	–	92% / 72% fluconazol / anfotericina B	46% / 31%, fluconazol / anfotericina B
	Anfotericina B (n=36)	10 mg, 04 vezes / dia, por 14 dias (uso externo)				

* CMI = Concentração Inibitória Mínima.

deradas complicações que predispõem ao desenvolvimento da candidíase (8).

O tratamento de infecções fúngicas inclui agentes antifúngicos tópicos e sistêmicos, sendo os principais mencionados na literatura fluconazol e anfotericina B, encontrando-se, ainda, nistatina, cetoconazol, itraconazol e clotrimazol.

Fluconazol, itraconazol e voriconazol são agentes antifúngicos da classe dos triazóis com mecanismos de ação semelhantes, agindo especialmente no citocromo P450 da parede celular do fungo (9).

O fluconazol sofre absorção quase completa pelo trato gastrointestinal, sendo a excreção renal a responsável por mais de 90% da eliminação deste fármaco. É comercializado nos EUA na forma de comprimidos com 50, 100, 150 e 200mg para administração oral, pó para suspensão oral e soluções intravenosas. Podem ocorrer náuseas e vômitos com doses acima de 200mg/dia (9).

A anfotericina B pertence a uma família de cerca de 200 antibióticos macrolídeos poliênicos. Sua absorção é gastrintestinal, atua aumentando a permeabilidade da membrana celular dos fungos e causando a perda de constituintes citoplasmáticos (9). Preferencialmente, é usada no tratamento de pacientes com infecções fúngicas severas (10).

O tratamento de escolha por muitos anos para infecções orais por cândida foi de agentes tópicos. Uma boa opção no tratamento da candidíase oral seria o uso de agentes sistêmicos, observando-se sua eficácia favorável, segurança

10-398-Tratamento de candidíase oral.pmd 243 28/9/2009, 13:26

e perfil farmacocinético, em detrimento das formulações tópicas que requerem ser absorvidas lentamente (4). Apenas um estudo relatou a satisfação do paciente em relação ao método terapêutico utilizado, encontrando-se um tratamento mais prático quanto à posologia para o fluconazol tópico (58%, 71/122), em detrimento aos tratados com anfotericina B sistêmica (37%,43/117), (P =0.0007). Em termos de facilidade de uso (vias de administração), não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos (7).

A avaliação clínica é determinada seguindo os parâmetros de melhora, cura ou recidiva do agravo. Finlay et al (1996) (4) encontraram que 72% dos pacientes (n=26) no grupo da anfotericina B mostraram melhora nos sinais e sintomas clínicos (placa branca, vemelha – eritema), comparados com 92% daqueles no grupo do fluconazol. Contudo, Lefebvre e Domenge (2002) (7) detectaram para o fluconazol e anfotericina B resultados clínicos equivalentes. Tal diferença entre os achados, pode se dever ao fato de as drogas terem sido utilizadas em formas de apresentação distintas, como também o tamanho da amostra nestes estudos.

O uso crescente de drogas antifúngicas tem contribuído no surgimento de leveduras com resistência secundária aos antifúngicos, sendo necessária a aplicação de métodos para avaliar a susceptibilidade a essas drogas (11).

A análise da eficácia dos antifúngicos nos estudos de intervenção avaliados na revisão sistemática foi efetuada, preferencialmente, através do Etest®, para se observar a susceptibilidade antifúngica do fármaco a partir da observação da concentração inibitória mínima, que consiste na menor concentração de antibiótico capaz de inibir o crescimento do microrganismo.

O resultado clínico, segundo Belazi *et al* (6) (2004) (6), após a radioterapia, mostrou que 5/30 pacientes apresentaram resistência ao fluconazol, e ao ser realizado o teste de susceptibilidade dos isolados, verificou-se resistência em 8/23 isolados de *Candida albicans*, 2/3 *Candida glabrata* e 2/2 *Candida krusei* ao fluconazol, susceptibilidade dose-dependente ao itraconazol e baixa concentração inibitória mínima ao voriconazol (MIC 0,004-0,125), podendo este ser uma boa opção para o tratamento da candidíase oral (12). Para o tratamento clínico da recidiva, os pacientes receberam itraconazol, 200mg/dia por 15 dias (6).

Dessa forma, é crucial avaliar a conduta terapêutica empregada, como, por exemplo, a eficácia dos fármacos diante da grande diversidade de linhagens de cândida, posto que o uso aumentado dessa droga favoreceu o desenvolvimento de resistência da *Candida* spp., principalmente, *C. glabrata* e *C. krusei* (11).

CONCLUSÕES

Em relação à análise dos estudos, observou-se uma deficiência na metodologia, não havendo apresentação de cálculo do tamanho da amostra e dois estudos não mostraram as perdas. Além disso, foram divergentes quanto à concentração e frequência ideal do medicamento e apenas um estudo relatou reações adversas.

Nos artigos avaliados, o fluconazol foi o medicamento mais estudado para tratamento de infecções fúngicas oportunistas em pacientes oncológicos na região de cabeça e pescoço, apresentando melhores resultados e, de maneira geral, mostrou-se eficaz em debelar tais infecções.

Neste sentido, deve-se atentar para a questão da resistência de determinadas linhagens de cândida ao fluconazol, devendo o profissional ser capaz de escolher o medicamento de melhor efeito para cada caso, podendo utilizar como segunda opção o voriconazol e o itraconazol.

Assim, faz-se necessária a realização de mais estudos clínicos sobre a temática em questão, envolvendo medicamentos que possam proporcionar menor resistência à cândida. Dessa forma, é fundamental o conhecimento dos profissionais de saúde quanto à infecção oportunista pela cândida ao paciente oncológico, bem como considerar as drogas terapêuticas indicadas e a eficácia do tratamento, promovendo uma maior qualidade de vida a esses pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sherman CD. Câncer de cabeça e pescoço. In: Hossfeld DK, Sherman CD, Love RR, Bosch F, eds. Manual de oncologia clínica. 5.ed. São Paulo, SP: Fundação Oncocentro de São Paulo, 1996: 193-7.
2. Jbam BC, Freire ARS. Complicações bucais da radioterapia em cabeça e pescoço. Rev Bras Otorrinolaringol. 2006; 72 (5): 704-08.
3. Arendorf TM, Walker DM. The prevalence and intra-oral distribution of Candida albicans in man. Arch Oral Biol. 1980; 25 (1):1-10.
4. Finlay PM, Richardson MD, Robertson AG. A comparative study of the efficacy of fluconazole and amphotericin B in the treatment of oropharyngeal candidosis in patients undergoing radiotherapy for head and neck tumours. Br J Oral Maxillofac Surg. 1996; 34 (1): 23-5.
5. Episten JB, Polsky B. Oropharyngeal candidiasis: a review of its clinical spectrum and current therapies. Clin Ther. 1998; 20 (1): 40-57.
6. Belazi M, Velegraki A, Koussidou-Eremondi T, Andreadis D, Hini S, Arsenis G et al. Oral Candida isolates in patients undergoing radiotherapy for head and neck cancer: prevalence, azole susceptibility profiles and response to antifungal treatment. Oral Microbiol Immunol. 2004; 19: 347-351.
7. Lefebvre JL, Domenge C. A comparative study of the efficacy and safety of fluconazole oral suspension and amphotericin B oral suspension in cancer patients with mucositis. Oral Oncol. 2002; 38 (4): 337-42.
8. Nicolatou-Galitis O, Velegraki A, Sotiropoulou-Lontou A, Dardoufas K, Kouloulias 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.
9. Bennett JE. Agentes antimicrobianos – Agentes antifúngicos. In: Goodman LS, Gilman A, editores. As bases farmacológicas da tera-

10-398-Tratamento de candidíase oral.pmd 244 28/9/2009, 13:26

pêutica. 11. ed. Rio de Janeiro: McGraw – Hill Interamericana do Brasil; 2006, 1103-1118.
10. Korolkovas A, França FFAC. Dicionário Terapêutico Guanabara. 9.ed. Rio de Janeiro (RJ): Guanabara Koogan; 2002.
11. Santos Júnior ID, Souza IAM, Borges RG, Souza LBS Santana WJ, Coutinho HDM. Características gerais da ação, do tratamento e da resistência fúngica ao fluconazol. Scientia Medica. 2005; 15 (3):189-197.
12. Burn AK, Fothergill AW, Kirkpatrick WR, Coco BJ, Patterson TF, McCarthy DI, Rinaldi MG et al. Comparison of Antifungal Susceptibilities to Fluconazole and Voriconazole of Oral Candida glabrata Isolates from Head and Neck Radiation Patients. J Clin Microbiol. 2004; 42 (12): 5846-5848.

Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), Departamento de Odontologia.
✉ Endereço para correspondência:
Marina Fernandes de Sena
Av. Praia de Ponta Negra, 8840 – Ponta Negra
59094-100 – Natal, RN – Brasil
☎ (51) 3219-2802 – 22, 23, 24
marinafsena@yahoo.com.br

Recebido: 14/5/2009 – Aprovado: 21/5/2009

10-398-Tratamento de candidíase oral.pmd 245 28/9/2009, 13:26