



Instituto Português de Oncologia – Porto



Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar
Universidade do Porto



Jefferson Medical College
Thomas Jefferson University - USA

CURSO DE MESTRADO EM ONCOLOGIA

**PRÓTESES DENTÁRIAS REMOVÍVEIS NO
DESENVOLVIMENTO DE
COLONIZAÇÃO/INFECÇÃO POR *CANDIDA* EM
DOENTES SUJEITOS A RADIOTERAPIA DA
CABEÇA E PESCOÇO**

Dissertação de Mestrado da Licenciada

Isabel Carolina Barros Coelho

Porto, 2003

Isabel Carolina Barros Coelho

**Próteses dentárias removíveis no desenvolvimento de
colonização/infecção por *Candida* em doentes sujeitos a
radioterapia da cabeça e pescoço**

Mestrado em Oncologia do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Universidade do Porto

2000 - 2003

Dissertação da candidatura ao grau de mestre
Apresentada ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar
Universidade do Porto

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. João Amado, Presidente do Mestrado em Oncologia, Professor de Saúde Comunitária do I.C.B.A.S. e orientador deste trabalho, o meu sincero agradecimento pelo seu empenho e disponibilidade na orientação da minha tese de mestrado; pelo apoio científico e pela enorme capacidade na abordagem deste tema sempre que solicitado e dissipando as minhas dúvidas.

À Dra. Adelina Costa, Assistente Hospitalar de Radioterapia, Mestra em Oncologia e minha co-orientadora, agradeço de forma especial, pelas suas qualidades profissionais e humanas que foram decisivas para a realização deste trabalho; pela presença constante desde o primeiro dia, em cada etapa, mais ou menos difícil, e por todas as críticas construtivas e fundamentais correspondendo as necessidades que um estudo deste tipo exige; pelo incentivo e confiança transmitidos, principalmente no fim do trabalho.

À Dra. Maria Augusta Guimarães, directora do Serviço de Microbiologia do Instituto Português de Oncologia – Porto, agradeço todo esforço despendido na co-orientação de toda a parte microbiológica, disponibilizando todo o seu departamento e o seus conhecimentos nesta área; pelo apoio e incentivo desde o início que foram fundamentais na elaboração deste estudo.

À Dra. Maria José Bento, Assistente Graduada de Saúde Pública e Epidemiológica, agradeço o contributo prestado na análise estatística, pelas ideias transmitidas e pela sua disponibilidade constante no esclarecimento de todas as dúvidas relacionadas com este tema.

Ao Dr. Tomé Fernandes, Chefe de Serviço de Radioterapia do IPO–Porto, pela ajuda prestada na selecção dos doentes, no esclarecimento de todas as questões colocadas demonstrando a sua capacidade profissional e que se tornaram importantes no desenvolvimento de um trabalho deste género.

Ao Prof. Dr. Guimarães dos Santos, director do Departamento de Oncologia Cirúrgica I do IPO-Porto, agradeço pelo incentivo no desenvolvimento de teses de mestrado na área da oncologia.

A todos os funcionários dos Serviços de Radioterapia e de Microbiologia do IPO, especialmente à Dra. Iracema, à Enfermeira Sílvia, à colega Paula Coelho e à minha amiga Ana, que de alguma forma, contribuíram para que eu conseguisse atingir os meus objectivos.

À minha amiga Catarina, gostaria de agradecer pelo apoio dado desde o início deste trabalho, partilhando opiniões, sugestões, críticas que só uma amizade de longa data pode oferecer.

Aos meus pais, cabe um agradecimento muito especial, por toda compreensão, apoio e paciência constantes durante o tempo de realização deste trabalho e ao longo da minha vida.

Às minhas irmãs, Suzel pela ajuda a todos os níveis que só alguém dentro da área da Medicina Dentária pode dar, e à Lara pelas horas despendidas no computador.

Ao meu marido, que sempre me apoiou e ajudou não só durante a realização deste trabalho como ao longo de vários anos com a dose certa de paciência e amor.

Próteses dentárias removíveis no desenvolvimento de colonização/infecção por *Candida* em doentes sujeitos a radioterapia da cabeça e pescoço

Palavras chave:
Próteses dentárias removíveis
Candida
Estomatite protética

À minha Família

ÍNDICE

AGRADECIMENTOS.....	3
ÍNDICE DE QUADROS E FIGURAS.....	13
ÍNDICE DE ABREVIATURAS	16
RESUMO.....	18
SUMMARY.....	21
I. INTRODUÇÃO.....	24
1. O Cancro da Cabeça e Pescoço	24
2. Factores de risco.....	26
2.1 Tabaco.....	27
2.2 Álcool.....	28
2.3 Factores genéticos.....	28
2.4 Higiene oral e uso de próteses dentárias	29
2.5 Infecções	31
2.5.1 Infecções fúngicas.....	31
2.5.2 Candidíase oral	33
2.5.4 <i>Candida dubliniensis</i> – a nova espécie	38
3. Diagnóstico clínico e estadiamento dos tumores da cabeça e pescoço	43
3.1 Diagnóstico clínico de um tumor.....	43
3.2 Estadiamento de um tumor	43
4. Histopatologia do carcinoma espinocelular.....	44
5. Tratamento do carcinoma espinocelular	45

6. Radioterapia.....	47
6.1 Efeitos da radioterapia	49
6.2 Complicações orais e dentárias nos doentes que recebem tratamento com radioterapia	52
II. CONTRIBUTO DE INVESTIGAÇÃO PESSOAL	56
1. Objectivos do trabalho.....	56
2. Material e métodos	57
2.1 População estudada.....	57
2.2 Critérios de inclusão	57
2.3 Critérios de exclusão.....	58
2.4. Protocolo Clínico utilizado	58
2.4.1 Identificação do doente	58
2.4.2 Características do tumor	58
2.4.3 Tratamento com radioterapia externa	59
2.4.4 Factores de risco	59
2.4.5 Infecção por <i>Candida</i>	61
2.4.6 Estado geral.....	62
2.4.7 Graus de mucosite.....	62
2.5 Análise microbiológica	62
2.5.1 Identificação da espécie	63
2.5.2 Testes de sensibilidade aos anti-fúngicos	65
2.6 Análise estatística	67
3. Resultados.....	68
3.1 Distribuição por sexo	68
3.2 Distribuição etária.....	69

3.3 Topografia.....	69
3.4 Estadio clínico.....	70
3.5 Grau de diferenciação	70
3.6 Tipo de tratamento efectuado	70
3.7 Tipo de energia	71
3.8 Fraccionamento.....	71
3.9 Dose de radiação total.....	71
3.10 Campos de tratamento	72
3.11 Tempo total de tratamento	72
3.12 Interrupções do tratamento	73
3.13 Uso de prótese removível	73
3.14 Tipo de prótese dentária removível.....	73
3.15 Estomatite protética	74
3.16 Tabaco.....	74
3.17 Álcool	75
3.18 Associação álcool e tabaco	75
3.19 Higiene oral.....	75
3.20 Estado geral.....	77
3.21 Graus de mucosite.....	77
3.22 Colonização/infecção por <i>Candida</i> durante o tratamento com radioterapia.	77
3.23 Tipos de <i>Candida</i>	78
3.24 Semana na qual se desenvolveu a primeira colonização/infecção por <i>Candida</i>	78
3.25 Número médio de colonizações/infecções.....	79
3.26 Número de colonizações/infecções durante o estudo realizado.....	79

3.27	Presença de <i>Candida</i> desde o início até ao fim do tratamento	80
3.28	Desenvolvimento da primeira infecção relativamente à 3ª semana.....	80
3.29	Associação entre a colonização/infecção por <i>Candida</i> e parâmetros demográficos e estilo de vida.....	81
3.30	Associação entre a colonização/infecção por <i>Candida</i> e parâmetros anatomo-clínicos	83
3.31	Associação entre a colonização/infecção por <i>Candida</i> e parâmetros relacionados com o tratamento de radioterapia	85
3.32	Associação entre a infecção por <i>Candida</i> e parâmetros relacionados com as próteses dentárias removíveis	87
3.33	Associação entre a presença de próteses removíveis e as variáveis demográficas	88
3.34	Associação entre a presença de próteses removíveis e parâmetros anatomo-clínicos	90
3.35	Associação entre <i>Candida</i> , <i>albicans</i> e não <i>albicans</i> , e alguns parâmetros de interesse	91
3.36	Frequência da associação entre o número de colonizações/infecções por <i>Candida</i> , independentemente de serem do mesmo tipo, com a presença de prótese	92
3.37	Relação entre a presença de <i>Candida</i> em diferentes fases do estudo	93
3.38	Cálculo dos factores de risco para colonização/infecção por <i>Candida</i>	94
3.39	Taxa de desenvolvimento de <i>Candida</i> durante o tratamento.....	95
3.40	Análise dos padrões de resistência aos anti-fúngicos	96
4.	Discussão.....	98
5.	Conclusões.....	106

III. PERSPECTIVAS FUTURAS.....	109
IV. BIBLIOGRAFIA.....	110
V. ANEXOS.....	121

ÍNDICE DE QUADROS E FIGURAS

Quadro I – Distribuição etária	69
Quadro II – Distribuição dos casos por localizações	69
Quadro III – Distribuição dos casos por estadios clínicos	70
Quadro IV – Distribuição dos casos por graus de diferenciação	70
Quadro V – Distribuição dos casos por diferentes tipos de tratamento	71
Quadro VI – Distribuição dos casos por tipos de energia	71
Quadro VII – Distribuição dos casos por doses totais de radiação	72
Quadro VIII – Frequência dos campos de tratamento	72
Quadro IX – Distribuição dos casos por interrupções do tratamento	73
Quadro X – Distribuição dos casos por utilização de prótese dentária removível	73
Quadro XI – Distribuição dos casos por tipo de prótese dentária removível	73
Quadro XII – Distribuição dos casos por frequência de estomatite protética	74
Quadro XIII – Distribuição dos casos por frequência do tabaco	74
Quadro XIV – Distribuição dos casos por frequência do álcool	75
Quadro XV – Distribuição dos casos por frequência da associação álcool e tabaco	75
Quadro XVI – Distribuição dos casos de acordo com a classificação da higiene oral ..	75
Quadro XVII – Distribuição dos casos por frequência da regularidade com que os doentes iam ao dentista	76
Quadro XVIII – Média de idades em que foram pela primeira vez ao dentista	76
Quadro XIX – Média de idade em que começaram a escovar os dentes	76
Quadro XX – Distribuição dos casos por frequência do estado geral	77
Quadro XXI – Distribuição dos casos por frequência dos graus de mucosite	77
Quadro XXII – Distribuição dos casos por frequência da colonização/infecção por <i>Candida</i>	77

Quadro XXIII – Tipos de <i>Candida</i> identificados	78
Quadro XXIV – Frequência da semana na qual se desenvolveu a primeira colonização/infecção por <i>Candida</i>	79
Quadro XXV – Número médio de colonizações/infecções	79
Quadro XXVI – Número de colonizações/infecções por cada semana de tratamento ..	79
Quadro XXVII – Presença de <i>Candida</i> desde o início até ao fim do tratamento	80
Quadro XXVIII – Desenvolvimento da primeira infecção relativamente à 3ª semana .	80
Quadro XXIX – Resultados da associação entre a colonização/infecção por <i>Candida</i> e parâmetros demográficos e estilo de vida	81
Quadro XXX – Análise estratificada da relação higiene oral/tabaco	83
Quadro XXXI – Resultados da associação entre a colonização/infecção por <i>Candida</i> e parâmetros anatomo-clínicos	83
Quadro XXXII – Resultados da associação entre a colonização/infecção por <i>Candida</i> e parâmetros relacionados com o tratamento de radioterapia	85
Quadro XXXIII – Resultados da associação entre a colonização/infecção por <i>Candida</i> e parâmetros relacionados com as próteses dentárias removíveis	87
Quadro XXXIV – Análise estratificada da relação entre prótese/presença <i>Candida</i> antes do tratamento	88
Quadro XXXV – Resultados da associação entre a presença de próteses removíveis e as variáveis demográficas	89
Quadro XXXVI – Resultados da associação entre a presença de próteses removíveis e os parâmetros anatomo-clínicos	91
Quadro XXXVII – Resultados da associação entre <i>Candida</i> , <i>albicans</i> e <i>não albicans</i> , e alguns parâmetros de interesse	92

Quadro XXXVIII – Resultados da frequência da associação entre o número de colonizações/infecções por <i>Candida</i> , independentemente de serem do mesmo tipo, com a presença de prótese	93
Quadro XXXIX – Comparação entre grupos de doentes que desenvolve <i>Candida</i> em diferentes fases do estudo e os resultados da última semana de tratamento	93
Quadro XXXX – Factores de risco para colonização/infecção por <i>Candida</i>	94
Quadro XXXXI – Padrões de resistência dos anti-fúngicos	96
Quadro XXXXII – Resistência aos anti-fúngicos para a <i>C. albicans</i> , <i>C. tropicalis</i> , <i>C. glabrata</i> e <i>C. parapsilosis</i>	97
Figura 1 – Distribuição por sexo	68
Figura 2 – Taxa de desenvolvimento de <i>Candida</i> durante o tratamento	95

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

5-FC: 5-Fluoracilo

⁶⁰CO: Cobalto 60

ADN: Ácido desoxirribonucleico

AMB: Anfotericina B

CCE: Carcinoma de células escamosas

CEC: Carcinoma espinocelular

CMI: Concentração mínima inibitória

COF: Candidíase orofaríngea

CR: Cirurgia

ECO: Econazol

EP: Estomatite protética

EUA: Estados Unidos América

Fclat: Faciocervical lateral direito e esquerdo

Fcsclat: Faciocervicosupraclavicular lateral direito e esquerdo

Fslatant: Faciocervical lateral direito e esquerdo com supraclavicular anterior

GY: Gray

HIV: Vírus imunodeficiência humana

HPV: Vírus papiloma humano

IPO: Instituto Português Oncologia

KET: Ketoconazol

MIC: Miconazol

MV: Megavoltagem

NCI CTL: National Cancer Institute Common Toxicity Criteria

NYS: Nistatina

QT: Quimioterapia

RM: Ressonância magnética

RNA: Ácido ribonucleico

RORENO: Registo Oncológico Regional do Norte

RT: Radioterapia

TC: Tomografia computadorizada

TNM: Tumor, nódulos, metástases

UMA: Unidades de maços ano

VHS: Vírus herpes simplex

YEPD: Yeast extract-peptone-dextrose

RESUMO

A infecção da mucosa oral por *Candida* é comum em doentes que recebem tratamento com radioterapia para tumores da cabeça e pescoço. A dor oral e/ou sensação de queimadura são dois sintomas frequentemente referidos por estes doentes. A colocação de uma prótese removível dentária na cavidade oral pode alterar a microflora, favorecendo o aumento de determinados microorganismos como é o caso da *Candida*.

O objectivo deste estudo foi avaliar a importância das próteses dentárias removíveis, acrílicas ou esqueléticas, como factor de risco no desenvolvimento de variadas espécies de *Candida*, num grupo de doentes sujeitos a radioterapia para tumores da cabeça e pescoço, e correlacioná-las com os padrões de resistência aos diferentes anti-fúngicos.

Foram seleccionados 105 doentes durante o período decorrido entre 06 de Março de 2002 e 27 de Agosto de 2003. A estes doentes foram aplicados critérios de exclusão sendo o universo final constituído por 97 casos. As amostras foram recolhidas antes de iniciar a radioterapia, uma vez por semana durante o tratamento e um mês após o mesmo ter terminado. A amostra foi obtida por zaragatoa do palato duro e posteriormente semeada no meio de cultura sabouraud. Os testes de identificação utilizados foram o Teste Bichro-latex Albicans Fumouze, as cartas do Vitek YBC-Systems, API 20C AUX, ID 32C e o CHROMagar *Candida*. Os testes de sensibilidade aos anti-fúngicos utilizados foram o ATB-fungos e o E-Test.

Foram estudadas as diferentes variáveis de que se efectuaram cálculos de frequências absolutas e relativas. Foi avaliado o uso de prótese, o consumo excessivo de álcool e tabaco, a má higiene oral e os graus de mucosite mais graves como factores de risco no desenvolvimento de colonização/infecção por *Candida*.

Verificou-se que 27.8% dos doentes analisados eram portadores de prótese e na sua maioria do tipo acrílica; o uso de prótese associou-se a um maior desenvolvimento de microorganismos do tipo *Candida* sem no entanto ter significado estatístico ($p=0.249$); no grupo de doentes com prótese o facto de ter culturas positivas para a *Candida* antes do tratamento contribuiu significativamente para o desenvolvimento desta espécie durante o tratamento ($p=0.016$). Nos doentes com colonização/infecção por *Candida* a estomatite protética esteve presente em 100% dos casos, em que o tipo III com 37.03%, foi o mais frequente; quanto ao tipo de *Candida*, *albicans* e *não-albicans*, as frequências nos doentes, com e sem próteses, foram semelhantes. O tabaco e a higiene oral em relação à presença de *Candida* não mostraram resultados consistentes. Quanto aos hábitos alcoólicos, os resultados também não foram estatisticamente significativos. A relação entre a mucosite oral e a presença de *Candida* (82.1%) especialmente nos graus mais graves (III e IV) tiveram significado estatístico ($p=0.040$). A frequência com que se desenvolveu colonização/infecção por *Candida* foi de 69.1%; registaram-se nove espécies diferentes de *Candida* em que a *C. Albicans* foi a mais frequente seguida da *C. Tropicalis*, da *C. Glabrata* e da *C. Parapsilosis*; a *C. Albicans* surgiu em 49.8% dos casos mas a percentagem deste fungo isoladamente foi de 38.1% e em associação com outros tipos de *Candida* foi de 11.3%; cerca de 30.9% dos doentes não desenvolveram colonização/infecção por *Candida*. Do grupo de doentes com culturas negativas antes do tratamento 43.8% deles terminaram o tratamento com *Candida*; a percentagem de doentes que antes do tratamento tinham *Candida* e mantiveram essa positividade até ao fim desse mesmo tratamento foi de 56.3%; 46 doentes eram negativos para a *Candida* antes do tratamento e assim se mantiveram até ao fim do mesmo e 19 tinham culturas positivas antes do tratamento e terminaram-no sem a presença de *Candida* (a diferença de proporções foi

estatisticamente significativa $p=0.010$). A percentagem de doentes com culturas positivas no fim do tratamento foi de 75.0% para aqueles que inicialmente eram positivos quando comparados com os que eram negativos no início do tratamento (25.0%) (estes resultados foram estatisticamente significativos $p=0.000$). O fluconazol registou elevados padrões de resistência para as diferentes espécies de *Candida*, seguido pelo itraconazol; a nistatina foi o anti-fúngico ao qual as espécies encontradas se demonstraram mais sensíveis e também o mais utilizado pelos Médicos do serviço de radioterapia do Instituto Português de Oncologia - Porto.

Apesar dos resultados não serem estatisticamente significativos, o uso de próteses removíveis associou-se a um maior desenvolvimento de microorganismos do tipo *Candida* e a um maior número de casos de mucosite, especialmente nos graus mais graves (III e IV).

Sendo a mucosite a lesão mais frequente nos doentes que fazem radioterapia da cabeça e pescoço e estando relacionada de forma significativa com a colonização /infecção por *Candida*, a profilaxia e prevenção destas infecções deve ser avaliada antes de iniciarmos este tipo de tratamento, no sentido de evitar a frequência e a duração das interrupções, que são prejudiciais para a cura do tumor.

SUMMARY

The infection of the oral mucosal for *Candida* is common in patients undergoing radiation therapy for tumours of the head and neck. The oral pain and/or burn sensation in frequently two symptoms referred by these patients ones. The placement of a dental removable denture in the oral cavity can alter the microflora, favouring the increase certain microorganisms as it is the case of *Candida*.

The purpose of this study went evaluate to importance of the removable denture, acrylic or skeletal, as a risk factor in *Candida*'s development varied species, in a group of patients subject the radiotherapy for tumours of the head and neck, and the correlated them with the resistance patterns to the different antifungal agents.

Hundred five patients were selected during the period elapsed between March 06, 2002 and August 27, 2003. To this patients ones they were applied exclusion approaches being the final universe constituted by 97 cases. The samples were picket up before beginning the radiotherapy once a week during the treatment and one month after the same to have finished. The samples were obtained by oral swab of hard palate and later on sowed on sabouraud's agar. The identification tests went the test Bichro-latex Albicans Fumouze, Vitek YBC- Systems, API 20C AUX, ID-32C and CHROMagar *Candida*. The sensibility tests to the used antifungal were ATB-fungos and the E-Test.

They were studied the different variables which took place calculations of absolute and relative frequencies. It was evaluated the denture wearers, the accentuated consumption of alcohol and tobacco, the bad oral hygiene and the degrees of more serious mucositis as a risk factors in the colonization/infection development for *Candida*. It was verified that analysed 27.8% of the patients ones were denture carries and its majority of the acrylic type; the denture use associated to a large development of microorganisms of *Candida* type without however to have meant statistical ($p=0.249$);

in the group of the patients with denture the fact of having positive cultures for the *Candida* before the treatment contributed significantly to the development of this species during the treatment ($p=0.016$). In the patients one with colonization/infection with *Candida* the denture stomatitis was present in 100% of the cases, in that the type III with 37.03%, was more frequent; with relationships to the type of *Candida albicans* and no-*albicans*, the frequencies in the patients ones, with and without dentures, they were similar. The tobacco and oral hygiene in relation to the presence of *Candida* didn't show consistent results. With relationship to the alcoholic habits, the results were not also statistically significant. The relationship between oral mucositis and *Candida*'s presence (82.1%) especially in the most serious degrees (III and IV) they had meant statistical ($p=0.040$). The frequency with that was developed colonization/infection by *Candida* it was of 69.1%; it was observed nine different species from *Candida* in that *C. albicans* went the more frequent proceeded by *C. Tropicalis*, of *C. Glabrata* and of *C. Parapsilosis*; *C. albicans* appeared in 49.8% of the cases but the presence of this yeast separately was of 38.1% and in association with other types of *Candida* was of 11.3%; about 30.9% if the patients ones they didn't develop colonization/infection for *Candida*. Of the group of patients with negative cultures for *Candida* before the treatment 43.8% of them finished the treatment with *Candida*; 56.3% patients that before the treatment had *Candida* and they remained positive at the end of that same treatment; 46 patients were negative for *Candida* before the treatment and they stayed like this to the end of the same treatment and 19 had positives cultures before the treatment and they finished without *Candida*'s presence (the difference of proportions was significant statistically ($p=0.010$). The number of patients with positives cultures at the end of the treatment was of 75.0% for those that initially were positives when compared with the ones that they were negative in the begin of the treatment (25.0%) (these results were statistically

significant $p=0.000$). The fluconazole had high resistance patterns for the different species of *Candida*, proceeded by the itraconazole; the nystatin went the antifungal to witch the found species demonstrated more sensitive and is also the most used by the Doctors of the Service of Radiotherapy of IPO.

In spite of the results being not statistically significant, the use of removable denture associated a large development of the microorganisms of *Candida* type and a large number of the cases of mucositis, especially on the most serious degrees (III and IV).

Being the mucositis the most frequent lesion in the patients ones that they make radiotherapy of head and neck being related of significant form with colonization/infection for *Candida*, should be evaluated the prophylaxis and prevention before we begin these treatment, in the sense of avoiding the frequency and the duration of the interruptions, that are harmful for the cure of the tumour.

I. INTRODUÇÃO

1. O Cancro da Cabeça e Pescoço

A palavra cancro é um dos poucos termos laicos que é usado universalmente pela profissão médica. Uma ideia errada relativa à palavra é a de que descreve uma única doença. O cancro pode inicialmente ocorrer em qualquer tecido ou órgão do corpo e revelar-se mais tarde como invasor em qualquer parte do corpo²⁵.

A incidência do cancro tem vindo a aumentar nos países desenvolvidos desde 1930 – e, na verdade, constitui hoje uma tendência alarmante²⁵.

O carcinoma da cabeça e pescoço é uma doença associada a pessoas de meia idade e aos idosos, sendo mais frequente no sexo masculino apesar da incidência no sexo feminino ter vindo a aumentar, relacionada com as alterações do seu estilo de vida⁸⁸.

As patologias malignas orais representam 3% de todos os cancros nos indivíduos do sexo masculino e 2% no sexo feminino. A taxa geral de sobrevivência aos 5 anos, de doentes com patologias malignas orais, é de 50%. São responsáveis por 2% das mortes anuais, no homem, e 1% na mulher^{43, 80}. Em cada ano, são diagnosticados nos Estados Unidos da América (EUA) cerca de 30 000 novos casos de cancro oral^{43, 80, 81, 95}.

O carcinoma de células escamosas (cce) por vezes referido como carcinoma epidermóide, é definido como uma neoplasia maligna com origem em, ou apresentando as características morfológicas de, epitélio escamoso. Na maioria das vezes é o último estadio das alterações do epitélio escamoso estratificado, começando como displasia epitelial e progredindo até às células epiteliais displásicas romperem a membrana basal e invadirem o tecido conjuntivo. Pode também surgir “de novo”, do epitélio escamoso estratificado de revestimento, e não ter fase pré-maligna prolongada^{43, 87}.

O carcinoma de células escamosas é, de longe, a neoplasia maligna mais comum da cavidade oral, representando cerca de 90% da sua totalidade^{43, 80, 82, 87}. Embora ocorra em vários locais da cavidade oral, é mais comum no lábio inferior, nos bordos laterais da língua e pavimento da boca. A incidência do carcinoma de células escamosas aumenta com a idade; a maioria dos casos regista-se depois dos 40 anos⁴³.

O cancro do lábio, cavidade oral e faringe é responsável por 4% das mortes nos homens, sendo neste sexo, a quinta causa de morte por doença oncológica, em Portugal. A taxa de mortalidade por este grupo de cancros iniciou no sexo masculino um aumento decisivo em 1985 e de 1988 a 1998 aumentou cerca de 24%, isto é de 7.7 em 1988 para 9.6/100.000 habitantes em 1998. Este aumento verificou-se, principalmente, em homens de idade jovem e de meia idade, seguindo um padrão em que o aumento é cada vez mais elevado em camadas etárias sucessivamente mais jovens (8.3% ao ano entre os 35-44 anos, 3.7% entre 45-54 e 2.5% entre 55-64), sugerindo um efeito de coorte etário⁷⁹.

De acordo com os valores do Registo Oncológico Regional do Norte – RORENO de 1995 que incluem os distritos de Viana do Castelo, Braga, Porto, Vila Real, Bragança e alguns concelhos do distrito de Aveiro e Viseu, os tumores da cavidade oral e da faringe aparecem no 4º lugar do total de tumores com 374 casos diagnosticados (4.5%). Destes, 287 são do sexo masculino e 87 são do sexo feminino. O tumor da língua com 88 casos (1.1%) é o mais frequente seguido do lábio com 71 casos (0.9%)⁵⁷.

No Instituto Português de Oncologia do Porto (IPO), em 1996, os resultados são um pouco semelhantes. Os tumores da cavidade oral e faringe ocupam o 4º lugar do total de tumores mais frequentes com 276 casos (7.6%). Dentro da cavidade oral e faringe o tumor mais frequente é o da língua com 60 casos (1.7%) diagnosticados, seguido do lábio com 49 casos (1.4%). Relativamente ao sexo, nos homens foram

diagnosticados 209 casos (13.2%) e nas mulheres registaram-se 67 casos (3.3%). Quanto à distribuição histológica, o carcinoma espinocelular é o mais frequente com 224 casos diagnosticados (83,6%)⁵².

Na cavidade oral os tumores são acessíveis e de fácil diagnóstico e por este motivo permitem uma intervenção num estadio em que a cura ainda é possível. Este tipo de neoplasias numa fase precoce são geralmente assintomáticas pelo que os doentes de risco necessitam de um exame cuidadoso e frequente da cavidade oral. Os sinais precoces incluem lesões avermelhadas e aveludadas (lesões eritoplásicas) ou placas esbranquiçadas (lesões leucoplásicas). Assimetria da língua, adenopatias cervicais, ulcerações, fissuras ou endurecimento do pavimento da boca são sinais tardios, altamente sugestivos de carcinoma⁸².

Os tumores de cabeça e pescoço são capazes de provocar graves danos na integridade física e mental dos indivíduos que deles padecem, quer directamente quer através do seu tratamento, que afecta as diversas funções básicas do ser humano, tais como a mastigação, a fonação e, de um modo geral, a qualidade de vida⁸⁴.

2. Factores de risco

Vários são os factores etiológicos que têm sido implicados no desenvolvimento dos tumores de cabeça e pescoço: o consumo de tabaco e de álcool, principalmente se for em associação; os vírus; as radiações actínicas; a imunossupressão; as deficiências nutricionais; as patologias pré-existentes; a irritação crónica (por exemplo as próteses mal adaptadas)^{43, 82, 84}; os factores socio-demográficos⁸⁴ e a má higiene oral⁸¹.

Como as células basais do epitélio oral têm um ritmo de actividade mitótica superior ao normal, qualquer factor, que provoque alterações da qualidade ou da

quantidade das proteínas reguladoras das células, pode induzir um crescimento desregulado (neoplásico)⁴³.

2.1 Tabaco

A incidência de cancro oral varia muito, dependendo dos hábitos de tabagismo prevalentes nos vários países do mundo. Sabe-se que aumenta, consideravelmente, nas sociedades onde o hábito alargado de tabaco começa cedo e de forma contínua⁴³: quanto maior for o número de cigarros por dia e quanto maior for o número de anos que se fuma. No entanto, dez a quinze anos após o término do hábito de fumar, o risco de desenvolver cancro tende a ser igual ao dos não fumadores⁸⁴.

O uso habitual do tabaco, nas suas múltiplas formas, tais como cigarros, charutos, cachimbo, e de mascar, tem sido referido como factor mais importante associado à transformação das células epiteliais, normais da mucosa, em carcinoma de células escamosas^{43, 84}. Estudos de investigação referem que 8 em cada 10 doentes com cancro oral, foram grandes fumadores de longa data. Como factor carcinogénico, o tabaco fumado parece ser mais potente que o tabaco das outras formas. A associação entre tabaco e cancro, é ainda evidenciada em doentes que tenham recebido tratamento a tumores da cabeça e pescoço e a investigação revela que 30 a 37% dos doentes que continuam a fumar depois do tratamento, desenvolvem nova lesão noutra local, enquanto apenas 6 a 13%, dos que abandonam o hábito de fumar, desenvolvem novas lesões⁴³.

Para Portugal, em 1997, e após um estudo de cerca de 25 anos, o consumo de tabaco, no sexo masculino, situava-se ao nível da média europeia tanto na prevalência de fumadores, como no número de cigarros por dia (European Network for Smoking Prevention, 1999)⁷⁹.

2.2 Álcool

Magnus Huss, o sueco que criou o termo “alcoholismo” em 1837, definiu-o como: «as perturbações causadas pelo uso excessivo de bebidas alcoólicas nos seres humanos». No entanto, não existe acordo internacional, entre peritos médicos ou de saúde mental de cada país, sobre a definição de alcoholismo e de consumo excessivo de álcool⁴⁴.

Em Portugal, em 1997, verificou-se um consumo de 12.1 litros de álcool puro per capita sendo um dos maiores do mundo, após um período de cerca de 25 anos com persistentes e elevadas taxas de consumo (Productschap voor Gedistilleerde Dranken)⁷⁹.

Embora não seja considerada uma causa directa, o consumo de álcool, é considerado um cofactor muitas vezes implicado na progressão do carcinoma de células escamosas. Não há prova do efeito tóxico, directo, do álcool ingerido oralmente porque muitos dos consumidores crónicos de álcool são também fumadores. Muitos estudiosos são de opinião de que o efeito do álcool, na indução do cancro oral, é indirecto e talvez resulte de lesão hepática (cirrose) e da incapacidade de desintoxicação dos constituintes sanguíneos. A associação, entre cirrose hepática e carcinoma de células escamosas do pavimento da boca e língua, é grande. Quando a elevada ingestão de álcool se combina com o hábito frequente de fumar, crê-se que há um efeito sinérgico, aumentando em muito a incidência de desenvolver cancro⁴³. Nos EUA o consumo de álcool e tabaco são considerados responsáveis por cerca de três quartos dos casos de cancro da cavidade oral⁷⁹.

2.3 Factores genéticos

Alguns tipos de cancro apresentam comprovada predisposição genética. Admite-se que alguns indivíduos, devido às características do seu genoma, apresentem uma

maior “sensibilidade” mutagénica traduzindo-se por uma incapacidade de reparação do seu DNA (ácido desoxirribonucleico).

Relativamente às células somáticas, alguns oncogenes, nomeadamente os genes *myc* e *ras*, encontram-se alterados nas células cancerosas da mucosa oral. Por outro lado, alguns genes supressores tumorais – anti-oncogenes – normalmente presentes nas células epiteliais, surgem com mutações nas células malignas. O anti-oncogene mais bem estudado é o p53 que codifica uma proteína responsável pela regulação do crescimento celular⁸⁴. O p53 é considerado como um regulador negativo do ciclo celular⁸⁰. Nas células malignas do cancro oral este gene surge com uma mutação que diminui ou impede a sua expressão⁸⁴.

2.4 Higiene oral e uso de próteses dentárias

O mau estado da dentição é referido como factor de risco para o cancro oral^{84, 90}.

A associação entre o cancro oral e as próteses dentárias existe, parecendo ser, sobretudo, importante para o cancro da gengiva. Parece que esse risco aumenta para as próteses metálicas ou para próteses com necessidade de reparação mas os resultados não são estatisticamente significativos. Não foi encontrada qualquer associação relativa ao uso de próteses não metálicas ou em bom estado, qualquer que seja o seu tipo, parcial ou total, removível ou fixa, o número de anos de utilização, o intervalo de anos sem prótese, e o número de próteses usadas. As associações encontradas mantêm-se mesmo após o ajustamento para o consumo de álcool e tabaco⁸⁴.

As próteses removíveis apresentam-se como uma solução estética e funcional muito divulgadas no nosso país. Podem ser próteses removíveis acrílicas ou próteses removíveis esqueléticas.

A colocação de uma prótese removível na cavidade oral pode modificar significativamente a sua população microbiana^{75, 11}. A microflora encontrada varia entre bactérias, aeróbias e anaeróbias, e as leveduras⁷⁵. Esta situação pode expor o doente a um risco aumentado de provocar danos ao nível da cavidade oral como cáries, problemas periodontais, halitose, estomatite protética e queilite angular. Por esta razão a correcta limpeza das próteses é de extrema importância¹¹.

- Desinfecção das próteses removíveis

A utilização de ultra-sons na limpeza mais profunda das próteses é um método eficaz, rápido, particularmente em indivíduos com destreza manual reduzida. Este tipo de aparelho pode ser encontrado nos consultórios dentários, em geral, podendo ser adquirido por hospitais e lares. Os métodos químicos têm a vantagem de serem facilmente adquiridos e simples de utilizar e podem ser à base de:

- peróxido e peróxido com enzimas
- hipoclorito
- ácidos
- clorhexidina^{11, 18}

Para as próteses acrílicas recomenda-se a retirada da prótese durante a noite e colocadas numa solução à base de hipoclorito (apresenta propriedades superiores de limpeza) durante 20 minutos, lavadas abundantemente e depois mergulhadas em água fria durante a noite^{11, 94}.

Para as próteses esqueléticas o produto químico mais aconselhável é o peróxido contendo enzimas uma vez que o hipoclorito e os ácidos apresentam efeitos corrosivos sobre este tipo de prótese¹¹.

Qualquer tipo de prótese necessita de ser substituída sempre que o material constituinte da base da prótese apresente sinais de deterioração¹¹.

Os doentes devem ser instruídos para procederem à limpeza da sua prótese após cada refeição¹¹.

2.5 Infecções

As infecções por bactérias, vírus e fungos estão muitas vezes presentes em doentes imunocomprometidos que recebem radiações da cabeça e pescoço²⁴.

Os agentes virais mais frequentemente associados ao cancro oral são o vírus do herpes simples (VHS) e alguns tipos de vírus do papiloma humano (HPV)⁸⁴. O vírus de Epstein Barr está associado ao carcinoma da nasofaringe⁸¹ e o DNA do HPV foi encontrado em papilomas orais, lesões leucoplásicas e nos carcinomas orais. Alguns estudos demonstraram ligação entre a sequência de HPV-16 e o carcinoma verrucoso da laringe^{81, 82}.

2.5.1 Infecções fúngicas

A espécie *Candida* é encontrada na cavidade oral de 25-50% dos indivíduos saudáveis, incluindo adultos e crianças².

Vários agentes infecciosos, tais como bactérias (sífilis) e fungos (candidíase crónica) têm sido indicados como factores predisponentes para o carcinoma oral de células escamosas. Ainda não há uma evidência, convincente a associar estes agentes ao desenvolvimento deste carcinoma mas já se provou a existência de um elo de ligação com alguns agentes virais⁴³.

O termo “candidíase” é, hoje em dia, completamente aceite para designar as muitas formas clínicas de infecção por agentes do género *Candida*. Outros sinónimos usados são “candidose” e “monolíase”. Todos os microorganismos deste género se apresentam como comensais, que se tornam infecciosos quando ocorre alteração da imunidade do hospedeiro⁴³. Surge a necessidade de distinguir entre colonização e

infecção por *Candida*. Entende-se por colonização o crescimento de um fungo num hospedeiro sem existir resposta nesse mesmo hospedeiro. E infecção define-se como a multiplicação de um fungo num tecido viável com sinais e sintomas no hospedeiro⁵⁶.

A *C. albicans* é a espécie mais frequentemente encontrada em indivíduos saudáveis e também nas amostras isoladas de infecções da cavidade oral^{60, 92}. Este tipo de infecções ocorre à superfície da mucosa, onde assume várias formas clínicas. Algumas são brancas e facilmente se destacam, outras não. Outras têm cor vermelha clara devida a atrofia e erosão do epitélio e a inflamação intensa do tecido conjuntivo subjacente⁴³.

Dado o aumento do número de doentes imunocomprometidos, o uso frequente de certos medicamentos favorece a emergência de espécies comensais de *Candida*⁴⁸.

Na última década aumentou a incidência da candidíase orofaríngea causada por outras espécies de *Candida* como a *C. tropicalis*, a *C. glabrata* e a *C. krusei*, quando antigamente essas infecções estavam muito relacionadas com a *C. albicans*^{1, 15, 26, 28, 38, 55, 60}.

Estas espécies são distinguidas pelas suas características fenotípicas e genotípicas. Actualmente os métodos de identificação são muito eficazes. Por exemplo no caso da *C. glabrata* tem sido feita através de testes bioquímicos (assimilação de carboidratos e fermentação); no entanto leva cerca de 24 a 48h a efectuar este tipo de teste⁴⁸. Recentemente surgiu um novo teste, o Glabrata RTT (Fumouze Diagnostics, Levallois Perret, France), que demora cerca de 15 a 20 minutos para identificar esta espécie. Consiste em avaliar a capacidade que a *C. glabrata* apresenta em hidrolizar a trealose mas não a maltose. Utiliza-se a reacção glucose-oxidase e necessita de poucas colónias para ser efectuado. O controlo da maltose é usado no despiste de resultados falso-positivos obtidos com outras espécies como por exemplo a *C. tropicalis*, a *C.*

famata, e a *C. lusitaniae*. Parece que este tipo de teste é mais fiável que os testes, API 20C AUX e o Vitek YBC⁴⁸.

Apesar de a *C. Albicans* ser a que mais frequentemente coloniza nos doentes em tratamento de tumores malignos ou imunocomprometidos, a *C. Tropicalis* é a mais frequente causadora de infeções disseminadas (20-25%). Este tipo de *Candida* é mais patogénica quando comparada com a *C. albicans*⁷³ e adere facilmente ao acrílico das próteses removíveis exibindo uma capacidade de expansão por baixo desta superfície³⁷.

A *C. krusei* apresenta resistência provada ao fluconazol e é bastante frequente em pessoas idosas que usam próteses uma vez que possui maior facilidade em aderir à superfície acrílica das próteses quando comparada com a *C. albicans* o que pode ser explicado pela sua alta hidrofobicidade³⁷.

São muitos os factores predisponentes para o desenvolvimento da candidíase oral tais como: a xerostomia, a saliva ácida, o uso nocturno de prótese, as anomalias imunológicas, o tabagismo em alto grau, a terapia com esteróides, as deficiências em ferro, ácido fólico e vitaminas, a diabetes mellitus, a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), a displasia do epitélio, a radioterapia/quimioterapia, a velhice/infância, a má higiene oral, entre outros^{37, 43, 66}.

2.5.2 Candidíase oral

Os tipos básicos de candidíase oral podem ser divididos em:

- ✓ Aguda – pseudo-membranosa (ulcerada)
 - atrófica (eritematosa)
- ✓ Crónica - hiperplásica (“leucoplasia por *Candida*”)^{43, 85, 94}.

A candidíase pseudo-membranosa aguda consiste em manchas brancas soltas, de cor creme, do epitélio de descamação, contendo inúmeros micélios em massa compacta

sobre mucosa eritematosa, que é facilmente removível com espátula ou gaze. Algumas das causas mais comuns deste tipo de candidíase são a xerostomia crónica por radioterapia, quimioterapia ou fármacos, diabetes mellitus e infecção por HIV^{43, 66, 69, 85, 94}.

Na candidíase atrófica (eritematosa) observamos uma mucosa fina, lisa e de cor vermelha clara com sintomas de queimadura e sensibilidade aumentada^{43, 62, 69}. É mais frequente em doentes com próteses mal-adaptadas, ou nos que usam as próteses continuamente^{43, 62, 69, 80}. Normalmente são doentes idosos que não apresentam uma perfeita higiene e não retiram as suas próteses à noite. A língua também pode ser afectada ficando com aspecto liso e “carnudo”⁴³. Esta forma de candidíase é facilmente confundida com o eritema resultante do tratamento da radioterapia⁷.

A candidíase hiperplásica crónica consiste em placas, ou pápulas, brancas contra um fundo eritematoso contendo hifas na camada de paraqueratina do epitélio espessado. É muitas vezes apelidada de “leucoplasia por *Candida*”⁴³. Encontra-se principalmente na mucosa bucal ao longo da linha oclusal, alargando-se à medida que se aproxima da comissura^{43, 80}, e também nas superfícies latero-dorsais da língua e bordos alveolares⁴³. Por vezes a sua aparência clínica é muito semelhante a uma lesão pré-maligna sendo necessário fazer biópsia⁴³.

A candidíase atrófica crónica ou estomatite protética (EP) ou ainda estomatite por prótese caracteriza-se por edema e eritema. É menos frequente na mandíbula e pode estar associada a queilite angular e glossite rombóide mediana^{37, 80}. A prevalência da estomatite protética associada a *Candida* não está totalmente conhecida. As próteses funcionam como reservatórios de *Candida*, por apresentarem microporos dos quais é difícil remover mecânica e quimicamente este microrganismo. A *C. tropicalis* e a *C. parapsilosis* são dois agentes bastante frequentes associados a estomatite protética³⁷.

Num estudo realizado por Pires et al (2002) comprovou-se que 50.6% dos doentes portadores de próteses desenvolviam estomatite protética e que as mulheres pertenciam ao grupo mais atingido².

São reconhecidos alguns factores que favorecem o desenvolvimento da estomatite protética como é o caso da má higiene oral e das próteses, a redução do fluxo salivar, as rugosidades e microporos na superfície do acrílico, o trauma provocado por próteses mal ajustadas, o ph alterado da prótese, os diabéticos, os doentes com alterações imunológicas, entre outros².

- Tratamento da candidíase

A aplicação tópica de várias formas de nistatina ou clotrimazol é efectiva no tratamento da candidíase aguda. A candidíase crónica pode ser tratada de forma semelhante, mas requer um período maior de tratamento. O mais importante é reconhecer e controlar os factores predisponentes. Nos casos mais difíceis, tais como os pacientes imunodeprimidos, a administração sistémica de outras drogas, como a anfotericina B, o ketoconazol, o fluconazol ou o itraconazol, pode ser necessária^{66, 80, 92, 94}.

O fluconazol foi a medicação predominantemente usada no tratamento da candidíase orofaríngea. Foi largamente estudada em doentes HIV positivos e que recebem tratamento com radiações da cabeça e pescoço, onde se verificou o desenvolvimento de resistência a este anti-fúngico^{15, 20}.

O colutório de clorhexidina é conhecido como antimicrobiano, com actividade anti-fúngica e com capacidade em diminuir o desenvolvimento da placa bacteriana⁸³.

A aplicação de condicionadores de tecidos nas próteses dentárias removíveis, por um determinado período de tempo, evita o contacto directo das próteses com a mucosa oral⁹⁴.

2.5.3 Importância das próteses dentárias na candidíase oral

Num estudo desenvolvido por Epstein JB (1993) avaliou-se a importância das próteses como factor de risco na candidíase orofaríngea em doentes com cancro da cabeça e pescoço e observou-se a correlação entre a colonização por *Candida* e as próteses dentárias⁴¹.

- A estomatite protética

A estomatite protética é a lesão oral mais comum nos portadores de próteses removíveis parciais e totais^{6, 17, 66, 71}. Numa amostra seleccionada da população observa-se que a frequência de estomatite por prótese dentária pode variar entre 27 e 67% (Pindborg, 1994)⁷⁸; no entanto esta frequência varia com os diferentes autores, e ocorre mais no sexo feminino do que no masculino⁷¹.

A EP é um processo inflamatório que se localiza preferencialmente no maxilar superior, sobretudo na região palatina, e raramente sobre a mucosa mandibular, podendo apresentar-se em vários graus^{6, 8, 17}.

Etiologia da estomatite protética

A etiologia é multifactorial, podendo dividir-se em factores locais e gerais.

Factores locais:

a) Infecções microbianas – a infecção por *Candida* é definida como uma das principais causas de EP^{5, 17, 18, 53, 66, 85}. Segundo Pindborg as candidíases representam cerca de 64% das estomatites protéticas mas para Wilkicson et al correspondem a 38%¹². Para além dos fungos também as bactérias foram isoladas⁷⁵.

b) Irritação mecânica ou traumatismo por prótese – as próteses mal adaptadas podem provocar traumatismo da mucosa oral^{5, 12, 17, 53, 64, 66, 85}.

c) Reacções tóxicas e alérgicas provocadas pelos materiais da prótese – são reacções alérgicas por contacto aos materiais usados na confecção das próteses, no entanto são muito raras⁷⁶.

Factores Gerais:

As alterações nutricionais, as avitaminoses, a idade avançada, o hábito de fumar, as deficiências do sistema imunitário, os desequilíbrios endócrinos, como a diabetes podem facilitar o desenvolvimento de infecções e diminuir a resistência ao traumatismo da mucosa de suporte das próteses^{6, 68}.

Os doentes oncológicos, sujeitos a radioterapia e quimioterapia, são também aqui incluídos, pois a infecção surge associada à xerostomia consequente destes tratamentos⁵³.

O uso nocturno da prótese contribui para o aumento da irritação da mucosa oral⁶.

Tipos de estomatite protética

A primeira classificação de estomatite protética pertence a Newton em 1962 da qual derivou outras classificações como a de Budtz-Jørgensen and Bertram em 1970^{6, 17}.

Clinicamente a classificação da estomatite protética é a seguinte:

Tipo I – É uma inflamação simples localizada na mucosa palatina onde se observam pontos de hiperémia. Foi muitas vezes relacionada com traumatismo por prótese^{17, 40, 78}.

Tipo II – Apresenta um eritema difuso e a mucosa encontra-se com hiperémia generalizada. A presença de um crescimento intenso de leveduras, entre outros factores, foi relacionado com esta lesão. Daí o termo de candidíase eritematosa crónica^{17, 40, 78}.

Tipo III – É uma hiperplasia papilar ou pode também apresentar-se de forma granular. Designa-se por hiperplasia papilar inflamatória ou estomatite hiperplásica por prótese e caracteriza-se por uma mucosa hiperémica, de aspecto granular ou nodular^{40, 78}.

Sinais e sintomas

Normalmente, os doentes com estomatite protética, apresentam pouca sintomatologia e o seu diagnóstico é feito habitualmente durante as consultas de rotina de medicina dentária⁶⁸.

Cerca de 40% dos doentes afectados por esta doença referem sintomas subjectivos como secura das mucosas, ardor e sabor desagradável⁵¹. Nas áreas afectadas temos uma mucosa sangrante, tumefacta e dolorosa e de tom vermelho brilhante^{40, 78}.

Tratamento da estomatite protética

Para o tratamento da estomatite protética sugere-se evitar o uso nocturno das próteses removíveis, proceder a uma boa higiene oral e da própria prótese, e à aplicação de agentes anti-sépticos e anti-fúngicos, tópicos e sistémicos^{2, 5, 17, 18, 66}. A avaliação por parte do dentista das condições da prótese é extremamente importante no sentido de evitar traumatismos.

2.5.4 *Candida dubliniensis* – a nova espécie

O primeiro isolamento da *C. dubliniensis* sabe-se hoje que foi de uma amostra post-mortem de pulmão de um doente que faleceu na Inglaterra em 1957. Nessa altura foi identificada como *Candida stellatoidea* sendo incluída na colecção inglesa nacional de fungos patogénicos^{1, 28, 33}.

Nos anos 90, Sullivan et al (1995), descreveram pela primeira vez um grupo de *Candida* atípica isolada da cavidade oral de doentes HIV positivos em que a maioria tinha história de candidíase oral recorrente com tratamentos consecutivos a base de fluconazol^{9, 15, 33, 55, 93, 96}. O nome *Dublinskiensis* deriva do local onde foi primariamente identificada, em Dublin na Irlanda^{15, 28, 39}.

Esta nova espécie aparece referenciada como um componente minor da flora normal dos humanos. Menos de 10% das leveduras, com formação do tubo germinativo, recolhidas da cavidade oral de indivíduos saudáveis, foram identificadas como *C. dublinskiensis*²³. Os doentes HIV positivos fazem parte do grupo mais atingido por esta infecção^{7, 16, 32, 39, 55, 56} particularmente os que tiveram episódios recorrentes de infecção por este fungo⁵⁶. Para além da cavidade oral foi também isolada de outros locais do corpo humano incluindo os pulmões, a vagina, o sangue e as fezes^{32, 93}. Foi também diagnosticada em doentes portadores de próteses dentárias²⁸.

Posteriormente foram isoladas em doentes na Argentina, Austrália, Bélgica, Canadá, França, Finlândia, Alemanha, Grécia, Irlanda, Espanha, Suíça, Inglaterra e EUA^{16, 28}.

A associação entre a *C. dublinskiensis* e a *C. albicans*, em infecções mistas na candidíase orofaríngea de doentes que receberam tratamento por radioterapia da cabeça e pescoço, foi descrita por Redding S. W. et al (1999) como sendo a primeira identificação desta nova espécie neste tipo de doentes^{20, 61}.

Características da *C. dublinskiensis*:

Estudo do fenótipo:

- ✓ Teste do tubo germinativo positivo^{3, 28, 55, 70, 91} dentro de três horas tal como a *C. albicans*⁹⁶

- ✓ Formação de clamidosporos que aparecem em pares contíguos ou em agrupamentos^{13, 49, 96}
- ✓ Bom crescimento a 30 e 37° por um período de 48h num meio de cultura habitualmente usado para a *C. albicans*^{28, 96}, o que não sucede quando submetida à temperatura de 45° durante esse mesmo tempo^{9, 13, 29, 32, 49, 56}
- ✓ As colónias formadas num meio sólido como agar sabouraud ou agar dextrose batata apresenta cor branco creme semelhante à formada pela *C. albicans*²⁸
- ✓ No meio agar dextrose batata a 37° e 42° comparativamente com a *C. dubliniensis* a grande maioria não cresce a 42° enquanto que a *C. albicans* mantém o crescimento por um período de 48 h^{28, 36}. Os mesmos resultados foram obtidos com o meio de crescimento “yeast extract-peptone-dextrose” (YEPD)^{27, 28} e com o meio agar glucose sabouraud (SGA) em que a *C. dubliniensis* não cresceu à temperatura de 45° ao contrário da *C. albicans*²⁷.
- ✓ A *C. dubliniensis* cresce a 37° no meio agar sabouraud dextrose (SDA) coagregada, in vitro, com o *Fusobacterium Nucleatum*¹⁰ o que não sucede com a *C. albicans* nas mesmas condições^{10, 49, 61}
- ✓ Pelo meio de cultura CHROMagar *Candida* a 37° durante 48h^{13, 16, 28, 29, 34, 46, 52, 56, 62, 91, 96}. A *C. albicans* apresenta uma cor azul-esverdeada claro; enquanto que nas mesmas condições a *C. dubliniensis* aparece de cor verde escura^{28, 46, 56}. Esta propriedade perde-se após armazenamento ou no caso das repicagens. Não é bem claro o processo pelo qual isto acontece mas acredita-se que esteja relacionado com a habilidade que as amostras têm em exibir o fenómeno de troca de fenótipo²⁸

- ✓ No meio de agar sabouraud com azul metilo a *C. albicans* apresentar uma cor amarelada após exposição de uma luz ultravioleta (fluorescência) enquanto que a *C. dubliniensis* não é fluorescente nestas condições^{28, 49, 56, 61, 91}
- ✓ A *C. tropicalis* dá a mesma cor, vermelho acastanhado, que a *C. dubliniensis* no teste tretrazolium (TTC) pelo que deve ser confirmado pela positividade no teste do tubo germinativo⁴⁹
- ✓ As diferentes espécies de *Candida* apresentam características individuais para assimilar os carboidratos (carbono e nitrogénio) e têm sido largamente utilizados. Os métodos de identificação de leveduras baseados nestes testes são por exemplo o sistema API ID 32C e API 20C AUX (BioMérieux)^{28, 33}. A *C. dubliniensis* é negativa para a xylose⁷ e para a α -methyl.D-glucosidase^{3, 7, 23, 32, 34, 70, 91}
- ✓ Uma diferença significativa entre *C. albicans* e *C. dubliniensis* é a inabilidade posterior em expressar uma actividade B-glucosidase^{28, 60}

Estudo de genótipo:

- ✓ Pode ser distinguida das outras espécies de *Candida* pelo teste de imunoflorescência indirecta utilizando um soro anti-*Candida dubliniensis* (anticorpo específico para a *C. dubliniensis*)^{15, 29}
- ✓ Uma das primeiras pistas na diferenciação dos dois tipos de *Candida* surgiu de estudos de DNA^{28, 60}
- ✓ utilizando o *EcoRi* verificou-se que as bandas eram em menor quantidade e mais esbatidas para a *C. dubliniensis* quando comparada com a *C. albicans*²⁸

- ✓ O Pulsed-field gel electrophoresis é um sistema que compara os cariótipos dos dois tipos de *Candida* conseguindo com sucesso distingui-las pelo seu DNA^{9, 28}
- ✓ O teste do PCR é um método que se baseia no estudo do material molecular da *C. dubliniensis* e efectua uma análise da expressão e organização do genoma^{29, 31, 39, 58}
- ✓ O estudo de rRNA também é capaz de distinguir as duas espécies^{22, 28}

Estudo da susceptibilidade aos anti-fúngicos:

- ✓ In vitro, ficou demonstrada a resistência ao fluconazol da *C. dubliniensis* oral^{9, 28, 30, 47, 50, 55, 91}
- ✓ A frequente profilaxia com fluconazol poderá ter contribuído para a emergência da *C. dubliniensis* como patologia^{7, 23, 30, 34, 52, 69, 93}. Num estudo feito com doentes sujeitos a radioterapia de cabeça e pescoço numa primeira visita detectamos a presença de *C. albicans* mas após tratamento repetido com o fluconazol surge uma infecção por *C. dubliniensis*. Provavelmente as duas existiriam inicialmente com predomínio da primeira e depois do tratamento aumentou a segunda⁷
- ✓ Sensível à anfotericina B, flucitocina, itraconazol, ketoconazol, voriconazol, caspofungina^{3, 39, 47, 49, 91}. Padrões de sensibilidade aos novos triazóis e aos agentes echinocandinas – MK-0991⁵⁰.

2.5.5 *Candida* versus radioterapia

A candidíase orofaríngea é frequente nos doentes que recebem tratamento para o cancro da cabeça e pescoço^{7, 24, 26, 41, 52, 72}. A colonização da mucosa oral (acima dos 93%) e a infecção (acima dos 29%) por *Candida* é particularmente comum em doentes com tumores da cabeça e pescoço que fazem tratamento com radioterapia^{20, 52}. A função

salivar reduzida como consequência da destruição dos tecidos das glândulas salivares pela radiação pensa-se que seja o factor que mais contribui para o desenvolvimento da infecção por *Candida*^{7, 24, 26, 72}. Esta infecção pode traduzir-se por dor na boca e/ou sensação de queimadura podendo levar a uma morbilidade significativa destes doentes^{20, 52}.

Antigamente a *C. albicans* era o organismo isolado mais comum na candidíase orofaríngea. As *Candidas não-albicans* também foram diagnosticadas nestes doentes mas pensava-se estar na origem da colonização e não propriamente como causadora de doença⁵². Nos últimos anos tem-se verificado um aumento de outras espécies de *Candida*^{15, 28, 38, 55, 60}.

3. Diagnóstico clínico e estadiamento dos tumores da cabeça e pescoço

3.1 Diagnóstico clínico de um tumor

O correcto diagnóstico clínico passa por uma correcta palpação do tumor e tecidos envolventes e uma observação cuidadosa da cavidade oral e orofarínge do doente através da laringoscopia indirecta, da rinoscopia anterior, da rinoscopia posterior, da laringoscopia directa com biópsia e quando necessário, tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (RM), ecografia, radiografia simples e ortopantomografia. Para despistar metástases à distância recomenda-se a radiografia ao tórax, cintilograma ósseo e ecografia hepática^{82, 88}.

3.2 Estadiamento de um tumor

A classificação do estadio dos tumores malignos é usada para designar a extensão da doença e determinar o tratamento mais apropriado do doente, por

comparação dos estadios. A utilização de um sistema de classificação uniforme permite a comparação dos resultados de tipos específicos de tratamentos. A designação do sistema TNM (T-tumor primário; N-gânglio linfático regional; M-metástases à distância) diferem um pouco, seguindo a localização anatômica⁸⁰. No caso dos tumores da cabeça e pescoço, as definições e estadios TNM são apresentados no anexo⁵⁴.

4. Histopatologia do carcinoma espinocelular

O carcinoma de células escamosas é diagnosticado através do exame histopatológico do tecido neoplásico, colhido por biópsia representativa. É comum a todas as lesões a presença de invasão até ao tecido conjuntivo subjacente, e o potencial inato das células malignas de provocarem a erosão das paredes dos vasos linfáticos e sanguíneos, permitindo-lhes serem transportadas até locais distantes (metástases)⁴³.

Embora todos os carcinomas tenham alguma capacidade de metastizar, o potencial de o fazer varia consideravelmente. Este potencial está relacionado, em certa medida, com a variação histológica que se observa nos tumores de cabeça e pescoço. A variação histológica está relacionada com o grau de diferenciação que as células tumorais apresentam, e com a maior ou menor proximidade da arquitectura tecidual face ao epitélio escamoso estratificado, normal⁴³. O grau de diferenciação está relacionado com o prognóstico⁸¹.

Os tumores que produzem grandes quantidades de queratina e apresentam características de maturação de células basais em queratina, são considerados bem diferenciados. Os que produzem pouca, ou nenhuma, queratina, mas em que o epitélio ainda é reconhecível como escamoso estratificado, apesar do significativo desvio do normal, são tidos como moderadamente diferenciados. Os tumores, que não produzem queratina, que têm pouca semelhança com o epitélio escamoso estratificado, apresentam

falta significativa de um padrão arquitectural normal e de coesão das células, registando alterações celulares extensas, são designados mal diferenciados⁴³.

Os carcinomas de células escamosas correspondem a 90-95% dos cancros da cabeça e pescoço e são normalmente bem ou moderadamente diferenciados⁸².

Embora vários e diversos factores influenciem o comportamento histológico de um tumor, como sejam as estruturas anatómicas e os padrões de drenagem linfática, o grau de diferenciação parece ser o mais importante na determinação do ritmo de crescimento e, em última análise, da sua tendência para metastizar⁴³.

O carcinoma de células escamosas da cavidade oral dissemina por invasão dos vasos linfáticos^{43, 77}. Uma vez dentro destes, as células tumorais são levadas até aos gânglios linfáticos regionais, onde se alojam e continuam a proliferar. Estes gânglios são facilmente notados à palpação, apresentando-se firmes e fixos no tecido adjacente. Os gânglios linfáticos mais afectados são os submandibulares e os cervicais superficiais e profundos. As lesões que disseminam para além dos gânglios linfáticos regionais, da cabeça e pescoço, metastizam muitas vezes nos pulmões e no fígado⁴³. Cerca de 15 a 20% metastiza por via hematogénea habitualmente em tumores mais avançados ou em pouco diferenciados⁸².

5. Tratamento do carcinoma espinocelular

O carcinoma de células escamosas dos tumores da cabeça e pescoço são geralmente tratados através da excisão cirúrgica, radioterapia ou ambos ou a radioterapia associada ou não à quimioterapia. Consoante as dimensões, a localização e o estadio da lesão, o tratamento cirúrgico pode consistir em excisão local ou combinação de excisão local e esvaziamento cervical. Os carcinomas bem diferenciados como é o caso do lábio, quando diagnosticados em estadios iniciais, podem ser curados

por excisão local, enquanto que os da língua ou pavimento da boca são geralmente menos diferenciados e muitas vezes diagnosticados tardiamente e requerem normalmente tratamentos mais prolongados combinando cirurgia, radioterapia e eventualmente a quimioterapia⁴³.

Relativamente ao tamanho dos tumores da cabeça e pescoço, os T₁ e T₂ são normalmente tratados com radioterapia ou cirurgia⁸⁸. Nos tumores T₃ e T₄ pode haver associação da cirurgia com a radioterapia e/ou com a quimioterapia neoadjuvante.

A quimioterapia deve ser usada em protocolos terapêuticos como quimioterapia neoadjuvante em tumores loco-regionais avançados (estádios III e IV), como adjuvante em grupos seleccionados e como terapêutica paliativa em doença recorrente ou metastática ou ainda quando há persistência tumoral⁸².

Avaliação pré-tratamento

Antes de iniciar um tratamento com radioterapia deve ser efectuada uma avaliação do estado geral e dentário do doente no sentido de minimizar as complicações decorrentes do próprio tratamento.

É frequente os doentes com neoplasias da cabeça e pescoço apresentarem problemas especiais de nutrição uma vez que a maioria tem antecedentes de elevados consumos de álcool e tabaco acompanhados de deficiências alimentares. O tratamento de radioterapia interfere negativamente com a habilidade do doente para se alimentar correctamente apresentando um maior risco de ter complicações secundárias o que pode limitar a dose terapêutica oncológica⁷⁴.

Para os doentes com tumores da cabeça e pescoço que vão receber radioterapia é importante fazer uma avaliação dos seus dentes naturais particularmente se os campos de irradiação propostos abrangerem as glândulas salivares, mandíbula ou dentes. O

trabalho de restauração dentária ou extracções devem ser concluídos na medida do necessário e deixados cicatrizar antes do início da radioterapia. Os doentes desdentados podem beneficiar da inspecção e ajuste das suas próteses^{19, 74}.

Daí a importância do Médico-Dentista na avaliação pré-tratamento destes doentes uma vez que, se existir saúde oral, torna-se mais fácil para o doente suportar o tratamento de radioterapia e tentar minimizar os efeitos tardios irreparáveis.

Se durante a história clínica forem detectados hábitos alcoólicos e tabágicos, o médico deve encorajar fortemente a cessação destes hábitos¹⁹.

6. Radioterapia

Recorre-se às radiações para o tratamento directo de muitos cancro e para a destruição de células cancerosas que ainda existam após uma intervenção cirúrgica ou outros tratamentos²⁵. A radioterapia é um meio de transmitir energia aos tecidos o que resulta em lesão biológica⁶⁵.

Pequenos tumores da cabeça e pescoço localizados, geralmente são aceitáveis para o tratamento através de cirurgia ou radioterapia isoladas^{19, 80, 82}. Os tumores localmente avançados usualmente têm sido tratados com uma combinação de cirurgia e radioterapia pré ou pós-operatória¹⁹. A radioterapia tem a vantagem de preservar as estruturas anatómicas⁸².

A quantidade de energia que o tecido absorve mede-se em *rad*, dose de radiação absorvida ou *Gy* (gray). Neste sistema 1 *Gy* é igual a 100 *rads*^{43, 65}.

O objectivo da radioterapia é a destruição das células tumorais mais especificamente do ADN dos cromossomas com perda da capacidade de divisão celular.

As células mais sensíveis a radiação são as da fase M (mitose) e G₂. Por outro lado as células que se encontram na fase S (síntese) são as que apresentam a maior

resistência aos raios x^{35} . Assim uma dose única de radiação é eficaz apenas num pequeno número de células; têm que fazer-se exposições múltiplas à medida que outras células passam a estadios mais sensíveis⁴³.

O efeito da radiação é mais eficaz quando dividido em fracções diárias durante o tempo de tratamento para que as células sãs sejam poupadas. Aplica-se a dose de 1.8 ou 2.0 Gy/fracção/dia durante 5 dias por semana e pode ser dada continuamente acima dos 65 Gy até aos 77 Gy^{81, 88}.

No tratamento dos tumores da cabeça e pescoço utiliza-se a radioterapia externa com diversos aparelhos: o ^{60}Co , os aceleradores lineares (4Mv e 6Mv) e a ortovoltagem usada em tumores mais pequenos e superficiais, como por exemplo, em raros casos de tumores do lábio, possui menor energia e libertam uma dose mais elevada nos tecidos superficiais⁶⁵. Existe também a braquiterapia que consiste na implantação intersticial de uma fonte radioactiva perto ou dentro do tumor (loca tumoral) com distribuição uniforme de doses elevadas de radiação para pequenos tumores^{35, 81}.

De acordo com o tipo de tumor, tamanho da lesão, o volume irradiado, o número de fracções por tratamento, tempo total decorrido do tratamento em curso, o nível de tolerância do paciente, a resposta do tumor⁸⁸, tratamentos prévios, o seu estadio, o grau de diferenciação, caracter curativo ou paliativo, a associação ou não a outros tratamentos (cirurgia/quimioterapia) e os órgãos críticos situados dentro do volume alvo, definem qual a dose a aplicar³⁵. Varia de 50 a 74 Gy com redução de campos aos 45-50 Gy para protecção da medula óssea. Geralmente a dose de 50 a 55 Gy durante 5 a 6 semanas é considerada adequada na esterilização microscópica e nas doenças ocultas⁸⁸; de 60 a 65 Gy para as pequenas lesões (T_1); de 65 a 70 Gy para tumores T_2 ou lesões intermédias; doses acima dos 70 Gy estão reservados para grandes lesões (T_3 e T_4)⁸¹.

Podemos dividir a radioterapia com o objectivo curativo, pré-operatória, pós-operatória, pós-quimioterapia concomitante com a quimioterapia e paliativa. A curativa visa irradiar o tumor por completo; a pré-operatória tem por função reduzir o tamanho do tumor e torná-lo operável pela equipa cirúrgica; a adjuvante pode ser utilizada após o tratamento com cirurgia e/ou quimioterapia nos tumores mais avançados com o objectivo de eliminar o tumor residual; a paliativa é importante no alívio da dor, melhorando a qualidade de vida do doente⁸⁸.

6.1 Efeitos da radioterapia

São considerados efeitos agudos da radioterapia os que aparecem até 90 dias desde o seu início. Os efeitos que ocorrem após os 90 dias são geralmente chamados de efeitos tardios⁹⁵.

- Reacções agudas

Uma das consequências mais importantes do tratamento com radioterapia da cabeça e pescoço é sem dúvida a **mucosite**^{42, 43, 59, 67, 74, 86, 90, 95}. A camada de células basais do epitélio da mucosa tem normalmente uma actividade mitótica um tanto elevada sendo especialmente sensível às radiações que passam por ela no caminho para a lesão neoplásica. Durante a segunda semana de tratamento com doses fraccionadas, a mucosa exposta ficará de início atrófica e eritematosa, que progredirá rapidamente para uma camada de células necrosadas⁴³. Assim, a mucosite aparecerá entre o 14º e o 21º dia após o início do tratamento com uma fracção de 200 cGy/dia, 5 dias por semana^{74, 77, 86}. Nas semanas seguintes os doentes podem desenvolver infecções bacterianas e fúngicas. A colonização por microorganismos do género *Candida* é frequente tornando-se mais evidente com a continuidade do tratamento com radioterapia. A expressão clínica da

forma pseudo-membranosa da candidíase é similar clinicamente a uma das fases da mucosite sendo muitas vezes difícil um diagnóstico conclusivo⁶⁷.

A mucosite oral severa impede que o doente tenha um estado nutricional adequado e conseqüentemente, leva à quebra do estado geral e, deste modo, pode ser necessária a interrupção do tratamento de forma temporária ou definitiva⁶⁷ com conseqüente comprometimento da cura.

A etiopatogénese da mucosite ainda não é totalmente conhecida mas existem factores que podemos referir:

- os relacionados com o tratamento sobre os tecidos normais como é o caso do tipo de radiação, do volume irradiado, da dose diária e total e do esquema de fraccionamento.
- os relacionados com o doente como a idade, a condição clínica e o estado dentário⁶⁷.

A mucosite persiste no grau de intensidade cerca de 2 semanas após o último tratamento, e, ao fim de um mês, teremos, na maioria dos casos, a regeneração do epitélio⁴³.

Outra das complicações associadas ao tratamento por radioterapia é a chamada **xerostomia**, isto é, a redução da produção de saliva^{43, 63, 67, 74, 81, 86}. É uma complicação, das radiações na área orofacial, de evolução lenta, resultante da lesão do parênquima das glândulas salivares, major e minor, no percurso do feixe. As células parenquimatosas terão um ph e electrólitos alterados e menor secreção de imunoglobulinas que alteram as relações comensais da flora oral como é o caso da *C. albicans*^{43, 63}. Clinicamente expressa-se por secura da boca e espessamento do fluxo salivar. Outros sintomas clínicos associados incluem a ardência da mucosa oral, especialmente da língua, ressecamento dos lábios, comissuras labiais fissuradas,

dificuldades na adaptação das próteses dentárias⁶⁷. A pilorcapina e, mais recentemente, a amifostina são drogas utilizadas como sialogogos^{63, 67, 94}.

A xerostomia severa causa dificuldades na deglutição um significativo desconforto após o tratamento com radioterapia⁷⁴.

A **disfagia** e **odinofagia** são também duas reacções agudas à radioterapia interferindo com a correcta alimentação do doente^{90, 95}. Daí ser fundamental uma avaliação semanal do seu estado geral com importante acompanhamento de um Nutricionista uma vez que estes sintomas podem ser tão graves até ao ponto de requerer intubação nasogástrica ou mesmo gastrostomia^{19, 74}.

A disgeusia combinada com a xerostomia e a mucosite favorecem o estado de hipoalimentação muitas vezes observado nestes doentes.

A **disgeusia** ou a alteração do paladar também é frequente no tratamento com radioterapia o que pode levar meses ou anos a recuperar completamente^{59, 74, 88}. Este efeito secundário é mais evidente quando os campos de radiação incluem a língua. As papilas gustativas sofrem atrofia gradualmente e o doente sente dificuldade na percepção do paladar bem como da temperatura dos alimentos⁶⁷. A escovagem da língua com uma escova macia auxilia a remoção da camada espessa de saliva⁶⁷.

As infecções são muito frequentes verificando-se um aumento na incidência da colonização oral por *Candida albicans*. As bactérias e os vírus, particularmente o vírus do Herpes pode provocar desconforto e dor a nível oral. Estas infecções devem ser tratadas durante o tratamento de radioterapia e depois nas visitas de “follow-up”⁷⁴.

- Reacções tardias

A xerostomia, a hipoacusia, a mucosite, a fibrose dos músculos da mastigação (trismo), a osteorradionecrose, persistência da rouquidão, disgeusia e deterioração dentária são algumas das consequências tardias da radioterapia⁷⁷.

Alguns dos efeitos da radioterapia, temporários, e que melhoram ou desaparecem com o tempo, são as úlceras mucosas, disgeusia, candidíase e dermatite⁸⁰. No caso da disgeusia normalmente recupera-se 60 a 120 dias após o fim do tratamento⁷⁴.

Os efeitos permanentes são a xerostomia (para doses entre os 58 Gy e os 70 Gy) e o maior risco de desenvolver cáries dentárias graves, potencial para osteorradionecrose, alopecia, atrofia epitelial e telangiectasias^{74, 80}.

6.2 Complicações orais e dentárias nos doentes que recebem tratamento com radioterapia

Na prática moderna de oncologia de cabeça e pescoço o Médico-Dentista e o Cirurgião Oral são parte importante de um grupo multidisciplinar. Representam um papel fundamental no reconhecimento precoce do cancro oral; participam na avaliação pré-tratamento dos dentes e tecidos orais; durante o tratamento dando conselhos sobre como melhorar a higiene dentária e das próteses; no pós-tratamento, na reconstrução de defeitos cirúrgicos e nos tratamentos dentários pós-irradiação no sentido de reduzir a incidência de cáries dentárias e evitar o aparecimento de osteorradionecrose mantendo uma boa saúde oral⁸⁸.

A presença de cáries dentárias severas resultam da redução do fluxo salivar, da diminuição do pH da saliva e da proliferação de bactérias cariogénicas da cavidade oral, como são o caso do *Streptococcus mutans* e do *Lactobacillus*, nos doentes irradiados^{24, 74}. Este tipo de cáries tem um desenvolvimento característico atingindo preferencialmente as faces vestibulares e linguais e os bordos incisais ou oclusais que estão normalmente protegidos por saliva. Nos indivíduos normais as cáries interproximais são as mais frequentes como consequência da retenção alimentar. Os problemas do periodonto com exposição do cimento surgem mais tarde⁷⁴.

A osteorradionecrose é a complicação mais grave associada a extracções dentárias após irradiação com altas doses (superior a 60 Gy) na mandíbula. Para evitar esta complicação, as extracções dentárias devem ser evitadas durante o primeiro ano após tratamento com radioterapia^{74, 81, 94}.

O trismo resultante da fibrose dos músculos da mastigação ocorre secundariamente a altas doses. A limitação da abertura da boca dificulta a alimentação e a higienização^{59, 74}.

O efeito sobre as glândulas salivares durante a radioterapia é provavelmente das consequências mais graves deste tipo de tratamento. Quando ambas as glândulas parótidas são irradiadas com 50 Gy teremos uma redução salivar em cerca de 80% mas se for irradiado com 65-70 Gy a função salivar cessa entre 1 a 7 meses. Esta alteração salivar conduz a uma mudança na flora oral aumentando o risco de desenvolver cáries dentárias. Para prevenir esta situação o doente deve ser instruído para higienizar correctamente a boca escovando após as refeições, utilizar colutórios orais e fazer aplicações diárias de flúor em gel⁸⁸.

Não compete ao Médico-Dentista tratar um cancro mas, se fizer a sua prevenção e estiver apto a estabelecer um diagnóstico precoce e preparar o doente para este tipo de tratamento está a cumprir a sua missão e a prestar um valioso contributo à sociedade^{14, 87}.

6.2.1 Avaliação dentária antes do tratamento com radioterapia

A avaliação pré-tratamento deve incluir o exame dos tecidos moles, osso e dentes com ortopantomografia e radiografia periapical no sentido de detectar infecções, abscessos dentários e lesões periodontais^{86, 88}.

Os dentes com prognóstico questionável – cáries, doenças periodontais, patologias periapicais, tratamentos endodônticos duvidosos – devem ser extraídos antes

do tratamento com radioterapia. O processo de extracção dentária deve ocorrer com o menor trauma possível com respectiva cobertura antibiótica com o objectivo de reduzir a incidência de infecções com consequente atraso no tratamento^{74, 86}.

No caso de doentes edêntulos, para minimizar as infecções orais, devem adoptar cuidados de higiene rigorosos antes de iniciar o tratamento com radioterapia. As próteses devem ser desinfectadas todos os dias, as rugosidades do próprio material devem ser eliminadas e nos casos em que os doentes recebem altas doses aconselha-se a limitar o uso das próteses às refeições e a situações sociais especiais⁷⁴.

Na consulta antes de iniciar o tratamento podem ser confeccionadas goteiras para aplicação de flúor^{24, 74}.

6.2.2 Cuidados orais durante o tratamento com radioterapia

Dada a elevada frequência de infecções fúngicas recomenda-se a aplicação de soluções tópicas à base de anti-fúngicos. O uso de um colutório com 0.12% de clorhexidina é eficaz na redução do número de microorganismos orais, incluindo a *C. albicans*^{24, 74}.

Recomenda-se uma rigorosa higiene oral e limitar a ingestão de alimentos cariogénicos especialmente durante este período²⁴. As pastas dos dentes formuladas para as crianças são as mais indicadas afim de evitar a sensação de ardor provocada pelas pastas utilizadas pelos adultos⁷⁴.

A aplicação de saliva artificial e o mascar de pastilhas elásticas podem estimular a função salivar²⁴.

A eliminação dos hábitos tabágicos, alcoólicos, evitar a ingestão de alimentos ácidos e picantes reduzem a inflamação dos tecidos orais⁷⁴.

6.2.3 Cuidados orais após o tratamento com radioterapia

As radiografias podem fazer parte das consultas de “follow-up” de avaliação dentária pós-irradiação. Terapêuticas dentárias como extracções e cirurgias periodontais são potencialmente perigosas pelo risco de osteorradionecrose no caso de osso que recebeu altas doses de radiação. Dentes localizados em osso que recebeu 50 Gy ou menos em geral pode ser extraído com o mínimo risco de osteorradionecrose^{21, 74}.

Nos doentes parcial ou totalmente desdentados a altura ideal para colocar as próteses sobre um osso irradiado é controversa. É mais fácil desenvolver osteorradionecrose nos doentes com dentes do que nos desdentados. No entanto a aplicação de uma prótese pode causar irritação e ulceração da mucosa com possibilidade de progredir para osteonecrose. Assim, aconselha-se a remover a prótese caso isto suceda^{74, 94}. O risco de osteonecrose é menor em doentes que já tinham prótese antes do tratamento⁷⁴.

II. CONTRIBUTO DE INVESTIGAÇÃO PESSOAL

Nas últimas décadas tem-se verificado um aumento da incidência de tumores malignos da cabeça e pescoço observando-se uma rápida evolução relativamente ao tratamento e conseqüentemente o controlo dos seus efeitos secundários. A associação entre o tratamento desta doença e as infecções por diferentes tipos de *Candida* têm tomado especial atenção uma vez que novas espécies vão surgindo; daí a importância de as conhecer para melhor as poder combater.

Como Médica-Dentista, e sabendo da relação entre este tipo de infecções e a utilização de próteses dentárias removíveis, considerei ser importante avaliar o risco de desenvolver colonização/infecção por *Candida* em doentes com prótese e que estivessem sujeitos a radioterapia da cabeça e pescoço. Para além disso, é importante sensibilizar os meus colegas e outros profissionais de saúde para a existência de uma nova espécie de *Candida*, a *Candida dubliniensis*, que poderá aparecer na cavidade oral, e noutros locais, sendo necessário identificá-la e implementar uma correcta terapêutica aumentando a qualidade de vida dos doentes oncológicos.

1. Objectivos do trabalho

O objectivo deste trabalho foi avaliar a importância das próteses removíveis, acrílicas e esqueléticas, no desenvolvimento de variadas espécies de *Candida*, num grupo de doentes sujeitos ao tratamento de radioterapia para tumores da cabeça e pescoço. Calcular o risco relativo para o uso de próteses dentárias, dos hábitos tabágicos e alcoólicos e da mucosite oral na colonização/infecção por *Candida*.

Igualmente, dada a importância de implementar um correcto tratamento a cada doente em particular, foi também importante identificar, para cada amostra, os padrões de resistência de diferentes anti-fúngicos.

2. Material e métodos

2.1 População estudada

O estudo foi efectuado durante o período compreendido entre 06 de Março de 2002 e 27 de Agosto de 2003 no Departamento de Radioterapia do Instituto Português de Oncologia do Porto tendo sido avaliados inicialmente 105 doentes.

Após aplicação dos critérios de exclusão (ver abaixo), dos 105 doentes, 8 foram excluídos pelos seguintes motivos:

- ✓ 4 por falecimento durante o tratamento
- ✓ 3 por desistência do tratamento
- ✓ 1 por interrupção do tratamento sem o ter reiniciado.

2.2 Critérios de inclusão

A selecção dos doentes foi efectuada com apoio dos médicos do Departamento de Radioterapia ligados ao tratamento de tumores da cabeça e pescoço e os critérios de inclusão foram os seguintes:

- ✓ Doentes com tumores da cabeça e pescoço portadores ou não de próteses removíveis acrílicas e esqueléticas
- ✓ Doentes tratados com radioterapia acompanhada ou não de cirurgia e/ou quimioterapia independentemente da sua ordem de ocorrência
- ✓ Doentes cujos campos de tratamento incluíram pelo menos 75% do palato duro.

2.3 Critérios de exclusão

Deste estudo foram excluídos todos os doentes que:

- ✓ Faleceram durante o tratamento
- ✓ Desistiram do tratamento
- ✓ Interromperam o tratamento sem o terem reiniciado.

2.4. Protocolo Clínico utilizado

Para o efeito foi elaborado, em colaboração com os Médicos dos departamentos de radioterapia e microbiologia do IPO, um protocolo com os itens abaixo descritos.

2.4.1 Identificação do doente

Para o estudo foi atribuído um número para cada doente. A identificação incluía também o número do processo do IPO, a data de nascimento e o sexo.

2.4.2 Características do tumor

Foram seleccionados todos os tumores da cabeça e pescoço cujos campos de tratamento incluíssem pelo menos 75% do palato. As localizações foram para a cavidade oral: a língua (dois terços anteriores), o lábio, o pavimento da boca, o palato duro, a gengiva, a mucosa jugal e o maxilar superior; para a orofaringe: o terço posterior da língua, a amígdala, o palato mole, o triângulo retro molar; a hipofaringe: o seio piriforme; a laringe: a valécula, a epiglote, a fossa nasal, a região retro-cricóide e as cordas vocais; a nasofaringe; as fossas nasais e as metástases cervicais de tumor primário oculto fizeram parte deste grupo de tumores da cabeça e pescoço

Quanto à histologia, foram divididos em carcinomas espinocelulares (bem diferenciados, moderadamente diferenciados e pouco diferenciados) e adenocarcinomas. Os tumores foram ainda classificados segundo o seu estadio, em estadio I, II, III, IV.

Para os tumores incluídos neste estudo considerou-se várias hipótese de tratamento: a radioterapia isolada, a radioterapia após a cirurgia, a radioterapia após a quimioterapia e a radioterapia após a cirurgia e/ou quimioterapia.

2.4.3 Tratamento com radioterapia externa

Os tipos de energia utilizados foram o ^{60}Co e os aceleradores lineares (4 Mv e 6 Mv).

A dose de radiação diária foi avaliada de acordo com dois valores por fracção: o 1.8 e 2.0 Gy.

Os campos de tratamento utilizados foram os faciocervicosupraclaviculares laterais direito e esquerdo, os faciocervicais laterais direito e esquerdo, os faciocervicais laterais direito e esquerdo com supraclavicular anterior, os faciocervicais oblíquos.

Outros parâmetros avaliados foram o tempo total de tratamento e a existência ou não de interrupções a esse mesmo tratamento e os motivos que conduziram a essas interrupções.

2.4.4 Factores de risco

2.4.4.1 Hábitos tabágicos

Para a quantificação do hábito tabágico, foi aplicada a seguinte fórmula:

Index = unidades de maços ano (UMA) + a idade actual do doente

A UMA é obtida pela diferença da idade em que começou a fumar e a idade em que suspendeu o hábito, multiplicado pelo número de maços de cigarros fumados durante esse período.

Registou-se também se o hábito permanece actualmente ou não.

2.4.4.2 Hábitos alcoólicos

Os hábitos alcoólicos foram divididos em 4 níveis:

- sem hábitos;
- ligeiro: ingere menos de 212 g / mês;
- moderados: ingere 212 a 540 g / mês;
- acentuados: ingere mais de 540 g / mês⁹⁷.

Para correctamente aplicar estas categorias os doentes foram submetidos a um inquérito que incluía:

- idade em que iniciou o hábito
- tipo de álcool: cerveja, vinho, bagaço e outros
- tipo de vinho: verde-branco, verde-tinto, maduro-branco, maduro-tinto
verde + maduro
- tipo de copo para o vinho, cerveja, bagaço e outros de acordo com o esquema (ver no anexo).

No inquérito foi também questionado sobre quais os hábitos actuais destes doentes.

2.4.4.3 Higiene oral

A classificação da higiene oral utilizada neste estudo foi a seguinte:

- Nível 0 - má higiene oral – raramente ou nunca escovou os dentes

- Nível 1 - higiene oral deficiente – escovava 1 vez/dia
- Nível 2 - higiene oral regular – escovava 2 vezes/dia
- Nível 3 - boa higiene oral – escovava 3 ou mais vezes/dia.

Os cuidados com a saúde oral foram ainda avaliados de acordo com os seguintes parâmetros:

- idade com que foi a primeira vez ao dentista
- ida ao dentista por ano, dividida em 2 categorias: 1 a 2 vezes/ano ou só quando tinha problemas
- idade em que começou a escovar os dentes.

2.4.4.4 As próteses dentárias

As próteses dentárias removíveis foram divididas em dois tipos: as acrílicas e as esqueléticas.

Foi avaliada a presença ou não de estomatite protética associada ao uso de próteses removíveis, de acordo com a seguinte classificação:

Tipo I – inflamação localizada ou por pequenos pontos de hiperémia

Tipo II – eritema generalizado

Tipo III – hiperplasia papilar do palato².

2.4.5 Infecção por *Candida*

Foi elaborado um protocolo microbiológico que incluía os tipos de *Candida* (*C. albicans*, *C. glabrata*, *C. famata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. lusitanea*, *C. kefyr*, *C. guillermondi* e *Saccharomyces cerevisiae*) e os diferentes anti-fúngicos (anfotericina-B, econazol, flucitosina, fluconazol, ketoconazol, itraconazol, miconazol e nistatina).

Os resultados da análise microbiológica foram registados numa tabela (ver anexo).

2.4.6 Estado geral

Por altura do diagnóstico foi registado o índice de Karnofsky dividido em dois níveis: inferior a 80% e dos 80 aos 100%.

2.4.7 Graus de mucosite

No fim do tratamento foi analisado o grau de mucosite para cada doente de acordo com a classificação NCI CTC (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) Toxicity scale version 2.0⁹⁸.

Grau 0 – sem alterações

Grau I – dor média que não requer analgésicos

Grau II – áreas de mucosite que podem produzir exsudado inflamatório serosanguinolento com reacções pseudo-membranosas com diâmetro inferior a 1.5 cm.
Dor moderada que requer analgésicos

Grau III – mucosite fibrinosa confluyente com placas com diâmetro superior a 1.5 cm. Dor grave que requer narcóticos

Grau IV – ulceração ou necrose profunda que pode incluir sangramento induzida por trauma e/ou abrasão.

2.5 Análise microbiológica

2.5.1 Identificação da espécie

Os meios de cultura utilizados na identificação das diferentes espécies de *Candida* fizeram parte do estudo do fenotípico realizado no laboratório de microbiologia do IPO.

2.5.1.1 Recolha das amostras

As amostras foram recolhidas por zaragatoa com meio de transporte de stuart, para posterior identificação das colónias, antes de iniciar a radioterapia, uma vez por semana durante o tratamento e um mês após o mesmo ter terminado.

Identificação das diferentes espécies de *Candida*

a) Semear em meio de sabouraud

Inicialmente utilizou-se o meio de sabouraud específico para o desenvolvimento de fungos. No caso de existir desenvolvimento da *Candida* spp observou-se colónias de aspecto esbranquiçado e passamos para a identificação da *Candida albicans*.

b) Teste Bichro-Latex Albicans Fumouze

É um método simples e rápido de identificação da *C. albicans* a partir das colónias obtidas dos doentes analisados.

O teste é composto por um reagente A (meio de latex) de cor castanho composto por partículas de cor vermelha em suspensão numa cor base verde. Estas partículas são sensíveis através de anticorpos monoclonais que reconhecem o antigéneo da *C. albicans* localizado essencialmente na parede da levedura. Tem também um reagente B (meio

dissociante) que contém enzimas que permite a separação das células da levedura para expor o antigéneo.

Deste último reagente, dos 45 microlitros são utilizados cerca de 20 microlitros para cada teste.

Num papel específico, que vem incluído no teste, coloca-se primeiro o reagente dissociante (cor verde), e retira-se uma pequena porção de uma colónia da placa de sabouraud. Selecciona-se a colónia mais isolada. Em alguns casos podemos ter ligeiras diferenças entre as colónias de uma só placa pelo que teremos de fazer dois ou mais testes para confirmar ou não as suas diferenças. Por fim coloca-se o reagente de latex (cor castanho) e agita-se em movimentos circulares durante 5 minutos.

No caso de ser positivo para a *C. albicans* as partículas aglutinam, apresentando um aspecto esverdeado, enquanto que nas negativas não ocorre a reacção de aglutinação mantendo a cor castanha.

c) Cartas de identificação do Vitek YBC- Systems

O Vitek é um aparelho de leitura automática que avalia a assimilação de 26 carboidratos fazendo a identificação das espécies de acordo com um programa de software que inclui uma base de dados³³.

Aplica-se a escala de turvação de McFarland onde as leveduras apresentam uma turvação 2 (46-56%).

Vai à estufa a cerca de 30° durante 24h. Após este período, faz-se uma primeira leitura no Vitek, e se ainda não obtivermos resultados satisfatórios o próprio aparelho informa da necessidade de efectuar nova leitura 48h após.

d) CHROMagar *Candida*

O meio de cultura CHROMagar *Candida* está descrito como usado na identificação rápida da *C. dubliniensis* em que esta espécie apresenta uma cor verde-escura quando comparada com a *C. albicans* que tem uma cor verde-clara. No laboratório de microbiologia foi aplicado este meio, sem no entanto obter os resultados esperados, provavelmente relacionado com o facto de esta propriedade fenotípica se perder após armazenamento das amostras ou no caso das repicagens.

Utilizou-se também as cartas de identificação API 20C AUX e o ID 32C com várias galerias e de leitura automática para todos os casos detectados como *C. Albicans* com suspeita de *C. dubliniensis*.

2.5.2 Testes de sensibilidade aos anti-fúngicos

2.5.2.1 ATB Fungos

Trata-se de um antifungigrama para leveduras que permite determinar a sensibilidade para alguns anti-fúngicos em meio semi-sólido obtendo os valores da concentração mínima inibitória (CMI).

Foram efectuados os testes de sensibilidade para os seguintes anti-fúngicos: anfotericina B (AMB), miconazol (MIC), econazol (ECO), ketoconazol (KET), 5-fluoracilo (5-FC) e a nistatina (NYS).

A levedura é retirada da placa do meio de sabouraud e colocada em suspensão sendo depois transferida para o meio de cultura e inoculada nas diferentes galerias do ATB Fungos. Vai a incubar na estufa a 30° em aerobiose durante 24h; no caso do crescimento ser insuficiente, efectuar uma segunda leitura após 48h. Essa mesma leitura do crescimento faz-se observando a turvação das galerias. Os resultados são interpretados da seguinte maneira:

- ✓ Com turvação (+) corresponde a ter resistência ao anti-fúngico
- ✓ Com pouca turvação indica que a reacção é intermédia
- ✓ Sem turvação (-) significa que determinada amostra é sensível ao anti-fúngico.
- ✓ Pode também fornecer uma CMI (flucitosina e anfotericina B)

Para o caso dos imidazóis (MIC, ECO e KET) pode ocorrer um crescimento residual. Neste caso deve-se comparar com o padrão de crescimento correspondente (depois do traço duplo) e tomar nota (-) de todo o crescimento inferior a este controlo. Interpretar as leituras tal como indicado no quadro abaixo para os anti-fúngicos analisados com duas concentrações.

Aspecto das cúpulas		Resultados		A estirpe é:	
c	C	c	C		
claro	claro	-	-	S	sensível
turvo	claro	+	-	I	intermédio
turvo	turvo	+	+	R	resistente

A segunda leitura visual consiste em colocar as galerias na horizontal para as duas CMI. Ler as cúpulas por ordem decrescente das concentrações: a CMI é o valor correspondente à última cúpula sem crescimento. Os valores devem ser registados na folha de resultados.

Após uma primeira leitura visual a confirmação surge por leitura automática com a introdução das galerias no aparelho mini-API (BioMérieux).

O teste foi repetido sempre que houve ausência de crescimento nas duas cúpulas-padrão e sempre que ocorreu um resultado c (-) e C(-) que é um contra-senso (N). Na leitura visual, um crescimento limitado à periferia da cúpula deve considerar-se negativo.

2.5.2.2 E-Test⁸⁹

Este teste foi utilizado para avaliar a sensibilidade “in vitro” das amostras ao fluconazol e itraconazol.

Os meios utilizados para o E-teste foi o meio de sabouraud e o RPMI, onde foi semeada a levedura, e posteriormente colocada uma tira com o respectivo anti-fúngico que compreende um gradiente pré-definido de um agente anti-fúngico para determinar a concentração mínima inibitória (CMI) em µg/ml das substâncias individualmente. Vai a estufa a 35° C sendo feita a sua leitura cerca de 24 a 48h depois.

Procede-se a leitura da concentração mínima inibitória. No caso de ser sensível teremos um halo à volta da tira do anti-fúngico que contém uma escala onde se observa a CMI por leitura do último ponto da inibição significativa ou na marcada diminuição da densidade de crescimento. Usou-se o princípio da inibição a 80% para a selecção visual do último ponto. Ainda assim é normal observar-se a formação de pequenas colónias dentro do próprio halo dando um aspecto um pouco difuso.

Considerou-se resistente quando não houve formação do referido halo.

A leitura é feita por observação visual, logo mais susceptível de erro.

Os resultados obtidos foram comparados com os valores do controlo de qualidade referenciados no E-test para os diferentes anti-fúngicos e com o tipo de *Candida*.

2.6 Análise estatística

Os dados recolhidos no protocolo clínico (ver anexos) foram posteriormente colocados numa base de dados no programa de estatística SPSS 11.0 for Windows tendo sido criadas as diferentes variáveis. Estas variáveis foram sujeitas a cálculos de frequência absolutas e relativas. Para a calcular o número médio de

colonizações/infecções e a idade média de idades, foi utilizado o teste T-Student. A comparação entre as variáveis categoriais foi efectuada através do teste do qui-quadrado. O qui-quadrado foi considerado válido sempre que obtivemos pelo menos 20% das células de uma tabela e a frequência esperada era inferior a cinco. O nível de significância admitido foi de $p < 0.050^4$.

Foi calculado o risco relativo e respectivo intervalo de confiança a 95% para as variáveis uso de próteses dentárias, hábitos acentuados de tabaco e álcool, má higiene oral e graus mais graves de mucosite (III e IV) e o risco de desenvolvimento de colonização/infecção por *Candida*.

A curva da taxa de desenvolvimento de colonização/infecção foi realizado através do método de Kaplan-Meier.

3. Resultados

Os resultados obtidos serão agora descritos.

3.1 Distribuição por sexo

Após a análise da frequência por sexo foi possível concluir que houve um predomínio do sexo masculino relativamente ao feminino, em que, dos 97 casos estudados 83 (85.6%) eram homens e 14 (14.4%) eram mulheres (Figura 1).

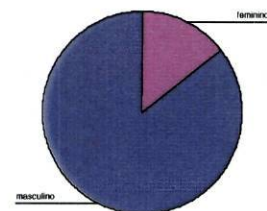


Figura 1 – Distribuição por sexo

3.2 Distribuição etária

	Número total doentes	Mínimo	Máximo	Média	Desvio padrão
Idade	97	29	83	56.16	11.512

Quadro I - Distribuição etária

A média de idades foi de 56.16 em que o mínimo foi 29 anos e o máximo foi de 83 anos (quadro I).

3.3 Topografia

No Quadro II podemos ver qual a frequência dos diferentes tumores da cabeça e pescoço que foram incluídos neste estudo.

Topografia	Frequência	Percentagem
Amígdala	20	20.6
Hipofaringe	1	1.0
Lábio	2	2.1
Língua	18	18.6
Laringe supraglótica	6	6.2
Nasofaringe	11	11.3
Orafaringe	2	2.1
Palato mole	1	1.0
Pavimento da boca	8	8.2
Seio piriforme	7	7.2
Trígono retro molar	4	4.1
Valécula	1	1.0
Metástases cervicais primário oculto	3	3.1
Mucosa jugal	2	2.1
Epiglote	3	3.1
Gengiva	2	2.1
Fossa nasal	2	2.1
Outros	4	4.1
Total	97	100.0

Quadro II – Distribuição dos casos por localizações

O tumor da amígdala foi o mais frequente com 20 casos diagnosticados (20.6%) seguido do tumor da língua com 18 (18.6%) e do tumor da nasofaringe com 11 casos (11.3%) registados.

3.4 Estadio clínico

O estadio IV foi o mais frequente correspondendo a cerca de 54 doentes (55.7%) seguido do estadio III (27.8%); com o estadio II registaram-se 8 casos (8.2%) sendo menos frequente o estadio I com 5 casos (5.2%). Em 3 doentes não foi possível obter a classificação do estadio por se tratarem de recidivas (quadro III).

Estadio Clínico	Frequência	Percentagem
Estadio I	5	5.2
Estadio II	8	8.2
Estadio III	27	27.8
Estadio IV	54	55.7
Não classificável	3	3.1
Total	97	100.0

Quadro III – Distribuição dos casos por estadios clínicos

3.5 Grau de diferenciação

Grau de diferenciação	Frequência	Percentagem
Cec* bem diferenciado	31	32.0
Cec moderadamente diferenciado	13	13.4
Cec pouco diferenciado	48	49.5
Outros	2	2.1
Não foi possível identificar	3	3.1
Total	97	100.0

*Cec – carcinoma espinocelular

Quadro IV – Distribuição dos casos por graus de diferenciação

Quanto ao grau diferenciação 31 (32.0%) eram carcinomas espinocelulares (cec) bem diferenciados; 13 eram cec moderadamente diferenciados e, os mais frequentes, os cec pouco diferenciados com 48 casos (49.5%) registados.

Em 3 casos não foi possível obter o grau de diferenciação (quadro IV).

3.6 Tipo de tratamento efectuado

Do total de 97 doentes 44 (45.4%) efectuaram cirurgia antes da radioterapia; 29 (29.9%) iniciaram o seu tratamento pela radioterapia; 15 (15.5%) submeteram-se a

quimioterapia antes da radioterapia; e somente 9 casos fizeram cirurgia e quimioterapia antes da radioterapia (quadro V).

Tipo de Tratamento	Frequência	Percentagem
RT	29	29.9
CR+RT	44	45.4
QT+RT	15	15.5
CR+QT+RT	9	9.3
Total	97	100.0

Quadro V – Distribuição dos casos por diferentes tipos de tratamento

3.7 Tipo de energia

Cinquenta e um doentes foram tratados no acelerador linear 4 Mv (52.6%); 35 casos (36.1%) estiveram sujeitos ao ^{60}Co ; o menos utilizado foi o acelerador linear 6 Mv com 11 casos tratados (11.3%) (quadro VI).

Tipo de energia	Frequência	Percentagem
4 Mv	51	52.6
6 Mv	11	11.3
^{60}Co	35	36.1
Total	97	100.0

Quadro VI – Distribuição dos casos por tipos de energia

3.8 Fraccionamento

A análise seria efectuada de acordo com dois tipos de dose diária, o 1.8 Gy e o 2.0 Gy, mas observou-se que a dose de 2.0 Gy foi a única utilizada nos 97 casos estudados (100%).

3.9 Dose de radiação total

Os tratamentos de radioterapia tiveram uma variação de dose de 50 Gy (mínima) e de 74 Gy (máxima). A frequência das diferentes doses está representada no quadro VII.

Dose de radiação	Frequência	Porcentagem
50 Gy	14	14.4
60 Gy	37	38.1
66 Gy	10	10.3
72 Gy	11	11.3
74 Gy	25	25.8
Total	97	100.0

Quadro VII – Distribuição dos casos por doses totais de radiação

A dose total de radiação mais utilizada foi a de 60 Gy com 37 doentes tratados (38.1%) e a menos usada foi a de 66Gy com 10 casos (10.3%).

3.10 Campos de tratamento

Os campos de tratamento utilizados foram essencialmente 3 em que o mais frequente foi o faciocervicosupraclavicular lateral direito e esquerdo em 55 doentes (56.7%); o faciocervical lateral direito e esquerdo com supraclavicular anterior com 29 casos (29.9%); e o faciocervical lateral direito e esquerdo com 9 doentes registados. Dos doentes incluídos neste estudo 4 (4.1%) utilizaram campos diferentes dos mencionados que foram os faciais oblíquos (quadro nº VIII).

Campos de tratamento	Frequência	Tratamento
Fcsclat ¹	55	56.7
Fclat ²	9	9.3
Fslatant ³	29	29.9
Outros	4	4.1
Total	97	100.0

¹ Fcsclat - faciocervicosupraclavicular lateral direito e esquerdo

² Fclat - faciocervical lateral direito e esquerdo

³ Fslatant - faciocervical lateral direito e esquerdo com supraclavicular anterior

Quadro VIII – Frequência dos campos de tratamento

3.11 Tempo total de tratamento

Neste grupo de doentes a média de tempo total de tratamento com radioterapia foi de 46.15 dias em que o mínimo foi de 31 dias e o máximo foi de 65 dias.

3.12 Interrupções do tratamento

Setenta e oito doentes não interromperam o tratamento de radioterapia (80.4%) o qual teve necessidade de ser interrompido em 19 casos, pelos seguintes motivos: reacções cutâneas com 8 casos (8.2%); reacções das mucosas com 7 casos (7.2%); hipertemia com 3 casos (3.1%); infecções com 1 caso (1.0%) (quadro IX)

Motivo de interrupções	Frequência	Percentagem
Reacções cutâneas	8	8.2
Reacções mucosas	7	7.2
Infecções	1	1.0
Hipertermia	3	3.1
Não	78	80.4
Total	97	100.0

Quadro IX – Distribuição dos casos por interrupções do tratamento

3.13 Uso de prótese removível

Dos 97 doentes analisados 27 eram portadores de próteses removíveis enquanto 70 não apresentavam qualquer tipo de prótese dentária (quadro X).

Prótese	Frequência	Percentagem
Sim	27	27.8
Não	70	72.2
Total	97	100.0

Quadro X – Distribuição dos casos por utilização de prótese dentária removível

3.14 Tipo de prótese dentária removível

Dos 27 doentes portadores de prótese dentária removível, 25 (25.8%) eram próteses acrílicas e 2 (2.1%) eram próteses esqueléticas. (quadro XI)

Tipo de prótese	Frequência	Percentagem
Acrílica	25	25.8
Esquelética	2	2.1
Não tem	70	72.2
Total	97	100.0

Quadro XI – Distribuição dos casos por tipo de prótese dentária removível

3.15 Estomatite protética

A estomatite protética tipo III foi a mais frequentemente encontrada com 10 casos (37.03%) num total de 27 doentes portadores de prótese removível. Para a estomatite do tipo I e II obtivemos os resultados de 5 (18.5%) e 8 (29.6%) respectivamente. É de salientar que 4 (14.81%) dos doentes com prótese não desenvolveram este tipo de lesão (quadro XII).

Tipos de estomatite protética	Frequência	Percentagem
Tipo I	5	18.5
Tipo II	8	29.6
Tipo III	10	37.03
Não tem	4	14.81
Total	27	100.0

Quadro XII – Distribuição dos casos por frequência de estomatite protética

3.16 Tabaco

Relativamente aos hábitos tabágicos, 37 (38.1%) apresentaram hábitos acentuados; 28 doentes referiam ter hábitos moderados (28.9%); 12 casos com hábitos ligeiros (12.4%). Do total de 97 doentes apenas 20 nunca haviam fumado. Assim 79.4% apresentavam este factor de risco (quadro XIII).

Dos 77 doentes que fumaram 22.7% mantiveram este hábito durante o tratamento.

Classificação dos hábitos tabágicos	Frequência	Percentagem
Sem hábitos	20	20.6
Hábitos ligeiros	12	12.4
Hábitos moderados	28	28.9
Hábitos acentuados	37	38.1
Total	97	100.0

Quadro XIII – Distribuição dos casos por frequência do tabaco

3.17 Álcool

Classificação dos hábitos alcoólicos	Frequência	Percentagem
Sem hábitos	5	5.2
Hábitos ligeiros	0	0
Hábitos moderados	7	7.2
Hábitos acentuados	85	87.6
Total	97	100.0

Quadro XIV – Distribuição dos casos por frequência do álcool

Os hábitos alcoólicos dos doentes analisados foram os seguintes: 5 (5.2%) não bebiam bebidas alcoólicas; 7 (7.2%) tinham hábitos moderados; e a maioria 85 (87.6%) aprestavam hábitos alcoólicos acentuados (quadro XIV). Dos 92 doentes que referiram ter consumido álcool, 29.9% mantiveram este hábito durante o tratamento.

3.18 Associação álcool e tabaco

Álcool + Tabaco	Frequência	Percentagem
Fuma + bebe	76	78.4
Não fuma + não bebe	4	4.1
Não fuma + bebe	16	16.5
Fuma + não bebe	1	1.0
Total	97	100.0

Quadro XV – Distribuição dos casos por frequência da associação álcool e tabaco

Analisando o quadro XV podemos concluir que a associação entre álcool e o tabaco é bastante frequente com 76 casos registados (78.4%); 4 não fumaram nem beberam (4.1%); 16 doentes só tiveram o hábito de beber (16.5%); e somente 1 caso que fumou mas não bebeu.

3.19 Higiene oral

Higiene oral	Frequência	Percentagem
Má higiene oral	31	32.0
Higiene oral deficiente	31	32.0
Higiene oral regular	30	30.9
Boa higiene oral	5	5.2
Total	97	100

Quadro XVI – Distribuição dos casos de acordo com a classificação da higiene oral

A má higiene oral e a deficiente higiene apresentaram o resultado de 32.0% correspondendo à maioria dos doentes analisados. Somente 5.2% tem o hábito de escovar 3 ou mais vezes os dentes por dia e 30.9% tem uma higiene oral considerada regular (quadro XVI).

Regularidade com que os doentes iam ao dentista

Regularidade com que iam ao dentista	Frequência	Percentagem
Uma a duas vezes por ano	1	1.0
Só quando tinham problemas	90	92.8
Nunca foram	6	6.2
Total	97	100

Quadro XVII – Distribuição dos casos por frequência da regularidade com que os doentes iam ao dentista

A frequência com que foram ao dentista foi de: 1 para uma a duas vezes por ano; 90 doentes foram ao dentista somente quando tinham problemas e 6 nunca foram (quadro XVII).

Média de idade em que foram a primeira vez ao dentista

	Nº total doentes	Mínimo	Máximo	Média	Desvio padrão
1ª vez foi ao dentista	91	06	65	28.38	14.493

Quadro XVIII– Média de idades em que foram pela primeira vez ao dentista

A média de idades em que os doentes deste estudo foram pela primeira vez ao dentista foi de 28.38 anos (quadro XVIII).

Média de idade em que começaram a escovar os dentes

	Nº total doentes	Mínimo	Máximo	Média	Desvio padrão
Idade que começaram a escovar os dentes	89	03	72	19.69	10.655

Quadro XIX - Média de idade em que começaram a escovar os dentes

A média de idades em que os doentes começaram a escovar os dentes foi de 19.69 anos (quadro XIX).

3.20 Estado geral

Oitenta e quatro doentes, (86.6%), apresentaram um índice de Karnofsky entre 100 e 80%; enquanto que 13 casos registaram um índice inferior a 80% (quadro XX).

Índice Karnofsky	Frequência	Percentagem
80% - 100%	84	86.6
< 80%	13	13.4
Total	97	100.0

Quadro XX – Distribuição dos casos por frequência do estado geral

3.21 Graus de mucosite

O grau de mucosite mais frequentemente encontrado foi o grau II com 42 doentes (43.3%), seguido do grau III com 32 casos (33.0%); o grau I registou 22 casos (22.7%) e por fim para o grau 0 obtivemos somente 1 caso (1.0%). É de salientar que nenhum doente apresentou grau IV para a mucosite (quadro XXI).

Graus de mucosite	Frequência	Percentagem
Grau 0	1	1.0
Grau I	22	22.7
Grau II	42	43.3
Grau III	32	33.0
Total	97	100.0

Quadro XXI – Distribuição dos casos por frequência dos graus de mucosite

3.22 Colonização/infecção por *Candida* durante o tratamento com radioterapia

Colonização/infecção <i>Candida</i>	Frequência	Percentagem
Sim	67	69.1
Não	30	30.9
Total	97	100.0

Quadro XXII – Distribuição dos casos por frequência da colonização/infecção por *Candida*

Neste grupo de doentes tratados com radioterapia de cabeça e pescoço a frequência com que se desenvolveu a colonização/infecção por *Candida* foi elevada correspondendo a 67 casos (69.1%). Trinta doentes (30.9%) tiveram culturas negativas para este fungo (quadro XXII).

3.23 Tipos de *Candida*

Tipos de <i>Candida</i>	Frequência	Percentagem
Sem <i>Candida</i>	30	30.9
<i>Candida albicans</i>	37	38.1
<i>Candida famata</i>	1	1.0
<i>Candida glabrata</i>	2	2.1
<i>Candida tropicalis</i>	4	4.1
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	3	3.1
<i>Candida parapsilosis</i>	3	3.1
<i>Candida kefyr</i>	1	1.0
<i>Candida lusitanae</i>	1	1.0
<i>Candida guilliermondi</i>	1	1.0
<i>Candida albicans</i> + <i>Candida glabrata</i>	4	4.1
<i>Candida albicans</i> + <i>Candida tropicalis</i>	1	1.0
<i>Candida albicans</i> + <i>Saccaromyces cervisiea</i>	4	4.1
<i>Candida albicans</i> + <i>Candida parapsilosis</i>	2	2.1
<i>Candida famata</i> + <i>Candida parapsilosis</i>	1	1.0
<i>Candida tropicalis</i> + <i>Candida parapsilosis</i>	1	1.0
<i>Candida parapsilosis</i> + <i>Candida lusitanea</i>	1	1.0
Total	97	100.0

Quadro XXIII - Tipos de *Candida* identificados

Após a análise do quadro XXIII concluiu-se que a *C. albicans* foi a mais frequente com 37 casos identificados (38.1%) seguida da *C. tropicalis* com 4 casos registados (4.1%). É importante referir que em vários doentes foram identificados mais que um tipo de *Candida* em que *C. albicans* foi a mais frequente nas diferentes associações. Apesar de todos os estudos efectuados não foi identificada nenhuma *C. dubliniensis*.

3.24 Semana na qual se desenvolveu a primeira colonização/infecção por *Candida*

Dos 97 doentes incluídos neste estudo 32 apresentavam *Candida* antes do tratamento, 16 desenvolveram na 1ª semana de tratamento; para as semanas números 2 e

4 obtivemos o resultado de 4 doentes para cada uma; e na 3ª semana tivemos 3 doentes a desenvolverem pela primeira vez colonização/infecção por *Candida*. Oito doentes só desenvolveram *Candida* um mês após terem terminado o tratamento (quadro XXIV).

1ª semana a desenvolver <i>Candida</i>	Frequência	Percentagem
Antes do tratamento	32	47.8
1ª semana de tratamento	16	23.9
2ª semana de tratamento	4	6.0
3ª semana de tratamento	3	4.5
4ª semana de tratamento	4	6.0
Um mês após o fim do tratamento	8	11.9
Total	67	100.0

Quadro XXIV – Frequência da semana na qual se desenvolveu a primeira colonização/infecção por *Candida*

3.25 Número médio de colonizações/infecções

O número médio de colonizações/infecções independentemente de serem do mesmo tipo é de 4.34 (quadro XXV).

	Número total	Mínimo	Máximo	Media	Desvio Padrão
Número de infecções independentemente de serem do mesmo tipo	61	1	8	4,34	2,294

Quadro XXV - Número médio de colonizações/infecções

3.26 Número de colonizações/infecções durante o estudo realizado

Colonização/infecção por semana	Presença de Sim		<i>Candida</i> Não	
	Nº	%	Nº	%
Antes do tratamento	37	38.1	60	61.9
1º semana de tratamento	43	44.3	54	55.7
2º semana de tratamento	40	41.2	57	58.8
3º semana de tratamento	42	43.3	55	56.7
4º semana de tratamento	40	41.2	57	58.8
5º semana de tratamento	37	38.1	58	59.8
6º semana de tratamento	27	27.9	49	50.5
7º semana de tratamento	14	14.5	24	24.7
Um mês após o tratamento	38	39.2	59	60.8

Quadro XXVI - Número de colonizações/infecções por cada semana de tratamento

Neste estudo foi efectuada uma colheita semanal para cada doente antes, durante e após o tratamento com radioterapia, estando os resultados expostos no quadro XXVI. Podemos concluir que a primeira semana de tratamento foi a que apresentou maior número de colonizações/infecções com 43 casos registados (44.3%). Este número manteve-se relativamente semelhante até à quarta semana de tratamento.

3.27 Presença de *Candida* desde o início até ao fim do tratamento

Presença de <i>Candida</i> desde o início até ao fim do tratamento	Frequência	Percentagem
Sim	19	19.6
Não	78	80.4
Total	97	100

Quadro XXVII - Presença de *Candida* desde o início até ao fim do tratamento

Do total de doentes analisados, 19.6% tiveram culturas positivas para a *Candida* na primeira semana de tratamento e mantiveram-na até à última semana (quadro XXVII).

3.28 Desenvolvimento da primeira infecção relativamente à 3ª semana

Desenvolvimento da primeira colonização/infecção relativamente à 3ª semana	Frequência	Percentagem
Antes da 3ª semana	55	82.1
Depois da 3ª semana	12	17.9
Total	67	100.0

Quadro XXVIII - Desenvolvimento da primeira infecção relativamente à 3ª semana

Analisando o quadro XXVIII concluímos que dos 67 doentes que desenvolveram colonização/infecção, 82.1% fizeram-no antes da 3ª semana de tratamento enquanto que 17.9%, foi após a 3ª semana.

3.29 Associação entre a colonização/infecção por *Candida* e parâmetros demográficos e estilo de vida

Parâmetros	Com colonização/infecção		Sem colonização/infecção		p
	nº	%	nº	%	
Sexo					
Mulheres	11	16.4	3	10.0	0.406
Homens	56	83.6	27	90.0	
Higiene oral					
Má higiene oral	14	51.9	43	61.4	0.390
Boa higiene oral	13	48.1	27	38.6	
Tabaco					
Sem hábitos	15	22.4	5	16.7	0.834
Hábitos ligeiros	9	13.4	3	10.0	
Hábitos moderados	18	26.9	10	33.3	
Hábitos acentuados	25	37.3	12	40.0	
Álcool					
Sem hábitos	5	7.5			—
Hábitos moderados	3	4.5	4	13.3	
Hábitos acentuados	59	88.1	26	86.7	
Álcool + tabaco					
Fuma + bebe	51	76.1	25	83.3	—
Não fuma + não bebe	4	6.0			
Não fuma + bebe	11	16.4	5	16.7	
Fuma + não bebe	1	1.5			

Quadro XXIX – Resultados da associação entre a colonização/infecção por *Candida* e parâmetros demográficos e estilo de vida

No que respeita à associação entre a colonização/infecção por *Candida* e as variáveis socio-demográficas e estilo de vida os resultados estão resumidos e podem ser consultados no quadro XXIX.

Relativamente ao sexo verificou-se que dos doentes que desenvolveram colonização/infecção por *Candida* 83.6% eram do sexo masculino e 16.4% eram do sexo feminino. No entanto, estas frequências são semelhantes às do grupo que não desenvolveu colonização/infecção.

A má higiene oral associou-se mais frequentemente ao grupo de doentes sem colonização/infecção no entanto estes resultados não foram estatisticamente significativo

Quanto ao consumo de tabaco verificou-se que, entre os indivíduos que tinham colonização/infecção por *Candida*, os hábitos tabágicos eram menos acentuados do que entre os indivíduos sem *Candida*. Perante este resultado, realizou-se uma análise estratificada (quadro XXX) para os hábitos de higiene oral, para verificar se os hábitos tabágicos mais acentuados se relacionavam com diferentes práticas de higiene oral. No entanto, verificou-se que esta variável também não influenciou a associação entre o tabaco e a colonização/infecção por microorganismo tipo *Candida*.

Para o álcool, os doentes com colonização/infecção 88.1% eram consumidores excessivos de bebidas alcoólicas enquanto que 86.7% não apresentaram culturas positivas. Os hábitos moderados foram mais frequentes entre o grupo sem colonização/infecção (13.3%). Dentro deste grupo de doentes nenhum apresentou hábitos ligeiros para o álcool.

Nos doentes com culturas positivas para a *Candida*, na associação entre álcool e tabaco, obtivemos os seguintes resultados: 76,1% para aqueles que referiram hábitos alcoólicos e tabágicos; 16.4% para os que não fumaram mas beberam; 6.0% para aqueles que não fumaram nem beberam; e somente 1.5% fumou mas não bebeu. A presença de hábitos tabágicos e alcoólicos em simultâneo verificou-se mais no grupo que não desenvolveu colonização/infecção.

	Com		Sem		p
	colonização/ infecção nº	%	colonização/ infecção nº	%	
Má higiene oral					
Tabaco					
Sem hábitos	7	16.7			_____
Hábitos ligeiros	6	14.3	1	6.7	
Hábitos moderados	12	28.6	6	40.0	
Hábitos acentuados	17	40.5	8	53.3	
Boa higiene oral					
Tabaco					
Sem hábitos	8	32.0	5	33.3	_____
Hábitos ligeiros	3	12.0	2	13.3	
Hábitos moderados	6	24.0	4	26.7	
Hábitos acentuados	8	32.0	4	26.7	

Quadro XXX - Análise estratificada da relação higiene oral/tabaco

3.30 Associação entre a colonização/infecção por *Candida* e parâmetros anatomo-clínicos

Parâmetros	Com		Sem		p
	colonização/ infecção nº	%	colonização/ infecção nº	%	
Topografia					
Cavidade oral e orofaringe	43	64.2	16	53.3	0.150
Laringe e hipofaringe	9	13.4	9	30.0	
Outros	15	22.4	5	16.7	
Estadio					
I e II	11	17.7	2	6.9	0.381
III	18	29.0	9	31.0	
IV	33	53.2	18	62.1	
Histologia					
Bem diferenciado	20	29.9	11	36.7	_____
Moderadamente diferenciado	12	17.9	1	3.3	
Pouco diferenciado	34	50.7	18	60.0	
Outros	1	1.5			
Índice de Karnofsky					
< 80%	10	14.9	3	10.0	0.510
80-100%	57	85.1	27	90.0	
Graus de mucosite					
Grau 0+ I	12	17.9	11	36.7	0.040
Grau II+III	55	82.1	19	63.3	

Quadro XXXI – Resultados da associação entre a colonização/infecção por *Candida* e parâmetros anatomo-clínicos

Os resultados da associação entre a colonização/infecção por *Candida* e os parâmetros anatomo-clínicos encontram-se sumariados no quadro XXXI.

Dos 67 doentes que desenvolveram colonização/infecção por *Candida*, 64.2% apresentavam tumores da cavidade oral e orofarínge e 13.4% tiveram tumores da laringe e hipofaringe; 22.4% correspondem a outras localizações.

A maior frequência de desenvolvimento de colonização/infecção por *Candida* registou-se no estadio IV com 53.2%; para o estadio III obtivemos 29.0% e para os estadios mais precoces, I e II, os resultados foram de 17.7%.

Relativamente à histologia o carcinoma espinocelular (cec) pouco diferenciado foi o mais frequente com 50.7% dentro do grupo de doentes com colonização/infecção; a percentagem de 29.9% corresponde aos cec bem diferenciados; para o cec moderadamente diferenciado obtivemos 17.9%.

Dos doentes com um Índice de Karnofsky inferior a 80%, 14.9% apresentaram culturas positivas para a *Candida* enquanto que do grupo de doentes com índice entre 80 a 100% obtivemos o resultado de 85.1%

Ao compararmos o grau de mucosite com a presença ou não de colonização/infecção por *Candida*, verificamos que os graus mais graves de mucosite se associaram significativamente com uma maior frequência de culturas positivas para a *Candida* (p=0.040).

3.31 Associação entre a colonização/infecção por *Candida* e parâmetros relacionados com o tratamento de radioterapia

Parâmetros	Com colonização/infecção		Sem colonização/infecção		p
	nº	%	nº	%	
Tipo de energia					
4Mv	35	52.2	16	52.3	0.599
6Mv	9	13.4	2	6.7	
⁶⁰ Co	23	34.3	12	40.0	
Dose de radiação fracionada					
2.0	67	100.0	30	100.0	—
1.8					
Dose de radiação total					
50- 60 Gy	34	50.7	17	56.7	0.589
66-74 Gy	33	49.3	13	43.3	
Campos de tratamento					
Fcsclat ¹	37	55.2	18	60.0	—
Fclat ²	8	11.9	1	3.3	
Fclatant ³	20	29.9	9	30.0	
Outros	2	3.0	2	6.7	
Tratamento					
RT	20	29.9	9	30.0	0.983
RT+CR	30	44.8	14	46.7	
RT+QT	11	16.4	4	13.3	
RT+CR+QT	6	9.0	3	10.0	
Interrupções					
Sim	16	23.9	3	10.0	0.111
Não	51	76.1	27	90.0	

¹ Fcsclat - faciocervicosupraclavicular lateral direito e esquerdo

² Fclat - faciocervical lateral direito e esquerdo

³ Fslatant - faciocervical lateral direito e esquerdo com supraclavicular anterior

Quadro XXXII – Resultados da associação entre a colonização/infecção por *Candida* e parâmetros relacionados com o tratamento de radioterapia

O quadro XXXII resume a associação entre a colonização/infecção e os parâmetros relacionados com a radioterapia.

O tipo de energia mais frequente, o 4 Mv, teve 52.2% com colonização/infecção e 52.3% sem *Candida*. Para o ⁶⁰Co obtivemos 34.3% com colonização/infecção e 40.0%

sem culturas positivas para este microorganismo. As percentagens, para o 6 Mv, com e sem colonização/infecção, são de 13.4% e 6.7% respectivamente. Estas diferenças não tiveram significado estatístico.

A dose de radiação fraccionada foi igual a 2.0 para todos os doentes.

Quanto à dose de radiação total as percentagens dos que desenvolveram colonização/infecção e fizeram entre 50 a 60 Gy foi de 50.7% e 56.7% respectivamente. Dos doentes que efectuaram doses de radiação entre 66 e 74 Gy, 49.3% tiveram colonização/infecção e 43.3% não tiveram. A diferença entre as variáveis não foi estatisticamente significativa.

Relativamente aos campos de tratamento os resultados para os doentes que desenvolveram colonização/infecção por *Candida* foram os seguintes: 55.2% para o faciocervicosupraclavicular lateral direito e esquerdo; 29.9% para o faciocervical lateral direito e esquerdo com supraclavicular anterior; 11.9% para o faciocervical lateral direito e esquerdo; e 3.0% para outros tipos de campos.

Quanto ao tipo de tratamento, 44.8% dos que desenvolveram colonização/infecção efectuaram cirurgia antes da radioterapia o que foi semelhante aos que não desenvolveram. Cerca de 29.9% iniciaram o tratamento com radioterapia e tiveram colonização/infecção e 30.0% não desenvolveram. Dos que fizeram quimioterapia seguida de radioterapia, 16.4% apresentaram colonização/infecção e 13.3% não tiveram *Candida*. Dos doentes que foram sujeitos a cirurgia, quimioterapia e posteriormente radioterapia a percentagem com colonização/infecção foi de 9.0%

enquanto que 10.0% não a desenvolveram. Esta diferença não foi considerada estatisticamente significativa.

Do total de 97 doentes, 23.9% desenvolveram colonização/infecção e interromperam o tratamento enquanto que 10.0% não tiveram culturas positivas para a *Candida* mas interromperam o tratamento. Dos que não interromperam o tratamento 76.1% tiveram colonização/infecção mas 90.0% não tiveram *Candida*. No entanto esta diferença não foi estatisticamente significativa.

3.32 Associação entre a infecção por *Candida* e parâmetros relacionados com as próteses dentárias removíveis

Parâmetros	Com colonização/infecção		Sem colonização/infecção		p
	nº	%	nº	%	
Prótese					
Sim	21	31.3	6	20.0	0.249
Não	46	68.7	24	80.0	
Tipo de prótese					
Acrílica	20	95.2	5	83.3	—
Esquelética	1	4.8	1	16.7	
Estomatite protética					
Sim	21	100.0	2	33.3	0.000*
Não			4	66.7	

* limitação decorrente dos condicionantes do teste, cujo número de indivíduos incluídos não é o ideal

Quadro XXXIII – Resultados da associação entre a colonização/infecção por *Candida* e parâmetros relacionados com as próteses dentárias removíveis

Como podemos verificar pelo quadro XXXIII, o uso de prótese associa-se a um maior desenvolvimento de colonização/infecção por *Candida*. Dos que tiveram colonização/infecção, 31.3% usam prótese, enquanto nos que não tiveram a percentagem de utilizadores de prótese era de 20.0%. No entanto esta diferença não foi estatisticamente significativa.

Foi também realizada uma análise estratificada para a presença ou ausência de colonização/infecção por *Candida* previamente ao tratamento. Verificou-se que a presença de *Candida* se associou ao uso de prótese antes do tratamento e que essa diferença foi significativa (quadro XXXIV).

Os doentes que eram portadores de uma prótese removível acrílica desenvolveram mais facilmente colonização/infecção, 95.2%, enquanto que 83.3% não desenvolveram.

Analisado o grupo de doentes com prótese podemos concluir que a estomatite protética esteve associada em 100.0% ao desenvolvimento de colonização/infecção. Dos casos que não tiveram, em 33.3% apresentou estomatite protética enquanto que 66.7% não desenvolveu este tipo de lesão.

	Com colonização/infecção		Sem colonização/infecção		p
	nº	%	nº	%	
Com prótese					
<i>Candida</i> antes do tratamento					
Sim	15	71.4	1	16.7	0.016*
Não	6	28.6	5	83.3	
Sem prótese					
<i>Candida</i> antes do tratamento					
Sim	19	41.3	2	8.3	0.004
Não	27	58.7	22	91.7	

* limitação decorrente dos condicionantes do teste, cujo número de indivíduos incluídos não é o ideal

Quadro XXXIV - Análise estratificada da relação entre prótese/presença *Candida* antes do tratamento

3.33 Associação entre a presença de próteses removíveis e as variáveis demográficas

Tanto nos homens como nas mulheres a percentagem de doentes sem prótese é maior que a dos portadores de prótese (quadro XXXV).

Parâmetros	Com prótese		Sem prótese		p
	n ^o	%	n ^o	%	
Sexo					
Mulheres	5	18.5	9	12.9	0.477
Homens	22	81.5	61	87.1	
Tabaco					
Sem hábitos	8	29.6	12	17.1	0.086
Hábitos ligeiros	3	11.1	9	12.9	
Hábitos moderados	3	11.1	25	35.7	
Hábitos acentuados	13	48.1	24	34.3	
Álcool					
Sem hábitos	3	11.1	2	2.9	—
Hábitos moderados			7	10.0	
Hábitos acentuados	24	88.9	61	87.1	
Higiene oral					
Má higiene oral	14	51.9	43	61.4	0.390
Boa higiene oral	13	48.1	27	38.6	

Quadro XXXV – Resultados da associação entre a presença de próteses removíveis e as variáveis demográficas

Do total de doentes com prótese 48.1% tinham hábitos tabágicos acentuados enquanto que no grupo sem prótese correspondia a 34.3% dos doentes. Entre os que tinham hábitos ligeiros, ter prótese ou não, os resultados obtidos foram semelhantes. Os hábitos moderados registaram-se mais no grupo de doentes sem prótese. A percentagem de doentes que não fumaram foi de 29.6% e 17.1%, para os grupos com e sem prótese, respectivamente. No entanto estas diferenças não foram significativas.

Quanto ao álcool, 11.1% tinha prótese e 2.9% não era portador de qualquer tipo de prótese dentária, para o grupo de doentes sem este hábito. O consumo moderado de álcool foi registado somente no grupo de doentes sem prótese (10.0%). Os resultados entre os grupos, com e sem prótese, para o hábito excessivo de álcool, foram semelhantes.

Relativamente à higiene oral os doentes sem prótese 61.4% apresentaram má higiene oral comparativamente aos com prótese cujo resultado foi de 51.9%. Dos que tinham boa higiene oral 48.1% eram portadores de prótese e 38.6% não tinham qualquer tipo de prótese. Esta diferença não foi estatisticamente significativa.

3.34 Associação entre a presença de próteses removíveis e parâmetros anatomo-clínicos

Relativamente aos graus de mucosite 0 e I, 22.2% corresponde a doentes com prótese e 24.3% a sem prótese. Para os graus II e III da mucosite obtivemos os valores de 77.8% e 75.7% para os doentes com e sem prótese respectivamente (quadro XXXVI).

Nesta análise verificou-se também a associação entre a infecção por *Candida* nos doentes com prótese, 77.8%, comparativamente aos sem prótese, 75.7%.

De acordo com os resultados, a taxa de desenvolvimento de colonização/infecção por *Candida* foi maior antes do tratamento (48.1% no grupo de doentes com prótese).

Para um Índice de Karnofsky inferior a 80%, 7.4% eram portadores de prótese enquanto 15.7% não tinham prótese. Para um Índice de 80-100%, 92.6% e 84.3%, correspondem respectivamente aos doentes com e sem prótese.

Quanto ao tipo de *Candida* dos doentes com prótese 71.4% desenvolveu *C. albicans* e 28.6% eram *Candida não albicans*, frequências semelhantes às encontradas nos indivíduos sem prótese.

Parâmetros	Com prótese		Sem prótese		p
	nº	%	nº	%	
Mucosite					
Grau 0+I	6	22.2	17	24.3	0.830
Grau II+III	21	77.8	53	75.7	
Colonização/Infecção por <i>Candida</i>					
Sim	21	77.8	46	65.7	0.249
Não	6	22.2	24	34.3	
Taxa desenvolvimento <i>Candida</i>					
Sem <i>Candida</i>	6	22.2	24	34.3	0.138
Em qualquer semana	8	29.6	27	38.6	
Antes do tratamento	13	48.1	19	27.1	
Índice Karnofsky					
80-100%	25	92.6	59	84.3	0.282
< 80%	2	7.4	11	15.7	
Tipos de <i>Candida</i>					
<i>Albicans</i>	15	71.4	33	71.7	0.979
<i>Não albicans</i>	6	28.6	13	28.3	

Quadro XXXVI – Resultados da associação entre a presença de próteses removíveis e os parâmetros anatomo-clínicos

3.35 Associação entre *Candida, albicans* e não *albicans*, e alguns parâmetros de interesse

Relativamente aos graus de mucosite 0 e I, 16.7% correspondem a doentes que desenvolveram *C. albicans* e 21.1% *Candida não albicans*. Para os graus II e III de mucosite obtivemos os valores de 83.3% e 78.9% para os doentes com *C. albicans* e *C. não albicans*, respectivamente. (quadro XXXVII)

A infecção por *C. albicans* foi mais prevalente nos indivíduos com Índice de Karnovsky < 80% do que os outros tipos de *Candida*. No entanto, esta diferença não foi estatisticamente significativa.

O desenvolvimento, tanto da *C. albicans* como da *C. não albicans*, foi maior antes da terceira semana, 85.4% e 73.7%, respectivamente, quando comparado com os resultados depois da 3ª semana.

Parâmetros	<i>albicans</i>		Não <i>albicans</i>		p
	nº	%	nº	%	
Mucosite					
Grau 0+I	8	16.7	4	21.1	0.673
Grau II+III	40	83.3	15	78.9	
Índice Karnovsky					
80-100%	40	83.3	17	89.5	0.525
< 80%	8	16.7	2	10.5	
Desenvolvimento da 1ª infecção por <i>Candida</i>					
Antes 3ª sem inclusive	41	85.4	14	73.7	0.259
Depois da 3ª semana	7	14.6	5	26.3	

Quadro XXXVII – Resultados da associação entre *Candida, albicans* e *não albicans*, e alguns parâmetros de interesse

3.36 Frequência da associação entre o número de colonizações/infecções por *Candida*, independentemente de serem do mesmo tipo, com a presença de prótese

Do grupo de doentes com colonização/infecção e com prótese, o número médio de colonizações/infecções (quadro XXXVIII), independentemente do tipo de *Candida*, foi de aproximadamente cinco. Do grupo de doentes com colonização/infecção e sem prótese o número médio de colonização/infecção foi de aproximadamente quatro. A diferença não foi estatisticamente significativa entre estes dois grupos.

Número de colonizações/infecções independentemente de serem do mesmo tipo	Número	Média	Desvio padrão	p
Prótese				
Sim	21	4.86	0.208	0.21
Não	40	4.08		

Quadro XXXVIII – Resultados da frequência da associação entre o número de colonizações/infecções por *Candida*, independentemente de serem do mesmo tipo, com a presença de prótese

3.37 Relação entre a presença de *Candida* em diferentes fases do estudo

	Presença de <i>Candida</i> na última semana de tratamento				p
	Sim		Não		
	nº	%	nº	%	
Desenvolvem antes do tratamento					0.010
Sim	18	56.3	19	29.2	
Não	14	43.8	46	70.8	
Início do tratamento					0.000
Positivo	24	75.0	19	29.2	
Negativo	8	25.0	46	70.8	
Colheita um mês após o tratamento					0.000
Positivo	24	75.0	14	21.5	
Negativo	8	25.0	51	78.5	

Quadro XXXIX– Comparação entre grupos de doentes que desenvolvem *Candida* em diferentes fases do estudo e os resultados da última semana de tratamento

Analisando o quadro XXXIX verificamos que 56.3% dos doentes que tiveram *Candida* antes do tratamento e assim se mantiveram última semana. No entanto, 43.8% dos doentes que não tiveram *Candida* antes do tratamento tinham culturas positivas para este microorganismo na última semana desse mesmo tratamento. Dos que eram negativos na última semana, 29.2% e 70.8%, apresentaram culturas positivas e negativas, para a *Candida* antes do tratamento, respectivamente. A diferença entre estes grupos foi estatisticamente significativa.

O número de doentes que terminaram o tratamento com culturas positivas foi mais elevado para aqueles que iniciaram já o tratamento com culturas positivas (75.0%) quando comparados com os doentes que iniciaram com culturas negativas (25.0%). A diferença de proporções foi estatisticamente significativa.

Vinte e quatro doentes (75.0%) terminaram o tratamento com colonização/infecção e assim se mantiveram na consulta de “follow-up” um mês após. O resultado foi também elevado para aqueles doentes que terminaram o tratamento de radioterapia negativos para a *Candida* (78.5%) tal como na colheita um mês após o dito tratamento. Os resultados foram estatisticamente significativos.

3.38 Cálculo dos factores de risco para colonização/infecção por *Candida*

Factores de risco	Risco relativo	Intervalo de confiança – 95%
Uso de prótese	0.99	0.55 – 1.80
Hábitos alcoólicos acentuados	1.72	0.54 – 5.46
Hábitos tabágicos acentuados	1.09	0.69 – 1.72
Má higiene oral	1.24	0.75 – 2.06
Graus de mucosite mais graves	1.59	0.85 – 2.98

Quadro XXXX - Factores de risco para colonização/infecção por *Candida*

Foi também calculado o risco de desenvolver colonização/infecção por *Candida* associado ao uso da prótese, à presença de hábitos alcoólico e tabágicos acentuados, a má higiene oral e os graus mais graves de mucosite (III e IV) podendo estes resultados serem consultados no quadro XXXX. Desta análise foram excluídos os doentes que antes do tratamento de radioterapia já apresentavam colonização/infecção de modo a garantir que os casos com persistência não foram incluídos. Assim, neste grupo de

doentes verificamos que a presença destes factores não se associou a um aumento significativo para o desenvolvimento de colonização/infecção.

3.39 Taxa de desenvolvimento de *Candida* durante o tratamento

Foi efectuada a análise da taxa de desenvolvimento de colonização/infecção. Desta análise foram excluídos os doentes que já apresentavam culturas positivas antes do tratamento.

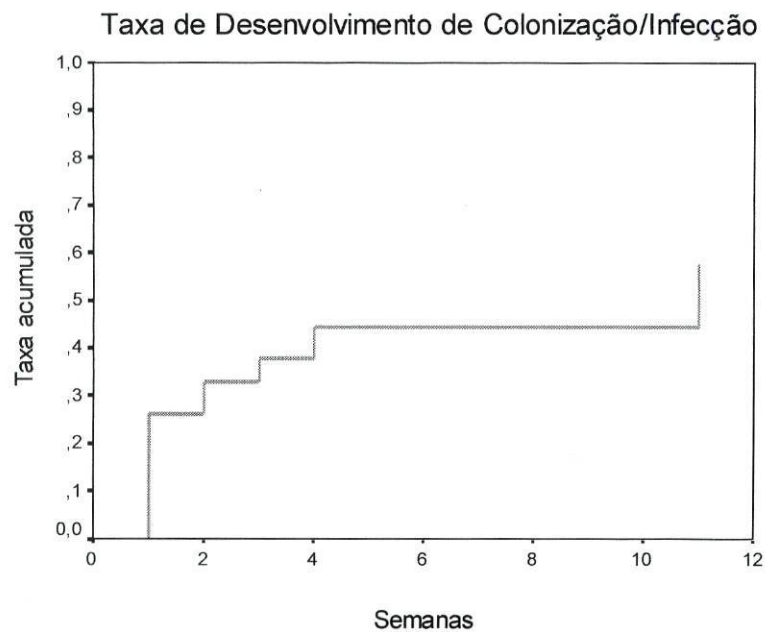


Figura II - Taxa de desenvolvimento de *Candida* durante o tratamento

Analisando o Figura II podemos concluir que:

- ✓ Cerca de 26% dos doentes desenvolveu *Candida* ao fim da primeira semana de tratamento com radioterapia
- ✓ Até à quarta semana 44% dos doentes tinham tido pelo menos uma colonização/infecção por *Candida*

- ✓ Após a quarta semana até ao fim do tratamento nenhum doente desenvolveu primeira infecção
- ✓ Apenas um doente desenvolveu a primeira colonização/infecção um mês após o tratamento.

3.40 Análise dos padrões de resistência aos anti-fúngicos

Foi realizada uma análise dos padrões de resistência a vários anti-fúngicos que foram classificados de acordo com os resultados microbiológicos em sensíveis, resistentes e intermédios. Para facilitar a apresentação dos resultados os intermédios foram incluídos no grupo dos resistentes. Considera-se que um anti-fúngico é intermédio quando necessita de uma CMI mais elevada para obter a mesma atitude terapêutica ou quando para actuar tem de estar em sinergismo com outro anti-fúngico.

Anti-fúngicos	Padrões de resistência	
	Nº	%
Anfotericina-B	11	3.4
Econazol	53	16.66
Flucitosina	12	3.77
Fluconazol	197	61.94
Ketoconazol	47	14.77
Itraconazol	181	56.91
Miconazol	44	13.83
Nistatina	9	2.82

Quadro XXXXI - Padrões de resistência dos anti-fúngicos

Desta análise podemos concluir que o fluconazol, com 61.94%, e o itraconazol, com 56.91%, apresentaram maior resistência para os fungos encontrados neste estudo. Pelo contrário, a nistatina teve 2.82% sendo o valor mais baixo de resistência. Para a anfotericina B e a flucitosina verificaram-se resultados um pouco semelhantes, 3.4% e 3.77%, respectivamente. O mesmo sucedeu para o econazol (16.66%), o ketoconazol (14.77%) e o miconazol (13.83%).

Como no grupo dos anti-fúngicos resistentes foram incluídos aqueles que apresentaram sensibilidade intermédia podemos salientar que o econazol com 14.46% e o ketoconazol com 12.57% foram os que tiveram resultados mais elevados.

Os resultados descritos foram registados no quadro XXXXI.

Os padrões de resistência foram avaliados individualmente para os quatro tipos de *Candida* mais frequentes neste estudo: a *C. albicans*, a *C. tropicalis*, *C. glabrata* e a *C. parapsilosis*. O resumo destes resultados encontram-se no quadro XXXXII.

Anti-fúngicos	<i>C. albicans</i>		<i>C. tropicalis</i>		<i>C. glabrata</i>		<i>C. parapsilosis</i>	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Anfotericina-B	7	3.02	0	0	3	11.53	0	0
Econazol	42	18.18	8	34.78	0	0	1	7.69
Flucitosina	10	4.32	0	0	0	0	0	0
Fluconazol	167	72.29	7	30.43	17	65.38	2	15.38
Ketoconazol	37	16	8	34.78	0	0	0	0
Itraconazol	149	64.50	6	26.08	18	69.23	1	7.69
Miconazol	34	14.71	8	34.77	0	0	0	0
Nistatina	5	2.16	0	0	4	15.38	0	0

Quadro XXXXII - Resistência aos anti-fúngicos para a *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* e *C. parapsilosis*

Tendo a *C. albicans* sido o microorganismo mais frequente deste estudo verificou-se ter maior resistência para o fluconazol com 72.29% seguido do itraconazol com 64.50%.

Na *C. tropicalis* o valor representado no econazol (8), no ketoconazol (8) e no miconazol (6) equivalem a sensibilidades intermédias para estes anti-fúngicos. È de realçar mais uma vez a elevada resistência ao fluconazol e itraconazol comparativamente aos outros anti-fúngicos testados.

Os resultados foram semelhantes para a *C. glabrata* no entanto o itraconazol (69.23%) apresentou um valor superior de resistência quando comparado ao fluconazol (65.38%).

De entre as espécies de *Candida* mais frequentes neste estudo, a *C. parapsilosis* foi a que demonstrou menor resistência aos anti-fúngicos avaliados. Podemos referir que somente dois doentes apresentaram resistência ao fluconazol (15.38%).

4. Discussão

Vários estudos referem o aumento da ocorrência da candidíase orofaríngea em doentes submetidos a radioterapia da cabeça e pescoço^{7, 24, 41, 52, 72}.

Os fumadores e portadores de próteses surgem como sujeitos a factores de risco no aumento da colonização por *Candida* embora esses efeitos não sejam estatisticamente significativos⁷². Epstein JB (1993) fez um estudo sobre factores de risco nos doentes com tumores da cabeça e pescoço e concluiu que o álcool, o tabaco e as próteses dentárias representam um factor de risco na colonização por *Candida albicans*⁴¹. No presente estudo, foi avaliado o uso de próteses, o consumo excessivo de álcool e tabaco, a má higiene oral e os graus de mucosite mais graves (III e IV) como factores de risco no desenvolvimento de colonização/infecção por *Candida*. A discussão dos resultados da análise individual de cada uma destas variáveis é efectuada a seguir.

Em Portugal, o número de doentes com próteses dentárias removíveis é ainda muito baixo, como podemos comprovar neste estudo, em que apenas 27.8% dos doentes analisados eram portadores de prótese e na sua maioria do tipo acrílica.

Podemos verificar que o uso de prótese se associou a um maior desenvolvimento de microorganismos do género *Candida*, sem no entanto ter significado estatístico. O facto de haver colonização/infecção por *Candida* antes do início do tratamento

contribuiu significativamente para o desenvolvimento de colonização/infecção no grupo de doentes com prótese. No estudo de Epstein (1993) os doentes com prótese (71%) tiveram um risco aumentado no desenvolvimento de colonização por *Candida* no pré-tratamento com radioterapia⁴¹. A colocação de uma prótese dentária removível, por si só, pode alterar a microflora da cavidade oral^{11, 75}. Sendo assim, aqueles doentes que usam próteses terão mais tendência a desenvolver candidíase oral, principalmente se forem submetidos a um tratamento do tipo da radioterapia .

A relação entre prótese dentária, leveduras e estomatite protética parece estar bem estabelecida¹⁷. Nos doentes com colonização/infecção por *Candida* a estomatite protética esteve presente em 100% dos casos, em que o tipo III com 37.03%, foi o mais frequente. O tipo III caracteriza-se por uma hiperplasia papilar inflamatória^{40, 78}. Nos doentes sem colonização/infecção por *Candida*, dois apresentaram estomatite protética, provavelmente associada a outros factores relacionados com a própria prótese, como a má adaptação ou por reacção alérgica ao material que entra na sua composição. Ainda deste grupo de doentes quatro não desenvolveram este tipo de lesão.

Os resultados demonstraram que quanto ao tipo de *Candida*, *albicans* e *não-albicans*, as frequências nos doentes, com e sem próteses, foram semelhantes. A emergência de novas espécies nos últimos anos é uma realidade para a qual devemos estar sensibilizados e preparados para o seu tratamento^{15, 28, 38, 55, 60}.

O tabaco tem sido associado ao cancro oral em vários estudos de investigação. Entre 30 a 37% dos doentes que continuam a fumar depois do tratamento desenvolvem nova lesão noutra local⁴³. Dos 77 doentes registados com hábitos tabágicos, 22.7% mantiveram esse mesmo hábito durante o tratamento.

No presente estudo a associação com o fumo do tabaco não se mostrou consistente, uma vez que os doentes que apresentavam hábitos tabágicos desenvolveram

menos colonização/infecção por *Candida* do que os que não fumavam. Na literatura não foram encontradas explicações para este facto. Contudo poderá tratar-se de uma protecção induzida pela alteração do epitélio da cavidade oral inerente ao hábito de fumar ou por qualquer dos componentes do tabaco.

Relativamente ao álcool os dados também não são animadores, uma vez que, os doentes que apresentaram culturas positivas para a *Candida*, 88.1% referiram ter tido hábitos acentuados para o álcool. Dos 92 doentes que consumiam álcool, 29.9% mantiveram este hábito durante o tratamento. O nosso país foi considerado em 1997 como um dos maiores consumidores de álcool do mundo⁷⁹.

A associação entre o álcool e o tabaco esteve presente na maioria dos doentes (76.1%) com colonização/infecção por *Candida*. Da combinação dos dois factores de risco acredita-se que desencadeie um efeito sinérgico, aumentando a incidência de desenvolver cancro⁴³.

A higiene oral está descrita como um factor predisponente para o desenvolvimento de candidíase oral^{37, 66, 80}.

A má higiene oral associada ao facto de 92.8% dos doentes deste estudo consultarem o Médico-Dentista apenas quando têm problemas, traduz a mentalidade da nossa população e os baixos recursos para recorrem a esta especialidade. Para além disso a média de idade em que este grupo de doentes foi pela primeira vez ao Dentista foi de 28.38 anos, o que em regra, é bastante tarde para resolver a maioria dos problemas dentários, levando a perda precoce dos dentes. Resultados semelhantes foram obtidos para a média de idade em que se iniciaram os hábitos de escovagem (19.69 anos). A dentição definitiva já se encontra praticamente completa desde os doze anos de idade com excepção para os terceiros molares. Os sete anos decorrentes desde a

dentição definitiva até ao início da escovagem constitui tempo suficiente para desenvolver cáries muitas vezes irreversíveis.

No grupo de doentes estudados verificou-se que a maior percentagem sem colonização/infecção se associou aos doentes com má higiene oral embora sem resultados estatisticamente significativos ($p=0.390$). Estes resultados foram obtidos de acordo com a frequência de escovagem. Cada doente deve ser analisado individualmente conjugando com outros factores que possam influenciar o desenvolvimento da candidíase oral.

No tratamento de radioterapia da região da cabeça e pescoço, um dos efeitos agudos mais importantes é a mucosite que surge por volta do 14º ao 21º dia de tratamento, acompanhada pela presença de microorganismos do género *Candida* cuja distinção clínica é de difícil realização^{64, 67, 74, 86}.

Neste estudo ficou demonstrada a relação entre a mucosite oral e a presença de *Candida* especialmente nos graus mais graves com uma percentagem de 82.1%. Esta associação foi estatisticamente significativa ($p=0.040$).

A mucosite oral como motivo de interrupção do tratamento de radioterapia ocorreu em 36.84% do total dos doentes. Os graus mais graves (III e IV) de mucosite conduzem, muitas vezes, a uma quebra do estado físico e psíquico destes doentes, associada a uma incorrecta alimentação e dor intensa que por vezes apresenta dificuldade em ceder à terapêutica prescrita. Não é raro haver a necessidade de proceder à intubação nasogástrica ou mesmo à gastrostomia para alimentação.

Num estudo retrospectivo com 100 doentes sobre factores de risco para a mucosite, 25% dos doentes interromperam a radioterapia por mucosite oral severa. Na maioria dos casos a interrupção ocorreu a partir da 5ª semana de tratamento (aos 45 Gy) e geralmente esteve associada a importante sintomatologia dolorosa, xerostomia,

disfagia, odinofagia, infecções oportunistas por *Candida* além de um significativo impacto sobre a ingestão alimentar adequada⁶⁷.

O conhecimento a respeito do crescimento da colonização por *Candida* permite a sugestão da associação entre a mucosite e a candidíase, facto esse que interfere na decisão clínica da administração de anti-fúngicos de acção local ou sistémica, dependendo da extensão das lesões⁶⁷.

Da análise geral dos factores de risco para o desenvolvimento de colonização/infecção por *Candida* verificou-se que o uso de próteses, o consumo excessivo de álcool e tabaco, a má higiene oral e os graus de mucosite mais graves não foram factores de risco significativos no desenvolvimento de colonização/infecção por *Candida*.

Como consequência da exposição das glândulas salivares à radiação, estes doentes desenvolvem taxas de secreção salivar baixas que por sua vez favorecem o aumento do número de colónias de *Candida*⁷².

Embora neste estudo exista uma xerostomia progressiva em todos os doentes, foram avaliados os parâmetros relacionados com o tratamento de radioterapia (dose de radiação total, dose por fracção, campos de tratamento e os tipos de energia) que podem influenciar a redução do fluxo salivar com consequente desenvolvimento de *Candida*. No entanto, estes resultados não foram estatisticamente significativos. No estudo de Velia Ramirez-Amador (1997)⁷² os resultados foram semelhantes pelo que seriam necessários mais estudos para determinar individualmente a sua importância.

A colonização da mucosa oral (acima dos 93%) e a infecção (acima dos 29%) por *Candida* é particularmente comum em doentes que fazem tratamento com radioterapia em doentes com tumores da cabeça e pescoço^{20, 52}. No presente estudo a frequência com que se desenvolveu colonização/infecção por *Candida* foi de 69.1%. A

maior parte deste doentes apresentou antes do tratamento culturas positivas para a *Candida* (47,8%) e o desenvolvimento da primeira infecção por este microorganismo verificou-se nas quatro primeiras semanas de tratamento com principal destaque para a primeira semana.

Como está referenciado que entre o 14^o e o 21^o dia de tratamento a colonização por microorganismos do género *Candida* é mais frequente^{67, 74, 77, 86} fez-se uma comparação entre os doentes que desenvolvem antes e depois da terceira semana de tratamento. Concluiu-se que dos 67 doentes com culturas positivas para a *Candida*, 82.1% desenvolveram antes da terceira semana de tratamento.

Dos 97 doentes analisados obtivemos persistência de culturas positivas para a *Candida*, desde o início do tratamento até ao fim, em 19.6% dos casos, mesmo depois de submetidos a terapêutica com anti-fúngicos que se revelaram sensíveis para o respectivo tipo de *Candida*. Os resultados demonstram que as terapêuticas anti-fúngicas aplicadas no controlo da candidíase oral não foram, por vezes, suficientes na eliminação do fungo da cavidade oral o que não implica existir resistência à *Candida*, o que pode ser explicado pelo grau de mucosite mais grave desenvolvido por estes doentes.

A distribuição epidemiológica da *Candida albicans* e de outras espécies na orofaringe em doentes que recebem radiações é bastante variada²⁰. Numerosos estudos provam o predomínio da *C. albicans* na candidíase orofaríngea^{20, 52}. Os mesmos resultados foram obtidos neste estudo. Houve um total de 9 espécies diferentes de *Candida* em que a *C. albicans* surgiu em 49.8% do total dos casos. No entanto, a percentagem deste fungo isoladamente ocorreu em 38.1% de todas as culturas positivas analisadas. Em 14 doentes (11.3%) foram registadas uma colonização/infecção mista com dois tipos de *Candida* no mesmo doente. Dos 97 doentes incluídos neste estudo 30.9% não desenvolveram *Candida* durante o tratamento.

Recentemente, o aumento das espécies *não-albicans* tem sido referido nos doentes que fazem este tipo de tratamento²⁰. De acordo com os resultados obtidos podemos observar a diversidade de espécies encontradas, com destaque para a *C. tropicalis*, a *C. glabrata* e a *C. parapsilosis*. Estes microorganismos emergem como uma nova patogenia ou talvez estivessem presentes no passado, mas com as novas técnicas de identificação seja mais fácil o seu diagnóstico.

No presente estudo, do grupo de doentes com culturas negativas antes do início do tratamento de radioterapia, cerca de catorze (43.8%) tornaram-se positivas, e assim terminaram o tratamento com colonização/infecção por *Candida*. Num estudo realizado por Velia Ramirez-Amador (1997) o resultado foi, para o mesmo grupo de doentes, de 26%⁷².

A percentagem de doentes, deste estudo, que antes do tratamento tinham *Candida* e mantiveram essa positividade até ao fim desse mesmo tratamento foi de 56.3% (18 doentes). De acordo com o estudo de Velia Ramirez-Amador (1997) 43% dos doentes encontravam-se na mesma situação⁷².

Dos 97 doentes incluídos neste estudo, 46 eram negativos para a *Candida* antes do início do tratamento de radioterapia e assim se mantiveram até ao fim do mesmo, enquanto que 19 casos que tinham culturas positivas antes do tratamento, terminaram-no sem a presença de *Candida*. A diferença de proporções foi estatisticamente significativa ($p=0.010$), mostrando a importância do isolamento do microorganismo antes do início da radioterapia para uma correcta e atempada instituição da terapêutica específica.

A percentagem de doentes com culturas positivas no fim do tratamento com radioterapia foi de 75.0% para aqueles que inicialmente eram positivos e de 25% nos que eram negativos no início do tratamento. Estes resultados foram estatisticamente

significativos ($p=0.000$). Resultados um pouco diferentes obteve Velia Ramirez-Amador (1997) em que 100% dos casos que iniciaram o tratamento com culturas positivas, mantiveram-no até ao fim do tratamento sendo a diferença de proporções também estatisticamente significativa⁷².

Observando os resultados da relação entre a colheita efectuada no fim do tratamento e na consulta de “follow-up”, um mês após o término desse mesmo tratamento, concluímos que, 75.0% dos doentes que terminaram positivos mantiveram esse resultado, enquanto que 25% tornou-se negativo no “follow-up”.

A taxa de desenvolvimento de *Candida* durante o tratamento foi calculada excluindo o grupo de doentes que apresentou colonização/infecção antes do tratamento eliminando os casos com persistência. Desta análise podemos salientar que até à quarta semana de tratamento 44% dos doentes tinham tido pelo menos uma colonização/infecção por *Candida*. Depois desta semana nenhum doente desenvolveu uma primeira colonização/infecção por este microorganismo.

Durante anos o fluconazol foi a medicação predominantemente usada no tratamento de infecções por *Candida* nos doentes que recebem tratamento por radiações da cabeça e pescoço. Após vários estudos realizados verificou-se o desenvolvimento de resistência a este anti-fúngico²⁰. No presente estudo, observou-se que o fluconazol tinha elevados padrões de resistência para as diferentes espécies de *Candida*, seguido pelo itraconazol.

A *C. glabrata* é uma das novas patogenias sendo a segunda espécie de leveduras mais frequente nos laboratórios clínicos. Algumas amostras demonstraram uma diminuição grave na susceptibilidade para os agentes anti-fúngicos, os azóis, incluindo o fluconazol^{38, 48}. Podemos concluir neste estudo que esta espécie exibiu elevada resistência ao itraconazol (69.23%) e ao fluconazol (65.23%). Para além disso foi

encontrada em associação com outras espécies, em amostras recolhidas do mesmo doente, mais concretamente com a *C. albicans*

A nistatina foi o anti-fúngico ao qual as espécies encontradas se demonstraram mais sensíveis e também o mais utilizado pelos Médicos no departamento de radioterapia do IPO-Porto.

Relativamente à *Candida dubliniensis*, a nova espécie referida na introdução, podemos afirmar que não foi detectada, neste grupo de doentes, em nenhuma amostra, após a realização de inúmeros testes de identificação. A sua incidência necessita de ser melhor estabelecida e estudada no sentido de a diferenciar correctamente de outros microorganismos mais especificamente a *C. albicans*³¹. Analisando os resultados obtidos pelos estudos in vitro e, sabendo que se trata de uma espécie que provavelmente emergiu pela administração prolongada de fluconazol³², torna-se fundamental a realização de mais estudos no sentido de modificar a terapêutica a implementar nos doentes de risco incluindo os doentes com tumores da cabeça e pescoço.

5. Conclusões

A candidíase orofaríngea pode aumentar a morbidade associada à mucosite induzida por radiação. Tal como ficou demonstrado neste estudo, a mucosite associou-se de forma significativa à presença de colonização/infecção por *Candida*. O rápido tratamento destas infecções torna-se importante na redução e prevenção de eventuais consequências mais graves nomeadamente a interrupção do tratamento de radioterapia. A mucosite oral associada com a terapêutica por radiações é tipicamente muito dolorosa e pode afectar a alimentação, limitar a dose de radiação e o bem estar geral dos doentes. Poderá a eliminação ou a redução significativa da candidíase orofaríngea reduzir a morbidade associada à mucosite por radiação? A profilaxia de todos os doentes pode

ser problemática uma vez que existe uma resistência selectiva aos diferentes microorganismos.

Quando as glândulas salivares são incluídas nos campos de tratamento de radioterapia, a xerostomia ocorre, provocando um aumento da colonização por *Candida*.

Sabendo que a *Candida albicans* é considerada como o agente causador mais frequente de candidíase oral, observou-se que outras espécies de *Candida* são também muito importantes no desenvolvimento desta doença, com padrões diferentes de resistência aos anti-fúngicos. No presente estudo, a identificação das espécies de *Candida* e os testes de susceptibilidade anti-fúngica tornaram-se úteis na decisão da terapêutica a implementar para cada doente.

A quantificação da associação de determinados factores de risco para o desenvolvimento de colonização/infecção por *Candida*, como a utilização de próteses dentárias, os hábitos tabágicos e alcoólicos, a higiene oral e os graus de mucosite, é importante pois reflecte o impacto esperado pela eliminação desse mesmo factor e fundamenta a escolha e orientação de medidas preventivas bem como a oportunidade de um diagnóstico precoce através da definição de grupos de risco.

A prótese removível tornou-se o meio de reabilitação oral mais difundido, apesar dos progressos da implantologia, essencialmente por motivos socio-económicos e por razões de patologias gerais. No entanto, a sua utilização em Portugal surge ainda em número reduzido como podemos observar neste estudo. Dos 97 doentes apenas 27 tinham próteses dentárias removíveis. Esta estatística resulta, na maioria dos casos, como consequência dos baixos recursos económicos da população e pela falta de participação por parte do estado.

Com o objectivo de beneficiar os doentes com tumores da cabeça e pescoço durante o tratamento de radioterapia e evitar a interrupção do mesmo, devem ser

tomadas algumas medidas terapêuticas. Assim: 1) antes do início do tratamento os doentes devem ser sujeitos a uma avaliação rigorosa com orientação clínica, nutricional e odontológica, complementada com exames laboratoriais de rotina nomeadamente hemograma e bioquímica, 2) o doente deve ser encorajado a deixar de fumar e de ingerir bebidas alcoólicas durante e após o tratamento e 3) motivar o doente para uma correcta higiene oral. Aos portadores de próteses dentárias totais ou parciais removíveis recomenda-se a restrição do seu uso durante o período de tratamento.

No serviço de radioterapia pode verificar todo o empenho desenvolvido no sentido de melhorar a qualidade vida destes doentes apesar do número excessivo de consultas.

De acordo com os factos expostos demonstrou-se a importância do controlo das complicações orais da radioterapia e cada vez mais o Médico-Dentista é fundamental na abordagem multidisciplinar do doente oncológico. A nossa função não é tratar um cancro mas, se fizermos a sua prevenção e estivermos aptos a diagnosticar precocemente e a preparar o doente para este tipo de tratamento, estaremos a cumprir a nossa missão prestando um valioso contributo à sociedade.

III. PERSPECTIVAS FUTURAS

Do presente estudo resultam alguns desafios de investigação. Antes de mais, outras investigações que consolidem os dados nele obtidos e possam aferir do peso real que representam alguns dos hábitos como factores de risco. Para além disso este estudo abre perspectivas para novas linhas de investigação nomeadamente as de ensaios clínicos quer da associação de fármacos quer da sua utilização em diferentes etapas do tratamento e/ou características dos doentes.

Sabendo do prejuízo que representa a interrupção do tratamento de radioterapia para a cura dos tumores da cabeça e pescoço, deve haver um esforço de todos os profissionais da saúde que lidam com este problema, no sentido de evitar ao máximo esta interrupção.

A mucosite oral inerente ao tratamento de radioterapia é uma das causas de interrupção mais frequentes do mesmo. Dada a frequência com que se desenvolve a colonização/infecção por *Candida* nestes doentes, o seu isolamento para uma correcta e atempada instituição da terapêutica, torna-se importante, na medida em que, ao controlarmos a colonização/infecção, conseguiremos em muito controlar os sintomas gerados pelas reacções agudas, com conseqüente diminuição da frequência e duração da interrupção do tratamento de radioterapia externa dos doentes com tumores da cabeça e pescoço.

IV. BIBLIOGRAFIA

1. Addo M, Boerlin P, Boerlin-Petzold F, Chave JP, Durussel C, Pagani JL and al. (1995) Cluster of oral atypical *Candida albicans* isolates in a group of human immunodeficiency virus-positive drug users. *J Clin Microbiol* Mai; 33(5):1129-1135
2. Almeida OP, Bonan PRF, Lopes MA, Pires FR, Santos EBD. (2002) Denture stomatitis and salivary *Candida* in Brazilian edentulous patients. *J Oral Rehabil*; 29:1115-1119
3. Alonso-Vargas R, Arévalo MP, Carrillo-Muñoz AJ, Quindós G, Rodrigo JM, Salgado J. (2000) In vitro susceptibility of *Candida dubliniensis* to current and new antifungal agents. *Chemotherapy*; 46:395-401
4. Altman D G, (1991) Practical statistics for medical research. Editor Chapman and Hall-London 1ª edition
5. Arikan A, Kazazoglu E, Kulak-Ozkan Y. (2002) Oral hygiene habits, denture cleanliness, presence of yeast and stomatitis in elderly people. *J Oral Rehabil*; 29:300-304
6. Avon SL, Barbeau J, Goulet JP, Koninck L, Lalonde B, Séguin J et al. (2003) Reassessing the presence of *Candida albicans* in denture-related stomatitis. *Oral Surg Med Pathol Oral Radiol Endod* Jan, 95(1):51-59
7. Bailey CW, Fothergill AW, Kirkpatrick WR, Lopez-Ribot JL, Redding SW, Rinaldi MG and al. (2001) *Candida dubliniensis* in radiation-induced oropharyngeal candidiasis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* Jun;91(6):659-662

8. Balerdi, I, Zamacona, J and Ajuria, B. (1994) Analyse clinique et microbiologiques de la stomatite prothétique. Actualités odonto-stomatologiques, n° 186 : 173-182
9. Baqui AAMA, Falkler WA, Jabra-Rizk MA, Kelley JI, Meiller TF, Merz WG. (1999) Identification of *Candida dubliniensis* in a prospective study of patients in the United States. *J Clin Microbiol* Fev; 37(2):321-326
10. Baqui AAMA, Falkler WA, Jabra-Rizk MA, Kelley JI, Meiller TF, Merz WG. (2000) Retrospective identification and characterization of *Candida dubliniensis* isolates among *Candida albicans* clinical laboratory isolates from human immunodeficiency virus (HIV)-infected and non-HIV-infected individuals. *J Clin Microbiol* Jun;38(6):2423-2426
11. Barbosa C. (2002) Pequenos conceitos sobre a limpeza de próteses removíveis. *Rev Port Estomatol Cir Maxilofac* 43(3):123-126
12. Baudet-Pommel, M et Bertoin, P. (1993) Candidoses et prothèses. Actualités Odonto-stomatologiques, n° 183 : 431-438
13. Bergmann F, Franz T, Haase G, Seibold M, Staemmler M, Tintelnot K et al. (2000) Evaluation of phenotypic markers for selection and identification of *Candida dubliniensis*. *J Clin Microbiol* Abr;38(4):1599-1608
14. Bernardo M F. (1996) Factores de risco do cancro oral – revisão bibliográfica. *Rev Port Estomatol Cir Maxilofac* 37(2):95-106
15. Bikandi J, Cebas G, Clarke M, Coleman DC, Millán RS, Moragues MD and al. (1998) Rapid identification of *Candida dubliniensis* by indirect immunofluorescence based on differential localization of antigens on *C. dubliniensis* blastospores and *Candida albicans* germ tubes. *J Clin Microbiol* Set;36(9):2428-2433

16. Bille J, Boerlin P, Haynes K, Lloyd S, Rodero L, Sullivan D et al. (1997) Widespread geographic distribution of oral *Candida dubliniensis* strains in human immunodeficiency virus-infected individuals. *J Clin Microbiol* Abr;35(4):960-964
17. Bissel V, Felix DH, Wray D. (1993) Comparative trial of fluconazole and amphotericin in the treatment of denture stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* Jul;76(1):35-39
18. Breeding LC, Dixon DL, Faler TA. (1999) Microwave disinfection of denture base materials colonized with *Candida albicans*. *J Prosthet Dent* Fev;81:207-214
19. Bunn PA, Wood ME. Segredos em hematologia/oncologia. Artes médicas; 1996 p. 290
20. Caceres MA, Fothergill AW, Kirkpatrick WR, McAtee RK, Redding SW, Zellars RC and al. (1999) Epidemiology of oropharyngeal *Candida* colonization and infection in patients receiving radiation for head and neck cancer. *J Clin Microbiol* Dez;37(12):3896-3900
21. Carlson ER. (2002) Follow-up in patients with oral cancer. *J Oral Maxillofac Surg*; 60:387-388
22. Chaturvedi V, Cross EW, Kiehn TE, Marras SAE, Park S, Wong M et al. (2000) Rapid identification of *Candida dubliniensis* using a species-specific molecular beacon. *J Clin Microbiol* Ago;38(8):2829-2836
23. Chaturvedi V, Doney A, Kiehn TE, Perlin D, Sebti A, Wong M et al. (2001) *Candida dubliniensis* at a cancer center. *CID* Abr (1);32:1034-1038

24. Chin EA, Epstein JB, Jacobson JJ, Le N, Rishiraj B. (1998) The relationships among fluoride, cariogenic oral flora, and salivary flow rate during radiation therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* Set;86(3):286-292
25. Clayman CB. (1989) Combater o cancro - Biblioteca médica da família. Civilização editora; p. 9-35
26. Coco BJ, Dahiya MC, Dahiya RS, Eng TY, Kirkpatrick WR, Redding SW et al. (2003) Oropharyngeal candidiasis caused by non-albicans yeast in patients receiving external beam radiotherapy for head-and-neck cancer. *Int J Radiation Biol Phys*; 57(1):79-83
27. Coleman D, Pinjon E, Salkin I, Shanley D, Sullivan D. (1998) Simple, inexpensive, reliable method for differentiation of *Candida dubliniensis* from *Candida albicans*. *J Clin Microbiol* Jul;36(7):2093-2095
28. Coleman D, Sullivan D. (1998) *Candida dubliniensis*: characteristics and identification. *J Clin Microbiol* Fev;36(2):329-334
29. Coleman DC, Donnelly S, Polacheck I, Salkin IF, Strahilevitz J, Sullivan D and al. (2000) Recovery of *Candida dubliniensis* from non-human immunodeficiency virus infected patients in Israel. *J Clin Microbiol* Jan;38(1):170-174
30. Coleman DC, Donnelly SM, Moran GP, Sanglard D, Shanley DB, Sullivan DJ. (1998) Identification and expression of multidrug transporters responsible for fluconazole resistance in *Candida dubliniensis*. *Antimicrob Agents Chemother* Jul;42(7):1819-1830
31. Coleman DC, Frosch M, Heinz WJ, Kurzai O, Mühlshlegel FA, Sullivan DJ. (1999) Rapid PCR test for discriminating between *Candida albicans* and

- Candida dubliniensis* isolates using primers derived from the pH-regulated PHR1 and PHR2 genes of *C. albicans*. *J Clin Microbiol* Mai 37(5):1587-1590
32. Coleman DC, Gales AC, Houston AK, Joly S, Pfaller MA, Sullivan DJ et al. (1999) Identification of *Candida dubliniensis* based on temperature and utilization of xylose and α -Methyl-D-Glucoside as determined with the API 20C AUX and Vitek YBC systems. *J Clin Microbiol* Dez;37(12):3804-3808
33. Coleman DC, Geimer M, Padhye AA, Pincus DH, Pruitt WR, Salkin IF et al. (1999) Rapid identification of *Candida dubliniensis* with commercial yeast identification systems. *J Clin Microbiol* Nov 37(11):3533-3539
34. Coleman DC, Gilfillan GD; Gow NAR, Haynes K, Parkinson T, Sullivan DJ. (1998) *Candida dubliniensis*: phylogeny and putative virulence factors. *Microbiology*; 144:829-838
35. Costa A. (1994) Modalidades de radiações. *Divulgação* nº 31; 34-38
36. Dams G, Nuffel LV, Odds FC. Prevalence of *Candida dubliniensis* isolates in a yeast stock collection. (1998) *J Clin Microbiol* Out;36(10):2869-2873
37. Danko J, Dorko E, Jenča A, Pilipčinec E, Švický E, Tkáčiková. (2001) *Candida*-associated denture stomatitis. *Folia Microbiol*; 46(5):443-446
38. Dembry LM, Dmuchowski C, Sanchez V, Sobel JD, Vazquez JA, Vazquez MA et al. (1998) Nosocomial *Candida glabrata* colonization: an epidemiologic study. *J Clin Microbiol* Fev;36(2):421-426
39. Donnelly S, Gee S, McCartan B, Moran G, Pinjon E, Sullivan DJ et al. (1999) *Candida dubliniensis*: an update. *Rev Iberoam Micol*; 16:72-76
40. Dorocka-Bobkowska, B, Budtz-Jørgensen, E and Wloch, S. (1996) Non-insulin-dependent diabetes mellitus as a risk factor for denture stomatitis. *J Oral Pathol Med*, 25:411 – 415

41. Epstein JB, Freilich MM, Le ND. (1993) Risk factors for oropharyngeal candidiasis in patients who receive radiation therapy for malignant condition of the head and neck. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* Aug, 76(2):169-174
42. Ercal N, Matthews RH. (1996) Prevention of mucositis in irradiated head and neck cancer patients. *Journal of Experimental Therapeutics Oncology*; 1:135-138
43. Eversole LR, Sapp JP, Wysocki GP. Patologia oral e maxilofacial contemporânea. Lusociência; 1999 p. 176-291
44. Ferreira FAG Nutrição humana. 1983 *Fundação Calouste Gulbenkian*
45. Fidel JR PL, Leigh JE, Steele C, Wormley F. (2002) Salivary cytokine profiles in the immunocompetente individual with candida-associated denture stomatitis. *Oral Microbiol Immunol*; 17:311-314
46. Fothergill AW, Kirkpatrick WR, Lopez-Ribot JL, McAtee RK, McCarthy DI, Revankar SG and al. (1998) Detection of *Candida dubliniensis* in oropharyngeal samples from human immunodeficiency virus-infected patients in north America by primary CHROMagar *Candida* screening and susceptibility testing of isolates. *J Clin Microbiol* Out;36(10):3007-3012
47. Fothergill AW, Kirkpatrick WR, McAtee RK, McCarthy DI, Patterson TF, Perea S et al. (1998) A head-to-head comparison between voriconazole, itraconazole, and fluconazole against *Candida dubliniensis* and fluconazole-resistant *Candida albicans* obtained from HIV infected patients with oral thrush. 4th Congress of the European Confederation of Medical Mycology, Glasgow, Scotland
48. Freydiere AM, Marot-Leblond A, Monerau F, Ploton C, Robert R, Vandenesch. (2003) Rapid identification of *Candida glabrata* with new commercial test, GLABRATA RTT. *J Clin Microbiol* Ago;42(8):3861-3863

49. Froschb M, Kortinga HC, Mühlischlegel FA, Schorling SR. (2000) The role of *Candida dubliniensis* in oral candidiasis in human immunodeficiency virus-infected individuals. *Crit Rev Microbiol*; 26(1):59-68
50. Gee S, Joly S, Messer SA, Pfaller MA, Pujol C, Sullivan DJ et al. (1999) In vitro susceptibilities of *Candida dubliniensis* isolates tested against the new triazole and echinocandin antifungal agents. *J Clin Microbiol* Mar;37(3):870-872
51. Geering, A. and Kundert, M., 1989. Atlas de prótesis total y sobredentaduras. Salvat Editores, S.A.
52. Gentil F. (1998) Registo oncológico – ano de 1996. Instituto Português de Oncologia, Centro Regional do Porto
53. Grant AA, McCord JF. (2002) Identification of complete denture problems: a summary. *British Dental Journal* Ago 12;189(3):128-134
54. Harmer MH. TNM Classificação dos tumores malignos. UICC-Union Internationale Contre le Cancer. Edição em português. Liga Portuguesa Contra o cancro - 1990
55. Harrington BJ, Henman MC, McCreary CE, Moran GP, Shanley GP, Sullivan DJ and al. (1997) Antifungal drug susceptibilities of oral *Candida dubliniensis* isolates from human immunodeficiency virus (HIV)-infected and non-HIV-Infected subjects and generation of stable fluconazole- resistant derivatives in vitro. *Antimicrob Agents and Chemother* Mar;41(3):617-623
56. Hoog GS, Guarro J, Gené J & Figueras MJ (2000). Atlas of Clinic Fungi 2nd edition. Universitat Rovira I Virgili, Spain
57. Instituto Português de Oncologia – Centro do Porto. Roreno – Registo Oncológico Regional do Norte - 1995

58. Jannes G, Martin C, Roberts D, Rossau R, Smith T, Van Der Weide M. (2000) Development of a PCR-based line probe assay for identification of fungal pathogens. *J Clin Microbiol* Out;38(10):3735-3742
59. Jansma J, Panders AK, Roodenburg JLN, Spijkervet FKL, Vermey A, Vissink A and al. (1992) Protocol for the prevention and treatment of oral squal resulting from head and neck radiation therapy. *Cancer* Out 15;70(8):2171-2180
60. Joly S, Pujol C, Rysz M, Soll DR, Vargas K. (1999) Development and characterization of complex DNA fingerprinting probes for the infectious yeast *Candida dubliniensis*. *J Clin Micribiol* Abr;37(4):1035-1044
61. Kantarcioglu AS, Yücel A. (2002) The presence of fluconazole-resistant *Candida dubliniensis* strains among *Candida albicans* isolates from immunocompromised or otherwise debilitated HIV-negative Turkish patients. *Rev Iberoam Micol*; 19:44-48
62. Kirkpatrick WR, Lopez-Ribot JL, McAtee RK, Patterson TF. (2000) Growth competition between *Candida dubliniensis* and *Candida albicans* under broth and biofilm growing conditions. *J Clin Microbiol* Fev;38(2):902-904
63. Kolitsi G, Kyprianou K, Nicolatou-Galitis O, Pissakas G, Sotiropoulou-Lontou, Velegraki A and al. (2003) Oral candidiasis in head and neck cancer patients receiving radiotherapy with amifostine cytoprotection. *Oral Oncology*; 39:397-401
64. Kulak, Y, Arikan, A and Delibalta, N. (1994) Comparison of three different treatment methods for generalised denture stomatitis. *J Prosthet Dent*, 72(3): 283-288
65. Kunst E. L., Vitola A.S. Princípios gerais da radioterapia
66. Laskaris G. (1998) Pocket atlas of oral diseases. Thieme

67. Lauria L, Gonçalves R, Kowalski L, Salvajoli J. Abordagem multidisciplinar das complicações orais da radioterapia. www.apcd.org.br
68. Le Bars, P et Guimelli, B, (1994) Traitements de la stomatite prothétique. *Les Cah de Prothèse*, nº 86 : 61-71
69. Lopez-Ribot JL, Ramage G, Walle KV, Wickes BL. (2001) Biofilm formation by *Candida dubliniensis*. *J Clin Microbiol* Set;39(9):3234-3240
70. Lunel FMV, Meis JFGM, Verweij PE, Voss A. (2000) One-year prevalence of *Candida dubliniensis* in a Dutch University Hospital. *J Clin Microbiol* Ago;38(8):3139-3140
71. Lynch, D, (1994). Oral Candidiasis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 78(2): 189-93
72. Mayer P, Quivey J, Ramirez-Amador V, Silverman S, Tyler M. (1997) Candidal colonization and oral candidiasis in patients undergoing oral and pharyngeal radiation therapy. *Oral Surg Oral Med Pathol Oral Radiol Endod*; 84:149-53
73. Merz WG, Saral R, Wingard JR. (1979) *Candida Tropicalis*: a major pathogen in immunocompromised patients. *Ann Intern Med*; 91:539-543
74. Miliion RR, Cassisi NJ. Management of head and neck cancer: a multidisciplinary approach. 2ª edição. J. B. Lippin Cott Company. 1994; Cap. 11, 12 e 13
75. Monsenego P. (2002) Presence of microorganisms on the fitting denture complete surface: stud "in vivo". *J Oral Rehabil* ;27:708-713
76. Öwall, B, Käyser, A and Gunnar e Carlsson. (1997). Reações adversas aos materiais de prótese. Princípios e condutas estratégicas. Artes Médicas. Pag. 179-185

77. Perez C.A, Brady L.W. (1992) Principles and practice of radiation oncology. 2ª edition. J.B. Lippincott Company Philadelphia. New York, London, Hagerstown
78. Pindborg, J. (1994) Atlas de enfermedades de la mucosa oral. Masson-Salvat Odontologia. 5ª edición: 74-75, 202-203, 250-251
79. Pinheiro PS, Tyczynski JE, Bray F, Amado J, and al. (2002) Cancro em Portugal. IARC Technical Publication nº 38
80. Pogrel MA, Regezi JÁ, Sciubba JJ. Atlas de patologia oral e maxilofacial. Guanabara Koogan; 2000.
81. Rubin P. (1993) Clinic oncology: A multidisciplinary approach for physicians and students. 7ª edição, W.B. Saunders company
82. Santos G, Gouveia T, Cabanelas A, Moutinho C, Silva H, Guerra JP, et al. Tumores da cabeça e pescoço: manual de procedimentos. Instituto Português de Oncologia - Centro Regional do Porto.
83. Shieh SH, Tsai ST, Tseng CC, Wang ST. (1997) Mouth care for nasopharyngeal cancer patients undergoing radiotherapy. *Oral Oncology*; 33(1):36-41
84. Silva N. (1997) Diagnóstico do cancro oral e lesões pré-cancerosas. *Rev Port Estomatol Cir Maxilofac* 38(3):137-147
85. Sonis S. T. Segredos em Odontologia. Artes Médicas, 1997
86. Sonis ST. Oral complications. Cap. 153: 2371-2379
87. Thomaz EBAF, Cutrim MCFN, Lopes FF. A importância da educação como estratégia para prevenção e diagnóstico precoce do câncer oral. Disponível em: URL: http://www.hcanc.org.br/acta/acta2k_26.html. Consultado em: Março 9, 2003.
88. Wang CC. (1990) Radiotherapy for head and neck neoplasms. Year Book Medical Publishers; pag 1-31

89. www.abbiodesk.com. Etest application
90. www.cancer.org Oral mucositis complicating chemotherapy and/or radiotherapy.
91. www.doctorfungus.org/thefungi/candida_dublinskiensis.htm. *Candida dublinskiensis*.
92. www.galenored.com/professional/reportajes/candida_albicans.htm. *Candida albicans*
93. www.hivdent.org/oralm/selectedabsdteoanp031999.htm. *Candida dublinskiensis*: the emergence of a novel pathogen
94. www.lacled.com Radioterapia da cabeça e pescoço e a saúde bucal: informação para profissionais de saúde. Hospital São Vicente de Sidney
95. www.medscape.com. Management of radiation-induced toxicity in patients with head and neck cancer.
96. www.mycology.adelaide.edu.au/mycology/myco.nsf/. *Candida dublinskiensis*
97. www.pautaantidrogas.com.br
98. www.protonet.fccc.edu/fccc/pims/forms. Common Toxicity Criteria (CTC) version 2.0. 1999 April;30

V. ANEXOS

Classificação TNM de tumores malignos da cabeça e pescoço

T_x – o tumor primitivo não pode ser avaliado

T_{is} – carcinoma «in situ»

T₀ – sem evidência de tumor primitivo

T₁ – tumor com 2 cm ou menos na maior dimensão

T₂ – tumor com mais de 2 cm mas não mais de 4 cm na maior dimensão

T₃ – tumor de mais de 4 cm na maior dimensão

T₄ – tumor invade as estruturas adjacentes

N_x – os gânglios linfáticos regionais não podem ser avaliados

N₀ – sem metástases nos gânglios linfáticos regionais

N₁ – metástases num gânglio linfático homolateral, com 3 cm ou menos na maior dimensão

N₂ – metástases num único gânglio linfático regional homolateral, com mais de 3 cm mas não mais de 6 cm na maior dimensão, ou em gânglios linfáticos bilaterais ou contralaterais, nenhum deles com mais de 6 cm na maior dimensão

N_{2a} – metástases num único gânglio linfático homolateral, com 3 cm mas não mais de 6 cm na maior dimensão

N_{2b} – metástases em gânglios linfáticos homolaterais, nenhum deles com mais de 6 cm na maior dimensão

N_{2c} – metástases em gânglios linfáticos bilaterais ou contralaterais, nenhum deles com mais de 6 cm na maior dimensão

N₃ – metástases num gânglio linfático regional com mais de 6 cm na maior dimensão

M_x – a presença de metástases à distância não pode ser avaliada

M_0 – sem metástases a distância

M_1 – metástases à distância.

Estádios clínicos TNM aplicáveis a carcinomas da cavidade oral.

Estadio 0

$T_{is} N_0 M_0$

Estadio I

$T_1 N_0 M_0$

Estadio II

$T_2 N_0 M_0$

Estadio III

$T_3 N_0 M_0$

$T_1 N_1 M_0$

$T_2 N_1 M_0$

$T_3 N_1 M_0$

Estadio IV

$T_4 N_0, N_1 M_0$

Qualquer T $N_2, N_3 M_0$

Qualquer T qualquer N M_1

PROTOCOLO CLÍNICO

I. IDENTIFICAÇÃO DO DOENTE

1. Nº do doente
2. Nº do processo
3. Data de nascimento (DD/MM/AA)
4. Sexo: 1. Feminino; 2. Masculino

II. DIAGNÓSTICO DO TUMOR

5. Topografia: 1.amígdala; 2.hipofaringe; 3.lábio; 4.língua; 5.laringe supraglótica; 6.nasofaringe; 7.orofaringe; 8.palato duro; 9.palato mole; 10.pavimento da boca; 11. seio piriforme; 12. trigono retro molar; 13. valécua; 14. met. Cerv. 1º oculto; 15. outros.....
6. Histologia: 1. CEC bem diferenciado; 2. CEC moderada/ diferenciado; 3. CEC pouco diferenciado; 4.outros..
7. Estadio: 1. I; 2. II; 3. III; 4. IV
8. Tratamento: 1. RT; 2. CR+RT; 3. QT+RT; 4. CR+QT+RT

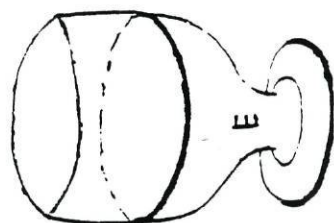
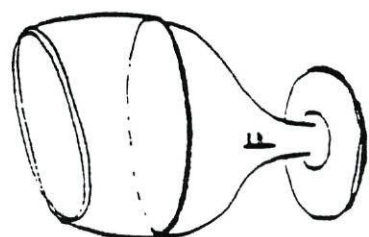
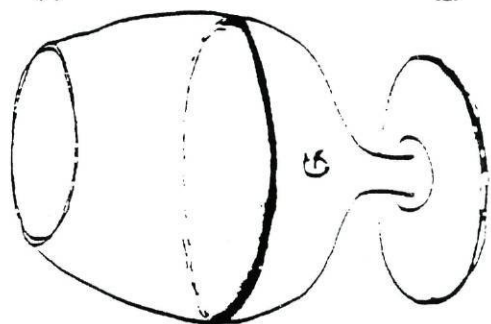
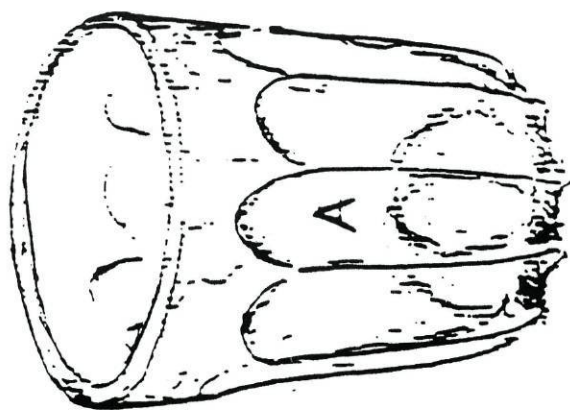
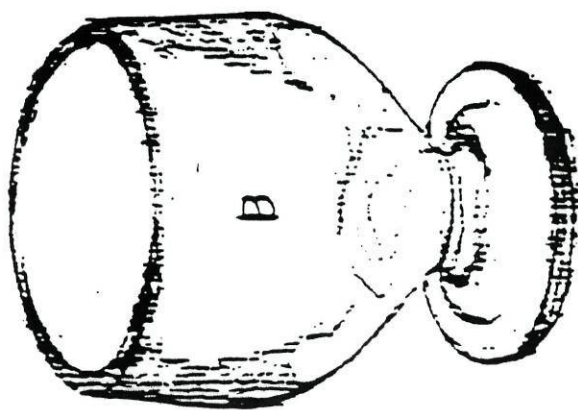
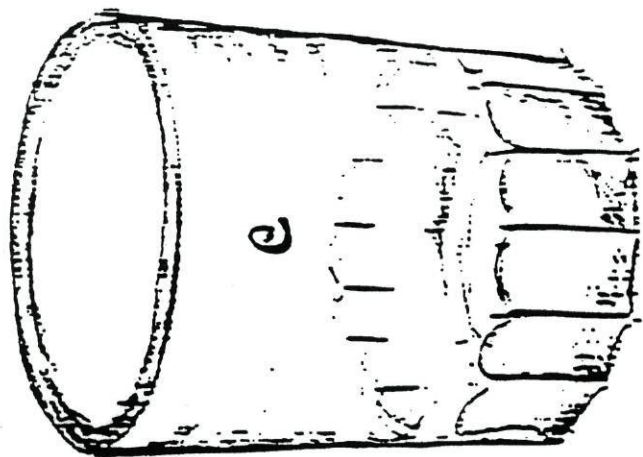
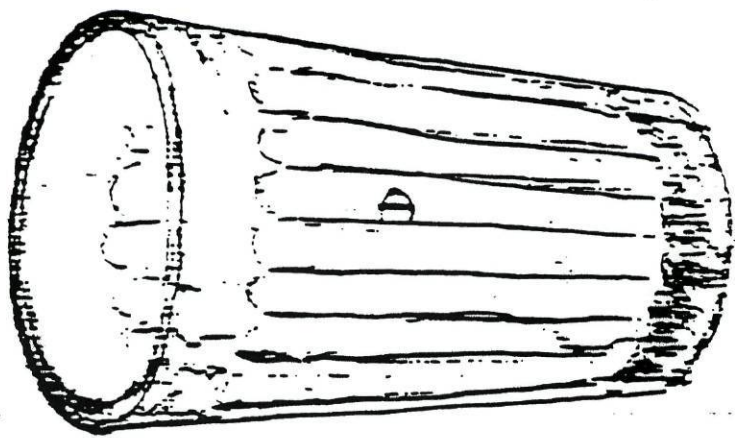
III. RADIOTERAPIA

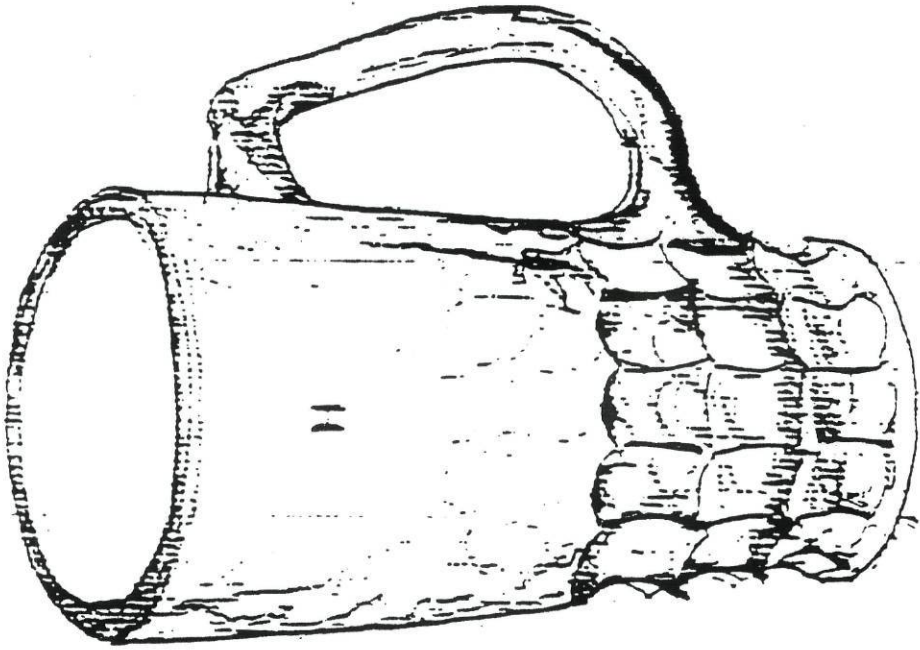
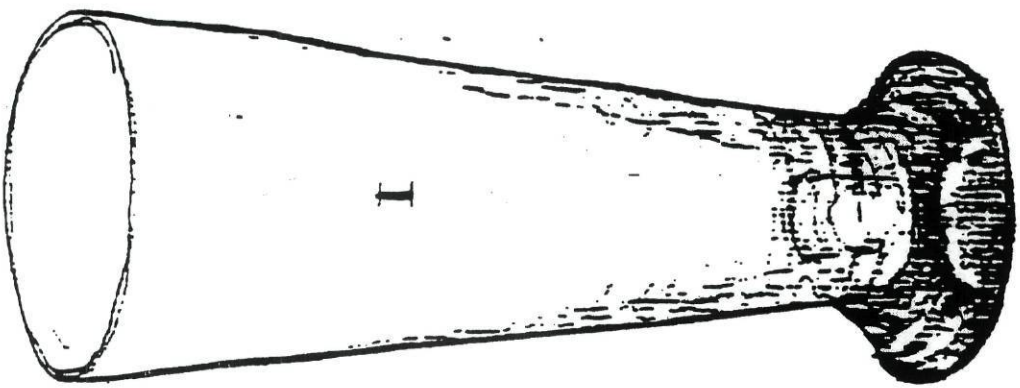
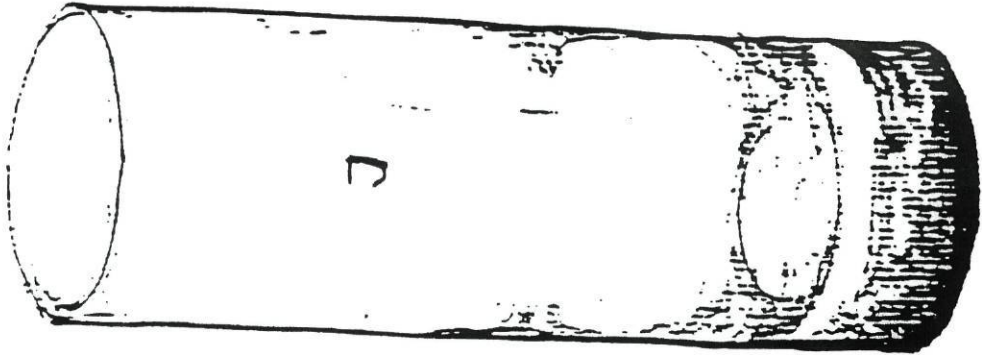
9. Tipo de energia: 1. 4 Mv ; 2. 6 Mv; 3. ⁶⁰Co
10. Dose de radiação fraccionada: 1. 1.8 Gy; 2. 2.0 Gy
11. Dose total: 1. 50Gy ; 2. 60 Gy; 3. 66 Gy; 4. 72 Gy; 5. 74 Gy.....
12. Campos de tratamento: 1. FCSC laterais D e E; 2. FC laterais D e E; 3. FC laterais D e E com SC anterior
13. Interrupções / motivo: 1. R. Cutâneas; 2. R. Mucosas; 3. Infecções; 4. Desistência; 5. Outras

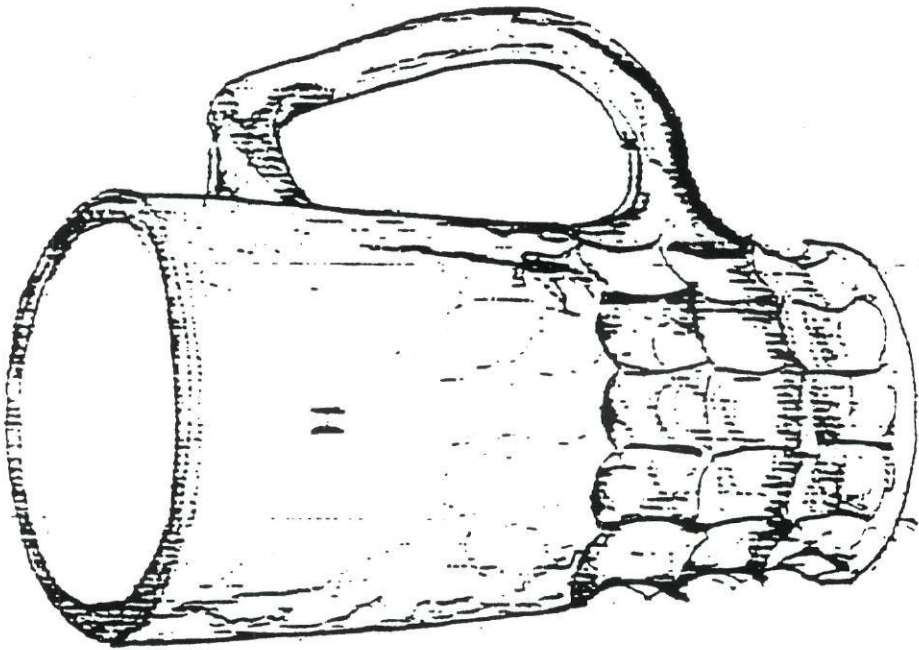
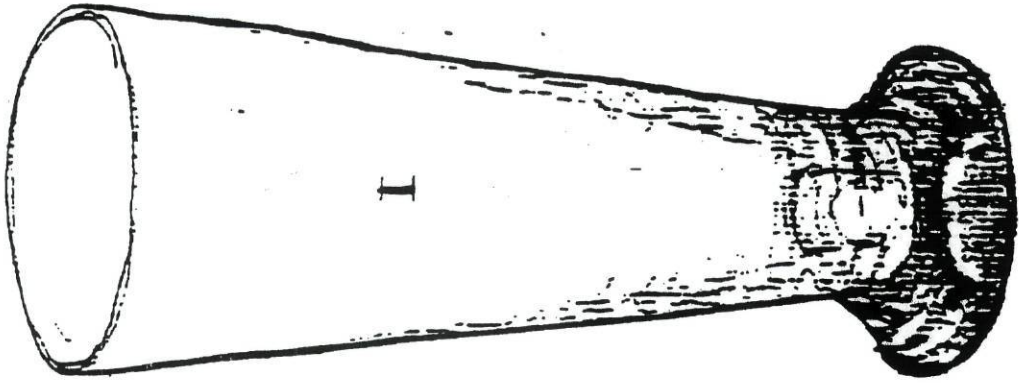
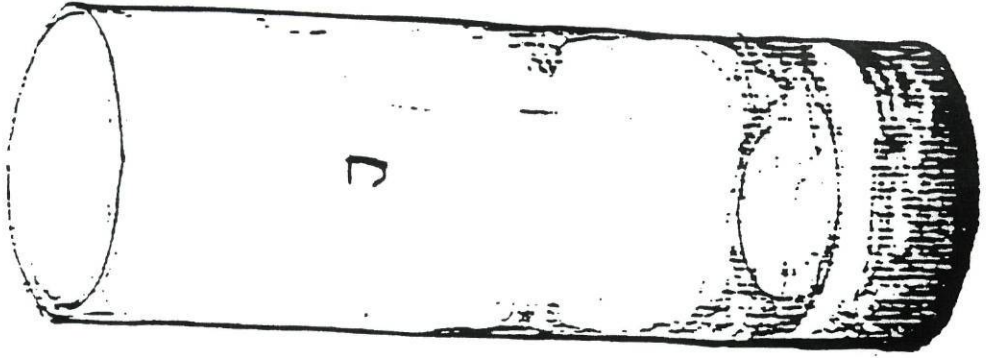
IV. FACTORES DE RISCO

14. Prótese: 1. 1.Sim ; 2. Não
2. Tipo: 1. Removível acrílica; 2. Removível esquelética
3. Estomatite protética: 1. Sim ; 2. Não
15. Tabaco: 1. Sim ; 2. Não
- | | Idade | Nº Maços | Carga (UMA) | |
|---|----------------------------|---|--|--|
| Dos <input type="text"/> <input type="text"/> aos <input type="text"/> <input type="text"/> | Maços <input type="text"/> | <input type="text"/> <input type="text"/> | <input type="text"/> <input type="text"/> UMA + <input type="text"/> <input type="text"/> idade

Index <input type="text"/> <input type="text"/> | |
| Dos <input type="text"/> <input type="text"/> aos <input type="text"/> <input type="text"/> | Maços <input type="text"/> | <input type="text"/> <input type="text"/> | | |
| Dos <input type="text"/> <input type="text"/> aos <input type="text"/> <input type="text"/> | Maços <input type="text"/> | <input type="text"/> <input type="text"/> | | |
| Dos <input type="text"/> <input type="text"/> aos <input type="text"/> <input type="text"/> | Maços <input type="text"/> | <input type="text"/> <input type="text"/> | | |
4. Actualmente: 1. Sim; 2. Não
16. Álcool: 1. Sim; 2. Não
3. Início idade
4. Tipo de álcool (1. cerv.; 2. vinho; 3. bag.; 4. outros)
5. Tipo de vinho (1. ver.-bran; 2. ver.-tinto; 3. mad.-bran; 4. mad.-tinto; 5. ver.+ mad)
6. Tipo de copo de vinho (1. A; 2. B; 3. C; 4. D; 5. E; 6. F; 7. G; 8. H; 9. I; 10. J)
7. Tipo de copo de cerveja (1. A; 2. B; 3. C; 4. D; 5. E; 6. F; 7. G; 8. H; 9. I; 10. J)
8. Tipo de copo de bagaço (1. A; 2. B; 3. C; 4. D; 5. E; 6. F; 7. G; 8. H; 9. I; 10. J)
9. Nº de copos/dia vinho (1. 1 a 2; 2. 3 a 4; 3. 5 a 6; 4. 7 a 8; 5. 9 a 10; 6. + de 11)
10. Nº de copos/dia cerv (1. 1 a 2; 2. 3 a 4; 3. 5 a 6; 4. 7 a 8; 5. 9 a 10; 6. + de 11)
11. Nº de copos/dia bag (1. 1 a 2; 2. 3 a 4; 3. 5 a 6; 4. 7 a 8; 5. 9 a 10; 6. + de 11)
12. Nº de copos/dia outros (1. 1 a 2; 2. 3 a 4; 3. 5 a 6; 4. 7 a 8; 5. 9 a 10; 6. + de 11)
13. Actualmente (1. Sim; 2. Não)
14. Tipo de álcool (1. cerv.; 2. vinho; 3. bag.; 4. outros)
15. Tipo de vinho (1. ver.-bran; 2. ver.-tinto; 3. mad.-bran; 4. mad.-tinto; 5. ver.+tinto)
16. Número de copos/dia (1. 1 a 2; 2. 3 a 4; 3. 5 a 6; 4. 7 a 8; 5. 9 a 10; 6. + de 11)
17. Higiene Oral:
1. Primeira vez que foi ao Dentista idade
2. 1ª ao Dentista: 1. 1 a 2 x/ano; 2. só quando tinha problemas.....
3. Começou a escovar os dentes aos..... idade
4. Escovava: 1. 1 a 2 x/dia; 2. 3 ou + x/dia; 3. raramente; 4. Nunca escovou







Tipo de copo	Pesos
Copo A	125 g
Copo B	120 g
Copo C	220 g
Copo D	170 g
Copo E	40 g
Copo F	40 g
Copo G	120 g / 40 g
Copo H	330 g
Copo I	200 g
Copo J	240 g