

CARACTERIZAÇÃO E OCORRÊNCIA DE *CANDIDA* EM PACIENTES SUBMETIDOS A TRATAMENTO ANTINEOPLÁSICO

Jéssica Souza Fernandes de JESUS¹

Larissa Rolim BORGES-PALUCH²

Tiana Pereira dos Santos CERQUEIRA³

Meiriana Xavier VILA NOVA⁴

Bety Shiue de HSIE⁵

¹Biomédica, Bacharel em Biomedicina pela Faculdade Maria Milza – FAMAM

²Bióloga, Doutora em Ciências Biológicas pela Universidade Federal do Paraná - UFPR. Docente de Microbiologia e Biossegurança da FAMAM.

³Biomédica, Mestranda em Desenvolvimento Regional e Meio Ambiente da FAMAM, Bolsista da FAPESB.

⁴Bióloga, Doutora em Ciências Biológicas pela Universidade Federal de Pernambuco - UFPE. Pós-Doutoranda da UFPE, Recife – PE, Brasil.

⁵Bióloga, Doutoranda em Plantas Medicinais pela Universidade Federal de Lavras – UFLA.

*autor correspondente: larissapaluch@gmail.com

Recebido em: 12/11/2014 - Aprovado em: 04/06/2015 - Disponibilizado em: 15/07/2015

Resumo: Os indivíduos portadores de neoplasias geralmente são submetidos à quimioterapia antineoplásica durante o tratamento. Entretanto, a dosagem e a frequência de utilização desses agentes quimioterápicos podem acarretar em severas complicações bucais para os sujeitos envolvidos, incluindo infecções por *Candida*. A maioria dos pacientes em tratamento quimioterápico apresentam manifestações orais, sendo a xerostomia a mais prevalente. Nesse contexto, objetivou-se traçar o perfil e avaliar a carga fúngica da mucosa oral de pacientes em tratamento quimioterápico. Coletou-se uma amostra do raspado superficial da mucosa jugal de cada paciente e plaqueamento em o meio cromogênico. Nesse estudo foi possível observar que a xerostomia foi a manifestação oral mais prevalente nessa população. Dos pacientes em tratamento quimioterápico amostrados houve crescimento do gênero *Candida* em 66,7%; e na amostra controle (indivíduos sem a patologia) houve crescimento em 33,3%. Verificou-se estatisticamente que não houve associação entre a presença de *Candida* e a patologia, sendo o valor calculado de $6,64 < x^2 \text{ tag} = 10,83$. A espécie *Candida albicans* foi predominante em 80,0% dos indivíduos em tratamento e 45,0% sem tratamento. A espécie *Candida tropicalis*, foi observada em 10,0% dos pacientes com câncer, não sendo relatada nos indivíduos do grupo controle. É necessário que os pacientes em tratamento quimioterápico recebam atenção e orientação especial dos profissionais de saúde sobre os possíveis efeitos secundários da terapia oncológica, como as lesões bucais causadas por levedura e os cuidados necessários para sua mitigação.

Palavras chave: Neoplasias. Quimioterapia. Levedura. Bucal. *Candida*.

CHARACTERIZATION AND OCCURRENCE OF *CANDIDA* IN PATIENTS IN TREATMENT FOR CANCER

Abstract: Individuals with cancer are usually submitted to antineoplastic chemotherapy during treatment. However, the dosage and frequency of use of these chemotherapeutic agents can result in severe oral complications to the people involved, including *Candida* infections. The objective of this study was to define the profile and assess fungal load from the oral mucosa of patients undergoing chemotherapy. A sample was collected from surface of the oral mucosa of the patient and on the chromogenic medium. Most patients undergoing chemotherapy presents oral manifestation, being the most prevalent xerostomia. Of the 30 patients sampled chemotherapy there was growth of *Candida* in 66.66%; and the

control sample (individuals without the disease) grew 33.33%. *Candida albicans* was predominant in patients treated (80%) and untreated (45%) and *Candida tropicalis* was observed in 10% of patients with cancer. The significant colonization by yeasts of the oral mucosa of patients undergoing chemotherapy becomes necessary for individuals to receive guidance from health professionals about the possible side effects of cancer therapy, such as oral lesions and what needed for his improvement

KEYWORDS: Neoplasms. Chemotherapy. *Candida*.

INTRODUÇÃO

As neoplasias são consideradas a segunda maior causa de morte por doença no mundo e segundo Kimmelman (2008) mais de 10 milhões de pessoas são submetidas à quimioterapia isolada ou combinada com radioterapia no decorrer do tratamento de câncer.

Para a obtenção da cura controle ou paliativa do câncer, a quimioterapia e a radioterapia são as modalidades mais utilizadas e envolvem o uso de substâncias citotóxicas conduzidas principalmente por via sistêmica (endovenosa) e visam à destruição ou retardamento da divisão das células com proliferação acelerada, tais como as células tumorais (VIEIRA HOLMES *et al.*, 2014).

Entretanto, as células normais do hospedeiro, que possuem alto índice de atividade mitótica, também são afetadas adversamente pela terapia antineoplásica. Dessa maneira, as complicações clínicas mais comumente associadas à terapia do câncer são: dermatite, xerostomia, ageusia, disfagia, odinofagia, edema em tecidos moles, cárie de radiação, trismo, osteorradionecrose e alterações inflamatórias ou infecciosas da

cavidade oral denominadas, genericamente, de "mucosite" (CARDOSO *et al.*, 2005). A mucosite oral é uma inflamação da mucosa, extremamente dolorosa e debilitante que aumenta o risco de infecções locais e sistêmicas, pois pode levar a formação de feridas que se tornam porta de entrada para bactérias e fungos, podendo comprometer ainda mais a saúde do paciente (MILLER *et al.*, 2012).

Na população em geral o fungo unicelular mais comumente encontrado, sem prejuízo ao hospedeiro ou manifestação clínica de infecção, pertence ao gênero *Candida*. Essa levedura ocorre na microflora normal do homem podendo tornar-se patogênico quando ocorre um desequilíbrio no mecanismo de defesa do hospedeiro (SIDRIM; ROCHA, 2004). Em pacientes submetidos a tratamentos antineoplásica ocorre, geralmente, uma interrupção do equilíbrio no ecossistema bucal capaz de gerar alterações na microbiota oral normal com aumento significativo da colonização por *Candida* com aumento na sintomatologia e maior resistência desse microrganismo aos tratamentos convencionais (PARDI; CARDOZO, 2002). A espécie mais comumente isolada é a *Candida albicans*,

porém, outras espécies também podem estar implicadas em quadros clínicos e tem apresentado crescente taxa de incidência, destacando-se a *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis*, *Candida krusei*, *Candida glabrata* e mais recentemente, *Candida dubliniensis* (AVRELLA; GOULART, 2008).

De acordo com a dosagem e frequência de uso de agentes quimioterápicos, severas complicações bucais podem surgir ao decorrer do tratamento (HESPANHOL *et al.*, 2010). Dessa maneira, o objetivo do presente estudo foi delinear o perfil da saúde bucal de pacientes em tratamento quimioterápico, determinar a frequência de *Candida* na cavidade oral dessa população e identificar as espécies encontradas.

MATERIAS E MÉTODOS

Esse estudo foi descritivo, do tipo experimental, com abordagem de cunho qualitativo. A pesquisa foi realizada com os pacientes que buscaram tratamento neoplásico entre agosto e outubro de 2013 no Hospital Santo Antônio, Obras Sociais Irmã Dulce sediado na cidade de Salvador e em clínica particular no município de Santo Antônio de Jesus, ambos no Estado da Bahia. Foram incluídos no estudo indivíduos com idade igual ou superior a 18 anos, diagnosticado com câncer e estar em tratamento antineoplásico.

O estudo foi realizado após a aprovação junto ao Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Santo Antonio/Obras Sociais Irmã Dulce parecer 355.216 de 03/07/2013, respeitando as normas éticas em pesquisa com seres humanos, de acordo com a Resolução 466/12 do Conselho Regional de Saúde.

Todos os participantes assinaram, em duas vias, do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, o qual descrevia todo o percurso do estudo. E aplicou-se a estes indivíduos um formulário semiestruturado com questões sociodemográficas e relacionadas à patologia.

Desses pacientes coletou-se o raspado superficial do dorso da língua com o auxílio do *swab*. O material foi semeado, pela técnica de disseminação, em placas contendo o meio de cultura cromogênico CHROMagarTM*Candida* (Paris, França). As placas foram incubadas a 37°C, por 3 a 4 dias. A identificação presuntiva das espécies de *Candida* foi realizada com base na coloração, conforme indicação do fabricante.

Para a comparação das proporções foi realizado o teste não paramétrico do qui-quadrado (X^2), sendo considerado o nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Caracterização da população

Foram amostrados 30 pacientes com câncer em tratamento antineoplásico, sendo 73,33% dos indivíduos eram do sexo feminino e 26,66% do sexo masculino. A média das idades dos pacientes avaliados nesse estudo foi de 61,4 anos, variando de 31 a 90 anos (Tabela 1).

No presente estudo observou-se uma predominância de indivíduos do sexo feminino. Essa prevalência do sexo feminino também foi relatada por Miranda *et al.* (2013) e Tartari *et al.* (2010), com 68,30% e 68,00%, respectivamente. Além disso, Pisani *et al.* (2002) relata que a frequência de câncer entre os sexos é similar nos países desenvolvidos, pois nos países em desenvolvimento a prevalência nas mulheres é, em média, 25% maior do que nos homens, refletindo o predomínio, em homens, de localizações de câncer com pior sobrevida, como fígado, esôfago e estômago

Corroborando os dados desse estudo em relação à idade média dos pacientes em tratamento quimioterápico, Kreuger *et al.* (2009) afirma que a idade tem uma importante influência na possibilidade do indivíduo adquirir câncer, pois a maioria dos carcinomas é descoberto quando indivíduos estão na faixa etária próxima aos 55 anos. E

Zillmer *et al.* (2013) comenta que o avançar da idade associado ao processo de envelhecimento eleva a probabilidade do indivíduo desenvolver o câncer concomitante com outra patologia crônica, implicando na necessidade de cuidados de saúde contínuos e especializados nessa população.

Da mesma maneira, estudos realizados por Suresh *et al.* (2010) e Alvarenga *et al.* (2008) verificaram que pacientes com idade mais avançada apresentam maior risco para o desenvolvimento dessa patologia, provavelmente devido à dificuldade de reparação tecidual.

Tipos de Câncer

O câncer mais prevalente nas mulheres foi o de mama (60,00%) e o de pulmão (9,00%). Além desses, houve relatos de câncer de ovário, fígado, laringe, ósseo, pescoço, rim e leucemia. Nos homens o mais frequente foi de intestino (63,00%), seguido de próstata, rim e pescoço (Tabela 1).

Segundo Brasil (2013) o câncer de mama é o mais prevalente entre as mulheres, respondendo por 22,00% dos casos novos a cada ano. De acordo com Kreuger (2009) o grande número de casos de câncer de mama diagnosticada e em tratamento se deve, provavelmente, a facilidade a realização de mamografia. Entretanto frequentemente o tumor maligno é diagnosticado em estádios

avançados e a sobrevida média mundial, após cinco anos, é de 61%.

Segundo Guerra *et al.* (2005) o risco para o surgimento de câncer de mama parece estar relacionado a fatores socioeconômicos, como baixo grau de escolaridade e idade avançada. Entretanto, Abreu e Koifman (2008) relatam que o curso clínico da doença e a sua sobrevida variam de paciente para paciente podendo ser determinado por vários fatores, entre eles a metastização do tumor, a velocidade de duplicação e fatores inerentes a cada paciente, como a condição nutricional, hormonal e imunológica.

Nesse estudo, o câncer de pulmão foi o segundo mais prevalente em mulheres, entretanto de acordo com Brasil (2013) esse é o mais comum de todos os tumores malignos, e 90% dos casos estão relacionados à utilização do tabaco. Guerra *et al.* (2005) também acredita que o tabagismo contribui para o alto índice de câncer de pulmão, assim como para outros tipos de neoplasias, como as de boca, laringe, faringe e esôfago.

O câncer de intestino está classificado entre os 10 mais incidentes no Brasil em ambos os sexos. Em 75 % dos casos não tem relação genética hereditária, estando geralmente relacionado com a idade; dieta pobre em fibras e legumes; falta de atividade física, sendo diagnosticada, na maioria dos casos, após 60 anos de idade (BRASIL, 2003).

Tabela 1 – Características dos pacientes em tratamento oncológico

CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO	NÚMERO (%)
SEXO	
Masculino	08 (26,7%)
Feminino	22 (73,3%)
FAIXA ETÁRIA (ANOS)	
18 - 30	00 (00,00%)
31 - 40	02 (06,67%)
41 - 50	05 (16,67%)
51 - 60	03 (10,00%)
61 - 70	12 (40,00%)
71 - 80	07 (23,33%)
81 - 90	01 (03,33%)
TIPOS DE CÂNCER NO SEXO FEMININO	
Mama	13 (59,09%)
Pulmão	02 (09,00%)
Ovário	01 (04,54%)
Fígado	01 (04,54%)
Laringe	01 (04,54%)
Ósseo	01 (04,54%)
Pescoço	01 (04,54%)
Leucemia	01 (04,54%)
Rim	01 (04,54%)
TIPO DE CÂNCER NO SEXO MASCULINO	
Intestino	05 (63,00%)
Próstata	01 (12,50%)
Rim	01 (12,50%)
Pescoço	01 (12,50%)

Manifestações orais

Os tipos de manifestações orais verificadas nos pacientes em tratamento quimioterápico, em ambos os sexos, foi a xerostomia, ocorrendo em 36,70% dos indivíduos amostrados, seguido da alteração no paladar (26,70%), mucosite e a candidíase (03,30%). Em 26,70% dos indivíduos não foi relatada alteração na mucosa oral (Tabela 2).

Corroborando os tipos de manifestação bucais verificados nesse estudo, Hespanhol *et al.* (2010) relata que as mais incidentes em pacientes submetidos à

quimioterapia são a xerostomia (33,33%) e a mucosite (29,00%). De acordo com Lopes (2012) a xerostomia pode induzir o paciente à diminuição e perda temporária do paladar, em decorrência de alteração das papilas gustativas, da abundância e qualidade da saliva e da microflora oral. De acordo com Santos *et al.* (2011) pacientes jovens submetidos a radioterapia são mais propensos a desenvolver a mucosite, reduzindo a ocorrência dessa patologia com o avanço da idade, possivelmente pela baixa taxa de replicação celular que ocorre no paciente idoso, uma vez que células com alta atividade mitótica são mais sensíveis aos tratamentos antineoplásicos.

Tabela 2 - Manifestações orais relatadas pelos pacientes em tratamento quimioterápico.

MANIFESTAÇÃO ORAL	NÚMERO (%)
Mucosite com candidíase	01 (03,30%)
Mucosite	02 (06,66%)
Disfagia	00 (00,00%)
Herpes Labial	00 (00,00%)
Xerostomia	11 (36,70%)
Alteração do Paladar	07 (26,70%)
Sangramento	00 (00,00%)
Sem Manifestação	08 (26,70%)

Identificação das Espécies

No presente estudo 66,70% dos indivíduos em tratamento antineoplásico apresentaram crescimento de pelo menos uma espécie de *Candida* e 33,33% dos indivíduos sem a patologia (amostra controle) também

foram positivos para esse microrganismo (Tabela 3). Entretanto, estatisticamente, não houve correlação significativa entre a presença de *Candida* e a patologia, sendo o valor calculado de $6,64 < x^2 \text{ tag} = 10,83$.

Observou-se que a espécie de *Candida albicans* foi a mais prevalente em ambos os grupos, ocorrendo em 45,00% dos pacientes em tratamento com quimioterapia e em 80,00% dos indivíduos da amostra controle (Tabela 3 e Figura 1). A *C. tropicalis* foi a segunda mais frequente, sendo observada em 10,0% dos indivíduos com câncer (Figura 2). O grupo de leveduras, identificadas como *Candida* spp. foi positiva em 10,00% dos pacientes em tratamento quimioterápico e dos indivíduos da amostra controle.

Houve a presença concomitante de mais de uma espécie nesse estudo, sendo: *C. albicans* e *Candida* spp. observada em 20,00% dos pacientes com câncer e 3,33% da amostra controle. As espécies *C. albicans* e *C. tropicalis* foi verificado em 10,00% e 3,33% dos indivíduos câncer e sem câncer, respectivamente. A presença de *C. albicans*, *C. tropicalis* e *Candida* spp. foi notada em 05,00% dos paciente em tratamento.

A predominância de *C. albicans* também foi observada por Avrella *et al.* (2008) em 81,10% nos pacientes amostrados. E a espécie *Candida albicans* é o microrganismo mais estudado e combatido associado às mucosites orais em pacientes

submetidos à radioterapia de cabeça e pescoço.

Kemmelmeier *et al.* (2011) sugere que o tratamento antineoplásico aumenta a virulência de *C. albicans*, pois, em seu estudo, induziu mudanças na colonização, aumentando significativamente o número de UFC, o tamanho do tubo germinativo e sua capacidade de adesão. Além disso, Mirhendi *et al.* (2006), cita que o patógeno oportunista *Candida* provoca infecção de alto risco de vida especialmente em pacientes imunocomprometidos e apesar dos cuidados sanitários e métodos modernos de tratamento a incidência de candidíase tem aumentado significativamente.

Associação de espécies dessa levedura também foi referida por Bonan *et al.* (2007), que comparou a colonização por *Candida* durante a radioterapia e evidenciou que 56,00% dos pacientes possuíam o gênero *Candida*, sendo *C. albicans* a mais prevalente (30,00%), seguida de *C. tropicalis*. Além disso, Pfaller *et al.* (2007) refere que embora *C. albicans* seja o agente etiológico mais comum nessa patologia, sua associação com outras espécies, como *C. glabrata* e *C. krusei*, aumenta sua resistência no tratamento com os anti-micóticos azóis.

Mirhendi *et al.* (2006) verificou que a maioria das espécies de *Candida* que estão envolvidas em candidíases invasivas são *C. albicans* (62,00%), *C. glabrata* (12,00%), *C.*

tropicalis (07,50%), *C. parapsilosis* (07,30%), *C. krusei* (02,70%), *C. guilliermondii* (0,80%) e *C. lusitaniae* (00,60%).

Shokohi *et al.* (2010) identificaram as espécies de *Candida* isoladas de pacientes com câncer, pela técnica de PCR, e observaram que *C. albicans* foi a mais comum (77,50%), seguida pelas espécies *C. glabrata* (15,00%), *C. tropicalis* (05,00%) e *C. krusei* (02,50%). Kignel e Birman (2000) também verificaram presença dessa levedura em 42,40% dos indivíduos acometidos por essa doença, sendo que a espécie prevalente *C. albicans* em 21,00% dos pacientes. As demais espécies observadas foram *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*; e associação de *C. albicans* com outras espécies.

Tabela 3 - Percentagem de presença e ausência de levedura do gênero *Candida* em indivíduos com câncer e sem câncer.

	Sem Câncer	Com Câncer
% indivíduos positivos	10 (33,30%)	20 (66,67%)
% indivíduos negativos	20 (66,7%)	10 (33,30%)
Total de indivíduos	30 (100%)	30 (100%)

Tabela 4 - Crescimento das espécies de *Candida* nos pacientes com câncer e sem câncer.

	Sem Câncer	Com Câncer
<i>Candida albicans</i>	09 (80,00%)	09 (45,00%)
<i>Candida tropicalis</i>	-	02(10,00%)
<i>Candida</i> spp.	01 (10,00%)	02 (10,00%)
<i>C. albicans</i> e <i>Candida</i> spp.	01 (03,33%)	04 (20,00%)
<i>C. albicans</i> e <i>C. tropicalis</i> .	01 (03,33%)	02 (10,00%)
<i>C. albicans</i> , <i>C. tropicalis</i> e <i>Candida</i> spp.	-	01 (05,00%)
Total de indivíduos	11 (100%)	20 (100%)

Figura 1. *Candida albicans* (verde) em indivíduos da amostra controle

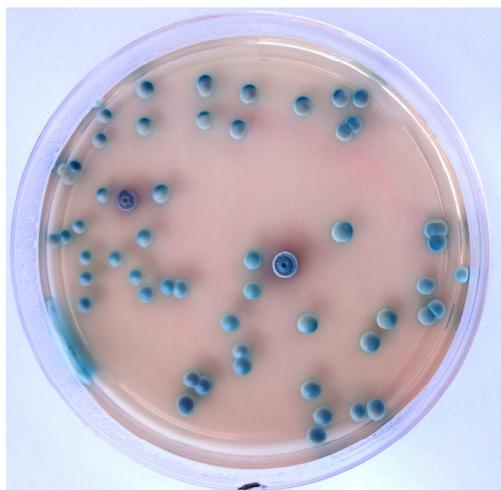
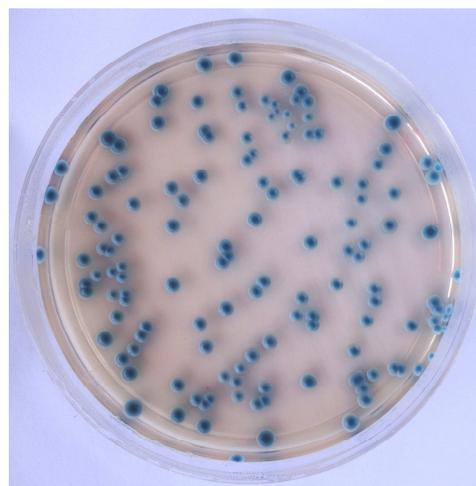


Figura 2. *Candida tropicalis* (azul) de indivíduo em tratamento quimioterápico



CONCLUSÃO

Foi alta a prevalência de *Candida* na em pacientes com câncer fazendo o uso da quimioterapia.

A espécie *Candida albicans* foi a espécie mais prevalente em ambos os grupos, sendo observada em 45,00% dos indivíduos em quimioterapia e em 80,00% dos indivíduos da amostra controle.

As outras espécies observadas foram *Candida tropicalis* e o grupo de espécies denominado de *Candida* spp.

Em ambos os grupos foi observada a presença concomitante de mais de uma espécie *Candida*.

Verificou-se que a maioria dos pacientes em tratamento quimioterápico apresenta manifestação oral, sendo a xerostomia a mais prevalente.

Apesar dos benefícios da quimioterapia para pacientes com câncer muitos são os efeitos colaterais, sendo que esses podem acarretar significativas consequências na qualidade de vida desses indivíduos.

Considera-se extremamente relevante estudos relativos à predisposição para patologias bucais, como as leveduras do gênero *Candida*, decorrentes do tratamento quimioterápico. Pois, o conhecimento dos efeitos adversos de agentes quimioterápicos na microflora oral nesses pacientes é fundamental para prevenir, eliminar ou diminuir as manifestações bucais e pode auxiliar nos cuidados a serem tomados pelos profissionais da área de saúde.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALVARENGA, L. M.; RUIZ, M. T.; PAVARINO-BERTELLI, E. C.; RUBACK, M. J. C.; MANIGLIA, J. V.; GOLONI-BERTOLLO, E. M. Avaliação epidemiológica de pacientes com câncer de cabeça e pescoço em um hospital universitário do noroeste do estado de São Paulo. **Revista Bras Otorrinolaringol.**, v. 74, n.1, p. 68-73, 2008.

AVRELLA, D.; GOULART, L. S. Isolamento de *Candida* spp. da mucosa oral de pacientes

submetidos ao tratamento quimioterápico. **Rev. Bras. Anal. Clin.**, v. 40, n.3, p. 205-207, 2008.

BRASIL. Instituto Nacional de Câncer. **Ministério da Saúde**. Rio de Janeiro. 36 p. 2003.

BRASIL. Instituto Nacional de Câncer. **Ministério da Saúde**. Rio de Janeiro. 2013. Disponível<http://www1.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=322>. Acesso em: 28 mar. 2013.

BONAN, P. R. F.; PIRES, F. R.; LOPES, M. A.; HIPÓLITO JÚNIOR, O. D. Colonização e espécies de *Candida* em pacientes submetidos à radioterapia cervicofacial. **J Bras Patol Med Lab.**, v. 43, n. 6, p. 407-412, 2007.

CARDOSO, M. F. A.; NOVIKOFF, S.; TRESSO, A.; SEGRETO, R. A.; CERVANTES, O. Prevenção e controle das sequelas bucais em pacientes irradiados por tumores de cabeça e pescoço. **Radiologia brasileira**, v. 38, n. 2, p. 107-115, 2005.

GUERRA, M. R.; GALLO, C. V. M.; SILVA MENDONÇA, G. A. Risco de câncer no Brasil: tendências e estudos epidemiológicos mais recentes. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 51, n. 3, p. 227-234, 2005.

- HESPANHOL, F. L.; TINOCO, E. M. B.; TEIXEIRA, H. G. C.; FALABELLA, M. E. V.; ASSIS, N. M. S. P. Manifestações bucais em pacientes submetidos à quimioterapia. **Ciênc. Saúde Coletiva**, v.15, supl. 1, p. 1085-1094. 2010.
- KEMMELMEIER, E. G.; FERREIRA, M. E.; STEFANO FILHO, L. C.; SVIDZINSKI, T. I. E. Colonização da mucosa oral por leveduras, em pacientes oncológicos, encaminhados para quimioterapia em Maringá – PR. **Cienc Cuid Saude.**, v. 7, supl. 1, p. 69-75, 2008.
- KEMMELMEIER, E. G.; VIDIGAL, P. G.; SVIDZINSKI, T. I. E Increased virulence of *Candida albicans* after antineoplastic chemotherapy. **Rev Ciênc Farm Básica Apl.** v. 32, n.2, p. 257-262, 2011.
- KIGNEL, S.; BIRMAN, E. G. Aspectos Fúngicos do Câncer Bucal. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 46, n. 3, p. 279-82, 2000.
- KREUGER, M., SAVOLDI, L., HOFFMANN, S., DIEGOLI, N. Complicações Oraís em Pacientes em Tratamento Quimioterápico na Unacon, no município de Itajaí/SC. **Revista da Faculdade de Odontologia de Lins**, v. 21, n. 1, p.39-47; 2009.
- LOPES, I. A.; NOGUEIRA, D. N.; LOPES, I. A. Manifestações orais decorrentes da quimioterapia em crianças de um centro de tratamento oncológico. **Pesq Bras Odontoped Clin Integr.**, v. 12, n. 1, p. 113 - 119, 2012.
- MILLER, M. M; DONALD, D. V.; HAGEMANN, T. M. Prevention and treatment of oral mucositis in children with cancer. **J Pediatr Pharmacol Ther.**, v. 17, n. 4, p. 340-350, 2012.
- MIRANDA, T. V.; NEVES, F. M. G.; COSTA, G. N. R.; SOUZA, M. A. M. Estado Nutricional e Qualidade de Vida de Pacientes em Tratamento Quimioterápico. **Revista Brasileira de Cancerologia**. v. 59, n. 1, p. 57-64, 2013.
- MIRHENDI, H.; MAKIMURA, K.; KHORAMIZADE, M.; YAMAGUCHI, H. A one-Enzyme PCR-RFLP assay for identification of six medically important *Candida* species. **Jpn J Med Mycol.**, v. 47, p. 225 - 229, 2006.
- PARDI, G.; CARDOZO, E. I. Algunas consideraciones sobre *Candida albicans* como agente etiológico de candidiasis bucal. **Acta odontol. venez.**, v.40, n.1, 2002.

PFALLER, M. A.; DIEKEMAN, D. J. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. **Clin Microbiol Rev.**, v. 20, p.133-63, 2007.

PISANI, P.; BRAY, F.; PARKIN, D. M. Estimates of the world-wide prevalence of cancer for 25 sites in the adult population. **Int J Cancer**, 97, n. 1, p. 72-81, 2002.

SANTOS, R. C. S.; DIAS, R. S.; GIORDANI, A. J. G.; SEGRETO, R. A. S.; SEGRETO, H. R. C. Mucosite em pacientes portadores de câncer de cabeça e pescoço submetidos à radioquimioterapia. **Rev Esc Enferm USP**, v. 45, n.6, p.1338-1344, 2011.

SHOKOHI, T.; SOTEH, M. B. H.; POURI, Z. S.; HEDAYATI M.T.; MAYAH, S. Identification of *Candida* species using PCR-RFLP in cancer patients in Iran. **Indian Journal of Medical Microbiology**, v.28, n.2, p. 147-151, 2010.

SIDRIM. J. J. C; ROCHA. M. F. G. **Micologia Médica á luz de Autores Contemporâneos:** Rio de Janeiro: Guanabara, 2004.

SURESH, A. V. S.; VARMA, P. P.; SINHA, S.; DEEPIKA, S.; RAMAN, R.; SRINIVASAN, M. Risk-scoring system for predicting mucositis in patients of head and neck cancer receiving concurrent

chemoradiotherapy (rasm-hn). **J Cancer Res Ther.**, v. 6, n.4, p. 448-451, 2010.

TARTARI, R. F.; BUSNELLO, F. M.; NUNES, C. H. A. Perfil Nutricional de Pacientes em Tratamento Quimioterápico em um Ambulatório Especializado em Quimioterapia. **Rev Bras. Cancerol.**, v. 56, n.1, p. 43-50, 2010.

VIEIRA HOLMES, T. S.; SANTOS, M. G. C.; NÓBREGA, D. R. M.; PEREIRA, J. V.; GOMES, D. Q. C.; PEREIRA, M. S. V. Fatores relacionados ao surgimento e gradação da mucosite oral radioinduzida. **Rev Cubana Estomatol.**, v. 51, n.1, 2014.

ZILLMER, J. G. V.; LIMA, L. M.; FEIJÓ, A. M.; SCHWARTZ, E.; HISSE, C. N.; VIEGAS, A. C.; SANTOS, B. P. Caracterização dos clientes em tratamento radioterápico em um serviço no Sul do Brasil. **Rev Enferm.**, v. 3, n. 2., 315-325, 2013.