

POSSÍVEL RELAÇÃO ENTRE CANDIDÍASE ORAL E CANDIDEMIA EM PACIENTES HOSPITALIZADOS

POSSIBLE RELATIONSHIP BETWEEN ORAL CANDIDIASIS AND
CANDIDEMIA IN HOSPITALIZED PATIENTS

Jackeline Nogueira de Paula Barros

Habilitada em Odontologia Hospitalar – CFO/RJ e CEMOI

Especialista em Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial – FO-CESVA/FAA

Mestre em Clínica Odontológica pela UFRJ – Rio de Janeiro

Staff do Hospital Municipal Salgado Filho - Rio de Janeiro

Elcidia Tavares Cândido de Almeida

Habilitada em Odontologia Hospitalar – CEMOI

Especialista em implantodontia pela INCO25

Josiane Costa Rodrigues de Sá

Professora do Curso de Odontologia Hospitalar CEMOI

Autor correspondente:

Jackeline Nogueira de Paula Barros

Hospital Municipal Salgado Filho

Rua Arquias Cordeiro, 370- Rio de Janeiro - RJ

Telefone:(21)98106-8890

jackelinenpb@gmail.com

Categoria: revisão de literatura narrativa

RESUMO

Candidíase oral é uma doença oportunista frequentemente encontrada em pacientes imunocomprometidos e candidemia é considerada uma complicação sistêmica, que configura como preocupação entre a comunidade científica, principalmente devido as altas taxas de morbimortalidade em pacientes críticos hospitalizados. Assim, o objetivo desse estudo é apresentar, por meio de revisão de literatura narrativa, a possível relação entre candidíase oral e candidemia, na tentativa de contribuição para: o diagnóstico precoce, abordagem terapêutica mais adequada e elaboração de políticas públicas de prevenção mais eficazes, visando melhorar sobrevida e qualidade de vida dos pacientes.

Palavras-Chave: Candidíase oral, Candidemia, Unidade Terapia Intensiva.

ABSTRACT

Oral candidiasis is a common opportunistic disease found in immunocompromised patients and candidemia is considered a systemic complication, which is a concern among the scientific community, mainly due to the high rates of morbidity and mortality in critically ill hospitalized patients. Thus, the objective of this study is to present, through a narrative review of literature, the possible relationship between oral candidiasis and candidemia, in an attempt to contribute to: an earlier diagnosis, more appropriate therapeutic approach and in addition to the elaboration of more effective public prevention policies to improve survival and quality of life of patients.

Keywords: Oral candidiasis, Candidemia, Intensive Care Unit

INRODUÇÃO

Candidíase é uma doença considerada oportunista, podendo causar infecções locais ou sistêmicas em diversos sítios do corpo humano, principalmente em indivíduo imunologicamente comprometido, como o paciente que requer cuidados em Unidade Terapia Intensiva (UTI), considerado crítico e de longa permanência em ambiente hospitalar (DELALOYE ECALANDRA, 2014).

Candidíase oral é uma doença superficial, cutâneo mucosa e dependente dos fatores predisponentes ao hospedeiro, como aqueles que apresentam alterações na imunidade local ou sistêmica (neonatos prematuros, idosos, portadores de prótese dentária, em uso de drogas imunossupressoras, antibióticos ou na presença de doenças como câncer, diabete melito, AIDS, entre outras) e fatores relacionados ao microrganismo (capacidade de maior adesividade às células do hospedeiro, produção de pseudohifas, toxinas e enzimas proteolíticas), os quais contribuem para determinar o tipo de manifestação clínica (KARACAER et al., 2014).

Já a candidemia é considerada uma complicação infecciosa sistêmica e/ou invasiva em que o fungo está presente na corrente sanguínea e se espalha para um ou mais órgãos do hospedeiro infectado. A maioria dos casos são adquiridos por meio de via endógena, devido à translocação do patógeno pelo trato gastrointestinal, ou exógena, por contaminação de procedimentos médicos invasivos, próteses ou soluções de infusão contaminada como a colonização de cateteres vasculares centrais (EPELBAUM ECHASAN, 2017).

No Brasil, 40-60% desses pacientes com candidemia estão na UTI no momento do diagnóstico. Além disso, a recorrência de candidíase oral nesses indivíduos imunocomprometidos é um complicador, principalmente devido ao envolvimento com cepas resistentes. Correlacionando-se este evento à falha terapêutica e/ou à adaptação do hospedeiro, tal doença e suas várias manifestações clínicas têm sido alvo de grande preocupação entre a comunidade científica (FORD et al., 2015). Logo, o objetivo desse estudo é apresentar, por meio de revisão de literatura narrativa, a possível relação entre candidíase oral e candidemia, na tentativa de contribuição para o

diagnóstico precoce e abordagem terapêutica mais adequada, além da elaboração de políticas públicas de prevenção mais eficazes para melhorar sobrevida e qualidade de vida dos pacientes.

MATERIAL E MÉTODO

Para essa revisão de literatura narrativa, foi realizada busca de artigos científicos nas principais bases de dados: PubMed, Lilacs e Scielo, publicados nos últimos dez anos (2007-2017). Os seguintes descritores em língua portuguesa: Candidíase oral, Candidemia, Unidade Terapia Intensiva e inglesa: Oral candidiasis, Candidemia, Intensive Care Unit foram empregados.

CANDIDÍASE ORAL EM PACIENTES HOSPITALIZADOS

Candidíase oral (candidose ou monilíase) é uma infecção fúngica frequente, superficial e considerada oportunista, principalmente em pacientes imunocomprometidos, que chegam a apresentar alta prevalência (cerca de 30%) da doença (STRAMANDINOLI et al., 2009). Essa prevalência é variável e segundo estudos em pacientes oncológicos realizados por Lalla et al. (2010), a prevalência foi de 48,2% antes do tratamento, 72,2% durante e 70,1% após o tratamento para câncer. Tais estudos epidemiológicos são importantes, na medida que colaboram para ações futuras de prevenção e controle dessa infecção.

A infecção é causada pelo gênero *Candida*, cerca de 70-90% associada à espécie *albicans*, que em condições normais habita a cavidade oral de forma comensal sem causar prejuízo ao indivíduo. Porém, recentes estudos relatam o aumento da prevalência de outras espécies não-*albicans* como *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* e *C. dubliniensis*. Esse aumento tem sido atribuído a resistência intrínseca e/ou a susceptibilidade reduzida aos azóis ou equinocadinas (KARACAER et al., 2014; KIMURA et al., 2017). Estudos conduzidos por Pires et al. (2011) mostram ainda que, as espécies mais encontradas na cavidade oral de pacientes internados na UTI foram: *C. albicans*, *C. glabrata* e *C. tropicalis*.

Outros fatores predisponentes contribuem para aumentar o risco dessa doença e estão associados às alterações locais e/ou sistêmicas. Entre as locais citam-se uso de

aparelhos ortodônticos e protéticos, tubo traqueal, cateteres, sondas, nutrição parenteral, higiene bucal precária, acúmulo de biofilme oral, hipossalivação e alteração da integridade física da pele e/ou mucosa. Entre os sistêmicos estão alterações hormonais, desnutrição, mudanças de hábitos alimentares, tabagismo insuficiência renal, hemodiálise, insuficiência hepática, uso de antibióticos de largo espectro, imunossupressão, radioterapia, quimioterapia, doenças autoimunes, diabetes melito, neoplasias, Aids, entre outras, além de condições específicas como os extremos de idade (neonatos e idosos), pacientes de UTI e aqueles com longo tempo de internação hospitalar (DALALOYE E CALANDRA, 2014; KARACAER et al., 2014).

Candidíase oral pode ser classificada de acordo com suas características clínicas em: agudas e crônicas. Entre as agudas temos: a pseudomembranosa (lesões brancas que podem ser removidas, deixando uma mucosa eritematosa subjacente em língua, palato e região jugal) e a eritematosa (lesões avermelhadas com bordos mal definidos, geralmente no dorso lingual e palato, podendo ser estendidas às comissuras labiais e faringe). Dentre as crônicas, a crônica eritematosa geralmente está relacionada ao uso de prótese dentária removível (estomatite protética). A candidíase hiperplásica crônica (também referida como candidíase leucoplásica), manifesta-se como placas esbranquiçadas lisas (homogêneas) ou nodulares, em qualquer superfície mucosa, de difícil remoção e tratamento. (WILLIAMS et al., 2011; MORAIS et al., 2015). Moraes et al. (2015) citam outras condições, como a queilite angular que se apresenta como fissuras radiais nas comissuras labiais, normalmente associadas a candidíase oral e estafilococos aureus. As lesões podem apresentar-se assintomáticas ou associadas a sintomas que variam desde leve desconforto, sensação de ardência bucal, alterações no paladar, até a dificuldade de alimentação (WILLIAMS et al., 2011).

O diagnóstico preciso é cada vez mais importante para definição da melhor abordagem terapêutica e deve estar fundamentado em sinais fornecidos pelo exame clínico. A coleta de material nos tecidos orais (esfregaço, bochecho, cultura, coleta da saliva total e biópsia) deve ser realizada de acordo com o tipo de lesão e condições de saúde do paciente (SIQUEIRA et al., 2014). Dessa forma, o diagnóstico poderá ser

realizado por meio de culturas, caracterização morfológica, bioquímica e fisiológica ou por técnicas moleculares que fornecem resultados mais rápidos e precisos, dentre as quais destaca-se a Reação em Cadeia de Polimerase (PCR) e o sequenciamento genético de alta sensibilidade e especificidade bem como o uso de biomarcadores (KIMURA, 2017). Delaloye e Calandra (2014) afirmam que há necessidade urgente de melhora no diagnóstico através de métodos baseados na detecção de metabólitos fúngicos circulantes, antígenos, componentes da parede celular fúngica, anticorpo DNA fúngico.

O tratamento baseia-se no uso de antifúngicos tópicos e sistêmicos. Os de uso tópico, como nistatina e miconazol, são preferidos devido ao menor risco de efeitos colaterais, interações medicamentosas e menor custo; porém apesar do seu uso ser frequente, apresentam como desvantagem o breve contato com tecidos orais, além do gosto desagradável. (LALLA et al., 2010). Nos pacientes sedados e/ou imunocomprometidos, o tratamento mais indicado é o uso sistêmico de fluconazol, cetoconazol, flucitosina e anfotericina-B, mas devido ao aparecimento de cepas resistentes e/ou adaptação do hospedeiro, outros antifúngicos como equinocandinas podem ser indicados. (COLOMBO et al., 2013). O tratamento adequado também visa reduzir ou eliminar a colonização e prevenir a recorrência, visto que, em pacientes graves esta infecção pode disseminar, levando à candidemia, aumentando o período de hospitalização e risco de morte (DALALOYE E CALANDRA, 2014; SIQUEIRA et al., 2014). Outras medidas locais são preconizadas com objetivo de reduzir e/ou prevenir o acúmulo do biofilme oral, como a desorganização do biofilme com escovação dentária ou uso da espátula com gaze, uso de soluções enzimáticas, de solução à base de clorexidina, saliva artificial, raspadores linguais, entre outros, devendo as técnicas serem individualizadas e de acordo com as condições de saúde de cada paciente (SIQUEIRA et al., 2014; MORAIS et al., 2015).

CANDIDEMIA

A definição e nomenclatura de candidemia, segundo a literatura é bastante controverso, porém Siqueira et al., (2014), denomina como candidemia sendo uma

doença fungica, cujas cepas de *Candida spp.* são isoladas no sangue de pacientes, sem suas evidências clínicas. Já na candidíase disseminada há presença de infecção em órgãos, como pele e olhos, podendo levar a uma endocardite e até comprometimento do sistema nervoso central, aumentando assim o período de internação e o risco de óbito. Vale ressaltar que, casos de candidemia com espécies não *albicans* são frequentes e também estão associadas à resistência e mortalidade, entretanto Aguilar et al. (2015) definem como Candidíase Invasiva (CI) a recuperação da levedura a partir de hemocultura ou outro local normalmente estéril, sendo considerada candidemia relacionada ao cateter, se uma cultura da ponta do cateter produzir a mesma levedura isolada na corrente sanguínea. Estes mesmos autores ainda revelam que a colonização por *Candida* é considerada unifocal, quando espécies de *Candida* são isoladas de um sítio não-estéril e multifocais quando espécies de *Candida* são simultaneamente isoladas de pelo menos em dois locais diferentes não-estéreis, mesmo se as duas espécies diferentes de *Candida* são isoladas.

Quanto a prevalência da candidemia, esta é considerada alta, com cerca de 17%, segundo estudos realizados por Delaloye e Calandra (2014), sendo as infecções invasivas por *Candida spp.* muito associadas a alta morbidade e mortalidade, especialmente na UTI com taxa total bruta de 40% a 60% em pacientes com candidíase invasiva ou candidemia. Já estudos conduzidos por Karacaer et al. (2014), realizados na Europa, indicaram que a mortalidade por candidemia variou entre 28-59%, e esta variabilidade encontrada se dá pelo fato dos estudos serem conduzidos em populações, espécies e regiões geográficas distintas, além da falta de comparabilidade entre as metodologias dos estudos realizados.

Outro fator importante é o mecanismo de transmissão da candidemia, que pode ser por via endógena ou por via exógena, cuja principal fonte exógena se faz por meio da contaminação das mãos de profissionais da saúde que cuidam dos pacientes (PEIXOTO et al., 2014), sendo os fatores de risco endógenos para o desenvolvimento da candidemia não menos importantes como os: cateteres venosos centrais (CVC), cateteres arteriais, nutrição parenteral total (NPT), ventilação mecânica (VM), intervenção cirúrgica aonde há destruição da parede do sistema gastrointestinal, diabetes melito, terapia de substituição renal contínua, hemodiálise, tratamento com

corticosteroides por 5 dias ou mais, tratamento antimicrobiano de amplo espectro, tratamento oncológico, transplante de órgãos e tecidos (KARACAER et al., 2014).

Dentre as várias espécies de *Candida* descritas, as de maior interesse clínico relacionadas a candidemia são: *C. albicans* (mais frequente), *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. guilliermondii* e *C. lusitaniae* (DELALOYE et al., 2014, EPELBAUM et al., 2017). Entretanto, vários casos de doenças superficiais e invasivas relacionados a espécies emergentes de *Candida* foram descritos, com envolvimento isolado de *C. dubliniensis*, *C. kefyr*, *C. rugosa*, *C. famata*, *C. utilis*, *C. lipolytica*, *C. norvegensis*, *C. inconspicua*, entre outras. (COLOMBO et al., 2013).

Estudo realizado por Guinea (2014), mostrou que apesar de *C. albicans* ser a principal causa de candidemia, diferenças consideráveis foram encontradas na proporção de casos causados por *C. glabrata* e *C. parapsilosis*. Esse fato tem importante impacto clínico, pois, essas espécies apresentam menor susceptibilidade aos azólicos e equinocandinas, respectivamente, sendo o início imediato da terapia antifúngica crucial para bom resultado, podendo o atraso na introdução de antifúngicos corretos ou conduta inadequada resultar no aumento da mortalidade ou choque séptico. O que é corroborado por Kullberget al. (2015) quando afirmam que a profilaxia antifúngica precoce apropriada e controle da fonte de infecção são os principais determinantes de sobrevivência.

Silva et al. (2012), ressaltam ainda que a cavidade orofaríngea pode ser a fonte primária de colonização traqueobrônquica por patógenos oportunistas, e o procedimento de intubação endotraqueal é responsável por carrear patógenos e facilitar a produção do biofilme, predispondo ao desenvolvimento da pneumonia nosocomial associada a ventilação mecânica. Por este motivo, os autores consideram de suma importância a adoção do Protocolo de Cuidados Oraís ao Paciente Crítico, incluindo a clorexidina na higiene oral como medida preventiva para o controle da pneumonia nosocomial associada a ventilação mecânica. O uso de técnica asséptica para intubação endotraqueal e aspiração do tubo endotraqueal também minimizam os riscos de contaminação; assim como antisepsia das mãos,

e a assistência odontológica ao paciente crítico, executada por profissional especializado, configurando estratégia de prevenção, proteção e promoção da saúde do paciente submetido a terapia de cuidados intensivos.

CÂNDIDÍASE ORAL E CANDIDEMIA

Sabe-se que a maioria das candidemias podem ser atribuídas a algumas espécies como *C. albicans* (mais frequente), *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. guilliermondii* e *C. lusitaniae* (DELALOYE E CALANDRA, 2014; EPELBAUM, 2017). Da mesma forma, Pires et al. (2011) comprovam que, as espécies mais encontradas na cavidade oral de pacientes graves de UTI causadoras de candidíase oral foram a *C. albicans*, *C. glabrata* e *C. tropicalis*, o que demonstram semelhanças entre as etiologias de ambas as doenças.

Além disso, Colombo e Guimarães em 2013, demonstram em seus estudos que o principal mecanismo de transmissão da candidemia é por via endógena, em que espécies de *Candida* que constituem a microbiota de vários sítios anatômicos, incluindo a cavidade oral, sob condições de debilidade do hospedeiro, comportam-se como patógenos oportunistas. Epelbaum et al. (2017) ratificam tal afirmação, visto que em seus estudos a maior prevalência dos casos de candidemia foram adquiridos devido à translocação do patógeno pelo trato gastrointestinal e Giolo e Sviszinski (2010) concordam com tais estudos, uma vez que reconhecem a cavidade oral como início e parte integrante do trato gastrointestinal, podendo esse patógeno atingir a orofaringe e causar uma infecção semi-invasiva, que ao complicar pode levar a sangramento, perfuração e estenose.

Segundo Akpan e Morgan (2002) a candidíase oral pode ainda disseminar para o trato gastrointestinal ou, se espalhar através da corrente sanguínea e levar ao óbito. Siqueira et al. (2014), corroboram na medida que afirmam que a candidíase oral em pacientes graves de UTI pode complicar e causar a disseminação da infecção e a candidemia, estando associada ao aumento no período de internação e elevadas taxas de morbimortalidade.

Logo, a presença do cirurgião-dentista qualificado em ambiente hospitalar torna-se fundamental para o reconhecimento dos fatores de risco, o diagnóstico

precoce e o pronto e adequado tratamento da candidíase oral, visando a prevenção da possível disseminação sistêmica.

CONCLUSÃO

Candidíase oral é uma infecção oportunista frequente em pacientes sistemicamente comprometidos hospitalizados, que possivelmente pode levar a disseminação da infecção e candidemia com aumento no tempo de hospitalização e morte. Entretanto, a literatura ainda não comprovou a ocorrência dessa relação. Mais estudos clínicos controlados longitudinais, baseados em evidências, são necessários para demonstrar se a candidíase oral pode evoluir ou colaborar para a instalação da candidemia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. DELALOYE, J.; CALANDRA, T. **Invasive Candidiasis as A Cause of Sepsis in The Critically Ill Patient.**: Virul., Swis.5,1, 161–169; January 1, 2014.
2. KARACAER, Z.; ONCUL, O. et al. **A Surveillance of Nosocomial *Candida* Infections: Epidemiology and Influences on Mortalty In Intensive Care Units. Turkey:** The Pan Afric. Med. Jour., v. 19, p. 1-9, dez. 2014.
3. EPELBAUM, O.; CHASAN, R. **Candidemia in the Intensive Care Unit.** Clin. in chest med.. New York Vol 38, 3, p 493-509, Sep 2017.
4. FORD, S. A.; FUNT, M. J. et al. **The Evolution of Drug Resistance in Clinical Isolates of *Candida Albicans*.** Switzerland: Elife, v. 4, p. 1-57, fev. 2015.
5. STRAMANDINOLI, R. T.; SOUZA, P. H. C. et al. **Prevalência De Candidose Bucal Em Pacientes Hospitalizados E Avaliação Dos Fatores De Risco.** Rev Sul-Bras Odontol, Curitiba, v. 7, n. 1, p. 66-72, mar. 2010.
6. LALLA, R. V.; LATORTUE, M.C. et al. **A systematic review of oral fungal infections in patients receiving cancer therapy. Supportive care in cancer,** USA v. 18, n. 8, p. 985-992, ago. 2010.
7. KIMURA, A. A. **Identificação Molecular De *Candida* Spp. Em Amostras De Pacientes Usuários De Próteses Dentárias Por Meio De Pcr-Multiplex .** 2011. 16 p. tcc (título de bacharela do curso de graduação em Biomedicina) - Centro Universitário de Maringá, Paraná, 2017.
8. PIRES, J. R.; MATARELI, S. et al. **Espécies De *Candida* E A Condição Bucal De Pacientes Internados Em Unidade De Terapia Intensiva.** S. P.: Rev. APCD v. 65, n.5, p. 332-337, jan. 2011.
9. WILLIAMS, D.; LEWIS, M. **Pathogenesis And Treatment Of Oral Candidosis.** J. of oral micr. , U K, v. 3, n. 1, p. 5771, dez. 2011.
10. MORAIS, T. M.; SILVA, A. **Fundamentos da Odontologia em Ambiente Hospitalar/UTI.** RJ: Elsevier Ed. Ltda., 2015. 874 p.
11. SIQUEIRA, J. S. S.; BATISTA, A. S. et al. **Candidíase Oral Em Pacientes Internados Em UTI.** Rev. bras. Odontol., R J, v. 71, n. 2, p. 176-179, jul. 2014.
12. COLOMBO, A. L; GUIMARAES, T. et al. **Brazilian Guidelines for The Management of Candidiasis - A Joint Meeting Report of Three Medical Societies: Sociedade Brasileira de Infectologia, Sociedade Paulista de**

- Infectologia and Sociedade Brasileira de Medicina Tropical:** SP: The Braz. J.ofInf. Dis., v. 17, n.3, p. 283-312, May. 2013.
13. AGUILAR, G.; DELGADO, C. et al.**Epidemiology of Invasive Candidiasis In a Surgical Intensive Care Unit: An Observational Study.** Bio Med Central Res. Notes, 8:491, setembro 2015.
 14. PEIXOTO, J.V.; ROCHA, M. G. et al.**Candidíase - Uma Revisão De Literatura - Candidiasis – A Literature Review.** Brazil: Braz. Jour. of Surg. and Clin. Res. V.8, n.2, pp.75-82 ,Set - Nov 2014.
 15. GUINEA, J. **Global Trends in The Distribution of *Candida* Species Causing Candidemia:** Clin. Micro. and Infec., Supl 6, v. 20, p 5 – 10, June 2014.
 16. KULLBERG, B. J.; ARENDRUP, M. C. **Invasive Candidiasis;** The New Engl. J. Med., England:8, 2015.
 17. SILVA, L.B.; NASCENTE, P.S; XAVIER, M.O. et al.***Candida* Spp Em Superfície De Equipamentos Hospitalares De Suporte Ventilatório Ao Paciente Crítico.** R G, Brasil: Vittal-Ver. De Ciência Da Saúde 24(1): 27-34, 2012.
 18. GIOLO, M. P.; SVIDZINSKI, T. I. **Fisiopatologia, Epidemiologia E Diagnóstico Laboratorial Da Candidemia.** J BrasPatolMedLab, Rio de Janeiro, v. 46, n. 3, p.
 19. AKPAN, A.; MORGAN, R. **Oral candidiasis.** Post. Med. J., UK, v.78, n. 922, p. 455-459, mar. 2002.