

Rosana van der Plas

Candidíase oral: Manifestações clínicas e Tratamento

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2016

Rosana van der Plas

Candidíase oral: Manifestações clínicas e Tratamento

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2016

Rosana van der Plas

Candidíase oral: Manifestações clínicas e Tratamento

Dissertação apresentada à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária.

(Rosana van der Plas)

Resumo

A candidíase oral é uma infecção fúngica comum, que é causada por um crescimento excessivo de espécies *Candida* spp., sendo a maior responsável a *C. albicans*. Embora a candidíase oral seja bem reconhecida, as suas manifestações clínicas são diversas e cabe aos médicos dentistas estarem cientes desse facto a fim de efetuarem um diagnóstico com precisão.

As apresentações clínicas da candidíase oral podem ser divididas em candidíase oral primária e secundária. Na candidíase oral primária temos três grandes variantes “major”, a candidíase pseudomembranosa, eritematosa e hiperplásica. Há também uma categoria denominada por “lesões associadas à *Candida* spp.” que apresenta vários subtipos, por último temos a cheilo-candidíase e a candidíase multifocal crónica. Na candidíase oral secundária as lesões estão localizadas nos tecidos orais e periorais, bem como em outras partes do corpo.

A candidíase oral tem uma ampla variedade de tratamentos que têm sido estudados até aos dias de hoje. Os tratamentos incluem uma higiene oral adequada, terapêutica tópica e sistémica, e a terapia fotodinâmica também poderá ser uma opção. Esta revisão da literatura incide sobre as diversas apresentações clínicas e opções de tratamento da candidíase oral.

Abstract

Oral candidiasis is a common fungal disease which is caused by excessive growth of *Candida* spp., *C. albicans* being the most common species affecting humans. Although oral candidiasis is well recognized, its clinical manifestations are diverse and it is up to the dentists to be aware of this in order to accurately diagnose.

The clinical presentations of oral candidiasis can be divided into primary and secondary oral candidiasis. In primary oral candidiasis we have three major variants, pseudomembranous candidiasis, erythematous candidiasis and hyperplastic candidiasis. There is also a category referred to as "lesions associated with *Candida* spp", which has several subtypes. Finally, we have the cheilo-candidiasis and chronic multifocal candidiasis. In secondary oral candidiasis the lesions are located in the oral and perioral tissues, as well as at other sites of the body.

A wide variety of treatments for oral candidiasis have been studied up to the present day. Treatments include proper oral hygiene, topical and systemic therapy and photodynamic therapy is also available. This review of the literature focuses on the various clinical presentations and treatment options for oral candidiasis.

Agradecimentos

Ao meu orientador, Professor Carlos Palmeira, pela dedicação e orientação científica.

Ao meu namorado, às minhas amigas e às minhas colegas pela ajuda e pelo carinho.

Por último, um especial agradecimento aos meus pais e irmã porque sem eles nada disto seria possível.

Índice

Índice de figuras.....	i
I. INTRODUÇÃO.....	1
II. DESENVOLVIMENTO.....	3
1. Materiais e métodos.....	3
2. Definição.....	4
3. Etiologia.....	5
4. Fatores predisponentes.....	7
5. Epidemiologia.....	9
6. Sintomas.....	10
7. Manifestações clínicas.....	11
7.1 Candidíase oral primária.....	11
7.1.1 Candidíase Pseudomenbranosa.....	11
7.1.2 Candidíase Eritematosa.....	12
7.1.3 Candidíase Hiperplásica.....	15
7.1.4 Lesões associadas à <i>Candida</i> spp.....	16
a) Estomatite protética.....	16
b) Queilite angular.....	18
c) Glossite rombóide mediana.....	19
d) Eritema gengival linear.....	19
7.1.5 Cheilo-candidíase.....	21
7.1.6 Candidíase multifocal.....	21
7.2 Candidíase oral secundária.....	22
7.2.1 Candidíase mucocutânea crónica	22

8.	Diagnóstico.....	25
9.	Prevenção.....	26
10.	Tratamento.....	28
10.1	Quimioterapia antifúngica.....	28
10.1.1	Antifúngicos poliénicos.....	28
	a) Nistatina.....	29
	b) Anfotericina B.....	30
10.1.2	Antifúngicos azóis.....	31
	a) Imidazóis.....	31
	i) Clotrimazol.....	32
	ii) Miconazol.....	32
	iii) Cetoconazol.....	33
	b) Triazóis.....	34
	i) Fluconazol.....	34
	ii) Itraconazol.....	36
	iii) Voriconazol.....	37
	iv) Posaconazol.....	38
	v) Isavuconazol	39
10.1.3	Equinocandinas.....	39
10.1.4	Flucitosina.....	40
10.1.5	Posologia quimioterapia antifúngica.....	40
	a) Dosagem adultos.....	40
	b) Dosagem pediátrica.....	42
10.2	Antifúngicos adjuvantes.....	42

10.3	Terapia fotodinâmica	44
11.	Prognóstico.....	46
III.	CONCLUSÃO.....	47
IV.	BIBLIOGRAFIA.....	49

Índice de figuras

Figura 1: Candidíase pseudomembranosa na mucosa bucal e gengival.....	12
Figura 2: Candidíase pseudomembranosa no dorso da língua.....	13
Figura 3: Candidíase eritematosa no palato duro.....	14
Figura 4: Candidíase eritematosa no dorso da língua.	15
Figura 5: Candidíase hiperplásica na mucosa bucal de um fumador severo.....	16
Figura 6: Candidíase hiperplásica envolvendo a comissura labial esquerda.....	17
Figura 7: Estomatite protética associada à <i>Candida</i> spp.....	18
Figura 8: Queilite angular. Fissuras eritematosas nas comissuras labiais.....	19
Figura 9: Estomatite protética associada à <i>Candida</i> spp.....	21
Figura 10: Eritema gengival linear.....	21
Figura 11: Cheilo-candidíase. Úlcera com bordos eritematosos na mucosa labial.....	23
Figura 12: Candidíase mucocutânea crónica no dorso da língua.....	23
Figura 13: Candidíase mucocutânea crónica envolvendo o dorso da língua e a mucosa labial e bucal.....	23
Figura 14: Onicomicose em paciente com candidíase mucocutânea crónica.	24

I. INTRODUÇÃO

A candidíase oral é uma infecção fúngica causada por espécies *Candida* spp., no entanto *Candida* spp. está presente na flora oral normal de indivíduos saudáveis. Uma variedade de fatores sistêmicos e locais pode causar um crescimento excessivo de espécies de *Candida* spp. na mucosa oral, originando a candidíase oral. Estes fatores irão ser abordados mais adiante no trabalho.

Nos seres humanos, a espécie mais comum de *Candida* spp. encontrada na mucosa oral saudável como também na candidíase oral é a *C. albicans*, devido às suas propriedades de aderência e maior nível de virulência. A *C. albicans* é um fungo dimórfico, que pode existir em forma de levedura ou com hifas fúngicas dependendo do ambiente. Contudo, outras espécies orais que têm sido implicadas na candidíase oral como a *C. dubliniensis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. kefyr*, *C. parapsilosis*, *C. stellatoidea* e *C. tropicalis* (Dabas, 2013).

A candidíase oral é uma infecção frequente, tendo uma elevada incidência principalmente em indivíduos imunocomprometidos, como por exemplo portadores de HIV (vírus da imunodeficiência humana) e pacientes de cancro sujeitos a radioterapia de cabeça e pescoço (Fu, Yan e Zhang, 2016).

A candidíase oral apresenta variadas manifestações clínicas, sendo dividida por primária e secundária. A candidíase oral primária é subdividida em três grandes variantes “major”: pseudomembranosa, eritematosa e hiperplásica. Em adição a estas variantes, há um grupo de doenças que são chamadas por “lesões associadas à *Candida* spp.”. A sua etiologia é multifatorial, com ou sem infecção por *Candida* spp. Estão incluídas a estomatite protética associada à *Candida* spp., queilite angular, glossite rombóide mediana e mais recentemente, o eritema gengival linear. Existem duas outras condicionantes de *Candida* spp. descritas na literatura que ainda estão a ser reconhecidas como entidades de doenças específicas. Estas são a cheilo-candidíase e a candidíase multifocal crónica, que não se enquadram em nenhuma das variantes descritas anteriormente (Jin, Leung e Samaranayake, 2009).

O diagnóstico de candidíase oral é essencialmente clínico e baseia-se no reconhecimento das lesões pelo profissional.

Para o tratamento da candidíase oral é essencial fazer um diagnóstico precoce e preciso da infecção, corrigir os fatores predisponentes ou doenças subjacentes, avaliar o tipo de *Candida* spp., bem como a relação eficácia-toxicidade em cada caso.

Este estudo fornece uma revisão da literatura sobre as manifestações clínicas e sobre o tratamento da candidíase oral, em que os objetivos são:

- Elucidar de forma geral o que é a candidíase oral, a sua etiologia, os seus fatores predisponentes e a sua epidemiologia;
- Dar a conhecer as diferentes variantes de candidíase oral;
- Reconhecer as manifestações clínicas de cada variante de candidíase oral, conduzindo a um diagnóstico clínico correto;
- Informar sobre os tratamentos possíveis e descrever as particularidades de cada fármaco antifúngico.
- Apresentar diretrizes gerais para a prevenção e tratamento de candidíase oral.

II. DESENVOLVIMENTO

1. Materiais e Métodos

Para a realização desta dissertação de revisão bibliográfica efetuou-se uma pesquisa no período de Março de 2016 até Julho de 2016, nas bases de dados *PubMed* e *SciELO*. Foram utilizadas palavras-chave em inglês, com os seguintes critérios de inclusão:

- Para a *PubMed*: últimos 10 anos, meta análise e revisão sistemática.
- Para a *SciELO*: últimos 10 anos e idioma inglês.

As palavras-chave foram: “*oral candidiasis*”, “*oral candidiasis*” AND “*candida albicans*”, “*oral candidiasis*” AND “*epidemiology*”, “*pseudomembranous candidiasis*”, “*erythematous candidiasis*”, “*hyperplastic candidiasis*” e “*oral candidiasis*” AND “*treatment*”.

Através da *PubMed* foram encontrados 162 artigos e através da *SciELO* 127 artigos, fazendo um total de 289 artigos. Foram selecionados 19 artigos para a realização deste trabalho, tendo sido descartados os restantes por motivos de repetição, título/abstract sem interesse para o trabalho, temas de candidíase sem serem no contexto oral, falta de acesso e artigos não disponibilizados gratuitamente.

2. Definição

Os fungos são organismos eucarióticos que podem apresentar uma forma arredondada, filamentosa, ou então, uma combinação de ambas as formas. Existem mais de 100.000 espécies de fungos, porém poucos são patogênicos em seres humanos. Alguns fungos fazem parte da flora comensal normal humana, eles obtêm benefícios sem causar prejuízos ao hospedeiro. Em humanos os fungos são tipicamente encontrados na mucosa oral, vaginal e gastrointestinal ou residentes na pele e no epitélio respiratório. Quando ocorrem alterações homeostáticas num indivíduo, alguns organismos comensais podem apresentar-se patogênicos (Huber e Terézhalmy, 2011).

A *Candida* spp. é um dos fungos patogênicos mais frequentes em seres humanos. Este fungo pode viver como um inofensivo comensal em muitas áreas diferentes do corpo e está presente pelo menos em metade da população humana (Farah, Kazoullis e Saunus, 2008).

A *Candida* spp. é um organismo comensal, fazendo parte da flora oral normal em cerca de 30 a 50% da população (Dabas, 2013).

Consoante a resposta a uma alteração ao ambiente, a *Candida* spp. pode passar de comensal benigno a causadora de doença. Há aproximadamente 150 espécies de *Candida* spp., embora apenas um número reduzido seja patogênico para os humanos. (Farah, Kazoullis e Saunus, 2008).

A candidíase oral é um problema de saúde significativo em termos de morbidade e esforço económico. As infeções são predominantemente causadas pelos comensais *C. albicans* (Farah, Kazoullis e Saunus, 2008).

A candidíase oral é uma micose mucocutânea presente na cavidade oral (Carlo *et al.*, 2015).

3. Etiologia

O principal agente fúngico patogénico nos seres humanos é a *Candida* spp., causando doenças que variam de infeções superficiais das mucosas a infeções sistémicas disseminadas, que muitas vezes são fatais. Uma característica da sua patogenicidade é a capacidade de crescer em formas de levedura, pseudohifas e hifas. A forma de hifas tem um papel importante como causador de doença por invadir as células epiteliais e causando danos nos tecidos (Dabas, 2013).

Segundo Coronado-Castellote e Jiménez-Soriano (2013), a candidíase oral é originada pelo fungo do género *Candida* spp.

O mais importante microrganismo na patogénese da candidíase é a *C. Albicans*, e está presente na flora normal da cavidade oral. Uma situação de parasitismo, ocorre quando existe um desequilíbrio entre o hospedeiro e o fungo, originando assim a candidíase oral (Carlo *et al.*, 2015).

Historicamente, a *C. albicans* foi responsável por 70 a 90% dos isolados obtidos a partir de pacientes infetados, enquanto as outras espécies de *Candida* spp. raramente eram isoladas a partir de amostras clínicas (Dabas 2013).

A espécie *C. Albicans* é etiologicamente o agente mais comum associado a infeções fúngicas orais e corresponde aproximadamente a 80% de todos os microrganismos isolados das lesões orais (Javed, Romanos e Samaranayake, 2014).

De acordo com Singh *et al.* (2014) a candidíase oral é causada maioritariamente pela a *C. Albicans*. Embora sejam encontradas outras espécies como a *C. glabrata* e *C. tropicalis* (Fu, Yan e Zhang, 2016).

Segundo Jin, Keung e Samaranayake (2009), as espécies como a *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. guilliermondii* e *C. krusei* também são patogénicas para os humanos e de acordo com Dabas (2013), as espécies de *Candida* spp. implicadas em infeções

humanas são: *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. guilliermondii*, *C. lusitaniae* e *C. kefyr*.

A virulência da *Candida* spp. é previsível consoante o nível de adesão às células epiteliais e endoteliais, a aptidão de mudar de fenótipo (transformação de levedura em filamentosa), e a capacidade de secretar proteases para facilitar a penetração celular (Huber e Terézhalmy, 2011).

De acordo com os autores Jin, Keung e Samaranayake (2009) e Huber e Terézhalmy (2011), a *C. Albicans* é a espécie principal associada às micoses orais em humanos e de todas as *Candida* spp. é a mais virulenta.

Esta virulência é atribuída à sua capacidade de expressar estruturas que mediam a adesão epitelial, proporcionando uma proteção contra a ação do fluxo salivar. As hifas de *C. Albicans* são importantes não só na penetração dos tecidos epiteliais, como também, no escape de células fagocitárias. (Huber e Terézhalmy, 2011).

Embora estudos clínicos demonstraram que a *C. albicans* e a *C. glabrata* são isolados comuns de infecções orais, a *C. glabrata* por si só raramente causa infecção oral. A *C. glabrata* adere às hifas da *C. albicans*, sendo esta a base para uma parceria. Esta adesão é mediada por adesinas específicas de ambas as espécies. Estudos *in vitro* demonstraram que a *C. glabrata* sozinha é incapaz de colonizar ou invadir epitélio oral contínuo humano (Cormack *et al.* 2016).

4. Fatores predisponentes

A *Candida* spp. é raramente capaz de provocar infecções graves em indivíduos imunocompetentes. A patogênese de infecções fúngicas é baseada na interação entre o mecanismo homeostático do hospedeiro e a patogenicidade da *Candida* spp. O risco de infecção está aumentado nos pacientes imunocomprometidos ou sujeitos a imunossupressão adquirida ou terapêutica (infecção por HIV, fármacos citotóxicos, corticosteróides), endocrinopatias (diabetes mellitus, timoma, síndrome poliglandular autoimune tipo 1, hipoparatiroidismo, insuficiência adrenal), deficiências nutricionais, dieta com alto consumo de hidratos de carbono, uso prolongado de agentes antibacterianos de amplo espectro, alterações quantitativas e qualitativas do fluxo salivar (induzido por fármacos, radioterapia, síndrome de Sjögren), higiene oral deficiente, uso de prótese dentárias, idade avançada e fumadores (Huber e Terézhalmy, 2011).

Os fatores predisponentes para a candidíase oral são, então, as doenças sistêmicas, a deficiência imunitária, a redução do fluxo salivar, a utilização de antibióticos de largo espectro, o uso de próteses dentárias durante a noite de forma continuada, o fumar e a má higiene oral e das próteses dentárias (Carlo *et al.* 2015).

Os indivíduos que possuem uma higiene oral deficiente, com xerostomia, infetados pelo HIV e sujeitos a radioterapia de cabeça e pescoço são mais suscetíveis de desenvolver candidíase oral (Fu, Yan e Zhang, 2016).

Os indivíduos de risco são os infetados pelo HIV, os com cancro, pacientes de cuidados intensivos e os que foram sujeitos a transplante de órgãos (Dabas, 2013).

Segundo, Jin, Keung e Samaranayake (2009) os fatores que predispõem o hospedeiro à candidíase oral são:

- Fisiológicos, como a idade avançada, infância e gravidez;
- Uso de antibióticos de largo espectro;
- Uso de corticosteróides inalatórios ou sistêmicos;

Candidíase oral: Manifestações clínicas e tratamento

- Má nutrição, nomeadamente uma dieta de consumo exagerado de hidratos de carbono e deficiente em ferro, ácido fólico e vitamina B12;
- Malignidades, incluindo desordens hematológicas, como por exemplo, leucemia aguda e agranulocitose;
- Defeitos imunológicos, como a infeção por HIV, síndrome a imunodeficiência adquirida e aplasia do timo;
- Xerostomia causada por irritação, fármacos, síndrome de Sjögren e terapia citotóxica.

Recentemente, a psoríase foi descrita como um fator de predisposição para candidíase oral. (Fazel e Millsop, 2016).

5. Epidemiologia

Conforme citado em Fu, Yan e Zhang (2016), mais de 80% dos indivíduos com HIV, mais de 71% dos idosos utilizadores de próteses dentárias e 37,4% de pacientes com cancro que são sujeitos a radioterapia de cabeça e pescoço sofrem de candidíase oral.

De acordo com, Huber e Terézhalmy (2011), 81,1% de 122 pacientes com HIV que fazem terapia antirretroviral estavam colonizados por *Candida* spp. e 33,3% tiveram infecção. Relatam também, que cerca de 210 dos pacientes HIV- positivos no momento de diagnóstico 62% tinham candidíase orofaríngea.

Tem sido reportado que 84 a 100% dos indivíduos infetados pelo HIV desenvolvem pelo menos um episódio de colonização por *Candida* spp. e mais de 90% desenvolvem candidíase pseudomembranosa (Jin, Keung e Samaranayake, 2009).

A candidíase oral representa um problema para as crianças com cancro. De uma amostra estudada, 69,35% dos pacientes tinha candidíase oral. A maior incidência foi observada em crianças com idades entre 7 e 12 anos de idade (Chourio *et al.*, 2007).

A candidíase pseudomembranosa afeta aproximadamente 5% dos recém-nascidos e 10% de idosos debilitados, especialmente os que têm doenças terminais e doenças graves, como leucemias e outras malignidades (Jin, Leung e Samaranayake, 2009).

6. Sintomas

A candidíase orofaríngea pode-se apresentar em várias formas clínicas. Normalmente é assintomática, porém os pacientes relatam sensação de ardência e alterações de paladar, dor, disgeusia e aversão à comida (Jin, Keung e Samaranayake, 2009).

Os autores Carlo *et al.* (2015) relatam que apesar da candidíase oral ser assintomática, alguns pacientes podem experienciar um certo desconforto como tumefação, dor, sensação de ardência na boca, dificuldade na ingestão de líquidos e comida, e consequentemente uma diminuição da qualidade de vida.

7. Manifestações clínicas

As infecções orais por *Candida* spp. manifestam-se de várias formas. Por isso, a classificação de infecções orais por *Candida* spp. apresenta algumas dificuldades. Em geral, a candidíase oral pode ser dividida em duas grandes categorias, nomeadamente, em candidíase oral primária e candidíase oral secundária. As infecções por *Candida* spp. confinadas aos tecidos orais e periorais são considerados como candidíase oral primária, quando a candidíase oral é manifestada de forma generalizada é categorizada como candidíase oral secundária (Jin, Leung e Samaranayake, 2009).

De acordo com Jin, Leung e Samaranayake (2009), a candidíase oral primária é subdividida em três grandes variantes “major”: pseudomembranosa, eritematosa e hiperplásica. O último normalmente manifesta-se como uma lesão crónica, enquanto que os outros, de uma forma geral como lesões agudas. Em adição a estas variantes, há um grupo de doenças que são chamadas por “lesões associadas à *Candida* spp.”. A sua etiologia é multifatorial, com ou sem infeção por *Candida* spp. Estão incluídas a estomatite protética associada à *Candida* spp., queilite angular, glossite rombóide mediana e mais recentemente, o eritema gengival linear. Existem duas outras condicionantes de *Candida* spp. descritas na literatura que ainda estão a ser reconhecidas como entidades de doenças específicas. Estas são a cheilo-candidíase e a candidíase multifocal crónica, que não enquadram em nenhuma das variantes descritas anteriormente. A cheilo-candidíase apresenta-se com uma lesão ulcerativa granulosa crónica no vermelhão do lábio inferior. A candidíase multifocal crónica causa lesões com placas eritematosas crónicas em dois ou mais locais na boca, palato, ou dorso da língua.

7.1. Candidíase oral primária

7.1.1. Candidíase Pseudomembranosa

A candidíase pseudomembranosa ou “thrush” é normalmente aguda, porém pode persistir durante meses ou mesmo anos em pacientes que usam corticosteróides tópicos ou via aerossol, em indivíduos infetados pelo HIV e em pacientes com outro tipo de

imunossupressão. A candidíase pseudomembranosa é caracterizada por manchas brancas na superfície da mucosa labial e bucal, língua e palato mole. As lesões desenvolvem e formam placas confluentes que se assemelham a coalhada de leite que podem ser facilmente removidas com uma espátula ou uma gaze revelando uma base eritematosa por baixo. As placas brancas são constituídas por uma massa emaranhada de hifas de fungos, blastóporos, bactérias, células inflamatórias, fibrina e células epiteliais descamadas (Jin, Leung e Samaranayake, 2009).

É caracterizada pela presença de uma pseudomembrana espessa e aveludada de cor branca/amarelada ou por placas individuais nos tecidos orofaríngeos. Estas pseudomembranas ou placas podem ser removidas à raspagem, deixando uma base eritematosa e dolorosa que prontamente sangra. O local mais frequente é a mucosa oral, mas todo o tecido orofaríngeo pode ser afetado. A candidíase pseudomembranosa é frequentemente observada em recém-nascidos, em pacientes imunocomprometidos (infecção pelo HIV), ou que tomam fármacos imunossupressores (citotóxicos, corticosteróides) (Huber e Terézhalmy, 2011).

Segundo Jin, Leung e Samaranayake (2009), os pacientes especialmente os diabéticos, com áreas erosivas extensas, podem apresentar queixas de ardência, sensibilidade ou disfagia. Descrições prévias de uma mucosa “crua” e sangrante após a remoção das placas são um pouco equivocadas, pois as hifas *Candida* spp. quase nunca penetram além da camada de queratina mais externa. Se houver sangramento da superfície, o paciente provavelmente tem um problema superveniente, como líquen plano ou pênfigo.



Figura 1: Candidíase pseudomembranosa na mucosa bucal e gengival (Adaptado de Jin, Leung e Samaranayake, 2009).

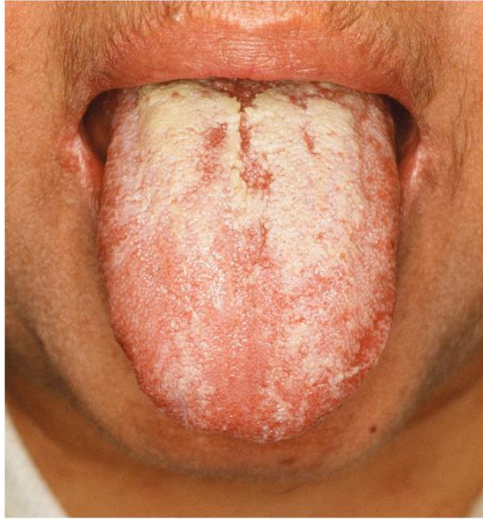


Figura 2: Candidíase pseudomembranosa no dorso da língua. (Adaptado de Fazel e Millsop, 2016).

7.1.2. Candidíase Eritematosa

A candidíase eritematosa era anteriormente conhecida como “boca ferida por antibióticos” está associada com o uso de corticosteroides, antibióticos de largo espectro e com a infecção pelo HIV. A candidíase eritematosa pode surgir como consequência da candidíase pseudomembranosa aguda persistente. Clinicamente a candidíase eritematosa aparece como uma mancha vermelha, normalmente na zona posterior-média do dorso da língua, palato ou na mucosa bucal. As lesões no dorso da língua apresentam áreas despapiladas. Lesões eritematosas no palato são especialmente comuns em indivíduos infectados pelo HIV. A candidíase eritematosa é normalmente assintomática e permanece despercebida se o clínico não estiver alerta durante a inspeção da mucosa oral. Uma variante eritematosa que se apresenta mais difusa pode ser observada em indivíduos que tomam antibióticos de largo-espectro, especialmente tetraciclínas. Neste caso, os pacientes queixam-se de sensação de escaldado ou de ardência da boca e a superfície

dorsal da língua apresenta uma dramática aparência devido à perda das papilas filiformes (Jin, Leung e Samaranayake, 2009).

A candidíase eritematosa, tanto aguda como crônica, aparece na forma de uma ou mais manchas, de coloração vermelha. Normalmente, estas manchas situam-se no palato ou no dorso da língua e apresentam-se despapiladas. A candidíase eritematosa pode afetar outros locais, como a mucosa oral e normalmente é assintomática. É frequentemente observada em indivíduos imunocomprometidos (infecção pelo HIV), ou que tomam fármacos imunossupressores (Huber e Terézhalmy, 2011).



Figura 3: Candidíase eritematosa no palato duro. (Adaptado Jin, Leung e Samaranayake, 2009).



Figura 4: Candidíase eritematosa no dorso da língua. (Adaptado de Huber e Terézhalmy, 2011).

7.1.3. Candidíase Hiperplásica

A candidíase hiperplásica, ou leucoplasia por *Candida* spp. é a menos comum da tríade das variantes clínicas major de candidíase oral. Apresenta lesões discretas crônicas que variam de pequenas, palpáveis e translúcidas a grandes placas densas e opacas, com áreas duras e ásperas à palpação. As lesões também se podem apresentar como lesões homogêneas ou salpicadas (lesões nodulares). Em contraste com a candidíase pseudomembranosa, as lesões de candidíase hiperplásica não são removidas na raspagem (Jin, Keung e Samaranayake, 2009).

É uma infecção invulgar, caracterizada por placas ou pápulas brancas persistentes, que habitualmente afeta a área comissural de um fumador e por vezes a língua. A candidíase hiperplásica infiltra o epitélio, porém quando excisada não causa dor severa ou sangramento. Está associada a uma taxa de transformação maligna até 15% (Huber e Terézhalmy, 2011).

Segundo Jin, Leung e Samaranayake (2009), histologicamente a candidíase hiperplásica é caracterizada por hifas de *Candida* spp. dentro de um epitélio hiperplásico acompanhada por um infiltrado inflamatório. Idealmente, a biópsia deve ser realizada quando as lesões não respondem à medicação antifúngica.

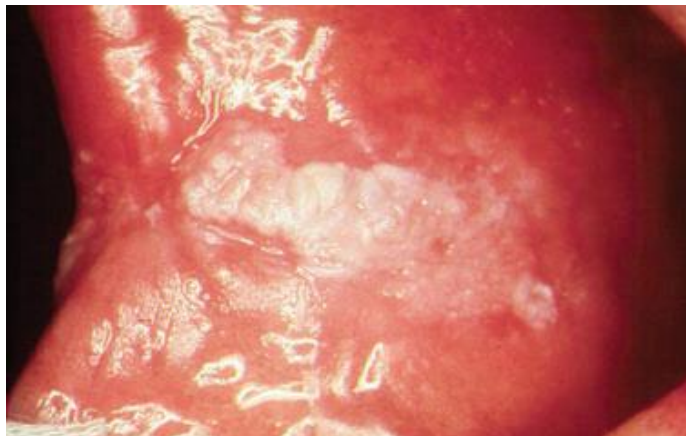


Figura 5: Candidíase hiperplásica na mucosa bucal de um fumador severo. (Adaptado Jin, Leung e Samaranayake, 2009).



Figura 6: Candidíase hiperplásica. Placas brancas e fissura envolvendo a comissura labial esquerda. (Adaptado de Fazel e Millsop, 2016).

7.1.4. Lesões associadas à *Candida* spp.

a) Estomatite protética

Existe uma grande evidência que indica que a *Candida* spp. é capaz de aderir à prótese dentária de resina acrílica. Este é o primeiro passo que pode levar ao desenvolvimento de um processo infeccioso e que podem resultar em diferentes graus de estomatite protética na mucosa adjacente. A *Candida* spp. adere diretamente ou através de uma camada de placa bacteriana presentes na prótese dentária. Sem esta aderência, os microrganismos seriam removidos da cavidade bucal quando saliva ou alimentos estivessem a ser ingeridos (Crielaard *et al.*, 2008).

Segundo Jin, Leung e Samaranayake (2009), na estomatite protética a característica clínica é eritema e edema crônico da mucosa em contato com a superfície da prótese dentária. A etiologia principal é um crescimento excessivo da *Candida* spp. comensal entre a superfície da prótese dentária e o palato onde o fluxo salivar natural é restrito. A mucosa debaixo das próteses dentárias mandibulares raramente está envolvida. Além da

Candida spp., os cofatores para a estomatite protética são: infecção bacteriana, irritação mecânica e reação alérgica ao material de base da prótese dentária.

A apresentação clínica pode variar desde áreas focais com eritema a eritema generalizado. Pode também apresentar-se sob a forma de eritema granular ou papilar. É comum observar-se queilite angular em indivíduos com estomatite protética. A estomatite protética apresenta-se como uma área eritematosa por baixo da prótese dentária. Estas lesões são assintomáticas e são frequentemente associadas a uma higiene oral deficiente. (Huber e Terézhalmy, 2011).

A estomatite protética tem sido classificada em três subtipos dependendo da severidade da lesão:

Tipo I: Inflamação simples localizada ou hiperemia.

Tipo II: Eritema mais difuso envolvendo parte ou de toda a mucosa que é coberta pela prótese dentária.

Tipo III: Hiperplasia papilar normalmente na área central do palato duro e no rebordo alveolar (Jin, Leung e Samaranayake, 2009).

Jin, Leung e Samaranayake (2009) relatam que à parte de uma dor ocasional, esta condição é normalmente assintomática. Contudo, pacientes podem apresentar queilite angular, bem como uma sensação de ardência por baixo da prótese dentária.



Figura 7: Estomatite protética associada à *Candida* spp. (Adaptado de Huber e Terézhalmy, 2011).

b) Queilite angular

A queilite angular é caracterizada por dor, eritema e fissuras nas comissuras labiais e é comumente associada a estomatite protética. Os fungos e as bactérias (especialmente *Staphylococcus aureus*) estão envolvidos como fatores predisponentes. A lesão é um resultado de maceração causada por profundas dobras oclusivas da pele nas comissuras labiais em indivíduos com reduzida altura facial causada pela idade avançada ou por próteses dentárias mal ajustadas. No entanto, a queilite angular pode ser observada em indivíduos jovens com infecção pelo HIV, provavelmente devido à sua imunidade comprometida (Jin, Leung e Samaranayake, 2009).

Aparece sob forma de fissuras eritematosas nas comissuras labiais. Representa um misto de infecção por *C. Albicans* e *Staphylococcus aureus*. Os fatores predisponentes são imunossupressão, higiene oral deficiente, diminuição de dimensão vertical de oclusão e deficiências nutricionais (Huber e Terézhalmy, 2011).

Pode apresentar-se como condição inicial de anemia ou deficiência de vitaminas (por exemplo vitamina B12). Neste caso, tratar a doença subjacente poderá ser suficiente para resolver a queilite angular (Jin, Leung e Samaranayake, 2009).

A queilite esfoliativa, predominantemente do lábio inferior, pode também ser associado à *Candida* spp., especialmente em pacientes infetados pelo HIV e pode ser considerada uma outra variante de candidíase em pacientes com SIDA (Síndrome de Imunodeficiência Adquirida) (Jin, Leung e Samaranayake, 2009).



Figura 8: Queilite angular. Fissuras eritematosas nas comissuras labiais. (Adaptado de Fazel e Millsop, 2016).

c) Glossite rombóide mediana

A glossite rombóide mediana apresenta-se como uma área eritematosa e despilada de forma elíptica ou romboide localizada no dorso da língua (Huber e Terézhalmy, 2011).

É caracterizada por uma área de papilas atrofiadas de uma forma rombóide ou elíptica, centrada simetricamente na linha média da língua, anteriormente às papilas circunvaladas. Ocasionalmente, possui uma aparência hiperplásica, exofítica ou mesmo lobulada. A relevância da *Candida* spp. na etiologia de glossite rombóide mediana tem sido controversa, devida à flora variada de bactérias e/ou fungos associada a esta condição. Há imensos relatos de resolução da lesão após terapia antifúngica tópica, implicando assim, pelo menos em alguns casos, que a *Candida* spp. como único agente etiológico (Jin, Leung e Samaranayake, 2009).



Figura 9: Estomatite protética associada à *Candida* spp. (Adaptado de Huber e Terézhalmy, 2011).

d) Eritema gengival linear

O Eritema gengival linear é a mais recente condição adicionada na categoria das lesões associadas à *Candida* spp., foi primariamente descrito em indivíduos infetados pelo HIV. A lesão é definida como uma gengivite não induzida por placa, que apresenta uma distinta banda eritematosa de pelo menos 2 mm de altura ao longo da margem gengival, com um eritema difuso ou pontuado da gengiva aderida. A quantidade de eritema é desproporcional à quantidade de placa bacteriana e normalmente não há ulcerações nem bolsas periodontais. A lesão pode estar localizada na margem gengival de um ou dois dentes, ou pode estar generalizada. A eritema gengival linear pode ou não ser acompanhado hemorragias ou desconforto. Alguns investigadores consideram ser uma ser uma doença progressiva nos indivíduos infetados pelo HIV e um precursor para uma periodontite necrosante severa normalmente em contagens muito baixas de CD4 (Grupamento de Diferenciação 4). Em três crianças com SIDA as lesões de eritema gengival linear foram resolvidas com medicação antifúngica. A *Candida* spp., como a *C. dubliniensis*, tem sido implicada no eritema gengival linear nos pacientes com SIDA. Embora não haja informação microbiológica e patológica detalhada, é provável que o eritema gengival linear seja causado por um “mix” de bactérias e fungos oportunistas em indivíduos com uma deficiência imunológica generalizada. O eritema gengival linear é uma das manifestações orais em infeções pelo HIV e é considerado um tipo de lesão periodontal associado ao HIV, juntamente com a periodontite necrosante (incluindo a gengivite ulcerativa necrosante, a periodontite ulcerativa necrosante e a estomatite necrosante). Tem sido relatado que a prevalência de eritema gengival linear varia de 2 a 38% em indivíduos com infeção por HIV. Considerando a grande variação nos dados de prevalência, existe um debate se o eritema gengival linear é específico para a infeção pelo HIV e que sobre quais serão as orientações de diagnóstico adequadas. Por exemplo, o eritema gengival linear poderá ser mal diagnosticado como uma gengivite convencional ou vice-versa. No entanto, o eritema gengival linear pode manifestar-se em indivíduos livres de HIV, embora a sua prevalência é marcadamente maior em indivíduos infetados pelo HIV. Foi recentemente enfatizado que um

diagnóstico de eritema gengival linear deve ser atribuído somente a lesões que permanecem resistentes à remoção da placa ao longo de várias visitas. Clinicamente, o tratamento de eritema gengival linear consiste de raspagem e desbridamento periodontal, num controlo de placa eficaz em casa e bochechar a boca duas vezes por dia lavagem com clorhexidina gluconato 0,12%, durante 2 semanas. Os antifúngicos geralmente não são necessários (Jin, Leung, e Samaranayake, 2009).



Figura 10: Eritema gengival linear. (Adaptado Jin, Leung e Samaranayake, 2009).

7.1.5. Cheilo-candidíase

A cheilo-candidíase apresenta-se como uma lesão ulcerativa localizado no lábio, tipicamente na fronteira do vermelhão do lábio inferior (Fazel e Millsop, 2016).



Figura 11: Cheilo-candidíase. Úlcera com bordos eritematosos na mucosa labial. (Adaptado de Fazel e Millsop, 2016).

7.1.6. Candidíase multifocal crónica

A candidíase multifocal crónica apresenta-se como placas eritematosas em dois ou mais sítios da boca. Normalmente, o paciente é do sexo masculino, fumador e de idade mais avançada. Os critérios para esta condição incluem, lesões que estão presentes em mais do que 4 semanas e na ausência de fatores de risco identificáveis (Fazel e Millsop, 2016).

7.2. Candidíase oral secundária

De acordo com Jin, Leung e Samaranayake (2009), alguns pacientes experimentam candidíase crónica numa idade precoce. As infeções por *Candida* spp. nestes pacientes ocorrem na mucosa oral, língua, pele e outras partes do corpo. Estas infeções orais por *Candida* spp. secundárias têm recentemente aumentado, por causa da alta prevalência de uma resposta imune atenuada, subsequentemente a doenças tais como, infeção pelo HIV, doenças hematológicas malignas e tratamentos agressivo com agentes citotóxicos.

7.2.1. Candidíase mucocutânea crónica

A candidíase mucocutânea crónica pertence a um grupo de doenças raras persistentes pois responde insuficientemente ao tratamento antifúngico tópico. Quanto mais severa a candidíase, maior a probabilidade de que pacientes com candidíase mucocutânea crónica apresentem defeitos imunológicos, especialmente em imunidade mediada por células. Alguns estudos sugerem um defeito na produção de citocinas (interleucina-2 e gama-interferão) em resposta à *Candida* spp. e antígenos bacterianos específicos, com os níveis séricos reduzidos de IgG2 e IgG4 como uma causa principal da infeção (sobrecarga antigénica) (Jin, Leung e Samaranayake, 2009).

Segundo Jin, Leung e Samaranayake (2009), as lesões orais nestes pacientes são persistentes e não respondem aos antifúngicos tópicos rotineiros, mas podem responder aos fármacos do grupo dos azóis que são administrados sistemicamente. No entanto, devido à subjacente deficiência imunológica, as recaídas estão na origem da cessação da medicação antifúngico.



Figura 12: Candidíase mucocutânea crónica no dorso da língua. (Adaptado Jin, Leung e Samaranayake, 2009).



Figura 13: Candidíase mucocutânea crónica envolvendo o dorso da língua e a mucosa labial e bucal. (Adaptado de Fazel e Millsop, 2016).



Figura 14: Onicomicose em paciente com candidíase mucocutânea crônica. (Adaptado de Huber e Terézhalmy, 2011).

8. Diagnóstico

Segundo Jin, Keung e Samaranayake (2009), a maioria dos casos o diagnóstico da candidíase orofaríngea é baseado em sinais e sintomas clínicos.

Quando o exame clínico é incerto ou o paciente não responde a terapia antifúngica, podem ser feitos exames complementares de diagnóstico, como a citologia exfoliativa, a biópsia, a cultura microbiológica e testes de suscetibilidade. A confirmação do exame clínico pode ser obtida por citologia exfoliativa. A área suspeita é raspada com um instrumento estéril ou um raspador de língua, e o material colhido é aplicado numa lâmina de vidro. A aplicação de umas gotas de hidróxido de potássio a 10% na colheita citológica permite a observação imediata no microscópio. A biópsia é raramente indicada, mas pode revelar penetração do tecido epitelial. Se o tratamento de terapia antifúngica baseada no exame clínico não resultar, com a cultura e teste de suscetibilidade poderá obter-se o diagnóstico conclusivo e identificar a presença de organismos resistentes (Huber e Terézhalmy, 2011).

Um diagnóstico de candidíase oral normalmente é feito com a história médica completa e o exame físico. A confirmação do diagnóstico pode ser feita pela obtenção de um esfregaço, uma amostra de saliva ou de uma cultura usando agar sabouraud dextrose, ou então executando uma biópsia oral (Fazel e Millsop, 2016).

9. Prevenção

Um aspecto importante na prevenção é a eliminação ou o tratamento de todas as causas subjacentes ou os fatores de risco identificáveis (Fazel e Millsop, 2016).

O tratamento médico adequado dos fatores predisponentes sistêmicos, bem como medidas locais, tais como a higiene oral meticulosa, a gestão da xerostomia, e a manutenção da prótese dentária podem prevenir ou minimizar a incidência de candidíase orofaríngea clínica. Estas medidas devem incluir a escovagem adequada de todos os tecidos orais e de próteses dentárias. Também é importante a remoção todas as superfícies irregulares existentes nas próteses dentárias para permitir a circulação normal nos tecidos de suporte, assim com a sua avaliação periódica para uma adaptação dos tecidos orais adequado (Huber e Terézhalmy, 2011).

Em pacientes com candidíase oral associada com próteses dentárias, a higiene da prótese deve ser avaliada e reforçada. As próteses dentárias devem ser removidas à noite, e embebidas durante 30 minutos, de preferência diariamente, mas pelo menos duas vezes por semana, em vinagre branco, solução de hipoclorito a 0,1%, ou gluconato de clorhexidina (2% de suspensão). As próteses dentárias devem então ser lavadas fora da boca bem como, deixá-las secar ao ar (Fazel e Millsop, 2016).

A literatura sugere que o uso de hipoclorito de sódio ajuda a desinfetar reembasadores e condicionadores de tecidos. A incorporação de nistatina condicionadores de tecidos também é capaz de prevenir e tratar a candidíase oral. Contudo, como a maioria dos estudos foram efetuados *in vitro*, são necessários ensaios clínicos randomizados para a conclusão destas questões (Boscato *et al.*, 2013).

Segundo Helen *et al.* (2010), no caso de pacientes com cancro é normal, haver consequências que advêm do tratamento de quimioterapia e radioterapia, uma dessas consequências é a candidíase oral. Para prevenir esta situação é imprescindível que estes pacientes tenham uma boa manutenção da higiene oral e efetuam profilaxia oral ou tópica.

A candidíase oral representa um problema para as crianças com cancro, devido à possibilidade de uma infecção sistémica que pode ser fatal para o paciente. Tem sido relatado que a utilização de terapia preventiva, antes do estabelecimento da quimioterapia, pode diminuir a incidência de candidíase oral (Chourio *et al*, 2007).

A candidíase oral, como referido no capítulo da epidemiologia, é comum e é consecutivo em doentes infetados pelo HIV. Para esses doentes, Holmes, Pienaar e Young (2010) mencionam que a prevenção bem-sucedida é definida como a prevenção de uma recaída durante a receção de profilaxia. Consequentemente, o fluconazol foi comparado com placebo em cinco estudos e em todos os casos, a prevenção de episódios clínicos de candidíase oral foi favorecida pelo fluconazol. A clorhexidina foi comparada com solução salina normal em um único estudo com nenhuma diferença significativa entre ambos na prevenção da candidíase oral.

Para os pacientes com xerostomia, a estimulação da saliva pode ser induzida pela sucção de cubos de gelo, através de pastilhas sem açúcar e pelo aumento de consumo de água (Fazel e Millsop, 2016).

A higiene oral meticulosa também deve ser praticada diariamente. Em geral, os pacientes são aconselhados a escovar os dentes e a língua duas vezes por dia, usar fio dental pelo menos diariamente, e submeter-se a uma rotina limpezas dentárias semestrais em consultório (Fazel e Millsop, 2016).

10. Tratamento

10.1. Quimioterapia antifúngica

Há uma semelhança filogenética entre as células fúngicas e as células humanas, ambas são eucarióticas e têm semelhantes metabolismos de produção de energia, de síntese de proteínas e de divisão celular. Conseqüentemente, somente um número reduzido de alvos de agentes antifúngicos foram identificados. Um desses alvos é o ergosterol, um componente estrutural e funcional essencial da membrana plasmática das células fúngicas. Este esterol, o ergosterol, é diferente do esterol que predomina nas membranas celulares dos mamíferos, o colesterol. Outro alvo da terapia antifúngica é a parede celular. A parede celular contém proteínas estruturais, como o glucano, inexistente nas células dos mamíferos. A adesão fúngica também é um alvo da terapia antifúngica. A adesão é mediada pela ligação de adesinas fúngicas aos recetores da célula hospedeira. Após uma adesão, os patogênicos têm capacidade de invadir a superfície colonizada e de proliferar para tecidos mais profundos, havendo deste modo, um potencial alcance à circulação sanguínea. Componentes que antagonizam interações de adesão entre células fúngicas e células dos mamíferos estão atualmente em investigação. Atualmente, a terapia para a candidíase orofaríngea baseia-se em fármacos como os azóis, que inibem a síntese de ergosterol, fármacos como os poliênicos, que se ligam ao ergosterol provocando distúrbios estruturais e funcionais da membrana plasmática, e fármacos como as equinocandinas, que inibem a síntese de β (1,3)-D-glucano, um componente essencial da parede celular (Huber e Terézhalmy, 2011).

10.1.1. Antifúngicos poliênicos

Os dois poliênicos, a nistatina e a anfotericina B são frequentemente utilizados no tratamento da candidíase oral. Embora a resistência a estes antifúngicos seja rara, há uma resistência significativa da *C. albicans* que tem sido relatada em pacientes com cancro e neutropenia prolongada (Jin, Leung e Samaranayake, 2009).

a) Nistatina

A nistatina é um antifúngico poliénico que se liga ao ergosterol da membrana plasmática do fungo e aumenta a permeabilidade da membrana através da criação de poros, promovendo o vazamento de componentes celulares essenciais conduzindo à morte celular. Para reduzir o risco de recidiva, o tratamento deve ser continuado pelo menos durante 48 horas após o desaparecimento de todos os sinais e sintomas associados à infecção. A suspensão oral também pode ser usada para manter as próteses dentárias quando elas são removidas da cavidade oral (Huber e Terézhalmy, 2011).

Segundo Huber e Terézhalmy (2011), os efeitos adversos comuns incluem a mucosite e síndrome Stevens-Johnson. Efeitos adversos severos com a nistatina em suspensão oral são raros pois a sua formulação não é absorvida sistemicamente.

A nistatina é provavelmente o agente mais popular no tratamento de infecções fúngicas superficiais causada por *C. albicans*. A sua atividade é tanto fungicida como fungistática, dependendo da concentração administrada. A nistatina não é absorvida quando é administrada oralmente e é demasiado tóxica para uso parental, ao contrário da anfotericina B, que é largamente utilizada sistemicamente no tratamento de variadas infecções fúngicas. A nistatina está disponível em sob forma de cremes, comprimidos, pastilhas, géis, suspensões, bochechos. As pomadas contêm perfumes e outros agentes não sendo adequado para o uso intraoral, mas tem sido usado no tratamento da queilite angular. A nistatina em comprimidos e em pastilhas são frequentemente usados no tratamento candidíase oral. A nistatina em suspensão pode ser usada em crianças pequenas ou em pacientes em que há um fraco grau de cumprimento, embora a sua acelerada depuração resulta rapidamente em concentração subterapêuticas. Os bochechos orais de nistatina são relativamente ineficazes devido ao curto tempo de contacto com a mucosa oral. As pastilhas de nistatina podem ser sugadas lentamente e, portanto, têm uma maior duração de ação. As formulações adocicadas das pastilhas resultam em melhor cumprimento pelo doente e devida à sua retenção prolongada, as pastilhas podem ser um melhor agente fungicida do que a suspensão. No entanto, como as pastilhas de nistatina são adocicadas com sacarose, o seu uso vai aumentar o risco de desenvolvimento de cáries dentárias podendo estar contra-indicada em indivíduos propensos à cárie (Jin, Leung e Samaranayake, 2009).

Segundo Jin, Leung e Samaranayake (2009), as pastilhas de nistatina são ideais para o tratamento da estomatite protética associada à *Candida* spp. e para a prevenção de recidivas da candidíase oral em pacientes infectados pelo HIV.

De acordo com Gaskie, Jamieson e Su (2008), num estudo foi aplicado nistatina em creme nos mamilos das mães 2 vezes por dia durante 10 dias para atuar na mucosa oral dos bebês com candidíase pseudomembranosa. Aproximadamente 75% desses bebês respondeu satisfatoriamente a este tratamento. Contudo, noutros estudos ficou provado que a nistatina era menos eficaz que o miconazol em gel ou fluconazol oral.

b) Anfotericina B

A anfotericina B liga-se ao ergosterol da membrana plasmática dos fungos e através de mecanismos de formação de poros ocorre um aumento de permeabilidade da célula fúngica o que promove o vazamento de componentes celulares essenciais e consequentemente, a morte celular. A anfotericina B é um fármaco importante no tratamento de infeções sistémicas por *Candida* spp. e é o fármaco eleito para o tratamento infeções fúngicas severas durante a gravidez (Huber e Terézhalmy, 2011).

Efeitos adversos comuns com a utilização de anfotericina B são distúrbios gastrointestinais e perda de peso. Efeitos adversos mais severos consistem em:

- Reações sistémicas imediatas ou “tempestade de citocina”, caracterizada por febre, calafrios e hipotensão;
- Toxicidade renal, caracterizada constrição da arteríola aferente que promove a isquemia renal;
- Toxicidade hematológica, caracterizada por anemia secundária e diminuição da produção de eritropoietina (Huber e Terézhalmy, 2011).

As preparações tópicas orais de anfotericina B (pastilhas, colutórios, cremes, pomadas) estão disponíveis para o tratamento de todas as variantes clínicas da candidíase oral. A anfotericina B em formulação tópica pode ser útil na candidíase oral primária, mas também pode ser usado em terapêutica parentérica na candidíase oral secundária, que tem tanto manifestações sistêmicas assim como nas superfícies mucosas orais. O efeito adverso mais comum e mais grave da anfotericina B via sistêmica é a nefrotoxicidade. A hipocalcemia e anemia leve também são comuns. Outros efeitos adversos raros são reações de hipersensibilidade aguda, incluindo anafilaxia, febre e dor de cabeça, vômitos, anorexia, dor nas costas, convulsões e tromboflebite no local da injeção. As formulações lipídicas de anfotericina B (lipossomais) podem ser usadas para reduzir nefrotoxicidade das preparações convencionais no tratamento de candidíase sistêmica. As formulações lipossomais de anfotericina B têm atividade antifúngica comparável ao das preparações convencionais e são preferencialmente absorvidas pelo baço, pulmão, fígado, rim, medula óssea e coração. As formulações de anfotericina B lipossomais incluem a anfotericina B dispersão coloidal, o complexo lipídico de anfotericina B e a verdadeira anfotericina B lipossomal (Jin, Leung e Samaranayake, 2009).

10.1.2. Antifúngicos azóis

Os agentes antifúngicos azóis são classificados em dois grupos, os imidazóis e os triazóis (Jin, Leung e Samaranayake, 2009).

a) Imidazóis

O clotrimazol, o miconazol e o cetoconazol, são exemplos de imidazóis estes antifúngicos irão ser abordados de seguida.

i) Clotrimazol

O clotrimazol bloqueia a esterol 14-demetilase, uma enzima fúngica específica do citocromo P450 que catalisa a conversão de lanosterol a ergosterol. Isto conduz a danos estruturais e funcionais da membrana plasmática e morte celular. O clotrimazol em pastilhas pode ser eficaz no tratamento de candidíase orofaríngea ligeira que recidivou

após a utilização da nistatina. Contudo, as pastilhas de clotrimazol contêm sacarose, logo a sua utilização a longo termo pode causar problemas aos pacientes a nível de cáries. Os efeitos adversos comuns causados pelo clotrimazol inclui o prurido e a sensação de ardência. Efeitos adversos severos são raros, pois a absorção sistémica é mínima (Huber e Terézhalmy, 2011).

Este agente tem um amplo espectro de atividade antifúngico e antiestafilocócico. É principalmente utilizado no tratamento de candidíase superficial da cavidade oral, da vagina e da pele. Não pode ser administrado por via parentérica. Em forma de creme é particularmente útil no tratamento da queilite angular, devido à sua ação dupla contra as leveduras e os estafilococos. Quando aplicado topicamente, o clotrimazol é bem tolerado e apresenta raras reações adversas. Estas reações adversas incluem irritação da pele local, vômitos e náuseas. Está disponível sob a forma de creme a um 1%, que pode ser aplicado nas comissuras labiais com queilite angular até três vezes por dia, e uma deixar dissolver uma pastilha por via oral (10 mg) até cinco vezes por dia. Outras formas de clotrimazol, tal como pastilhas, cremes vaginais e comprimidos vaginais, estão também disponíveis para uso tópico. O método de administração mais comum de clotrimazol na candidíase oral é o uso em pastilhas, disponíveis em unidades de 10 mg. A lenta dissolução na boca está pensada para resultar numa ligação de clotrimazol com a mucosa oral, ocorrendo assim a libertação gradual de concentrações fungistáticas por várias horas. O grau de cumprimento é aumentado pelo sabor agradável de clotrimazol. (Jin, Leung e Samaranayake, 2009).

ii) **Miconazol**

O miconazol é um antifúngico sintético que tem sido usado por quase 40 anos para tratar infeções fúngica superficiais de forma eficaz e segura. Este danifica a integridade da membrana celular, altera a adesão de fungos, bem como inibe a formação de tubos germinais e de micélios. Apresenta um potente e um amplo espectro de atividade contra muitas espécies de *Candida* spp., incluindo *C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. glabrata* e *C. tropicalis*. Além disso, é eficaz contra várias espécies de *Candida* spp. que são resistentes ao fluconazol (Hua *et al.*, 2016).

O miconazol também é eficaz contra algumas bactérias gram positivas tais como, estafilococos, portanto, é útil no tratamento de queilite angular, onde infecção bacteriana e fúngica concomitante pode estar presente. É eficaz em todos os tipos de candidíase oral, incluindo a candidíase mucocutânea crônica. No entanto, o uso de miconazol sistemicamente tem sido amplamente substituída pela disponibilidade de outros fármacos menos tóxicas, tais como o cetoconazol e o fluconazol. Efeitos adversos após uso tópico de miconazol são poucos e raros. Após o uso cutâneo pode ocorrer sensação de queimadura e maceração da pele. A coceira, a sensação de queimadura, a urticária e a dor de cabeça têm sido associados com o uso de preparações vaginais. O efeito adverso mais comum após o seu uso intravenoso é a tromboflebite. E em alguns casos pode ocorrer náuseas. A anafilaxia e cardiotoxicidade ocorrem raramente. Os antifúngicos sistêmicos do grupo azol são conhecidos por aumentar o efeito anticoagulante da varfarina. Recentemente, foi relatado que o uso concomitante de miconazol em gel de aplicação oral e de varfarina pode resultar num desequilíbrio do anticoagulante. O miconazol em comprimidos, em gel oral, em injeções intravenosas, e preparações tópicas e vaginais estão disponíveis para tratamento. O creme de miconazol é eficaz modo para o tratamento de lesões queilite angular causada por *Candida* spp. e *S. aureus*. Uma vantagem do miconazol é que pode ser administrado empiricamente quando não está disponível um relatório microbiano ou quando não há possibilidade de identificar a natureza exata do agente infeccioso (Jin, Leung e Samaranayake, 2009).

iii) Cetoconazol

O cetoconazol é eficaz contra um amplo espectro de fungos e leveduras, incluindo *Candida* spp. Ao contrário de outros imidazóis, é prontamente absorvida após administração oral, que é favorecido por um pH ácido. Durante alguns anos, tem sido utilizado no tratamento cutâneo, oral, vaginal e esofágica de infecções por *Candida* spp. A sua principal indicação do é a candidíase oral secundária. As reações adversas mais comuns do cetoconazol são a intolerância gastrointestinal, náuseas e vômitos. Tem de haver cuidados durante a utilização do cetoconazol pois a hepatotoxicidade e a nefrotoxicidade fatal têm sido relatados. Devem ser realizados testes às funções do fígado ao longo de qualquer terapia prolongada de cetoconazol e o tratamento deve ser interrompido em doentes com aumento progressivo dos níveis de transaminases. O

cetoconazol é um agente teratogénico potencial. Muitas interações medicamentosas sucedem com cetoconazol. Por exemplo, é capaz de diminuir a metabolismo hepático de anti-histamínicos não-sedativos tais como a terfenadina e o astemizol, o que pode levar ao aumento dos seus níveis e dos seus metabolitos resultando em arritmias e em taquicardia. Da mesma forma, pode suprimir o metabolismo da ciclosporina, que conduz a elevadas concentrações acompanhada de imunossupressão profunda e disfunção renal. A sua absorção é reduzida por antiácidos e pelos bloqueadores dos recetores H₂ tais como, a cimetidina e a ranitidina. A rifampicina, um potente indutor de enzimas de metabolização hepática, pode diminuir a concentração de cetoconazol no soro. O cetoconazol está disponível em comprimidos, suspensões e cremes. O creme a 2% pode ser aplicado para comissuras labiais três vezes por dia na candidíase hiperplásica crónica. Dependendo da infeção, comprimidos de 200-400 mg uma vez por dia é a dose para sistémica a usar (Jin, Leung e Samaranayake, 2009).

b) Triazóis

O fluconazol, o itraconazol, o voriconazol e o posaconazol, e mais recente, o isavuconazol são triazóis, demonstram atividade semelhante contra a maioria das espécies de *Candida* spp. (Andes *et al.*, 2015).

I) Fluconazol

O fluconazol bloqueia a enzima esteroide 14-demetilase e promove danos estruturais e funcionais da membrana plasmática e morte celular (Huber e Terézhalmy, 2011).

Tem um amplo espectro de atividade antifúngica que inclui *Candida* spp. É ativa contra a *C. albicans*, mas é menos ativa contra outras espécies *Candida* spp., particularmente a *C. krusei* e a *C. glabrata* (Jin, Leung e Samaranayake, 2009).

É recomendado para o tratamento da candidíase orofaríngea de moderada a severa. A sua atividade clínica é bem estabelecida contra a maioria das espécies *Candida* spp. (a *C. krusei* é resistente e a *C. glabrata* está a aumentar a sua resistência) (Huber e Terézhalmy, 2011).

O fluconazol é dada por via oral ou por via intravenosa. É bem absorvido após administração oral, que distingue o fluconazol de muitos outros azóis, pois a absorção a partir do trato gastrointestinal é excelente, e tem um tempo de semivida bastante longo no soro, aproximadamente 27 a 37 horas. Também difere de outros antifúngicos por se ligar fracamente às proteínas plasmáticas, isto ajuda na sua excelente penetração na maioria dos locais do corpo. É solúvel em água e não necessita de um pH gástrico baixo para a sua absorção e é eliminado por excreção renal. Um aspeto importante é que o fluconazol atinge concentrações elevadas no sistema inflamado. Ao contrário de outros azóis, o fluconazol não é metabolizado nos seres humanos e é excretado na sua maioria, aproximadamente 80%, através do rim, a sua forma inalterada. Portanto, o fluconazol tem um efeito quase insignificante na função hepática em comparação com outros azóis. A alta absorção sistémica do fluconazol tem sido útil no tratamento de candidíase oral em pacientes infetados pelo HIV sendo considerado o fármaco de eleição neste tipo de pacientes. Tem sido demonstrado que o fluconazol (200 mg), semanalmente é segura e eficaz na prevenção de candidíase orofaríngea, e este regime tem um papel útil na manutenção dos pacientes infetados pelo HIV pois têm risco de candidíase da mucosa recorrente (Leung e Samaranayake, 2009).

Em pacientes com estomatite protética associada à *Candida* spp., o fluconazol é eficaz, especialmente quando administrado concomitantemente com antissépticos orais como a clorhexidina. Contudo, os polienos devem ser a primeira escolha de fármaco para estomatite protética, e não os azóis. O fluconazol é bem tolerado, e os seus efeitos adversos como as náuseas, a dor de cabeça, o desconforto gastrointestinal e o desconforto abdominal são geralmente leves. O fluconazol pode causar elevação das enzimas hepáticas e erupção cutânea alérgica. (Jin, Leung e Samaranayake, 2009).

Efeitos adversos comuns são as náuseas, os vómitos, a diarreia, e as dores abdominais. A hepatotoxicidade é um efeito adverso grave raro de todos os agentes antifúngicos azóis (Huber e Terézhalmy, 2011).

Os anti-histamínicos não sedativos, tais como a terfenadina e astemizol, não devem ser administrados com fluconazol. O fluconazol pode conduzir a uma alta concentrações de outros agentes quando administrados concorrentemente. Por exemplo, a redução da

depuração de ciclosporina pode resultar em imunossupressão significativa, leucopenia e disfunção renal. Uma interação semelhante com a fenitoína, com a varfarina e com os hipoglicemiantes pode produzir concentrações tóxicas de fenitoína no plasma, os tempos de protrombina prolongados e hipoglicemia, respectivamente (Jin, Leung e Samaranayake, 2009)

ii) Itraconazol

O itraconazol tem um amplo espectro de atividade, incluindo *Candida* spp. É eficaz na candidíase oral causada por *C. albicans*, bem como por *C. krusei* e por *C. glabrata*. Como estes últimos são intrinsecamente resistentes ao fluconazol, o itraconazol é uma alternativa ideal no tratamento de pacientes infetados por *Candida* spp. resistente ao fluconazol (Jin, Leung e Samaranayake, 2009).

O itraconazol é geralmente reservada para pacientes com candidíase da mucosa, especialmente em situações em o tratamento com fluconazol falhou (Andes *et al.*, 2015).

O itraconazol é insolúvel em água e lipofílico e requer um pH baixo para ser ionizado, liga-se fortemente às proteínas e é excretada pela bÍlis (Jin, Leung e Samaranayake, 2009).

A absorção gastrointestinal é variável entre os pacientes, porém é maior para a solução oral em comparação com a formulação em cápsula. As bebidas acídicas aumentam a absorção. A absorção da formulação em cápsula aumenta com alimentos, mas na solução oral aumenta caso o estômago esteja vazio (Andes *et al.*, 2015).

Geralmente, o itraconazol é bem tolerado, embora tenham sido relatados distúrbios gastrointestinais, dores de cabeça e tonturas. Tal como com por outros azóis, a depuração da ciclosporina é reduzida pelo itraconazol, sendo que, as suas concentrações séricas devem ser monitorizadas para prevenir complicações potencialmente graves. Da mesma forma, a utilização simultânea de itraconazol com terfenadina ou astemizol deve ser evitada. Também tem sido relatado que o itraconazol reduz a depuração da digoxina,

consequentemente, a concentração de digoxina no plasma deve ser medida durante a terapia concorrente. O itraconazol está disponível em cápsulas e soluções orais. A dose oral para adultos é 100 mg por dia durante 2 semanas para a candidíase orofaríngea (Jin, Leung e Samaranayake, 2009).

Jin, Leung e Samaranayake (2009), referem que a disponibilidade de uma solução oral pode ser vantajosa em relação a formulação de cápsula, devido ao facto de ser mais fácil para os pacientes com grave candidíase orofaríngea engolir líquidos.

iii) Voriconazol

O voriconazol demonstrou eficácia tanto para a candidíase mucosa como para a invasiva. Seu uso clínico tem sido principalmente para terapia oral, em pacientes com infeções por *C. krusei* que se demonstravam resistentes ao fluconazol. A biodisponibilidade oral de voriconazol é excelente e não é afetada pelo pH gástrico, mas a absorção diminui quando é administrada com alimentos. As interações medicamentosas são comuns com voriconazol e este facto deve ser considerado quando se inicia ou interrompe o tratamento com este composto. O voriconazol não foi estudado regularmente em situações de infeções por espécies de *Candida* spp. que são resistentes ao fluconazol, sendo a sua utilização atualmente desencorajada com a exceção de infeções por *C. krusei*. Todos os triazóis podem ser associados a efeitos secundários pouco frequentes. No entanto, muitos efeitos secundários são exclusivos do voriconazol, incluindo lesões hepáticas, efeitos colaterais visuais, fotossensibilidade, periostite, e os efeitos colaterais do sistema nervoso central (Andes *et al.*, 2015).

iv) Posaconazol

O posaconazol é um antifúngico triazol de segunda geração, com potente e de amplo espectro atividade, propriedades farmacocinéticas favoráveis, eventos adversos limitados e eficácia clínica preventiva e terapêutica em adultos documentada (Groll e Lehrnbecher, 2008).

Em 2006, foi aprovado no tratamento da candidíase orofaríngea e no tratamento da candidíase orofaríngea refratária ao itraconazol. Pois, numerosos estudos clínicos demonstraram a sua eficácia e segurança do posaconazol no tratamento de candidíase orofaríngea. O posaconazol exibe ampla atividade contra uma grande variedade de fungos incluindo a *Candida* spp. Um estudo de 3312 isolados (que representam 14 espécies de *Candida* spp., coletados de 22 nações) demonstrou que 97% dos isolados foram inibidos em concentrações de 1 mg / L ou menos. A *C. glabrata*, foi a menos suscetível (Scheetz e Wiczorkiewicz, 2008).

Tem um grande volume de distribuição e tem uma forte ligação às proteínas (> 95%). Estes parâmetros farmacocinéticos sugerem ampla distribuição para os tecidos. Estudos usando fármacos radiomarcados têm mostrado que o posaconazol é eliminado principalmente através de fezes (77%) e da urina (14%) com 66% do fármaco de forma inalterada (Scheetz e Wiczorkiewicz, 2008).

Em 2008, Groll e Lehrnbecher referem que o posaconazol estava disponível unicamente como suspensão oral e a exposição ótima é alcançada quando é administrado em duas a quatro doses administradas com alimentos ou nutricional suplemento.

Atualmente, o posaconazol está disponível em comprimido de libertação prolongada, em suspensão oral, e em solução intravenosa. A suspensão oral tem biodisponibilidade imprevisível (Andes *et al.*, 2015).

Os eventos adversos relacionados com o posaconazol ocorreram em 38% dos pacientes. Em que os mais comuns são náuseas, vômitos, dores de cabeça, dores abdominais e diarreia. Até 3% dos pacientes foram observadas disfunções nos resultados dos testes realizados ao fígado (Groll e Lehrnbecher, 2008).

v) Isavuconazol

O isavuconazol é um triazol que foi recentemente aprovado, como excelente atividade *in vitro* contra espécies *Candida* spp. Porém, numa análise preliminar de um estudo internacional de larga escala duplamente cego comparou o isavuconazole a uma

equinocandina para doença invasiva sugere que isavuconazole não satisfaz os critérios para uma maior eficácia (Andes *et al.*, 2015).

10.1.3. Equinocandinas

A caspofungina, a micafungina e a anidulafungina são equinocandinas. Estes agentes antifúngicos inibem o β (1,3) -D-glucano, um componente essencial da parede celular do fungo. As equinocandinas são ativas contra a maioria das espécies de *Candida* spp., incluindo as resistentes aos azóis. As três equinocandinas parecem ser similares na sua eficácia. Os efeitos adversos mais comuns incluem o prurido, erupção cutânea, distúrbios gastrointestinais, cefaleias e febre. Uma vez que as células humanas não possuem parede celular e as enzimas envolvidas na síntese de glucano são inexistentes, as equinocandinas não têm qualquer efeito adverso grave em seres humanos (Huber e Terézhalmy, 2011).

A aspofungina, anidulafungina e micafungina só estão disponíveis preparações parentéricas. Todas as equinocandinas ter efeitos adversos mínimos. As propriedades farmacológicas são muito semelhantes e, todas são administradas uma vez por dia por via intravenosa. As equinocandinas atingem concentrações terapêuticas em todas as infecções locais, com exceção dos olhos, do sistema nervoso central e na urina (Andes *et al.*, 2015).

Segundo Andes *et al* (2015), nenhuma das equinocandinas exige um ajuste da dose em caso de insuficiência renal ou diálise. A caspofungina é a única equinocandina em que é recomendado uma redução da dosagem em pacientes com disfunção hepática moderada a grave.

A caspofungina é um agente antifúngico da classe equinocandina e é administrado por via intravenosa. A taxa de cura clínica para caspofungina pode variar entre 74 e 91%. Parece possuir uma eficácia comparável à de uma dose padrão de anfotericina B no tratamento de candidíase orofaríngea esofágica e pode ser uma alternativa melhor tolerada do que à convencional anfotericina B em pacientes com infecções refratárias que necessitam de terapia parentérica (Jin, Leung e Samaranayake, 2009).

10.1.4. Flucitosina

A flucitosina demonstra ampla atividade antifúngica contra a maioria espécies de *Candida* spp., com exceção de *C. krusei*. O fármaco um tempo de semivida curto (2.4 a 4.8 horas) e é normalmente administrado a uma dosagem de 25 mg / kg por 4 vezes diária em doentes com função renal normal. A flucitosina demonstra excelente absorção após a administração oral (80% a 90%), e maior parte é excretada de forma inalterada pela urina. O composto apresenta alta penetração no sistema nervoso central e nos olhos. Toxicidade dependente da concentração pode resultar em supressão da medula óssea e hepatite. A flucitosina é geralmente administrado em combinação com outro agente antifúngico devido a uma elevada taxa de resistência durante monoterapia. O uso mais comum da flucitosina em a definição de infecção por *Candida* spp. é em combinação com a anfotericina B (Andes *et al.*, 2015).

A flucitosina é convertida em 5-flurouracil (5-FU), que inibe a síntese de timidilato e previne a síntese de DNA. Enquanto que a *Candida* spp. é suscetível à flucitosina a 5-FU é citotóxica para humanos. A dose-dependente tóxica inclui supressão da medula óssea e disfunção hepática (Huber e Terézhalmy, 2011).

10.1.5. Posologia quimioterapia antifúngica

a) Dosagem de adultos

As recomendações para o tratamento da candidíase oral de 2016 segundo a IDSA (*Infectious Diseases Society of America*) são as seguintes:

- Para a doença leve, pastilhas clotrimazol, 10 mg 5 vezes por dia, ou miconazol 50 mg comprimido através de um mucoadesivo oral aplicado à superfície da mucosa da fossa canina uma vez por dia por 7-14 dias (forte recomendação; evidência de alta qualidade).

- Alternativas para doença leve incluem a nistatina em suspensão (100 000 U / mL), 4-6 mL de 4 vezes ao dia, ou 1-2 pastilhas de nistatina (200 000 L cada) 4 vezes ao dia, durante 7-14 dias (forte recomendação; evidências de qualidade moderada).

- Para a doença moderada a grave, fluconazol oral, 100-200 mg por dia, durante 7-14 dias (forte recomendação; evidência de alta qualidade).

- Para a doença refratária resistente ao fluconazol, solução de itraconazol, 200 mg uma vez por dia ou posaconazol em suspensão, 400 mg duas vezes por dia durante 3 dias, e depois, 400 mg uma vez por dia, durante até 28 dias (forte recomendação, moderada qualidade provas).

- Alternativas para a doença refratária resistente ao fluconazol incluem voriconazol, 200 mg duas vezes ao dia, ou Anfotericina B em suspensão oral, 100 mg / mL de 4 vezes ao dia (recomendação forte; evidências de qualidade moderada).

- Equinocandina via intravenosa (caspofungina: 70 mg de dose de ataque, e depois 50 mg por dia; micafungina: 100 mg por dia; ou anidulafungina: 200 mg de dose de carga, seguido de 100 mg por dia) ou Anfotericina B via intravenosa, 0,3 mg / kg por dia, são outras alternativas para a doença refratária (recomendação fraca; evidências de qualidade moderada).

- Terapia supressiva crônica é geralmente desnecessário. Se necessário para pacientes com infecção recorrente, fluconazol, 100 mg 3 vezes por semana, é recomendado (forte recomendação; evidência de alta qualidade).

- Para os pacientes infetados por HIV, a terapia antirretroviral é fortemente recomendada para reduzir a incidência de episódios recorrentes infecções (forte recomendação; evidência de alta qualidade).

- Para a estomatite protética associada à cândida, desinfecção da prótese, além da terapia antifúngica (Forte recomendação, moderada qualidade provas) (Andes *et al.*, 2015).

b) Dosagem pediátrica

Há uma variação considerável na farmacocinética dos antifúngicos entre pacientes adultos e pediátricos, e os dados sobre a dosagem em pacientes pediátricos são limitados. A dose ótima de anfotericina B em recém-nascidos não foi claramente definido, a dosagem normalmente utilizada é de 1 mg / kg. A farmacocinética de anfotericina B em recém-nascidos e crianças sugerem que tanto o volume e a depuração são afetados pelo peso. A farmacocinética do fluconazol varia com a idade, o fármaco é rapidamente eliminado em crianças. Assim, uma dose diária de fluconazol necessária em recém-nascidos e crianças é de 12 mg / kg. A farmacocinética do voriconazol é também altamente variável em crianças. Para atingir exposições plasmáticas aceitáveis em crianças é necessária uma dose de carga via intravenosa de 9 mg / kg duas vezes ao dia, seguido por uma dose de 8 mg / kg duas vezes por dia. A dose oral recomendada é de 9 mg / kg duas vezes por dia (no máximo dose de 350 mg). Não existem dados sobre a posologia voriconazol em crianças <2 anos de idade, e não há estudos pediátricos sobre a farmacocinética da formulação intravenosa, da suspensão oral, nem dos comprimidos de liberação prolongada de posaconazol. A caspofungina e a micafungina estão aprovadas pela FDA (*Food and Drug Administration*) para uso em crianças. A dosagem de caspofungina é baseada na área de superfície corporal, em vez de peso. Estudos preliminares sugerem que uma dose ótima de caspofungina em recém-nascidos de 25 mg / m² / dia. A recomendação atual para micafungina para doença invasiva é de 2 mg / kg / dia, com a opção para aumentar a 4 mg / kg / dia em crianças <40 kg. A dose ideal de micafungina em recém-nascidos é desconhecida, mas provavelmente será 10 mg / kg / dia ou superiores. A anidulafungina deve ser administrada em doses de 1,5 mg / kg / dia para recém-nascidos e crianças (Andes *et al.*, 2015).

10.2. Antifúngicos adjuvantes

Os colutórios que contêm clorhexidina têm sido propostos como adjuvantes, ou por vezes, como uma alternativa, aos antifúngicos convencionais na manutenção da candidíase oral. O gluconato de clorhexidina (0,2%) elixir oral é útil no tratamento de estomatite protética associada à *Candida* spp. e da candidíase pseudomembranosa, enquanto uma suspensão a 2% é utilizada como um desinfetante da prótese durante a noite. No entanto, é de salientar que a clorhexidina não deve ser utilizada simultaneamente com a nistatina porque ocorre uma interação, formando-se complexos

de clorhexidina-nistatina, tornando ambos os agentes ineficazes contra a *Candida* spp. (Jin, Leung e Samaranayake, 2009).

Alguns estudos mostram que terapias alternativas tópicas tradicionais, tais como violeta de genciana, são eficazes para o tratamento candidíase oral. Um estudo não cego randomizado comparou a eficácia do antisséptico bucal violeta de genciana (1,5 ml de uma solução aquosa a 0,5% duas vezes por dia) com colutórios de cetoconazol e de nistatina. Após 14 dias, as lesões de *Candida* spp. desapareceram em semelhante proporção de doentes tratados com genciana violeta (42%) e com cetoconazol (43%) e numa menor proporção de doentes tratados com nistatina (9%) (Jin, Leung, e Samaranayake, 2009).

Outro estudo, referido por Gaskie, Jamieson e Su (2008), realizado a 69 crianças com candidíase pseudomembranosa comparou a violeta de genciana com a nistatina demonstrou que a violeta de genciana atingiu uma cura percentual de 75% em 11 dias e com a nistatina a cura foi de 55% em 10 dias. Ambos os tratamentos foram comparados a uma cura média em 34 dias em crianças sem qualquer tratamento. Contudo, Gaskie, Jamieson e Su (2008) relata que a violeta de genciana pode manchar a pele e as roupas e causar ulcerações.

Jin, Leung e Samaranayake (2009), relatam a comparação do efeito fungicida das alternativas tópicas de baixo custo, nomeadamente, do óleo de melaleuca (tea tree), da clorhexidina, da iodopovidona e da violeta de genciana com o fluconazol. A violeta de genciana foi que exibiu a atividade mais potente contra todos os 91 isolados de *Candida* spp. existentes na cavidade oral de pacientes com SIDA. Além disso, a violeta de genciana teve uma atividade fungicida eficaz mesmo contra estirpes resistentes ao fluconazol. A combinação de fluconazol e de violeta genciana não mostrou interações antagónicas. Estes estudos sugerem violeta de genciana que pode ser considerado como um potencial agente preventivo para a doença recorrente ou, um substituto barato para a administração oral de candidíase, especialmente em pacientes infetados por HIV em países com poucos recursos.

A violeta de genciana é um fungicida tópico que também tem propriedades antiestafilocócicos. A violeta de genciana 1,5 mL de solução a 0,5% é aplicado duas vezes por dia. Os doentes devem ser advertidos de possíveis efeitos colaterais, incluindo a irritação da pele, úlceras orais, e de colorações púrpuras na pele e nas roupas (Fazel e Millsop, 2016).

10.3. Terapia fotodinâmica

A toxicidade para o hospedeiro e o potencial de comprometer de função celular são as principais limitações dos fármacos antifúngico. Além disso, outro desafio para os clínicos é a resistência de espécies de *Candida* spp. a agentes antifúngicos pela expressão de bombas de efluxo que reduzem a acumulação do fármaco. A terapia fotodinâmica é uma estratégia terapêutica moderna que envolve interações entre uma fonte de luz num determinado comprimento de onda e um fotossensibilizador na presença de oxigênio. Esta fototoxicidade e esta reação química causam danos oxidativos para as células-alvo, incluindo as células microbianas e células tumorais. As vantagens desta terapia são as seguintes: alta especificidade no alvo, biocompatibilidade com células humanas saudáveis, risco improvável de efeitos adversos com produto químico e / ou térmicos e risco improvável de desenvolver resistência contra a terapia fotodinâmica por parte dos microrganismos. Como a *Candida* spp. tem demonstrado resistência aos medicamentos antifúngicos tradicionais, especula-se que esta é uma opção terapêutica mais prometedora em comparação com os fármacos antifúngico tradicionais para o tratamento de infecções fúngicas orais. Os resultados de praticamente 93% dos estudos demonstram que a terapia fotodinâmica antimicrobiana é uma estratégia terapêutica eficaz no tratamento de infecções fúngicas orais. No entanto observou-se uma inconsistência nos parâmetros do laser e na concentração e no tipo de fotossensibilizadores utilizados nestes estudos (Javed, Samaranayake e Romanos, 2014).

Javed, Samaranayake e Romanos (2014) especulam que a eficácia da terapia fotodinâmica antimicrobiana esteja limitada em pacientes com diabetes descontrolada e em fumadores severos, no entanto afirmam que mais estudos são necessários.

11. Prognóstico

A candidíase oral é uma condição comum, com um bom prognóstico, caso seja convenientemente reconhecida e tratada (Fazel e Millsop, 2016).

O prognóstico de infecções de candidíase é afetado pelo estado imune do hospedeiro e também diferem bastante de acordo com a apresentação da doença (Dabas, 2013).

O prognóstico da candidíase oral depende dos seguintes fundamentos: fazer um diagnóstico precoce e preciso da infecção, correção os fatores predisponentes ou doenças subjacentes, avaliação do tipo de infecção de *Candida* spp. e uso apropriado de agentes antifúngicos (Bagán, Garcia-Cuesta e Sarrion-Pérez, 2014).

III. CONCLUSÃO

Esta revisão bibliográfica realizada com base na análise de publicações científicas permitiu aferir certas conclusões, nomeadamente que a candidíase oral é uma das mais comuns infeções fúngicas das mucosas, bastante recorrente em indivíduos com a imunidade comprometida. A *Candida* spp. é um fungo comensal fazendo parte da flora oral normal em cerca de metade da população, sendo a *C. albicans* o agente etiológico mais prevalente na candidíase oral. No entanto, outras espécies de *Candida* spp. têm sido identificadas cada vez mais, tais como a *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. tropicalis*, *C. dubliniensis* e *C. guilliermondii*. A patogénese de infeções é afetada pelo estado imune do hospedeiro.

Existem muitas variantes de manifestações clínicas de candidíase oral, fazendo parte da tríade das variantes clínicas “major” de candidíase oral a candidíase pseudomembranosa, a candidíase eritematosa e a candidíase hiperplásica. A candidíase pseudomembranosa é normalmente aguda, porém pode persistir durante meses ou mesmo anos em pacientes que usam corticosteroides, em indivíduos infetados pelo HIV ou em pacientes com outro tipo de imunocomprometimento. A candidíase eritematosa, tanto aguda como crónica, aparece na forma de uma ou mais manchas despapiladas, de coloração vermelha. A candidíase eritematosa é normalmente assintomática e permanece despercebida se o médico dentista não estiver alerta durante a inspeção da mucosa oral. A candidíase hiperplásica é a menos comum da tríade e é caracterizada por placas ou pápulas brancas persistentes. Há um grupo de doenças denominadas “lesões associadas à *Candida* spp” que podem ocorrer sem infeção por *Candida* spp. concluindo-se assim que a sua etiologia é multifatorial. Estão incluídas neste grupo a estomatite protética, queilite angular, glossite romboide mediana e o eritema gengival linear. Existem duas outras condicionantes de *Candida* spp. a cheilo-candidíase e a candidíase multifocal crónica que ainda estão a ser reconhecidas como entidades de doenças específicas. A candidíase mucocutânea crónica é uma variante de candidíase oral secundária e pertence a um grupo de doenças raras, em que persiste a candidíase mucocutânea pois responde insuficientemente ao tratamento antifúngico tópico.

O diagnóstico, a gestão e as escolhas de tratamento variam e precisam ser consideradas na definição geral do ser humano afetado. O sucesso do tratamento está associado a um

diagnóstico correto, identificação e eliminação de possíveis fatores de risco e prescrição de agentes antifúngicos. A escolha de tratamento, que poderá ser tópico ou sistêmico, terá em conta o tipo de *Candida* spp., a sua patologia clínica, sempre avaliando o rácio eficácia-toxicidade. Existem imensos antifúngicos descritos na literatura, mas em termos gerais pode-se delinear da seguinte forma:

- Para a candidíase oral leve pode-se usar clotrimazol, miconazol ou nistatina de forma tópica.
- Para a candidíase oral moderada a grave, é aconselhado o fluconazol via oral; caso a candidíase oral seja refratária, *ie*, resistente ao fluconazol, pode-se optar por itraconazol, posaconazol, voriconazol ou anfotericina B por via oral.
- As equinocandinas ou anfotericina B via intravenosa, são outras alternativas para a doença refratária e disseminada.

As terapias alternativas tópicas tradicionais, tais como violeta de genciana, demonstraram ser eficazes para o tratamento da candidíase oral. Uma higiene oral regular e um exame oral periódico são fulcrais, pois podem prevenir a maioria dos casos de candidíase oral e, por isso, é preciso consciencializar o paciente para estas medidas. Bochechos de clorhexidina também são importantes, podendo estes atuar nas áreas em que a escova não alcança, sendo a sua utilização útil no tratamento de estomatite protética associada à *Candida* spp. e da candidíase pseudomembranosa. A terapia fotodinâmica pode ter vantagens em relação aos fármacos antifúngicos no tratamento da candidíase oral. Os fármacos antifúngicos têm limitações como a toxicidade para o hospedeiro, o potencial de comprometer a função celular e a resistência de espécies de *Candida* spp. Por último, pode-se concluir que a candidíase oral apresenta um bom prognóstico, caso seja convenientemente reconhecida e tratada.

IV. BIBLIOGRAFIA

Andes, D. *et al.* (2015). Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the infectious diseases society of America. *Clinical Infectious Diseases*. [Em linha]. Disponível em <<http://www.cid.oxfordjournals.org>>. [Consultado em 06/06/2016].

Bagan, J., Garcia-Cuesta, C. e Sarrion-Pérez, M. (2014). Current treatment of oral candidiasis: a literature review. *Journal Section: Oral Medicine and Pathology*, 6(5), pp. 576-582.

Boscato, N. *et al.* (2013). Prevention and treatment of *Candida* colonization on denture liners: a sistematic review. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 110(5), pp. 357-362.

Carlo, H. *et al.* (2015). Does scientific evidence for the use of natural products in the treatment of oral candidiasis exist? A systematic review, Evidence-based complementary and alternative medicine. *Hindawi Publishing Corporation*. [Em linha]. Disponível em <<http://dx.doi.org/10.1155/2015/147804>>. [Consultado em 27/04/2016].

Chourio, M. *et al.* (2007). Oral Candidiasis in children and adolescents with cancer. Identification of *Candida* spp. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 12(6), pp. 419-423.

Clarkson, J. *et al.* (2010). Interventions for treating oral candidiasis for patients with cancer receiving treatment. *The Cochrane Collaboration*. [Em linha]. Disponível em <<http://www.researchgate.net/publication/45102910>>. [Consultado em 16/04/2016].

Cormack, B. *et al.* (2016) *Candida glabrata* binding to *Candida albicans* hyphae enables its development in oropharyngeal candidiasis. *PLoS Pathog*. [Em linha]. Disponível em <<http://www.journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1005522>>. [Consultado em 27/05/2016].

Crielaard, W. *et al.* (2008). Development of *Candida*-associated denture stomatitis: new insights. *Journal of Applied Oral Science*, 16(2), pp. 86-94.

Dabas, P. (2013). An approach to etiology, diagnosis and management of different types of candidiasis. *Academic Journal*, 4(6), pp. 63-74.

Farah, C., Kazoullis, A. e Saunus, J. (2008). Cellular and molecular mechanisms of resistance to oral *Candida albicans* infections. *Frontiers in Bioscience*. [Em linha]. Disponível em <<http://www.researchgate.net/publication/5341561>>. [Consultado em 16/04/2016].

Fazel, N. e Millsop, J. (2016). Oral candidiasis. *Clinics in Dermatology*, 34, pp. 487-494.

Holmes, H., Pienaar, E. e Young T. (2010). Interventions for the prevention and management of oropharyngeal candidiasis associated with HIV infection in adults and children (Review). *The Cochrane Collaboration*. [Em linha]. Disponível em <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003940.pub3/abstract>>. [Consultado em 27/05/2016].

Hua, H. *et al.* (2016). Efficacy and safety of miconazole for oral candidiasis: a systematic review and meta-analysis. *Oral Diseases*, 22, pp. 185-195.

Huber, M. e Terézhalmy, G. (2011). Oropharyngeal candidiasis: etiology, epidemiology, clinical manifestations, diagnosis, and treatment. *Crest Oral-B*. [Em linha]. Disponível em <<http://www.dentalcare.com>>. [Consultado em 18/03/2016].

Javed, F. Romanos, G. e Samaranayake, L. (2014). Treatment of oral fungal infections using antimicrobial photodynamic therapy: a systematic review of currently available evidence. *Photochem Photobiol Sciences*, 13, pp. 726-734.

Jin, L., Leung, W. e Samaranayake, L. (2009). Oral mucosal fungal infections. *Periodontology 2000*, 49, pp. 39-59.

Gaskie, S., Jamieson, B. e Su, C. (2008). What is the best treatment for oral thrush in healthy infants? *The Journal of Family Practice*, 57(7), pp. 484-485.

Lehrnbecher, T. e Groll, A. (2008). Posaconazol for paediatric patients: status of development and future perspectives. *Mycoses*, 51(2). pp. 5-11.

Scheetz, M. e Wiczorkiewicz, J. (2008). Posaconazole: an oral triazole with an extended spectrum of activity. *The Annals of Pharmacotherapy*, 42, pp. 1429-1438.