

Caracterização dos Microrganismos Presentes na Cavidade Oral e Orofaringe de Pacientes Acometidos pelo Câncer de Cabeça e Pescoço Atendidos em um Centro Odontológico Localizado no Agreste Pernambucano: Estudo Piloto

Characterization of Microorganisms Present in Oral and Oropharyngeal Surgery Patients Affected by Head and Neck Treated at a Dental Center Located in Agreste Pernambucano: Pilot Study

Caracterización de Microorganismos Presentes en Pacientes Quirúrgicos Orales y Orofaringeos Afectados de Cabeza y Cuello Atendidos en un Centro Odontológico Ubicado en Agreste Pernambucano: Estudio Piloto

Iran Alves da **SILVA**

Graduado em Farmácia, ASCES-UNITA - Centro Universitário Tabosa de Almeida. Caruaru - PE, Brasil
<https://orcid.org/0000-0002-7295-3869>

Gabriela Quirino **ALVES**

Graduanda do Curso de Farmácia, ASCES-UNITA - Centro Universitário Tabosa de Almeida. Caruaru - PE, Brasil
<https://orcid.org/0000-0001-6188-9446>

Larissa Karine **BARBOSA**

Graduada em Biomedicina, ASCES-UNITA - Centro Universitário Tabosa de Almeida. Caruaru - PE, Brasil
<https://orcid.org/0000-0002-8312-8549>

Breno Washington Joaquim de **SANTANA**

Residente Multiprofissional em Atenção Básica e em Atenção ao Câncer e Cuidados Paliativo, ASCES-UNITA - Centro Universitário Tabosa de Almeida. Caruaru - PE, Brasil
<https://orcid.org/0000-0002-7754-0270>

Maria Gabriela **LAURENTINO**

Residente Multiprofissional em Atenção Básica e em Atenção ao Câncer e Cuidados Paliativo, ASCES-UNITA - Centro Universitário Tabosa de Almeida. Caruaru - PE, Brasil
<https://orcid.org/0000-0001-6763-4102>

José Victor Leal **ALVES**

Residente Multiprofissional em Atenção Básica e em Atenção ao Câncer e Cuidados Paliativo, ASCES-UNITA - Centro Universitário Tabosa de Almeida. Caruaru - PE, Brasil
<https://orcid.org/0000-0002-0113-290X>

Cláudia Cristina Brainer de Oliveira **MOTA**

Docente da ASCES-UNITA - Centro Universitário Tabosa de Almeida. Caruaru - PE, Brasil
<https://orcid.org/0000-0002-7909-5908>

Sibele Ribeiro de **OLIVEIRA**

Docente da ASCES-UNITA - Centro Universitário Tabosa de Almeida. Caruaru - PE, Brasil
<https://orcid.org/0000-0001-8211-7357>

Adrya Lúcia **PERES**

Docente da ASCES-UNITA - Centro Universitário Tabosa de Almeida. Caruaru - PE, Brasil
<https://orcid.org/0000-0003-4892-5486>

Resumo

Introdução: A cavidade oral e a orofaringe apresentam uma gama diversificada de microrganismos em homeostase com o próprio hospedeiro, entretanto, a terapia antineoplásica pode desencadear uma imunossupressão capaz de provocar diversas alterações nesses indivíduos. Objetivo: Caracterizar os microrganismos da cavidade oral e orofaringe de pacientes acometidos pelo Câncer de Cabeça e Pescoço (CCP) em tratamento com antineoplásicos, atendidos em um Centro Odontológico localizado no Agreste Pernambucano. Métodos: Trata-se de um estudo caso controle (17 indivíduos do grupo estudo acometidos por CCP e 17 indivíduos do grupo controle), em que foram realizadas coletas microbiológicas através de esfregaço com swabs no assoalho bucal e orofaringe, posteriormente processadas para identificação microbiana através de testes fenotípicos. A verificação do perfil de resistência foi realizada seguindo a difusão em disco de Kirby-Bauer. Resultados: Os isolados corresponderam à presença do gênero *Candida* em todos os pacientes, além de bactérias oportunistas, sendo *Enterobacterales*, *Staphylococcus* spp., *Enterococcus* spp. mais predominantes no grupo estudo (67,64%). Foi detectada multiresistência de bactérias oportunistas a várias classes de antibióticos, como aminoglicosídeos, carbapenêmicos, cefalosporinas, fluoroquinolonas, glicopeptídeos, macrolídeos e penicilinas. Já entre as bactérias da microbiota normal, os *Streptococcus viridans* foram menos prevalentes no grupo estudo, correspondendo a (32,35%). Conclusão: O microbioma oral e orofaríngeo sofreu mudanças significativas nos pacientes em tratamento antineoplásico, podendo contribuir para o aumento da susceptibilidade a infecções por microrganismos multirresistentes que podem limitar as opções terapêuticas.

Descritores: Antineoplásicos; Microbiota; Neoplasias de Cabeça e Pescoço.

Abstract

Introduction: The oral and oropharyngeal cavities present a range of microorganisms that are in homeostasis with the host itself, however, antineoplastic therapy can trigger immunosuppression which leads to various changes in these individuals. Objective: To characterize the microorganisms of the oral mucosa and oropharynx of patients with head and neck cancer (HNC) undergoing anticancer treatment treated at a Dental Center located in Agreste Pernambucano. Methods: A case-control study (17 individuals from the study group affected by HNSCC and 17 individuals from the control group) was carried out, in which microbiological sampling were collected through swabs from the mouth floor and oropharynx and after processed for microbial identification through phenotypic tests. The resistance profile analysis was performed following Kirby-Bauer disk diffusion. Results: The isolates corresponded to the presence of the genus *Candida* in all patients, besides opportunistic pathogens, and *Enterobacterales*, *Staphylococcus* spp., *Enterococcus* spp. Were the most prevalent in the study group (67.64%). It was observed multiresistance of opportunistic pathogens to several classes of antibiotics, such as aminoglycosides, carbapenems, cephalosporins, fluoroquinolones, glycopeptides, macrolides, and penicillins. Regarding the normal microbiota, *Streptococcus viridans* were the least prevalent in the study group, corresponding to 32.35%. Conclusion: The oral and oropharyngeal microbiome underwent significant changes in patients under antineoplastic treatment, that may increase the susceptibility to infections by multidrug-resistant microorganisms, limiting the therapeutic options.

Descriptors: Antineoplastic Agents; Microbiota; Head and Neck Neoplasms.

Resumen

Introducción: La cavidad oral y orofaríngea presenta una diversa gama de microorganismos que están en homeostasis con el propio huésped, sin embargo, la terapia antineoplásica puede desencadenar una inmunosupresión capaz de provocar diversos cambios en estos individuos. Objetivo: Caracterizar los microorganismos de la mucosa oral y orofaringe de pacientes con cáncer de cabeza y cuello (CC) en tratamiento antineoplásico atendidos en un Centro Odontológico ubicado en Agreste Pernambucano. Métodos: Se trata de un estudio de casos y controles (17 individuos del grupo de estudio afectados por CC y 17 individuos del grupo de control), en el que se realizaron recogidas microbiológicas mediante hisopado del suelo de la boca y la orofaringe, que posteriormente se procesaron para la identificación microbiana mediante pruebas fenotípicas. La verificación del perfil de resistencia se realizó siguiendo la difusión en disco de Kirby-Bauer. Resultados: Los aislamientos correspondieron a la presencia del género *Candida* en todos los pacientes, además de bacterias oportunistas, siendo *Enterobacterales*, *Staphylococcus* spp. *Enterococcus* spp. más predominantes en el grupo de estudio (67,64%). Se detectó la multiresistencia de las bacterias oportunistas a varias clases de antibióticos, como los aminoglicósidos, los carbapenems, las cefalosporinas, las fluoroquinolonas, los glicopéptidos, los macrólidos y las penicilinas. Las bacterias de la microbiota normal, *Streptococcus viridans*, fueron menos prevalentes en el grupo de estudio, correspondiendo a (32,35%). Conclusión: El microbioma oral y orofaríngeo sufrió cambios significativos en los pacientes sometidos a tratamiento antineoplásico y puede conducir a una mayor susceptibilidad a las infecciones por microorganismos multirresistentes que pueden limitar las opciones terapéutica.

Descritores: Antineoplásicos; Microbiota; Neoplasias de Cabeza y Cuello.

INTRODUÇÃO

Tumores malignos de lábios, boca,

faringe, laringe, cavidade nasal e tireoide são classificados como Câncer de Cabeça e Pescoço

(CCP). Os principais sítios anatômicos acometidos neste grupo de tumores são a cavidade oral (mucosa bucal, gengiva e palato); faringe (orofaringe, nasofaringe e hipofaringe), cavidade nasal, seios da face, glote, laringe, glândulas entre outros. Sendo uma doença multifatorial que envolve fatores genéticos e ambientais, apresentando como fatores de risco o tabagismo, consumo de bebidas alcoólicas, exposição ao sol sem proteção, infecção pelo vírus HPV dentre outros¹.

O tratamento para o CCP inclui cirurgia, radioterapia, quimioterapia ou uma combinação dos dois. No entanto, há evidências suficientes de que a radioterapia no tratamento do CCP está associada a múltiplos efeitos colaterais, incluindo mucosite, disfunção das glândulas salivares, cárie por radiação e osteorradionecrose².

Em geral, a ocorrência e a gravidade dessas reações dependem da dose de radiação, do volume de tecido irradiado, do esquema de fracionamento, do tipo de radiação ionizante, da localização da área irradiada, da idade do paciente, do estado geral, e do método de tratamento. Concomitante, higiene bucal e consumo de tabaco e álcool podem influenciar, assim como questões socioeconômicas que acarretam a uma menor obtenção de informações sobre o diagnóstico prévio e os fatores de riscos³.

Pacientes que recebem terapia antitumoral, especialmente a radioterapia, além de sofrer alteração da microbiota oral, são suscetíveis à hipofunção das glândulas salivares, redução do fluxo salivar ou alterações bioquímicas salivares que modificam a capacidade de tamponamento e remineralização dos dentes. Assim, processos proliferativos e infecciosos exacerbados por microrganismos endógenos e exógenos da própria cavidade oral e orofaríngea podem ser um desafio nos pacientes que recebem terapia antineoplásica⁴.

A compreensão acerca dos microrganismos como bactérias e fungos na patogênese de infecções bucais em pacientes gravemente imunocomprometidos tem sido importante para realizar intervenções clínicas uma vez que são capazes de carregar consigo genes de resistência antimicrobiana que se espalham para outras populações microbianas, podendo assim acarretar dificuldades no tratamento de processos infecciosos em pacientes oncológicos⁵.

Logo, o presente estudo teve como objetivo caracterizar os microrganismos da cavidade oral e orofaringe de pacientes acometidos pelo Câncer de Cabeça e Pescoço (CCP) em tratamento com antineoplásicos, atendidos em um Centro Odontológico localizado no Agreste Pernambucano.

MATERIAL E MÉTODO

Trata-se de estudo transversal, comparativo de caso-controle, sendo a coleta de dados do presente estudo piloto realizada no Centro Odontológico da ASCES-UNITA da cidade de Caruaru-PE, que recebe pacientes referenciados dos serviços oncológicos do Hospital Santa Águda (HSA) que atende pacientes de toda região do agreste de Pernambuco (IV Geres), no período de julho a novembro de 2021. O estudo foi desenvolvido após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário Tabosa de Almeida (ASCES-UNITA), sob número de aprovação 4.732.796. Todos os participantes da pesquisa foram informados sobre os procedimentos realizados e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) previamente à coleta de material para análise microbiológica e subsequente aplicação do questionário socioeconômico adaptado à necessidade local após um ensaio piloto.

A amostragem foi do tipo não probabilística por conveniência, sendo avaliados indivíduos de ambos os sexos, maiores de 18 anos, divididos em Grupo de Estudo (GE) e Grupo Controle (GC) atendidos no centro odontológico. O GE foi composto por pacientes acometidos pelo CCP em tratamento antineoplásico, quimioterapia e/ou radioterapia. Ainda, para a comprovação do diagnóstico histológico de CCP foi avaliado nos prontuários médicos o *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* (CID), sendo CID 10 C76.0, para neoplasia maligna da cabeça, face e pescoço que engloba a cavidade oral, faringe cavidade nasal, seios da face, glote, laringe e glândulas salivares. Foram excluídos pacientes com doenças neurológicas, Diabetes mellitus, infectados pelo vírus da imunodeficiência humana, hepatite e doenças autoimunes, em uso prolongado de antibióticos e aqueles que não possuísem comprovação de exame histopatológico após a obtenção dos dados laboratoriais dos prontuários. O GC foi composto por pacientes em bom estado de saúde geral, sem antecedentes de câncer, apresentando boas condições de saúde periodontal, com idade e sexo similar ao do GE analisado.

A análise do fluxo salivar foi analisada e classificada como hipossalivação apenas os pacientes que apresentaram fluxo salivar não estimulado menor que 0,1mL/min, e estimulado igual ou menor que 0,7mL/min na sialometria. Já para a identificação da xerostomia foi avaliado a sensação subjetiva do ressecamento da mucosa, além de analisado o fluxo salivar por meio de sialometria como descrito anteriormente⁶.

Foram realizadas coletas do assoalho da boca e da orofaringe com swab estéril, sendo usados swabs diferentes para coleta de cavidade oral e orofaringe para assim realizar os testes de identificação microbiana. Após a coleta, o material foi semeado em ágar Sangue de carneiro (meio não seletivo) (KASVI®, São José do Pinhais – PR, Brasil), ágar MacConkey (meio seletivo para bactérias Gram-negativas) (KASVI®, São José do Pinhais – PR, Brasil) e ágar Sabouraud dextrose (meio seletivo para fungos) (KASVI®, São José do Pinhais – PR, Brasil), e subsequentemente incubados a 37°C por 24 horas.

Em seguida foi realizada a avaliação do crescimento microbiano nas placas semeadas, no ágar Sangue de carneiro e MacConkey foi obtido o crescimento de bactérias, enquanto no ágar Sabouraud obteve o crescimento de fungos. Tendo em vista a possibilidade de obter o crescimento de várias colônias de espécies distintas em um único meio de cultura foi realizado o isolamento das colônias bacterianas e fúngicas para facilitar a identificação fenotípica.

O isolamento se deu através da avaliação morfológica das colônias obtidas em todos os meios, sendo analisada a coloração, o tamanho e as bordas das colônias microbianas. Além disso, foi avaliado as especificidades de crescimento microbiano em cada meio de cultura, como a capacidade de fermentação de lactose no ágar MacConkey, bem como a presença ou ausência de hemólise no ágar Sangue de Carneiro, além do tipo de hemólise, já no ágar Sabouraud foi averiguado a presença ou ausência de produção de filamentos.

Os isolados bacterianos foram inicialmente avaliados pela coloração de Gram descrita POR Konemann et al⁷. As bactérias classificadas como Gram positivas foram submetidas ao teste para detecção da produção de catalase, esse teste consistiu em transferir uma porção da colônia bacteriana isolada do meio de cultura para uma lâmina esterilizada e em seguida adicionar o peróxido de hidrogênio, e pesquisar a formação de bolhas de oxigênio.

Quando a catalase se apresentava positiva, foi analisada a capacidade de fermentação do manitol para a diferenciação de *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923) de outras espécies. Aquelas bactérias não fermentadoras do manitol foram semeadas em placa de ágar Mueller Hinton (KASVI®, São José do Pinhais – PR, Brasil) e adicionado um disco para o teste de susceptibilidade a um disco de novobiocina (5 µg) de acordo com os critérios estabelecidos no *Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (BrCAST - 2021). As amostras resistentes mostram zonas de inibição de 6 a 12 mm, *Staphylococcus saprophyticus* (ATCC 15305),

enquanto as susceptíveis apresentam halos de 16 mm ou mais, *Staphylococcus epidermidis* (ATCC 12228) ou *Staphylococcus haemolyticus* (ATCC 29970), logo as amostras suscetíveis eram expostas a testes bioquímicos de produção da enzima urease que, quando positivas, confirmam a espécie *Staphylococcus epidermidis* (ATCC 12228).

Já as amostras catalases negativas foram semeados em placa de ágar Mueller Hinton (KASVI®, São José do Pinhais – PR, Brasil) acrescido de 5% de sangue de cavalo e adicionado um disco teste de optoquina (5 µg), conforme as orientações descritas no BrCAST-2021. Sendo a presença de uma zona de inibição de 14 mm ou mais à volta de um disco significa sensibilidade e identifica o *Streptococcus pneumoniae* (ATCC 1659), ao passo que o halo de inibição inferior a 14 mm ou ausência de halo indicam a necessidade de mais etapas para identificação, sendo a verificação da hidrólise da bile esculina e o crescimento em caldo ajustado para conter 6,5% de NaCl para a identificação de *Streptococcus viridans* (ATCC 9811) e *Enterococcus ssp* (ATCC 29212).

As bactérias Gram negativas foram avaliadas através de provas bioquímicas para verificação da fermentação de açúcares, bem como consumo do citrato, produção de H₂S, motilidade e produção da enzima urease, sendo observadas após o período de incubação quanto às reações metabólicas que ocorreram, seguindo com a interpretação dos resultados conforme descrito por Konemann e colaboradores (2016)⁷.

Para a confirmação fenotípica das reações das provas bioquímicas seguiu-se as amostras padrão das seguintes cepas, *Citrobacter amalonaticus* (ATCC 25405), *Citrobacter freundii* (ATCC 43864), *Citrobacter koseri* (ATCC 27156), *Enterobacter cloacae* (ATCC 13047), *Klebsiella pneumoniae* (ATCC 13883), *Klebsiella oxytoca* (ATCC 13182) e *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 15442).

As amostras semeadas em ágar Sabouraud dextrose, após serem incubadas e obter o crescimento de leveduras, foram subcultivadas em meio ágar Cromogênico *Candida* (KASVI®, São José do Pinhais – PR, Brasil) e incubadas a 37 °C por 48 horas. A leitura das placas e a interpretação dos resultados foram realizadas pela observação da morfologia e da pigmentação das colônias. Como controle utilizou os seguintes padrões *Candida albicans* (ATCC 10231), *Candida glabrata* (ATCC 2001), *Candida krusei* (ATCC 34135) e *Candida tropicalis* (ATCC 1369).

O teste de susceptibilidade antimicrobiana foi realizado de acordo com o Kirby-Bauer seguindo a metodologia de disco-difusão e a

escolha dos antibióticos seguiu as orientações do BrCAST - 2021, utilizando-se os seguintes antimicrobianos: ampicilina (AMP - 10µg), penicilina (PEN - 10 und), cefoxitina (CFO - 30µg), ceftazidima (CAZ - 10µg), clindamicina (CLI - 02µg), imipenem (IMP - 10µg), gentamicina (GEN - 10µg), eritromicina (ERI - 15µg), levofloxacina (LEV - 5µg), meropenem (MER- 10µg), oxacilina (OXA - 01µg), tobramicina (TOB - 10), e vancomicina (VAN - 30µg).

A análise dos dados foi realizada no software Excel® 2018 (Microsoft Office), realizando estatística descritiva para o presente estudo, além de elaborar o banco de dados e gráficos. O software IBM SPSS® 20/2011 foi usado para fazer gráficos e realizar o teste do qui-quadrado.

RESULTADOS

Dezessete indivíduos participaram do estudo, sendo o sexo masculino (58,82%) predominante. Os indivíduos incluídos apresentavam idade entre 46 e 89 anos (média de 66,7 anos). A maioria eram agricultores com ensino fundamental incompleto (58,82%), renda mensal de um salário-mínimo (82,35%), etilistas ou tabagistas (64,70%) de acordo com os dados das tabelas 1 e 2.

Todos os pacientes relataram ter sido orientados pela equipe médica do Centro de Radioterapia a procurar tratamento odontológico antes da RT. Destes, 58,82% foram submetidos a um preparo de boca que incluiu extrações dentárias, tratamento periodontal e procedimentos restauradores. Os 41,18% dos pacientes que não buscaram os serviços odontológicos no momento do encaminhamento antes da RT, apenas começaram a procurar o Centro Odontológico quando começaram a evoluir os efeitos adversos da radioterapia, com destaque a mucosite, essa alteração foi presente em todos os pacientes que não buscaram os serviços odontológicos antes da RT.

O GE apresentou maior diversidade de espécies de bactérias isoladas em comparação ao GC conforme foi apresentado na Tabela 3, sendo a maior parte bactérias Gram positivas 67,64%, destacando a menor frequência da espécie *Streptococcus viridans* nos isolados do GE que corresponderam a 32,35% de todos as bactérias identificadas, já no e GC essa mesma espécie representou 79,41% do total dos isolados, assim a frequência de *Streptococcus viridans* apresentou diferença significativa do GE e GC (estudo vs. grupo controle, valor $p < 0,05$). A presença de *Staphylococcus aureus* foi exclusiva no GE, e *Enterococcus ssp.* foi mais prevalente no GE (14,70%), ocorrendo em apenas 2,94% do GC.

As bactérias Gram negativas, por sua vez, representaram 32,35% do GE, sendo 23,52% de

Enterobacteriales (*Citrobacter ssp.* e *Klebsiella ssp.*) e 8,82% de *Pseudomonas aeruginosa*. No GC, as bactérias Gram-negativas representaram apenas 2,94% dos isolados. Logo, a análise estatística mostrou que o isolamento de bactérias Gram negativas foi significativamente maior no GE em comparação ao GC (estudo vs. grupo controle, valor $p < 0,05$).

Conforme os dados apresentados na Tabela 4, todos os isolados do grupo das *Enterobacteriales* foram resistentes à gentamicina, sendo que 62,50% desses gêneros apresentaram resistência à ceftazidima, 50% mostraram-se resistentes à levofloxacina e 37,5% foram resistentes a imipenem e meropenem. Todos os isolados de *Pseudomonas aeruginosa* foram resistentes à penicilina G, 66,66% foram resistentes a imipenem, levofloxacina, meropenem e tobramicina, enquanto 33,33% foram resistentes à ceftazidima. Já as bactérias do gênero *Staphylococcus* apresentaram resistência de 85,71% aos antibióticos ampicilina, clindamicina e eritromicina, e a resistência à cefoxitina, gentamicina e oxacilina foi de 71,42%.

Como é demonstrado ainda na Tabela 4, as bactérias Gram-positivas foram as mais prevalentes no GC, com destaque para aquelas que são comum da microbiota da cavidade oral e orofaringe como *Staphylococcus epidermidis* e *Streptococcus viridans*. Sendo detectado ainda no GC apenas duas bactérias exógenas, *Enterococcus ssp.* e *Enterobacter cloacea*, contudo, ambas espécies não apresentaram resistência bacteriana *in vitro* aos antimicrobianos testados. No geral a resistência frente aos antibióticos testados *in vitro* no GC foi menor em comparação aos isolados bacterianos do GE.

Tabela 1. Caracterização do perfil socioeconômico do grupo estudo

Variável	N	%
Sexo		
Masculino	10	58,82
Feminino	07	41,17
Faixa etária		
40-60	05	29,41
61-75	09	52,94
Mais de 80 anos	03	17,64
Escolaridade		
Analfabeto	04	23,52
Fundamental incompleto	10	58,82
Superior completo	02	11,76
Estado Civil		
Casado (a)	07	41,17
Viúvo (a)	06	35,29
Divorciado (a)	02	11,76
Solteiro (a)	02	11,76
Profissão		
Agricultor (a)	10	58,82
Comerciante	02	11,76
Doméstica	01	5,88
Contador (a)	01	5,88
Professor	01	5,88
Recepcionista	01	5,88
Sapateiro	01	5,88
Redimento mensal		
Menos que 01 salário mínimo	14	82,35
01 salário mínimo	02	11,76
Mais de 01 salário mínimo	01	5,88

Legenda: N= Valor absoluto e %= Porcentagem.

Tabela 2. Caracterização do perfil clínico do grupo estudado

Variável	N	%
Tipo Histológico		
Carcinoma de células escamosas	17	100
Localização da Neoplasia		
Língua	04	23,52
Orofaringe	03	17,64
Laringe	02	11,76
Glândula Submandibular	02	11,76
Assoalho da Boca	02	11,76
Outras Regiões	04	23,52
Tratamento Antineoplásico		
Radioterapia		
Radioterapia + Quimioterapia		
Alterações Bucais		
Candidíase	08	47,05
Mucosite	08	47,05
Disfagia	07	41,17
Disgeusia	06	35,30
Xerostomia	06	35,30
Hipossalivação	02	11,76
Radiodermite	01	5,88
Trismo	01	5,88
Uso de Prótese		
Utiliza	06	35,30
Não Utiliza	11	64,70
Fatores de Risco		
Etilismo	11	64,70
Tabagismo	11	64,70
Etilismo + Tabagismo	08	47,05

Legenda: N= Valor absoluto e %= Porcentagem.

Tabela 3. Bactérias isoladas no grupo estudo e controle.

Bactérias	Grupo Estudo		Grupo Controle	
	Cavidade Oral n° (%)	Orofaringe n° (%)	Cavidade Oral n° (%)	Orofaringe n° (%)
<i>Citrobacter amalonaticus</i>	-	01 (5,88%)	-	-
<i>Citrobacter freundii</i>	01 (5,88%)	02 (11,76%)	-	-
<i>Citrobacter koseri</i>	-	01 (5,88%)	-	-
<i>Enterobacter cloacae</i>	-	-	01 (5,88%)	-
<i>Enterococcus</i> spp.	03 (17,64%)	02 (11,76%)	01 (5,88%)	-
<i>Klebsiella oxytoca</i>	-	01 (5,88%)	-	-
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	02 (11,76%)	-	-	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	02 (11,76%)	01 (5,88%)	-	-
<i>Staphylococcus aureus</i>	-	02 (11,76%)	-	-
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	03 (17,64%)	02 (11,76%)	02 (11,76%)	03 (17,64%)
<i>Streptococcus viridans</i>	06 (35,29%)	05 (29,41%)	13 (76,47%)	14 (82,35%)

Legenda: n°= número de bactérias isoladas; %= percentual de bactérias isoladas.

Tabela 4. Testes de sensibilidade antimicrobiana

Ampicilina	R	I	S
Espécies bacterianas isoladas no GE			
<i>Citrobacter</i> spp. (n° = 5)	-	-	-
<i>Enterococcus</i> spp. (n° = 5)	5	-	-
<i>Klebsiella</i> spp. (n° = 3)	-	-	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n° = 3)	-	-	-
<i>Staphylococcus aureus</i> (n° = 2)	2	-	-
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (n° = 5)	4	1	-
<i>Streptococcus viridans</i> (n° = 11)	8	3	-
Espécies bacterianas isoladas no GC			
<i>Enterobacter cloacae</i> (n° = 1)	-	-	-
<i>Enterococcus</i> spp. (n° = 1)	1	-	-
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (n° = 5)	2	3	-
<i>Streptococcus viridans</i> (n° = 27)	5	7	15
Cefoxitina			
Espécies bacterianas isoladas no GE			
<i>Citrobacter</i> spp. (n° = 5)	-	-	-
<i>Enterococcus</i> spp. (n° = 5)	-	-	-
<i>Klebsiella</i> spp. (n° = 3)	-	-	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n° = 3)	-	-	-
<i>Staphylococcus aureus</i> (n° = 2)	1	1	-
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (n° = 5)	4	1	-
<i>Streptococcus viridans</i> (n° = 11)	7	4	-
Espécies bacterianas isoladas no GC			
<i>Enterobacter cloacae</i> (n° = 1)	-	-	-
<i>Enterococcus</i> spp. (n° = 1)	-	-	-
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (n° = 5)	4	4	-
<i>Streptococcus viridans</i> (n° = 27)	4	22	-

Legenda: n°= número de bactérias isoladas; R= Resistente ao antimicrobiano in vitro testado; I= Intermediário ao antimicrobiano in vitro testado; S= Sensível ao antimicrobiano in vitro testado.

Tabela 4 (continuação). Testes de sensibilidade antimicrobiana

Ceftazidima	R	I	S
Espécies bacterianas isoladas no GE			
<i>Citrobacter</i> spp. (n° = 5)	2	1	2
<i>Enterococcus</i> spp. (n° = 5)	-	-	-
<i>Klebsiella</i> spp. (n° = 3)	3	-	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n° = 3)	1	1	1
<i>Staphylococcus aureus</i> (n° = 2)	-	-	-
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (n° = 5)	-	-	-
<i>Streptococcus viridans</i> (n° = 11)	-	-	-
Espécies bacterianas isoladas no GC			
<i>Enterobacter cloacae</i> (n° = 1)	1	-	-
<i>Enterococcus</i> spp. (n° = 1)	-	-	-
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (n° = 5)	-	-	-
<i>Streptococcus viridans</i> (n° = 27)	-	-	-
Clindamicina			
Espécies bacterianas isoladas no GE			
<i>Citrobacter</i> spp. (n° = 5)	-	-	-
<i>Enterococcus</i> spp. (n° = 5)	-	-	-
<i>Klebsiella</i> spp. (n° = 3)	-	-	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n° = 3)	-	-	-
<i>Staphylococcus aureus</i> (n° = 2)	2	-	-
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (n° = 5)	4	1	-
<i>Streptococcus viridans</i> (n° = 11)	8	3	-
Espécies bacterianas isoladas no GC			
<i>Enterobacter cloacae</i> (n° = 1)	-	-	-
<i>Enterococcus</i> spp. (n° = 1)	-	-	-
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (n° = 5)	2	3	-
<i>Streptococcus viridans</i> (n° = 27)	4	8	15
Imipenem			
Espécies bacterianas isoladas no GE			
<i>Citrobacter</i> spp. (n° = 5)	1	4	-
<i>Enterococcus</i> spp. (n° = 5)	1	4	-
<i>Klebsiella</i> spp. (n° = 3)	2	1	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n° = 3)	2	1	-
<i>Staphylococcus aureus</i> (n° = 2)	-	-	-
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (n° = 5)	-	-	-
<i>Streptococcus viridans</i> (n° = 11)	-	-	-
Espécies bacterianas isoladas no GC			
<i>Enterobacter cloacae</i> (n° = 1)	-	-	-
<i>Enterococcus</i> spp. (n° = 1)	1	-	-
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (n° = 5)	2	3	-
<i>Streptococcus viridans</i> (n° = 27)	4	8	15
Gentamicina			
Espécies bacterianas isoladas no GE			
<i>Citrobacter</i> spp. (n° = 5)	5	-	-
<i>Enterococcus</i> spp. (n° = 5)	-	-	-
<i>Klebsiella</i> spp. (n° = 3)	3	-	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n° = 3)	-	-	-
<i>Staphylococcus aureus</i> (n° = 2)	2	-	-
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (n° = 5)	3	2	-
<i>Streptococcus viridans</i> (n° = 11)	4	7	-
Espécies bacterianas isoladas no GC			
<i>Enterobacter cloacae</i> (n° = 1)	-	-	1
<i>Enterococcus</i> spp. (n° = 1)	-	-	-
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (n° = 5)	1	6	20
<i>Streptococcus viridans</i> (n° = 27)	1	6	20
Eritromicina			
Espécies bacterianas isoladas no GE			
<i>Citrobacter</i> spp. (n° = 5)	-	-	-
<i>Enterococcus</i> spp. (n° = 5)	-	-	-
<i>Klebsiella</i> spp. (n° = 3)	-	-	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n° = 3)	-	-	-
<i>Staphylococcus aureus</i> (n° = 2)	2	-	-
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (n° = 5)	4	1	-
<i>Streptococcus viridans</i> (n° = 11)	8	3	-
Espécies bacterianas isoladas no GC			
<i>Enterobacter cloacae</i> (n° = 1)	-	-	-
<i>Enterococcus</i> spp. (n° = 1)	-	-	-
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (n° = 5)	2	3	-
<i>Streptococcus viridans</i> (n° = 27)	4	8	15
Levofloxacina			
Espécies bacterianas isoladas no GE			
<i>Citrobacter</i> spp. (n° = 5)	2	2	1
<i>Enterococcus</i> spp. (n° = 5)	2	3	-
<i>Klebsiella</i> spp. (n° = 3)	2	1	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n° = 3)	2	1	-
<i>Staphylococcus aureus</i> (n° = 2)	-	-	-
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (n° = 5)	-	-	-
<i>Streptococcus viridans</i> (n° = 11)	-	-	-
Espécies bacterianas isoladas no GC			
<i>Enterobacter cloacae</i> (n° = 1)	-	-	1
<i>Enterococcus</i> spp. (n° = 1)	-	-	1
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (n° = 5)	-	-	-
<i>Streptococcus viridans</i> (n° = 27)	-	-	-
Meropenem			
Espécies bacterianas isoladas no GE			
<i>Citrobacter</i> spp. (n° = 5)	1	2	1
<i>Enterococcus</i> spp. (n° = 5)	1	4	-
<i>Klebsiella</i> spp. (n° = 3)	2	1	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n° = 3)	2	1	-
<i>Staphylococcus aureus</i> (n° = 2)	-	-	-
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (n° = 5)	-	-	-
<i>Streptococcus viridans</i> (n° = 11)	-	-	-
Espécies bacterianas isoladas no GC			
<i>Enterobacter cloacae</i> (n° = 1)	-	-	1
<i>Enterococcus</i> spp. (n° = 1)	-	-	1
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (n° = 5)	-	-	-
<i>Streptococcus viridans</i> (n° = 27)	-	-	-

Legenda: n°= número de bactérias isoladas; R= Resistente ao antimicrobiano in vitro testado; I= Intermediário ao antimicrobiano in vitro testado; S= Sensível ao antimicrobiano in vitro testado.

Tabela 4 (continuação). Testes de sensibilidade antimicrobiana

Oxacilina	R	I	S
Espécies bacterianas isoladas no GE			
<i>Citrobacter</i> ssp. (nº = 5)	-	-	-
<i>Enterococcus</i> ssp. (nº = 5)	-	-	-
<i>Klebsiella</i> ssp. (nº = 3)	-	-	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (nº = 3)	-	-	-
<i>Staphylococcus aureus</i> (nº = 2)	1	-	1
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (nº = 5)	4	-	1
<i>Streptococcus viridans</i> (nº = 11)	7	-	4
Espécies bacterianas isoladas no GC			
<i>Enterobacter cloacae</i> (nº = 1)	-	-	-
<i>Enterococcus</i> ssp. (nº = 1)	-	-	-
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (nº = 5)	1	-	4
<i>Streptococcus viridans</i> (nº = 27)	4	-	22
Tobramicina			
Espécies bacterianas isoladas no GE			
<i>Citrobacter</i> ssp. (nº = 5)	-	-	-
<i>Enterococcus</i> ssp. (nº = 5)	-	-	-
<i>Klebsiella</i> ssp. (nº = 3)	-	-	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (nº = 3)	2	-	1
<i>Staphylococcus aureus</i> (nº = 2)	-	-	-
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (nº = 5)	-	-	-
<i>Streptococcus viridans</i> (nº = 11)	-	-	-
Espécies bacterianas isoladas no GC			
<i>Enterobacter cloacae</i> (nº = 1)	-	-	-
<i>Enterococcus</i> ssp. (nº = 1)	-	-	-
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (nº = 5)	-	-	-
<i>Streptococcus viridans</i> (nº = 27)	-	-	-
Vancomicina			
Espécies bacterianas isoladas no GE			
<i>Citrobacter</i> ssp. (nº = 5)	-	-	-
<i>Enterococcus</i> ssp. (nº = 5)	4	-	1
<i>Klebsiella</i> ssp. (nº = 3)	-	-	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (nº = 3)	-	-	-
<i>Staphylococcus aureus</i> (nº = 2)	-	-	-
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (nº = 5)	-	-	-
<i>Streptococcus viridans</i> (nº = 11)	-	-	-
Espécies bacterianas isoladas no GC			
<i>Enterobacter cloacae</i> (nº = 1)	-	-	-
<i>Enterococcus</i> ssp. (nº = 1)	1	-	-
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (nº = 5)	-	-	-
<i>Streptococcus viridans</i> (nº = 27)	-	-	-
Penicilina-G			
Espécies bacterianas isoladas no GE			
<i>Citrobacter</i> ssp. (nº = 5)	-	-	-
<i>Enterococcus</i> ssp. (nº = 5)	-	-	-
<i>Klebsiella</i> ssp. (nº = 3)	-	-	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (nº = 3)	3	-	-
<i>Staphylococcus aureus</i> (nº = 2)	-	-	-
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (nº = 5)	-	-	-
<i>Streptococcus viridans</i> (nº = 11)	-	-	-
Espécies bacterianas isoladas no GC			
<i>Enterobacter cloacae</i> (nº = 1)	-	-	-
<i>Enterococcus</i> ssp. (nº = 1)	-	-	-
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (nº = 5)	-	-	-
<i>Streptococcus viridans</i> (nº = 27)	-	-	-

Legenda: nº= número de bactérias isoladas; R= Resistente ao antimicrobiano in vitro testado; I= Intermediário ao antimicrobiano in vitro testado; S= Sensível ao antimicrobiano in vitro testado.

De acordo os dados apresentados na Tabela 5, o gênero *Candida* foi o único isolado em todos os indivíduos neste estudo, com maior variedade de espécies identificadas no GE (*C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei* e *C. tropicalis*), quando comparadas àquelas identificadas no GC (*C. albicans* e *C. tropicalis*). A orofaringe foi o local com maior diversidade de espécies isoladas.

Tabela 5. Leveduras isoladas no grupo estudo e controle.

Leveduras	Grupo Estudo		Grupo Controle	
	Cavidade Oral nº (%)	Orofaringe nº (%)	Cavidade Oral nº (%)	Orofaringe nº (%)
<i>Candida albicans</i>	08 (47,05%)	06 (35,29%)	04 (23,52%)	04 (23,52%)
<i>Candida glabrata</i>	01 (5,88%)	01 (5,88%)	-	-
<i>Candida krusei</i>	-	02 (11,76%)	-	-
<i>Candida tropicalis</i>	04 (23,52%)	03 (17,64%)	02 (11,76%)	03 (17,64%)
Ausência de leveduras	04 (23,52%)	05 (29,41%)	11 (64,70%)	10 (58,82%)

Legenda: nº= número de leveduras isoladas; %= percentual de leveduras isoladas.

DISCUSSÃO

O sexo masculino foi o mais prevalente neste estudo, e os pacientes acometidos pelo CCP se caracterizaram, em sua maioria, por idosos com a média de idade de 65 anos ± 12,54

e de etnia parda, corroborando os resultados de outros estudos⁸⁻¹¹.

As condições socioeconômicas encontradas nos indivíduos foram a predominância do ensino fundamental incompleto, agricultura como atividade laboral e renda mensal em torno de um salário-mínimo, sendo essas características interligadas para a incidência de CCP¹²⁻¹³. Considerando que a baixa escolaridade e a renda podem estar relacionadas ao menor conhecimento sobre prevenção do CCP, autoavaliação da boca, falta de acesso aos serviços de saúde e, ainda, o fato de profissionais como os agricultores estarem mais expostos à radiação solar e agrotóxicos, são fatores predisponentes às neoplasias⁸⁻¹⁰.

Outro fator observado neste estudo foi o tipo histológico, sendo identificado em todos os indivíduos incluídos nesta pesquisa o Carcinoma de Células Escamosas (CCE). O CCE corresponde a cerca de mais de 90% das neoplasias diagnosticadas de CCP, além da língua e orofaringe serem os locais mais afetados^{8-10,13}, corroborando com nossos resultados. Geralmente a relação com a predominância de lesões orais e na orofaringe podem ser associadas ao etilismo e tabagismo e, quando esses dois hábitos estão associados, há uma maior chance do desenvolvimento do CCE⁹⁻¹⁰.

A radioterapia foi a terapia antineoplásica mais predominante dos pacientes incluídos nesta pesquisa, sendo essa a principal modalidade de tratamento frente aos tumores malignos¹⁴. Embora este método seja altamente eficaz, o seu uso produz importantes efeitos colaterais orais como: trismo, mucosite, cárie dentária, salivagem insuficiente, osteorradição, perda do paladar e infecções secundárias, como é apontado em outras pesquisas já realizadas, principalmente a presença de mucosite oral e candidíase o que corrobora com os nossos achados clínicos. Além disso, estudos demonstram que a microbiota bucal de pacientes submetidos à radioterapia e quimioterapia se altera durante o tratamento, podendo, portanto, desempenhar um papel importante nessas complicações orais¹⁴⁻¹⁷.

Os 41,18% dos indivíduos acometidos por CCP que não buscaram os serviços odontológicos antes da RT, desenvolveram a mucosite oral, assim, outras pesquisas apontaram também a falta de procura de tratamento odontológico e assim o favorecimento do surgimento dos efeitos adversos da terapia antineoplásica. Sendo entre 36% a 38% a taxa de pacientes que, de acordo com estudos já realizados, procuraram tratamento odontológico previamente à realização da RT¹⁶⁻¹⁷.

Neste estudo é notável a menor frequência no GE de *Streptococcus viridans*, um conjunto de

microrganismos presentes na microbiota humana, como a cavidade oral e orofaringe, composto por *Streptococcus mutans*, *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus mitis* e *Streptococcus anginosus*, entre outros¹⁸. Estes microrganismos podem apresentar mecanismos protetores para o seu hospedeiro, tendo a capacidade de produzir substâncias com atividades semelhantes à bacteriocina, incluindo H₂O₂, logo, uma forma de inibir e competir frente a outras espécies bacterianas¹⁹.

No GE foram isoladas mais bactérias potencialmente patogênicas do que no GC, sendo elas a *Citrobacter* ssp., *Enterococcus* ssp., *Klebsiella* ssp., *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa*. Estes mesmos microrganismos também foram encontrados na mucosa bucal de pacientes em tratamento radioterápico em outros estudos¹⁹⁻²³.

A resistência antimicrobiana é vista como um processo natural dos microrganismos que vem sendo observado desde a descoberta dos primeiros antibióticos. No entanto, o uso inadequado e prolongado de antimicrobianos no tratamento de infecções acelerou esse processo²³⁻²⁴. Como resultado, infecções causadas por microrganismos resistentes a medicamentos podem levar a sérios problemas nos sistemas de saúde, aumentando a mortalidade, o tempo de internação e os custos de tratamento, além de limitar o conjunto de medicamentos eficazes e reduzir o número de novos antimicrobianos introduzidos no mercado irá agravar esta situação nos últimos anos²⁵⁻²⁶.

Dentre os antibióticos existentes na atualidade frente a bactérias Gram negativas os carbapenêmicos (imipenem e meropenem) de amplo espectro com ação bactericida, derivados da tienamicina, são medicamentos usados no tratamento de infecções provocadas por isolados multirresistentes em ambiente hospitalar. Entretanto, as bactérias Gram negativas isoladas no GE apresentaram significativa taxa de resistência aos carbapenêmicos (45,45%), uma característica preocupante e de grande impacto clínico, tendo em vista a escassez de terapias efetivas no tratamento de processos infecciosos diante destes microrganismos²⁷⁻²⁸. A multirresistência de bactérias pertencentes às espécies *Citrobacter* ssp. *Klebsiella pneumoniae* e *Pseudomonas aeruginosa* na cavidade oral já foi observada frente as classes de antimicrobianos beta-lactâmicos (cefalosporinas, monobactâmicos e penicilinas), quinolonas e macrolídeos²⁸⁻²⁹.

A multirresistência das bactérias Gram-negativas aumentou, assim como as infecções por Gram-positivas, sendo as infecções causadas por bactérias como *Staphylococcus aureus* resistente

à metilina (MRSA) e por *Enterococcus* resistente à vancomicina (VRE) preocupantes na atualidade³⁰. As coletas de cavidade oral e orofaringe do GE apresentaram cinco isolados do gênero *Enterococcus*, bactéria oportunista pode causar infecções em humanos, além de ser bem adaptada a ambientes hospitalares, em parte devido a sua resistência inerente a muitos antimicrobianos (como cefalosporinas, lincosamidas e aminoglicosídeos). Além disso, este gênero tem uma extraordinária capacidade de adquirir elementos genéticos móveis, carregando genes de resistência a muitos outros agentes antimicrobianos, especialmente glicopeptídeos de amplo espectro como a vancomicina³⁰⁻³².

Ademais, a resistência a aminoglicosídeos e betalactâmicos dos microrganismos do gênero *Staphylococcus* também foi detectada no presente estudo, com destaque para a oxacilina em isolados de *S. aureus* e *S. epidermis*, previamente foi mencionada em outro estudo que identificou que a prevalência de *S. aureus* com percentual de resistência à oxacilina de 96% e *S. epidermidis* com 60% de resistência, em pacientes acometidos pelo câncer bucal³¹⁻³².

O gênero *Candida* esteve presente em todos os pacientes incluídos na amostra hora estudada, sendo a espécie *C. albicans* a mais prevalente, como também é descrito em outros estudos, principalmente seu aumento ocasionado pela imunossupressão da terapia antineoplásica²²⁻²³. Já entre as *Candida não albicans*, as três espécies isoladas no GE foram também isoladas em um estudo que identificou a predominância de *C. glabrata*, *C. tropicalis* e *C. krusei* em pacientes com carcinoma de células escamosas na cavidade oral³³.

Este estudo piloto, devido ao reduzido tamanho da amostra, não pode fornecer uma resposta definitiva à questão da relação entre a prevalência de microrganismos potencialmente patogênicos em pacientes acometidos por CCP atendidos no Agreste Pernambucano que estão em terapia antineoplásica. Portanto, este estudo piloto pode apenas dar uma indicação, e mais estudos, com escalas amostrais maiores, são necessários.

CONCLUSÃO

As alterações microbiológicas na cavidade oral e orofaringe dos participantes do presente estudo indicam aumento de prevalência de *Enterobacterales* e *Enterococcus* ssp., além do isolamento de *Pseudomonas* ssp. e *Staphylococcus* ssp., sendo identificada a multirresistência de bactérias oportunistas a várias classes de antibióticos, como aminoglicosídeos, carbapenêmicos,

cefalosporinas, fluoroquinolonas, glicopeptídeos, macrolídeos e penicilinas. Houve também diminuição considerável de *Streptococcus viridans* no GE em comparação ao GC. Em ambos os grupos foi detectado o isolamento de *Candida* spp., com maior variedade de espécies encontradas no GE.

REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020: Incidência de câncer no Brasil [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2019
2. Freitas DA, Caballero AD, Pereira MM, Oliveira SKM, Silva GP, Hernández CIV. Sequelas bucais da radioterapia de cabeça e pescoço. Revista CEFAC. 2011; 13(6):1103-08.
3. Rolim AEH, Costa LJ, Ramalho LMP. Repercussões da radioterapia na região orofacial e seu tratamento. Radiologia Brasileira. 2011; 44(6):388-395.
4. Valdez JA, Brennan MT. Impact of Oral Cancer on Quality of Life. Dent Clin North Am. 2018; 62(1):143-54.
5. Jones DL, Rankin KV. Management of the oral sequelae of cancer therapy. Tex Dent J. 2012; 129(5):461-68.
6. Leal AO, Rolim JIA, Muniz IAF, Muniz IAF, Farias IAP. Study of salivary parameters study of pregnant women. Odontol. Clín.-Cient. 2013;12(1):39-42.
7. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, et al. Diagnóstico Microbiológico. Texto e Atlas Colorado. 6 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2016; 1760p.
8. Freire AR, Freire DEWG, Pucca Júnior GA, Carrer FCA, Sousa SA, Lucena EHG et al. Diagnosis of mucosal changes and hospitalized oral cancer patients in Brazil: influence of socioeconomic factors. Braz Oral Res. 2021;35:e042.
9. Pereira IF, Noronha VRAS, Naves MD, Amaral TMP, Santos VR. Neoplasias malignas em região de cabeça e pescoço: perfil dos pacientes atendidos na UFMG. Rev Cubana Estomatol. 2016; 53(4):233-44.
10. Silva FA, Roussenq SC, Tavares MGS, Souza CPF, Mozzini CB, Benetti M et al. Perfil Epidemiológico dos Pacientes com Câncer de Cabeça e Pescoço em um Centro Oncológico no Sul do Brasil. Rev Bras Cancerol. 2020; 66(1):e-08455.
11. Avelar JMP, Namie OS, Nicolusset AC. Fadiga em pacientes com câncer de cabeça e pescoço em tratamento radioterápico: estudo prospectivo. Rev. Latino-Am. Enfermagem. 2019;27: e3168.
12. Azimi S, Ghorbani Z, Ghasemi E, Tennant M, Kruger E. Does socioeconomic status influence oral cancer awareness? The role of public education. East Mediterr Health J. 2020;26(12):1510-17.
13. Mishra GA, Shaikh HA, Pimple SA, Awasthi AA, Kulkarni VY. Determinants of Compliance to Population-Based Oral Cancer Screening Program among low Socioeconomic Women in Mumbai, India. Indian J Community Med. 2021;46(2):210-15.
14. Anjali K, Arun AB, Bastian TS, Parthiban R, Selvamani M, Adarsh H. Oral microbial profile in oral cancer patients before and after radiation therapy in a cancer care center - A prospective study. J Oral Maxillofac Pathol. 2020;24(1):117-24.
15. Kermani F, Sadeghian M, Shokohi T, Hashemi S, Moslemi D, Davodian S et al. Molecular identification and antifungal susceptibility testing of *Candida* species isolated from oral lesions in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy. Curr Med Mycol. 2021;7(1):44-50.
16. Gaetti-Jardim JE, Ciesielski FIN, Nunes de Sousa FR, Nwaokorie F, Schweitzer CM, Avila-Campos MJ. Occurrence of yeasts, pseudomonads and enteric bacteria in the oral cavity of patients undergoing head and neck radiotherapy. Braz J Microbiol. 2011;42(3):1047-55.
17. Souza FRN, Meca LB, Correia ASC, Schweitzer CM, Okamoto AC, Jardim Junior EG. Microrganismos oportunistas na boca de pacientes irradiados: avaliação de 12 meses pós-tratamento. Arch Health Invest. 2015;4(5):55-61.
18. Nomura R, Otsugu M, Hamada M, Matayoshi S, Teramoto N, Iwashita N, et al. Potential involvement of *Streptococcus mutans* possessing collagen binding protein Cnm in infective endocarditis. Sci Rep. 2020;10(1):19118.
19. Abranches J, Zeng L, Kajfasz JK, Palmer SR, Chakraborty B, Wen ZT, Richards VP, Brady LJ, Lemos JA. Biology of Oral Streptococci. Microbiol Spectr. 2018 Oct;6(5):10.1128/microbiolspec.GPP3-0042-2018.
20. Almståhl A, Finizia C, Carlén A, Fagerberg-Mohlin B, Alstad T. Mucosal microflora in head and neck cancer patients. Int J Dent Hyg. 2018;16(4):459-66.
21. Subramaniam N, Muthukrishnan A. Oral mucositis and microbial colonization in oral cancer patients undergoing radiotherapy and chemotherapy: A prospective analysis in a tertiary care dental hospital. J Investig Clin Dent. 2019;10(4):e12454.
22. Vidal-Casariago A, Fernández-Natal I, Calleja-Fernández A, Parras-Padilla T, Cano-Rodríguez I, Prieto-Alonso B, et al. Nutritional, microbiological, and therapeutic factors related to mucositis in head and neck cancer patients: a cohort study. Nutr Hosp. 2015;32(3):1208-13.
23. Panghal M, Kaushal V, Kadayan S, Yadav JP et al. Incidence and risk factors for infection in oral cancer patients undergoing different treatments protocols. BMC Oral Health. 2012;12:22.
24. O'Neill J. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. The Review on Antimicrobial Resistance. Government of the United Kingdom. 2016.
25. Bassetti M, Righi E. Development of novel antibacterial drugs to combat multiple resistant

- organisms. Langenbecks Arch Surg. 2015;400(2):153-65.
26. Wright GD. Bacterial resistance to antibiotics: enzymatic degradation and modification. Adv Drug Deliv Rev. 2005;57(10):1451-70.
27. Neves PR, Mamizuka EM, Levy CE. *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente: um problema endêmico no Brasil. J Bras Patol Med Lab. 2011; 47(4): 409-420.
28. Bernardo BMC, Soares JLP, Silva ETS, Soares VGM, Lima CA, Maartins LR, et al. Pesquisa de bactérias gram-negativas multi-resistentes na cavidade oral de pacientes atendidos em clínicas dentárias. Saúde e Sociedade. 2022;2(1):331-49.
29. Giske CG, Monnet DL, Cars O, Carmeli Y; ReAct-Action on Antibiotic Resistance. Clinical and economic impact of common multidrug-resistant gram-negative bacilli. Antimicrob Agents Chemother. 2008;52(3):813-21
30. Yangzom T, Kumar Singh TS. Study of vancomycin and high-level aminoglycoside-resistant Enterococcus species and evaluation of a rapid spot test for enterococci from Central Referral Hospital, Sikkim, India. J Lab Physicians. 2019;11(3):192-199.
31. Gales AC, Sader HS, Ribeiro J, Zoccoli C, Barth A, Pignatari A. Antimicrobial susceptibility of gram-positive bacteria isolated in Brazilian hospitals participating in the SENTRY Program (2005-2008). Braz J Infect Dis. 2009;13(2):90-8.
32. Pan J, Zhao J, Jiang N. Oral cavity infection: an adverse effect after the treatment of oral cancer in aged individuals. J Appl Oral Sci. 2014;22(4):261-67.
33. Abidullah M, Bhosle S, Komire B, Sharma P, Swathi K, Karthik L. Investigation of *Candidal* Species among People Who Suffer from Oral Potentially Malignant Disorders and Oral Squamous Cell Carcinoma. J Pharm Bioallied Sci. 2021;13(Suppl 2):S1050-S1054.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não haver conflitos de interesse

AUTOR PARA CORRESPONDÊNCIA

Iran Alves da Silva

Rua José Joaquim de Araújo, 162 - Cruz Alta,
55195-039, Santa Cruz do Capibaribe - PE, Brasil
E-mail: iranalvesdasilva0@gmail.com

Submetido em 23/11/2022

Aceito em 02/03/2023