

MICROORGANISMOS RESISTENTES DA CAVIDADE ORAL E DESFECHOS DO CÂNCER: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

ORAL RESISTANT MICROBES AND CANCER OUTCOME: AN INTEGRATIVE REVIEW

^{1,2,3}Daniel Cohen Goldemberg; ³Beatriz Nascimento Monteiro da Silva; ³José Alexandre da Rocha Curvelo; ⁴Ellen dos Santos; ⁴Fernanda Vasconcelos Crespo da Silva.

1. Programa de Pós-Graduação em Odontologia (PPGO), AFYA Universidade UNIGRANRIO;
2. Eastman Dental Institute, University College London (UCL)
3. Divisão de Pesquisa Clínica e Desenvolvimento Tecnológico, Instituto Nacional de Câncer.
4. Curso de aperfeiçoamento nos moldes Fellow em Pesquisa Clínica em Câncer em Odontologia, Instituto Nacional de Câncer, fernanda.silva@ensino.inca.gov.br.

RESUMO

A cavidade oral é um ecossistema complexo que pode constituir um reservatório de microrganismos resistentes, especialmente em pacientes com câncer, nos quais a imunossupressão e as terapias antineoplásicas promovem alterações na microbiota. O objetivo desta revisão foi analisar a evidência científica relacionada com a presença de microrganismos resistentes aos antimicrobianos na cavidade oral de doentes com câncer e o seu impacto clínico. A metodologia utilizou a sigla PICO para formular a questão de investigação e as pesquisas foram realizadas nas bases de dados PubMed, Scopus e Web of Science. Foram incluídos doze artigos publicados entre 1998 e 2023, abrangendo diversos tipos de câncer e estratégias terapêuticas. Os resultados demonstraram enorme diversidade microbiana, com predominância de espécies do gênero *Candida*, principalmente *Candida albicans*, as quais frequentemente apresentavam resistência ao fluconazol, e de bactérias Gram-negativas que apresentavam perfis de resistência aos carbapenêmicos, às cefalosporinas e às quinolonas. O estudo revelou que a disbiose oral, agravada pelos efeitos colaterais das terapias contra o câncer, como hipossalivação, xerostomia e mucosite oral, facilita a colonização por patógenos oportunistas e multirresistentes e pode preceder ou contribuir para infecções sistêmicas graves, incluindo bacteremia e sepse. Em conclusão, a vulnerabilidade dos pacientes com câncer pode transformar a cavidade oral em um nicho para microrganismos resistentes, afetando diretamente a complexidade do tratamento e apontando para a necessidade de uma vigilância microbiológica rigorosa. As lacunas na literatura atual no que diz respeito à sobrevida global a longo prazo e à qualidade de vida reforçam a necessidade de futuras pesquisas prospectivas que integrem a colonização microbiológica e os resultados clínicos, a fim de otimizar o tratamento oncológico.

Palavras-chave: Neoplasias; Oncologia Médica; Resistência a medicamentos; Infecções oportunistas; Boca.

ABSTRACT

The oral cavity is a complex ecosystem that may be a reservoir for resistant microorganisms, especially in patients with cancer, in which immunosuppression and antineoplastic therapies promote microbiota changes. The aim of this review was to analyze scientific evidence related to the presence of antimicrobial-resistant microorganisms in the oral cavity of cancer patients and their clinical impact. The methodology used the PICO acronym to formulate the research question and searches were conducted in PubMed, Scopus, and Web of Science databases. Twelve articles published between 1998 and 2023 were included encompassing various cancer types and therapeutic strategies. The results demonstrated extensive microbial diversity, with a predominance of *Candida* species, mainly *Candida albicans*, which frequently exhibited resistance to fluconazole, and Gram-negative bacteria that showed resistance profiles to carbapenems, cephalosporins, and quinolones. The study revealed that oral dysbiosis, exacerbated by cancer therapies adverse effects such as hyposalivation, xerostomia, and oral mucositis, facilitates colonization by opportunistic and multidrug-resistant pathogens and may precede or contribute to severe systemic infections, including bacteremia and sepsis. In conclusion, the vulnerability of cancer patients may establish the oral cavity as a niche for resistant microorganisms affecting directly the complexity of therapeutics pointing to the need for rigorous microbiological surveillance. Gaps in the current literature regarding long-term overall survival and quality of life reinforce the need for future prospective research integrating microbiological colonization and clinical outcomes in order to optimize oncologic treatment care.

Keywords: Neoplasms; Medical Oncology; Drug Resistance; Opportunistic Infections; Mouth.

INTRODUÇÃO

A cavidade oral é um ecossistema complexo cuja microbiota presente sofre disbiose quando submetida a tratamentos oncológicos, como a quimioterapia, imunoterapia e radioterapia.^{1,2} Tais tratamentos alteram sua composição e predispõem o paciente a infecções por organismos resistentes aos antimicrobianos, representando importante risco clínico para indivíduos em tratamento oncológico.^{1,3,4}

A resistência antimicrobiana (RAM) definida como a capacidade de microrganismos resistirem aos efeitos de agentes antimicrobianos,⁵ que ameaça a sobrevivência dos indivíduos, causando hospitalizações prolongadas, custos excessivos, falhas terapêuticas e aumento da morbidade e mortalidade no cuidado oncológico.^{3,4,6} A terapia contra o câncer rompe barreiras protetoras físicas e químicas essenciais, como por exemplo a mucosite oral, hipossalivação e neutropenia. Tais quadros clínicos facilitam a interação com esses microrganismos e predispõem infecções sistêmicas graves e sepse.^{1,7,8,9,10}

Embora já existam evidências da colonização da cavidade oral por microrganismos resistentes, a correlação entre a presença deles, seus perfis de resistência oral e o desfecho clínico permanece pouco evidenciada na literatura. Assim, esta revisão integrativa tem como objetivo analisar as evidências científicas disponíveis sobre a presença de microrganismos

resistentes aos antimicrobianos na cavidade oral de pacientes com câncer e seus respectivos impactos clínicos.

MATERIAIS E MÉTODOS

1. Definição da Pergunta norteadora e Estratégia de busca

A pesquisa baseou-se na atualização metodológica para revisão integrativa de Whitemore e Knafl (2005).¹¹ A questão norteadora “Quais evidências científicas existem sobre os efeitos e impactos clínicos da presença de microrganismos resistentes na cavidade oral de pacientes com câncer?”, foi estruturada pela sigla PICO, onde P (População) pacientes com câncer; I (fenômeno de interesse) presença de microrganismos resistentes na cavidade oral; Co (Contexto) impactos clínicos.

A estratégia de pesquisa foi desenvolvida em colaboração com o serviço de Desenvolvimento de Estratégias de Pesquisa do NSIB-INCA usando os seguintes domínios: Neoplasm; Oral microbiota; Microbial Drug resistance e Health outcomes. As palavras-chave e descritores MESH foram combinados com auxílio de operadores booleanos.

1. A busca ocorreu em PubMed, Scopus e Web of Science, sem restrições de idioma ou período, em agosto de 2024. Os artigos foram exportados para o ZOTERO®, versão 7.0.32, e Rayyan®, versão 1.7.

2. Seleção dos estudos

As citações foram selecionadas por dois revisores independentes. Realizou-se triagem por títulos e resumos, seguida da leitura integral dos estudos potencialmente relevantes. Em divergências, houve discussão e, sem consenso, consulta a um terceiro revisor.

3. Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos estudos com pacientes com câncer, independentemente da idade, que abordassem infecção, detecção ou colonização por microrganismos resistentes na cavidade oral, além dos efeitos clínicos dos medicamentos, complicações, infecções, falha terapêutica, prognóstico, sobrevida, toxicidades e uso de antimicrobianos, entre outros. Foram considerados estudos observacionais, casos clínicos, laboratoriais ou qualitativos, publicados em qualquer idioma. Foram excluídos estudos experimentais in vitro sem correlação clínica, duplicatas, estudos sem texto completo, cartas,

editoriais, opiniões, resumos de congressos e dissertações.

4. Extração e análise de dados

Os dados foram tabulados no Microsoft® Excel, incluindo título, autor, ano, país, tipo de estudo, tamanho da amostra, objetivo, câncer primário, estágio da doença, localização, resultados clínicos, microrganismos isolados e perfil de resistência antimicrobiana, incluindo tipo de resistência, antibióticos testados e metodologia. Os dados foram submetidos à análise descritiva. Para padronização entre diferentes tamanhos amostrais, os microrganismos isolados foram expressos como frequência relativa (%), calculada pela razão entre o número de isolados de cada espécie e o total de pacientes de cada estudo. A padronização foi descritiva e não inferencial, considerando a heterogeneidade metodológica. Não foi realizada avaliação formal da qualidade metodológica ou do risco de viés, devido à heterogeneidade dos desenhos dos estudos e ao caráter exploratório da revisão integrativa.

RESULTADOS

Foram identificados 73 artigos, sendo 11 na PubMed/MEDLINE, 44 na Scopus e 18 na Web of Science. Após a remoção das duplicatas, 59 estudos foram submetidos à triagem por títulos e resumos, dos quais 21 foram selecionados para leitura integral. Nove estudos foram excluídos nessa etapa por não atenderem aos critérios de elegibilidade, resultando em 12 estudos incluídos na revisão.

Características dos estudos selecionados

Os estudos foram publicados entre 1998 e 2023, com maior concentração nos Estados Unidos (3), seguidos por Japão e China (2 cada). Predominaram estudos observacionais, principalmente realizados em ambiente hospitalar. As amostras variaram de 16 a 207 participantes e abrangeram diferentes tipos de câncer, com destaque para neoplasias hematológicas e de cabeça e pescoço. Os estudos apresentaram heterogeneidade quanto aos microrganismos investigados e aos métodos utilizados para caracterização da resistência.

Frequência dos isolados fúngicos na cavidade oral nos estudos selecionados

Os isolados fúngicos foram avaliados em três estudos (25%),^{12,13,14} com predominância do gênero *Candida*. *Candida albicans* foi a espécie mais frequentemente

identificada, com frequências entre 19% e 45,89%. Também foram encontradas espécies não-albicans, incluindo *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. dubliniensis*, *C. parapsilosis*, *C. lusitaniae* e *C. krusei*. A diversidade fúngica foi mais evidente em pacientes com câncer avançado e neoplasias de cabeça e pescoço.

Frequência dos isolados bacterianos na cavidade oral nos estudos selecionados

Seis estudos (50%) investigaram isolados bacterianos,^{15,16,17,18,19,20} demonstrando ampla diversidade de gêneros, incluindo *Pseudomonas*, *Staphylococcus*, *Klebsiella*, *Enterococcus*, *Escherichia*, *Acinetobacter*, *Stenotrophomonas*, *Citrobacter* e *Enterobacter*. *Escherichia coli* foi identificada em três estudos, com frequências de 8,30%, 6,34% e 75%, variando conforme a população estudada. Em pacientes com câncer oral, foram observadas frequências elevadas de *Pseudomonas* spp., *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Klebsiella pneumoniae* e *E. coli*. Entre pacientes com neoplasias hematológicas, *Streptococcus* do grupo viridans e *Capnocytophaga* spp. apresentaram frequências elevadas.

Frequência dos isolados fúngicos e bacterianos na cavidade oral nos estudos selecionados

Três estudos (25%)^{21,22,23} avaliaram simultaneamente fungos e bactérias. Entre os microrganismos identificados destacaram-se *Candida*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Veillonella*, *Neisseria*, *Actinomyces* e *Klebsiella*. Em pacientes com câncer oral, foram observadas elevadas frequências de *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *Pseudomonas* spp. e *Staphylococcus* spp., evidenciando a diversidade de microrganismos presentes na cavidade oral durante ou após o tratamento oncológico.

Perfil de resistência dos estudos selecionados

Dos 12 estudos incluídos, somente um não avaliou o perfil de resistência dos isolados.¹⁹ Entre os fungos, foram identificadas resistências principalmente a fluconazol, itraconazol, cetoconazol, miconazol e 5-fluorocitosina. *C. glabrata* e *C. krusei* apresentaram resistência a diferentes antifúngicos em alguns estudos, enquanto espécies não-albicans demonstraram maior frequência de resistência.

Entre as bactérias, foram identificados diferentes padrões de resistência. *Pseudomonas aeruginosa* apresentou resistência a múltiplos antimicrobianos em determinados estudos,

incluindo carbapenêmicos, ciprofloxacino e ceftazidima. Também foram identificados *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA), resistência de *E. coli* a cefalosporinas de terceira geração, *Enterococcus faecium* resistente à vancomicina e *S. epidermidis* resistente à linezolida. A detecção de genes associados à resistência, incluindo genes relacionados a polimixinas, tetraciclinas e carbapenêmicos, reforçou a presença de mecanismos de resistência clinicamente relevantes na microbiota oral.

CONCLUSÃO

O aumento das doenças crônicas não transmissíveis, como o câncer, associado ao envelhecimento populacional, torna a população mais imunocomprometida e vulnerável, especialmente a infecções oportunistas. Essa situação, combinada ao crescimento de microrganismos resistentes aos antimicrobianos, favorece a patogenicidade e a virulência das infecções, podendo a cavidade oral ser considerada um reservatório potencial desses microrganismos. Alterações decorrentes da terapia oncológica, como hipossalivação e xerostomia, podem promover disbiose oral e selecionar patógenos resistentes. Esta revisão destaca lacunas importantes, incluindo a escassez de estudos que avaliem diretamente a associação entre colonização oral por microrganismos resistentes e desfechos clínicos de longo prazo, reforçando a necessidade de estudos prospectivos e longitudinais mais precisos. É essencial que pesquisas futuras quantifiquem o impacto dessa colonização na sobrevida global e na qualidade de vida dos pacientes com câncer, considerando a cavidade oral não apenas como local de infecção, mas como reservatório clínico de patógenos que precedem complicações sistêmicas graves. Somente assim será possível aproximar os achados microbiológicos dos desfechos clínicos efetivos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pispero A, et al. Oral infections in oral cancer survivors: a mini-review. *Front Oral Health*. 2022;3:970074.
2. Kulis E, et al. A comprehensive review of antibiotic resistance in the oral microbiota: mechanisms, drivers, and emerging therapeutic strategies. *Antibiotics*. 2025;14(8):828.
3. Dadgostar P. Antimicrobial resistance: implications and costs. *Infect Drug Resist*. 2019;12:3903-10.
4. Danielsen AS, et al. Clinical outcomes of antimicrobial resistance in cancer patients: a

systematic review of multivariable models. BMC Infect Dis. 2023;23:247.

5. Cotugno S, et al. Antimicrobial resistance and migration: interrelation between two hot topics in global health. Ann Glob Health. 2025;91(1):12.
6. Perdikouri EIA, et al. Infections due to multidrug-resistant bacteria in oncological patients: insights from a five-year epidemiological and clinical analysis. Microorganisms. 2019;7(9):277.
7. Rajasekaran JJ, et al. Oral microbiome: a review of its impact on oral and systemic health. Microorganisms. 2024;12(9):1797.
8. Epstein JB, et al. Oral complications of cancer and cancer therapy: from cancer treatment to survivorship. CA Cancer J Clin. 2012;62(6):400-22.
9. Avila M, Ojcius DM, Yilmaz Ö. The oral microbiota: living with a permanent guest. DNA Cell Biol. 2009;28(8):405-11.
10. Samaranayake L, Matsubara VH. Normal oral flora and the oral ecosystem. Dent Clin North Am. 2017;61(2):199-215.
11. Whittemore R, Knafl K. The integrative review: updated methodology. J Adv Nurs. 2005;52(5):546-53.
12. Bagg J, et al. High prevalence of non-*albicans* yeasts and detection of anti-fungal resistance in the oral flora of patients with advanced cancer. Palliat Med. 2003;17(6):477-81.
13. Karbach J, Walter C, Al-Nawas B. Evaluation of saliva flow rates, *Candida* colonization and susceptibility of *Candida* strains after head and neck radiation. Clin Oral Investig. 2012;16(4):1305-12.
14. Westbrook SD, et al. Microbiology and epidemiology of oral yeast colonization in hemopoietic progenitor cell transplant recipients. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2013;115(3):354-8.
15. Aitken SL, et al. Alterations of the oral microbiome and cumulative carbapenem exposure are associated with *Stenotrophomonas maltophilia* infection in patients with acute myeloid leukemia receiving chemotherapy. Clin Infect Dis. 2021;72(9):1507-13.
16. Leung WK, et al. Oral colonization of aerobic and facultatively anaerobic gram-negative rods and cocci in irradiated, dentate, xerostomic individuals. Oral Microbiol Immunol. 2001;16(1):1-9.
17. McMahon S, et al. Contribution of the oral and gastrointestinal microbiomes to bloodstream infections in leukemia patients. Microbiol Spectr. 2023;11(3).

18. Mizusawa M, et al. Clinical outcomes of persistent colonization with multidrug-resistant Gram-negative rods in adult patients undergoing single cord blood transplantation. *Int J Hematol.* 2020;111(6):858-68.
19. Sixou JL, et al. The effect of chemotherapy on the supragingival plaque of pediatric cancer patients. *Oral Oncol.* 1998;34(6):476-83.
20. 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).
21. Alberth M, et al. Significance of oral *Candida* infections in children with cancer. *Pathol Oncol Res.* 2006;12(4):237-41.
22. 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):261-7.
23. Yamashita K, et al. Prevalence of drug-resistant opportunistic microorganisms in oral cavity after treatment for oral cancer. *J Oral Sci.* 2013;55(2):145-55.