

TRATAMENTO DA CANDIDÍASE ORAL EM PACIENTES COM CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO: REVISÃO DE LITERATURA

TREATMENT OF ORAL CANDIDIASIS IN PATIENTS WITH HEAD AND NECK CANCER: LITERATURE REVIEW

Anna Karolina Silvestre dos Santos WONNÊ¹, Nathália Arantes TEIXEIRA¹, Thaiany de Paula Souza MENDES¹, Giulliano Caixeta SERPA², Allisson Filipe Lopes MARTINS³

¹Cirurgiã-dentista, Centro Universitário Goyazes, Trindade, Goiás, Brasil.

²Doutor, Departamento de Endodontia da Universidade Evangélica de Goiás – UniEVANGÉLICA, Anápolis, Goiás, Brasil;

³Doutor, Departamento de Diagnóstico Bucal da Universidade Evangélica de Goiás – UniEVANGÉLICA, Anápolis, Goiás, Brasil;

Informação sobre o manuscrito

Recebido em: 03 Nov 2023

Aceito em: 07 Nov 2023

Autor para contato:

Allisson Filipe Lopes Martins

Faculdade de Odontologia, Universidade Evangélica de Goiás - UniEVANGÉLICA

Endereço: Av. Universitária Km 3,5. Cidade Universitária - Anápolis/GO. CEP: 75083-515

Telefone: +55 62 3310-6735

E-mail: allissonfilipe@hotmail.com

RESUMO

Introdução: O tratamento do câncer de cabeça e pescoço está relacionado a vários efeitos colaterais, dentre eles destaca-se a candidíase oral que atinge quase metade dos pacientes. A candidíase oral é uma infecção fúngica oportunista que pode comprometer a qualidade de vida do paciente. Está associada com xerostomia, ardência bucal e até mesmo pneumonias, devido à disseminação do fungo pelas vias áreas superiores. O tratamento envolve medicamentos que visam fortalecer o sistema imune e antifúngicos. No entanto, as várias modalidades terapêuticas disponíveis podem confundir o clínico no processo de tomada de decisão sobre qual tratamento aplicar. **Objetivos:** Revisar a literatura sobre o tratamento ideal da candidíase oral em pacientes com câncer de cabeça e pescoço. **Metodologia:** Foi realizada uma revisão da literatura com artigos internacionais publicados e disponíveis nas bases de periódicos e dados do PubMed, Lilacs e SciELO. Os critérios de inclusão dos artigos foram: revisões sistemáticas, ensaios clínicos; estudos de coorte; estudos de caso-controle; no período compreendido entre 2011 e 2022. Os descritores utilizados foram: *oral candidiasis; head and neck cancer; oral cancer; pharyngeal cancer*. **Resultados:** Foram incluídos onze artigos que avaliaram clinicamente a efetividade dos antifúngicos. Os estudos indicam que o fluconazol serve como primeira opção no tratamento. **Conclusão:** A presente revisão de literatura indica uma carência de estudos clínicos sobre a efetividade de diferentes antifúngicos para tratamento da candidíase oral em pacientes com câncer de cabeça e pescoço. Os resultados sugerem que o fluconazol pode ser usado de maneira profilática e terapêutica.

PALAVRAS-CHAVE: Candidíase bucal; Neoplasias de Cabeça e Pescoço; Fluconazol; Radioterapia.

INTRODUÇÃO

O câncer de cabeça e pescoço é uma doença de grande relevância e magnitude no Brasil, associada à uma pior qualidade de vida e que frequentemente leva ao óbito. Por exemplo, em 2018, foram registrados no

Sistema de Informação de Mortalidade no Brasil, 6.455 óbitos por câncer de lábio e cavidade oral.¹ Desenvolve-se com maior frequência no sexo masculino, a partir dos 40 anos de idade e o prognóstico está diretamente relacionado ao tratamento no estágio inicial da

doença.^{2,3} Para o câncer de cavidade oral, por exemplo, estimam-se 10.900 casos novos da doença em homens e 4.200 em mulheres, para cada ano do triênio 2023-2025.¹

O tratamento de primeira escolha do câncer de cabeça e pescoço é o cirúrgico, mas frequentemente envolve terapias adjuvantes como a radioterapia e quimioterapia.² A radioterapia, apesar de combater as células tumorais, ataca também células lábeis, com alta capacidade de mitose, sendo associada, portanto, à mucosites, radiodermites, disfagia, odinofagia, perda do paladar, infecções oportunistas, dentre outros.^{4,5} A quimioterapia, no câncer de cabeça e pescoço, geralmente é utilizada antes da cirurgia para induzir redução tumoral, ou após a cirurgia, em associação com a radioterapia para sensibilizar e auxiliar na eliminação das células cancerígenas.⁴ Os principais efeitos colaterais da quimioterapia envolvem mucosite, queda de cabelo, anorexia, náuseas ou vômitos, diarreia, neuropatias, dores musculares e aumento da possibilidade de infecções oportunistas.⁵

Tendo em vista a alta prevalência e a gravidade desses efeitos colaterais, é de suma importância que o paciente em tratamento do câncer de cabeça e pescoço seja acompanhado por um serviço de odontologia oncológica, desde o início do tratamento, sendo acompanhado por vários anos após o término, devido as adversidades que podem ser causadas pela radiação.⁵

Um efeito colateral que merece atenção é a candidíase, por ser extremamente frequente.^{5,6} A candidíase oral é um tipo de infecção fúngica que pode acometer pacientes submetidos ao tratamento radioterápico contra o câncer de cabeça e pescoço, uma vez que a colonização fúngica é comum na cavidade oral desses pacientes e a imunodeficiência decorrente da terapia oncológica possibilita o aparecimento da doença.⁶ Estima-se que atinge mais da metade dos pacientes em tratamento radioterápico.⁷ Os pacientes podem apresentar placa pseudomembranosa raspável

esbranquiçada, vermelhidão, sensação de queimadura na cavidade oral e dor que pode gerar dificuldade de alimentação.⁸

A administração de antifúngicos, como o Fluconazol, está associada à melhora significativa e até mesmo cura da candidíase, principalmente nos casos de gravidade média e severa.⁹ Além do Fluconazol, estão descritos como forma de tratamento a Nistatina, uso de adesivo oral de Miconazol, Itraconazol, Cetoconazol, além de medidas que visam o fortalecimento do sistema imunológico.⁹ Estão descritos ainda o uso de Betanecol, medicamento utilizado para estímulo da salivação.¹⁰

Hespanhol e colaboradores¹¹ sugerem que, em virtude das altas taxas de prevalência das infecções fúngicas orais nos pacientes submetidos à terapia antineoplásica, é de extrema importância a identificação de agentes antifúngicos eficazes, com o mínimo de toxicidade e efeitos colaterais, para evitar possível disseminação sistêmica da doença, a qual aumenta o risco de morbimortalidade. Nesse sentido, estudos que visem estabelecer protocolos seguros e eficazes no tratamento da candidíase oral devido ao tratamento do câncer de cabeça e pescoço devem ser realizados. Diante disso, o objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão de literatura a fim de buscar o método terapêutico mais apropriado para o tratamento da candidíase oral em pacientes submetidos à terapia oncológica do câncer de cabeça e pescoço.

A relevância da presente proposta está no auxílio de desenvolvimento de práticas clínicas seguras e baseadas em evidências para o tratamento da candidíase oral, minimizando os custos do tratamento oncológico, favorecendo melhoria da qualidade de vida, debelando infecções oportunistas e evitando desenvolvimento de resistências aos antifúngicos.

METODOLOGIA

O trabalho trata-se de uma revisão da literatura que investigou quais os medicamentos utilizados e quais os mais eficazes para tratamento da candidíase oral em pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos à radioterapia. Desta forma foram realizadas buscas nas seguintes bases de dados eletrônicas: SCIELO (<https://www.scielo.br/>), Medline por meio do Pubmed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), Literatura Latino-Americana e do Caribe em ciências da saúde – LILACS (<https://lilacs.bvsalud.org/>).

Foram selecionados artigos publicados entre 2009 e 2022. Os descritores utilizados, que variaram de acordo com as regras de cada banco de dados, foram: *oral candidiasis; head; neck cancer; oral cancer; pharyngeal cancer*. Os sinônimos também foram utilizados. A última busca foi realizada no dia 09 de fevereiro de 2022.

A seleção do estudo foi feita de acordo com o título e o resumo dos trabalhos encontrados. Três pesquisadores foram responsáveis por essa etapa. Nos casos de não concordância, um quarto pesquisador decidiu a inclusão ou não do trabalho. Os critérios de inclusão dos estudos foram: Tipos de estudo (revisões sistemáticas, ensaios clínicos, coortes, caso-controles, estudos laboratoriais); Idiomas dos estudos (artigos publicados em inglês, português ou espanhol); Tempo de publicação dos estudos (entre 2011 e 2022).

RESULTADOS

A busca inicial retornou 557 artigos. A base de dados PubMed correspondeu ao maior número de artigos, com 512 disponíveis. Após a exclusão de duplicados o número final de artigos foi de 365. Após leitura do título foram excluídos 324 artigos. Após isso, os resumos foram avaliados e novamente os trabalhos que não se apresentavam nos critérios de inclusão foram excluídos, (n = 26 artigos). Finalmente, 15 artigos foram lidos na íntegra para o presente trabalho. Após a leitura na íntegra do texto, 11 artigos foram incluídos no

estudo para extração dos dados (Figura 1). Os dados sobre autor, ano de publicação, tipo de estudo, número amostral, medicamento utilizado e resultado estão resumidos na Tabela 1.

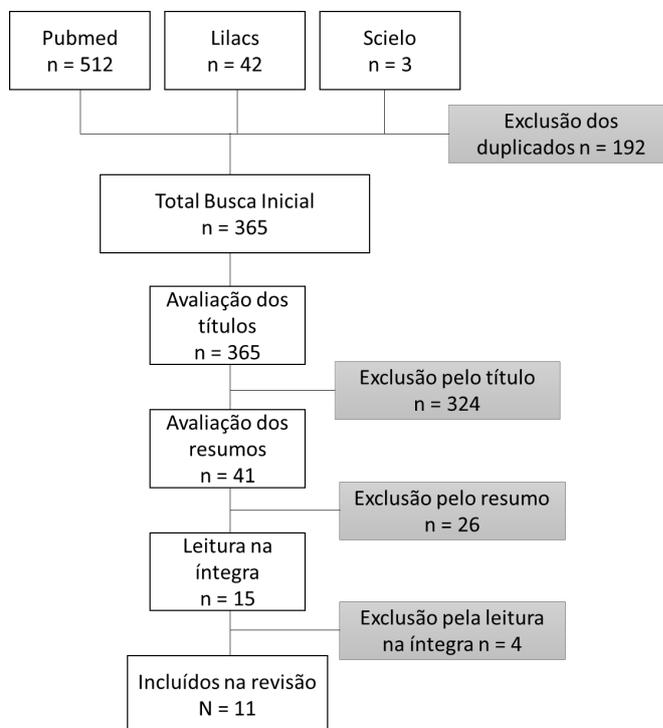


Figura 1: Fluxograma da seleção dos artigos.

DISCUSSÃO

Diante do presente estudo sugere-se que a candidíase é um achado frequente e que o Fluconazol é o antifúngico de melhor escolha para a prevenção e tratamento dessa doença em pacientes em tratamento do câncer de cabeça e pescoço.

Mañas e colaboradores¹² realizaram um estudo observacional em 99 pacientes nos quais 92 pacientes foram avaliados, 84 dos pacientes possuíam placa branca intraoral, sendo que 36 pacientes apresentaram placa branca intraoral após 3 semanas de tratamento radioterápico e 11 deles apresentavam resultados positivos, com a maior prevalência de candidíase em orofaringe. Diante disso, nota-se que a candidíase oral é um achado frequente nos pacientes em tratamento oncológico e requer atenção.

Tabela 1. Dados dos estudos selecionados

Autor (ano)	Tipo de estudo	Número amostral	Idade	Agente terapêutico	Resultados
Amorim e colaboradores ¹⁸	Caso-controle	Grupo 1 (pacientes irradiados) n = 15	63,2	Anfotericina B, Nistatina, Flucitosina, Econazol, Cetoconazol, Miconazol e Fluconazol	Nistatina, Anfoterecina B e Fluconazol apresentaram melhores resultados em ambos os grupos
		Grupo 2 (paciente usuário de prótese) n = 12	61,4		
Funahara et al ¹⁵	Ensaio clínico	Grupo 1 (Miconazol) n = 12	61,9	Adesivo oral de Miconazol profilático	O adesivo de Miconazol reduz desenvolvimento de candidíase durante radioterapia.
		Grupo 2 (cuidados orais) n = 16	63,2		
Jayachandran e colaboradores ²¹	Coorte	180 pacientes 98 com câncer de cabeça e pescoço	-	Fluconazol, Itraconazol e Anfoterecina B	Resistência geral de 14% e 14,8% para Fluconazol e Itraconazol. Todos os espécimes foram susceptíveis a Anfotericina B.
Jahanshri e colaboradores ²²	Ensaio clínico	54 pacientes	56,4	Cetoconazol, Fluconazol, Anfotericina B e Itraconazol	O Fluconazol foi o antifúngico mais eficaz contra espécies de <i>C. Albicans</i> e outras.
Doppalapudi, Vundavalli e Prabhat ²³	Ensaio clínico	Grupo 1 (probióticos) n = 30 Grupo 2 (clotrimazol) n = 28 Grupo 3 (associação) n = 28	53	Probióticos, Clotrimazol e associação	Não houve diferença entres os grupos. Sugere-se que as bactérias probióticas foram eficazes na redução de <i>Candida spp</i> oral.
Rao e colaboradores ¹⁴	Coorte	Grupo 1 (Profilático) n = 72 Grupo 2 (Terapia usual) n = 109	-	Fluconazol - 2x/semana profilático	Menor incidência de candidíase no grupo 1

Bensadoun e colaboradores ¹⁹	Revisão sistemática	233 pacientes	-	Fluconazol, Anfotericina B, Nistatina, Adesivo de Miconazol, Itraconazol, Clotrimazol	- Agentes tópicos como primeira escolha. - Agentes sistêmicos usados caso haja falha nos tópicos e em pacientes com candidíase severa ou com risco alto. - Fluconazol tem efetividade maior do que tratamentos tópicos e do que Cetoconazol.
Santos e colaboradores ¹⁶	Ensaio clínico	Grupo 1 (gel de <i>Punica granatum L.</i> 6,25%) n = 17 Grupo 2 (Miconazol gel 2%) n = 6	38 a 77 anos	Gel de <i>Punica Granatum Linn</i> e Miconazol Gel	No grupo 1 - 36,4% desenvolveram candidíase. No grupo 2 nenhum paciente desenvolveu.
Saito e colaboradores ²⁴	Coorte	n = 51	-	Fluconazol, Itraconazol	Itraconazol tópico - 62% efetividade Itraconazol sistêmico – Não informado Fluconazol sistêmico – Não informado
Ramla, Sharma e Patel ¹³	Caso-controle	49 pacientes com câncer e 21 saudáveis	-	Anidulafungina, Micafungina, Caspofungina, 5-flucitosina, Posazonazol, Voriconazol, Itraconazol, Fluconazol e Anfoterecina B	Apenas 4 cepas de <i>C. albicans</i> foram resistentes a Flucitosina e 2 cepas para Posaconazol
Kermani e colaboradores ²⁰	Coorte	59 pacientes	55,32	Clotrimazol, Anfoterecina B, Voriconazol, Nistatina, Itraconazol, Miconazol, Cetoconazol, Fluconazol	Fluconazol e Anfoterecina b apresentaram-se como medicamentos mais eficazes, Clotrimazol foi o menos eficaz.

Ramla, Sharma e Patel¹³ realizaram um estudo com 49 pacientes em tratamento de câncer e 21 indivíduos saudáveis. Demonstraram que há maior prevalência de *Candida albicans* nos pacientes com câncer, assim, sugerem que durante o tratamento oncológico seja adotada a terapia profilática com antifúngico tópico. Rao e colaboradores¹⁴ realizaram um estudo de caso controle com um grupo de pacientes com cuidados convencionais (n = 109) e um grupo de pacientes que usaram de maneira profilática o Fluconazol (n = 72). Para os autores a administração profilática de Fluconazol duas vezes por semana durante a terapia de câncer de cabeça e pescoço reduz a incidência de candidíase. No entanto, uma terceira medida terapêutica e profilática é sugerida por Funahara e colaboradores¹⁵ e Santos e colaboradores,¹⁶ que indicam o uso de Miconazol para redução do número de cepas da *Candida albicans* na saliva, o que pode prevenir o desenvolvimento de candidíase oral durante a terapia antineoplásica.

O desenvolvimento de resistência fúngica também tem sido alvo de estudos, de acordo com pesquisa realizada por Kalantar e colaboradores,¹⁷ algumas cepas de *Candida ssp* já apresentam resistência aos fármacos Anfotericina B, Cetoconazol, Fluconazol e Nistatina. Mañas e colaboradores¹² sugerem que o Itraconazol pode ser administrado naqueles pacientes que possuem espécies de *Candida* resistentes ao Fluconazol, tais como a *Candida tropicalis*, *Candida krusei*, *Candida glabrata*. Amorim e colaboradores¹⁸ conduziram um estudo com 15 pacientes que apresentavam neoplasia maligna e 12 pacientes usuários de prótese total removíveis. Foi avaliado a suscetibilidade das espécies de *Candida* a diversos antifúngicos, os autores demonstraram que nos pacientes oncológicos há cepas que são resistentes ao Miconazol, enquanto em pacientes usuários de prótese, há maioria de cepas resistentes ao Miconazol e ao Fluconazol, assim ele sugere o uso da Nistatina como

antifúngico de primeira escolha para o tratamento da candidíase oral.

Apesar da preferência pelos medicamentos sistêmicos, em revisão sistemática, Bensadoun e colaboradores¹⁹ indicam que o tratamento tópico deve ser indicado primeiramente, reservando o uso sistêmico após falhas nos tratamentos locais, ou em pacientes com candidíase severa, ou com risco elevado de desenvolver a forma mais grave da doença, tais como imunocomprometidos ou mielosuprimidos. No entanto, há indicação do Fluconazol como medicamento sistêmico de escolha, devido sua boa disponibilidade, eficácia e segurança no uso. Bensadoun e colaboradores indicam ainda que o Fluconazol diário pode ser utilizado como medicamento profilático nos casos de pacientes com a forma recorrente da doença. Vários outros autores demonstraram que o Fluconazol apresenta boa eficácia no tratamento da candidíase,^{14,18,20,21} com baixo índice de cepas resistentes.²

De acordo com o presente estudo, verificamos que o fármaco comumente utilizado que apresenta boa eficácia no tratamento da candidíase em pacientes oncológicos, com baixa resistência é o Fluconazol, podendo atuar inclusive de forma profilática, além da forma terapêutica. É importante ressaltar que a presente pesquisa incluiu somente artigos de três bases de periódicos diferentes, o número de artigos para sugerir um alto nível de evidência para o tratamento da candidíase nos pacientes com câncer de cabeça e pescoço é limitado. Sugerimos que uma revisão de escopo ou sistemática sobre o assunto seja realizada, para complementar essa revisão integrativa.

A maioria dos estudos incluídos na revisão tratam de estudos realizados em cultura das cepas de *Candida spp* isoladas e podem não retratar o resultado clínico das terapias com antifúngicos. O tratamento da candidíase pode promover alívio da dor proporcionando uma melhor qualidade de vida para o paciente. Verifica-

se ainda que algumas cepas da *Candida spp* já apresentam resistência a antifúngicos comumente utilizados.

pescoço, podendo ser utilizado de maneira profilática ou terapêutica.

CONCLUSÃO

A presente revisão da literatura sugere que o antifúngico Fluconazol deve ser considerado como o fármaco de primeira escolha para o tratamento da candidíase oral em pacientes com câncer de cabeça e

ABSTRACT

Introduction: The treatment of head and neck cancer is related to several side effects, including oral candidiasis, which affects almost half of patients. Oral candidiasis is an opportunistic fungal infection that can compromise quality of life. It is associated with xerostomia, burning mouth, and even pneumonia due to the dissemination of the fungus. Treatment involves medications that aim to strengthen the immune system and antifungals. The various therapeutic modalities can confuse the clinician in the decision-making process on which measure to apply. Aim: To review the literature on the optimal treatment of oral candidiasis in patients with head and neck cancer. Methodology: A literature review was carried out with international articles published and available in the journals and databases of PubMed, Lilacs, and SciELO. The inclusion criteria were systematic reviews, clinical trials, cohort studies, case-control studies, and laboratory studies, published in the period between 2011 and 2022. The descriptors used were: oral candidiasis; head and neck cancer; oral cancer; pharyngeal cancer. Results: Eleven articles that clinically evaluated the effectiveness of antifungals were included. In general, the studies indicate that fluconazole serves as the first treatment option. Conclusion: This literature review shows a lack of clinical studies on the effectiveness of different antifungals for the treatment of oral candidiasis in patients with head and neck cancer. The results suggest that fluconazole can be used prophylactically and therapeutically.

KEYWORDS: Oral Candidiasis; Head and neck cancer; Fluconazol; Radiotherapy.

REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional do Câncer (Brasil). Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer. Rio de Janeiro: INCA, 2022.
2. Curado MP, Johnson NW, Kerr AR, Silva DRM, Lanfranchis H, Pereira DL et al. Oral and oropharynx cancer in South America. *Transl Res Oral Oncol.* 2016;1:2057178X1665376.
3. Zanoni DK, Montero PH, Migliacci JC, Shah JP, Wong RJ, Ganly I et al. Survival outcomes after treatment of cancer of the oral cavity (1985–2015). *Oral Oncol.* 2019;90:115-121.
4. Kowalski LP, Bretani MM, Coelho FRG. *Bases da Oncologia.* São Paulo: Tecmed, 2003.
5. Morais MO, Martins AFL, de Jesus APG, de Sousa Neto SS, da Costa AWF, Pereira CH et al. A prospective study on oral adverse effects in head and neck cancer patients submitted to a preventive oral care protocol. *Support Care Cancer.* 2020;28(9):4263-4273.
6. Funk CS, Warmling CM, Baldissarotto J. A randomized clinical trial to evaluate the impact of a dental care program in the quality of life of head and neck cancer patients. *Clin Oral Investig.* 2014;18(4):1213-1219.
7. Chitapanarux I, Wongsrita S, Sripan P, Kongsupapsiri P, Phakoetsuk P, Chachvarat S et al. An underestimated pitfall of oral candidiasis in head and neck cancer patients undergoing radiotherapy: an observation study. *BMC Oral Health.* 2021;21(1):353.
8. Simões RJ, Fonseca P, Figueiral MH. Oral Infections by *Candida spp.* *Odontologia Clínico-Científica.* 2013;12(1):19-22.
9. Belgioia L, Bacigalupo A, Alterio D, Russi E, Corvò R. Management of oropharyngeal mycosis in head and neck cancer occurring during (chemo) radiotherapy: an Italian radio-oncologist survey. *Tumori.* 2015;101(3):312-317.
10. Jaguar GC, Lima EN, Kowalski LP, Pellizzon AC, Carvalho AL, Boccaletti KW et al. Double blind randomized prospective trial of bethanechol in the prevention of radiation-induced salivary gland dysfunction in head and neck cancer patients. *Radiother Oncol.* 2015;115(2):253-256.
11. Hespanhol FL, Tinoco EM, Teixeira HG, Falabella ME, Assis NM. Manifestações bucais em pacientes submetidos à quimioterapia [Buccal manifestations in patients submitted to chemotherapy]. *Cien Saude Colet.* 2010;15 Suppl 1:1085-1094.
12. Mañas A, Cerezo L, de la Torre A, García M, Alburquerque H, Ludeña B et al. Epidemiology and prevalence of oropharyngeal candidiasis in Spanish patients with head and neck tumors undergoing radiotherapy treatment alone or in combination with chemotherapy. *Clin Transl Oncol.* 2012;14(10):740-746.
13. Ramla S, Sharma V, Patel M. Influence of cancer treatment on the *Candida albicans* isolated from the oral cavities of cancer patients. *Support Care Cancer.* 2016;24(6):2429-36.

14. Rao NG, Han G, Greene JN, Tanvetyanon T, Kish JA, De Conti RC et al. Effect of prophylactic fluconazole on oral mucositis and candidiasis during radiation therapy for head-and-neck cancer. *Pract Radiat Oncol.* 2013;3(3):229-233.
15. Funahara R, Soutome S, Funahara M, Tsuda S, Hasegawa T, Umeda M et al. Effects of a miconazole oral patch on preventing development of oral candidiasis in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy: results of a preliminary study quantifying the prevalence of *Candida albicans* in saliva. *Support Care Cancer.* 2022;30(1):907-914.
16. Santos MGC, Nóbrega DRM, Arnaud RR, Santos RC, Gomes DQC, Pereira JV. *Punica granatum* Linn. prevention of oral candidiasis in patients undergoing anticancer treatment. *Rev Odontol UNESP.* 2017; 46(1):33-38.
17. Kalantar E, Marashi SM, Pormazaheri H, Mahmoudi E, Hatami S, Barari MA et al. First experience of *Candida non-albicans* isolates with high antibiotic resistance pattern caused oropharyngeal candidiasis among cancer patients. *J Cancer Res Ther.* 2015;11(2):388-390.
18. Amorim MCL. Identificação de espécies de *Candida* na cavidade bucal e susceptibilidade antifúngica em pacientes irradiados em região de cabeça e pescoço e portadores de prótese removível. [Dissertação de Mestrado]. UFMG, 2012.
19. Bensadoun RJ, Patton LL, Lalla RV, Epstein JB. Oropharyngeal candidiasis in head and neck cancer patients treated with radiation: update 2011. *Support Care Cancer.* 2011;19(6):737-44.
20. 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.
21. Jayachandran AL, Katragadda R, Thyagarajan R, Vajravelu L, Manikesi S, Kaliappan S et al. Oral Candidiasis among Cancer Patients Attending a Tertiary Care Hospital in Chennai, South India: An Evaluation of Clinicomycological Association and Antifungal Susceptibility Pattern. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2016;2016:8758461.
22. Jahanshiri Z, Manifar S, Moosa H, Asghari-Paskiabi F, Mahmoodzadeh H, Shams-Ghahfarokhi M et al. Oropharyngeal candidiasis in head and neck cancer patients in Iran: Species identification, antifungal susceptibility and pathogenic characterization. *J Mycol Med.* 2018;28(2):361-366.
23. Doppalapudi R, Vundavalli S, Prabhat MP. Effect of probiotic bacteria on oral *Candida* in head- and neck-radiotherapy patients: A randomized clinical trial. *J Cancer Res Ther.* 2020;16(3):470-477.
24. Saito H, Shodo R, Yamazaki K, Katsura K, Ueki Y, Nakano T et al. The association between oral candidiasis and severity of chemoradiotherapy-induced dysphagia in head and neck cancer patients: A retrospective cohort study. *Clin Transl Radiat Oncol.* 2019;20:13-18.