

Evidências científicas da colonização de *Candida* spp. em bolsas periodontais

Scientific evidence of Candida spp. colonization in periodontal pockets

Iza Teixeira Alves Peixoto*
Janaina de Cássia Orlandi Sardi*
Paula Cristina Aníbal*
Reginaldo Bruno Gonçalves**
José Francisco Höfling**

Resumo

Objetivo: o objetivo do presente trabalho é apresentar uma breve revisão de literatura a respeito da colonização de *Candida* spp. em bolsas periodontais, seus principais fatores de virulência e possível influência sobre as doenças periodontais. **Revisão de Literatura:** Apesar de a mucosa bucal ser considerada o principal reservatório de *Candida* spp, este micro-organismo pode estar coagregado a bactérias do biofilme dental, sendo considerado um fator importante para o processo de colonização de bolsas periodontais. Além disso, possui vários fatores de virulência relevantes na patogênese da doença periodontal, tais como a capacidade de aderir ao epitélio e invadir o tecido conjuntivo gengival. Também pode inibir a função de neutrófilos polimorfonucleares, bem como produzir enzimas como collagenases e proteinases, que são capazes de degradar imunoglobulinas. **Considerações finais:** Os fatores de virulência de *Candida* spp. associada à suscetibilidade do hospedeiro poderiam desempenhar um papel importante nas alterações inflamatórias associadas com as doenças periodontais destrutivas.

Palavras-chave: Bolsa periodontal. *Candida* spp. Fatores de virulência.

Introdução

O gênero *Candida* compreende um grupo de leveduras encontradas em diversos ecossistemas, sendo a mucosa bucal considerada um dos principais reservatórios de suas diferentes espécies¹. Aproximadamente metade da população adulta saudável possui *Candida* spp. na cavidade bucal. Entretanto, micro-organismos deste gênero podem causar infecção, comportando-se como patógenos oportunistas, geralmente em pacientes com imunossupressão^{2,3}.

Dentre as espécies de *Candida*, a mais frequentemente associada a lesões bucais é a *C. albicans*, porém outras também têm sido isoladas da saliva de indivíduos portadores ou não de candidoses, incluindo *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* e *C. dubiniensis*⁴. A habilidade de se transformar de levedura em formas filamentosas é o maior determinante de virulência dessa classe de micro-organismos⁵⁻⁷.

Esses micro-organismos podem estar coagregados a bactérias no biofilme dental, colonizando diferentes sítios, incluindo a língua, o palato, as tonsilas, a mucosa labial e a jugal⁸, as lesões de cárie⁹, os canais radiculares¹⁰ e também bolsas periodontais, fazendo parte do biofilme subgengival^{11,12}.

Assim, a presença de *Candida* spp. pode ser considerada um fator importante para o processo de colonização de bolsas periodontais¹². Possui vários fatores de virulência relevantes na patogênese da doença periodontal, tais como a capacidade de

* Alunas do curso de doutorado em Microbiologia e Imunologia do Programa de Biologia Buco-Dental do Departamento de Diagnóstico Oral da Faculdade de Odontologia de Piracicaba – FOP/UNICAMP, Piracicaba, SP, Brasil.

** Professores Titulares de Microbiologia e Imunologia do Departamento de Diagnóstico Oral da Faculdade de Odontologia de Piracicaba – FOP/UNICAMP, Piracicaba, SP, Brasil.

aderir ao epitélio e invadir o tecido conjuntivo gengival¹³. Também pode inibir a função de neutrófilos polimorfonucleares¹⁴, bem como produzir enzimas como collagenases e proteinases, que são capazes de degradar imunoglobulinas⁸. Os fatores de virulência de *Candida* spp. associados à suscetibilidade do hospedeiro poderiam desempenhar um papel importante nas alterações inflamatórias associadas com as doenças periodontais destrutivas¹⁵. Além disso, outros micro-organismos, como entamoebas e tricomonas¹⁶, bacilos entéricos e pseudomonas¹⁷, vírus como o epstein barr – EBV¹⁸, citomegalovírus humano HCMV¹⁹ e o vírus do herpes simples tipo 1 – HSV²⁰, estão sendo pesquisados atualmente com o objetivo de esclarecer seu papel na etiopatogenia da doença periodontal.

Com base nessas evidências científicas, a proposta do presente trabalho é atualizar o cirurgião-dentista por meio de uma breve revisão de literatura a respeito da colonização de *Candida* spp. em bolsas periodontais, seus principais fatores de virulência e possível influência sobre as doenças periodontais.

Revisão de literatura

Fatores de risco para infecção por *Candida* spp.

Essas leveduras são encontradas comumente nas populações humanas e residem em equilíbrio com a microbiota comensal de hospedeiros²¹. O estado fisiológico do hospedeiro tem sido reconhecido como a condição primária para a ocorrência de candidoses, mais do que a virulência intrínseca do micro-organismo oportunista²². A incidência de candidíase aumentou significativamente nas últimas duas décadas e infecções por corrente sanguínea junto com *Candida* spp. estão se tornando a causa primária de morbidade/mortalidade em pacientes imunocomprometidos²³. Hospedeiros imunossuprimidos e a alta virulência de *C. albicans* são uma combinação ideal que favorece o seu surgimento como importante agente de doenças em humanos²⁴.

Mudanças fisiológicas no organismo, como gravidez e infância ou idade avançada, fatores nutricionais, tratamentos com antibióticos de amplo espectro, drogas imunossupressoras e corticosteroides são fatores que predisõem a infecções por *Candida* spp.^{25,26}. Alterações anatomofisiológicas bucais, como macroglossia, estagnação salivar, doenças respiratórias e comprometimento simultâneo da resposta imunológica inata e adquirida, além de fatores locais, como xerostomia e aparelhos protéticos, são condições que predisõem ao desenvolvimento de infecções e aumentam a suscetibilidade a processos infecciosos, inclusive àqueles causados por leveduras do gênero *Candida*^{27,28}.

Além desses fatores, a hipofunção das glândulas salivares, a diminuição do fluxo ou do pH salivar e diabetes melito, pacientes com câncer em estágio avançado e HIV positivos também constituem fatores de risco para a aquisição de candidoses. A deficiente resposta imune de pacientes HIV positivos, associada à progressão da infecção viral, é considerada um fator preditivo para o desenvolvimento de candidoses²⁹. Já estudos em pacientes diabéticos insulino-dependentes demonstraram uma maior prevalência de *Candida* na cavidade bucal, quando comparados aos pacientes não diabéticos. Sardi et al.³⁰ (2008) mostraram que os pacientes diabéticos com periodontite crônica tiveram maior prevalência de *Candida* quando comparados aos não diabéticos.

Biofilme formado por *Candida* spp.

O biofilme pode ser definido como um conjunto de micro-organismos firmemente aderidos a uma superfície, envoltos por uma matriz extracelular composta por polissacarídeos, proteínas e ácidos nucleicos produzidos por eles. Consiste numa forma séssil e adaptativa no ciclo biológico dos micro-organismos, com características genotípicas e fenotípicas que o distinguem das formas microbianas livres e circulantes, denominadas de formas planctônicas³¹.

O biofilme de *Candida* possui importante repercussão clínica por causa do aumento da resistência a drogas, pela sua habilidade de resistir ao sistema imune do hospedeiro e aderir a dispositivos médicos de implantes e odontológicos. Dispositivos implantados, como cateteres, válvulas protéticas do coração, assim como dispositivos relacionados e próteses dentais, permitem a este patógeno aderir à superfície, formando biofilme³².

A formação do biofilme de *Candida* ocorre em diferentes fases, que incluem a aderência inicial e a colonização, seguida da divisão celular, proliferação e maturação do biofilme³³. Esta inclui formas leveduriformes e filamentosas, adequadas para a colonização de superfícies inertes, sendo a forma leveduriforme a produtora de uma capa basal adesiva e a forma filamentar a que provê o suporte para o desenvolvimento de uma estrutura multiextrato³⁴. Durante a fase de adesão, forma-se uma camada de células leveduriformes flutuantes a uma superfície e, sobre estas, uma camada de formas filamentosas rodeadas por uma matriz de polissacarídeos³³. O material extracelular produzido pela espécie *C. albicans* contém carboidratos, proteínas e outros componentes ainda desconhecidos, sendo esta composição diferente das células não aderidas (planctônicas)³⁴.

O biofilme maduro de *C. albicans* mostra uma complexa arquitetura tridimensional e extensiva heterogeneidade espacial, que representa uma otimização do espaço para facilitar o afluxo de nutrien-

tes entre os micro-organismos para eliminação dos metabólitos, além do estabelecimento de microníchos^{35,36}.

Detecção de *Candida* spp. em bolsas periodontais

As doenças periodontais são caracterizadas por acometerem os tecidos de proteção e suporte dos dentes, e micro-organismos presentes no biofilme subgengival induzem a uma variedade de respostas imunesdefensivas no hospedeiro, na tentativa de conter a infecção¹².

Muitas pesquisas têm sido realizadas visando à detecção de *Candida* spp. em bolsas periodontais, com ênfase na espécie *C. albicans*, de modo a verificar a capacidade dessas espécies de sobreviverem nesses microambientes e com o objetivo de esclarecer seu papel na patogênese da doença periodontal. Apesar de a doença periodontal ser causada por diversas espécies de bactérias anaeróbias Gram-negativas, *C. albicans* foi isolada em 20% das bolsas periodontais dos pacientes com periodontite. Esse estudo avaliou a possível correlação entre o isolamento subgengival de *C. albicans* e a ocorrência de determinadas espécies periodontopatogênicas, observando que *P. gingivalis* foi menos frequentemente isolada em amostras positivas para *C. albicans*; ao contrário, a proporção média de *A. actinomycetemcomitans* em relação à microbiota total era maior nos indivíduos positivos do que naqueles em que tais leveduras não foram encontradas nas bolsas periodontais¹¹.

Diversos estudos visando à detecção de *Candida* spp. em bolsas periodontais de pacientes que possuem fatores de risco para candidoses foram realizados. Portela et al.³⁷ (2004) e Feller e Lemmer³⁸ (2008) relataram aumento na prevalência das espécies de *Candida* na cavidade bucal de pacientes soropositivos, especificamente em biofilme subgengival. Nos pacientes diabéticos, Sardi et al.³⁰ (2008) encontraram quatro espécies de *Candida*, sendo *C. dubliniensis* e *C. albicans* as mais prevalentes nos sítios periodontais, além de *C. glabrata* e *C. krusei*.

Assim, *C. albicans* tem sido relatada em diferentes manifestações da doença periodontal, incluindo a periodontite agressiva⁸, a periodontite crônica³⁰, sítios refratários à terapia periodontal e bolsas periodontais de fumantes³⁹ e diabéticos³⁰.

Discussão

C. albicans é considerada a espécie mais virulenta e adaptada à cavidade bucal, sobrevivendo e proliferando em vários nichos ecológicos fornecidos pelo hospedeiro humano⁴⁰. Seus diversos fatores de virulência, discutidos a seguir, apontam para evidências científicas de *Candida* spp. na patogênese das doenças periodontais.

Capacidade de participar do biofilme dental

O biofilme oferece proteção contra os mecanismos de remoção pela saliva e dificulta a ação de antimicrobianos⁴¹, além de servir como reservatório para liberação de organismos infectantes na cavidade bucal. Desse modo, o biofilme contendo leveduras poderia estar implicado não apenas nas candidoses em mucosas, mas também no desenvolvimento de cáries⁴² e na patogênese das doenças periodontais¹².

A coagregação a outros micro-organismos bucais também constitui um fator importante na progressão de doenças bucais. A associação ocorre por meio da adesão de receptores de membrana, incluindo a manoproteína da *C. albicans*⁴³. As manoproteínas estão envolvidas no reconhecimento célula-célula e respostas aos fatores de estresse, merecendo destaque como potencial fator agressivo e principal alvo da resposta imune do hospedeiro, favorecendo a adesão do fungo à superfície da célula hospedeira⁴⁴. Por ser uma molécula que contém sacarídeos e proteína, serve como adesina durante a colonização e infecção⁴⁵.

Capacidade de adesão a células do hospedeiro

A adesão de micro-organismos às superfícies mucosas do hospedeiro é pré-requisito para a colonização e subsequente estabelecimento da infecção nos tecidos mucosos⁴⁶, evitando o deslocamento do micro-organismo pela ação mecânica da saliva^{47,48}. Assim, a adesão é importante para a persistência e disseminação infecciosa, tanto em tecidos bucais como nos sistêmicos⁴⁹. Staab et al.⁵⁰ (1999) relataram que linhagens de *C. albicans* que apresentam adesão diminuída às células epiteliais humanas possuem capacidade reduzida de causar candidose sistêmica em camundongos. Além disso, alguns estudos^{51,52} observaram melhor adesão das células de *C. albicans* em superfícies acrílicas quando essas leveduras cresceram em meios suplementados com maiores concentrações de galactose, sucrose, glucose ou maltose. Essa é uma observação relevante por considerar que uma dieta rica em carboidratos pode predispor o indivíduo a infecção bucal por *C. albicans*.

Proteínas hidrofóbicas formadas pela *C. albicans* na matriz polissacarídica também aumentam a força dos receptores de adesão, contribuindo para a patogenicidade dessa espécie de levedura⁴³. Quanto mais hidrofóbicas, mais aderentes às células do hospedeiro e aos componentes salivares, como mucina e matriz de proteínas extracelulares⁵³.

Invasão do tecido conjuntivo gengival

Quanto à interação de *Candida* spp. com as células epiteliais, acredita-se que a produção de hifas aumente o poder de aderência e de invasão tecidual, permitindo às leveduras o acesso a estruturas e órgãos na profundidade do corpo⁴⁰. A forma de blastosporos também tem sido encontrada na superfície celular, bem como entre as células do hospedeiro⁵⁴. Järvensivu et al.¹² (2004) demonstraram a capacidade de invasão das hifas de *C. albicans* aos tecidos periodontais em tecidos acometidos por periodontite crônica e no biofilme subgengival *in vivo* por meio da técnica com anticorpos monoclonais. Além disso, estudos sugerem que a proteína SAP (aspartil proteinase secretada), produzida pela *C. albicans*, é capaz de digerir a superfície da célula epitelial do hospedeiro, provocando lise e consequente invasão tecidual⁵⁴. As SAPs podem se adaptar e se envolver diretamente em várias funções de virulência. Por exemplo, SAPs podem contribuir para a adesão e invasão do tecido hospedeiro, degradando as estruturas da superfície da célula e substâncias intercelulares ou destruindo células e moléculas do sistema imune como uma maneira de resistir ao ataque da resposta imune do hospedeiro⁵⁵.

Indução de reações inflamatórias

Fazendo parte da microbiota subgengival, *Candida* spp. geralmente provoca inflamação tecidual. Järvensivu et al.¹² (2004) detectaram *Candida* spp. em diversas camadas do biofilme subgengival, incluindo a presença de infiltrado inflamatório. Nas camadas mais externas, pareceu agir como uma barreira de proteção dos micro-organismos das camadas mais internas do biofilme. Desse modo, os autores sugerem que *Candida* spp. pode conferir proteção a esses micro-organismos diante dos mecanismos imunes do hospedeiro, auxiliando na resistência da microbiota subgengival, além de contribuir para a persistência da resposta inflamatória nos tecidos adjacentes. *C. albicans* também tem papel na evasão do sistema imune, podendo provocar uma infecção periodontal com destruição tecidual¹².

Resposta a alterações ambientais e quorum sensing

Esta capacidade de adaptação pode ser explicada pelo mecanismo de *quorum sensing*, que pode ser definido como um sistema complexo de comunicação intercelular por meio de sinalização molecular. A sinalização se dá em razão de flutuações ambientais, tais como diferença de pH, temperatura, disponibilidade de nutrientes, entre outros. Esse fenômeno ocorre porque espécies de *Candida* possuem sistemas que permitem sua adaptação em resposta a alterações ambientais⁵⁶.

A bolsa periodontal e o fluido crevicular são ambientes favoráveis para germinação e crescimento de hifas de *Candida* spp. Como já explicado, na forma de hifa *Candida* spp. tem maior capacidade de penetrar nos tecidos e aderir à superfície epitelial do hospedeiro, em comparação com a forma de levedura¹².

Pizzo et al.³ (2002) sugeriram que a heterogeneidade de cepas de *Candida* na bolsa subgengival não é apenas resultado do seu espalhamento na saliva ou no biofilme, mas também da sua capacidade de adaptação à bolsa, desenvolvendo diferentes propriedades de virulência para sua sobrevivência em ambientes hosts.

Secreção de enzimas que degradam tecidos

C. albicans pode expressar na superfície celular a secreção de proteinases capazes de degradar a matriz extracelular e componentes da membrana basal do epitélio, como o colágeno e a fibronectina. Dentre as importantes enzimas de *Candida* spp. que degradam tecidos estão as fosfolipases e aspartil proteinases secretadas (SAPs). Sete tipos de genes de fosfolipases (PLA, PLB1, PLB2, PLC1, PLC2, PLC3 e PLD1) e 10 de SAP (SAP1 a SAP10) têm sido identificados em *C. albicans*⁵⁷. Apesar de o seu papel na patogênese da doença periodontal não ter sido esclarecido, sabe-se que as fosfolipases podem estar envolvidas na invasão tecidual por degradar fosfolipídios, causando lise na membrana da célula do hospedeiro⁵⁷.

Considerações finais

O aumento na prevalência de espécies de *Candida* na bolsa periodontal, principalmente de *C. albicans*, sugere sua coparticipação na patogênese da doença periodontal. Apesar das evidências científicas da presença das espécies de *Candida* em bolsas periodontais, são necessários mais estudos para o esclarecimento do seu papel na doença periodontal.

Abstract

Objective: The aim of this study is to present a brief literature review about the colonization of Candida spp. in periodontal pockets, their virulence factors and possible influence on the periodontal diseases. Literature review: Although the buccal mucosa is considered the main reservoir of Candida spp., these microorganisms can be co-aggregate to bacteria in dental biofilm, being considered as an important factor for colonization process of periodontal pockets. In addition, these yeasts possess some relevant virulence factors in the pathogenesis of periodontal disease, such as the capacity to adhere in the epithelium and to invade gingival connective tissues. Besides, Candida spp. can inhibit the function of polymorphonuclear neutrophils, as well as to produce enzymes as collagenases and proteinases

that degrades imunoglobulins. Final considerations: The virulence factors of *Candida* spp. associated to the host susceptibility could play an important role on the inflammatory alterations related to the severe periodontal diseases.

Key words: Periodontal pocket. *Candida* spp. Virulence factors.

Referências

- Höfling JF, Rosa EAR. Main techniques employed in the molecular epidemiology of *Candida* species. *Alpe Adria Microbiol J* 1999; 8(1):5-23.
- Liu D, Coloe S, Jones SL, Baird R, Pedersen J. Genetic speciation of *Candida* isolates by arbitrarily primed polymerase chain reaction. *J FEMS Microbiol Lett* 1996; 145(1):23-6.
- Pizzo G, Barchiesi F, Falconi Di Francesco L, Giuliana G, Arzeni D, Milici ME, et al. Genotyping and antifungal susceptibility of human subgingival *Candida albicans* isolates. *Arch Oral Biol* 2002; 47:189-96.
- Coleman D, Sullivan D, Harrington B, Henman M, Shanley D, Bennett D, et al. Molecular and phenotypic analysis of *Candida dubliniensis*: a recently identified species linked with oral candidosis in HIV-infected and Aids patients. *Oral Dis* 1997; 3(1):S96-101.
- Villar CC, Kashleva H, Dongari-Bagtzoglou A. Role of *Candida albicans* polymorphism in interactions with oral epithelial cells. *Oral Microbiol Immunol* 2004; 19(4):262-9.
- Saville SP, Lazzell AL, Monteagudo C, Lopez-Ribot JL. Engineered control of cell morphology *in vivo* reveals distinct roles for yeast and filamentous forms of *Candida albicans* during infection. *Eukaryot Cell* 2003; 2(5):1053-60.
- Berman J, Sudbery PE. *Candida albicans*: a molecular revolution built on lessons from budding yeast. *Nat Rev Genet* 2002; 3(12):918-30.
- Hägewald S, Bernimoulin JP, Köttgen E, Kage A. Salivary IgA subclasses and bacteria-reactive IgA in patients with aggressive periodontitis. *J Periodontol Res* 2002; (37):333-9.
- Hossain H, Aansar F, Schulz-Weidner N, Wetzel WE, Chakraborty T, Domann E. Clonal identity of *Candida albicans* in the oral cavity and the gastrointestinal tract of preschool children. *Oral Microbiol Immunol* 2003; 18(5):302-8.
- Siqueira JF Jr, Rôças IN. Polymerase chain reaction-based analysis of microorganisms associated with failed endodontic treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004; 97(1):85-94.
- Reynaud AH, Nygaard-Ostby B, Boygard GK, Eribe ER, Olsen I, Gjermo P. Yeasts in periodontal pockets. *J Clin Periodontol* 2001; 28(9):860-4.
- Järvensivu A, Hietanen J, Rautemaa R, Sorsa T, Richardson M. *Candida* yeasts in chronic periodontitis tissues and subgingival microbial biofilms *in vivo*. *Oral Dis* 2004; (10):106-12.
- Haynes K. Virulence in *Candida* species. *Trends in Microbiol* 2001; 9(12):591-6.
- Maccarinelli G, Belotti R, Savoldi E, Gervasoni M, Cocchi D. Phagocytosis and killing of *C. albicans* of polymorphonuclear cells in patients with organ transplant or periodontal disease. *Minerva Stomatol* 2001; 50(11/12):345-9.
- Barros LM, Boriollo MF, Alves AC, Klein MI, Gonçalves RB, Höfling JF. Genetic diversity and exoenzyme activities of *C. albicans* and *C. dubliniensis* isolated from the oral cavity of Brazilian periodontal patients. *Arch Oral Biol* 2008; 53:1172-8.
- el Hayawan IA, Bayoumy MM. The prevalence of *Entamoeba gingivalis* and *Trichomonas tenax* in periodontal disease. *J Egypt Soc Parasitol* 1992; 22(1):101-5.
- Colombo AP, Haffajee AD, Dewhirst FE, Paster BJ, Smith CM, Cugini MA, et al. Clinical and microbiological features of refractory periodontitis subjects. *J Clin Periodontol* 1998; 25(2):169-80.
- Grenier G, Gagnon G, Grenier D. Detection of herpetic viruses in gingival crevicular fluid of patients suffering from periodontal diseases: prevalence and effect of treatment. *Oral Microbiol Immunol* 2009; 24(6):506-9.
- Sahin S, Saygun I, Kubar A, Slots J. Periodontitis lesions are the main source of salivary cytomegalovirus. *Oral Microbiol Immunol* 2009; 24(4):340-2.
- Saygun I, Kubar A, Ozdemir A, Yapar M, Slots J. Herpesviral-bacterial interrelationships in aggressive periodontitis. *J Periodontal Res* 2004; 39(4):207-12.
- Hannula J, Saarela M, Dogan B, Paatsama J, Koukila-Kähkölä P, Pirinen S, et al. Comparison of virulence factors of oral *Candida dubliniensis* and *Candida albicans* isolates in healthy people and patients with chronic candidosis. *Oral Microbiol Immunol* 2000; 15(4):238-44.
- Naglik JR, Newport G, White TC, Fernandes-Naglik LL, Greenspan JS, Greenspan D, et al. *In vivo* analysis of secreted aspartyl proteinase expression in human oral candidiasis. *Infect Immun* 1999; 67(5):2482-90.
- Pfaller MA, Diekema RN, Jones HS, Sader AC, Fluit RJ, Hollis SA. International surveillance of bloodstream infections due to *Candida* species: frequency of occurrence and *in vitro* susceptibilities to fluconazole, ravuconazole, and voriconazole of isolates collected from 1997 through 1999 in the SENTRY antimicrobial surveillance program. *J Clin Microbiol* 2001; 39:3254-9.
- Angiolella L, Stringaro AR, De Bernardis F, Posteraro B, Bonito M, Toccaceli L et al. Increase of virulence and its phenotypic traits in drug-resistant strains of *Candida albicans*. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52(3):927-36.
- Kleinegger CL, Lockhart SR, Vargas K, Soll DR. Frequency, intensity, species, and strains of oral *Candida* vary as a function of host age. *J Clin Microbiol* 1996; (34):2246-54.
- Tekeli A, Dolapci I, Emral R, Cesur S. *Candida* carriage and *Candida dubliniensis* in oropharyngeal samples of type-1 diabetes mellitus patients. *Mycoses* 2004; 47(7):315-8.
- Carlstedt K, Krekmanova L, Dahllof G, Ericsson B Braathen G, Modeer T. Oral carriage of *Candida* species in children and adolescents with Down's syndrome. *Int J Paediatr Dent* 1996; 6(2):95-100.
- Sanitá PV, Vergani CE, Giampaolo ET, Pavarina AC, Machado AL. Growth of *Candida* species on complete dentures: effect of microwave disinfection. *Mycoses* 2009; 52(2):154-60. Epub 2008 Jun 21.
- Vargas KG, Joly S. Carriage frequency, intensity of carriage, and strains of oral yeast species vary in the progression to oral candidiasis in Human Immunodeficiency Virus-positive individuals. *J Clin Microbiol* 2002; 40(2): 341-50.
- Sardi JCO, Cruz GA, Saito D, Hofling JF, Duque C, Gonçalves RB. Identificação de espécies de *Candida* por PCR em bolsas periodontais de pacientes diabéticos com periodontite crônica. In: 1º Simpósio Internacional de Microbiologia Clínica, 2008, Gramado - RS.
- Costerton W, Veeh R, Shirliff M, Pasmore M, Post C, Ehlich G. The application of biofilm science to the study of and control of chronic bacterial infections. *J Clin Invest*. 2003 112:1446-77.

32. Pavarina AC, Machado AL, Giampaolo ET, Vergani CE. Effects of chemical disinfectants on the transverse strength of denture base acrylic resins. *J Oral Rehabil* 2003; 30(11):1085-9.
33. Chandra J, Kuhn DM, Mukherjee PK, Hoyer LL, McCormick T, Ghannoun MA. Biofilm formation by the fungal pathogen *Candida albicans*: development, architecture and drugs resistance. *J Bacteriol* 1983; 5385-94.
34. Baillie GS, Douglas LJ. Role of dimorphism in the development of *Candida albicans* biofilms. *J Med Microbiol* 1999; 48:671-9.
35. Andes D, Nett J, Oschel P, Albrecht R, Marchillo K, Pitula A. Development and characterization of an *in vivo* central venous catheter *Candida albicans* biofilm model. *Infect Immun* 2004; 72:6023-31.
36. Ramage G, Tomsett K, Wickes BL, Lopez-Ribot JL, Redding SW. Denture stomatitis: a role for *Candida* biofilms. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004; 98:53-9.
37. Portela MB, Souza IPR, Costa EMMB, Hagler NA, Soares RM, Santos AL. Differential recovery of *Candida* species from subgingival sites in human immunodeficiency virus-positive and healthy children from Rio de Janeiro, Brazil. *J Clin Microbiol* 2004; 42(12):5925-7.
38. Feller L, Lemmer J. Necrotizing periodontal diseases in HIV-seropositive subjects: pathogenic mechanisms. *J Int Acad Periodontol* 2008; 10:10-5.
39. Kamma JJ, Nakou M, Baehni PC. Clinical and microbiological characteristics of smokers with early onset periodontitis. *J Periodontal Res* 1999; 34(1):25-33.
40. Calderone RA, Fonzi WA. Virulence factors of *Candida albicans*. *Trends in Microbiology* 2001; 9(7):327-35.
41. Kirkpatrick WR, Lopez-Ribot JL, McAtee RK, Patterson TF. Growth competition between *Candida dubliniensis* and *Candida albicans* under broth and biofilm growing conditions. *J Clin Microbiol* 2000; 38(2):902-4.
42. Starr JR, White TC, Leroux BG, Luís HS, Bernardo M, Leitão J, et al. Persistence of oral *Candida albicans* carriage in healthy Portuguese schoolchildren followed for 3 years. *Oral Microbiol Immunol* 2002; 17(5): 304-10.
43. Masuoka J, Hazen KC. Cell wall protein mannosylation determines *Candida albicans* cell surface hydrophobicity. *Microbiology* 1997; 143:3015-21.
44. Cassone A. Cell wall of *Candida albicans*: its functions and its impact on the host. *Curr Top Med Mycol* 1989; 3:248-314.
45. Mansour MK, Levitz SM. Fungal mannoproteins: the sweet path to immunodominance. *ASM News* 2003; 69:595-600.
46. Samaranayake LP, Mac Farlane TW. Factors affecting the *in vitro* adherence of fungal oral pathogen *Candida albicans* to epithelial cells of human origin. *Arch Oral Biol* 1982; 27:873-82.
47. Ellepola ANB, Panagoda GL, Samaranayake LP. Adhesion of oral *Candida* species to human buccal epithelial cells following brief exposure to nystatin. *Oral Microbiol Immunol* 1999; 14:358-3.
48. Sundstron P. Adhesins in *Candida albicans*. *Curr Opin Microbiol* 1999; 2:353-7.
49. Nikawa H, Egusa H, Makihiro S, Okamoto T, Kurihara H, Shiba H, et al. An *in vitro* evaluation of the adhesion of *Candida* species to oral and lung tissue cells. *Mycoses* 2006; 49:14-7.
50. Staab JF, Bradway SD, Fidel PL, Sundstron P. Adhesive and mammalian transglutaminase substrate properties of *Candida albicans* Hwp1. *Science* 1999; 283(5407):1535-8.
51. Samaranayake LP, MacFarlane TW. The adhesion of the yeast *Candida albicans* to epithelial cells of human origin *in vitro*. *Arch Oral Biol* 1981; 26(10):815-20.
52. McCourtie J, Douglas LJ. Relationship between cell surface composition of *Candida albicans* and adherence to acrylic after growth on different carbon sources. *Infect Immun* 1981; 32(3):1234-41.
53. Masuoka J, Wu G, Glee PM, Hazen KC. Inhibition of *Candida albicans* attachment to extracellular matrix by antibodies which recognize hydrophobic cell wall proteins. *FEMS Immunol Med Microbiol* 1999; 24:421-9.
54. Park H, Myers CL, Sheppard DC, Phan QT, Sanchez AA, Edwards J, et al. Role of the fungal Ras-protein kinase A pathway in governing epithelial cell interactions during oropharyngeal candidiasis. *Cell Microbiol* 2005; 7(4):499-510.
55. Hube B, Naglik J. *Candida albicans* proteinases: resolving the mystery of a gene family. *Microbiology* 2001; 147:1997-2005.
56. Whitehead NA, Barnard AM, Slater H, Simpson NJ, Salmond GP. Quorum-sensing in Gram-negative bacteria. *FEMS Microbiol Rev* 2001; 25(4):365-404.
57. Samaranayake YH, Dassanayake RS, Cheung BP, Jayatilake JA, Yeung KW, Yau JY, et al. Differential phospholipase gene expression by *C. albicans* in artificial media and cultured human oral epithelium. *APMIS* 2006; 114:857-66.

Endereço para correspondência

José Francisco Höfling
Faculdade de Odontologia de Piracicaba,
Universidade Estadual de Campinas
Caixa Postal 52
13414-903 Piracicaba - SP
Fone: (19) 2106 5322
E-mail: hofling@fop.unicamp.br

Recebido: 03.11.2009 Aceito: 01.03.2010