

Colonização bucal por espécies de *Candida*

— Parte II —

Adesão, formação de biofilme e interações microbianas

Oral colonization by Candida species - Part II - Adhesion, biofilm formation and microbial interactions

José Francisco Höfling¹
Letícia Monteiro de Barros²
Ana Cláudia B. Amoras Alves³
Priscilla de Laet S. Mariano⁴
Reginaldo Bruno Gonçalves⁵

Resumo

O gênero *Candida* compreende um grupo de leveduras encontrado nos mais diversos ecossistemas, inclusive na microbiota residente de humanos e animais. Nas últimas duas décadas tem havido um crescente aumento dos casos de infecções fúngicas, principalmente em indivíduos imunocomprometidos. A colonização assintomática da cavidade bucal é freqüente, sendo encontradas leveduras na saliva, no epitélio de revestimento das mucosas e nos biofilmes dentais. As espécies de *Candida* são responsáveis pelas candidíases locais e, em alguns casos, por infecções disseminadas. O objetivo deste trabalho foi revisar a literatura existente, enfocando o papel da saliva, das células epiteliais e da formação de biofilmes sobre o processo de colonização da cavidade bucal, bem como os mecanismos de defesa do hospedeiro à infecção por *Candida* spp.

Palavras-chave: *Candida* spp, cavidade bucal, colonização, defesa do hospedeiro.

Introdução

As superfícies mucosas parecem ser o reservatório principal das espécies de *Candida*, que podem também ser encontradas no biofilme dental, co-agregadas a espécies bacterianas aí presentes ou aderidas diretamente à película salivar adquirida (ARENDORF e WALKER, 1980; BAGG e SILVERWOOD, 1986; JENKINSON, LALLA, SHEPHERD 1990; CANNON, NAND, JENKINSON, 1995; NIKAWA, HAMADA, YAMAMOTO, 1998).

Como na maioria dos processos infecciosos, a adesão de espécies de *Candida* aos tecidos do hospedeiro é o primeiro passo para o estabelecimento da colonização (JABRA-RIZK et al., 2001). Desse modo, para se implantarem no meio ambiente bucal, as leveduras devem, inicialmente, aderir às células do epitélio mucoso, aos apa-

ratos protéticos, ou co-agregarem-se à microbiota residente do biofilme dental. Esses eventos são críticos para o desenvolvimento de candidoses, pois precedem à invasão tecidual, podendo, ainda, ser uma via de disseminação de infecções (CANNON, NAND, JENKINSON, 1995; PANAGODA, ELLEPOLA, SAMARANAYAKE, 1998; RAMAGE et al., 2001; JABRA-RIZK et al., 2001; HOLMES, BANDARA, CANNON, 2002; MAZA et al., 2002).

De acordo com O'Sullivan, Jenkinson, Cannon, (2000), as superfícies bucais são recobertas por proteínas salivares que podem servir de receptores para *C. albicans*, permitindo sua união a essas superfícies. Holmes et al. (2002) testaram a capacidade de fatores da saliva mediarem a adesão de *C. albicans* às células epiteliais, tendo observado que a adição de saliva total promoveu a ligação dessa espécie a todas as linhagens celu-

¹ Professor Doutor Titular da disciplina de Microbiologia e Imunologia da Faculdade de Odontologia de Piracicaba FOP-Unicamp.

² Professora de Periodontia da Universidade de Alfenas; doutoranda em Microbiologia e Imunologia pela FOP -Unicamp.

³ Professora de Periodontia do Centro Universitário do Pará; doutoranda em Microbiologia e Imunologia pela FOP -Unicamp.

⁴ Doutoranda em Microbiologia e Imunologia pela FOP -Unicamp.

⁵ Professor Doutor Associado, disciplina de Microbiologia e Imunologia, FOP-Unicamp.

lares testadas, indicando que fatores existentes na saliva podem promover a aderência *in vitro* das células de *C. albicans* às células epiteliais. Kirkpatrick et al. (2000) relataram que algumas condições ambientais tendem a incrementar esses fenômenos de adesão, como o pH ácido, a dieta rica em sacarose ou glicose, a hidrofobicidade e as manoproteínas das superfícies celulares de espécies de *Candida*.

A formação de biofilmes é uma estratégia microbiana para a sobrevivência e proliferação no ambiente bucal. A complexa estrutura de um biofilme permite a organização das populações de microorganismos de modo a oferecer proteção contra os mecanismos de remoção pela saliva e dificultar a ação de agentes antimicrobianos (KIRKPATRICK et al., 2000). Tais características trazem profundas implicações clínicas, como a elaboração de estratégias terapêuticas no tratamento dessas infecções (RAMAGE et al., 2001). Segundo esses autores, os biofilmes formados por *C. albicans* apresentam vários aspectos em comum com os biofilmes bacterianos, incluindo a heterogeneidade estrutural e a diminuição da suscetibilidade aos agentes antimicrobianos; quando maduros, esses biofilmes consistem numa mistura de células leveduriformes e filamentosas embebidas numa matriz de exopolímeros, que servem como um reservatório para liberação de organismos infectantes na cavidade bucal. Acredita-se que a maioria das manifestações de candidíase esteja associada à formação de biofilmes (O'SULLIVAN, JENKINSON, CANNON, 2000).

Outro fator que favorece a colonização bucal por espécies de *Candida* é a co-agregação intergenérica, frequentemente observada entre os microorganismos bucais (GRIMAUDO, NESBITT, CLARK, 1996). Por exemplo, *C. albicans* é capaz de ligar-se a diversas espécies de estreptococos, como *S. oralis* e *S. sanguis* e, particularmente, *S. gordonii*, através do reconhecimento de receptores polissacarídicos na superfície celu-

lar bacteriana (HOLMES et al., 1996). Segundo O'Sullivan, Jenkinson, Cannon, (2000), as proteínas ricas em prolina (bPRPs), adsorvidas sobre as superfícies dos estreptococos, promovem sua adesão a *C. albicans*. Co-agregações intergenéricas têm sido observadas também entre *C. albicans* e *C. dubliniensis* às espécies de *Fusobacterium*. *F. nucleatum*, por exemplo, é um bacilo anaeróbico gram-negativo, frequentemente isolado do biofilme subgengival e de lesões periodontais, que desempenha um papel importante na colonização da cavidade bucal pela capacidade de adesão às células humanas e a muitos outros microorganismos, como as leveduras (JABRA-RIZK et al., 2001). Grimaudo e Nesbitt (1997) analisaram a capacidade de agregação *in vitro* de nove cepas bucais de *Fusobacterium* a *C. albicans*. Todas as cepas de *F. nucleatum*, *F. periodontium* e *F. sulci* agregaram-se, em vários graus, a todas as cepas de *Candida* testadas, provavelmente, através de uma glicoproteína encontrada na superfície celular do *Fusobacterium*, capaz de interagir com moléculas de carboidrato da levedura. Espécies bucais de *Actinomyces* também são capazes de se co-agregarem a *Candida* spp (GRIMAUDO, NESBITT, CLARK, 1996).

Fatores moduladores da colonização bucal – saliva e células epiteliais

Muitos fatores locais desempenham importante papel no sistema inato de defesa da cavidade bucal humana contra a colonização por microorganismos, entre os quais se incluem a barreira epitelial e o fluxo salivar, assim como várias substâncias antimicrobianas presentes na saliva (EPSTEIN, TRUELOVE, IZUTSU, 1984; NIKAWA et al., 1993). Além de suas propriedades antimicrobianas, a saliva auxilia na manutenção da saúde bucal pela capacidade também e pela lubrificação das mucosas, de modo que alterações qualitativas e quantitativas da saliva, inevitavelmente, afetam a fisiolo-

gia, os mecanismos de defesa e a ecologia microbiana da boca (LEUNG et al., 2000).

A lactoferrina e a lisozima são duas proteínas da resposta inata presentes na saliva que demonstraram exercer um efeito modulador sobre a implantação de espécies de *Candida* na cavidade bucal (WEBB et al., 1998; XU et al., 1999; SAMARANAYAKE et al., 2001). Estudos *in vitro* sobre a atividade antifúngica da lisozima têm sido desenvolvidos, demonstrando a ocorrência de um efeito microbicida dose, tempo e linhagem-dependentes sobre as diferentes espécies de *Candida* (SAMARANAYAKE et al., 1997). Segundo Nikawa et al. (1993), *C. krusei* mostrou-se mais sensível que *C. albicans* à ação antifúngica da lactoferrina, variabilidade que pode estar relacionada às diferenças tanto na prevalência quanto na proporção do isolamento dessas duas espécies na cavidade bucal.

Outras proteínas importantes também encontradas na saliva humana, com ação citotóxica sobre bactérias e fungos bucais, são as histatinas (JAINKITTIVONG, JOHNSON, YEH, 1998; GURURAJA et al., 1999; EDGERTON e KOSHLUKOVA, 2000; LIN et al., 2001) e as estaterinas (JOHANSSON et al., 2000). Jainkittivong, Johnson, Yeh, (1998) relataram que a sobrevivência de leveduras poderia ser influenciada pela concentração e secreção de histatina na saliva das glândulas parótida, submandibular e sublingual. Segundo Lin et al. (2001), quando há um decréscimo da concentração das histatinas salivares e/ou uma disfunção dessas proteínas, as candidoses tendem a se manifestar. Indivíduos infectados pelo HIV, que demonstram uma redução do fluxo e da atividade anti-*Candida* da saliva, são frequentemente acometidos por candidíases bucofaríngeas. Para esses autores, a saliva possui mucinas contendo agregados de IgA, histatina, lactoferrina e lisozima, que permanecem concentradas sobre as superfícies mucosas, exercendo um efeito antimicrobiano. Outras proteínas saliva-

res antifúngicas incluem as lactoperoxidases (EDGERTON e KOSHLUKOVA, 2000) e as calprotectinas (CHALLACOMBE, 1994; KLEINEGGER, STOECKEL, KURAGO, 2001).

Para Vargas e Joly (2002), as espécies de *Candida* demonstram uma grande capacidade de adaptação à cavidade bucal humana, o que aumenta sua chance de sobrevivência nesse ambiente, particularmente quando as defesas salivares estão diminuídas, e indivíduos com candidíase bucal geralmente possuem deficiências em algum dos componentes salivares (DORRONSORO et al., 1997; LEUNG et al., 2000).

As células do epitélio mucoso da boca desempenham também um papel fundamental nas funções defensivas do hospedeiro contra a candidíase (STEELE et al., 2001; LEIGH et al., 2001; STEELE e FIDEL, 2002). As células epiteliais estão ativamente envolvidas na resposta imune das mucosas, pela sua capacidade de apresentar antígenos protéicos para a ativação das células-T e, também, pela secreção de uma variedade de citocinas, quimiocinas e peptídeos com propriedades antifúngicas (STEELE e FIDEL, 2002). Tais substâncias, secretadas em proporções variáveis entre os indivíduos, poderiam desempenhar um papel protetor na cavidade bucal (JUREVIC et al., 2003). Acredita-se, portanto, que a ligação de *Candida spp.* às células epiteliais viáveis é um mecanismo pelo qual uma superproliferação microbiana é impedida, e os relativamente poucos organismos remanescentes na superfície mucosa seriam identificados como colonização assintomática (STEELE et al., 2001).

Reações do sistema imune às infecções por *Candida spp.*

A transição de *Candida albicans* do estado de comensalismo para o estado patogênico está frequentemente associada às condições do sistema imune do hospedeiro. A maioria dos indivíduos saudáveis possui proteção imune

específica contra esses fungos, o que geralmente previne a candidíase (RODRIGUEZ-GALAN et al., 2002). As defesas podem falhar, essencialmente, no mecanismo imune específico e/ou na defesa local pelas células do epitélio bucal (ROUABHIA et al., 2002), visto que as cepas comensais são as mesmas encontradas durante as infecções (REAGAN et al., 1990).

O estudo da imunidade às infecções por *Candida* em humanos é complexo pelo fato de haver diferentes tipos de candidíase, diferentes morfologias – hifas e/ou leveduras – assumidas pelas espécies de *Candida*, além das inter-relações entre os sistemas imunes local e sistêmico (CHALLACOMBE, 1994). A infecção mucosa é o tipo mais comum de candidíase, mas a infecção sistêmica também pode ocorrer, e os mecanismos de defesa para cada uma podem ser diferentes (CHALLACOMBE, 1994; ROMANI, BISTONI, PUCCETTI, 1997; ELAHI et al., 2000; FIDEL, 2002b). Por exemplo, as infecções invasivas por *Candida spp.* são infrequentes em indivíduos com deficiência de células-T, mas comuns naqueles com neutropenia ou disfunção neutrofílica; por outro lado, a resistência à candidíase local pode estar associada às respostas celulares dos linfócitos-T CD4⁺ (ELAHI et al., 2000; LEIGH et al., 2002; RODRIGUEZ-GALAN et al., 2002).

Segundo Vargas e Joly (2002), os neutrófilos de pacientes HIV-positivos mantêm suas funções adequadamente, sendo a candidíase disseminada raramente observada nessa população; entretanto, as funções dos macrófagos declinam e o número de células T-auxiliares também fica comprometido, predispondo à candidose bucofaríngea. A imunidade mediada por células tem sido, assim, considerada o mecanismo de defesa predominante contra a infecção das mucosas por espécies de *Candida*, evidenciado não apenas pela alta incidência de infecções em HIV-positivos, que apresentam reduzida imunidade celular, mas também por uma prevalência similar

em outras condições de imunossupressão de células-T CD4⁺, como transplantes, terapia com corticosteróide e tratamento de linfomas (CHAVE et al., 1996; FONG, LAUREL, BURFORD-MASON, 1997; LEIGH et al., 2001).

Embora as células-Th1 CD4⁺ estejam implicadas na defesa contra a candidíase mucosa, as células-TCD8⁺ podem também ser importantes (MYERS et al., 2003). Todavia, os vários mecanismos responsáveis pela resposta imune – inata, humoral e mediada por células – estariam envolvidos conjuntamente na proteção contra a infecção por espécies de *Candida* (LEIGH et al., 2001; FIDEL, 2002a).

Múltiplas formas clínicas de infecção por *Candida spp.* têm sido descritas, incluindo manifestações agudas, crônicas e mucocutâneas; embora raramente fatais, as candidíases bucais podem ser dolorosas, dificultar a alimentação ou, ainda, evoluir para infecções mais severas em imunocomprometidos, assim como serem indicativas da presença de outras enfermidades sistêmicas subjacentes (EPSTEIN, TRUELOVE, IZUTZU, 1984; LOMBARDI et al., 1993).

Considerações finais

Esta revisão de literatura demonstra que a boca é um local do corpo particularmente favorável à colonização por leveduras do gênero *Candida*, por estarem tais espécies adaptadas às condições do meio ambiente bucal. No entanto, apesar da vasta literatura existente enfocando os diversos aspectos da relação – *Candida spp. versus* hospedeiro –, alguns pontos permanecem ainda por esclarecer. De especial importância são os fenômenos que ocorrem na transição da relação de comensalismo para a de patogenicidade e, por consequência, a manifestação das infecções fúngicas. A formação de biofilmes pelas leveduras e a capacidade de coabitação com outros microorganismos residentes podem ser também importantes determinantes de colonização e de

infecção da cavidade bucal por essas espécies. Como a ocorrência de candidíases locais e sistêmicas está se tornando um problema médico, o desenvolvimento de estudos abordando esses aspectos, variados e complexos, auxiliaria na promoção da saúde e do bem-estar de um grande número de pessoas.

Abstract

Candida species are yeasts found in different ecosystems, including the oral microflora in humans and animals. In the last two decades, the incidence of fungal infection has increased, particularly in immunocompromised hosts. There is a high frequency of colonization in the human oral cavity. The yeasts are found in the saliva, oral epithelial cells, and dental biofilms, although *Candida* spp. can cause oral candidosis or disseminated infection. The aim of this study was to review the information in the literature about the role of saliva, epithelial cells and biofilm formation in the colonization process of the oral cavity. In addition, we reported some information about the host defensive mechanisms against *Candida* infection.

Key words: *Candida* spp, oral cavity, colonization, host defense.

Referências

- ARENDORF, T. M.; WALKER, D. M. The prevalence and intra-oral distribution of *Candida albicans* in man. *Archives of Oral Biology*, v. 25, p. 1-10, 1980.
- BAGG, J.; SILVERWOOD, R. W. Coagglutination reactions between *Candida albicans* and oral bacteria. *J. Med. Microbiol.*, v. 22, n. 2, p. 165-169, Sep. 1986.
- CANNON, R. D.; NAND, A. K.; JENKINSON, H. F. Adherence of *Candida albicans* to human salivary components adsorbed to hydroxylapatite. *Microbiology*, v. 141, n. 1, p. 213-219, Jan. 1995.
- CHALLACOMBE, S. J. Immunologic aspects of oral candidiasis. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, v. 78, n. 2, p. 202-210, Aug. 1994.
- CHAVE, J. P.; DURUSSEL, C.; GLAUSSER, M. P. et al. Asymptomatic oral yeast carriage in HIV-infected patients: frequency and fluconazole susceptibility profile. *Clin. Microbiol. Infect.*, v. 1, n. 4, p. 249-252, June 1996.
- DORRONSORO, S. T. C.; CORNEJO, L. S.; LOPEZ DE BLANC, S. et al. Evaluation of serum and saliva components in candidosis patients. *Acta Odontol. Latinoam.*, v. 10, n. 2, p. 133-48, 1997.
- EDGERTON, M.; KOSHLUKOVA, S. E. Salivary histatin 5 and its similarities to the other antimicrobial proteins in human saliva. *Adv. Dent. Res.*, v. 14, p. 16-21, Dec. 2000.
- ELAHI, S.; PANG, G.; CLANCY, R. et al. Cellular and Cytokine Correlates of Mucosal Protection in Murine Model of Oral Candidiasis. *Infection and Immunity*, v. 68, n. 10, p. 5771-5777, Oct. 2000.
- EPSTEIN, J. B.; TRUELOVE, E. L.; IZUTZU, K. T. Oral candidiasis: pathogenesis and host defense. *Ver. Infect. Dis.*, v. 6, n. 1, p. 96-106, Jan./Feb. 1984.
- FIDEL, P. L., Jr. Immunity to *Candida*. *Oral Dis.*, v. 8, n. 2, p. 69-75, 2002a.
- FIDEL, P. L., Jr. Distinct Protective Host Defenses against oral and vaginal Candidiasis. *Med Mycol. Review*, v. 40, n. 4, p. 359-375, Aug. 2002b.
- FONG, I. W.; LAUREL, M.; BURFORD-MASON, A. Asymptomatic oral carriage of *Candida albicans* in patients with HIV infection. *Clin. Invest. Med.*, v. 20, p. 85-93, 1997.
- GRIMAUDO, N. J.; NESBITT, W. E.; CLARK, W. B. Coaggregation of *Candida albicans* with oral Actinomyces species. *Oral Microbiol Immunol.*, v. 11, n. 1, p. 59-61, Feb. 1996.
- GRIMAUDO, N. J.; NESBITT, W. E. Coaggregation of *Candida albicans* with oral Fusobacterium species. *Oral Microbiol. Immunol.*, v. 12, n. 3, p. 168-173, June 1997.
- GURURAJA, T. L.; LEVINE, J. H.; TRAN, D. T. et al. Candidicidal activity prompted by N-terminus histatin-like domain of human salivary mucin (MUC7)1. *Biochim. Biophys. Acta*, v. 12, n. 1431(1), p. 107-119, Apr. 1999.
- HOLMES, A. R.; BANDARA, B. M.; CANNON, R. D. Saliva promotes *Candida albicans* adherence to human epithelial cells. *J. Dent. Res.*, v. 81, n. 1, p. 28-32, Jan. 2002.
- HOLMES, A. R.; MCNAB, R.; JENKINSON, H. F. *Candida albicans* binding to the oral bacterium Streptococcus gordonii involves multiple adhesin-receptor interactions. *Infect Immun.*, v. 64, n. 11, p. 4680-4685, Nov. 1996.
- JABRA-RIZK, M. A.; FALKLER, W. A., Jr.; MERZ, W. G. et al. New Assay for Measuring Cell Surface Hydrophobicities of *Candida dubliniensis* and *Candida albicans*. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*, v. 8, n. 3, p. 585-587, May 2001.
- JAINKITTIVONG, A.; JOHNSON, D. A.; YEH, C. K. The relationship between salivary histatin levels and oral yeast carriage. *Oral Microbiol. Immunol.*, v. 13, n. 3, p. 181-187, June 1998.
- JENKINSON, H. F.; LALA, H. C.; SHEPHERD M. G. Coaggregation of Streptococcus sanguis and other streptococci with *Candida albicans*. *Infect. Immun.*, v. 58, n. 5, p. 1429-1436, May 1990.
- JOHANSSON, I.; BRATT, P.; HAY, D. I. et al. Adhesion of *Candida albicans*, but not *Candida krusei*, to salivary statherin and mimicking host molecules. *Oral Microbiology and Immunology*, v. 15, n. 2, p. 112-118, Apr. 2000.
- JUREVIC, R. J.; BAI, M.; CHADWICK, R. B. et al. Single-Nucleotide Polymorphisms (SNPs) in Human beta-Defensin 1: High-Throughput SNP Assays and Association with *Candida* Carriage in Type I Diabetics and Nondiabetic Controls. *J. Clin. Microbiol.*, v. 41, n. 1, p. 90-96, Jan. 2003.
- KIRKPATRICK, W. R.; LOPEZ-RIBOT, J. L.; MCATEE, R. K. et al. Growth Competition between *Candida dubliniensis* and *Candida albicans* under Broth and Biofilm Growing Conditions. *J. Clin. Microbiol.*, v. 38, n. 2, p. 902-904, Feb. 2000.
- KLEINEGGER, C. L.; STOECKEL, D. C.; KURAGO, Z. B. A comparison of salivary calprotectin levels in subjects with and without oral candidiasis. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, v. 92, n. 1, p. 62-67, July 2001.
- LEIGH, J. E.; BAROUSSE, M.; SWOBODA, R. K. et al. *Candida*-Specific Systemic Cell-Mediated Immune Reactivities in Human Immunodeficiency Virus Positive Persons with Mucosal Candidiasis. *The Journal of Infectious Diseases*, v. 183, p. 277-285, 2001.
- LEIGH, J. E.; STEELE, C.; WORMLEY, F. et al. Salivary cytokine profiles in the immunocompetent individual with *Candida*-associated denture stomatitis. *Oral Microbiology and Immunology*, v. 17, n. 5, p. 311-314, Oct. 2002.
- LEUNG, W. K.; DESSANAYAKE, R. S.; YAU, J. Y. Y. et al. Oral colonization, Phenotypic, and Genotypic Profiles of *Candida* Species in Irradiated, Dentate, Xerostomic Nasopharyngeal Carcinoma Survivors. *Journal of Clinical Microbiology*, v. 38, n. 6, p. 2219-2226, June 2000.
- LIN, L.; JOHNSON, D. A.; PATTERSON, T. F. et al. Salivary anticandidal activity and saliva composition in an HIV-infected cohort. *Oral Microbiology and Immunology*, v. 16, n. 5, p. 270-278, Oct. 2001.
- LOMBARDI, T.; BUDTZ-JORGENSEN, E. Treatment of denture-induced stomatitis: a review. *Eur. J. Prosthodont. Restor. Dent.*, v. 2, n. 1, p. 17-22, Sep. 1993.
- MAZA, J. L.; ELGUEZABAL, N.; PRADO, C. et al. *Candida albicans* adherence to resin-composite restorative dental

material: Influence of whole human saliva. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, v. 94, n. 5, p. 589-592, Nov. 2002.

MYERS, T. A.; LEIGH, J. E.; ARRIBAS, A. R., et al. Immunohistochemical evaluation of T cells in oral lesions from human immunodeficiency virus-positive persons with oropharyngeal candidiasis. *Infect. Immun.*, v. 71, n. 2, p. 956-963, Feb. 2003.

NIKAWA, H.; SAMARANAYAKE, L. P.; TENOVUO, J. et al. The fungicidal effect of human lactoferrin on *Candida albicans* and *Candida krusei*. *Arch. Oral Biol.*, v. 38, n. 12, p. 1057-1063, Dec. 1993.

NIKAWA, H.; HAMADA, T.; YAMAMOTO, T. Denture plaque – Past and recent concerns. *Journal of Dentistry*, v. 26, n. 4, p. 299-304, 1998.

O'SULLIVAN, J. M.; JENKINSON, H. F.; CANNON, R. D. Adhesion of *Candida albicans* to oral streptococci is promoted by selective adsorption of salivary proteins to the streptococcal cell surface. *Microbiology*, v. 146, p. 41-48, 2000.

PANAGODA, G. J.; ELLEPOLA, A. N. B.; SAMARANAYAKE, L. P. Adhesion to denture acrylic surfaces and relative cell-surface hydrophobicity of *Candida parapsilosis* and *Candida albicans*. *APMIS.*, v. 106, p. 736-742, 1998.

RAMAGE, G.; VAN DER WALLE, K.; WICKES, B. L. et al. Biofilm Formation by *Candida dubliniensis*. *Journal of Clinical Microbiology*, v. 39, n. 9, p. 3234-3240, Sep. 2001.

REAGAN, D. R.; PFALLER, M. A.; HOLLIS, R. J. et al. Characterization of the sequence of colonization and nosocomial candidemia using DNA fingerprinting and a DNA probe. *J. Clin. Microbiol.*, v. 28, n. 12, p. 2733-2738, Dec. 1990.

RODRIGUEZ-GALAN, M. C.; CORREA, S. G.; IRIBARREN, P. et al. Phenotypic and functional changes on phagocytic cells recruited at the site of *Candida albicans* infection after chronic varied stress exposure. *Med. Mycol.*, v. 40, n. 5, p. 485-492, Oct. 2002.

ROMANI, L.; BISTONI, F.; PUCCETTI, P. Initiation of T-helper cell immunity to *Candida albicans* by IL-12: the role of neutrophils. *Chem. Immunol.*, v. 68, p. 110-135, 1997.

ROUABHIA, M.; ROSS, G.; PAGE, N. et al. Interleukin-18 and gamma interferon production by oral epithelial cells in response to exposure to *Candida albicans* or lipopolysaccharide stimulation. *Infect. Immun.*, v. 70, n. 12, p. 7073-7080, Dec. 2002.

SAMARANAYAKE, Y. H.; SAMARANAYAKE, L. P.; POW, E. H. et al. Antifungal effects of lysozyme and lactoferrin against genetically similar, sequential *Candida albicans* isolates from a human immunodeficiency virus-infected southern Chinese cohort. *J. Clin. Microbiol.*, v. 39, n. 9, p. 3296-3302, Sep. 2001.

SAMARANAYAKE, Y. H.; SAMARANAYAKE, L. P.; WU, P. C. et al. The antifungal effect of lactoferrin and lysozyme on *Candida krusei* and *Candida al-*

bicans. *APMIS.*, v. 105, n. 11, p. 875-883, Nov. 1997.

STEELE, C.; LEIGH, J.; SWOBODA, R. et al. Potential Role for a Carbohydrate Moiety in Anti-*Candida* Activity of Human Oral Epithelial Cells. *Infection and Immunity*, v. 69, n. 11, p. 7091-7099, Nov. 2001.

STEELE, C.; FIDEL, P. L., Jr. Cytokine and chemokine production by human oral and vaginal epithelial cells in response to *Candida albicans*. *Infect. Immun.*, v. 70, n. 2, p. 577-583, Feb. 2002.

WEBB, B. C.; THOMAS, C. J.; WILLCOX, M. D. et al. *Candida*-associated denture stomatitis. Aetiology and management: a review. Part 2. Oral diseases caused by *Candida* species. *Aust. Dent. J.*, v. 43, n. 3, p. 160-166, June 1998.

VARGAS, K. G.; 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.*, v. 40, n. 2, p. 341-350, Feb. 2002.

XU, Y. Y.; SAMARANAYAKE, Y. H.; SAMARANAYAKE, L. P. et al. In vitro susceptibility of *Candida* species to lactoferrin. *Med. Mycol.*, v. 37, n. 1, p. 35-41, Feb. 1999.

Endereço para correspondência

Prof. José Francisco Höfling
Av. Limeira, 901
13414-018 - Piracicaba - SP
E-mail: hofling@fop.unicamp.br