

Colonização bucal por espécies de *Candida*

– Parte I –

Prevalência e colonização

Oral colonization by Candida species - Part I - Prevalence and colonization

José Francisco Höfling¹

Letícia Monteiro de Barros²

Ana Cláudia B. Amoras Alves³

Priscilla de Laet S. Mariano⁴

Reginaldo Bruno Gonçalves⁵

Resumo

As leveduras do gênero *Candida* são habitantes comensais da cavidade bucal de grande número de indivíduos. No entanto, podem comportar-se como patógenos oportunistas, originando infecções nas mucosas, na orofaringe ou, mesmo, disseminando-se pelo organismo, nos casos de depressão imunológica. Dados sobre a prevalência e colonização desses organismos em populações saudáveis, em usuários de próteses dentais removíveis e em indivíduos com alterações sistêmicas fornecem o conhecimento básico para a melhor compreensão dos mecanismos que determinam as relações dessas espécies com o hospedeiro, envolvendo a adesão, a formação de biofilmes e interações microbianas. O objetivo deste trabalho foi reunir dados sobre a colonização e prevalência de espécies de *Candida* em populações distintas e dos fatores de risco a elas associados, através da revisão da literatura disponível, enfocando aspectos de maior importância odontológica.

Palavras-chave: *Candida* spp, cavidade bucal, colonização, epidemiologia.

Introdução

A cavidade bucal tem sido considerada um meio ambiente único por oferecer uma variedade de nichos ecológicos à colonização microbiana, permitindo a sobrevivência de grande diversidade de espécies de bactérias, vírus e fungos (SOCRANSKY e HAFFAJEE, 1994; SWEENEY et al., 1998; JABRA-RIZK et al., 2001). Os fungos pertencentes ao gênero *Candida* compreendem um grupo de leveduras encontrado em diversos ecossistemas, como florestas, rios e solos (HÖFLING e ROSA, 1999). São também organismos comensais comuns da microbiota residente de hospedeiros humanos e animais; entretanto, sob determinadas condições, comportam-se como patógenos oportunistas, produzindo infecções que vão desde lesões superficiais da pele e mucosas até disseminações sistêmicas graves e invasivas (MANNARELLI e KURTZMAN, 1998; DE REPEN-

TIGNY et al., 2000; LEUNG et al., 2000). A candidíase é considerada a mais frequente infecção fúngica da cavidade bucal humana e a principal espécie é *Candida albicans*, embora espécies não albicans também sejam comuns em certos grupos de pacientes (PFALLER, 1995; XU et al., 1999; LEUNG et al., 2000).

Nas últimas duas décadas a literatura tem relatado uma ocorrência crescente de infecções fúngicas, especialmente em indivíduos imunocomprometidos (HAZEN, 1995; CAMPISI et al., 2002), e alguns estudos vêm demonstrando que a maioria dessas infecções origina-se de cepas comensais, que habitavam a cavidade bucal e outros sítios do hospedeiro anteriormente à infecção (LOCKHART et al., 1995; KAM e XU, 2002). A colonização bucal assintomática pelas leveduras poderia, então, originar as candidíases locais ou, mesmo, tornar-se uma fonte para infecções disseminadas (FINLAY, 1986; DAMJANOVIC et al., 1993;

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 Alenas; 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.

REDDING et al., 1999; MARCO et al., 1999). Estudos epidemiológicos sobre a distribuição das espécies de *Candida* em diferentes grupos populacionais e sobre os fatores de risco associados à candidíase têm, portanto, implicações médicas consideráveis (NUCCI et al., 1995; LOCKHART et al., 1999; KAM e XU, 2002; DAVIES et al., 2002; RODRIGUEZ-GALAN et al., 2002).

Prevalência de *Candida spp.* em populações saudáveis

Como são altamente prevalentes em populações saudáveis e assintomáticas, o isolamento dessas espécies da cavidade bucal não implica, necessariamente, a ocorrência de infecções (SAMARANAYAKE e SAMARANAYAKE, 2001; STEELE et al., 2001). Diversos estudos relatam que aproximadamente metade da população adulta saudável abriga *Candida spp.* na mucosa bucal (ARENDORF e WALKER, 1980; MASIPA, HAUMAN, RAUBENHEIMER, 1992; BRAMBILLA, STROHMENGER, VOGEL, 1992; LYNCH, 1994; DARWAZEH e AL-BASHIR, 1995; ABU-ELTEEN e ABU-ALTEEN, 1998). Entretanto, outros autores reportam uma prevalência variável, entre 7 e 71% (HANNULA et al., 1999) e entre 3 e 48% (SAMARANAYAKE e SAMARANAYAKE, 2001). Tais resultados, aparentemente discrepantes, parecem ocorrer pela dificuldade de padronização dos diversos fatores capazes de influenciar a colonização das mucosas em populações heterogêneas (ODDS, 1988). Desse modo, uma dieta rica em açúcares (PIZZO et al., 2000), presença de cáries, hábitos de higiene (DARWAZEH e AL-BASHIR, 1995; STARR et al., 2002), uso de próteses (ABU-ELTEEN e ABU-ALTEEN, 1998; DAVIES et al., 2002), fluxo e pH da saliva (SPOLIDORIO et al., 2001; AL-KARAAWI et al., 2002), além de variáveis como os diferentes meios de cultura e métodos de amostragem de cada estudo (AL-KARAAWI et al., 2002;

DAVIES et al., 2002), são algumas das condições capazes de influenciar na ocorrência e/ou na detecção desses microrganismos.

Outro fator que pode desempenhar um papel importante na colonização é a idade. Estudos sobre a frequência, proporção e diversidade de *Candida spp.* na mucosa bucal de pacientes saudáveis têm demonstrado que esses parâmetros variam conforme as faixas etárias (KLEINEGGER et al., 1996). Há relatos da ocorrência dessas espécies em populações de crianças saudáveis em idade escolar numa frequência relativamente alta (BRAMBILLA, STROHMENGER, VOGEL, 1992; STARR et al., 2002; DARWAZEH, AL-DOSARI, AL-BAGIEH, 2002), bem como em recém-nascidos (RUSSEL e LAY, 1973). Mattos Graner et al. (2001) também demonstraram a ocorrência dessas espécies na mucosa bucal em crianças de 18 meses de idade. Para alguns autores, o uso rotineiro de chupetas favorece o aumento da prevalência, da proporção e da ocorrência de candidíase, sugerindo que essas são um reservatório de tais leveduras (MATTOS-GRANER et al., 2001; DARWAZEH, AL-DOSARI, AL-BAGIEH, 2002).

Outros estudos observam que a frequência de *Candida spp.* entre indivíduos idosos pode ser maior que em faixas etárias mais jovens (PERCIVAL et al., 1991; MARSH, PERCIVAL, CHALLACOMBE, 1992; LOCKHART et al., 1999). Kleinegger et al. (1996) demonstraram uma maior prevalência de *Candida spp.* na faixa etária acima de sessenta anos quando comparada à de outros grupos mais jovens. Parece possível, no entanto, que o aumento da colonização em idosos ocorra secundariamente a alterações no meio ambiente bucal em consequência de terapias medicamentosas, uso de próteses, entre outras condições (ODDS, 1988; ALKUMRU e BEYDEMIR, 1992; TANIDA et al., 2001; FANELLO et al., 2001).

Prevalência de *Candida spp.* em usuários de próteses dentais removíveis

O uso de próteses dentais removíveis pode favorecer a colonização da cavidade bucal por leveduras (MARSH, PERCIVAL, CHALLACOMBE, 1992; ABU-ELTEEN e ABU-ALTEEN, 1998; DAVIES et al., 2002). Num estudo comparativo entre indivíduos dentados e usuários de próteses totais, Abu-Elteen e Abu-Alteen (1998) relataram maior frequência de *C. albicans* nos portadores de prótese (78,3%) em relação ao grupo de controle (36,8%). Os sítios mais frequentes e densamente colonizados foram, para os dentados, a língua, palato e mucosa jugal; nos portadores de próteses, foram as superfícies protéticas superiores e inferiores. O efeito do uso de próteses parciais e da idade sobre a ocorrência de espécies oportunistas foi também estudado por Marsh, Percival, Challacombe, (1992); as proporções e a frequência do isolamento de leveduras foram, neste estudo, consistentemente maiores entre os usuários de próteses e entre os grupos mais idosos. Os autores, então, concluíram que a microbiota bucal pode ser influenciada tanto pela idade quanto pelo uso de próteses.

Davies et al. (2002) encontraram uma associação estatisticamente significativa entre a presença de leveduras na cavidade bucal e o uso de próteses totais. De acordo com esses autores, as próteses com rugosidades superficiais podem favorecer a implantação de leveduras pela criação de um microambiente com baixo pH no espaço entre a prótese e a mucosa do palato, protegendo-as da ação química da saliva e da remoção pelo fluxo salivar. Entretanto, outros estudos não encontraram relação entre o uso de próteses, totais ou parciais, e o aumento da ocorrência ou da proporção desses fungos na mucosa bucal (LOCKHART et al., 1999; AL-KARAAWI et al., 2002).

A denominada “estomatite subplaca” refere-se a uma candidíase superficial da mucosa que ocorre freqüentemente sob as próteses totais superiores (LYNCH, 1994), acometendo grande número de usuários, particularmente os idosos (BUDTZ-JORGENSEN, 1978; LOMBARDI e BUDTZ-JORGENSEN, 1993). O uso de próteses removíveis parece promover alterações no ambiente bucal, de forma que uma microbiota mista contendo *C. albicans* e outros microrganismos torna-se capaz de vencer as barreiras de defesa e produzir infecções (GIRARD, LANDRY, GIASSEN, 1996; KULAK, ARIKAN, KAZAZOGLU, 1997; BARBEAU et al., 2003). Dentre as condições predisponentes incluem-se os traumatismos, o tempo de uso e o material protético utilizado, o fluxo salivar, medidas de higiene, pH do biofilme formado sobre a prótese, além de doenças sistêmicas e debilitantes (WEBB et al., 1998; LEIGH et al., 2002).

Nikawa, Hamada, Yamamoto, (1998) relatam que a microbiota entre a estrutura de acrílico das próteses totais e a mucosa do palato possui uma composição semelhante à do biofilme dental, exceto pela maior proporção de espécies de *Candida*, fato esse relacionado ao desenvolvimento de infecções mucosas. A substituição das próteses insatisfatórias e uma melhor higiene bucal podem acelerar a resolução da candidíase, que, segundo Pires et al. (2002), está freqüentemente associada a altos níveis salivares de *Candida spp.* e a higiene deficiente das próteses.

A higiene bucal deficiente, e a presença de cáries, são considerados fatores importantes na colonização. A higiene deficiente favorece a implantação desses fungos na mucosa bucal (DARWAZEH e AL-BASHIR, 1995) e as cavidades de cárie podem agir como um reservatório para contínua reinfecção (STARR et al., 2002). Estes autores relataram grande redução na freqüência de colonização por espécies de *Candida* após o tratamento da cárie dentária e de cuidados com a higiene bucal.

A partir de observações sobre a variação individual e populacional na prevalência de *Candida spp.* e do fato de que nem todos os indivíduos abrigam essas espécies na cavidade bucal, Kleinegger et al. (1996) concluíram que, possivelmente, um número de barreiras naturais existentes nas superfícies mucosas e nos fluidos orgânicos impediria a colonização nos indivíduos não portadores. Essas barreiras seriam mais ou menos eficazes, dependendo de fatores relacionados a idade, dieta, higiene bucal, uso de medicamentos, condições sistêmicas e estado imune do hospedeiro, entre outras.

Prevalência de *Candida spp.* em indivíduos com alterações sistêmicas

Vários grupos populacionais distintos podem apresentar níveis de colonização bucal por leveduras maiores que a média da população geral, enquadrando-se nas denominadas “populações de risco” (AKPAN e MORGAN, 2002; DAVIES et al., 2002). Diversos estudos reportam maior prevalência de espécies de *Candida* em pacientes portadores da síndrome de Sjögren (MACFARLANE, 1984; ALMSTAHL et al., 1999) e da síndrome de Down (CARLSTEDT et al., 1996); em indivíduos com hipofunção das glândulas salivares, diminuição do fluxo ou do pH salivar (BIKANDI et al., 2000; SPOLIDORIO et al., 2001; AL-KARRAWI et al., 2002; DAVIES et al., 2002; TORRES et al., 2002); uso de tabaco (ARENDORF e WALKER, 1984; ALKUMRU e BEYDEMIR, 1992; RINDUM, STENDERUP; HOLMSTRUP, 1994; CAMPISI et al., 2002); em terapia com corticóides, antibióticos ou drogas citotóxicas (MAIN et al., 1984; SAMARANAYAKE et al., 1984; SALZMAN e PYSZCZYNSKI, 1988; BURTON et al., 1992; WILLIS et al., 1999); também em pacientes com neutropenia, deficiência na função de macrófagos e células-T (WILLIAMS e MARTIN, 1992; MILLER, 2002; FIDEL, 2002; RODRIGUEZ-GALAN et al., 2002).

Embora haja relatos de resultados controversos (OLIVER e SHILLITOE, 1984; KINDELAN et al., 1998), tais condições parecem alterar o meio ambiente bucal e favorecer a colonização por essas e outras espécies de patógenos oportunistas.

Dentre as condições fortemente associadas tanto à ocorrência assintomática de espécies bucais de *Candida* quanto à manifestação de candidíases, encontram-se os estados de depressão imune, que geralmente ocorrem secundariamente a uma variedade de enfermidades e têm sido estudados especialmente em HIV-positivos. A presença assintomática de *C. albicans* tem sido demonstrada freqüentemente na mucosa bucal de pacientes infectados pelo HIV (TYLENDIA et al., 1989; FETTER et al., 1993; CHAVE et al., 1996; FONG, LAUREL, BURFORD-MASON, 1997; CAMPISI et al., 2002; BARCHIESI et al., 2002), sendo até mesmo maior do que em outras populações de risco (FELIX e WRAY, (1993). Fong, Laurel, Burford-Mason, (1997), analisando num período de seis meses um grupo de HIV-positivos portadores de leveduras na mucosa bucal, observaram que a candidíase ocorreu apenas naqueles pacientes persistentemente colonizados por *C. albicans*. Numerosos mecanismos biológicos podem explicar a persistência na cavidade bucal de *Candida spp.* por períodos de tempo mais longos, como a contínua reexposição e reinfecção com a levedura no ambiente doméstico, a dieta rica em açúcares e o uso de antibióticos (STARR et al., 2002). Para Vargas e Joly (2002), o aumento da proporção desses fungos na cavidade bucal de indivíduos HIV-positivos sugere que a deficiente resposta imune, associada à progressão da infecção viral, poderia ser um fator preditivo para o desenvolvimento de candidíase. Assim, tal fato explicaria, ao menos parcialmente, a alta prevalência de candidose orofaríngea, ocorrida em mais de 90% dos indivíduos durante o curso da Aids, sendo a infecção oportunista mais

comum observada nesses pacientes (WILLEY et al., 1976; SAMARANAYAKE, 1992; FONG, LAUREL, BURFORD-MASON, 1997).

O diabetes melito é um distúrbio metabólico que se acredita estar também relacionado à maior prevalência bucal de espécies de *Candida* (BAI, REDDY, ABUTALIB, 1995; WILLIS et al., 1999; VARGAS e JOLY, 2002; JUREVIC et al., 2003). Bai, Reddy, Abutalib, (1995), avaliando a presença e a densidade dessas leveduras na cavidade bucal de 55 pacientes jovens, portadores de diabetes *mellitus* insulino-dependentes, demonstraram que 92% deles abrigavam tais espécies, contra 16% dos controles não diabéticos. Por sua vez, Kadir, Pisiriciler, Akyuz, (2002) não encontraram diferenças estatisticamente significativas em relação à ocorrência e à densidade da colonização bucal por *Candida spp.* entre 55 pacientes diabéticos e 45 pacientes de controle não diabéticos. Para estes autores, apenas fatores como a redução do pH da saliva e o aumento nos níveis séricos de glicose, assim como o uso de próteses, estiveram associados ao aumento da prevalência e da densidade de *C. albicans* em ambos os grupos estudados.

A ocorrência de leveduras é também comum em pacientes com câncer em estágio avançado (MARTIN, AL-TIKRITI, BRAMLEY, 1981; FINLAY, 1986; JOBBINS et al., 1992; REDDING et al., 1999; LEUNG et al., 2000; DAVIES et al., 2002) e a candidíase bucal é considerada uma condição clínica grave entre esses pacientes. Para Leung et al. (2000), a xerostomia induzida pela irradiação parece favorecer a colonização bucal, particularmente por *C. albicans*. Segundo Redding et al. (1999), a colonização bucal assintomática ocorre em mais de 93% dos pacientes em radioterapia, ao passo que a candidíase bucofaríngea pode ser observada em 17 a 29% desses casos. Desse modo, a identificação dos fatores de risco à colonização bucal pode ser um passo importante para a elaboração de estratégias preventivas, impedindo a manifesta-

ção da infecção (NUCCI et al., 1995; DAVIES et al., 2002).

Mesmo que a colonização assintomática por espécies bucais de *Candida* seja freqüente na população saudável e a candidíase não seja uma infecção grave em tais grupos, para indivíduos enfermos, principalmente quando submetidos a tratamentos prolongados com antibióticos, corticosteróides, drogas imunossupressoras ou radioterapia, deve ser considerada a possibilidade de candidíases sistêmicas, disseminadas a partir das lesões bucais (BUDTZ-JORGENSEN, 1978; STARR et al., 2002).

Considerações finais

Vários fatores têm sido implicados no favorecimento da colonização bucal por espécies de *Candida*, mas existem controvérsias sobre a relevância de cada um deles. Assim, seriam necessários mais estudos prospectivos, controlando as variáveis e utilizando populações homogêneas, para responder a questões que permanecem inconclusivas. Outro aspecto, ainda pouco abordado, é a influência de uma prévia colonização assintomática na manifestação de candidíases mucosas e bucofaríngeas, bem como o papel desempenhado por esses fungos nas doenças cárie e periodontal.

Abstract

Candida species are frequently colonizing the oral cavity of a great number of people. However, they are opportunistic pathogens, responsible for mucosal infection and can be spread in the host, causing deep infections, mainly in immunocompromised patients. Data which provide the prevalence of *Candida* colonization in health populations, removable prosthesis users and patients with systemic and immunological disorders are the bases for the knowledge on the relationship with the host, such as adhesion, biofilm formation and interactions among microorganisms. This review was intended to collect information about coloniza-

tion and prevalence of *Candida* species in different populations and the associated risk factors, using the present literature, focusing the most important dental aspects.

Key words: *Candida spp.*, oral cavity, colonization, prevalence.

Referências

- ABU-ELTEEN, K. H.; ABU-ALTEEN, R. M. The prevalence of *Candida albicans* populations in the mouths of complete denture wearers. *New Microbiol.*, v. 21, n. 1, p. 41-48, Jan. 1998.
- AKPAN, A.; MORGAN, R. Oral candidiasis. *Postgrad. Med. J.*, v. 78, n. 922, p. 455-459, Aug. 2002.
- AL-KARAAWI, Z. M.; MANFREDI, M.; WAUGH, A. C. et al. Molecular characterization of *Candida spp.* isolated from the oral cavities of patients from diverse clinical settings. *Bucal Microbiol. Immunol.*, v. 17, n. 1, p. 44-49, Feb. 2002.
- ALMSTAHL, A.; KRONELD, U.; TARKOWSKI, A. et al. Oral microbial flora in Sjogren's syndrome. *J. Rheumatol.*, v. 26, n. 1, p. 110-114, Jan. 1999.
- ALKUMRU, H. N.; BEYDEMIR, K. The prevalence of *Candida albicans* in complete denture and removable partial denture wearers: a comparative study. *J. Marmara Univ. Dent. Fac.*, v. 1, n. 3, p. 218-222, Sep. 1992.
- 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.
- _____. Tobacco smoking and denture wearing as local aetiological factors in median rhomboid glossitis. *Int. J. Oral Surg.*, v. 13, n. 5, p. 411-415, Oct. 1984.
- BAI, K. Y.; REDDY, C. D.; ABU-TALIB, S. H. Oral candidal carriage in young insulin dependent diabetics. *J. Indian Soc. Pedod. Prev. Dent.*, v. 13, n. 1, p. 20-23, Aug. 1995.
- BARBEAU, J.; SEGUIN, J.; GOULET, J. P. et al. Reassessing the presence of *Candida albicans* in denture-related stomatitis. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, v. 95, n. 1, p. 51-59, Jan. 2003.
- BARCHIESI, F.; MARACCI, M.; RADI, B. et al. Point prevalence, microbiology and fluconazole susceptibility patterns of yeast isolates colonizing the oral cavities of HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *Antimicrob. Chemother.*, v. 50, n. 6, p. 999-1002, Dec. 2002.
- BIKANDI, J.; MORAGUES, M. D.; QUINDOS, G. et al. Influence of environmental pH on the reactivity of *Candida albicans* with salivary IgA. *J. Dent. Res.*, v. 79, n. 6, p. 1439-1442, June 2000.

- BRAMBILLA, E.; STROHMENGER, L.; VOGEL, G. The effect of storage in liquid nitrogen on the isolation of oral yeasts in human saliva. *Arch. Oral Biol.*, v. 37, n. 3, p. 237-239, Mar. 1992.
- BUDTZ-JORGENSEN, E. Clinical aspects of *Candida* infection in denture wearers. *J. Am. Dent. Assoc.*, v. 96, n. 3, p. 474-479, Mar. 1978.
- BURTON, D. M.; SEID, A. B.; KEARNS, D. B. et al. *Candida* laryngotracheitis: a complication of combined steroid and antibiotic usage in croup. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.*, v. 23, n. 2, p. 171-175, Mar. 1992.
- CAMPISI, G.; PIZZO, G.; MILICI, M. E. et al. Candidal carriage in the oral cavity of human immunodeficiency virus-infected subjects. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, v. 93, n. 3, p. 281-286, Mar. 2002.
- CARLSTEDT, K.; KREKMANOVA, L.; DAHLLOF, G. et al. Oral carriage of *Candida* species in children and adolescents with Down's syndrome. *Int. J. Paediatr. Dent.*, v. 6, n. 2, p. 95-100, June 1996.
- 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.
- DAMJANOVIC, V.; CONNOLLY, C. M.; VAN SAENE, H. K. et al. Selective decontamination with nystatin for control of a *Candida* outbreak in a neonatal intensive care unit. *J. Hosp. Infect.*, v. 24, n. 4, p. 245-59, Aug. 1993.
- DARWAZEH, A. M.; AL-BASHIR, A. Oral candidal flora in healthy infants. *J. Oral Pathol. Med.*, v. 24, n. 8, p. 361-364, Sep. 1995.
- DARWAZEH, A. M.; AL-DOSARI, A.; AL-BAGIEH, N. H. Oral *Candida* and nasal *Aspergillus* flora in a group of Saudi healthy dentate subjects. *Int. Dent. J.*, v. 52, n. 4, p. 273-277, Aug. 2002.
- DAVIES, A. N.; BRAILSFORD, S.; BROADLEY, K. et al. Oral yeast carriage in patients with advanced cancer. *Oral Microbiology Immunology*, v. 17, n. 2, p. 79-84, Apr. 2002.
- DE REPENTIGNY, L.; AUMONT, F.; BERNARD, K. et al. Characterization of Binding of *Candida albicans* to Small Intestinal Mucin and Its Role in Adherence to Mucosal Epithelial Cells. *Infection and Immunity*, v. 68, n. 6, p. 3172-3179, June 2000.
- FANELLO, S.; BOUCHARA, J. P.; JOUSSET, N. et al. Nosocomial *Candida albicans* acquisition in a geriatric unit: epidemiology and evidence for person-to-person transmission. *J. Hosp. Infect.*, v. 47, n. 1, p. 46-52, Jan. 2001.
- FELIX, D. H.; WRAY, D. The prevalence of oral candidiasis in HIV-infected individuals and dental attenders in Edinburgh. *J. Oral Pathol. Med.*, v. 22, p. 418-420, 1993.
- FETTER, A.; PARTISANI, M.; KOENIG, H. et al. Asymptomatic oral *Candida albicans* carriage in HIV-infection: frequency and predisposing factors. *J. Oral Pathol. Med.*, v. 22, p. 57-59, 1993.
- FIDEL, P. L., Jr. Immunity to *Candida*. *Oral Dis.*, v. 8, n. 2, p. 69-75, 2002.
- FINLAY, I. G. Oral symptoms and *Candida* in the terminally ill. *Br. Med. J.*, v. 292, p. 592-593, 1986.
- FONG, I. W.; LAUREL, M.; BURFORD-MASON, A. Asymptomatic oral carriage of *Candida albicans* in patients with HIV infection. *Clin. Invest. Med.*, v. 20, n. 85-93, 1997.
- GIRARD, B. J. R.; LANDRY, R. G.; GIASON, L. Denture stomatitis: etiology and clinical considerations. *J. Can. Dent. Assoc.*, v. 62, n. 10, p. 808-812, Oct. 1996.
- HAZEN, K. C. New and emerging yeast pathogens. *Clin. Microbiol. Rev.*, v. 8, p. 462-478, 1995.
- HANNULA, J.; SAARELA, M.; JOUSIMIES-SOMER, H. et al. Age-related acquisition of oral and nasopharyngeal yeast species and stability of colonization in young children. *Oral Microbiol. Immunol.*, v. 14, n. 3, p. 176-82, June 1999.
- HÖFLING, J. F.; ROSA, E. A. R. Main techniques employed in the molecular epidemiology of *Candida* species. *Alpe Adria Microbiology Journal*, v. 8, n. 1, p. 5-23, 1999.
- 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.
- JOBBS, J.; BAGG, J.; PARSONS, K. et al. Oral carriage of yeasts, coliforms and staphylococci in patients with advanced malignant disease. *J. Oral Pathol. Med.*, v. 21, p. 305-308, 1992.
- 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.
- KADIR, T.; PISIRICILER, R.; AKYUZ, S. Mycological and cytological examination of oral candidal carriage in diabetic patients and non-diabetic control subjects: thorough analysis of local aetiological and systemic factors. *J. Oral Rehabil.*, v. 29, n. 5, p. 452-457, May 2002.
- KAM, A. P.; XU, J. Diversity of commensal yeasts within and among healthy hosts. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, v. 43, n. 1, p. 19-28, May 2002.
- KINDELAN, S. A.; YEOMAN, C. M.; DOUGLAS, C. W. et al. Comparison of intraoral *Candida* carriage in Sjogren's syndrome patients with healthy xerostomic controls. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, v. 85, n. 2, p. 162-167, Feb. 1998.
- KLEINEGGER, C. L.; LOCKHART, S. R.; VARGAS, K. et al. Frequency, intensity, species, and strains of oral *Candida* vary as a function of host age. *J. Clin. Microbiol.*, v. 34, p. 2246-2254, 1996.
- KULAK, Y.; ARIKAN, A.; KAZAZOGLU, E. Existence of *Candida albicans* and microorganisms in denture stomatitis patients. *J. Oral Rehabil.*, v. 24, n. 10, p. 788-790, Oct. 1997.
- 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.
- LOCKHART, S. R.; JOLY, S.; VARGAS, K. et al. Natural defenses against *Candida* colonization breakdown in the oral cavities of the elderly. *J. Dent. Res.*, v. 78, n. 4, p. 857-68, Apr. 1999.
- LOCKHART, S. R.; FRITCH, J. J.; MEIER, A. S. et al. Colonizing populations of *Candida albicans* are clonal in origin but undergo microevolution through C1 fragment reorganization as demonstrated by DNA fingerprinting and C1 sequencing. *J. Clin. Microbiol.*, v. 33, n. 1501-1509, 1995.
- 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.
- LYNCH, D. P. Oral candidiasis. History, classification, and clinical presentation. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, v. 78, n. 2, p. 189-193, Aug. 1994.
- MACFARLANE, T. W. The oral ecology of patients with severe Sjogren's syndrome. *Microbios.*, v. 41, n. 160, p. 99-106, 1984.
- MAIN, B. E.; CALMAN, K. C.; FERGUSON, M. M. et al. The effect of cytotoxic therapy on saliva and oral flora. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, v. 58, n. 5, p. 545-548, Nov. 1984.
- MANNARELLI, B. M.; KURTZMAN, C. P. Rapid identification of *Candida albicans* and other human pathogenic yeasts by using short oligonucleotides in a PCR. *J. Clin. Microbiol.*, v. 36, n. 6, p. 1634-1641, June 1998.
- MARCO, F.; LOCKHART, S. R.; PFALLER, M. A. et al. Elucidating the Origins of Nosocomial Infections with *Candida albicans* by DNA Fingerprinting with the Complex Probe Ca3. *Journal of Clinical*

Microbiology., v. 37, n. 9, p. 2817-2828, Sep. 1999.

MARSH, P. D.; PERCIVAL, R. S.; CHALLACOMBE, S. J. The influence of denture-wearing and age on the oral microflora. *J. Dent. Res.*, v. 71, n. 7, p. 1374-1381, July 1992.

MARTIN, M. V.; AL-TIKRITI, U. BRAMLEY, P. A. Yeast flora of the mouth and skin during and after irradiation for oral and laryngeal cancer. *J. Med. Microbiol.*, v. 14, n. 4, p. 457-467, Nov. 1981.

MASIPA, J. N.; HAUMAN, C. H.; RAUBENHEIMER, E. J. Oral carriage of *Candida species* in patients visiting the Medunsa Dental Clinic. *J. Dent. Assoc. S. Afr.*, v. 47, n. 9, p. 407-409, Sep. 1992.

MATTOS-GRANER, R. O.; DE MORAES, A. B.; RONTANI, R. M et al. Relation of oral yeast infection in Brazilian infants and use of a pacifier. *ASDC. J. Dent. Child.*, v. 68, n. 1, p. 33-36, Jan./Feb. 2001.

MILLER, D. J. Diagnosis and Management of *Candida* and Other Fungal Infections of the Head and Neck. *Curr. Infect. Dis. Rep.*, v. 4, n. 3, p. 194-200, June 2002.

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

NUCCI, M.; PULCHERI, W.; SPECTOR, N. et al. Fungal infections in neutropenic patients. A 8-year prospective study. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, v. 37, n. 5, p. 397-406, Sep./Oct. 1995.

ODDS, F. C. *Candida and candidosis*. 2 edn. London: Baillière Tindall, 1988.

OLIVER, D. E.; SHILLITOE, E. J. Effects of smoking on the prevalence and intra-oral distribution of *Candida albicans*. *J. Oral Pathol.*, v. 13, n. 3, p. 265-270, June 1984.

PERCIVAL, R.S.; CHALLACOMBE, S. J.; MARSH, P. D. Age-related microbiological changes in the salivary and plaque microflora of healthy adults. *J. Med. Microbiol.*, v. 35, n. 1, p. 5-11, July 1991.

PFALLER, M. A. Epidemiology of candidiasis. *J. Hosp. Infect.*, v. 30, suppl. p. 329-338, June 1995.

PIRES, F. R.; SANTOS, E. B.; BONAN, P. R. et al. Denture stomatitis and salivary *Candida* in Brazilian edentulous patients. *J. Oral Rehabil.*, v. 29, n. 11, p. 1115-1119, Nov. 2002.

PIZZO, G.; GIULIANA, G.; MILICI, M. E. et al. Effect of dietary carbohydrates on the in vitro epithelial adhesion of *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, and *Candida krusei*. *New Microbiol.*, p. 23, n. 1, p. 63-71, Jan. 2000.

REDDING, S. W.; ZELLARS, R. C.; KIRKPATRICK, W. R. et al. Epidemiology of Oropharyngeal *Candida* Colonization and Infection in Patients Receiving Radiation for Head and Neck Cancer. *Journal of Clinical Microbiology*, v. 37, n. 12, p. 3896-3900, Dec. 1999.

RINDUM, J. L.; STENDERUP, A.; HOLMSTRUP, P., Identification of *Candida albicans* types related to healthy and pathological oral mucosa. *J. Oral Pathol. Med.*, v. 23, n. 9, p. 406-412, Oct. 1994.

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.

RUSSEL, C.; LAY, K. M. Natural history of *Candida species* and yeasts in the oral cavity of infants. *Arch. Oral Biol.*, v. 18, p. 957-962, 1973.

SALZMAN, G. A.; PYSZCZYNSKI, D. R. Oropharyngeal candidiasis in patients treated with beclomethasone dipropionate delivered by metered-dose inhaler alone and with Aerochamber. *J. Allergy Clin. Immunol.* v. 81, n. 2, p. 424-428, Feb. 1988.

SAMARANAYAKE, L. P. Oral mycoses in HIV infection. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, v. 73, p. 171-180, 1992.

SAMARANAYAKE, Y. H.; SAMARANAYAKE, L. P. Experimental Oral Candidiasis in Animal Models. *Clinical Microbiology Reviews*, v. 14, n. 2, p. 398-429, Apr. 2001.

SAMARANAYAKE, L. P.; CALMAN, K. C.; FERGUSON, M. M. et al. The oral carriage of yeasts and coliforms in patients on cytotoxic therapy. *J. Oral Pathol.*, v. 13, n. 4, p. 390-393, Aug. 1984.

SOCRANSKY, S. S.; HAFFAJEE, A. D. Evidence of bacterial etiology: a historical perspective. *Periodontol.* 2000, v. 5, p. 7-25, June 1994.

SPOLIDORIO, D. M.; SPOLIDORIO, L. C.; BARBEIRO, R. H. et al. Quantitative evaluation of *Streptococcus mutans* and *Candida species* and salivary factors in the oral cavity of patient undergoing radiotherapy. *Pesqui. Odontol. Bras.*, v. 15, n. 4, p. 354-358, Oct./Dec. 2001.

STARR, J. R.; WHITE, T. C.; LEROUX, B. G. et al. Persistence of oral *Candida albicans* carriage in healthy Portuguese schoolchildren followed for 3 years. *Oral Microbiology and Immunology*, v. 17, n. 5, p. 304-310, Oct. 2002.

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.

SWEENEY, M. P.; BAGG, J.; BAXTER, W. P. et al. Oral disease in terminally ill cancer patients with xerostomia. *Oral Oncol.*, v. 34, n. 2, p. 123-126, Mar. 1998.

TANIDA, T.; UETA, E.; TOBIUME, A. et al. Influence of aging on candidal growth and adhesion regulatory agents in saliva. *J. Oral Pathol. Med.*, v. 30, n. 6, p. 328-335, July 2001.

TORRES, S. R.; PEIXOTO, C. B.; CALDAS, D. M. et al. Relationship between salivary flow rates and *Candida* counts in subjects with xerostomia. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, v. 93, n. 2, p. 149-154, Feb. 2002.

TYLEND, C. A.; LARSEN, J.; YEH, C. K. et al. High levels of oral yeasts in early HIV-1 infection. *J. Oral Pathol. Med.*, v. 18, p. 520-524, 1989.

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.

WILLEY, R. F.; MILNE, L. J.; CROMPTON, G. K. et al. Beclomethasone dipropionate aerosol and oropharyngeal candidiasis. *Br. J. Dis. Chest.*, v. 70, n. 1, p. 32-38, Jan. 1976.

WILLIAMS, M. C.; MARTIN, M. V. A longitudinal study of the effects on the oral mucosa of treatment for acute childhood leukaemia. *Int. J. Paediatr. Dent.* v. 2, n. 2, p. 73-79, Aug. 1992.

WILLIS, A. M.; COULTER, W. A.; FULTON, C.R. et al. Oral candidal carriage and infection in insulin-treated diabetic patients. *Diabet. Med.*, v. 16, n. 8, p. 675-679, Aug. 1999.

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. *Journal of Clinical Microbiology*, 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
CEP 13414-018 - Piracicaba - SP
E-mail: hofling@fop.unicamp.br