



CESPU
INSTITUTO UNIVERSITÁRIO
DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Espécies de *Candida* mais prevalentes responsáveis pela candidíase oral

Jéssica Sousa Ribeiro Rodrigues

Dissertação conducente ao **Grau de Mestre em Medicina Dentária (Ciclo Integrado)**

—

Gandra, junho de 2023

Jéssica Sousa Ribeiro Rodrigues

Dissertação conducente ao **Grau de Mestre em Medicina Dentária**
(Ciclo Integrado)

Espécies de *Candida* mais prevalentes responsáveis pela candidíase oral

Trabalho realizado sob a Orientação de
**José Carlos Márcia Andrade e Co-orientador António Miguel Sousa
Mendes Rajão**

DECLARAÇÃO DE INTEGRIDADE

Eu, Jéssica Sousa Ribeiro Rodrigues, acima identificado, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste trabalho, confirmo que em todo o trabalho conducente à sua elaboração não recorri a qualquer forma de falsificação de resultados ou à prática de plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria do trabalho intelectual pertencente a outrem, na sua totalidade ou em partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores foram referenciadas ou redigidas com novas palavras, tendo neste caso colocado a citação da fonte bibliográfica.

Para a minha família, em especial os meus pais e a minha irmã

Muito obrigada por todo o amor, apoio incondicional, gargalhadas e desabafos nos momentos mais difíceis, e por me ensinarem a crescer tanto a nível pessoal como profissional, sem vocês nada disto seria possível.

Para a minha binómia Inês

Muito obrigada por todos os momentos passados, carinho e gargalhadas, sem ti esta longa jornada não teria sido tão mais fácil e memorável.

Para o Mestre António Rajão

Para o Professor Doutor José Carlos Andrade

Muito obrigada pelo carinho, dedicação e compreensão prestada ao longo desta jornada e na realização deste trabalho.



"It doesn't matter who you are, where you come from. The ability to triumph begins with you. Always." - Oprah Winfrey

Resumo

Introdução: Na última década, as infecções por espécie *Candida* têm aumentado, e apesar da espécie *Candida albicans* ser a mais prevalente, o número de infecções fúngicas causadas por espécies de *Candida não-albicans* está a aumentar.

Objetivo: Compreender quais as espécies de *Candida* que são mais prevalentes em casos de infecção de Candidíase Oral.

Materiais e Métodos: Segundo a estratégia PICO, foi realizada uma pesquisa nas bases de dados PubMed e ScienceDirect utilizando a combinação de palavras-chave: "candida spp AND oral candidiasis AND oral isolates", que inclui artigos dos últimos 10 anos, até à data 18 de fevereiro de 2023.

Resultados: Foram obtidos um total de 333 artigos, dos quais foram selecionados 26, após leitura do título e resumo.

Discussão: A infecção por *Candida* tem vindo a aumentar devido ao número de indivíduos imunocomprometidos e o número de infecções fúngicas causadas por espécies de *Candida não-albicans* também tem vindo a aumentar. O tratamento das infecções fúngicas na cavidade oral, revela ser um grande desafio devido ao aumento da resistência da espécie *Candida* à terapia antifúngica. Podemos verificar que existe uma maior prevalência das espécies *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, *Candida krusei*, *Candida dubliniensis* e *Candida parapsilosis*.

Conclusão: Apesar de a *Candida albicans* continuar a ser a mais prevalente, o aparecimento de espécies de *Candida não-albicans* está a aumentar gradualmente. Com o aumento das espécies de *Candida* resistentes aos antifúngicos convencionais e com a interação competitiva ou de efeito sinérgico entre espécies de *Candida*, é necessário desenvolver novas abordagens terapêuticas.

Palavras-chave: "candida spp", "oral candidiasis" e "oral isolates"

Abstract

Introduction: In the last decade, *Candida* species infections have increased, and although *Candida albicans* species is the most outstanding, the number of fungal infections caused by *Candida non-albicans* species is increasing.

Objective: To understand which *Candida* species are most frequent in cases of Oral Candidiasis infection.

Materials and Methods: According to the PICO strategy, a search was performed in the PubMed and ScienceDirect databases using the combination of keywords: "candida spp AND oral candidiasis AND oral isolates", which includes articles from the past 10 years up to 18th February 2023.

Results: A total of 333 articles were obtained, of which 26 were selected after reading the title and abstract.

Discussion: *Candida* infection has been increasing due to the number of immunocompromised individuals and the number of fungal infections caused by *Candida non-albicans* species has also been increasing. The treatment of fungal infections in the oral cavity proves to be a major challenge due to the increased resistance of *Candida* species to antifungal therapy. We can verify that there is a higher prevalence of the species *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, *Candida krusei*, *Candida dubliniensis* and *Candida parapsilosis*.

Conclusion: Although *Candida albicans* remains the most prevalent, the appearance of *Candida non-albicans* species is gradually increasing. With the increase of *Candida* species resistant to conventional antifungal agents and with the competitive or synergistic interaction between *Candida* species, it is necessary to develop new therapeutic approaches.

Keywords: "candida spp", "oral candidiasis" and "oral isolates"

Índice:

1. Introdução.....	1
2. Objetivos.....	3
3. Metodologia de pesquisa.....	5
4. Resultados.....	7
5. Discussão.....	21
5.1. Candidíase oral em indivíduos portadores de HIV.....	24
5.2. Candidíase oral em indivíduos diabéticos.....	28
5.3. Candidíase oral em indivíduos com prótese dentária.....	31
5.4. Observação geral das espécies de <i>Candida</i> mais prevalentes.....	33
5.4.1. <i>Candida albicans</i>	33
5.4.2. <i>Candida glabrata</i>	34
5.4.3. <i>Candida tropicalis</i>	34
5.4.4. <i>Candida parapsilosis</i>	34
5.4.5. <i>Candida dubliniensis</i>	35
5.4.6. <i>Candida krusei</i>	35
5.5. Prescrição medicamentosa.....	36
6. Conclusão.....	39
Referências bibliográficas.....	41
ANEXOS.....	47

Índice de tabelas:

Tabela 1 - Implementação da estratégia PICO	3
Tabela 2 - Critérios de inclusão e de exclusão.....	5
Tabela 3 - Resultados segundo a declaração PRISMA	9

Índice de figuras:

Figura 1 - Diagrama do Fluxograma segundo a declaração PRISMA	7
Figura 2 - Espécies de <i>Candida</i> mais prevalentes no artigo de Lourenço <i>et al.</i> (38)	25
Figura 3 - Espécies de <i>Candida</i> mais prevalentes no estudo de Goulart <i>et al.</i> (34).....	26
Figura 4 - Espécies de <i>Candida</i> mais prevalentes no artigo de Spalanzani <i>et al.</i> (37).....	26
Figura 5 - Espécies de <i>Candida</i> mais prevalentes no artigo de Lamichhane <i>et al.</i> (36).....	26
Figura 6 - Espécies de <i>Candida</i> mais prevalentes no artigo de Menezes <i>et al.</i> (35).....	27
Figura 7 - Espécies de <i>Candida</i> mais prevalentes no artigo de Mohammadi <i>et al.</i> (20).....	29
Figura 8 - Espécies de <i>Candida</i> mais prevalentes no artigo de Zomorodian <i>et al.</i> (39).....	29
Figura 9 - Espécies de <i>Candida</i> mais prevalentes no artigo de Fatahinia <i>et al.</i> (18).....	30
Figura 10 - Espécies de <i>Candida</i> mais prevalentes no artigo de Sharma <i>et al.</i> (28)	30
Figura 11 - Espécies de <i>Candida</i> mais prevalentes no artigo de Perić <i>et al.</i> (32).....	32
Figura 12 - Espécies de <i>Candida</i> mais prevalentes no artigo de Prakash <i>et al.</i> (19).....	32
Figura 13 - Espécies de <i>Candida</i> mais prevalentes no artigo de Amarasinghe <i>et al.</i> (25).....	32

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos:

C. – *Candida*

C. NA – *Candida não-albicans*

HIV – vírus da imunodeficiência humana

SIDA – síndrome da imunodeficiência adquirida

1. Introdução:

Várias espécies de *Candida* estão presentes na cavidade oral e na microbiota normal de indivíduos saudáveis. No entanto, são comensais e oportunistas que, em certas circunstâncias, causam infecções na cavidade oral na qual se denomina candidíase oral. (1–7)

Na última década, as infecções por espécies *Candida* têm aumentado, principalmente devido ao crescente número de pacientes imunocomprometidos, por exemplo, em pacientes com diabetes, infecção do vírus da imunodeficiência humana ou doença oncológica, ou com hábitos tabágicos, língua fissurada, uso de próteses ou aparelho ortodôntico. O tratamento das infecções fúngicas revela um grande desafio na prática clínica devido ao aumento da resistência das espécies *Candida* à terapia antifúngica, especialmente a azóis, como Fluconazol ou Itraconazol, e os polienos, como a Nistatina. (1–11)

Apesar da espécie *Candida albicans* ser a mais prevalente, o número de infecções fúngicas causadas por espécies de *Candida* não-*albicans* está a aumentar, como por exemplo, a *C. dubliniensis* que compartilha alto grau de semelhança fenotípica com a *C. albicans*, podendo ser mais virulenta, pois tem níveis significativamente mais altos de atividade proteinase e maior capacidade de aderência a células epiteliais orais do que a *C. albicans*. Outro exemplo é a *C. glabrata*, que se caracteriza por ser uma resistente inata aos azóis, que é o tratamento tópico de eleição contra infecções fúngicas relacionadas ao biofilme, fazendo com que as infecções da mucosa oral por *C. glabrata* sejam difíceis de tratar. Além disso, outras espécies de *Candida* emergentes apresentam novos desafios para o desenvolvimento de terapias antifúngicas. (7–9)

Os principais fatores associados a essa resistência são as mudanças demográficas globais, o envelhecimento da população, o tipo de terapias anticancerígenas, bem como os tratamentos antifúngicos de longo prazo. (2,6,11)

Indivíduos que possuem má higiene oral, xerostomia, próteses removíveis ou aparelhos ortodônticos, HIV, exposição à radioterapia na zona da cabeça e pescoço, envelhecimento, displasia, tabagismo e consumo excessivo de álcool, distúrbios endócrinos, tratamento com corticosteroides, baixo controlo da glicemia, maior atividade enzimática, redução do pH

salivar, baixa resposta tecidual à lesão são mais suscetíveis ao aparecimento de candidíase oral. (5,6,10–13)

Outros fatores predisponentes para o desenvolvimento de candidíase oral incluem desnutrição, má absorção, transtornos alimentares, uma dieta rica em hidratos de carbono e deficiência em ferro, zinco, magnésio, selênio, ácido fólico e vitaminas A, B6, B12 e C. (12,13)

A candidíase oral é diagnosticada principalmente através de manifestações clínicas como presença de placas brancas ou amarelas, úlceras orais, disgeusia, disfagia, odinofagia e glossodinia, podendo ser pseudomembranosa, eritematosa, hiperplásica crónica, estomatite protética ou queilite angular. (2,6,13,14)

A candidíase pseudomembranosa, mais predominante na língua e mucosa oral, é comum em pacientes com doenças crónicas e lactentes, apresentando placas brancas moles e com relevo. As placas são compostas por epitélio descamado, restos de tecido necrótico, queratina, leucócitos, fibrina e bactérias, que quando limpa, pode deixar uma área eritematosa nos tecidos afetados. (2)

A candidíase eritematosa geralmente ocorre após o uso prolongado de antibióticos ou corticosteroides, apresentando áreas eritematosas dolorosas (lesões vermelhas sem placas), podendo envolver o palato e a língua com atrofia papilar central. (2)

A candidíase hiperplásica crónica ou leucoplasia apresenta placas brancas que não podem ser raspadas, podendo envolver os lábios, a língua e a mucosa oral. Essas placas podem ser homogêneas ou nodulares, podendo proporcionar uma lesão potencialmente maligna. (2)

Devido ao exposto, são necessários métodos de diagnóstico mais rápidos para a deteção de *Candida* na cavidade oral e diferenciar quais as espécies mais prevalentes para que se possa desenvolver novas estratégias de tratamento em tempo hábil. (6,9,12)

2. Objetivos:

O objetivo deste estudo é compreender quais as espécies de *Candida* que são mais prevalentes em casos de infecção de Candidíase Oral.

Hipótese nula: Não é possível determinar quais as diferentes espécies de *Candida* presentes na Candidíase Oral.

Hipótese de pesquisa: Determinar quais as diferentes espécies de *Candida* presentes na Candidíase Oral.

Tabela 1 - Implementação da estratégia PICO

Descrição	Abreviação	Componentes da pergunta
População	P	Indivíduos com Candidíase Oral
Intervenção	I	Identificar as diferentes espécies de <i>Candida</i>
Comparação	C	Diferentes prevalências das espécies
Resultado	O	Saber quais as diferentes espécies de <i>Candida</i> mais prevalentes na Candidíase Oral

Questão: Que espécies são mais prevalentes em casos de Candidíase Oral?

3. Metodologia de pesquisa:

Antes de se iniciar a pesquisa, foi escolhido o tema e definida a questão fulcral com base nos critérios PICO seguindo as recomendações da declaração PRISMA para revisões sistemáticas. Para a estratégia de busca utilizou-se palavras-chave que foram então organizadas em todas as combinações possíveis, a fim de encontrar todos os artigos de interesse para a realização do estudo: "candida spp", "oral candidiasis" e "oral isolates". De seguida foram feitas duas pesquisas bibliográficas realizadas no PubMed e no ScienceDirect.

A pesquisa foi realizada de igual forma em ambas as bases de dados, mais concretamente através de uma pesquisa avançada: (("candida"[MeSH Terms] OR "candida"[All Fields] OR "candidae"[All Fields] OR "candidas"[All Fields]) AND ("sci public policy"[Journal] OR "spp"[All Fields]) AND ("candidiasis, oral"[MeSH Terms] OR ("candidiasis"[All Fields] AND "oral"[All Fields]) OR "oral candidiasis"[All Fields] OR ("oral"[All Fields] AND "candidiasis"[All Fields])) AND (("mouth"[MeSH Terms] OR "mouth"[All Fields] OR "oral"[All Fields]) AND ("isolate"[All Fields] OR "isolate s"[All Fields] OR "isolated"[All Fields] OR "isolates"[All Fields] OR "isolating"[All Fields] OR "isolation and purification"[MeSH Subheading] OR ("isolation"[All Fields] AND "purification"[All Fields]) OR "isolation and purification"[All Fields] OR "isolation"[All Fields] OR "isolations"[All Fields])))).

Tabela 2 - Critérios de inclusão e de exclusão

Critérios de inclusão	Critérios de exclusão
<ul style="list-style-type: none"> • Artigos publicados nos últimos 10 anos (2013-2023) até à data 18 de fevereiro de 2023; • Artigos publicados em inglês; • Artigos disponíveis na íntegra (full-text); • Estudos longitudinal, observacional, prospetivo, retrospectivo, coorte, transversal e caso-controlo. 	<ul style="list-style-type: none"> • Artigos de revisão sistemática e narrativa; • Artigos não publicados em inglês; • Artigos indisponíveis na íntegra online; • Livros e dissertações.

Uma análise preliminar dos títulos e resumos foi realizada para determinar se os artigos cumpriam o objetivo do estudo. O total de artigos foi compilado para cada combinação de palavras-chave e os duplicados foram removidos usando o gerenciador de citações de Mendeley. Os artigos selecionados foram lidos e analisados individualmente sendo coletados para esta revisão os seguintes fatores: ano de publicação, nome dos autores, título, referência, país, tipo de estudo, número de participantes, objetivos, amostra, duração do estudo e seus resultados/conclusões.

4. Resultados:

As pesquisas identificaram um total de 351 artigos no PubMed e no ScienceDirect. Depois de leitura dos títulos e resumos dos artigos, 325 foram excluídos por não se encontrarem nos critérios de elegibilidade ou por estarem em duplicado. Dos restantes artigos, 26 artigos foram incluídos nesta revisão por serem potencialmente relevantes. Alguns artigos não foram selecionados para os resultados, mas foram relevantes para o estudo, bem como algumas referências bibliográficas dos artigos selecionados, foram utilizados para complementar e fundamentar a introdução e a discussão.

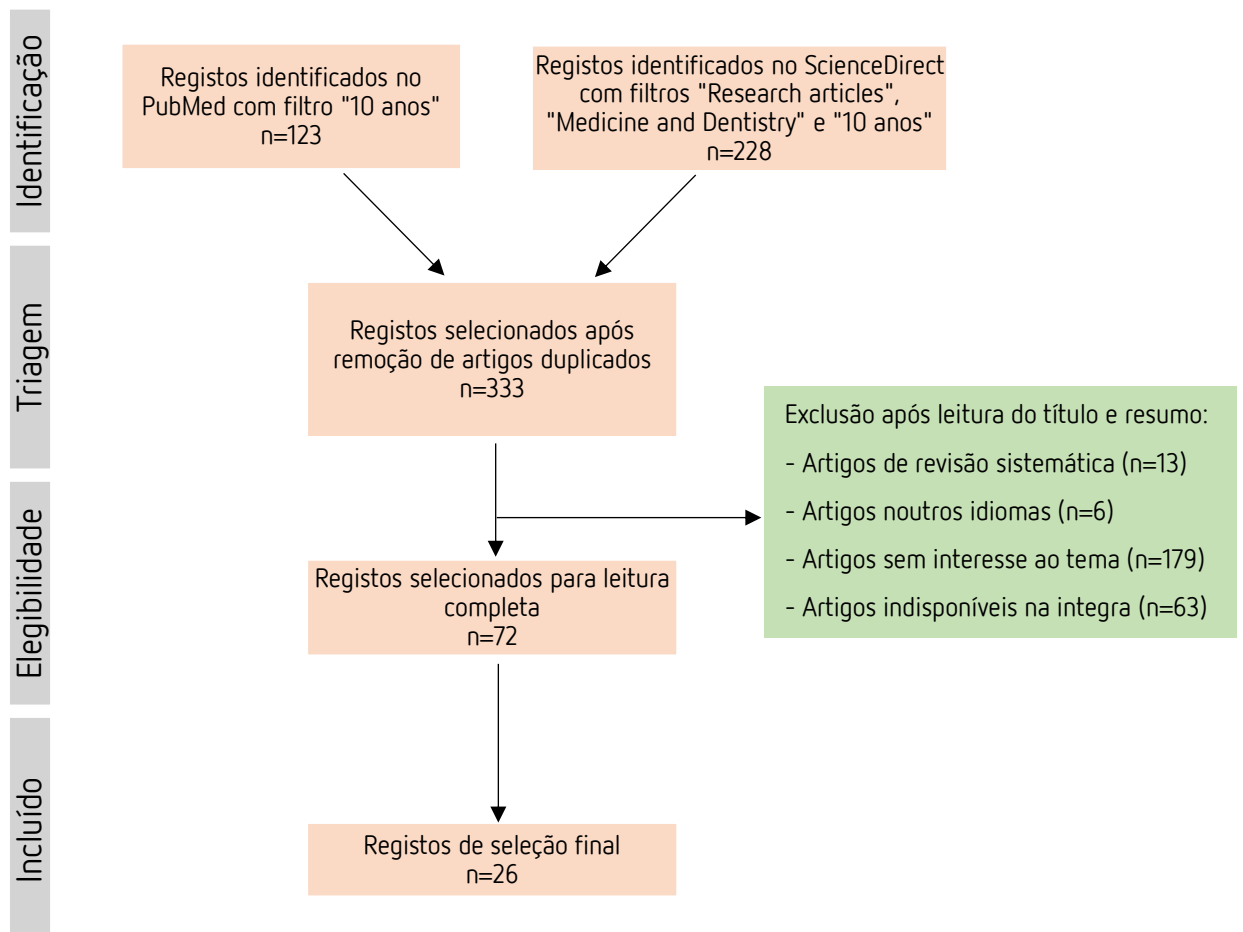


Figura 1 - Diagrama do Fluxograma segundo a declaração PRISMA

Etapa I - Resultados das bases de dados

A pesquisa bibliográfica identificou um total de 333 artigos, após remoção de artigos duplicados, já com os filtros de "10 anos", "Research articles" e "Medicine and Dentistry" nas bases de dados PubMed e ScienceDirect.

Etapa II - Exclusão de artigos

Após leitura do título e resumo foram excluídos os artigos que não cumpriam os critérios de inclusão, como, artigos de revisão sistemática, artigos noutros idiomas que não em língua inglesa, artigos sem interesse ao tema e artigos indisponíveis na integra, sobrando assim 72 artigos que foram lidos na integra.

Etapa III - Artigos para inclusão

Para a realização desta revisão sistemática foram incluídos 26 artigos e todo o processo de seleção foi sistematicamente descrito no fluxograma (Figura 1).

Tabela 3 - Resultados segundo a declaração PRISMA

Ano de publicação, autores, título, referência e país	Tipo de estudo Nº de participantes	Objetivos	Amostra espécie e duração do estudo	Resultados / Conclusões
2013, Sánchez-Vargas <i>et al.</i> Biofilm formation by oral clinical isolates of <i>Candida</i> species (17) México	Longitudinal Study 63 (69 isolados)	Avaliar a possível influência dos fatores predisponentes na colonização, infecção e cinética da formação do biofilme.	<i>C. albicans</i> <i>C. tropicalis</i> <i>C. glabrata</i> <i>C. krusei</i> <i>C. lusitanae</i> <i>C. kefyr</i> <i>C. guilliermondii</i> <i>C. pulcherrima</i>	Os isolados orais de <i>C. glabrata</i> podem ser fortes produtores de biofilme, enquanto <i>C. albicans</i> e <i>C. tropicalis</i> são produtores moderados. A cinética de crescimento do biofilme de <i>Candida</i> deve considerar as origens das estirpes e alterações em seus padrões de expressão e metabolismo.
2014, Sanitá <i>et al.</i> <i>In vitro</i> evaluation of the enzymatic activity profile of non- <i>albicans</i> <i>Candida</i> species isolated from patients with oral candidiasis with or without diabetes (31) Brasil	Observational Study 16 saudáveis 10 diabéticos e com candidíase oral 25 não diabéticos com candidíase oral	Avaliar a expressão da fosfolipase (PL) e da aspartil proteinase secretada (SAP) por <i>C. glabrata</i> e <i>C. tropicalis</i> .	<i>C. tropicalis</i> <i>C. glabrata</i>	Outras espécies além de <i>C. albicans</i> têm a capacidade de secretar SAP e PL <i>in vitro</i> , com especial atenção para as maiores taxas de secreção de <i>C. tropicalis</i> sobre a <i>C. glabrata</i> . As leveduras dependem desses mecanismos de virulência específicos que lhes dão a capacidade de colonizar superfícies, invadir tecidos mais profundos do hospedeiro, escapar das defesas do hospedeiro e causar infecções. Assim, a secreção de SAP e PL pelas diferentes <i>Candida</i> spp. pode ser considerado um alvo para a terapia antifúngica.

<p>2015, Muadcheingka <i>et al.</i></p> <p>Distribution of <i>Candida albicans</i> and non-<i>albicans Candida</i> species in oral candidiasis patients: Correlation between cell surface hydrophobicity and biofilm forming activities</p> <p>(26)</p> <p>Tailândia</p>	<p>Observational Study</p> <p>207 pacientes com candidíase oral</p>	<p>Estudar a prevalência de <i>Candida albicans</i> e <i>Candida</i> não-<i>albicans</i> em pacientes com candidíase oral e avaliar a hidrofobicidade da superfície celular (CSH) e a capacidade de formação de biofilme na cavidade oral.</p>	<p><i>C. albicans</i> <i>C. tropicalis</i> <i>C. glabrata</i> <i>C. krusei</i> <i>C. lusitaniae</i> <i>C. kefyr</i> <i>C. guilliermondii</i> <i>C. parapsilosis</i> <i>C. dubliniensis</i></p> <p>Durante o período de 2008 a 2010 e 2013</p>	<p><i>C. albicans</i> (61,6%) foi a espécie predominante em pacientes com candidíase oral com e sem prótese dentária, seguido por <i>C. glabrata</i> (15,2%), <i>C. tropicalis</i> (10,4%), <i>C. parapsilosis</i> (3,2%), <i>C. kefyr</i> (3,6%), <i>C. dubliniensis</i> (2%), <i>C. lusitaniae</i> (2%), <i>C. krusei</i> (1,6%) e <i>C. guilliermondii</i> (0,4%).</p> <p>O valor relativo de CSH e a biomassa do biofilme das espécies <i>Candida</i> não-<i>albicans</i> (<i>C. NA</i>) foram maiores do que <i>C. albicans</i>, 92% dos isolados orais de espécies <i>C. NA</i> apresentaram capacidade de formação de biofilme, enquanto 78% dos <i>C. albicans</i> eram formadores de biofilme.</p> <p>A frequência de colonização das espécies <i>C. NA</i> na cavidade oral foi aumentando gradativamente. Os possíveis fatores contribuintes podem ser a alta hidrofobicidade da superfície celular e a capacidade de formação de biofilme.</p>
<p>2015, Fatahinia <i>et al.</i></p> <p>Comparative Study of Esterase and Hemolytic Activities in Clinically Important <i>Candida</i> Species, Isolated From Oral Cavity of Diabetic and Non-diabetic Individuals</p> <p>(18)</p> <p>Irão</p>	<p>Observational Study</p> <p>95 diabéticos</p> <p>95 saudáveis</p>	<p>Comparar a atividade esterase e hemolítica em várias espécies de <i>Candida</i> isoladas da cavidade oral de indivíduos diabéticos e não diabéticos.</p>	<p><i>C. albicans</i> <i>C. krusei</i> <i>C. tropicalis</i> <i>C. glabrata</i></p>	<p>A atividade da esterase foi detetada em todos os isolados de <i>Candida</i>, sendo que a atividade hemolítica foi maior no grupo diabético do que no grupo não diabético. Apenas 21,6% dos pacientes com diabetes apresentaram atividade de esterase. A atividade hemolítica foi determinada em <i>C. albicans</i>, <i>C. dubliniensis</i>, <i>C. glabrata</i> e <i>C. krusei</i>.</p>

<p>2015, Menezes <i>et al.</i></p> <p>Related factors for colonization by <i>Candida</i> species in the oral cavity of HIV-infected individuals</p> <p>(35)</p> <p>Brasil</p>	<p>Cross-sectional Study</p> <p>147 HIV positivos</p>	<p>Avaliar a colonização e quantificar a <i>Candida</i> spp. na cavidade oral, determinar a predisposição fatores para a colonização, correlacionar os níveis de células CD4+ e a carga viral em pacientes HIV positivos.</p>	<p><i>C. albicans</i> <i>C. parapsilose</i> <i>C. tropicalis</i> <i>C. glabrata</i> <i>C. krusei</i> <i>C. dubliniensis</i> <i>C. kefyr</i> <i>C. famata</i> <i>C. guilliermondii</i> <i>C. lusitaniae</i> <i>C. peliculosa</i></p>	<p><i>C. albicans</i> foi a espécie mais frequente (67,6%). Os principais fatores predisponentes para a colonização oral por <i>Candida</i> spp. foram o uso de antibióticos e próteses orais. O uso de inibidores da transcriptase reversa parece ter um maior efeito protetor para a colonização. Uma baixa contagem de linfócitos T CD4+ está associada a uma maior densidade de levedura na saliva de pacientes com HIV.</p>
<p>2015, Prakash <i>et al.</i></p> <p>Prevalence of <i>Candida</i> spp. among healthy denture and nondenture wearers with respect to hygiene and age.</p> <p>(19)</p> <p>Índia</p>	<p>Observational Study</p> <p>50 portadores de prótese dentária</p> <p>50 não portadores de prótese dentária</p>	<p>Avaliar a prevalência de espécies de <i>Candida</i> em indivíduos com próteses dentárias e de indivíduos saudáveis sem prótese dentária, relacionando a idade e o estado de higiene.</p>	<p><i>C. albicans</i> <i>C. tropicalis</i> <i>C. glabrata</i> <i>C. parapsilosis</i> <i>C. stellatoidea</i> <i>C. krusei</i> <i>C. kefyr</i></p>	<p>A prevalência de <i>Candida</i> spp. foi maior no gênero masculino do que no feminino. A prevalência de <i>C. albicans</i> aumentou com a idade, nomeadamente, no gênero masculino, na faixa etária de 66 a 75 anos (66,7%) e foi menor entre 36 e 45 anos (58,3%), enquanto que no gênero feminino foi maior na faixa etária de 36 a 45 anos (41,7%) e menor na faixa etárias de 66 a 75 anos (22,2%). A higiene oral influenciou na prevalência de <i>Candida</i> spp., em ambos os grupos. Indivíduos do gênero masculino têm pior higiene oral do que os indivíduos do gênero feminino.</p>
<p>2016, Mun <i>et al.</i></p>	<p>Cross-sectional Clinical Study</p>	<p>Analisar a prevalência de <i>Candida</i> na cavidade oral de indivíduos não oncológicos, relativamente a presença de</p>	<p><i>Candida</i> spp <i>C. albicans</i> <i>C. krusei</i></p>	<p>Tanto o tabagismo quanto a presença de lesões cariosas ativas foram positivamente correlacionados com a infecção por <i>Candida</i>.</p>

<p>Oral candidal carriage in asymptomatic patients.</p> <p>(29)</p> <p>Austrália</p>	<p>203 participantes</p>	<p>fatores externos que afetam o ambiente oral.</p>	<p>outubro de 2012 a janeiro de 2013 e dezembro de 2013 a janeiro de 2014</p>	<p>Indivíduos fumadores são quase sete vezes mais propensos a ter candidíase oral.</p>
<p>2016, Barros <i>et al.</i></p> <p>Influence of <i>Candida krusei</i> and <i>Candida glabrata</i> on <i>Candida albicans</i> gene expression in <i>in vitro</i> biofilms</p> <p>(24)</p> <p>Brasil</p>	<p>Observational Study</p>	<p>Avaliar as interações entre as espécies <i>Candida albicans</i>, <i>Candida krusei</i> e <i>Candida glabrata</i>.</p>	<p><i>C. krusei</i> <i>C. glabrata</i> <i>C. albicans</i></p>	<p><i>C. krusei</i> e <i>C. glabrata</i> podem alterar ou inibir os mecanismos envolvidos na adesão e formação <i>in vitro</i> de biofilmes de <i>C. albicans</i>, influenciando a patogenicidade desta espécie e sugerindo uma interação competitiva com <i>C. krusei</i> e <i>C. glabrata</i> na formação do biofilme.</p>
<p>2016, Vila <i>et al.</i></p> <p>Miltefosine inhibits <i>Candida albicans</i> and non-<i>albicans</i> <i>Candida</i> spp. biofilms and impairs the dispersion of infectious cells</p> <p>(40)</p> <p>Brasil</p>	<p>Observational Study</p>	<p>Analisar a atividade antifúngica <i>in vitro</i> da miltefosina nas <i>C. não-albicans</i>.</p>	<p><i>C. albicans</i> <i>C. parapsilosis</i> <i>C. tropicalis</i> <i>C. glabrata</i></p>	<p>A miltefosina teve atividade antifúngica significava contra células planctónicas e no desenvolvimento de biofilmes de <i>C. albicans</i>, <i>C. parapsilosis</i>, <i>C. tropicalis</i> e <i>C. glabrata</i>. O perfil de atividade em biofilmes foi superior ao fluconazol. A miltefosina também inibiu a dispersão do biofilme de células na mesma concentração necessária para inibir o crescimento de células planctónicas. Os dados obtidos neste trabalho reforçam a grande atividade inibitória da miltefosina sobre biofilmes das quatro espécies mais patogénicas de <i>Candida</i> spp.</p>

<p>2016, Zomorodian <i>et al.</i></p> <p>Prevalence of oral <i>Candida</i> colonization in patients with diabetes mellitus</p> <p>(39)</p> <p>Irão</p>	<p>Case-control Study</p> <p>113 diabéticos tipo 1</p> <p>24 diabéticos tipo 2</p> <p>105 saudáveis</p>	<p>Avaliar a prevalência de <i>Candida</i> em pacientes com diabetes.</p>	<p><i>C. albicans</i> <i>C. dubliniensis</i> <i>C. glabrata</i> <i>C. parapsilosis</i> <i>C. guilliermondii</i> <i>C. krusei</i> <i>C. kefyr</i> <i>C. tropicalis</i></p> <p>março a novembro de 2014</p>	<p>A espécie prevalente foi a <i>C. albicans</i>. Houve uma associação positiva entre o mau controlo glicémico e uma maior prevalência de <i>Candida</i> na cavidade oral.</p> <p>Dos antifúngicos testados, o maior índice de resistência foi encontrado contra o itraconazol, seguido pelo cetoconazol e fluconazol.</p>
<p>2016, Mohammadi <i>et al.</i></p> <p>Identification of <i>Candida</i> species in the oral cavity of diabetic patients.</p> <p>(20)</p> <p>Irão</p>	<p>Observational Study</p> <p>58 diabéticos</p> <p>48 saudáveis</p>	<p>Identificar e comparar o nível de colonização de <i>Candida</i> spp. na cavidade oral de grupos diabéticos e não diabéticos.</p>	<p><i>C. albicans</i> <i>C. dubliniensis</i> <i>C. krusei</i> <i>C. tropicalis</i> <i>C. parapsilosis</i> <i>C. glabrata</i> <i>C. kefyr</i></p> <p>junho de 2014 a setembro de 2015</p>	<p>Mais frequentes foram <i>C. albicans</i> (36,2%), <i>C. krusei</i> (10,4%), <i>C. glabrata</i> (5,1%) e <i>C. tropicalis</i> (3,4%).</p> <p>A xerostomia e a perturbação de fatores fisiológicos, incluindo o pH e a glicose salivar, podem promover um crescimento excessivo de <i>Candida</i> na cavidade oral.</p>
<p>2017, Lourenço <i>et al.</i></p>	<p>Observational Study</p>	<p>Verificar os efeitos das condições periodontais sobre a prevalência de <i>Candida</i> spp. em</p>	<p><i>C. albicans</i> <i>C. dubliniensis</i> <i>C. krusei</i></p>	<p>Pacientes infetados pelo HIV que apresentavam boas condições periodontais tinham níveis de <i>Candida</i> spp. semelhantes aos de pacientes não infetados pelo HIV, reforçando assim a informação</p>

<p>Oral <i>Candida</i> spp carriage and periodontal diseases in HIV-infected patients in Ribeirão Preto, Brazil.</p> <p>(38)</p> <p>Brasil</p>	<p>25 saudáveis</p> <p>48 HIV positivo</p>	<p>indivíduos infetados por HIV e não infetados por HIV.</p>	<p><i>C. tropicalis</i> <i>C. parapsilosis</i> <i>C. glabrata</i></p>	<p>de que a condição periodontal pode ser considerada um fator de aumento nos níveis de <i>Candida</i> spp. em pacientes infetados por HIV.</p>
<p>2017, Portela <i>et al.</i></p> <p><i>Candida</i> species from oral cavity of HIV-infected children exhibit reduced virulence factors in the HAART era.</p> <p>(23)</p> <p>Brasil</p>	<p>Cross-sectional Clinical Study</p> <p>Laboratorial Study</p> <p>43 crianças HIV positivo</p> <p>17 crianças saudáveis</p> <p>(79 isolados)</p>	<p>Analisar alguns fatores de virulência de <i>Candida</i> spp. da cavidade oral de crianças HIV-positivas.</p>	<p><i>C. albicans</i> <i>C. dubliniensis</i> <i>C. krusei</i> <i>C. tropicalis</i> <i>C. parapsilosis</i> <i>C. guilliermondii</i></p>	<p>A atividade e a viabilidade do biofilme foram maiores em isolados de <i>C. albicans</i> do que em isolados de <i>C. não-albicans</i>. Embora os isolados de <i>Candida</i> spp. de crianças HIV-positivas tenham apresentado maior produção de fosfolipase, <i>in vitro</i> eles apresentaram fatores de virulência reduzidos em comparação com isolados de indivíduos saudáveis. Este facto pode esclarecer o papel desempenhado na imunossupressão para o desenvolvimento da virulência por <i>Candida</i>.</p>
<p>2017, Sharma <i>et al.</i></p> <p>Isolation and Speciation of <i>Candida</i> in Type II Diabetic Patients using CHROM Agar: A Microbial Study.</p>	<p>Prospective Study</p> <p>30 diabéticos</p>	<p>Identificar e comparar diferentes espécies de <i>Candida</i> na cavidade oral de indivíduos diabéticos tipo II.</p>	<p><i>C. albicans</i> <i>C. glabrata</i> <i>C. dubliniensis</i> <i>C. krusei</i> <i>C. tropicalis</i> <i>C. parapsilosis</i></p>	<p><i>Candida albicans</i>, <i>C. glabrata</i>, <i>C. dubliniensis</i>, <i>C. krusei</i>, <i>C. parapsilosis</i> com exceção de <i>C. tropicalis</i> apresentaram uma ocorrência significativamente maior no grupo diabético em comparação com o grupo saudável, sendo que a espécie mais identificada é <i>C. parapsilosis</i> e a segunda é a <i>C. albicans</i>.</p>

(28) Índia	30 saudáveis		<i>setembro a dezembro de 2015</i>	<i>C. parapsilosis</i> é agora considerada como uma das causas significativas de infecção por <i>Candida</i> na cavidade oral. Este aumento da virulência afetará a carga global da candidíase, pois poucas opções de tratamento estão disponíveis para este novo patógeno.
2018, Castillo <i>et al.</i> Study of virulence factor of <i>Candida</i> species in oral lesions and its association with potentially malignant and malignant lesions (21) Argentina	Observational Study 25 carcinoma espinocelular 11 líquen plano atípico 25 candidíase oral crónica 25 portadores assintomáticos	Associação entre lesões malignas e pré-malignas e o perfil do fator de virulência de <i>Candida</i> spp.	<i>C. albicans</i> <i>C. glabrata</i> <i>C. dubliniensis</i> <i>C. krusei</i> <i>C. tropicalis</i>	As espécies <i>C. não-albicans</i> apresentaram maior formação de biofilme do que <i>C. albicans</i> . Não houve diferenças significativas nos fatores de virulência entre as espécies. Uma forte correlação positiva foi encontrada entre a atividade da proteinase e da lipase e entre hidrofobicidade e biofilme, fornecendo evidências sobre a associação entre patogenicidade de <i>Candida</i> e gravidade das lesões.
2018, Spalanzani <i>et al.</i> Clinical and laboratorial features of oral candidiasis in HIV-positive patients. (37) Brasil	Observational Study 66 HIV positivo	Avaliar a correlação entre a presença de lesões orais causadas por <i>Candida</i> spp. em pacientes HIV positivos.	<i>C. albicans</i> <i>C. glabrata</i> <i>C. dubliniensis</i> <i>C. krusei</i> <i>C. tropicalis</i> <i>C. parapsilosis</i> dezembro de 2014 a julho de 2015	Lesões orais, principalmente pseudomembranosas, foram associadas a níveis mais elevados de imunossupressão. A menor suscetibilidade aos antifúngicos por isolados <i>C. não-albicans</i> reforça a importância de estudos utilizando testes de suscetibilidade para auxiliar no tratamento.

<p>2018, Goulart <i>et al.</i></p> <p>Oral colonization by <i>Candida</i> species in HIV-positive patients: association and antifungal susceptibility study.</p> <p>(34)</p> <p>Brasil</p>	<p>Prospective study</p> <p>197 HIV positivos</p>	<p>Analisar a suscetibilidade antifúngica e os fatores associados à colonização oral de <i>Candida</i> em indivíduos HIV-positivos.</p>	<p><i>C. albicans</i> <i>C. glabrata</i> <i>C. krusei</i> <i>C. tropicalis</i></p> <p>janeiro a maio de 2015</p>	<p><i>C. albicans</i> foi a espécie mais prevalente (80%). A idade (45 anos ou mais) foi o único fator associado à colonização oral por <i>Candida</i>. Baixas taxas de resistência antifúngica aos azóis foram detetadas em isolados de leveduras obtidos de pacientes HIV-positivos. A resistência ao fluconazol e ao cetoconazol, ou ao itraconazol, correspondeu a 1%, 1% e 4%, respetivamente.</p>
<p>2018, Perić <i>et al.</i></p> <p>The severity of denture stomatitis as related to risk factors and different <i>Candida</i> spp.</p> <p>(32)</p> <p>Sérvia</p>	<p>Cross-sectional study</p> <p>113 estomatite protética</p>	<p>Estudar possíveis fatores de risco associados à estomatite protética, avaliar a sua gravidade de acordo com a classificação de Newton e investigar a associação entre a presença de <i>C. não-albicans</i>.</p>	<p><i>C. albicans</i> <i>C. krusei</i> <i>C. tropicalis</i> <i>C. glabrata</i></p>	<p>A maior aderência de algumas espécies <i>C. NA</i> (<i>C. tropicalis</i>, <i>C. glabrata</i> e <i>C. krusei</i>) é explicada pelos seus valores relativos de energia livre de superfície. Da mesma forma, microrganismos mais hidrofóbicos como <i>C. glabrata</i> parecem ser mais aderentes às superfícies acrílicas do que <i>C. albicans</i>.</p> <p><i>C. tropicalis</i> demonstrou exercer mais resistência aos antifúngicos do que <i>C. albicans</i>.</p>
<p>2018, Silva <i>et al.</i></p> <p><i>Candida</i> species biotypes in the oral cavity of infants and children with orofacial clefts under surgical rehabilitation.</p> <p>(22)</p> <p>Brasil</p>	<p>Observational Study</p> <p>46 crianças</p>	<p>Avaliar a incidência de espécies de <i>Candida</i> em grupos de crianças com fissuras orofaciais, durante os períodos pré e pós-operatório e até o retorno à primeira consulta, avaliando os perfis de sensibilidade e virulência antifúngica <i>in vitro</i>.</p>	<p><i>C. albicans</i> <i>C. dubliniensis</i> <i>C. glabrata</i> <i>C. krusei</i> <i>C. kefyr</i> <i>C. parapsilosis</i> <i>C. stellatoidea</i> <i>C. tropicalis</i></p>	<p>Baixa incidência (39,1%) de colonização oral por espécies de <i>Candida</i> foi relatada. A redução significativa nas frequências de <i>Candida</i> e as alterações de espécies, ao longo dos períodos de amostragem, mostraram padrões dinâmicos de colonização oral: eliminação, manutenção ou neocolonização dos biótipos.</p>

<p>2019, Hu <i>et al.</i></p> <p>Characterization of oral candidiasis and the <i>Candida</i> species profile in patients with oral mucosal diseases</p> <p>(27)</p> <p>China</p>	<p>Longitudinal Study</p> <p>Retrospective Study</p> <p>160375 pacientes</p>	<p>Avaliar a prevalência de candidíase oral e a distribuição das espécies em pacientes com doenças da mucosa oral.</p>	<p><i>C. albicans</i></p> <p><i>C. tropicalis</i></p> <p><i>C. krusei</i></p> <p><i>C. glabrata</i></p> <p>4 anos (1 de janeiro 2010 a 31 de dezembro 2013)</p>	<p><i>C. albicans</i> permaneceu como a espécie mais comum (75,37%), seguido por <i>C. tropicalis</i> (6,06%), <i>C. krusei</i> (2,79%) e <i>C. glabrata</i> (2,02%). Surpreendentemente, tanto a proporção e o número de isolados de <i>C. glabrata</i> aumentou dramaticamente ao longo de 4 anos consecutivos.</p>
<p>2019, Shirazi <i>et al.</i></p> <p>Pediatric oropharyngeal candidiasis: A comprehensive study on risk factors and most prevalent species of <i>Candida</i>.</p> <p>(16)</p> <p>Paquistão</p>	<p>Observational Study</p> <p>1152 crianças</p>	<p>Avaliar as espécies mais prevalentes de <i>Candida</i> em pacientes pediátricos e os fatores de risco causadores da candidíase orofaríngea.</p>	<p><i>C. albicans</i></p> <p><i>C. glabrata</i></p> <p><i>C. dubliniensis</i></p> <p><i>C. krusei</i></p> <p><i>C. tropicalis</i></p> <p><i>C. lusitaniae</i></p> <p><i>C. parapsilosis</i></p>	<p><i>C. albicans</i> foi a espécie mais prevalente (68,6%), enquanto que a <i>C. lusitaniae</i> foi a menos prevalente (0,4%), tendo havido evidências de <i>C. glabrata</i> (12,9%), <i>C. tropicalis</i> (5,6%), <i>C. krusei</i> (8,5%), <i>C. parapsilosis</i> (3,1%) e <i>C. dublineiensis</i> (1,1%).</p> <p>Os fatores de risco associados incluíram o estado de higiene da mãe, higiene oral do paciente e condição económica dos pais. Como é uma doença da infância, a candidíase orofaríngea, é a infeção oral com muitos episódios de recidiva e se não tratada adequadamente pode levar a infeções invasivas e não invasivas graves.</p>
<p>2020, Lamichhane <i>et al.</i></p> <p>Biofilm-Producing <i>Candida</i> Species Causing Oropharyngeal Candidiasis in HIV Patients Attending Sukraraj Tropical and</p>	<p>Observational Study</p> <p>174 HIV positivo</p>	<p>Explorar espécies de <i>Candida</i> produtoras de biofilme que causam infeções orofaríngeas em pacientes com HIV.</p>	<p><i>C. albicans</i></p> <p><i>C. glabrata</i></p> <p><i>C. dubliniensis</i></p> <p><i>C. krusei</i></p> <p><i>C. tropicalis</i></p> <p><i>C. guilliermondii</i></p>	<p>A candidíase orofaríngea é uma infeção oportunista comum entre indivíduos infetados pelo HIV. A maioria dos casos de candidíase orofaríngea é causada por produtores de biofilme <i>Candida albicans</i> e <i>Candida</i> não-<i>albicans</i>. Os produtores de biofilme de <i>Candida</i> foram mais resistentes aos antifúngicos.</p>

<p>Infectious Diseases Hospital in Kathmandu, Nepal.</p> <p>(36)</p> <p>Nepal</p>			<p><i>C. parapsilosis</i></p> <p>julho a dezembro de 2019</p>	
<p>2020, Souza e Silva <i>et al.</i></p> <p>Prevalence and susceptibility profile of <i>Candida</i> spp. isolated from patients in cancer therapy</p> <p>(33)</p> <p>Brasil</p>	<p>Observational Study</p> <p>30 pacientes</p>	<p>Determinar a prevalência de <i>Candida</i> spp. em pacientes com problemas oncológicos e avaliar a atividade antimicrobiana de antissépticos contra os antifúngicos.</p>	<p><i>C. albicans</i></p> <p><i>C. glabrata</i></p> <p><i>C. tropicalis</i></p>	<p>Considerando o aumento do risco de colonização por <i>Candida</i> spp. em pacientes com mucosite e surgimento de resistência a antifúngicos, o uso de antissépticos beneficiou a manutenção da saúde oral de pacientes com problemas oncológicos.</p>
<p>2021, Amarasinghe <i>et al.</i></p> <p>Identification, genotyping and invasive enzyme production of oral <i>Candida</i> species from denture induced stomatitis patients and healthy carriers</p> <p>(25)</p> <p>Sri Lanka</p>	<p>Cohort Study</p> <p>Observational Study</p> <p>38 estomatite protética</p> <p>23 saudáveis</p>	<p>Identificar espécies de <i>Candida</i> em indivíduos com estomatite induzida pelo uso de prótese dentária e indivíduos saudáveis, avaliando a sua produção de enzimas invasivas.</p>	<p><i>C. albicans</i></p> <p><i>C. tropicalis</i></p> <p><i>C. glabrata</i></p> <p><i>C. parapsilosis</i></p> <p><i>C. guilliermondii</i></p>	<p><i>C. albicans</i> (76,3%) como a espécie patogénica mais comum seguida por <i>C. glabrata</i> (13,2%), <i>C. parapsilosis</i> (5,3%) e <i>C. tropicalis</i> (5,3%). Dentro dos isolados comensais, <i>C. albicans</i> (78,3%) liderava seguido por <i>C. parapsilosis</i> (13%), <i>C. glabrata</i> (4,3%) e <i>C. guilliermondii</i> (4,3%).</p>

<p>2022, Molkenthin <i>et al.</i></p> <p>Factors influencing the presence of <i>Candida dubliniensis</i> and other non-<i>albicans</i> species in patients with oral lichen planus: a retrospective observational study</p> <p>(30)</p> <p>Alemanha</p>	<p>Retrospective Study</p> <p>Observational Study</p> <p>Cross-sectional Study</p> <p>268 líquen plano</p>	<p>Identificar fatores associados à presença de <i>C. dubliniensis</i> e outras espécies <i>C. não-albicans</i> em lesões orais de líquen plano (OLP).</p>	<p><i>C. albicans</i></p> <p><i>C. glabrata</i></p> <p><i>C. dubliniensis</i></p> <p><i>C. krusei</i></p> <p><i>C. parapsilosis</i></p> <p>5 anos (1 de janeiro de 2015 a 31 de dezembro de 2019)</p>	<p><i>C. albicans</i> foi a espécie mais frequentemente isolada (72,3%), seguida por <i>C. glabrata</i> (7,3%), <i>C. dubliniensis</i> (5,8%), <i>C. krusei</i> e <i>C. parapsilosis</i> (ambas com 2,6%). A presença de <i>C. dubliniensis</i> associou-se significativamente ao tabagismo. Outras espécies <i>C. não-albicans</i> foram mais frequentemente detetadas em pacientes que utilizam próteses removíveis.</p> <p>Em pacientes com OLP, certos fatores locais e sistêmicos aumentam o risco de transportar espécies de <i>Candida</i> potencialmente resistentes a medicamentos e o desenvolvimento de superinfecção por <i>Candida</i>.</p>
<p>2022, Manikandan <i>et al.</i></p> <p>Prevalence of <i>Candida</i> among Denture Wearers and Nondenture Wearers.</p> <p>(15)</p> <p>Índia</p>	<p>Observational Study</p> <p>30 prótese dentaria</p> <p>30 saudáveis</p>	<p>Comparar a colonização de <i>Candida</i> em indivíduos portadores de prótese dentária e indivíduos não portadores de prótese dentária.</p>	<p><i>C. albicans</i></p> <p><i>C. tropicalis</i></p> <p><i>C. glabrata</i></p> <p><i>C. krusei</i></p>	<p>Houve relação significativa entre os usuários de próteses dentárias e o crescimento de <i>C. albicans</i> e <i>C. krusei</i>.</p> <p>A constituição da prótese dentária, a duração do uso de prótese dentária a imunossupressão e a idade são fatores de risco associados para o desenvolvimento da candidíase oral.</p>

5. Discussão:

As infeções causadas pelas espécies de *Candida* aumentaram drasticamente na última década e são um fator de preocupação com primordial importância devido ao aumento de pacientes imunocomprometidos. A cavidade oral é um reservatório de aproximadamente 700 espécies de microrganismos, incluindo 20 espécies de *Candida*. A *Candida* não é considerada prejudicial em indivíduos saudáveis, cerca de 35% a 70% dos indivíduos apresentam *Candida* na cavidade oral, mas pode causar infeção, uma vez que a *Candida* é um comensal oportunista que tem vindo a aumentar devido ao aparecimento de novas espécies e ao desenvolvimento de resistência aos antifúngicos. (15–26)

A colonização microbiana oral humana começa poucas horas após o nascimento, sendo que o seu desenvolvimento é máximo durante o primeiro mês e estabiliza-se no primeiro ano de vida da criança. Isto deve-se a vários fatores, desde o modo de aleitamento se é pelo leite materno ou leite de fórmula, a saúde oral da mãe e a microflora vaginal da mãe. Existe relação direta da transmissão da *Candida* pela amamentação, uma vez que o leite apresenta ser uma fonte de patógenos. (16)

Alterações fisiológicas relacionadas à idade podem justificar parcialmente essa dinâmica de colonização, uma vez que as barreiras naturais contra a colonização de leveduras são estabelecidas nos fluidos corporais e na mucosa, variando de acordo com a idade. Adicionalmente, a sucessão fisiológica da espécie pode ser influenciada pela erupção dos dentes decíduos e permanentes que levam a mudanças na microbiota da cavidade oral e nos hábitos do dia-a-dia. Por outro lado, mudanças de ambiente (hospital ou residência), dieta (amamentação ou alimentos sólidos) e o uso de chupeta podem ser fatores para a colonização de *Candida* na cavidade oral. (17,22)

A *Candida* possui um repertório de mecanismos conservados que regulam e permitem a colonização e sobrevivência desta no hospedeiro, com diferentes morfologias. Secreta enzimas hidrolíticas, como fosfolipases, esterases, proteases e hemolisina, que digerem a membrana superficial das células hospedeiras, facilitando a ligação e penetração de microrganismos no tecido hospedeiro e contribuem para a invasão tecidual. Podem atacar células e moléculas imunes do hospedeiro, impedindo a sua atividade antimicrobiana,

causando inflamação e hiperplasia das gengivas e da boca, o que pode levar ao desconforto e dor. Os principais atributos de virulência de *Candida* incluem: adesão, morfogênese, proliferação, produção de enzimas hidrolíticas, formação de hifas na camada mais superficial, acúmulo de matriz extracelular, mudança fenotípica e dispersão celular. As enzimas hidrolíticas são consideradas de extrema importância devido ao seu envolvimento na adesão, invasão e aquisição de nutrientes para o fungo, ao mesmo tempo em que interrompem os mecanismos imunológicos do hospedeiro. A atividade enzimática extracelular, proteolítica ou lipolítica desempenham importante papel na patogenicidade da *Candida*. As enzimas lipolíticas têm um papel ativo na invasão das lesões tecidulares do hospedeiro, uma vez que provocam a ruptura da membrana celular epitelial e permitem que a célula fúngica penetre no citoplasma, enquanto que as enzimas proteolíticas induzem a degradação de uma ampla variedade de proteínas do hospedeiro, facilitando a penetração de fungos nos tecidos. (18,21–25)

Embora a *C. albicans* continue a ser a causa mais comum de infecção, a frequência de infecção por outras espécies de *Candida* tem vindo a aumentar porque o número de indivíduos de risco a infecções, como por exemplo, indivíduos imunocomprometidos com HIV, indivíduos com distúrbios metabólicos como diabetes, indivíduos em tratamentos de quimioterapia, maus hábitos alimentares, hábitos tabágicos, lesões de cárie ativas, doenças periodontais, antibióticos, antipsicóticos, antidepressivos, inaladores de corticosteroide, xerostomia, alterações do pH salivar, língua fissurada, uso de próteses ou aparelho ortodôntico, também tem vindo a aumentar, e além disso, a resistência aos antifúngicos tem vindo a aumentar exponencialmente. (15,17,20,22,23,27,29–31)

Na década de 1980, *C. albicans* foi responsável por mais de 80% das infecções por candidíase oral. Contudo, o aparecimento de espécies não-*albicans* como a *C. krusei*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* e *C. dubliniensis* está a aumentar globalmente. Assim, é fundamental que a identificação da espécie causadora da infecção seja rápida para se iniciar o tratamento antifúngico mais adequado e o mais precocemente possível. (15,23,26,27)

Recentemente, houve um aumento no potencial infeccioso de *C. não-albicans* e de infecções mistas com duas ou mais espécies de *Candida* na cavidade oral. A identificação dessas

espécies tornou-se importante porque elas diferem tanto no potencial de causar a doença quanto na resposta aos antifúngicos. (27,28)

Existem várias técnicas para identificar as espécies de *Candida*, sendo que usar o meio cromogénico CHROM Agar *Candida* em isolados de *Candida* é uma das técnicas que facilita na identificação das diferentes espécies com base na cor e morfologia da colónia. (15,20,22,28)

Nesse meio, *C. albicans* apresenta colónias de cor verde claro, *C. tropicalis* apresenta colónias azul-acinzentadas e com halo roxo-acastanhado, *C. glabrata* apresenta colónias rosa escuro com bordos pálidos, *C. krusei* apresenta grandes colónias rugosas difusas com centro rosa pálido com bordos brancos, *C. dubliniensis* apresenta colónias verdes escuras e *C. parapsilosis* apresenta colónias cor creme. (20,22,28,29)

Tanto o tabagismo como a presença de lesões cariosas ativas foram correlacionadas com a presença de candidíase oral, sendo que os indivíduos fumadores têm quase sete vezes mais chances de ter infeção por *Candida*. Este fungo é capaz de ativar e produzir compostos pré-cancerígenos, como nitrosaminas cancerígenas e também o acetaldeído cancerígeno através do metabolismo de etanol. A nicotina pode atuar como fonte de nutrientes para a *Candida*, podendo causar alterações no epitélio que fica mais predisposto à colonização, devido principalmente à diminuição do fluxo salivar, redução do pH salivar, redução do número de leucócitos e imunoglobulinas na cavidade oral, proporcionando a produção de hemolisina, formando assim um ambiente ácido favorável à colonização e crescimento de *Candida*. (21,29,30,32)

O cancro oral é o décimo primeiro cancro mais prevalente no mundo, tendo baixa sobrevivência devido à sua sintomática tardia. Cerca de 70% dos pacientes oncológicos em tratamento antineoplásico apresentam complicações orais decorrentes da estomatotoxicidade direta ou indireta, como mucosite e xerostomia, que podem levar à colonização de *Candida*. (29,33)

5.1. Candidíase oral em indivíduos portadores de HIV

O vírus da imunodeficiência humana é caracterizado pela reduzida contagem de linfócitos T CD4+ e pelo aumento da suscetibilidade a infecções oportunistas. A candidíase oral está presente em cerca de 35 a 95% dos indivíduos portadores de HIV e é desenvolvida pelo menos uma vez durante o curso da doença, sendo que a candidíase oral pseudomembranosa está muito associada nestes indivíduos. (34–37)

No estudo de Goulart *et al.* (34) foi observado que 51,3% dos pacientes portadores de HIV da amostra tinha candidíase oral, no estudo de Menezes *et al.* (35) foi observado em 60,5% da amostra e no estudo de Lourenço *et al.* (38) foi observado em 73% da amostra. Achados semelhantes foram relatados em estudos realizados na China (49,5%), no Brasil (50,4% a 62,0%), em Taiwan (51,4%) e na Nigéria (45% a 52,5%). No entanto, em países como México, Turquia, Argentina e Estados Unidos as taxas foram mais altas, cerca de 60% a 75%. (34–38)

No estudo de Lourenço *et al.* (38) foi observado que a *C. albicans* e a *C. parapsilosis* foram identificadas em todos os grupos estudados (pacientes não portadores de HIV, com saúde periodontal ou com doença periodontal e pacientes portadores de HIV, com saúde periodontal ou com doença periodontal), enquanto que a *C. tropicalis* foi identificada apenas nas amostras de indivíduos portadores de HIV (figura 2). A *C. dubliniensis*, a *C. glabrata* e a *C. krusei* foram identificadas apenas em amostras de indivíduos portadores de HIV com doença periodontal. A *Candida* spp. foi distribuída de forma homogênea em todos os grupos estudados, independentemente do estado periodontal. A doença periodontal não influenciou a presença ou ausência de *Candida* spp., mas foi responsável pelo aumento dos níveis desta cerca de 4,8 vezes, sendo que este aumento é epidemiologicamente importante. Pacientes saudáveis e pacientes portadores de HIV que têm saúde periodontal apresentaram quantidade de *Candida* spp. semelhante, reforçando a ideia de que a condição periodontal, independentemente de o paciente ser ou não portador de HIV, pode ser considerada um fator de aumento na contagem de *Candida* spp., como se pode constatar na figura 2. (38)

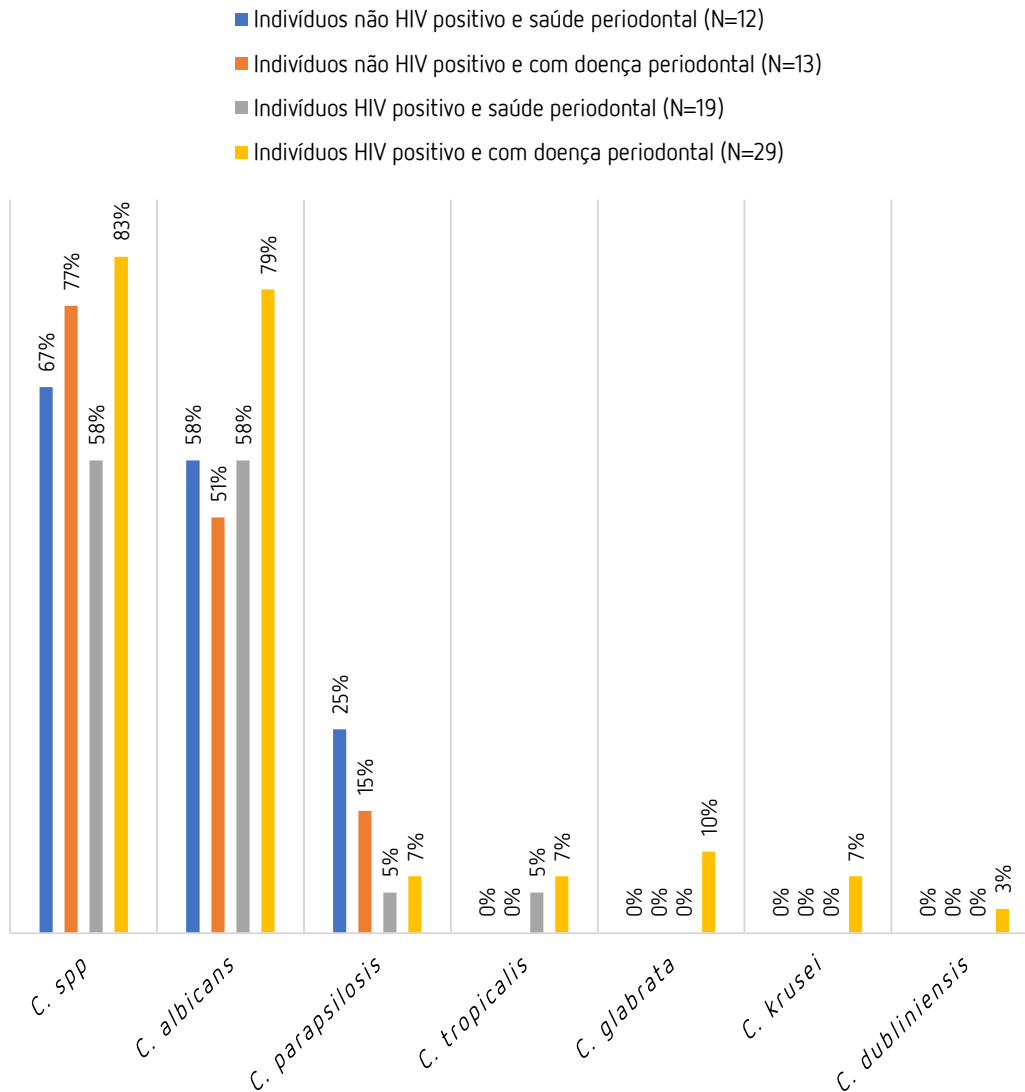


Figura 2 - Espécies de *Candida* mais prevalentes no artigo de Lourenço *et al.* (38)

No estudo de Goulart *et al.* (34) foi possível identificar que a espécie mais prevalente foi a *C. albicans* e que a *C. NA* foi a *C. glabrata* (figura 3). No estudo de Spalanzani *et al.* (37) também foi possível verificar que a espécie mais prevalente foi a *C. albicans*, mas a espécie *C. NA* mais prevalente foi a *C. tropicalis* (figura 4). No estudo de Lamichhane *et al.* (36) também foi possível verificar que a espécie mais prevalente foi a *C. albicans*, contudo a espécie *C. NA* mais prevalente foi a *C. parapsilosis* (figura 5). (34,36,37)

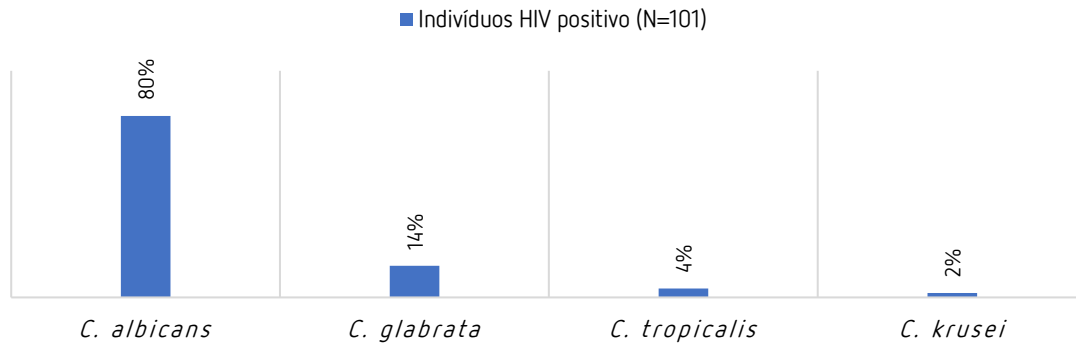


Figura 3 - Espécies de *Candida* mais prevalentes no estudo de Goulart *et al.* (34)

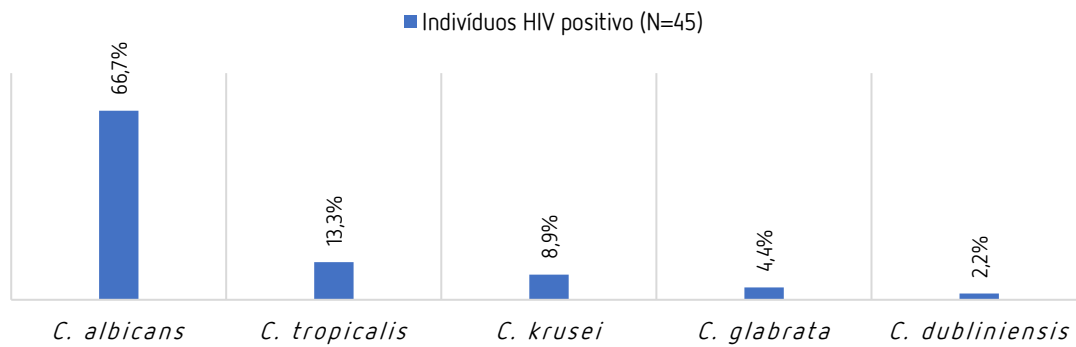


Figura 4 - Espécies de *Candida* mais prevalentes no artigo de Spalanzani *et al.* (37)

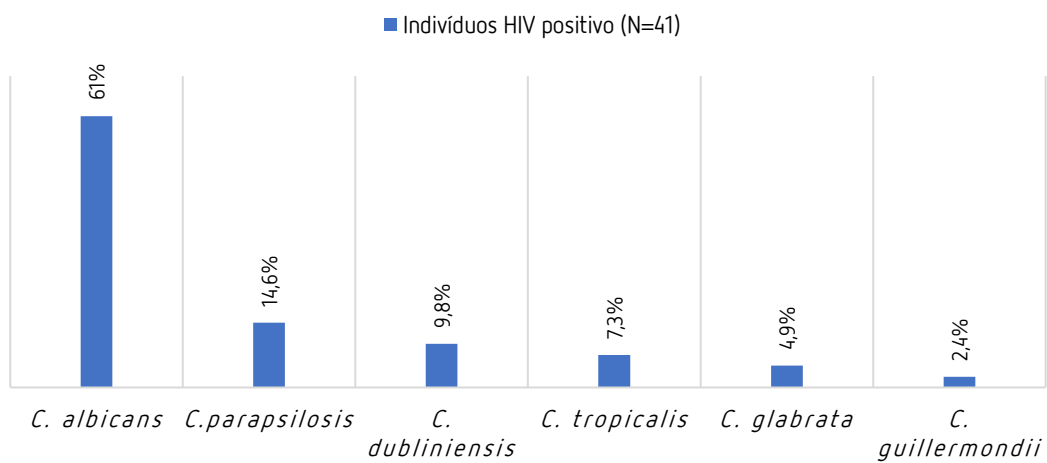


Figura 5 - Espécies de *Candida* mais prevalentes no artigo de Lamichhane *et al.* (36)

No estudo de Menezes *et al.* (35) foi possível verificar biofilmes mistos em 20 indivíduos (figura 6 assinalado a cor-de-laranja). Foi também possível verificar que a *Candida* isolada mais prevalente é a *C. albicans* e a *C. NA* foi a *C. parapsilosis*, seguida pela *C. tropicalis* (figura 6). (35)

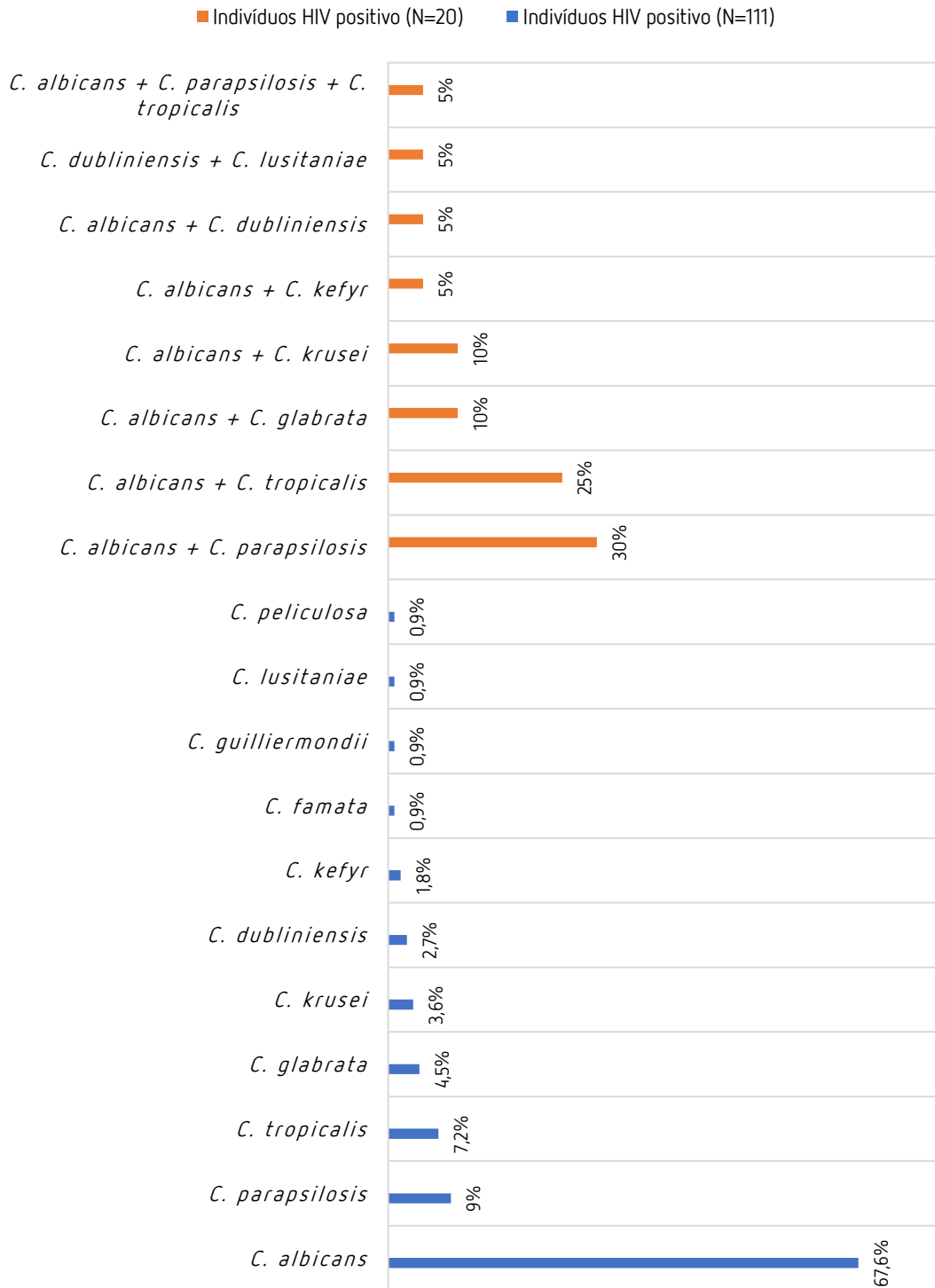


Figura 6 - Espécies de *Candida* mais prevalentes no artigo de Menezes *et al.* (35)

5.2. Candidíase oral em indivíduos diabéticos

Os diabéticos têm grande predisposição para doenças orais, principalmente devido ao mau controlo dos níveis de glicemia, sendo que isso pode contribuir para a xerostomia que se deve ao aumento dos níveis de glicose nos fluidos orais ou à desregulação imunológica. Além disso, o diabético apresenta redução do pH salivar, tem maior predisposição ao aparecimento de cáries e doenças periodontais. O aumento da concentração de glicose salivar aumenta a produção de hemolisina, diminuindo a atividade de fagocitose devido à deficiência de leucócitos polimorfonucleares, o que facilita a adesão e colonização de espécies de *Candida* na cavidade oral dos diabéticos. (17,18,20,31)

No estudo de Mohammadi *et al.* (20) detetou-se que cerca de 55% da amostragem de indivíduos diabéticos apresentam colonização de *Candida* na cavidade oral e no estudo de Zomorodian *et al.* (39) detetou-se em cerca de 67,8%, sendo que cerca de 40 a 92% dos indivíduos diabéticos têm candidíase oral. (20,39)

Relativamente às espécies de *Candida* mais prevalentes no estudo Mohammadi *et al.* (20), este encontrou uma predominância de *C. albicans* nos indivíduos diabéticos, seguida de *C. krusei*, *C. glabrata* e *C. tropicalis* (figura 7). Em indivíduos não diabéticos apenas se detetou *C. albicans*, *C. krusei* e *C. kefyr*. Foi também possível verificar biofilmes mistos apenas em pacientes diabéticos. (20)

No estudo de Zomorodian *et al.* (39) também se detetou uma predominância de *C. albicans* seguida de *C. dubliniensis* e *C. glabrata* nos indivíduos diabéticos, mas nos não diabéticos foi a *C. glabrata* e de seguida *C. dubliniensis*, e a presença de alguns biofilmes mistos, conforme se pode constatar na figura 8. (39) Também foi possível detetar que a *C. dubliniensis* foi a segunda espécie de *Candida* mais prevalente. Contudo, a sua prevalência não foi corretamente identificada devido a erros de identificação da *C. albicans* e da *C. dubliniensis* por serem facilmente confundidas quando visualizadas no meio cromogénico CHROM Agar *Candida* devido ao alto grau de similaridade fenotípica, uma vez que ambas produzem um tom verde no meio, podendo ser analisado na figura 8 que a *C. dubliniensis* foi bastante detetada em relação ao que é habitual. (20,26,39)

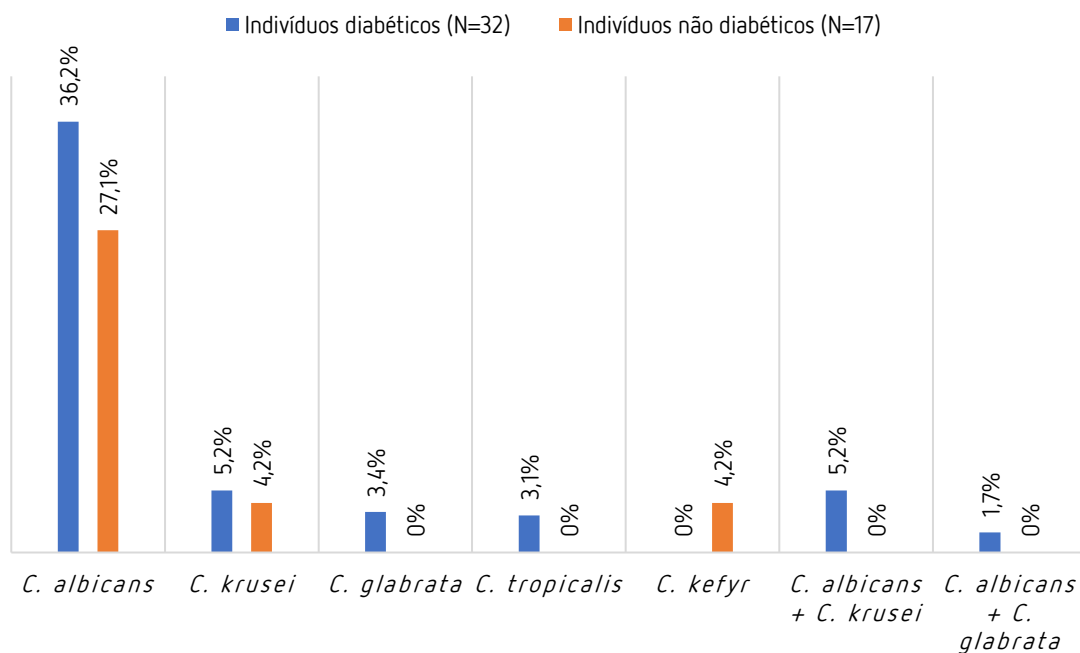


Figura 7 - Espécies de *Candida* mais prevalentes no artigo de Mohammadi *et al.* (20)

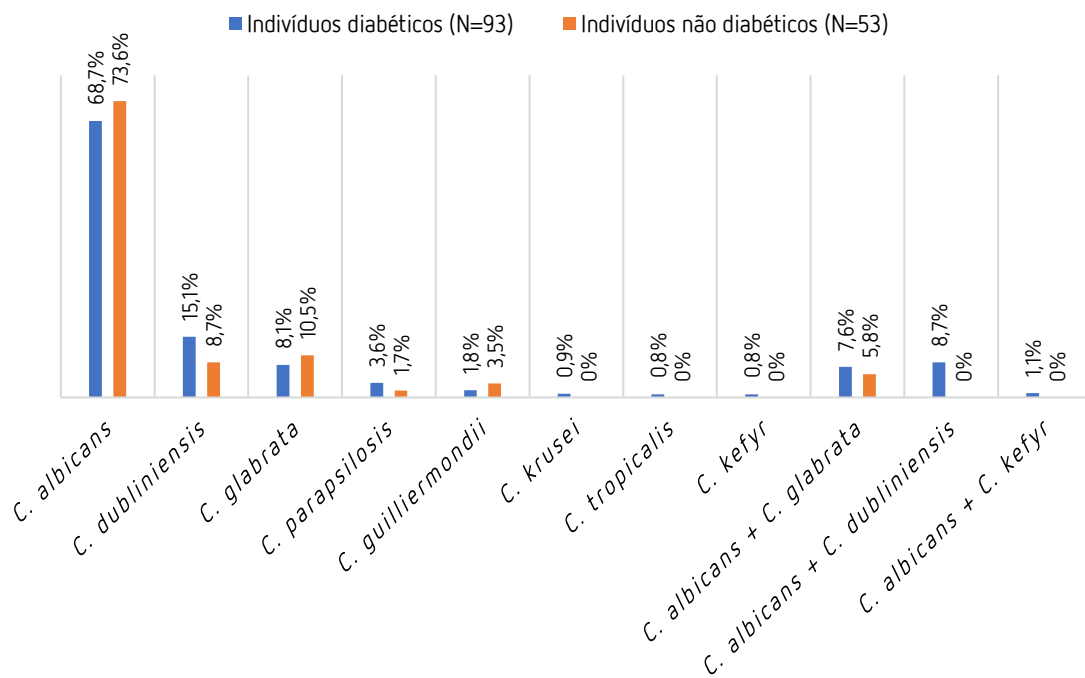


Figura 8 - Espécies de *Candida* mais prevalentes no artigo de Zomorodian *et al.* (39)

No estudo de Fatahina *et al.* (18) foi possível detetar que houve uma maior prevalência de *C. albicans* nos grupos de indivíduos diabéticos e não diabéticos. A prevalência de diferentes espécies de *C. NA* foi uniforme no grupo de indivíduos não diabéticos, contudo, no grupo de indivíduos diabéticos foi a *C. glabrata*, de seguida a *C. dubliniensis* e por fim a *C. krusei*, como se pode constatar na figura 9. (18)

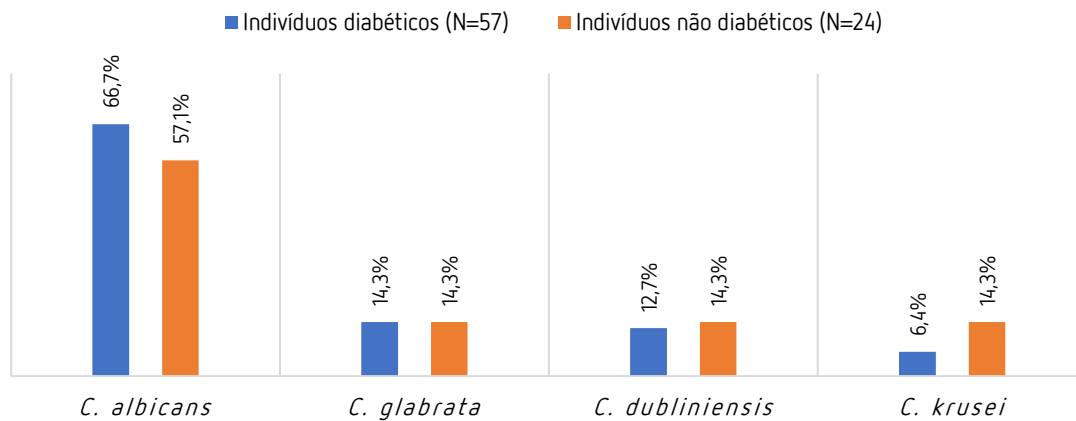


Figura 9 - Espécies de *Candida* mais prevalentes no artigo de Fatahina *et al.* (18)

No estudo de Sharma *et al.* (28) detetou-se que os resultados não estavam de acordo com resultados de investigações anteriores, uma vez que a espécie mais prevalente em estudos anteriores era a *C. albicans* e não a *C. parapsilosis*. Este estudo sugere que há uma mudança no padrão de prevalência de espécies de *Candida*, que pode ser analisado na figura 10. (28)

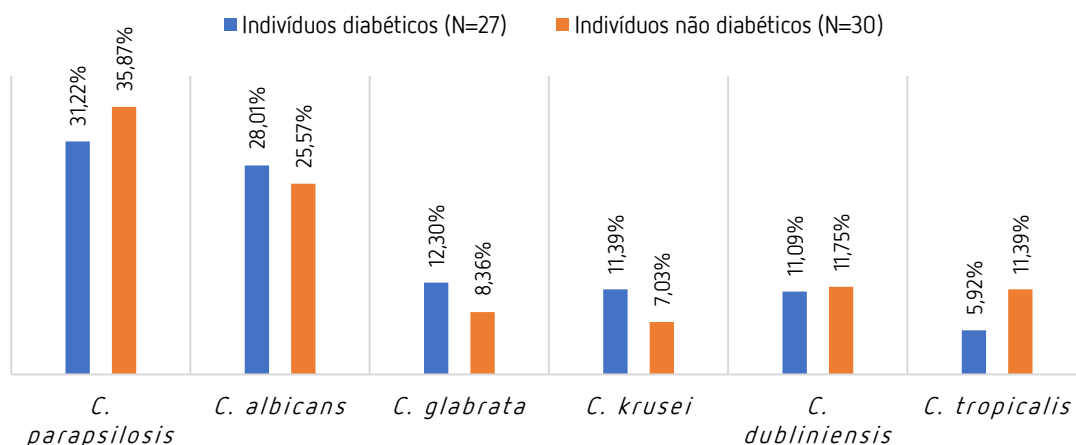


Figura 10 - Espécies de *Candida* mais prevalentes no artigo de Sharma *et al.* (28)

5.3. Candidíase oral em indivíduos com prótese dentária

Os microrganismos da cavidade oral que colonizam a superfície da prótese formam um biofilme aderente que é dependente das características da prótese, das práticas da higiene oral, das propriedades dos materiais de limpeza das próteses e da ameaça de autoinoculação e infecção cruzada pelo transporte da prótese com as mãos. Próteses dentárias feitas de polímeros sintéticos, como polimetilmetacrilato, são de natureza microporosa e, por isso, a *Candida* facilmente adere e coloniza. Os microrganismos mais hidrofóbicos, como a *C. glabrata*, parecem ser mais aderentes às superfícies acrílicas do que a *C. albicans*. (19,25,32)

As próteses dentárias são consideradas como um reservatório adicional para a colonização de *Candida*. As inserções da prótese provocam mudanças na fisiologia e na flora normal do palato. O uso de prótese dentária faz com que haja alterações salivares e na microbiota oral, diminuição do pH, depósito de fosfato, cálcio e proteínas nas superfícies acrílicas em contacto com o epitélio oral. (19,25,32)

A prótese dentária gradualmente perde retenção e estabilidade com oclusão inadequada associada e redução da dimensão vertical. Próteses dentárias antigas são mais difíceis de manter limpas devido à maior tendência a porosidades na base da prótese. Portanto, a rugosidade da superfície da prótese contribui para o aumento da adesão de microrganismos. (19,25,32)

No estudo de Perić *et al.* (32) foi possível detetar que indivíduos com colonização de espécies de *C. NA* apresentam maior grau de inflamação, sendo notável uma maior prevalência de *C. albicans* e de seguida uma maior prevalência de biofilmes mistos de *C. albicans* com *C. NA*, como se pode constatar na figura 11. (32)

No estudo de Prakash *et al.* (19) e no estudo de Amarasinghe *et al.* (25) foi possível verificar que a espécie *C. albicans* foi a mais prevalente em ambos os grupos de estudo. Contudo, demonstrou ser mais prevalente no grupo de indivíduos não portadores de prótese dentária do que no grupo de indivíduos portadores de prótese dentária, como demonstrado nas figuras 12 e 13. (19,25)

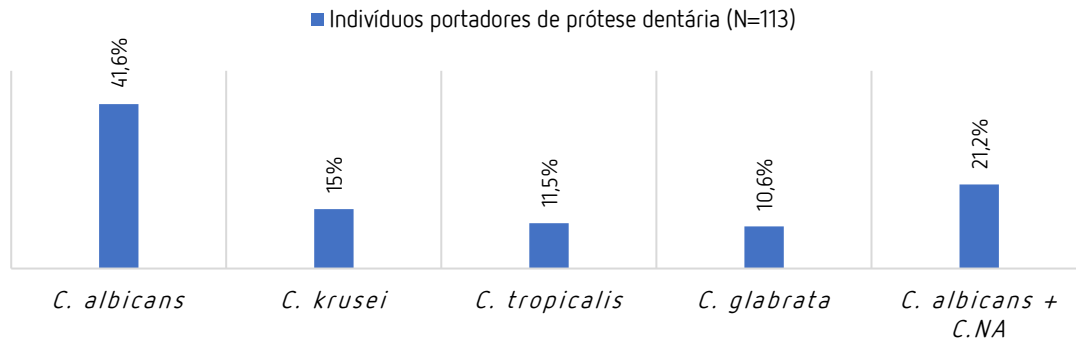


Figura 11 - Espécies de *Candida* mais prevalentes no artigo de Perić *et al.* (32)

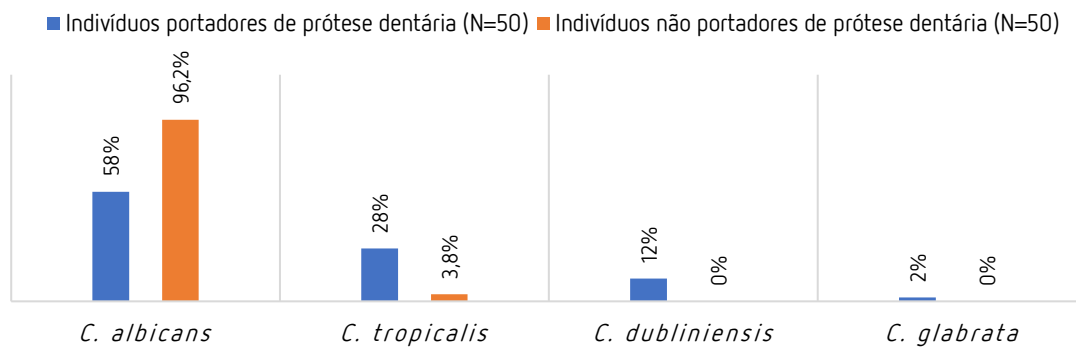


Figura 12 - Espécies de *Candida* mais prevalentes no artigo de Prakash *et al.* (19)

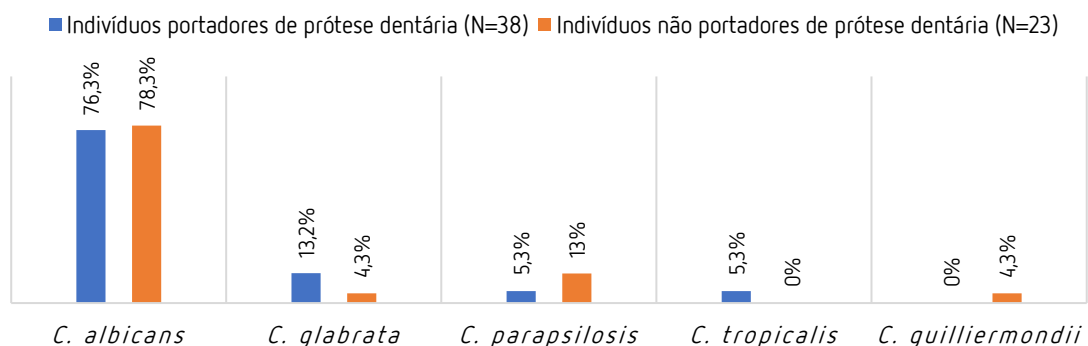


Figura 13 - Espécies de *Candida* mais prevalentes no artigo de Amarasinghe *et al.* (25)

5.4. Observação geral das espécies de *Candida* mais prevalentes

A capacidade de formação de biofilme das espécies *C. não-albicans* tem sido maior do que a *C. albicans*, portanto, a formação de biofilme é um importante fator de virulência que ajuda as espécies *C. não-albicans* a prolongar a colonização no corpo humano e evitar o mecanismo de defesa do hospedeiro. A maior aderência de espécies *C. não-albicans* é explicada pelos seus valores relativos de energia livre de superfície. (26,32)

Após análise dos artigos, foi possível verificar que as espécies de *Candida* mais prevalentes na candidíase oral foram a *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. dubliniensis* e *C. krusei*.

5.4.1. *Candida albicans*

É a *Candida* mais comum encontrada na cavidade oral, igualmente predisposta em jovens como em adultos, devido às suas propriedades de adesão e maior grau de patogenicidade, pois é uma levedura dimórfica, que pode existir tanto na forma de levedura como na forma de hifa, dependendo do ambiente, sendo que já foi isolada em mais de 80% das lesões orais e é prevalente em cerca de 70% a 82,1% dos indivíduos com síndrome da imunodeficiência adquirida – SIDA. (22,34,35)

A adesão da *C. albicans* aos cristais de hidroxiapatite produz a enzima colagenolítica que aumenta a solubilidade do cristal e consome nitrogénio do colagénio da dentina. A enzima colagenolítica, que é produzida pela *C. albicans*, diminui o colagénio da dentina e usa a estrutura de colagénio da dentina para a sua adesão, proporcionando o seu crescimento. A atividade ótima da enzima está entre o 3,5 a 4,0 de pH, da mesma forma, *C. albicans* produz ácido láctico pela fermentação de hidratos de carbono que leva à redução da estrutura de hidroxiapatite dos dentes, o que pode ser a razão do baixo nível de pH salivar. (20)

5.4.2. *Candida glabrata*

Esta *Candida* apresenta baixa biomassa total de biofilme, sendo que apresenta uma forma não dimórfica e o biofilme é composto por células de levedura embebidas em fina matriz extracelular. *C. glabrata* exibe suscetibilidade reduzida aos antifúngicos comumente usados, uma vez que, o aumento de infecções por *Candida* sejam por *C. glabrata*, sendo que as suas infecções são mais graves e refratárias ao tratamento em comparação à candidíase oral causada por *C. albicans* sozinha. (26,27,34)

Biofilmes mistos de *C. glabrata* e *C. albicans* estão envolvidos em altos níveis de inflamação na estomatite protética. Nesta combinação há maior capacidade de formar biofilme do que a co-colonização com outras espécies, com isto, na combinação *C. glabrata* e *C. albicans* há contagens reduzidas de biofilmes de *C. albicans*, o que significa que há um maior efeito sinérgico para o processo de adesão. (24,26)

5.4.3. *Candida tropicalis*

A *C. tropicalis* apresenta uma taxa de virulência maior do que a *C. albicans*, o que significa que há um aumento na progressão de infecções causadas por *C. tropicalis* e resistência a antifúngicos. O biofilme da *C. tropicalis* é composto por blastoconídios e hifas com espessas substâncias poliméricas extracelulares. (26,31,32)

5.4.4. *Candida parapsilosis*

A morbidade associada à *C. parapsilosis* é alta devido à sua patogenicidade, o que requer atenção urgente e, além disso, há necessidade de desenvolver agentes antifúngicos direcionados contra ela. O biofilme desta *Candida* é compacto e possui multicamadas de matriz extracelular, apresentando uma capacidade moderada ou forte para uma maior formação de biofilme associada ao aumento de carga viral. (23,26,28)

5.4.5. *Candida dubliniensis*

Esta *Candida* é facilmente confundida com a *C. albicans* quando visualizada no meio cromogénico CHROM Agar *Candida* devido ao alto grau de similaridade fenotípica, uma vez que ambas produzem um tom verde no meio. A razão para isso é que ambas podem produzir tubo germinativo e clamidósporo e têm padrão de assimilação de hidratos de carbono semelhante. Portanto, a técnica molecular PCR-RFLP, usando a enzima de restrição AvrII, é um método eficaz para as distinguir. (20,26,39)

Apesar das semelhanças, a *C. dubliniensis* é menos patogénica e menos frequentemente isolada na cavidade oral, sendo que se associou significativamente ao tabagismo e a pacientes portadores de HIV. (30,39)

5.4.6. *Candida krusei*

Esta espécie apresenta um biofilme espesso e a sua presença durante o desenvolvimento de biofilme de *C. albicans* resulta numa relação inibitória e antagónica, que foi observada com base na diminuição das contagens de biofilmes mistos de *C. albicans* e na expressão reduzida de genes relacionados à adesão e regulação transcricional do processo de formação do biofilme. (23,24)

5.5. Prescrição medicamentosa

O antifúngico mais prescrito contra infecções provocadas por *Candida* tem sido o Fluconazol, que pertence ao grupo dos azóis. Os azóis são uma classe de antifúngicos que atuam ligando e inibindo a enzima alvo intracelular ERG11p, envolvida na biossíntese do ergosterol. (22,33)

A identificação das espécies de *Candida* é importante por razões epidemiológicas e para fins de tratamento, garantindo um melhor prognóstico, uma vez que algumas espécies apresentam suscetibilidade reduzida e/ou resistência aos azóis. Com isto, a *C. glabrata*, a *C. krusei* e *C. tropicalis* são menos sensíveis aos compostos azólicos. Foi demonstrado que resistência ao Fluconazol é facilmente induzida *in vitro* na espécie *C. dubliniensis* e que a sua adesão às células epiteliais aumenta na presença de Fluconazol. (20,30,32,33,37,39,40)

O aumento da resistência da *Candida* pode ser devido ao tratamento prolongado ou constante com medicamentos antifúngicos azólicos ou ao aumento da densidade celular de *Candida*. (32,33,36,40)

Antifúngicos poliênicos, como Nistatina e Anfotericina B, são normalmente recomendados como tratamento de primeira linha para casos de candidíase oral. A Nistatina tem como alvo as membranas celulares dos fungos que contêm ergosterol, sendo que é um importante esterol que controla a assimetria e a fluidez das membranas celulares e é necessário para que as enzimas relacionadas à membrana funcionem adequadamente. A suspensão oral da Nistatina pode causar desconforto gastrointestinal, diminuição da intolerância à glicose e aumento do risco de lesões de cárie. A Anfotericina B possui atividade fungicida por meio de ligação ao ergosterol presente na membrana da célula fúngica. Essa associação resulta na formação de poros na membrana e na perda de compostos intracelulares e morte celular. Existem mecanismos de mutação por parte das espécies *Candida*, resultado da ligação reduzida entre o ergosterol e a Anfotericina B que estabelece resistência antifúngica. No entanto, essa resistência é rara de acontecer. O tratamento com Anfotericina B pode ser importante principalmente em casos de candidíase oral invasiva com resistência ao Fluconazol. (22)

Um estudo realizado na China relatou que a Anfotericina B é o antifúngico mais eficiente e o Clotrimazol é o medicamento mais eficaz contra *Candida*, seguido pela Anfotericina B. Isso pode ser devido ao uso generalizado de Anfotericina B para o tratamento de infecções fúngicas sem teste de sensibilidade. (36)

Existem evidências de que bochechos com concentrações subterapêuticas de Cloreto de Cetilpiridínio e Digluconato de Clorexidina inibem o crescimento de *Candida* spp., suprimindo a adesão da *Candida* às células epiteliais. (33)

A Miltefosina é uma alquilfosfocolina que foi inicialmente desenvolvida como um agente antitumoral, mas a sua atividade anticancerígena mostrou-se limitada. Paralelamente, apresentou potente atividade antiparasitária, tendo efeito inibitório sobre biofilmes formados por *Candida* spp. A administração oral de Miltefosina sozinha pode não eliminar com sucesso os biofilmes de *Candida*, mas poderá ser um importante medicamento complementar para terapia combinada, podendo ser um medicamento promissor de pré-tratamento de prevenção à formação de biofilmes de *Candida*, sendo eficaz contra biofilmes de *Candida* resistentes ao Fluconazol. (40)

6. Conclusão:

Foi possível concluir que o aparecimento de espécies de *C. não-albicans* está a aumentar gradualmente na constituição da candidíase oral, sendo necessário saber identificá-las para depois saber que tipo de tratamento executar.

A forte capacidade de adesão, secreção de enzimas hidrolíticas, dimorfismo, alterações fenotípicas e formação de biofilmes por parte das espécies *C. não-albicans* são fatores de virulência fortes que contribuem para a patogenicidade do hospedeiro com imunodeficiência. A limitação nas opções terapêuticas antifúngicas e a ação dos antifúngicos são fatores fortes para o desenvolvimento de resistência por parte destas espécies de *Candida*.

A *C. krusei* e a *C. glabrata* podem alterar ou inibir os mecanismos envolvidos na adesão e formação de biofilmes de *C. albicans*, influenciando a patogenicidade desta espécie, sugerindo uma interação competitiva com *C. krusei* e *C. glabrata* durante a formação de biofilme.

Dos artigos analisados, a amostra era maioritariamente de indivíduos da Europa, América Latina e Ásia, sendo necessário abranger a amostragem para outros continentes, pois assim poderá descobrir-se outras espécies predominantes na cavidade oral.

Conclui-se que as espécies *C. não-albicans* mais predominantes foram: *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. dubliniensis* e *C. krusei*, mais concretamente em indivíduos portadores de HIV, indivíduos diabéticos e indivíduos portadores de prótese dentária. Também foi possível concluir que começa a haver cada vez mais predominância de vários biofilmes mistos de espécies.

Assim, com o aumento das espécies de *Candida* resistentes aos antifúngicos convencionais e com a interação competitiva ou de efeito sinérgico entre espécies de *Candida*, é necessário desenvolver novas abordagens terapêuticas.

Referências bibliográficas:

1. Martínez RFF, Jaimes-Aveldañez A, Hernández-Pérez F, Arenas R, Miguel GFS. Oral *Candida* spp carriers: its prevalence in patients with type 2 diabetes mellitus. An Bras Dermatol. 2013;88(2):222–5.
2. Casu C, Orrù G, Scano A. Curcumin/H2O2 photodynamically activated: an antimicrobial time–response assessment against an MDR strain of *Candida albicans*. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2022 Dec;26(23):8841–51.
3. Pinto-Almazán R, Frías-De-León MG, Fuentes-Venado CE, Arenas R, González-Gutiérrez L, Chávez-Gutiérrez E, *et al*. Frequency of *Candida* spp. in the Oral Cavity of Asymptomatic Preschool Mexican Children and Its Association with Nutritional Status. Children (Basel). 2022 Oct 3;9(10).
4. Udayalaxmi J, Shenoy N. Comparison Between Biofilm Production, Phospholipase and Haemolytic Activity of Different Species of *Candida* Isolated from Dental Caries Lesions in Children. J Clin Diagn Res. 2016 Apr;10(4):DC21-3.
5. Hernández-Solís SE, Rueda-Gordillo F, Flota-Alcocer AD, Agullar-Ayala FJ, Rodríguez-Fernández MDSC, Lama-González EM. Influence of orthodontic appliances on the occurrence of *Candida* spp. in the oral cavity. Rev Chilena Infectol. 2016 Jun;33(3):293–7.
6. Černáková L, Rodrigues CF. Microbial interactions and immunity response in oral *Candida* species. Future Microbiol. 2020 Nov;15:1653–77.
7. Neppelenbroek KH, Seó RS, Urban VM, Silva S, Dovigo LN, Jorge JH, *et al*. Identification of *Candida* species in the clinical laboratory: a review of conventional, commercial, and molecular techniques. Oral Dis. 2014 May;20(4):329–44.

8. Tits J, Cools F, De Cremer K, De Brucker K, Berman J, Verbruggen K, *et al.* Combination of Miconazole and Domiphen Bromide Is Fungicidal against Biofilms of Resistant *Candida* spp. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020 Sep 21;64(10).
9. Kumar S, Kumar A, Roudbary M, Mohammadi R, Černáková L, Rodrigues CF. Overview on the Infections Related to Rare *Candida* Species. *Pathogens.* 2022 Aug 24;11(9):963.
10. Li D, Li Q, Liu C, Lin M, Li X, Xiao X, *et al.* Efficacy and safety of probiotics in the treatment of *Candida*-associated stomatitis. *Mycoses.* 2014 Mar;57(3):141–6.
11. Bianchi CMP de C, Bianchi HA, Tadano T, Paula CR de, Hoffmann-Santos HD, Leite Jr DP, *et al.* Factors related to oral candidiasis in elderly users and non-users of removable dental prostheses. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2016;58(0).
12. Kessler SQS, Lang PM, Dal-Pizzol TS, Montagner F. Resistance profiles to antifungal agents in *Candida albicans* isolated from human oral cavities: systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig.* 2022 Sep 27;26(11):6479–89.
13. Aboualigalehdari E, Tahmasebi Birgani maryam, fatahinia M, hosseinzadeh M. Oral Colonization by *Candida* Species and Associated Factors among HIV-infected Patients in Ahvaz, Southwest Iran. *Epidemiol Health.* 2020 May 24;e2020033.
14. Artico G, Freitas RS, Santos Filho AM, Benard G, Romiti R, Migliari DA. Prevalence of *Candida* spp., xerostomia, and hyposalivation in oral lichen planus - a controlled study. *Oral Dis.* 2014 Apr;20(3):e36-41.
15. Manikandan S, Vinesh E, Selvi DT, Kannan RK, Jayakumar A, Dinakaran J. Prevalence of *Candida* among Denture Wearers and Nondenture Wearers. *J Pharm Bioallied Sci.* 2022 Jul;14(Suppl 1):S702–5.

16. Shirazi JH, Ali MI, Akhtar Z, Jamal A, Rashid A. Pediatric oropharyngeal candidiasis: A comprehensive study on risk factors and most prevalent species of *Candida*. Pak J Pharm Sci. 2019 Nov;32(6(Supplementary)):2873–8.
17. Sánchez-Vargas LO, Estrada-Barraza D, Pozos-Guillen AJ, Rivas-Caceres R. Biofilm formation by oral clinical isolates of *Candida* species. Arch Oral Biol. 2013 Oct;58(10):1318–26.
18. Fatahinia M, Poormohamadi F, Mahmoudabadi AZ. Comparative Study of Esterase and Hemolytic Activities in Clinically Important *Candida* Species, Isolated From Oral Cavity of Diabetic and Non-diabetic Individuals. Jundishapur J Microbiol. 2015 Mar 21;8(3).
19. Prakash B, Shekar M, Maiti B, Karunasagar I, Padiyath S. Prevalence of *Candida* spp. among healthy denture and nondenture wearers with respect to hygiene and age. The Journal of Indian Prosthodontic Society. 2015;15(1):29.
20. Mohammadi F, Javaheri MR, Nekoeian S, Dehghan P. Identification of *Candida* species in the oral cavity of diabetic patients. Curr Med Mycol. 2016 Jun 1;2(2):0–0.
21. Castillo G del V, Blanc SL de, Sotomayor CE, Azcurra AI. Study of virulence factor of *Candida* species in oral lesions and its association with potentially malignant and malignant lesions. Arch Oral Biol. 2018 Jul;91:35–41.
22. Silva JJ da, Silva TA da, Almeida H de, Rodrigues Netto MF, Cerdeira CD, Höfling JF, et al. *Candida* species biotypes in the oral cavity of infants and children with orofacial clefts under surgical rehabilitation. Microb Pathog. 2018 Nov;124:203–15.
23. Portela MB, Lima de Amorim E, Santos AM, Alexandre da Rocha Curvelo J, de Oliveira Martins K, Capillé CL, et al. *Candida* species from oral cavity of HIV-infected children exhibit reduced virulence factors in the HAART era. Microb Pathog. 2017 Jan;102:74–81.

24. Barros PP, Ribeiro FC, Rossoni RD, Junqueira JC, Jorge AOC. Influence of *Candida krusei* and *Candida glabrata* on *Candida albicans* gene expression in *in vitro* biofilms. Arch Oral Biol [Internet]. 2016;64:92–101.
25. Amarasinghe AAPBN, Muhandiram MRS, Kodithuwakku SP, Thilakumara IP, Jayatilake JAMS. Identification, genotyping and invasive enzyme production of oral *Candida* species from denture induced stomatitis patients and healthy careers. J Oral Maxillofac Surg Med Pathol [Internet]. 2021;33(4):467–74.
26. Muadcheingka T, Tantivitayakul P. Distribution of *Candida albicans* and non-*albicans Candida* species in oral candidiasis patients: Correlation between cell surface hydrophobicity and biofilm forming activities. Arch Oral Biol [Internet]. 2015;60(6):894–901.
27. Hu L, He C, Zhao C, Chen X, Hua H, Yan Z. Characterization of oral candidiasis and the *Candida* species profile in patients with oral mucosal diseases. Microb Pathog [Internet]. 2019;134:103575.
28. Sharma U, Patel K, Shah V, Sinha S. Isolation and Speciation of *Candida* in Type II Diabetic Patients using CHROM Agar: A Microbial Study. JOURNAL OF CLINICAL AND DIAGNOSTIC RESEARCH. 2017 Aug, Vol-11(8): DC09-DC11
29. Mun M, Yap T, Alnuaimi A, Adams G, McCullough M. Oral candidal carriage in asymptomatic patients. Aust Dent J. 2016 Jun;61(2):190–5.
30. Molkenthin F, Hertel M, Neumann K, Schmidt-Westhausen AM. Factors influencing the presence of *Candida dubliniensis* and other non-*albicans* species in patients with oral lichen planus: a retrospective observational study. Clin Oral Investig. 2022 Jan 18;26(1):333–42.
31. Sanitá PV, Zago CE, Mima EG de O, Pavarina AC, Jorge JH, Machado AL, *et al.* *In vitro* evaluation of the enzymatic activity profile of non-*albicans Candida* species isolated


- from patients with oral candidiasis with or without diabetes. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* [Internet]. 2014;118(1):84–91.
32. Perić M, Živković R, Milić Lemić A, Radunović M, Miličić B, Arsić Arsenijević V. The severity of denture stomatitis as related to risk factors and different *Candida* spp. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* [Internet]. 2018;126(1):41–7.
 33. Souza e Silva VC de, Oliveira V de C, Sousa ÁFL de, Bim FL, Macedo AP, Andrade D de, *et al*. Prevalence and susceptibility profile of *Candida* spp. isolated from patients in cancer therapy. *Arch Oral Biol* [Internet]. 2020;119:104906.
 34. Goulart LS, Souza WWR de, Vieira CA, Lima JS de, Olinda RA de, Araújo C de. Oral colonization by *Candida* species in HIV-positive patients: association and antifungal susceptibility study. *Einstein (São Paulo)*. 2018 Aug 6;16(3).
 35. Menezes R de P, Borges AS, Araujo LB de, Pedroso R dos S, Röder DVD de B. Related factors for colonization by *Candida* species in the oral cavity of HIV-infected individuals. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2015 Oct;57(5):413–9.
 36. Lamichhane K, Adhikari N, Bastola A, Devkota L, Bhandari P, Dhungel B, *et al*. Biofilm-Producing *Candida* Species Causing Oropharyngeal Candidiasis in HIV Patients Attending Sukraraj Tropical and Infectious Diseases Hospital in Kathmandu, Nepal. *HIV/AIDS - Research and Palliative Care*. 2020 Jun;Volume 12:211–20.
 37. Spalanzani RN, Mattos K, Marques LI, Barros PFD, Pereira PIP, Paniago AMM, *et al*. Clinical and laboratorial features of oral candidiasis in HIV-positive patients. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2018 Jun;51(3):352–6.
 38. Lourenço AG, Ribeiro AERA, Nakao C, Motta ACF, Antonio LGL, Machado AA, *et al*. Oral *Candida* spp carriage and periodontal diseases in HIV-infected patients in Ribeirão Preto, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2017;59(0).


39. Zomorodian K, Kavoosi F, Pishdad GR, Mehriar P, Ebrahimi H, Bandegani A, *et al.* Prevalence of oral *Candida* colonization in patients with diabetes mellitus. *J Mycol Med* [Internet]. 2016;26(2):103–10.


40. Vila T, Ishida K, Seabra SH, Rozental S. Miltefosine inhibits *Candida albicans* and non-*albicans Candida* spp. biofilms and impairs the dispersion of infectious cells. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2016;48(5):512–20.

ANEXOS

Diplomas de apresentação de trabalhos científicos/menções:



 EVENTOS CIENTÍFICOS IUCS

 JORNADAS CIENTÍFICAS AEIUCS

 XXXI JORNADAS CIENTÍFICAS DE CIÊNCIAS DENTÁRIAS

DIPLOMA

1ª MENÇÃO HONROSA

Poster

O Presidente das XXXI Jornadas Científicas de Ciências Dentárias certifica que:

Rodrigues J, Durães I, Vale T, Pascoal S, Andrade JC, Rajão A.


apresentaram um trabalho científico sob a forma de Poster intitulado, “Tratamento da mucosite oral induzida por radio/quimioterapia pediátrica” no âmbito das XXXI Jornadas, subordinadas ao tema “Inflamação dos Tecidos Periimplantares – Soluções Atuais”, que decorreram no dia 17 de maio de 2023, o qual foi distinguido com o prémio:


1ª Menção Honrosa, pela Comissão Científica das Jornadas.

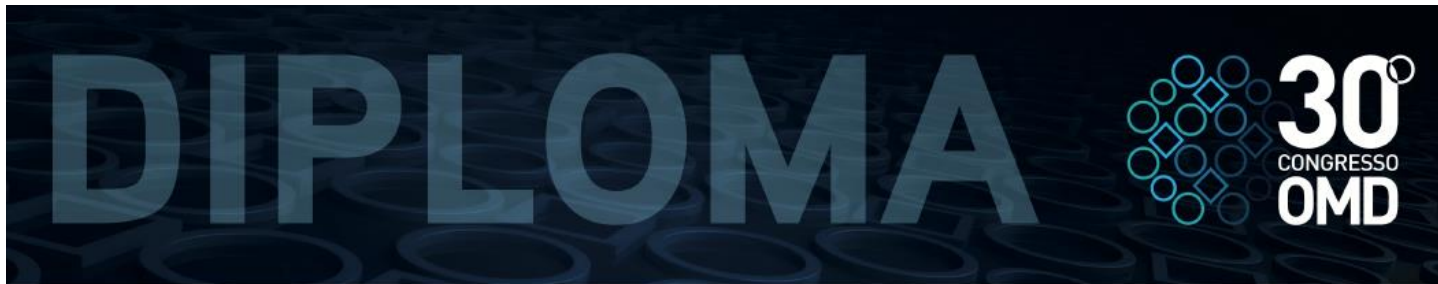

PROF. DOUTOR JOAQUIM MOREIRA
PRESIDENTE DAS XXXI JORNADAS CIENTÍFICAS DE CIÊNCIAS DENTÁRIAS

 **CESPU**
INSTITUTO UNIVERSITÁRIO
DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

 **CESPU**
INSTITUTO UNIVERSITÁRIO
DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

 **AEIUCS**
Núcleo de Estudos em
Medicina Dentária

 **NMD AEIUCS**
Núcleo de Medicina Dentária AEIUCS



CERTIFICA-SE QUE

JÉSSICA RODRIGUES

FOI COAUTORA DO PÓSTER COM O TÍTULO *HASHTAG ODONTOPIEDIATRIA: ESTUDO DESCRITIVO TRANSVERSAL*, NO 30º CONGRESSO DA ORDEM DOS MÉDICOS DENTISTAS, QUE DECORREU EM BRAGA DE 4 A 6 DE NOVEMBRO DE 2021.




O BASTONÁRIO DA ORDEM DOS MÉDICOS DENTISTAS
MIGUEL PAVÃO



EVENTOS
CIENTÍFICOS
IUCS

JORNADAS
CIENTÍFICAS
AEIUCS

XXIX
JORNADAS CIENTÍFICAS
DE CIÊNCIAS DENTÁRIAS

DIPLOMA

O Presidente das XXIX Jornadas Científicas de Ciências Dentárias certifica que:

Rodrigues J, Ribeiro C, Lobo AP, Gomes A, Moreira J

apresentaram um trabalho científico sob a forma de poster intitulado, "Alimentação complementar e desenvolvimento sensório motor oral" no âmbito das XXIX Jornadas subordinadas ao tema "Abordagens multidisciplinares da Medicina Dentária", que decorreram nos dias 14 e 15 de maio de 2021.

PROF. DOUTOR JOAQUIM MOREIRA
PRESIDENTE DAS XXIX JORNADAS CIENTÍFICAS DE CIÊNCIAS DENTÁRIAS





EVENTOS
CIENTÍFICOS
IUCS

JORNADAS
CIENTÍFICAS
AEIUCS

XXIX
JORNADAS CIENTÍFICAS
DE CIÊNCIAS DENTÁRIAS

DIPLOMA

O Presidente das XXIX Jornadas Científicas de Ciências Dentárias certifica que:
**Ribeiro C1, Rodrigues J1, Sousa I1, Neto J1, Calheiros-Lobo M2, 4, Calheiros-Lobo
MJ3, 4**

apresentaram um trabalho científico sob a forma de poster intitulado, "Polimerização vs Contaminação salivar Desempenho mecânico e desgaste da resina composta" no âmbito das XXIX Jornadas subordinadas ao tema "Abordagens multidisciplinares da Medicina Dentária", que decorreram nos dias 14 e 15 de maio de 2021.

PROF. DOUTOR JOAQUIM MOREIRA
PRESIDENTE DAS XXIX JORNADAS CIENTÍFICAS DE CIÊNCIAS DENTÁRIAS



 **EVENTOS CIENTÍFICOS IUCS** **JORNADAS CIENTÍFICAS AEIUCS** **XXX JORNADAS CIENTÍFICAS DE CIÊNCIAS DENTÁRIAS**

DIPLOMA

O Presidente das XXX Jornadas Científicas de Ciências Dentárias certifica que:

Rodrigues J, Pinto AP, Brás D, Ferraz A, Miller P

apresentaram um trabalho científico sob a forma de E-poster intitulado, “Selamento apical: AH Plus® VS GuttaFlow Bioseal®” no âmbito das XXX Jornadas subordinadas ao tema “Workflow digital nas distintas frentes de ação da Medicina Dentária”, que decorreram no dia 08 de abril de 2022, no Centro de Congressos da Alfândega do Porto.


PROF. DOUTOR JOAQUIM MOREIRA
PRESIDENTE DAS XXX JORNADAS CIENTÍFICAS DE CIÊNCIAS DENTÁRIAS

 **CESPU**  **CESPU**
INSTITUTO UNIVERSITÁRIO
DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  **AEIUCS**
ASSOCIAÇÃO DE ESPECIALISTAS
NÚCLEO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  **NMD AEIUCS**
NÚCLEO MEDICINA DENTÁRIA AEIUCS



EVENTOS
CIENTÍFICOS
IUCS

JORNADAS
CIENTÍFICAS
AEIUCS

XXX
JORNADAS CIENTÍFICAS
DE CIÊNCIAS DENTÁRIAS

DIPLOMA

O Presidente das XXX Jornadas Científicas de Ciências Dentárias certifica que:

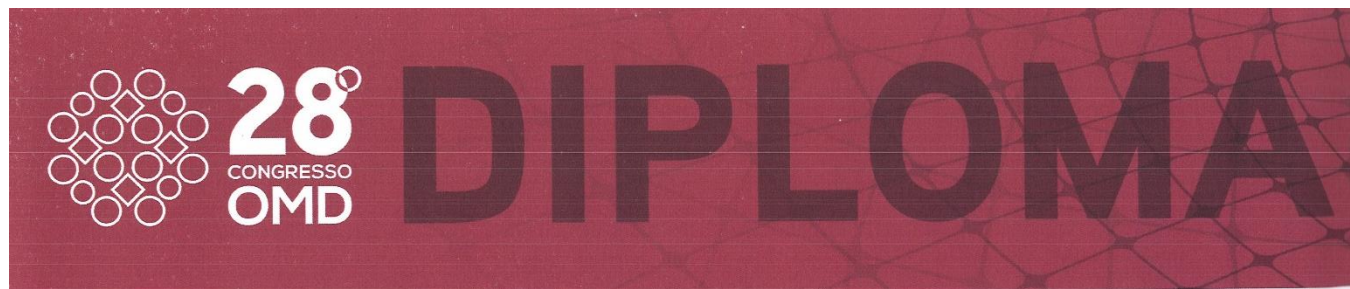
Pinto AP, Rodrigues J, Cabral C, Reis C

apresentaram um trabalho científico sob a forma de E-poster intitulado, “Técnicas de cirurgia plástica para tratamento de recessão gengival após tratamento ortodôntico” no âmbito das XXX Jornadas subordinadas ao tema “Workflow digital nas distintas frentes de ação da Medicina Dentária”, que decorreram no dia 08 de abril de 2022, no Centro de Congressos da Alfândega do Porto.

PROF. DOUTOR JOAQUIM MOREIRA
PRESIDENTE DAS XXX JORNADAS CIENTÍFICAS DE CIÊNCIAS DENTÁRIAS



Diplomas/Certificados de participação em congressos/formações:



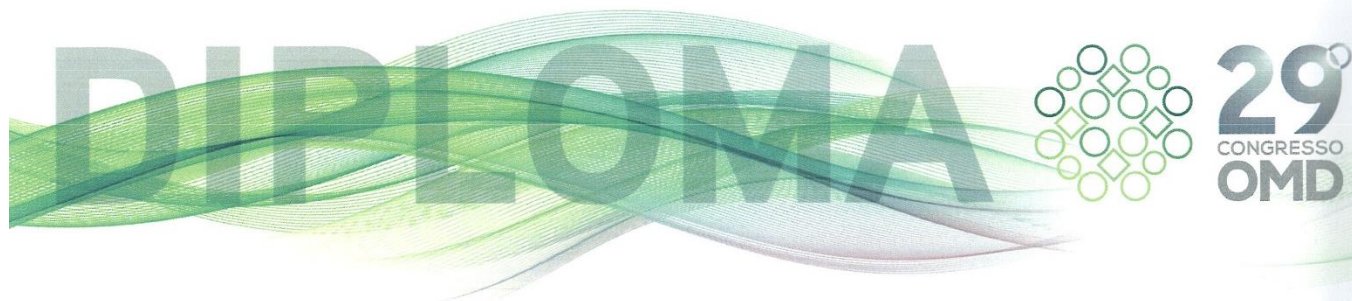
CERTIFICA-SE QUE

JÉSSICA SOUSA RIBEIRO RODRIGUES

PARTICIPOU NO 28º CONGRESSO DA ORDEM DOS MÉDICOS DENTISTAS, QUE
DECORREU EM LISBOA (FIL), PORTUGAL, DE 14 A 16 DE NOVEMBRO DE 2019,
CORRESPONDENDO A 18 HORAS DE FORMAÇÃO CONTÍNUA ACREDITADA.



O BASTONÁRIO DA ORDEM DOS MÉDICOS DENTISTAS
ORLANDO MONTEIRO DA SILVA



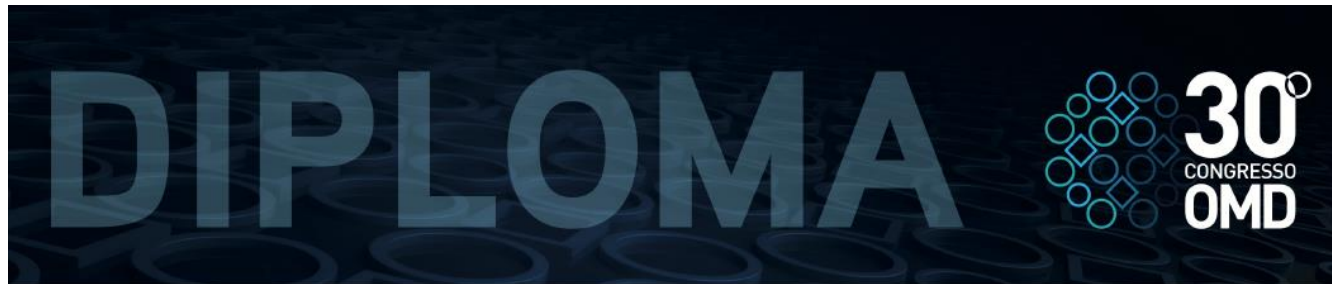
CERTIFICA-SE QUE

JÉSSICA SOUSA RIBEIRO RODRIGUES

PARTICIPOU NO 29º CONGRESSO DA ORDEM DOS MÉDICOS DENTISTAS, QUE
DECORREU ONLINE A 27 E 28 DE NOVEMBRO DE 2020, CORRESPONDENDO A
12 HORAS DE FORMAÇÃO CONTÍNUA ACREDITADA.




O BASTONÁRIO DA ORDEM DOS MÉDICOS DENTISTAS
MIGUEL PAVÃO



CERTIFICA-SE QUE

JÉSSICA RODRIGUES

FOI COAUTORA DO PÓSTER COM O TÍTULO *HASHTAG ODONTOPEDIATRIA: ESTUDO DESCRITIVO TRANSVERSAL*, NO 30º CONGRESSO DA ORDEM DOS MÉDICOS DENTISTAS, QUE DECORREU EM BRAGA DE 4 A 6 DE NOVEMBRO DE 2021.




O BASTONÁRIO DA ORDEM DOS MÉDICOS DENTISTAS
MIGUEL PAVÃO

DIPLOMA



CERTIFICA-SE QUE

JÉSSICA SOUSA RIBEIRO RODRIGUES

PARTICIPOU NO 31º CONGRESSO DA ORDEM DOS MÉDICOS DENTISTAS, QUE
DECORREU NA FEIRA INTERNACIONAL DE LISBOA, DE 17 A 19 DE NOVEMBRO DE
2022, CORRESPONDENDO A 18 HORAS DE FORMAÇÃO CONTÍNUA ACREDITADA.



O BASTONÁRIO DA ORDEM DOS MÉDICOS DENTISTAS
MIGUEL PAVÃO





EVENTOS
CIENTÍFICOS
IUCS

JORNADAS
CIENTÍFICAS
AEIUCS

XXX
JORNADAS CIENTÍFICAS
DE CIÊNCIAS DENTÁRIAS

DIPLOMA

Certifica-se que:

Jéssica Sousa Ribeiro Rodrigues

assistiu às XXX Jornadas Científicas de Medicina Dentária, realizadas pelo Instituto
Universitário de Ciências da Saúde, subordinadas ao tema "Workflow digital nas
distintas frentes de ação da Medicina Dentária", que decorreram no dia 08 de abril
de 2022, no Centro de Congressos da Alfândega do Porto.

PROF. DOUTOR JOAQUIM MOREIRA
PRESIDENTE DAS XXX JORNADAS CIENTÍFICAS DE CIÊNCIAS DENTÁRIAS





DIPLOMA

A SOCIEDADE PORTUGUESA DE ESTÉTICA E REABILITAÇÃO ORAL CERTIFICA QUE

Jessica Ribeiro

ESTEVE PRESENTE COMO CONGRESSISTA NO 13º CONGRESSO SPERO
NO DIA 2 DE ABRIL DE 2022 EM AVEIRO

PRESIDENTE DA COMISSÃO CIENTÍFICA



DUARTE MARQUES

PRESIDENTE DA SPERO



JOÃO CARLOS RAMOS

Certificado de Formação

CURSO TEÓRICO-PRÁTICO DE ENDODONTIA
DOS TRATAMENTOS PRIMÁRIOS AOS RETRATAMENTOS

CERTIFICA-SE QUE

JÉSSICA SOUSA RIBEIRO RODRIGUES

ESTEVE PRESENTE NA FORMAÇÃO DE DIA 14 DE MAIO DE 2022

Dr. Rui Monterrojo
DIRETOR CLÍNICO

O FORMADOR:
DR. ANTÓNIO ROMA TORRES