



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**A RELAÇÃO DA CANDIDÍASE ORAL COM O USO DE
PRÓTESES DENTÁRIAS**

Trabalho submetido por
Celeste Santos
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Setembro de 2022



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**A RELAÇÃO DA CANDIDÍASE ORAL COM O USO DE
PROTESES DENTÁRIAS**

Trabalho submetido por
Celeste Santos
para a obtenção do grau de **Mestre** em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Prof. Doutor Carlos Manuel Lopes Monteiro
Trabalho coorientado por
Prof. Doutor Vítor José Glaziou Tavares

Setembro de 2022

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Doutor Carlos Manuel Lopes Monteiro, pela receptividade, orientação e extrema dedicação no decorrer da elaboração deste trabalho.

Ao meu coorientador Prof. Doutor Vítor José Glaziou Tavares, pela disponibilidade e atenção.

A Deus, pela minha vida, saúde e por ajudar-me a ultrapassar todos os obstáculos encontrados ao longo do curso.

A minha filha Anne, que desde o início, acreditou em mim e permaneceu otimista em todos os momentos.

Aos meus amigos pessoais, em especial a Ana Maria, que mesmo distante, torceram, acreditaram, incentivaram e estiveram presentes nesses dois anos.

Aos meus amigos de curso, os quais tornaram essa jornada mais agradável, mais leve e através dos desafios enfrentados juntos, o amor e o espírito de equipa, levarei-os para vida.

Ao Manuel Nunes, meu companheiro e amigo, por ter estimulado-me incansavelmente durante todo o curso, por sua dedicação e compreensão.

RESUMO

O fungo *Candida albicans*, quando presente na cavidade oral em forma saprófita, pode-se tornar patológico dependendo do estado de saúde do indivíduo e das condições locais na boca. Quando o fungo se torna patogênico pode resultar em infecção da mucosa causando uma patologia denominada candidíase. Várias espécies de *Candida* podem causar candidíase, porém essa infecção é considerada oportunista, pois ocorre apenas em casos em que as defesas do indivíduo ou alterações locais permitam o seu desenvolvimento. Pacientes imunocomprometidos (com SIDA, transplantados ou em tratamento quimioterápico) assim como pacientes com alterações locais (uso de próteses ou outros dispositivos orais que predisponha ao acúmulo de placa). Para esse trabalho foi realizado uma revisão da literatura sobre o uso de próteses dentárias e a ocorrência de candidíase, analisando os fatores relacionados com a virulência do fungo *Candida albicans*. A candidíase oral é uma infecção que tem como principal tratamento a utilização de fármacos antifúngicos associado à remoção de fatores locais que predisponham a proliferação fúngica.

Palavras-Chave: *Candida albicans*; Candidíase; prótese dentária; lesão oral.

ABSTRACT

The fungus *Candida Albicans*, a fungus present in the oral cavity in saprophytic form, can become pathological depending on the individual's health status and local conditions in the mouth. When the fungus becomes pathogenic it can result in mucosal infection causing a condition called candidiasis. Several species of *Candida* can cause candidiasis, but this infection is considered opportunistic, as it only occurs in cases where the individual's defenses or local changes allow its development. Immunocompromised patients (with AIDS, transplanted or undergoing chemotherapy) as well as patients with local alterations (use of prostheses or other oral devices that predispose to plaque accumulation). This work carried out a review of the literature on the use of dental prostheses and the occurrence of candidiasis, analyzing the factors related to the virulence of the fungus *Candida Albicans*. Oral candidiasis is an infection whose main treatment is the use of antifungal drugs associated with the removal of local factors that predispose to fungal proliferation.

Key Words: *Candida Albicans*; Candidiasis; dental prosthesis; oral injury.

ÍNDICE

ÍNDICE DE FIGURAS	7
ÍNDICE DE TABELAS	9
LISTA DE SIGLAS	11
I. INTRODUÇÃO	13
II. DESENVOLVIMENTO	17
2.1 CANDIDA SPP	17
2.1.1 <i>Colonização oral por Candida spp</i>	19
2.2 FATORES QUE PREDISPÕE A INFEÇÃO POR CANDIDA	25
2.2.1 <i>Interação de defesas do hospedeiro e fatores de virulência de Candida na candidíase oral</i>	26
2.2.2 <i>Hipossalivação</i>	32
2.2.3 <i>Indivíduos imunocomprometidos</i>	34
2.2.4 <i>Uso de próteses</i>	35
2.2.5 <i>Uso de aparelho ortodôntico</i>	36
2.3 FORMAS DA CANDIDÍASE	37
2.3.1 <i>Candidíase Pseudomembranosa</i>	37
2.3.2 <i>Queilite angular</i>	39
2.3.3 <i>Candidíase eritematosa aguda</i>	40
2.3.4 <i>Candidíase eritematosa crônica</i>	41
2.3.5 <i>Candidíase crônica hiperplásica</i>	43
2.3.6 <i>Candidíase orofaríngea</i>	44
III. CONCLUSÃO	47
IV. BIBLIOGRAFIA	49

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Bactérias comensais previnem o crescimento excessivo de C. albicans nas superfícies epiteliais através da competição por sítios de adesão e secreção da pequena molécula inibitória indol-3-aldeído (IAld), bem como ácidos graxos de cadeia curta (SCFAs), que induzem a produção de moléculas do sistema de defesa do organismo. Essas moléculas exibem propriedades protetoras contra infecções fúngicas. Além disso, a transição de levedura para hifa é inibida pela secreção de moléculas quorum sensing (QSM) e pelo baixo pH ambiental, resultante da secreção de produtos metabólicos bacterianos, como SCFAs e ácido lático. Adaptado de (Höfs et al., 2016)..... 20

Figura 2: Descrição da influência do processo de modificação da Candida de saprófita para patogénica através do biofilme. Adaptado de (Wall et al., 2019)..... 21

Figura 3: Fases de formação de biofilme C. albicans. A formação começa com a fixação das células de levedura (verde) à superfície (cinza). Na fase inicial do biofilme ocorre a proliferação de C. albicans e diferenciação de hifas. Segue-se a produção da matriz extracelular. A fase de maturação inclui o acúmulo de uma matriz extracelular. Finalmente, as células de levedura se dispersam para um novo local e formam um novo biofilme. Adaptado de (Talapko, et al 2021) 22

Figura 4: Na ausência de bactérias comensais, e. após o tratamento com antibióticos, C. albicans é capaz de colonizar superfícies epiteliais e formar hifas. Causando assim invasão inter e intracelular, facilitada pela libertação de enzimas hidrolíticas, resultando no dano das células e perda da integridade epitelial. Adaptado de (Höfs et al., 2016)..... 23

Figura 5: Mudanças morfológicas de C. Albicans durante o processo de infecção. A mudança entre a forma de levedura, pseudo-hifa e hifa são reversível. Adaptado de (Talapko, et al 2021).29

Figura 6: Apresentação clínica da candidíase pseudomembranosa, com placas brancas que são facilmente raspáveis, deixando sob a

sua superfície uma área eritematosa. Disponível em:
<https://medsimples.com/candidiase-oral/> Acessado em 17 de Setembro de 2022. 38

Figura 7: Apresentação clínica da candidíase eritematosa crônica, em uma área sob o suporte de uma prótese total removível. podemos notar diversas áreas eritematosas. Disponível em: <https://medsimples.com/candidiase-oral/> Acessado em 17 de Setembro de 2022.....42

ÍNDICE DE TABELAS

<i>Tabela 1: Fatores sistêmicos e locais predisponentes para candidíase. Adaptada de (Darwazeh & Darwazeh, 2014).....</i>	<i>27</i>
<i>Tabela 2: Fatores de virulência e efeitos na candidíase. (Lu, 2021)</i>	<i>32</i>

LISTA DE SIGLAS

Sigla	Significado
AhR	Recetor de hidrocarboneto aril
C3	Componente 3 do complemento
EGFR	Recetor de fator de crescimento epidérmico
HIV	vírus da imunodeficiência humana
IAlld	Molécula inibitória indol-3-aldeído
IgA	Imunoglobulina A
LPs	Fosfolipases
pl	Plural
QSM	Moléculas quorum sensing
SAPs	Aspartil proteinases
SCFAs	Ácidos graxos de cadeia curta
SIDA	Síndromes da Imunodeficiência Adquirida
sIgA	IgA secretora

I. INTRODUÇÃO

As espécies de *Candida* (*Candida* spp.) são um dos constituintes normais da microbiota oral fisiológica e podem ser encontradas em 30-80% dos indivíduos saudáveis (Hellstein & Marek, 2019; Vila et al., 2020). Dentre elas, *Candida albicans* parece ser a mais comum, acompanhada por *Candida tropicalis*, *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis*, *Candida krusei* e *Candida pseudotropicalis* (Gerós-Mesquita et al., 2020; Lewis & Williams, 2017). Embora a descoberta positiva de *Candida* na cavidade oral não represente uma descoberta patológica *per se*, este fungo possui todas as características do agente patogênico oportunista, o que significa que pode causar infecção na boca quando houver condições. *Candida* pode causar várias formas de infecções, desde condições superficiais a sistêmicas, que em casos extremos podem levar à morte (Talapko et al., 2021).

A ocorrência de infecção é influenciada por fatores que alteram o meio bucal local, bem como a resistência da mucosa. Alteração do meio bucal inclui mudanças no sistema imunológico do hospedeiro, administração de antibióticos, diabetes, tabagismo, idade avançada, gravidez, hipossalivação, higiene oral inadequada e vários tipos de próteses dentárias (Bianchi et al., 2016; Bojang et al., 2021). A candidíase oral representa um problema particular entre indivíduos com cancro e indivíduos em quimioterapia e radioterapia, sendo esses os principais fatores predisponentes que comprometem o sistema imunológico e colocam o indivíduo em risco de candidíase orofaríngea (Devcic et al., 2021).

A saliva é extremamente importante para a prevenção da candidíase oral. A lubrificação, limpeza, hidratação e atividade antimicrobiana com base em fatores como polipeptídeos ricos em histidina, lactoferrina, lisozima e sialoperoxidase dificultam a reprodução de *Candida* (Buranarom et al., 2020; Ok et al., 2021). Portanto, as condições que levam a uma mudança na quantidade e na qualidade da saliva criam condições para sua reprodução e desenvolvimento de infecção, podendo causar o desenvolvimento de lesões nas glândulas salivares e, adicionalmente, reduzir a taxa de fluxo salivar (Ok et

al., 2021). Além disso, verificou-se que os indivíduos utilizadores de próteses dentárias estão mais predispostos a terem sua mucosa colonizada por *Candida spp.* em comparação com os indivíduos sem prótese (Talapko et al., 2021). De acordo com a evidência disponível, contagens de células de *Candida* com mais que 600 unidades formadoras de colônia por mililitro (UFC / mL) em amostras de saliva concentrado são consideradas como um limiar para infecção oral causada por *Candida spp.* (Sampath et al., 2017; Tooyama et al., 2015).

As próteses removíveis substituem - ao lado dos dentes perdidos - uma fração do rebordo alveolar reabsorvido e tem grande área de contato com a mucosa oral, criando assim as condições perfeitas para a reprodução desimpedida de *Candida* no espaço estreito entre a prótese e a mucosa (Hellstein & Marek, 2019). O tipo de materiais usados para aparelhos protéticos pode afetar diretamente a presença de *Candida* na cavidade oral devido às suas propriedades (principalmente as diferenças na estrutura da superfície, por exemplo, o grau de porosidade, aspereza e energia livre de superfície que afeta a adesão de microrganismos e formação de placa). Portanto, nos casos em que são usados materiais menos estáveis, geralmente há um risco maior de crescimento e disseminação de *Candida* causando infecção oral clinicamente manifestada (Devcic et al., 2021; Lewis & Williams, 2017).

O conhecimento dos fatores que contribuem para o desenvolvimento da doença facilita a prevenção e reduz a ocorrência de infecção (Talapko et al., 2021). As evidências disponíveis mostram a correlação entre a presença [quantidade] de *Candida spp.* e a ocorrência de sinais e sintomas clínicos orais (Devcic et al., 2021; Lewis & Williams, 2017). Os sintomas relatados pelos indivíduos comumente incluem boca seca, paladar alterado e lesões vermelhas da mucosa oral e da língua (Tooyama et al., 2015).

O objetivo desse trabalho é realizar uma revisão da literatura sobre a relação entre o uso de próteses dentárias e a ocorrência de candidíase.

Este trabalho foi realizado baseado na seguinte pergunta de pesquisa: “O uso de prótese dentária pode induzir a ocorrência de quadros de candidíase?”

Foi realizada uma busca nas bases de dados do PubMed, Scopus e Web of Science, usando a seguinte combinação de palavras: (“*Candida species*” OR “oral colonization”) AND (“oral lesions” OR “salivary flow rate”) AND (“prosthetic

appliances”). A busca foi limitada aos trabalhos publicados entre 01-01-2011 e 31-12-2021, na língua inglesa. Foram incluídos trabalhos in vivo, estudos retrospectivos e prospectivos que analisem a relação entre a prótese dentária e candidíase.

II. DESENVOLVIMENTO

2.1 *CANDIDA SPP*

Candida é um fungo dimórfico composto por mais de 150 espécies. Normalmente reside como um comensal e é inofensivo que se pode tornar patogénico devido a fatores como qualquer alteração na flora oral normal, anatomia alterada como em deformidades congénitas, uso de próteses ou debilitação do sistema imunológico do hospedeiro. *Candida albicans* é a espécie mais comum de *Candida* encontrada na cavidade oral, sendo conhecida como a microflora oral humana mais comum, que coloniza a cavidade oral de indivíduos saudáveis com média de 300 a 500 unidades formadoras de colónias por mililitro de saliva (Khan et al., 2020; Khanpayeh et al., 2014; Mushi et al., 2016). A prevalência de *Candida* varia entre 3 e 75% dependendo de vários fatores como idade, tabagismo, sexo, estado de higiene bucal e associação de doenças sistémicas para citar alguns (Khan et al., 2020; Klaus et al., 2016; Mushi et al., 2016; Rozkiewicz et al., 2006; Yang et al., 2022)

A candidíase é descrita desde os tempos de Hipócrates (cerca de 460-370 a.C.), sendo referida como “uma doença do doente”, o que evidencia a natureza oportunista da infeção e o papel primordial de uma defesa reduzida do hospedeiro no seu desenvolvimento. A *Candida* é um tipo de fungo, que se encontra frequentemente na boca de indivíduos saudáveis e como tal este microrganismo é considerado um membro do microbioma oral normal (Lewis & Williams, 2017). No entanto, essas descobertas têm sido historicamente baseadas em estudos culturais. Mais recentemente, o uso de métodos de deteção molecular sugeriria que espécies de *Candida* estão de fato presentes na boca de todos os indivíduos (Darwazeh & Darwazeh, 2014; Devcic et al., 2021; Lewis & Williams, 2017; Mushi et al., 2016; Peters et al., 2017).

A espécie de *Candida* mais prevalente recuperada de bocas humanas saudáveis e infetadas é *C. albicans*, e estima-se que esta espécie seja responsável por mais de 80%

dos de fungos orais isolados. Em termos de prevalência, *C. albicans* é seguido em ordem decrescente por *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. tropicalis*, *C. guilliermondii*, *C. kefyr* e *C. parapsilosis*. Ainda menos frequentes são *C. inconspicua*, *C. lusitaniae*, *C. norvegensis* e *C. rugosa*. Nos últimos anos, a importância dessas espécies de *Candida* não *Candida albicans* na doença humana tem sido cada vez mais reconhecida. Embora essas espécies normalmente não tenham a variedade de fatores de virulência encontrados com *C. albicans*, elas ganharam destaque devido à sua maior resistência a agentes antifúngicos (Karbach et al., 2012; Lewis & Williams, 2017; Mushi et al., 2016; Papon et al., 2013; Peters et al., 2017).

É importante reconhecer que a candidíase não é uma entidade infecciosa única e, tradicionalmente, quatro formas distintas de candidíase primária são descritas com base na apresentação clínica. Entretanto, todas as formas são aparentemente causadas pelo mesmo fungo. É provável que uma combinação de fatores do hospedeiro e fatores microbianos venha a determinar a ocorrência de uma forma particular de candidíase (Lewis & Williams, 2017).

O que também é evidente é que a *Candida albicans*, é mais frequentemente a causa da candidíase oral, é uma espécie extremamente heterogênea, cujas linhagens diferem marcadamente, tanto fenotipicamente quanto genotipicamente. Assim, a variação da cepa de *Candida* também pode ser um fator que influencia se um indivíduo realmente consegue eliminar a cepa colonizadora ou se ela é retida como comensal. É concebível que a variação de cepas possa promover a patogênese por meio de expressão elevada de determinantes de virulência e por afetar a natureza das respostas imunes do hospedeiro. Em raras ocasiões, a *Candida* pode entrar na corrente sanguínea e ser disseminada para muitos órgãos, resultando em infecção com risco de vida. (Lewis & Williams, 2017).

Embora as espécies de *Candida* sejam normalmente residentes inofensivos da boca, quando as condições se alteram para um ambiente que favorece a proliferação de *Candida*, pode ocorrer uma mudança para uma relação “patogénica” com o hospedeiro. A infecção por *Candida* é descrita na literatura como candidose (candidoses, pl) ou candidíase (candidíases, pl). Ambos os termos são amplamente utilizados, embora a candidíase seja preferida. O termo *Candida* origina-se da palavra latina “*candidus*”, que significa branco (Lewis & Williams, 2017).

2.1.1 Colonização oral por *Candida spp*

A cavidade oral humana é um local único, colonizado por bactérias, fungos, micoplasmas, vírus e até protozoários. A aquisição desta microflora ocorre ao longo da vida a partir de 6 horas após o nascimento. No entanto, as características distintas da cavidade oral dita o tipo de microflora capaz de persistir. As superfícies especializadas, como língua papilada e epitélio escamoso queratinizado e não queratinizado, afetam a colonização intraoral e a distribuição de microrganismos. Embora os fatores fisiológicos como pH, temperatura, nutrientes, potencial redox e fluido crevicular gengival contribuam para o estabelecimento dessa microbiota residente, a saliva é o principal contribuinte. Na maior parte, a relação microbiota hospedeiro-oral é harmoniosa; no entanto, pode alterar e a doença pode ocorrer. A ruptura dessa estabilidade pode ocorrer devido à ingestão de antibióticos, ingestão frequente de hidratos de carbono fermentáveis, trauma ou cirurgia oral e alterações nas defesas do hospedeiro (Khan et al., 2020; Klaus et al., 2016; Mushi et al., 2016; Patel, 2022; Rozkiewicz et al., 2006; Sato et al., 2017; Yang et al., 2022).

Enquanto as bactérias formam a maior parte da microbiota oral, os fungos, que formam uma pequena parte da microbiota oral, não podem ser ignorados. Dentre esses fungos, as espécies de *Candida* são os colonizadores mais frequentes na cavidade oral e adaptaram-se para residir como comensal. A distribuição da *Candida* é uniforme em toda a boca, sendo o local de isolamento mais comum o dorso da língua. A colonização bacteriana da cavidade oral e o equilíbrio devem-se ao comportamento benigno de muitos componentes da microbiota humana. Por outro lado, o comensalismo por *Candida* é resultado das potentes respostas imunes inatas e adaptativas do hospedeiro que restringem o crescimento de patógenos no epitélio (Figura 1). Se a oportunidade for dada, as espécies de *Candida* podem causar candidíase oral, que geralmente ocorre em indivíduos imunocomprometidos e com condições predisponentes. Portanto, as infecções por *Candida* foram chamadas de “doença do doente” (Khan et al., 2020; Klaus et al., 2016; Mushi et al., 2016; Patel, 2022; Rozkiewicz et al., 2006; Sato et al., 2017; Yang et al., 2022).

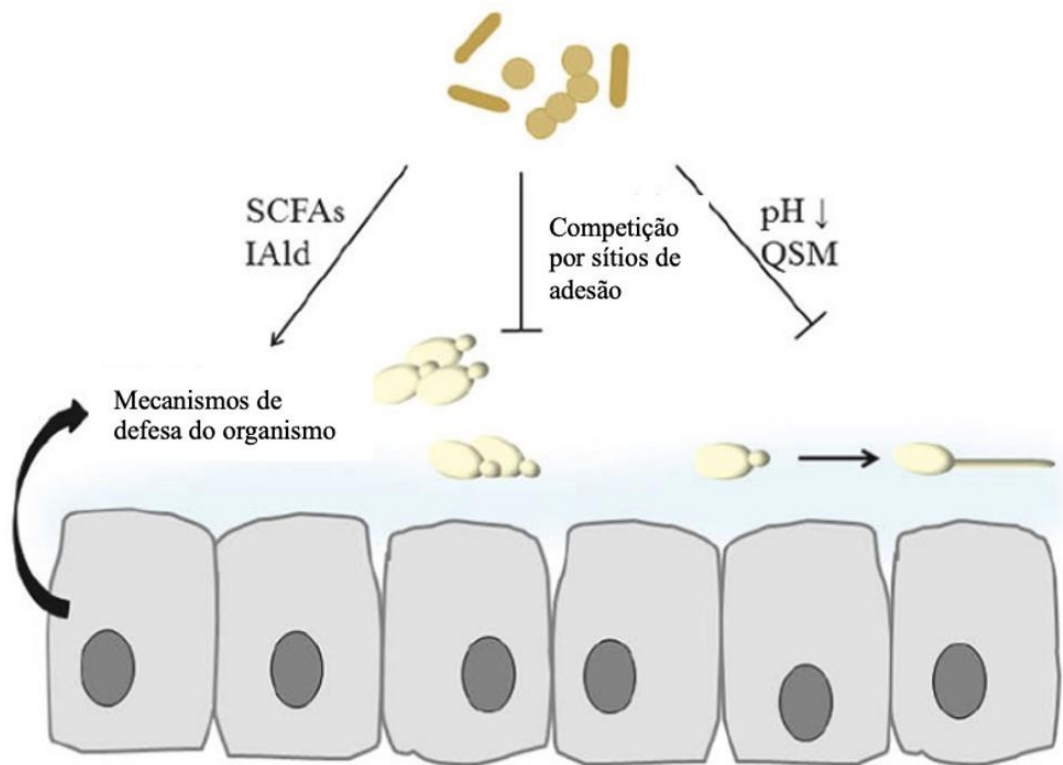


Figura 1: Bactérias comensais previnem o crescimento excessivo de *C. albicans* nas superfícies epiteliais através da competição por sítios de adesão e secreção da pequena molécula inibitória indol-3-aldeído (IAld), bem como ácidos graxos de cadeia curta (SCFAs), que induzem a produção de moléculas do sistema de defesa do organismo. Essas moléculas exibem propriedades protetoras contra infecções fúngicas. Além disso, a transição de levedura para hifa é inibida pela secreção de moléculas quorum sensing (QSM) e pelo baixo pH ambiental, resultante da secreção de produtos metabólicos bacterianos, como SCFAs e ácido láctico. Adaptado de (Höfs et al., 2016).

A transição de *Candida* de um comensal inofensivo para um patógeno é complexa e provavelmente está relacionada a mudanças ambientais locais no hospedeiro que promovem aumento crescimento de *Candida* ou expressão alterada de seus fatores de virulência. É cada vez mais reconhecido que, além da interação entre os fatores do hospedeiro e *Candida*, o componente bacteriano do microbioma oral também está envolvido no desenvolvimento da candidíase. Com vários deles não induzindo diretamente danos aos tecidos do hospedeiro, mas influenciando o estilo de vida da *Candida*, que indiretamente promove a patogenicidade (Lewis & Williams, 2017).

Essa mudança entre as formas saprófitas e patogênicas da *Candida* pode ser influenciada por diversos fatores, com a formação do biofilme sendo um fator determinante, estando associado com aumento da virulência dos microrganismos presentes no seu interior (Figura 2 e 3) (Wall et al., 2019).

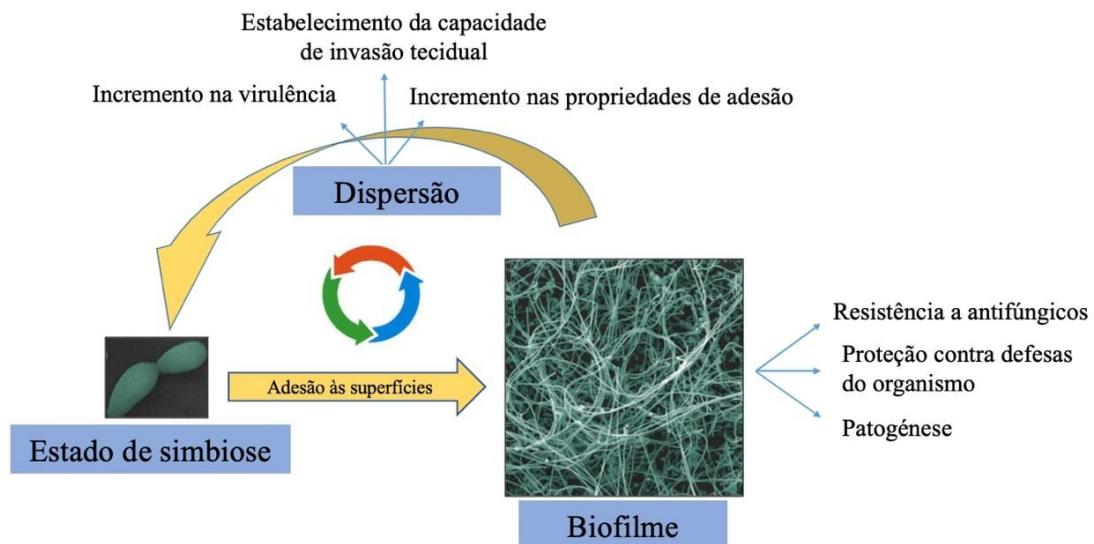


Figura 2: Descrição da influência do processo de modificação da *Candida* de saprófita para patogênica através do biofilme. Adaptado de (Wall et al., 2019).

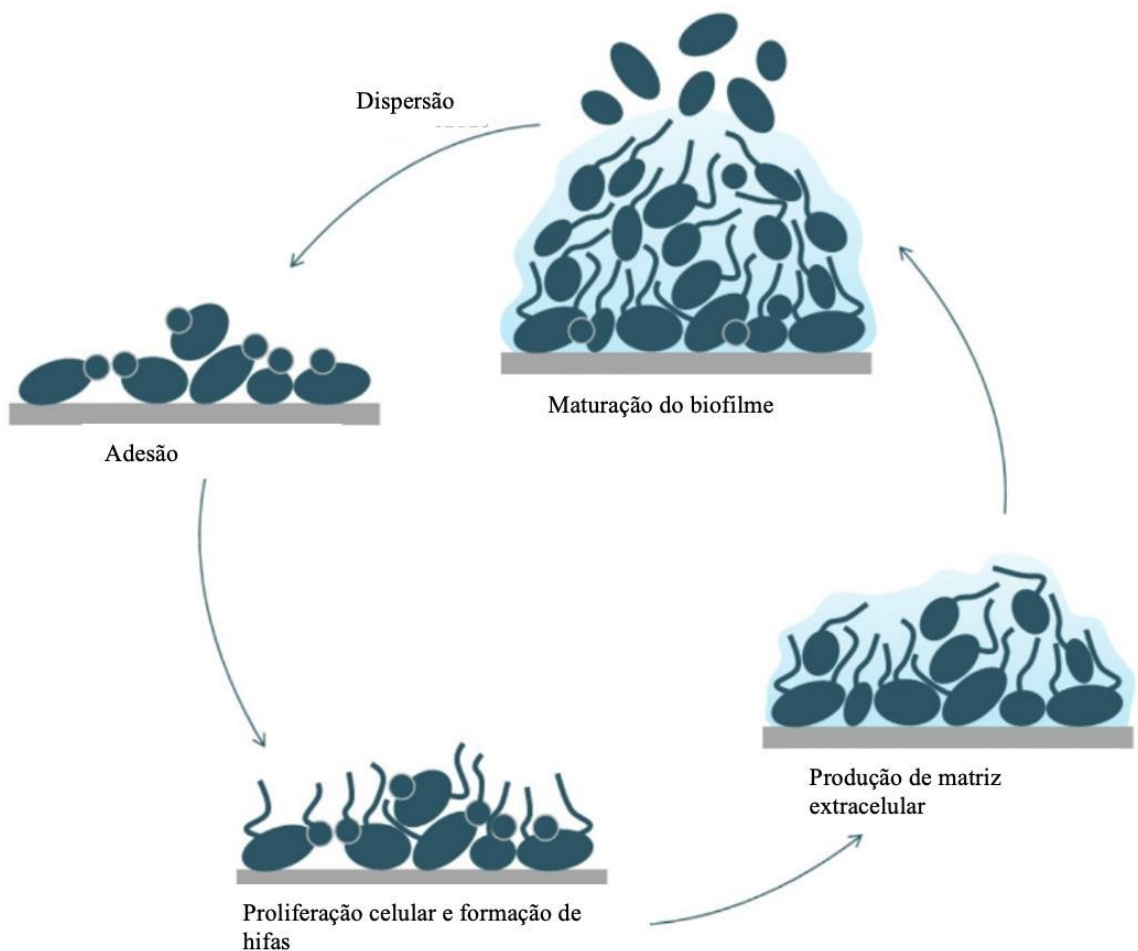


Figura 3: Fases de formação de biofilme *C. albicans*. A formação começa com a fixação das células de levedura (verde) à superfície (cinza). Na fase inicial do biofilme ocorre a proliferação de *C. albicans* e diferenciação de hifas. Segue-se a produção da matriz extracelular. A fase de maturação inclui o acúmulo de uma matriz extracelular. Finalmente, as células de levedura se dispersam para um novo local e formam um novo biofilme. Adaptado de (Talapko, et al 2021).

Para causar candidíase, o *Candida* deve ser retido na boca. Consequentemente, um atributo chave de virulência da *Candida* é a sua capacidade de aderir às superfícies do hospedeiro. Na boca, isso permite que o *Candida* resista à remoção dos efeitos do fluxo salivar e da deglutição. A adesão pode ser no epitélio oral ou superfícies de dispositivos protéticos, incluindo próteses e aparelhos ortodônticos. No caso do epitélio oral, à medida que as células são descamadas durante a constante substituição da mucosa oral, a *Candida* será removida e deglutida. Portanto, sua capacidade de crescer na superfície a uma taxa que pelo menos esteja em equilíbrio com a perda de células é vital para sua persistência. Além disso, as superfícies mucosas podem ser facilmente recolonizadas de reservatórios crônicos de *Candida* em dispositivos intra-orais, em particular dentaduras de acrílico, cujas superfícies obviamente não têm a capacidade de superar a colonização

por renovação. Uma vez aderida à superfície do hospedeiro, *Candida*, e em particular *C. albicans*, pode mudar de sua característica morfológica de levedura (uma forma saprófita) para formas filamentosas (que são patogênicas com capacidade de invasão tecidual), de acordo com as características do microbioma oral, que podem induzir alterações na expressão gênica das células fúngicas e assim induzir alteração na sua morfologia, gerando uma forma mais patogênica e com maior virulência, o que pode facilitar a penetração epitelial. Esta propriedade, juntamente com uma maior resistência à fagocitose, promoverá a persistência da *Candida* na boca (Figura 4). (Khan et al., 2020; Klaus et al., 2016; Lewis & Williams, 2017; Mushi et al., 2016; Patel, 2022; Rozkiewicz et al., 2006; Sato et al., 2017; Yang et al., 2022).

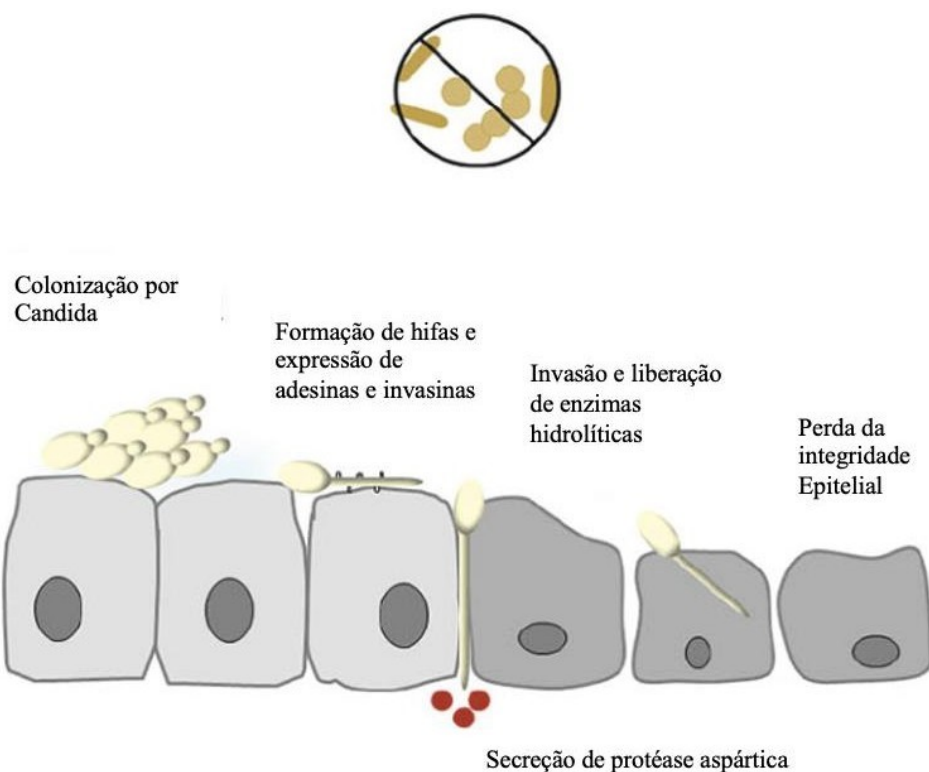


Figura 4: Na ausência de bactérias comensais, e, após o tratamento com antibióticos, *C. albicans* é capaz de colonizar superfícies epiteliais e formar hifas. Causando assim invasão inter e intracelular, facilitada pela liberação de enzimas hidrolíticas, resultando no dano das células e perda da integridade epitelial. Adaptado de (Höfs et al., 2016).

A hifa fúngica é uma manifestação do crescimento anisotrópico: uma expansão de volume celular não uniforme ao longo de um eixo polarizado. Em fungos, o crescimento anisotrópico como hifas, um traço proposto para ser evoluído dos protistas flagelares na colonização terrestre, não apenas compensa a perda de motilidade, mas também funciona na aquisição de nutrientes, colonização de nicho e acasalamento (Desai, 2018).

O processo de invasão tecidual pelas hifas de *Candida* pode ser descrito como se segue (Papon et al., 2013):

- Inicia-se com a ocorrência do crescimento tridimensional da superfície associada como um biofilme que então sinaliza as hifas em contacto com o substrato para invadir. A invasão tecidual desencadeia um mecanismo de invasão assistida pelo hospedeiro (Papon et al., 2013).
- A captação endocítica é mediada por proteínas da parede celular fúngica, como Als3/Ssa1, que, ao se ligarem às proteínas do hospedeiro supracitadas, induzem captação endocítica em clatrina e de maneira dependente de Septina-7 endotelial (Papon et al., 2013).
- As citocinas hospedeiras também podem afetar a invasão endocítica, o IFN- γ leva à produção de quinureninas, que atuam no recetor de hidrocarboneto aril (AhR) para ativação prolongada e inibe a endocitose fúngica dependente de EGFR (Papon et al., 2013).

A destruição dos tecidos do hospedeiro por *Candida* pode ocorrer devido ao efeito físico do crescimento filamentosos nos tecidos. No entanto, a *Candida* invasora liberta enzimas hidrolíticas extracelulares no ambiente local que também levam a danos nos tecidos, através da lise do tecido epitelial permitindo a invasão por parte do fungo (Lewis & Williams, 2017).

Na cavidade oral, o crescimento excessivo de *Candida* pode causar desconforto e dor, paladar alterado, disfagia se disseminado para o esófago, dificuldade para comer e engolir e consequentemente má nutrição. Em indivíduos imunocomprometidos, a infecção pode disseminar-se pela corrente sanguínea ou trato gastrointestinal superior, levando a infecção grave com aumento da morbidade e mortalidade (Patel, 2022). A taxa de mortalidade por candidíase sistémica é de até 57% em indivíduos hospitalizados que

desenvolvem a infecção (Fraser et al, 1992). Portanto, para prevenção e tratamento, é importante remover ou aliviar as condições predisponentes (Patel, 2022).

2.2 FATORES QUE PREDISPÕE A INFECÇÃO POR *CANDIDA*

As espécies de *Candida* raramente desencadeiam infecção em pessoas saudáveis, mas tiram vantagem de um sistema imunológico local ou sistematicamente comprometido para proliferar no hospedeiro e causar doenças denominadas "candidíase" nos tecidos superficiais cutâneos ou em mucosa (orofaríngea, esofágica e vulvovaginal) e sistêmica (infecções da corrente sanguínea e outras formas de candidíase invasiva). Enquanto a candidíase superficial (cutânea e mucosa) é frequentemente observada em indivíduos com SIDA, candidíase orofaríngea e vaginite são mais frequentemente observadas em crianças imunocompetentes e mulheres adultas, respetivamente. Candidíase sistêmica é comum em indivíduos com cancro ou em indivíduos transplantados após imunossupressão. Atualmente, a candidíase representa a quarta principal causa de infecções nosocomiais, com 8% a 10%, e a mortalidade por candidíase sistêmica permanece alta, variando de 15% a 35%, dependendo da espécie infectante de *Candida*, sendo maior quando se observa espécies de *Candida* não albicans (Papon et al., 2013).

Considerando a variação que existe na literatura sobre a taxa de mortalidade em infecção por *Candida* temos que levar em conta o contexto dos estudos e dos dados analisados. De acordo com os dados apresentados por Papon e colaboradores em 2013 (Papon et al., 2013) a taxa de mortalidade por infecção sistêmica varia entre 15% e 35%, considerando uma taxa geral, no entanto quando se observa indivíduos hospitalizados com candidíase sistêmica temos uma taxa de mortalidade de 57% (Fraser et al, 1992).

Vários fatores bucais locais, como o uso de próteses totais removíveis, aparelhos ortodônticos fixos e removíveis, boca seca, dieta rica em açúcar e má higiene bucal podem aumentar o carreamento de *Candida* oral alterado para a forma patogénica e causar lesões bucais associadas à *Candida* (Khanpayeh et al., 2014).

2.2.1 Interação de defesas do hospedeiro e fatores de virulência de *Candida* na candidíase oral

Os fatores sistêmicos do hospedeiro são geralmente considerados a etiologia crítica no desenvolvimento da infecção oral por *Candida*, e as espécies de *Candida* são patógenos estritamente oportunistas que causam um estado de doença quando as defesas do hospedeiro são inadequadas (Darwazeh & Darwazeh, 2014; Mayer et al., 2013; van Wyk & Steenkamp, 2011; Vila et al., 2020). No entanto, esse conceito foi modificado porque fatores locais do hospedeiro, como anormalidades epiteliais orais, alteração da barreira da mucosa, função da glândula salivar prejudicada, esteroides inalados, uso de dentaduras, tabagismo intenso e dieta rica em hidratos de carbono, também predis põem à candidose oral (Akpan & Morgan, 2002; Darwazeh & Darwazeh, 2014; Höfs et al., 2016; Jabra-Rizk et al., 2016; Lu, 2021; Santana et al., 2013; van Wyk & Steenkamp, 2011; Vila et al., 2020).

Na tabela 1 temos descritos os principais fatores sistêmicos e locais que predis põe a ocorrência de candidíase (Darwazeh & Darwazeh, 2014).

As células epiteliais orais são a primeira linha de defesa contra a infecção por *Candida*, funcionando como uma barreira física. Para um indivíduo saudável, a mucosa superficial protege o hospedeiro contra *Candida* porque a descamação constante da mucosa oral ocorre a uma taxa maior do que o crescimento da *Candida*. A taxa de fluxo salivar, a sua quantidade e qualidade afetam a depuração microbiana na cavidade oral. A saliva fornece muitos componentes da resposta imune adaptativa e inata crucial para as defesas locais do hospedeiro. A saliva contém fatores antifúngicos, como lisozima, lactoperoxidase, lactoferrina e polipeptídeos ricos em histidina, que ajudam a manter as populações orais de *Candida* sob controle (Jabra-Rizk et al., 2016; Lu, 2021; Vila et al., 2020). Os níveis elevados de IgA, IgA secretora (sIgA) e lisozima encontrados em indivíduos com estomatite protética associada a *Candida* podem desempenhar um papel

protetor. A IgA salivar também pode aumentar o efeito antimicrobiano não específico do sistema lactoperoxidase (Lu, 2021; van Wyk & Steenkamp, 2011).

Tabela 1: Fatores sistêmicos e locais predisponentes para candidíase. Adaptada de (Darwazeh & Darwazeh, 2014).

Fatores Sistêmicos	Fatores Locais
Deficiência vitamina B12	Prótese removível
Deficiência ferritina	Higiene oral pobre
Deficiência ácido fólico	Xerostomia
Famacos imunossupressores	Trauma
Doenças endócrinas	Uso de antibiótico de largo espectro
Diabetes mellitus	
Hipotireoidismo	
Hipertireoidismo	
Discrasias sanguíneas	
Diminuição de células CD4	
Leucemia	
Defeito nas células imunitárias	
Radioterapia ou quimioterapia	
Imunossupressão	
SIDA	
Doenças autoimunes	
Estados fisiológicos	
Idade	
Gravidez	

A candidíase oral geralmente ocorre em recém-nascidos e idosos. O mecanismo imunológico imaturo de recém-nascidos e a defesa imunológica reduzida em idosos são os principais fatores etiológicos na patogênese da candidíase oral (Akpan & Morgan, 2002). No entanto, outros cofatores também são importantes, como má higiene bucal, tabagismo e próteses dentárias. O tabagismo pode induzir aumento da queratinização epitelial, redução nos níveis salivares de IgA e possível depressão da função dos leucócitos polimorfonucleares que podem permitir o supercrescimento e a colonização de *Candida* (Jabra-Rizk et al., 2016; Mayer et al., 2013; Rai & Student, 2016; van Wyk & Steenkamp, 2011). O uso prolongado da prótese, a má higiene da prótese e o trauma da mucosa são fatores locais importantes que contribuem para o desenvolvimento de estomatite por prótese associada à *Candida*. O microambiente da mucosa palatina

portadora da prótese é de baixo oxigênio, em grande parte desprovido de saliva e tem baixo pH ácido, o que pode promover atividade enzimática hidrolítica de virulência de *Candida*, permitindo a invasão dos tecidos do hospedeiro e evitando os mecanismos de defesa do hospedeiro (Lu, 2021; Santana et al., 2013; Vila et al., 2020).

Além disso, a colonização por *Candida* e a candidíase oral obviamente aumentam os fatores iatrogênicos, como o uso generalizado de antibióticos de amplo espectro, imunossupressores, agentes citotóxicos e medicamentos antipsicóticos, antidepressivos, corticosteroides, esteroides inalatórios ou efeito de irradiação (Darwazeh & Darwazeh, 2014; Jabra-Rizk et al., 2016; Lu, 2021; Rai & Student, 2016; van Wyk & Steenkamp, 2011; Vila et al., 2020).

A transição de espécies de *Candida* de comensais inócuos para patógenos oportunistas causadores de doenças está associada a um conjunto complexo de interação entre os atributos de virulência das espécies de *Candida* e as defesas do hospedeiro (Höfs et al., 2016; Jabra-Rizk et al., 2016; Lu, 2021; Santana et al., 2013; Vila et al., 2020). A adesão de *Candida* à mucosa oral é o passo essencial no processo de colonização e infecção. O processo de adesão é complexo e multifatorial. Está relacionado à interação entre as diferentes espécies de *Candida*, células hospedeiras e vários fatores ambientais, como saliva, açúcares e pH (Desai, 2018; Höfs et al., 2016; Jabra-Rizk et al., 2016; Lu, 2021; Rai & Student, 2016; Santana et al., 2013; Vila et al., 2020).

Candida é um patógeno chamado perfeito que tem uma notável capacidade de detectar alterações no seu ambiente e responder adequadamente por uma mudança fenotípica da sua fisiologia e morfologia celular de levedura para formas hifas ou pseudo-hifas (Figura 5) que facilitam a penetração epitelial (Desai, 2018).

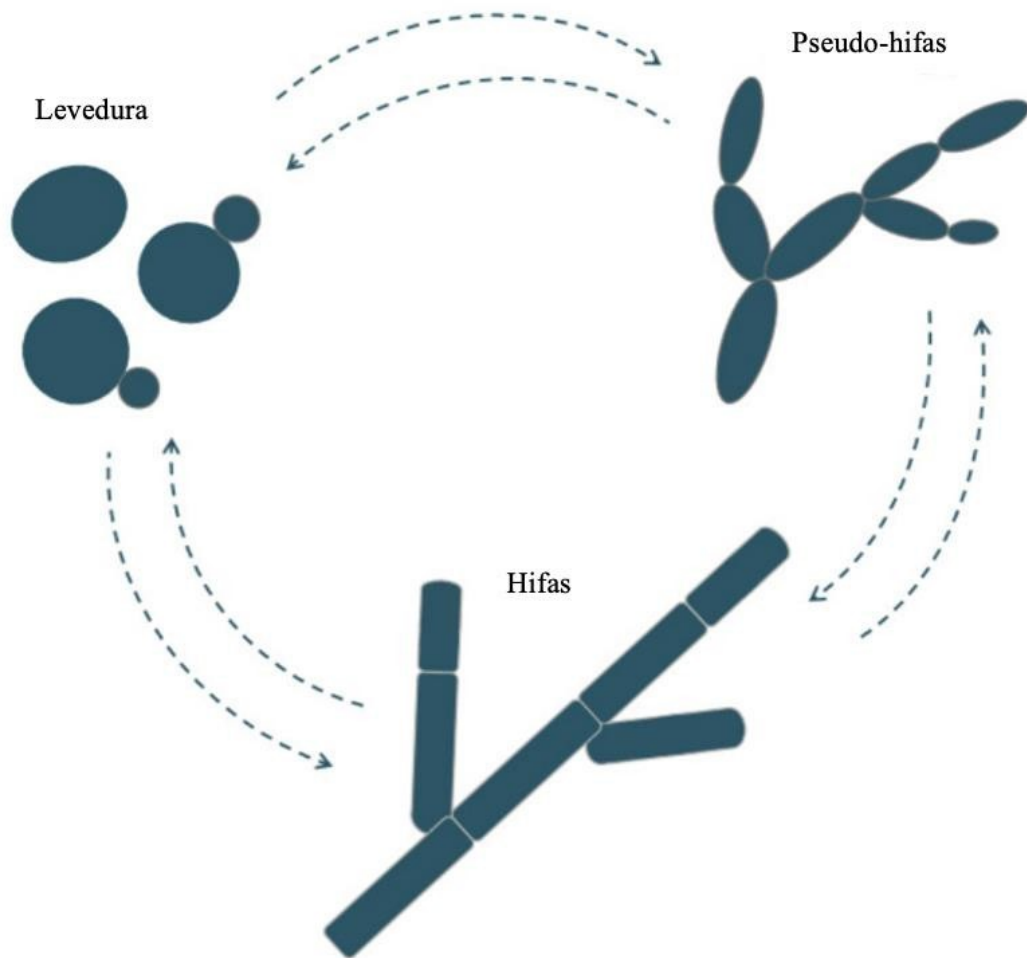


Figura 5: Mudanças morfológicas de *C. Albicans* durante o processo de infecção. A mudança entre a forma de levedura, pseudo-hifa e hifa é reversível. Adaptado de (Talapko, et al 2021).

As células das hifas têm uma propriedade principal de crescimento direcional (tigmotropismo), permitindo que o fungo invada ativamente as junções intercelulares. Além da penetração ativa, *C. albicans* pode invadir as células hospedeiras utilizando a endocitose, um processo passivo induzido pela *Candida*, mas conduzido pela célula hospedeira, pelo qual enzimas líticas e invasinas expressas em hifas se ligam e degradam a proteína E-caderina e outras proteínas juncionais celulares, permitindo que os organismos sejam absorvidos pelas células epiteliais (Desai, 2018; Höfs et al., 2016; Lu, 2021; Santana et al., 2013).

As células de *C. albicans* também possuem uma camada fibrilar que está localizada na superfície mais externa da parede celular. Essas arquiteturas podem

melhorar a aderência à mucosa, oferecer resistência à raspagem e também resistir às proteínas do sistema imunológico presentes na saliva e à fagocitose (importante mecanismo de defesa mediado pelos macrófagos, responsável pela eliminação de patógenos e células danificas no organismo). *C. albicans* na candidíase oral também apresenta altas taxas de alterações na morfologia das colônias *in vitro* (Jabra-Rizk et al., 2016; Rai & Student, 2016). Uma característica importante da superfície celular da levedura *C. albicans* é a presença de recetores para os fragmentos do componente 3 do complemento (C3). A patogenicidade de *C. albicans* é promovida pela ligação de C3 porque a captação fagocítica da do fungo por neutrófilos humanos é prejudicada (Jabra-Rizk et al., 2016; van Wyk & Steenkamp, 2011; Vila et al., 2020). Além disso, a co-adesão de *C. albicans* com bactérias é crucial para sua persistência e uma ampla gama de interações sinérgicas com várias espécies orais e foram observadas para aumentar a colonização no hospedeiro, principalmente com o *Staphylococcus aureus*, permitindo assim um aumento da propabilidade de sobrevivência e virulência dos microrganismos envolvidos. Tanto a terapia antifúngica quanto as práticas adequadas de higiene bucal são, portanto, necessárias para eliminar a candidíase oral (Lu, 2021).

O crescimento de *Candida* na saliva ou em meio nutritivo rico em hidratos de carbono é frequentemente acompanhado pela produção de ácido e uma concomitante redução do pH para níveis muito baixos, devido ao metabolismo desses hidratos de carbono pelos micrororganismos orais. A faixa de pH condutiva para o crescimento de *Candida* é de cerca de 3,0 a 8,0, com as condições ideais para o crescimento sendo a faixa de pH de 5,1 a 6,9. No entanto, *C. albicans* e algumas outras espécies podem crescer bem em um pH inferior a 2,0. As condições de baixa acidez inibiriam a flora bacteriana, mas favoreceriam o crescimento de *Candida* e aderência às superfícies epiteliais. Esses metabólitos ácidos, como piruvatos e acetatos, possuem um poderoso potencial citopático que pode contribuir para a intensa inflamação da mucosa. Os hidratos de carbono dietéticos podem modular o desenvolvimento do biofilme de *C. albicans*, afetando seus fatores de virulência e características estruturais por afetarem a transformação de *Candida* da forma levedura para hifas (Jabra-Rizk et al., 2016; Lu, 2021; Santana et al., 2013).

O principal componente de uma parede celular de *Candida* são os glúcidos, que formam 80 a 90% do peso seco da célula, com a quitina sendo a principal macromolécula, constituída por resíduos de N-acetil-glicosamina, ligados entre si por

ligações glicosídeas, com um polissacarídeo adicional a manana, um polímero de D-manose, que forma o complexo de manoproteína. Uma dieta rica em hidratos de carbono ou mau controle glicêmico em indivíduos diabéticos pode promover a proliferação de *Candida* e aumentar a produção de enzimas hidrolíticas, como as aspartil proteinases (SAPs) e fosfolipases (LPs) secretadas, capazes de degradar a membrana basal, a matriz extracelular e junções de células epiteliais que não só aumentam a invasão de leveduras do epitélio oral alterado, mas também oferecem citotoxicidade direta e induzem inflamação da mucosa observada na candidíase atrófica ou eritematosa (Akpan & Morgan, 2002; Jabra-Rizk et al., 2016; Lu, 2021; Rai & Student, 2016; Santana et al., 2013; Vila et al., 2020; Wall et al., 2019).

SAPs e LPs podem digerir e destruir membranas celulares, que são feitas de fosfolipídios com proteínas incorporadas. Os SAPs também permitem que a *Candida* escape das defesas do hospedeiro, degradando moléculas do sistema imunológico do hospedeiro, incluindo anticorpos e péptidos antimicrobianos (Wall et al., 2019). Além disso, um estudo em modelo de rato descobriu que o dano epitelial induzido por hifas era principalmente mediado pela secreção de uma toxina peptídica citolítica chamada candidlisina, que era essencial para o desenvolvimento da candidíase oral [1,40,49,50] (Lu, 2021; Vila et al., 2020).

A utilização de saliva suplementada com glicose misturada com antibióticos adicionados para suprimir o crescimento bacteriano resultou em um rápido declínio no pH de 7,5 para 3,2 durante um período de 48 horas, acompanhado de crescimento de levedura. Esses resultados sugerem que o açúcar pode promover o crescimento de leveduras. Por exemplo, alguns jovens hoje em dia podem não gostar de beber água pura, mas bebem refrigerantes e bebidas que contêm grandes quantidades de açúcar e favorecem o crescimento de fungos orais. Clinicamente, muitos jovens desenvolveram queilite angular, glossite atrófica, candidíase eritematosa difusa e também cárie cervical desenfreada (“dentes de refrigerante”) (Lu, 2021; Mandal et al., 2014; Santana et al., 2013; Taff et al., 2013).

A análise de suscetibilidade in vivo de agentes antifúngicos combinados com glicose em ratos diabéticos infetados mostrou que um aumento na concentração de glicose também diminuiu a atividade dos agentes antifúngicos. A candidíase oral pode, portanto, afetar qualquer pessoa se certas doenças, *stress*, dentaduras, dieta ou

medicamentos perturbarem o equilíbrio imunológico local ou sistêmico. A *Candida* pode participar não apenas passivamente, mas ativamente no processo de patogênese para estabelecer a candidíase oral. A patogenicidade da *Candida* pode ser facilitada por vários fatores de virulência (Tabela 2) (Jabra-Rizk et al., 2016; Lu, 2021; Rai & Student, 2016; Santana et al., 2013; Taff et al., 2013).

Tabela 2: Fatores de virulência e efeitos na candidíase. (Lu, 2021)

Fator de virulência	Efeito
Adesão	Promover a retenção na boca
Expressão de adesinas de superfície celular; Hidrofobicidade da superfície celular.	Adesão específica; Adesão inespecífica.
Invasão e destruição do tecido do hospedeiro	Aumentar a patogenicidade
Desenvolvimento de hifas/tigmotropismo Enzimas hidrolíticas secretas Metabólitos ácidos secretos Endocitose	Promover a invasão/penetração ativa; Citotoxicidade para o epitélio oral; Degradar a membrana basal/matriz; Penetração passiva do epitélio;
Evasão da defesa do hospedeiro	Reduzir a fagocitose/ajudar a retenção
Mudança fenotípica Fatores imunológicos degradantes proteolíticos Ligação do complemento	Modificação antigênica Destruir sIgA/peptídeos antimicrobianos Mascaramento antigênico
Sinergismo com bactérias	Promover a retenção de múltiplas espécies.

2.2.2 Hiposalivação

O papel salivar na colonização por *Candida* não é muito claro. Um fluxo salivar contínuo remove *Candida* frouxamente aderida, evitando assim sua colonização na cavidade oral. Além disso, enquanto algumas proteínas salivares como lactoferrina, lisozima, defensinas, histatinas, calprotectinas e anticorpos IgA ajudam a controlar o

crescimento de *Candida*, outras, como estaterinas e mucinas, podem aumentar a adesão de espécies de *Candida* atuando como receptores de manoproteínas nas várias espécies de *Candida* (Fábián et al., 2012; Khan et al., 2020).

A xerostomia cria um desequilíbrio na microflora oral normal, favorecendo o crescimento de algumas bactérias, como *Staphylococcus aureus*, *Lactobacillus*, bem como fungos como *Candida*. Estudos mostraram uma correlação positiva entre indivíduos com Síndrome de Sjogren (tanto primária quanto secundária), infecção pelo vírus da hepatite C crônica e candidíase oral. Diabetes Mellitus, Sialadenose e outros distúrbios semelhantes que causam xerostomia também predispõem à candidíase (Aoun & Cassia, 2016; Khan et al., 2020; Salerno et al., 2011).

O baixo pH salivar também aumenta as hipóteses de adesão e proliferação de espécies de *Candida* por aumentar a atividades de lipases e proteinases que são significativas para a virulência de espécies de *Candida* (Khan et al., 2020).

A colonização por *Candida* pode ser encontrada em indivíduos saudáveis sem causar infecção. No entanto, a prevalência de colonização e infecção por *Candida* aumenta em indivíduos com xerostomia, incluindo idosos, indivíduos com doenças sistêmicas e indivíduos com cancro pós-radioterapia (Aoun & Cassia, 2016; Buranarom et al., 2020). Embora *C. albicans* tenha sido a espécie de *Candida* mais comum detectada, a prevalência de espécies de *Candida* não *albicans*, como *Candida tropicalis*, *Candida glabrata*, *Candida dubliniensis*, *Candida krusei* e *Candida parapsilosis*, têm aumentando nesses indivíduos (Karch et al., 2012; Tarapan et al., 2019).

Essas espécies de *Candida* não *albicans* demonstraram causar infecções fúngicas mais complexas e com uma maior virulência e resistência aos medicamentos sendo, portanto, mais difíceis de tratar (Papon et al., 2013; Tarapan et al., 2019).

Espécies de *Candida* não *albicans* detectado em indivíduo com cancro variou de 37% a 51% entre diferentes populações de estudo, métodos de detecção e áreas geográficas. Além disso, as espécies de *Candida* não *albicans* predominantes também foram diferentes entre os estudos. Alguns estudos relataram *C. tropicalis*, enquanto outros relataram *C. krusei* e *C. parapsilosis* como os mais comuns (Karch et al., 2012; Papon et al., 2013; Tarapan et al., 2019).

Fatores predisponentes de colonização por *Candida*, especialmente de espécies de *Candida não albicans*, em indivíduos com xerostomia não são claros. Identificar os fatores de risco associados à colonização oral de *Candida* e a variação da espécie é importante para minimizar o risco de infecções oportunistas e também para proporcionar o manejo adequado para esses indivíduos (Tarapan et al., 2019).

2.2.3 Indivíduos imunocomprometidos

A candidíase é uma das principais infecções fúngicas oportunistas que ocorrem em mais de 90% dos indivíduos infetados pelo HIV. A ocorrência de candidíase é um dos indicadores prognósticos das Síndromes da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) e um importante fator predisponente para doenças fúngicas invasivas como infecções de corrente sanguínea por *Candida*. O surgimento de *Candida não albicans spp.* que são mais resistentes aos azólicos que causam candidíase oral é uma preocupação de saúde pública, especialmente em ambientes com recursos limitados. O *Candida não albicans spp.* associados à candidíase oral incluem *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* e *C. krusei* (*Issatchenkia orientalis*) (Belazi et al., 2004; Mushi et al., 2016).

A candidíase oral está entre os indicadores indiretos de imunodeficiência mediada por células e estima-se que tenha valor preditivo positivo >90% para candidíase invasiva (por exemplo, corrente sanguínea) com taxas de mortalidade superiores às infecções bacterianas da corrente sanguínea nos EUA (Mushi et al., 2016)

Com o aumento da prevalência de indivíduos imunocomprometidos na África subsaariana, há um uso generalizado de agentes antifúngicos tanto para fins de profilaxia quanto de tratamento (Belazi et al., 2004). Esse aumento do uso tem sido associado a relatos de uma maior resistência a antifúngicos. Há aumento de algumas espécies de leveduras como *I. orientalis*, *C. inconspicua* e *C. norvegenes* que são intrinsecamente resistentes ao fluconazol sendo isolado de espécimes clínicos. Além disso, o aumento do uso de antifúngicos especialmente azólicos resultou em vários relatos de *C. glabrata* resistente ao fluconazol (Mushi et al., 2016).

2.2.4 Uso de próteses

C. albicans é a levedura mais frequentemente isolada na cavidade oral. Sob fatores locais e sistêmicos relacionados às condições do hospedeiro, torna-se virulento e responsável por doenças bucais conhecidas como candidíase oral. Tem sido demonstrado que a presença de prótese é um fator predisponente ao aparecimento de patologias relacionadas a *C. albicans*. Estudos clínicos demonstraram que *C. albicans* não só é capaz de aderir às superfícies mucosas, mas também às resinas acrílicas das próteses dentárias (Salerno et al., 2011).

A estomatite protética associada à *Candida* é uma infecção fúngica que afeta 60 a 65% dos usuários de próteses dentárias. Sua etiologia é complexa e multifatorial e frequentemente associada à imunodeficiência do hospedeiro (Muhvić-Urek et al., 2020).

De acordo com dados publicados, a estomatite protética associada à *Candida* é a forma mais comum de candidíase. Apresenta-se como eritema e hiperplasia inflamatória da mucosa. Newton classificou a estomatite protética em 1962 em três tipos (Muhvić-Urek et al., 2020; Webb et al., 1998): hiperemia puntiforme (tipo I), hiperemia difusa (tipo II) e hiperemia granular (tipo III). As alterações podem se manifestar nos usuários de próteses totais e parciais e ocorrem mais frequentemente na maxila.

A etiologia da estomatite protética associada à *Candida* é complexa e multifatorial. Vários fatores predisponentes locais e sistêmicos podem converter a *Candida* da flora comensal normal (estágio saprofítico) para uma forma patogénica, levando ao aparecimento da doença (Salerno et al., 2011; Sardi et al., 2013). Fatores locais como boca seca, trauma local, uso de prótese total, má higiene da prótese, uso contínuo da prótese, próteses mal ajustadas, dietas ricas em hidratos de carbono e pH salivar ácido favorecem o acúmulo de biofilme no meio bucal e promovem o crescimento de espécies de *Candida* (spp.), e afetam a resposta imune da mucosa oral (Darwazeh & Darwazeh, 2014; Gerós-Mesquita et al., 2020; Muhvić-Urek et al., 2020; Pereira et al., 2021; Sardi et al., 2013; Webb et al., 1998). Por outro lado, fatores sistêmicos como diabetes mellitus, imunossupressão (por exemplo, imunossupressão causada quimioterapia, corticosteróides, drogas imunossupressoras e terapias

biológicas), imunodeficiências (por exemplo, infecção por HIV, leucemia aguda e agranulocitose), deficiências nutricionais e folato e B12) podem ter um impacto nos mecanismos de defesa do hospedeiro (Muhvić-Urek et al., 2020; Sardi et al., 2013).

Em alguns casos, apesar do uso de drogas antimicóticas e da remoção ou tratamento de fatores predisponentes, a estomatite protética associada à *Candida* persiste ou reativa (Darwazeh & Darwazeh, 2014; Muhvić-Urek et al., 2020).

2.2.5 Uso de aparelho ortodôntico

Observou-se que os tratamentos ortodônticos alteram o pH salivar, aumentam o acúmulo de placa dentária e dificultam a higiene bucal adequada, facilitando assim o crescimento excessivo de fungos e o desenvolvimento de candidíase. As diferenças entre os aparelhos ortodônticos contribuem para diferenças na colonização oral e patologias associadas. Aparelhos estéticos (cerâmicos) representam um nicho poroso mais ecológico, amigável ao micróbio do que os aparelhos metálicos e, portanto, observamos uma maior incidência de *Candida* no primeiro em comparação com o segundo (Khanpayeh et al., 2014; Sanz-Orrio-Soler et al., 2020; Yang et al., 2022).

A introdução de aparelhos ortodônticos fixos na cavidade oral afeta a higiene bucal ao aumentar a retenção de alimentos, o que leva ao acúmulo de placa. Esses fatores contribuem para o aumento da colonização por *Candida* oral em indivíduos submetidos à terapia ortodôntica fixa. Estudos demonstraram que os aparelhos ortodônticos fixos podem elevar a colonização de fungos como *Candida spp.* E bactérias gram-positivas, incluindo *Streptococcus spp.* e *Lactobacillus spp.* na cavidade oral. Este nível elevado de patógenos pode ser responsável por complicações associadas ao tratamento ortodôntico, como cárie e gengivite (Khan et al., 2020; Klaus et al., 2016; Yang et al., 2022).

Dentre esses microrganismos, *Candida albicans* é um patógeno fúngico oportunista comum presente na cavidade oral de 62% dos pré-escolares e 71% dos escolares. Estudos anteriores demonstraram que *C. albicans* tem a capacidade de

colonizar a dentina e o esmalte e as funções como reservatório para a disseminação do microrganismo. (Rozkiewicz et al., 2006; Yang et al., 2022).

Os aparelhos fixos não tiveram influência na ocorrência de *C. albicans* e não houve diferenças estatisticamente significativas entre os diferentes aparelhos fixos. Nem o nível de higiene influenciou sua ocorrência, mas é importante não apenas escovar os dentes, mas também escovar a língua, gengivas e membrana mucosa. Também é importante manter práticas rigorosas de higiene para evitar o acúmulo de espécies de *Candida* (Sanz-Orrio-Soler et al., 2020).

2.3 FORMAS DA CANDIDÍASE

A apresentação clássica da candidíase é a candidíase pseudomembranosa, comumente conhecida como candidíase. Sapinho é um termo coloquial para candidíase pseudomembranosa derivado de uma família de pássaros com manchas brancas características. Outras formas de candidíase, como a forma eritematosa crônica, pode ser um desafio diagnóstico para os clínicos, especialmente na ausência de uma prótese dentária. A determinação da origem do eritema como processo patológico induzido por supercrescimento de *Candida* versus *Candida* como organismo comensal pode requerer uma tentativa terapêutica de um agente antifúngico. No entanto, nos casos eritematosos, o uso de preparações citológicas é especialmente útil. (Lewis & Williams, 2017)

2.3.1 Candidíase Pseudomembranosa

A candidíase pseudomembranosa é sinónimo do termo “candidíase oral” e caracteriza-se pela presença de placas brancas superficiais que são facilmente removidas por raspagem suave da lesão. A capacidade de remover essas placas é uma característica diagnóstica aceite que diferencia a candidíase pseudomembranosa das outras formas de manchas brancas que se desenvolvem na boca (figura 6). O exame microscópico de um esfregaço corado dessas placas revela fungos em formas leveduriformes e filamentosas,

juntamente com células epiteliais. Alternativamente, um *swab* das manchas brancas pode ser enviado para cultura e isso pode ser usado para identificar as espécies de *Candida* presentes (Lewis & Williams, 2017).



Figura 6: Apresentação clínica da candidíase pseudomembranosa, com placas brancas que são facilmente raspáveis, deixando sob a sua superfície uma área eritematosa. Disponível em: <https://medsimples.com/candidiase-oral/> Acessado em 17 de Setembro de 2022.

A forma de candidíase pseudomembranosa é a mais frequentemente associada ao uso de terapia com esteróides. Também é encontrado com relativa frequência em recém-nascidos. Existe uma relação direta com a imunodeficiência, e a candidíase pseudomembranosa é uma característica de apresentação reconhecida e uma complicação contínua da leucemia e da infecção pelo HIV. Nesses casos, o uso prolongado de agentes antifúngicos costuma ser bem-sucedido (Lewis & Williams, 2017).

A grande maioria dos casos de candidíase pseudomembranosa vistos no atendimento odontológico primário será devido ao uso de esteróides inalatórios. Deve ser prescrita terapia antifúngica na forma de fluconazol, 50 mg, uma vez ao dia durante sete dias, com as devidas considerações. Isso reduzirá a carga de *Candida* para níveis normais. Além disso, o indivíduo deve ser orientado sobre a necessidade de enxaguar a boca com água após o uso do inalador. Este conselho está agora incluído no folheto informativo do produto inalador (Lewis & Williams, 2017).

Após o início do tratamento com esteróides tópicos, esses indivíduos geralmente apresentam redução dos sintomas. 1 a 3 semanas em seu regime terapêutico, os

indivíduos podem relatar que seus sintomas pioraram. Classicamente, este segundo surto de sintomas é devido a uma infecção por *Candida*. O risco de candidíase pseudomembranosa aguda induzida iatrogenicamente varia de acordo com o número de fatores de risco. A maioria dos indivíduos é avisada de um risco aproximado de 20% da ocorrência de candidose associado ao uso de esteróides intraorais. Em indivíduos com múltiplos fatores de risco, uma prescrição antifúngica pode ser realizada em antecipação ao crescimento excessivo de *Candida* (Hellstein & Marek, 2019).

A primeira linha de tratamento da candidíase pseudomembranosa aguda em adultos é geralmente clotrimazol 10 mg. Para “cura” terapêutica de candidíase pseudomembranosa aguda, geralmente se usa um tratamento de 14 dias (Hellstein & Marek, 2019).

Nos casos iatrogênicos em que a medicação indutiva (antibióticos, esteroides tópicos, ciclosporina, etc.) será continuada devido ao processo da doença de base, será necessário um esquema antifúngico preventivo. Para a manutenção do clotrimazol, duas pastilhas podem ser dissolvidas diariamente na hora de dormir para evitar o crescimento excessivo. A nistatina, droga de primeira linha, geralmente utilizada em recém-nascidos encontra-se em forma de suspensão. O uso crônico de suspensão de nistatina é desencorajado em indivíduos dentados devido ao alto teor de sacarose (30-50%) (Hellstein & Marek, 2019).

2.3.2 Queilite angular

A queilite angular é muito comum e prontamente tratável. No entanto, o indivíduo deve ser informado de que isso geralmente é um problema de gerenciamento de longo prazo e um único regime terapêutico não impedirá novas recorrências.

As condições predisponentes padrão para candidíase são verdadeiras para queilite angular. Fatores predisponentes adicionais importantes incluem a diminuição da dimensão vertical, bem como o aumento da flacidez dérmica devido ao envelhecimento. Isso cria uma situação em que a contaminação salivar da pele é inevitável. Procedimentos odontológicos longos que requerem ampla abertura, principalmente com

retração da bochecha, podem ser um fator desencadeante. O indivíduo pode ser assintomático ou apresentar sensibilidade, eritema e fissuras nas comissuras labiais. A queilite angular pode ou não estar associada à candidíase intraoral concomitante.

Muitos médicos têm um método preferido e bem-sucedido de gerenciar essa condição. Em nossa experiência, a combinação de agentes antifúngicos e antibacterianos fornece os melhores resultados clínicos.

A aplicação de uma mistura de clotrimazol 1% misturado na proporção de um para um com mupirocina 2% se apresenta muito eficaz e previsível na prática clínica. É certo que o uso de um antifúngico sozinho é muitas vezes eficaz. A escolha clínica de uma nistatina misturada com um corticoide, no entanto, levanta um dilema farmacoterapêutico. O esteróide reduz a inflamação, mas também pode contribuir para o aumento da colonização bacteriana ou fúngica. Como a colonização fúngica está sendo controlada pela nistatina, a principal preocupação é com a colonização bacteriana. Os corticosteroides tópicos não devem ser usados para o tratamento da queilite angular. Muitos profissionais ainda usam nistatina 100.000 U/g com creme de acetato de triancinolona 0,1% (MycologII®) para queilite angular. Além do aumento dos problemas de colonização bacteriana associados ao componente esteróide, o indivíduo pode se tornar predisposto a dermatite circumoral/perioral.

2.3.3 Candidíase eritematosa aguda

A candidíase eritematosa aguda tende a desenvolver-se como consequência de uma redução nos níveis do componente bacteriano da microflora oral após o recebimento de antibióticos de amplo espectro. Sem surpresa, a condição é, portanto, muitas vezes referida como “boca dorida por antibióticos”. O uso concomitante de terapia com esteróides, particularmente na forma de inalação, pode ser um fator contribuinte adicional, pois pode levar à imunossupressão local com um supercrescimento resultante de *Candida* (Lewis & Williams, 2017).

A redução do número de bactérias na cavidade oral resulta na diminuição da competição microbiana com *Candida* em termos de nutrição e locais de aderência,

facilitando assim o desenvolvimento das espécies de *Candida*. Os sinais e sintomas clínicos da candidíase eritematosa aguda são, portanto, uma consequência direta de uma mudança ecológica do equilíbrio homeostático normal da comunidade microbiana. A candidíase eritematosa aguda apresenta-se como uma lesão dolorosa e avermelhada no dorso da língua. A confirmação da presença de *Candida* e sua identidade pode ser feita por meio de um cotonete ou impressão para cultura. A cessação da antibioticoterapia resulta num retorno aos níveis normais de bactérias, o que subsequentemente resolve a candidíase sem intervenção. Se os sintomas forem significativos, o fluconazol sistêmico, 50 mg via oral uma vez ao dia por sete dias, pode ser prescrito (Lewis & Williams, 2017).

2.3.4 Candidíase eritematosa crônica

A candidíase eritematosa crônica é comumente referida como estomatite causada por dentadura (figura 8) associada a *Candida* e apresenta-se como uma vermelhidão da mucosa abaixo da superfície de encaixe de uma dentadura (Lewis & Williams, 2017). Tem sido demonstrado que a presença de prótese é um fator predisponente ao aparecimento de patologias relacionadas a *C. albicans*. Estudos clínicos demonstraram que *C. albicans* não só é capaz de aderir às superfícies mucosas, mas também às resinas acrílicas das próteses dentárias. Tanto o acúmulo de placa na prótese, quanto a má higiene bucal contribuem para a virulência da *Candida*, oferecendo o quadro clínico de estomatite protética associada à *Candida* (Salerno et al., 2011).

A infecção pode-se desenvolver sob qualquer prótese de acrílico ou mesmo aparelho intraoral, mas é mais frequentemente encontrada na mucosa palatina do que na mandibular, a prótese maxilar cobre uma área maior do palato, tornando-a desprovida da ação protetora da saliva, enquanto a prótese mandibular, sendo relativamente frouxa, garante um fluxo adequado de saliva abaixo dela. Os principais fatores do hospedeiro associados a essa condição são higiene bucal inadequada, uso contínuo da prótese ou a presença de uma prótese mal ajustada (Salerno et al., 2011).



Figura 7: Apresentação clínica da candidíase eritematosa crônica, em uma área sob o suporte de uma prótese total removível. podemos notar diversas áreas eritematosas. Disponível em: <https://medsimples.com/candidiase-oral/> Acessado em 17 de Setembro de 2022.

A estomatite por prótese é multifatorial com colonização por *Candida* e imunossupressão relacionada à idade atuando como principais fatores de risco. Anteriormente, estudos relataram que cerca de 54% a 74% dos casos de estomatite por prótese eram devidos a *C. albicans*, mas agora há relatos de casos demonstrando espécies não *albicans* em estomatite protética (Aoun & Cassia, 2016; Salerno et al., 2011).

A candidíase eritematosa crônica é a forma mais prevalente de candidíase, com até 75% dos usuários de próteses apresentando sinais clínicos dessa condição, embora muitas vezes o indivíduo desconheça a infecção (Lewis & Williams, 2017).

Impressões ou *swabs* retirados da superfície de encaixe da prótese e da mucosa palatina podem ser usados para confirmar a presença de *Candida* após a cultura. É importante notar que a *Candida* está a colonizar a prótese e não a mucosa. Portanto, enquanto a amostra da prótese deve produzir crescimento de *Candida*, a amostragem da mucosa eritematosa pode ser negativa (Lewis & Williams, 2017).

Newton em 1962, propôs uma classificação baseada na apresentação clínica da estomatite protética (Aoun & Cassia, 2016; Salerno et al., 2011):

- Tipo I: inflamação localizada ou hiperemia pontual
- Tipo II: Eritema difuso
- Tipo III: hiperplasia papilar inflamatória.

A gestão desta forma de candidíase está principalmente focada na erradicação da colonização da prótese. Como tal, o miconazol pode ser aplicado topicamente na superfície de encaixe da prótese e colocado na boca. A prótese, se não houver componentes metálicos, deve ser removida durante o sono e colocada em hipoclorito diluído (geralmente durante a noite). As próteses com componentes metálicos não devem ser colocadas em hipoclorito, mas sim embebidas em clorexidina para evitar perder a cor do metal. Embora de importância primordial no manejo da candidíase eritematosa crónica, as medidas de higiene da prótese descritas acima devem ser instituídas como um aspeto do tratamento de todas as formas de candidíase, uma vez que a colonização por *Candida* do componente acrílico da prótese atua como um reservatório crónico de espécies de *Candida* que levarão à recorrência da infeção na boca (Lewis & Williams, 2017).

2.3.5 Candidíase crónica hiperplásica

Caracteristicamente, a candidíase crónica hiperplásica aparece como uma placa branca espessa, mais frequentemente na região comissural da boca ou no dorso da língua. O hábito de fumar tabaco está quase universalmente presente em indivíduos com candidíase crónica hiperplásica. Preocupante com esta infeção é o vínculo proposto com a alteração maligna nos locais lesionados, embora o papel da *Candida* na carcinogénese ou no desenvolvimento da displasia epitelial permaneça incerto (Lewis & Williams, 2017).

Tem sido sugerido que pode ser útil fornecer sete dias de terapia antifúngica sistémica antes de fazer uma biópsia de uma lesão, uma vez que qualquer displasia epitelial observada posteriormente no material de biópsia pode ser interpretada como displasia “verdadeira” e não devido à presença de *Candida* (Lewis & Williams, 2017).

Dois tipos clínicos de candidíase crônica hiperplásica foram descritos com base na lesão encontrada. A candidíase crônica hiperplásica homogênea é descrito como tendo lesões lisas e brancas que são notavelmente distintas daquelas da candidíase crônica hiperplásica heterogênea, onde ocorrem áreas de eritema, resultando numa aparência nodular e pontilhada. Tem sido sugerido que as lesões heterogêneas têm maior probabilidade de transformação maligna (Lewis & Williams, 2017).

Em contraste com a candidíase pseudomembranosa, a lesão de mancha branca da candidíase crônica hiperplásica não se espalham com raspagem suave. O diagnóstico de candidíase crônica hiperplásica depende do exame histológico de material de biópsia que revelará hifas de *Candida* invasoras. Haverá também uma resposta inflamatória crônica nos tecidos conjuntivos subjacentes. Permanece a incerteza sobre se a invasão por *Candida* é o principal fator ecológico da candidíase crônica hiperplásica ou se a infecção por *Candida* é secundária à presença de um epitélio alterado (Lewis & Williams, 2017).

A gestão da candidíase crônica hiperplásica deve envolver a prescrição de fluconazol 50 mg por dia durante um período de 7-14 dias, dependendo da gravidade das lesões. Além disso, o indivíduo deve parar de fumar. A incapacidade de parar de fumar resultará inevitavelmente na recorrência da infecção. Os indivíduos devem ser informados sobre o risco de transformação maligna (Lewis & Williams, 2017).

2.3.6 Candidíase orofaríngea

A candidíase orofaríngea é uma infecção fúngica oportunista que acomete a mucosa oral. Embora *Candida albicans* seja o agente causador mais comum de candidíase orofaríngea, espécies de *Candida* não *albicans* também foram relatadas como responsáveis por candidíase orofaríngea, que é observada principalmente em indivíduos submetidos à quimioterapia e em recetores de transplante. A candidíase orofaríngea também é uma das infecções mais frequentes em indivíduos infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), como foi observado em mais de 90% dos indivíduos com HIV. Notavelmente, candidíase orofaríngea foi detetado em estágios

iniciais do HIV antes do tratamento, bem como em estágios avançados da síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) (Aboualigalehdari et al., 2020; Goulart et al., 2018).

A candidíase orofaríngea é diagnosticada principalmente por meio de suas manifestações clínicas, que incluem sensação de queimação, dor bucal, alterações do paladar e queilite pseudomembranosa, eritematosa e angular (Aboualigalehdari et al., 2020; Goulart et al., 2018).

Para tratar candidíase orofaríngea, é necessário identificar a espécie causadora porque a maioria das infecções contém *Candida* spp. Tanto *C. albicans* quanto não-*albicans* podem ser afetados pela resistência antifúngica adquirida e intrínseca, o que pode influenciar no manejo da doença e contribuir para a disseminação da candidíase para o tecido esofágico, desnutrição e interferência na absorção do medicamento. Consequentemente, a identificação da espécie causadora é necessária e o diagnóstico deve ser feito tanto por meio de cultura quanto por métodos moleculares (Aboualigalehdari et al., 2020).

A candidíase oral é um indicador prognóstico em indivíduos com SIDA. Próteses dentárias, tabagismo e alterações hormonais, nutricionais, imunológicas e salivares predis põem os indivíduos com SIDA à candidíase (Aboualigalehdari et al., 2020; Goulart et al., 2018).

III. CONCLUSÃO

A candidíase oral é uma infecção que ocorre em indivíduos usuários de prótese removível, mas que também pode ocorrer em indivíduos não usuários de próteses, principalmente em indivíduos imunocomprometidos. A *Candida albicans* é um fungo que possui todas as características de um agente patogénico oportunista, quando associado à fatores locais e sistémicos, é a mais frequentemente causa da candidíase oral. O principal tratamento para a candidíase oral consiste na utilização de fármacos antifúngicos associado a remoção de fatores locais que predisponham a proliferação fúngica.

IV. BIBLIOGRAFIA

- Aboualigalehdari, E., Birgani, M. T., Fatahinia, M., & Hosseinzadeh, M. (2020). Oral colonization by *Candida* species and associated factors in HIV-infected patients in Ahvaz, southwest Iran. *Epidemiology and Health*, 42. <https://doi.org/10.4178/epih.e2020033>
- Akpan, A., & Morgan, R. (2002). Oral candidiasis. In *Postgraduate Medical Journal* (Vol. 78, Issue 922, pp. 455–459). <https://doi.org/10.1136/pmj.78.922.455>
- Aoun, G., & Cassia, A. (2016). Evaluation of Denture-related Factors Predisposing to Denture Stomatitis in a Lebanese Population. *Materia Socio Medica*, 28(5), 392. <https://doi.org/10.5455/msm.2016.28.392-396>
- Bansal, R., Pallagatti, S., Sheikh, S., Aggarwal, A., Gupta, D., & Singh, R. (2018). Candidal species identification in malignant and potentially malignant oral lesions with antifungal resistance patterns. *Contemporary Clinical Dentistry*, 9(6), S309–S313. https://doi.org/10.4103/ccd.ccd_296_18
- Belazi, M., A. Velegraki, T. Koussidou-Eremondi, D. Andreadis, S. Hini, G. Arsenis, C. Eliopoulou, Destouni, E., & Antoniadis, D. (2004). Oral *Candida* isolates in patients undergoing radiotherapy for head and neck cancer: prevalence, azole susceptibility profiles and response to antifungal treatment. *Oral Microbiology Immunology*, 19, 347–351.
- Bianchi, C. M. P. de C., Bianchi, H. A., Tadano, T., Depaula, C. R., Hoffmann-Santos, H. D., Leite, D. P., & Hahn, R. C. (2016). Factors related to oral candidiasis in elderly users and non-users of removable dental prostheses. *Revista Do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo*, 58. <https://doi.org/10.1590/S1678-9946201658017>
- Bojang, E., Ghuman, H., Kumwenda, P., & Hall, R. A. (2021). Immune sensing of *Candida albicans*. In *Journal of Fungi* (Vol. 7, Issue 2, pp. 1–16). MDPI AG.

<https://doi.org/10.3390/jof7020119>

- Buranarom, N., Komin, O., & Matangkasombut, O. (2020). Hyposalivation, oral health, and Candida colonization in independent dentate elders. *PLoS ONE*, 15(11 November). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0242832>
- Darwazeh, A. M. G., & Darwazeh, T. A. (2014). What Makes Oral Candidiasis Recurrent Infection? A Clinical View. *Journal of Mycology*, 2014, 1–5. <https://doi.org/10.1155/2014/758394>
- Desai, J. v. (2018). Candida albicans hyphae: From growth initiation to invasion. In *Journal of Fungi* (Vol. 4, Issue 1). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/jof4010010>
- Devcic, M. K., Simonic-Kocijan, S., Prpic, J., Paskovic, I., Cabov, T., Kovac, Z., & Glazar, I. (2021). Oral candidal colonization in patients with different prosthetic appliances. *Journal of Fungi*, 7(8). <https://doi.org/10.3390/JOF7080662>
- Fábián, T. K., Hermann, P., Beck, A., Fejérdy, P., & Fábián, G. (2012). Salivary defense proteins: Their network and role in innate and acquired oral immunity. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 13, Issue 4, pp. 4295–4320). <https://doi.org/10.3390/ijms13044295>
- Fraser, V. J.; Jones, M.; Dunkel, J.; Storer, S.; Medoff, G.; Dunagan, W.C. Candidemia in a tertiary care hospital: Epidemiology, riskfactors, and predictors of mortality. *Clin. Infect. Dis.* 1992, 15, 414–421.
- Gerós-Mesquita, Â., Carvalho-Pereira, J., Franco-Duarte, R., Alves, A., Gerós, H., Pais, C., & Sampaio, P. (2020). Oral Candida albicans colonization in health individuals: prevalence, genotypic diversity, stability along time and transmissibility. *Journal of Oral Microbiology*, 12(1). <https://doi.org/10.1080/20002297.2020.1820292>
- Goulart, L. S., Souza, W. W. R. de, Vieira, C. A., Lima, J. S. de, Olinda, R. A. de, & Araújo, C. de. (2018). Oral colonization by Candida species in HIV-positive patients: association and antifungal susceptibility study. *Einstein (Sao Paulo, Brazil)*, 16(3), eAO4224. <https://doi.org/10.1590/S1679-45082018AO4224>
- Gerós-Mesquita, Â., Carvalho-Pereira, J., Franco-Duarte, R., Alves, A., Gerós, H., Pais, C., & Sampaio, P. (2020). Oral Candida albicans colonization in healthy

- individuals: prevalence, genotypic diversity, stability along time and transmissibility. *Journal of Oral Microbiology*, 12(1). <https://doi.org/10.1080/20002297.2020.1820292>
- Hellstein, J. W., & Marek, C. L. (2019). Candidiasis: Red and White Manifestations in the Oral Cavity. In *Head and Neck Pathology* (Vol. 13, Issue 1, pp. 25–32). Humana Press Inc. <https://doi.org/10.1007/s12105-019-01004-6>
- Höfs, S., Mogavero, S., & Hube, B. (2016). Interaction of *Candida albicans* with host cells: virulence factors, host defense strategies, and the microbiota. *Journal of Microbiology*, 54(3), 149–169. <https://doi.org/10.1007/s12275-016-5514-0>
- Jabra-Rizk, M. A., Kong, E. F., Tsui, C., Nguyen, M. H., Clancy, C. J., Fidel, P. L., & Noverr, M. (2016). *Candida albicans* pathogenesis: Fitting within the host-microbe damage response framework. *Infection and Immunity*, 84(10), 2724–2739. <https://doi.org/10.1128/IAI.00469-16>
- Karbach, J., Walter, C., & Al-Nawas, B. (2012). Evaluation of saliva flow rates, *Candida* colonization and susceptibility of *Candida* strains after head and neck radiation. *Clinical Oral Investigations*, 16(4), 1305–1312. <https://doi.org/10.1007/s00784-011-0612-1>
- Khan, I., Ahmad, T., Manzoor, N., Rizvi, M., Raza, U., & Premchandani, S. (2020). Evaluating the role of local host factors in the candidal colonization of oral cavity: A review update. *National Journal of Maxillofacial Surgery*, 11(2), 169. https://doi.org/10.4103/njms.njms_161_20
- Khanpayeh, E., Jafari, A. A., & Tabatabaei, Z. (2014). Comparison of salivary *Candida* profile in patients with fixed and removable orthodontic appliances therapy. *Iranian Journal of Microbiology*, 6(4), 263–268.
- Klaus, K., Eichenauer, J., Sprenger, R., & Ruf, S. (2016). Oral microbiota carriage in patients with multibracket appliance in relation to the quality of oral hygiene. *Head and Face Medicine*, 12(1). <https://doi.org/10.1186/s13005-016-0125-x>
- Lewis, M. A. O., & Williams, D. W. (2017). Diagnosis and management of oral candidosis. *British Dental Journal*, 223(9), 675–681. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2017.886>

- Lu, S. Y. (2021). Oral candidosis: Pathophysiology and best practice for diagnosis, classification, and successful management. In *Journal of Fungi* (Vol. 7, Issue 7). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/jof7070555>
- Mandal, S. M., Mahata, D., Migliolo, L., Parekh, A., Addy, P. S., Mandal, M., & Basak, A. (2014). Glucose directly promotes antifungal resistance in the fungal pathogen, *Candida* spp. *Journal of Biological Chemistry*, 289(37), 25468–25473. <https://doi.org/10.1074/jbc.C114.571778>
- Mayer, F. L., Wilson, D., & Hube, B. (2013). *Candida albicans* pathogenicity mechanisms. In *Virulence* (Vol. 4, Issue 2, pp. 119–128). Taylor and Francis Inc. <https://doi.org/10.4161/viru.22913>
- Muhvić-Urek, M., Saltović, E., Braut, A., & Pavičić, D. K. (2020). Association between Vitamin D and Candida-Associated Denture Stomatitis. *Dentistry Journal*, 8(4). <https://doi.org/10.3390/dj8040121>
- Mushi, M. F., Mtemisika, C. I., Bader, O., Bii, C., Mirambo, M. M., Groß, U., & Mshana, S. E. (2016). High Oral Carriage of Non-*albicans* *Candida* spp. among HIV-infected individuals. *International Journal of Infectious Diseases*, 49, 185–188. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2016.07.001>
- Ok, S. M., Ho, D., Lynd, T., Ahn, Y. W., Ju, H. M., Jeong, S. H., & Cheon, K. (2021). Candida infection associated with salivary gland—A narrative review. In *Journal of Clinical Medicine* (Vol. 10, Issue 1, pp. 1–18). MDPI. <https://doi.org/10.3390/jcm10010097>
- Papon, N., Courdavault, V., Clastre, M., & Bennett, R. J. (2013). Emerging and Emerged Pathogenic *Candida* Species: Beyond the *Candida albicans* Paradigm. *PLoS Pathogens*, 9(9). <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003550>
- Patel, M. (2022). Oral Cavity and *Candida albicans*: Colonisation to the Development of Infection. *Pathogens*, 11(3), 335. <https://doi.org/10.3390/pathogens11030335>
- Pereira, R., dos Santos Fontenelle, R. O., de Brito, E. H. S., & de Moraes, S. M. (2021). Biofilm of *Candida albicans*: formation, regulation and resistance. In *Journal of Applied Microbiology* (Vol. 131, Issue 1, pp. 11–22). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1111/jam.14949>

- Peters, B. A., Wu, J., Hayes, R. B., & Ahn, J. (2017). The oral fungal mycobiome: Characteristics and relation to periodontitis in a pilot study. *BMC Microbiology*, 17(1). <https://doi.org/10.1186/s12866-017-1064-9>
- Rai, H., & Student, P. (2016). Pathogenic Mechanisms of Candida Albicans in Oral Mucosa-A Review. *International Journal of Health Sciences & Research (Www.Ijhsr.Org)*, 6, 489. www.ijhsr.org
- Rozkiewicz, D., Daniluk, T., Zaremba, M., Cylwik-Rokicka, D., Stokowska, W., Pawińska, M., Dąbrowska, E., Marczuk-Kolada G, & Waszkiel D. (2006). Oral Candida albicans carriage in healthy preschool and school children. *Advances in Medical Sciences*, 51(1), 187–191
- Salerno, C., Pascale, M., Contaldo, M., Esposito, V., Busciolano, M., Milillo, L., Guida, A., Petruzzi, M., & Serpico, R. (2011). Candida-associated denture stomatitis. *Medicina Oral, Patologia Oral y Cirugia Bucal*, 16(2). <https://doi.org/10.4317/medoral.16.e139>
- Sampath, A., Weerasekera, M., Dilhari, A., Gunasekara, C., Bulugahapitiya, U., Fernando, N., & Samaranayake, L. (2017). Comparison of duplex PCR and phenotypic analysis in differentiating Candida dubliniensis from Candida albicans from oral samples. *AMB Express*, 7(1). <https://doi.org/10.1186/s13568-017-0435-9>
- Santana, I. L., Gonçalves, L. M., Vasconcellos, A. A. de, da Silva, W. J., Cury, J. A., & Cury, A. A. D. B. (2013). Dietary Carbohydrates Modulate Candida albicans Biofilm Development on the Denture Surface. *PLoS ONE*, 8(5). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0064645>
- Sanz-Orrio-Soler, I., de Luxán, S. A., & Sheth, C. C. (2020). Oral colonization by Candida species in orthodontic patients before, during and after treatment with fixed appliances: A prospective controlled trial. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 12(11), e1071–e1077. <https://doi.org/10.4317/jced.57565>

- Sardi, J. C. O., Scorzoni, L., Bernardi, T., Fusco-Almeida, A. M., & Mendes Giannini, M. J. S. (2013). *Candida* species: Current epidemiology, pathogenicity, biofilm formation, natural antifungal products and new therapeutic options. In *Journal of Medical Microbiology* (Vol. 62, Issue PART1, pp. 10–24). <https://doi.org/10.1099/jmm.0.045054-0>
- Sato, T., Kishi, M., Suda, M., Sakata, K., Shimoda, H., Miura, H., Ogawa, A., & Kobayashi, S. (2017). Prevalence of *Candida albicans* and non-*albicans* on the tongue dorsa of elderly people living in a post-disaster area: A cross-sectional survey. *BMC Oral Health*, 17(1). <https://doi.org/10.1186/s12903-017-0342-0>
- Taff, H. T., Mitchell, K. F., Edward, J. A., & Andes, D. R. (2013). Mechanisms of *Candida* biofilm drug resistance. In *Future Microbiology* (Vol. 8, Issue 10, pp. 1325–1337). <https://doi.org/10.2217/fmb.13.101>
- Talapko, J., Juzbašić, M., Matijević, T., Pustijanac, E., Bekić, S., Kotris, I., & Škrlec, I. (2021). *Candida albicans*-the virulence factors and clinical manifestations of infection. *Journal of Fungi*, 7(2), 1–19. <https://doi.org/10.3390/jof7020079>
- Tarapan, S., Matangkasombut, O., Trachootham, D., Sattabanasuk, V., Talungchit, S., Paemuang, W., Phonyiam, T., Chokchaitam, O., Mungkung, O. ong, & Lam-ubol, A. (2019). Oral *Candida* colonization in xerostomic postradiotherapy head and neck cancer patients. *Oral Diseases*, 25(7), 1798–1808. <https://doi.org/10.1111/odi.13151>
- Tooyama, H., Matsumoto, T., Hayashi, K., Kurashina, K., Kurita, H., Uchida, M., Kasuga, E., & Honda, T. (2015). *Candida* concentrations determined following concentrated oral rinse culture reflect clinical oral signs. *BMC Oral Health*, 15(1). <https://doi.org/10.1186/s12903-015-0138-z>
- van Wyk, C., & Steenkamp, V. (2011). Host factors affecting oral candidiasis. *Southern African Journal of Epidemiology and Infection*, 26(1), 18–21. <https://doi.org/10.1080/10158782.2011.11441414>
- Vila, T., Sultan, A. S., Montelongo-Jauregui, D., & Jabra-Rizk, M. A. (2020). Oral candidiasis: A disease of opportunity. In *Journal of Fungi* (Vol. 6, Issue 1). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/jof6010015>

- Wall, G., Montelongo-Jauregui, D., Vidal Bonifacio, B., Lopez-Ribot, J. L., & Uppuluri, P. (2019). *Candida albicans* biofilm growth and dispersal: contributions to pathogenesis. In *Current Opinion in Microbiology* (Vol. 52, pp. 1–6). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2019.04.001>
- Webb, B. C., Thomast, C. J., Willcox, M. D. P., Harty, S., & Knox, K. W. (1998). *Candida*-associated denture stomatitis. Aetiology and management: A review. Part 2. Oral diseases caused by *Candida* species. In *Australian Dental Journal* (Vol. 43, Issue 3).
- Yang, F., Dinis, M., Haghighi, F., He, X., Shi, W., & Chaichanasakul Tran, N. (2022). Oral colonization of *Candida albicans* and *Streptococcus mutans* in children with or without fixed orthodontic appliances: A pilot study. *Journal of Dental Sciences*, 17(1), 451–458. <https://doi.org/10.1016/j.jds.2021.07.026>