

CANDIDÍASE ORAL: UM ENFOQUE SOBRE A ESTOMATITE POR PRÓTESE

Oral candidiasis: a focus on denture stomatitis

Iangla Araújo de Melo¹
Ricardo Consigliero Guerra²

¹Farmacêutica; professora substituta do IFTO – Campus Araguaína.

²Doutor em Microbiologia Aplicada pela UNESP; professor de Microbiologia do ITPAC.

MELO, Iangla Araújo de e GUERRA, Ricardo Consigliero. Candidíase oral: um enfoque sobre a estomatite por prótese. *SALUSVITA*, Bauru, v. 33, n. 3, p. 389-414, 2014.

RESUMO

Introdução: A estomatite por prótese é uma condição patológica caracterizada por um processo inflamatório que acomete a mucosa oral. **Objetivo:** à luz da literatura, discutir as relações de candidíase oral e estomatite por prótese. **Resultados e Discussão:** Diversos fatores, encontrados com frequência, podem estar relacionados à sua etiologia, entre eles: fungos, especialmente do gênero *Candida*; traumas na mucosa, que podem ser provocados pela prótese mal adaptada; idade avançada; xerostomia; tabagismo; doenças que levam o paciente a um estado de imunossupressão e higiene precária. Nesses casos, são observadas alterações teciduais, especialmente na presença de próteses superiores. Normalmente associados à doença, estão os fungos do gênero *Candida*, espécies leveduriformes, onde a *C. albicans* é a mais conhecida e frequentemente associada à manifestação clínica. A capacidade dos microrganismos envol-

Recebido em: 17/04/2014

Aceito em: 25/06/2014

vidos de formar biofilmes é condição precípua para a evolução da infecção. O biofilme acumula-se em superfícies duras como dentes e próteses, produzindo uma película envolta por matriz extracelular proveniente tanto do hospedeiro quanto dos microrganismos; trata-se de uma estrutura organizada, composta por seres unicelulares que formam uma estrutura multicelular, garantindo a sobrevivência coletiva destes em seu interior. Supõe-se que essa característica seja regulada por um mecanismo chamado *quorum sensing*, mediado pela densidade celular no interior dos biofilmes e por moléculas autoindutoras. **Conclusão:** Sendo assim, a estomatite por prótese é uma doença infecciosa multifatorial que envolve fatores relacionados ao microrganismo e ao hospedeiro. Tais fatores contribuem para a manifestação da doença que afeta uma parcela significativa dos usuários de prótese dentária.

Palavras-chave: Biofilme. *Candida*. Estomatite. Prótese.

ABSTRACT

Introduction: *Denture stomatitis is a pathological condition characterized by an inflammatory process that affects the oral mucosa.* **Objective:** *to discuss the relation among oral candidiasis and denture stomatitis thorough an ample literature review.* **Results and Discussion:** *Several factors, frequently found, may be related to its etiology, including: fungi, especially genus Candida; trauma in the mucosa, which can be caused by badly fitting denture; old age; xerostomia; smoking; diseases that lead the patient to a state of immunosuppression and poor hygiene. In those cases, tissue changes are observed, especially in the presence of upper dentures. Usually associated with the disease are fungi of the genus Candida, where the C. albicans is the most widely known and frequently associated with clinical manifestations. The ability of involved microorganisms to form biofilms is essential condition for the infection development. The plaque accumulates on hard surfaces such as teeth and prostheses, producing a film surrounded by extracellular matrix from both the host and the microorganisms; it's an organized structure, consisting of unicellular beings that form a multicellular structure, ensuring the collective survival these inside. It is believed that this characteristic is regulated by a mechanism called quorum sensing, mediated by cell density within the biofilm and self-inducing molecules.* **Conclusion:** *Thus, the denture stomatitis is a multifactorial infectious disease that involves factors related to the microorganism and host. Such*

MELO, Iângla Araújo de e GUERRA, Ricardo Consiglierio. Candidíase oral: um enfoque sobre a estomatite por prótese. *SALUSVITA*, Bauru, v. 33, n. 3, p. 389-414, 2014.

MELO, langla Araújo de e GUERRA, Ricardo Consigliero. Candidíase oral: um enfoque sobre a estomatite por prótese. *SALUSVITA*, Bauru, v. 33, n. 3, p. 389-414, 2014.

factors contribute to the manifestation of the disease that affects a significant portion of dentures users.

Keywords: *Biofilm. Candida. Stomatitis. Prosthesis.*

INTRODUÇÃO

Os termos Candidíase ou Candidose referem-se ao processo infeccioso causado pelos fungos do gênero *Candida*. As manifestações da doença variam de acordo com o sítio anatômico acometido, classificadas em três grandes grupos: mucocutânea (atinge mucosa oral e vaginal), cutânea e sistêmica, onde há comprometimento de vários órgãos e/ou sistemas (AVRELLA; GOULART, 2008).

Fungos do gênero *Candida* são bastante comuns, fazem parte da microbiota normal do organismo humano e podem ser isolados nos mais diversos sítios anatômicos; cerca de 20 a 50% dos dentados saudáveis apresentam colonização por *Candida* spp. (PEREIRA-CENCI *et al.*, 2008; OLIVEIRA, 2009).

São fungos leveduriformes, cuja espécie mais conhecida e normalmente associada a estados patológicos é *Candida albicans*, porém, outras espécies como *C. tropicalis*, *C. glabrata* e *C. krusei*, são identificadas com frequência (AVRELLA; GOULART, 2008; CROCCO *et al.*, 2004; FAVALESSA *et al.*, 2010; FURLANETO-MAIA *et al.*, 2007; GOMPERTZ *et al.*, 2008; GOUVÊA-MONDIN; HÖFLING, 2005; JORGE *et al.*, 1997; MÍMICA *et al.*, 2009). Vale lembrar que existem casos onde são identificadas duas ou mais espécies simultaneamente (D'AVILA, 2006; FAVALESSA *et al.*, 2010; GABLER *et al.*, 2008; GASPAROTO *et al.*, 2009; GUSMÃO, 2007; PEREIRA-CENCI, 2008; PENHA *et al.*, 2000). Há ainda uma nova espécie, estruturalmente semelhante à *C. albicans*, que vem sendo constantemente detectada em pacientes portadores do vírus HIV; trata-se da *C. dubliniensis* (GASPAROTO *et al.*, 2009; MARTINEZ *et al.*, 2002; OLIVEIRA, 2009; RAMAGE *et al.*, 2001).

Sabe-se que as espécies do gênero *Candida* vivem em equilíbrio dinâmico (comensais) com o hospedeiro. No entanto, quando essa harmonia é rompida, podem provocar doenças que vão desde uma manifestação inflamatória local até micoses sistêmicas que podem levar o indivíduo à morte (DONGARI-BAGTZOGLOU *et al.*, 2009; MOURA, 2005; OLIVEIRA, 2009). Leveduras do gênero *Candida*, por exemplo, são responsáveis por causar infecções fúngicas superficiais em imunocompetentes, e por infecções sistêmicas em imunodeprimidos (CROCCO *et al.*, 2004).

A candidíase oral, também chamada de estomatite cremosa ou popularmente sapinho, caracteriza-se pelo aparecimento de placas brancas, isoladas ou agrupadas aderidas à mucosa. Possuem aspecto membranoso e, às vezes, são rodeadas por halo eritematoso (GOMPertz *et al.*, 2008; NETO *et al.*, 2005). Nos usuários de próteses, é chamada estomatite protética, candidíase atrófica ou estomatite por prótese (D'AVILA, 2006; PEREIRA-CENCI, 2008; TAVARES, 2009).

A predisposição à candidíase é favorecida por uma série de fatores sistêmicos que, direta ou indiretamente, levam a um estado de imunossupressão, como: câncer; antibioticoterapia prolongada; xerostomia; desnutrição; idade (especialmente idosos e crianças); diabetes; AIDS e gravidez. Já os fatores locais são: fumo; doenças preexistentes na mucosa oral; higiene precária e uso de prótese dentária. A presença desses eventos, sejam isolados ou associados, favorecem o desequilíbrio do binômio microrganismo/hospedeiro, condição onde as defesas do indivíduo ficam comprometidas, permitindo o crescimento desordenado do fungo e a invasão de tecidos, características da doença infecciosa oportunista (AVRELLA; GOULART, 2008; DE ROSSI *et al.*, 2011; FAVALESSA *et al.*, 2010; GABLER *et al.*, 2008; GOMPertz *et al.*, 2008; LOTFI-KAMRAN *et al.*, 2009; NETO *et al.*, 2005; OLIVIERA *et al.*, 2006; OLIVEIRA, 2009; PEREIRA-CENCI, 2008; WINGETER *et al.*, 2007).

Estomatite por prótese

A estomatite por prótese consiste em uma condição patológica caracterizada por um processo inflamatório que acomete a mucosa oral e afeta cerca de dois terços dos usuários, a maioria mulheres e idosos. São observadas alterações teciduais, especialmente na presença de próteses superiores, entre as quais encontram-se as lesões no palato e alterações nos tecidos moles, acompanhadas ou não de outras manifestações inflamatórias (queilite angular e glossite). Além do mais, alguns pacientes apresentam-se assintomáticos para a infecção; entretanto, normalmente relatam uma diversidade de sintomas, como dor, inchaço, xerostomia, halitose e sangramento, sintomas que muitas vezes impossibilitam o uso da prótese (BATISTA *et al.*, 1999; D'AVILA, 2006; GUSMÃO, 2007; PENHA *et al.*, 2000; MONROY *et al.*, 2005; NETO *et al.*, 2005; OLIVEIRA, 2009; SILVA *et al.*, 2011; TAVARES, 2009; VASCONCELOS *et al.*, 2010).

MELO, Iângla Araújo de e GUERRA, Ricardo Consiglierio. Candidíase oral: um enfoque sobre a estomatite por prótese. *SALUSVITA*, Bauru, v. 33, n. 3, p. 389-414, 2014.

MELO, langla Araújo de e GUERRA, Ricardo Consiglieri. Candidíase oral: um enfoque sobre a estomatite por prótese. *SALUSVITA*, Bauru, v. 33, n. 3, p. 389-414, 2014.

Os sintomas citados acima geralmente são relatados com mais frequência em pacientes usuários de próteses totais, em detrimento dos usuários de próteses parciais (GUSMÃO, 2007; NETO *et al.*, 2005; SILVA *et al.*, 2011). No entanto, Silva *et al.* (2011), analisando usuários de próteses total e parcial de uma região no Nordeste do Brasil, verificaram em seu estudo que quando as variáveis independentes foram controladas (idade, sexo, tempo de uso da prótese), não houveram diferenças estatísticas significativas na prevalência da lesão entre os usuários de prótese total ou parcial.

A classificação de Newton (1962) divide a estomatite por prótese em três subtipos de acordo com a aparência e a gravidade das lesões, e é utilizada até hoje; são eles: tipo I – hiperemia puntiforme; tipo II – eritema generalizado; tipo III – hiperplasia papilar (AYUSO-MONTEIRO *et al.*, 2004; GASPAROTO *et al.*, 2009; RADFORD *et al.*, 1999; GUSMÃO, 2007; NAIK; PAI, 2011; OLIVEIRA, 2009; SILVA *et al.*, 2011; VASCONCELOS *et al.*, 2010).

Segundo Salerno *et al.* (2011), a mucosa em contato direto com a prótese, é a área mais afetada pelas lesões. A presença de bactérias, especialmente *Streptococcus* spp., podem induzir o organismo hospedeiro a produzir proteases, substâncias que favorecem a proliferação fúngica. As proteases promovem uma reação de degradação epitelial localizada, onde seus produtos, em contato íntimo com a mucosa, favorecem o aumento do exsudato inflamatório na região, facilitando a proliferação bacteriana e a colonização por *Candida* spp.

Dessa forma, a lesão se inicia com o crescimento do fungo sobre a mucosa que suporta a prótese, onde o biofilme avança, gerando um processo inflamatório. Nesta fase, é comum a ausência de sintomas, embora alguns relatem dor e dificuldade para deglutir (SILVA *et al.*, 2011; NETT *et al.*, 2010; PEREIRA-CENCI, 2008).

Estudos relacionam *Candida* spp. entre os principais patógenos causadores de estomatite por prótese; entretanto, o conhecimento sobre quais fatores de virulência favorecem o crescimento desses fungos necessitam ser elucidados com cautela. A influência da saliva, formação de biofilmes e natureza do substrato, bem como variáveis relacionadas ao indivíduo e ao microrganismo, podem determinar o curso da infecção. Tais informações são vitais para subsidiar o entendimento a respeito do processo patológico em outros sítios, visto que os fungos do gênero *Candida* podem colonizar outros tipos de próteses (PEREIRA-CENCI, 2008; RADFORD *et al.*, 1999).

É conveniente destacar que somente a presença do fungo não garante o desenvolvimento da infecção. Em pacientes saudáveis e com dentição completa, a presença da *Candida* raramente provoca doenças. Nos usuários de prótese, as manifestações clínicas

dependem da interação entre microrganismo e hospedeiro (OLIVEIRA *et al.*, 2006).

Fatores de virulência

As espécies do gênero *Candida*, principalmente *Candida albicans*, apresentam características que atuam como fatores de virulência, os quais se destacam: dimorfismo; adesinas; produção de enzimas (proteinasas e fosfolipases); capacidade de crescer a 37° C e adaptar-se a variações de temperatura e pH; variações fenotípicas (*switching*); formação de biofilmes; moléculas com receptor homólogo à integrina CR3 humana, as quais favorecem a adesão às células epiteliais e capacidade de sobrevivência dentro dos fagócitos; entre outros. Em contrapartida, o estabelecimento do processo infeccioso compreende uma relação multifatorial, determinada pela interação entre os fatores de virulência do microrganismo e os fatores predisponentes, associados ao hospedeiro (AVRELLA; GOU-LART, 2008; BARBEDO; SGARBI, 2010; CANNON; CHAFFIN, 1999; DE ROSSI *et al.*, 2011; GOMPERTZ *et al.*, 2008; MENEZES *et al.*, 2005; OLIVEIRA, 2009; PENHA *et al.*, 2000; PEREIRA-CENCI *et al.*, 2008).

Dimorfismo é a capacidade de se diferenciar da forma leveduri-forme para a forma filamentosa. Como exemplo desta, as hifas são formas mais invasivas, conferindo ao fungo maior poder de penetração nos tecidos e formação de biofilmes. As formas leveduriformes não penetram através das células epiteliais, prevalecendo na população quando em comensalismo. Somente as hifas têm essa capacidade, por isso, *C. albicans* é uma espécie tão versátil (BARBIERI *et al.*, 2007; DE ROSSI *et al.*, 2011; MONROY *et al.*, 2005; OLIVEIRA, 2009; PEREIRA-CENCI *et al.*, 2008; RAMAGE *et al.*, 2004; SALERNO *et al.*, 2011; THIELE, 2005).

O dimorfismo da *C. albicans* exerce papel relevante na manutenção da estrutura do biofilme. Em um estudo realizado com cepas mutantes, incapazes de formar hifas, Ramage *et al.* (2005) observaram que os biofilmes formados por essas cepas apresentavam uma estrutura tridimensional pobre e composta por uma monocamada de células alongadas, demonstrando que o dimorfismo na *C. albicans* é importante para a transição do fungo comensal ao patogênico, bem como na manutenção da doença, pois garante a estrutura do complexo. Segundo Pereira (2009), as camadas iniciais dos biofilmes são formadas pelo fungo na forma de levedura e as demais pelo fungo

MELO, Iângla Araújo de e GUERRA, Ricardo Consigliero. Candidíase oral: um enfoque sobre a estomatite por prótese. *SALUSVITA*, Bauru, v. 33, n. 3, p. 389-414, 2014.

MELO, langla Araújo de e GUERRA, Ricardo Consigliero. Candidíase oral: um enfoque sobre a estomatite por prótese. *SALUSVITA*, Bauru, v. 33, n. 3, p. 389-414, 2014.

filamentoso com suas hifas envoltas em matriz extracelular de exopolissacarídeo.

A adesão do fungo às células do hospedeiro é mediada pelas adesinas, e a expressão destas moléculas sofre influência de fatores ligados tanto ao ambiente quanto ao hospedeiro. A ação das adesinas é essencial para que o fungo sobreviva superficialmente aderido às células epiteliais ou internalizado por elas (DE ROSSI *et al.*, 2011; PEREIRA, 2009).

Variações fenotípicas (*switching*) contribuem com a patogenicidade do fungo, uma vez que conferem a possibilidade de expressar fatores de virulência e alteração de sua antigenicidade, permitindo a colonização de nichos diferentes. Essas variações são importantes principalmente no processo de invasão do hospedeiro. Quando o fungo assume a forma de blastoconídios, induz as células epiteliais a realizarem sua internalização (fagocitose atípica). Quando em forma de hifas, o processo invasivo se dá através das junções celulares, em um processo chamado de tigmotropismo das hifas (ÁLVARES *et al.*, 2007; DE ROSSI *et al.*, 2011).

A produção de enzimas hidrolíticas conferem à *C. albicans* ferramentas necessárias ao processo de invasão do hospedeiro, agindo na degradação de membranas e digestão de proteínas, o que dificulta a atividade do sistema imune. As SAPs ou aspargil proteases são as proteinases mais conhecidas envolvidas nos processos de invasão do hospedeiro, onde SAP 1 e SAP 3 são mais frequentes nas infecções da mucosa oral e SAP 1 e SAP 10 são responsáveis pelas atividades proteolíticas extracelulares. Há evidências de que apenas *C. albicans* produza fosfolipases (AVRELLA; GOULART, 2008; CANNON; CHAFFIN, 1999; DE ROSSI *et al.*, 2011; OLIVEIRA, 2009; THIELE, 2005).

Penha *et al.* (2000) avaliaram pacientes edentados com e sem prótese, observando a incidência das espécies de *Candida* isoladas em cada grupo, bem como os níveis de proteinases e fosfolipases encontrados na saliva. Foram avaliados 69 pacientes, divididos em dois grupos: pacientes com estomatite por prótese (n=49) e pacientes sem a lesão (n=20). Os resultados indicaram *C. albicans* como a espécie mais comum em ambos os grupos, sendo mais prevalente no grupo de pacientes com lesão. Para a análise dos níveis de proteinases e fosfolipases, a avaliação enzimática foi realizada somente para *C. albicans*. Todas as amostras produziram proteinases e 83,3% delas produziram fosfolipases, indicando que somente a produção enzimática não determina o desenvolvimento da doença.

Frequência de espécies não-*albicans*

O interesse pela *C. albicans* se dá em função da facilidade de seu isolamento e por sua constante associação às infecções adquiridas em ambiente nosocomial. Não há dúvida que o conhecimento acerca dessa espécie seja de grande valia, porém, percebe-se um interesse menor dos pesquisadores pelas demais. Tendo em vista que a colonização por duas ou mais espécies seja comum, essa associação pode dificultar o tratamento. *C. glabrata* e *C. krusei*, por exemplo, são frequentemente resistentes ao fluconazol, fármaco tido como uma das principais alternativas no tratamento de diversas micoses (GABLER *et al.*, 2008; MÍMICA *et al.*, 2009; OLIVEIRA, 2009; PEREIRA-CENCI, 2008; XIAOGANG *et al.*, 2003).

Um fenômeno relatado por Pereira-Cenci (2008), indica a necessidade de mais estudos sobre espécies não-*albicans*. Enquanto *C. albicans* é a mais comumente isolada na mucosa oral, *C. glabrata* surge frequentemente aderida às superfícies de acrílico e à mucosa palatal. Anteriormente considerada como não patogênica, hoje essa espécie surge associada a altas taxas de mortalidade. Segundo a autora, essa mudança de prevalência tem sido induzida, supostamente, pelo uso indiscriminado de antifúngicos.

Outros estudos apontam também a substituição de *C. albicans* por *C. dubliniensis* após a utilização de antifúngicos, especialmente o fluconazol (GASPAROTO *et al.*, 2009; MARTINEZ *et al.*, 2002; RAMAGE *et al.*, 2001). No Brasil, a venda desses medicamentos não é controlada, apesar da lei exigir a prescrição médica, como ocorre atualmente com os antibióticos, os quais contam com um sistema de gerenciamento exclusivo para sua comercialização.

Apesar de a *Candida albicans* representar a espécie mais comum, metade dos casos de infecção associados ao gênero *Candida*, em todo o mundo, são provocados por outras espécies. *C. albicans* está presente nos estágios iniciais da formação dos biofilmes, o que não acontece nos sistemas mais antigos, onde há substituição por outras espécies (HASAN *et al.*, 2009; MÍMICA *et al.*, 2009; PEREIRA-CENCI, 2008).

Segundo Mímica *et al.*(2009), estudos na América do Norte e Europa apontam *C. glabrata* como a principal espécie não-*albicans* envolvida em infecções; no Brasil, *C. tropicalis* tem ocupado essa colocação. A tabela 1 apresenta um levantamento das espécies não-*albicans* mais prevalentes em diversos trabalhos nacionais publicados nos últimos 10 anos.

MELO, Iângla Araújo de e GUERRA, Ricardo Consiglierio. Candidíase oral: um enfoque sobre a estomatite por prótese. *SALUSVITA*, Bauru, v. 33, n. 3, p. 389-414, 2014.

MELO, langla Araújo de e GUERRA, Ricardo Consigliero. Candidíase oral: um enfoque sobre a estomatite por prótese. *SALUSVITA*, Bauru, v. 33, n. 3, p. 389-414, 2014.

Tabela 1 - Listagem das espécies não-*albicans* mais prevalentes.

Autor	Ano	Espécie
Crocco et al.	2004	<i>C. krusei</i> ; <i>C. tropicalis</i>
Menezes et al.	2005	<i>C. tropicalis</i> ; <i>C. guilliermondii</i> ; <i>C. glabrata</i> ; <i>C. stellatoidea</i>
D'Avila	2006	<i>C. tropicalis</i> ; <i>C. glabrata</i> ; <i>C. parapsolisis</i>
Oliveira et al.	2006	<i>C. tropicalis</i> ; <i>C. glabrata</i> ; <i>C. parapsolisis</i> ; <i>C. krusei</i>
Wingeter et al.	2007	<i>C. tropicalis</i> ; <i>C. glabrata</i>
Gabler et al.	2008	<i>C. glabrata</i> ; <i>C. tropicalis</i>
Oliveira et al.	2009	<i>C. tropicalis</i> ; <i>C. krusei</i>
Mímica et al.	2009	<i>C. tropicalis</i> ; <i>C. krusei</i>
Vasconcelos et al.	2010	<i>C. tropicalis</i> ; <i>C. parapsolisis</i> ; <i>C. glabrata</i> ; <i>C. krusei</i>
Demitto et al.	2012	<i>C. tropicalis</i> ; <i>C. glabrata</i> ; <i>C. parapsolisis</i>
Martinez et al	2013	<i>C. glabrata</i> ; <i>C. krusei</i>

O levantamento mostra *C. tropicalis* como a segunda espécie mais encontrada, depois de *C. albicans*. A listagem acima não diferencia as espécies em relação ao sítio anatômico em que foram isoladas, indica apenas a prevalência de *C. tropicalis* como segunda espécie, independentemente do sítio de infecção.

O Papel da Saliva

A saliva é um fluido de composição complexa e propriedades funcionais bem definidas: auxilia a digestão, mantém a integridade da cavidade oral e regula o pH do meio bucal em torno de 6,9 por meio de tampões salivares (ACEVEDO, 2010; ARANHA, 2002; ELGUEZABAL *et al.*, 2008).

Importante ainda para a lubrificação da cavidade oral, a saliva protege contra infecções fúngicas e bacterianas. A xerostomia ou boca seca atinge boa parte dos usuários de próteses. Esta situação pode ser agravada pela utilização de fármacos, alimentos e bebidas que favorecem a hipossalivação. Entre os fármacos que aumentam esse risco, há os inibidores da enzima conversora de angiotensina, anti-histamínicos, anti-colinérgicos, bloqueadores dos canais de cálcio e diuréticos. Bebidas contendo cafeína, consumo excessivo de álcool e açúcar, também estão relacionados ao agravamento da xerostomia (ELGUEZABAL *et al.*, 2008; GOIATO *et al.*, 2005; OLIVEIRA, 2009).

A diminuição do fluxo salivar, em casos de xerostomia ou disfunção na produção de saliva, aumenta a possibilidade de trauma mecânico e diminui o efeito protetor da imunoglobulina A (IgA)

presente no fluido, o que favorece índices elevados de colonização por *Candida* spp. (OLIVEIRA, 2009; TORRES *et al.*, 2007; VASCONCELOS *et al.*, 2010).

O pH salivar é uma medida importante no desenvolvimento de cáries. Quanto à formação de biofilmes em próteses dentárias, seu papel ainda não foi totalmente compreendido. Contudo, sabe-se que a acidificação da cavidade oral favorece a proliferação de *Streptococcus mutans* (bactéria acidófila), um dos principais microrganismos envolvidos na produção de biofilmes. Além disso, o pH ácido proporciona, também, a multiplicação dos fungos em geral, especialmente as leveduras, que participam de forma significativa na formação dos biofilmes (MONROY *et al.*, 2005; PEREIRA-CENCI, 2008).

Normalmente, a região sob a prótese é a região mais ácida da cavidade oral, o que favorece o aparecimento de lesões, além do que contribui para a inativação do poder protetor da IgA salivar. Esta tem sua ação máxima na faixa de pH entre 5,9 e 7,5; em pH muito ácido ou alcalino sua ação fica comprometida ou mesmo ausente (RADFORD *et al.*, 1999).

Monroy *et al.* (2005) pesquisaram 105 usuários de prótese, com e sem lesão, e puderam constatar que o pH salivar era mais baixo em pacientes com estomatite por prótese, sendo colonizados por *C. albicans*, *S. mutans* e *S. aureus*. Segundo Salerno *et al.* (2011), valores de pH baixos são importantes tanto na adesão quanto na produção de fatores de virulência; pH em torno de 3, por exemplo, facilita a atividade enzimática de proteinases e lipases.

Após a higiene bucal, todas as superfícies da cavidade oral são recobertas por uma película salivar, tornando propícia a colonização pelos microrganismos que irão iniciar o processo de formação dos biofilmes. Em seguida, se as condições forem favoráveis, os colonizadores tardios irão se fixar, dando início aos biofilmes de *Candida* spp. (PEREIRA-CENCI *et al.*, 2008).

Na saliva existem moléculas responsáveis por impedir a adesão dos fungos à prótese e moléculas que, por outro lado, colaboram para que essa adesão ocorra. As primeiras compreendem: lisozima, lactoferrina, histatinas, peroxidases, calprotectina e IgA salivar, e as outras, responsáveis pela adesão, são: mucinas, statherinas e proteínas ricas em prolina (ELGUEZABAL *et al.*, 2008; NETT *et al.*, 2010; OLIVEIRA, 2009; PEREIRA-CENCI, 2008; TORRES *et al.*, 2007).

A película salivar tem função relevante na aderência e formação do biofilme, o que favorece a cárie, mas seu papel na colonização de próteses dentárias é controverso (ELGUEZABAL *et al.*, 2008; GUSMÃO, 2007; PEREIRA-CENCI *et al.*, 2008; RADFORD *et al.*,

MELO, Iângla Araújo de e GUERRA, Ricardo Consigliero. Candidíase oral: um enfoque sobre a estomatite por prótese. *SALUSVITA*, Bauru, v. 33, n. 3, p. 389-414, 2014.

MELO, langla Araújo de e GUERRA, Ricardo Consigliero. Candidíase oral: um enfoque sobre a estomatite por prótese. *SALUSVITA*, Bauru, v. 33, n. 3, p. 389-414, 2014.

1999). Essa dubiedade pode ser explicada pelas diferentes fases morfológicas que o fungo pode assumir.

Elguezabal *et al.* (2008) realizaram um estudo *in vitro* empregando saliva obtida de indivíduos saudáveis (que não utilizavam prótese), onde os resultados indicaram que a saliva inibiu a adesão de *C. albicans* ao polimetacrilato (PMMA). Já a adesão aos materiais plásticos das próteses é favorecida pela saliva quando o fungo se encontra em estágio de levedura e inibida quando em fase de células germinadas, formando o tubo germinativo.

Biofilmes

A cavidade oral representa um ecossistema de relativa diversidade de nichos ecológicos, o que permite a colonização da mucosa por uma comunidade microbiana altamente diversa. Todas as superfícies da boca apresentam uma microbiota aderida, onde os microrganismos podem estar livres, mas preferencialmente se organizam em estruturas complexas denominadas biofilmes (ANDRÉ *et al.*, 2011; APARNA; YADAV, 2008; DOUGLAS, 2002; MONROY *et al.*, 2005; RAMAGE *et al.*, 2001, 2005; VASCONCELOS *et al.*, 2010).

O biofilme é um sistema organizado composto por microrganismos unicelulares que formam uma estrutura multicelular, a qual garante a sobrevivência coletiva dos mesmos. Acumula-se nas superfícies dos dentes e próteses como uma película envolta por uma matriz extracelular, proveniente tanto do hospedeiro quanto dos microrganismos. Logo após a escovação, forma-se uma película salivar composta por glicoproteínas (mucinas e lisozimas) que favorecem a adesão sobre a mucosa oral. Assim, os microrganismos pioneiros (principalmente *Streptococcus mutans*) se instalam, formando microcolônias que irão abrigar novas espécies, aumentando a diversidade microbiana do biofilme (BARBIERI *et al.*, 2007; DOUGLAS, 2002; NETT *et al.*, 2010; PEREDA, 2007; PEREIRA-CENCI, 2008; PEREIRA, 2009; RAMAGE *et al.*, 2005).

A capacidade de formar biofilmes multiespécies é uma vantagem adaptativa observada, também, em fungos do gênero *Candida* que habitam a mucosa oral. O biofilme garante a sobrevivência dos microrganismos devido à sua estrutura e às características das espécies envolvidas, conferindo resistência aos agentes antimicrobianos, limpeza mecânica e defesas naturais do hospedeiro (APARNA; YADAV, 2008; DOUGLAS, 2002; HASAN *et al.*,

2009; NETT *et al.*, 2010; PEREIRA-CENCI, 2008; PEREIRA, 2009; XIAOGANG *et al.*, 2003).

O conhecimento sobre os mecanismos que regulam a formação dessas estruturas complexas pode ser utilizado na prevenção e tratamento de várias doenças (APARNA; YADAV, 2008; ELGUEZABAL *et al.*, 2008; GUSMÃO, 2007; NETT *et al.*, 2010; RAMAGE *et al.*, 2005; XIAOGANG *et al.*, 2003). De acordo com Douglas (2002), aproximadamente 65% das infecções microbianas envolve a presença de biofilmes. Um fato importante é que estes podem colonizar todo tipo de prótese.

Ainda sob a ótica de Douglas (2002), uma das principais características da *Candida* é sua elevada resistência aos antimicrobianos. Alguns possíveis fatores podem estar associados a isso, como: incapacidade das drogas antifúngicas em penetrar na matriz do biofilme; alterações fenotípicas; indução da expressão de genes de resistência pelo fungo; e persistência de algumas células após o tratamento.

Na concepção de Pereira-Cenci *et al.* (2008), as bactérias fornecem aos fungos produtos metabólicos que ativam fatores de virulência, bem como o inverso também se aplica. A interação entre esses microrganismos modula a resposta do hospedeiro, desencadeando o processo inflamatório e colaborando para manter uma microbiota equilibrada dentro do biofilme.

A adesão é o primeiro passo para a formação desses sistemas, pois sem isso, os microrganismos seriam removidos por meio das forças de arraste promovidas pelo fluxo salivar ou por meio do alimento. Essa adesão ocorre mediante forças de interação molecular; posteriormente, há crescimento das hifas ao redor da superfície da prótese, formação de microcolônias e do biofilme (PEREIRA-CENCI, 2008). Ramage *et al.* (2005) afirmam que a aderência do fungo ao substrato é mediada por fatores inespecíficos, como a hidrofobicidade, e específicos, como as adesinas e produtos salivares.

A matriz extracelular de polissacarídeo é composta essencialmente por carboidratos (glicose, frutose, manose) e proteínas segregadas pelos componentes microbianos (DERENGOWSKI, 2011; PEREDA, 2007; PEREIRA-CENCI, 2008). Convém ressaltar que as células associadas ao biofilme são fenotipicamente diferentes daquelas que se encontram livres (DOUGLAS, 2002; PEREIRA, 2009; DONGARI-BAGTZOGLOU *et al.*, 2009; NETT *et al.*, 2010).

Determinados microrganismos, como *Streptococcus mutans*, produzem, entre outros metabólitos, levanas e glicanas, os quais são incorporados à matriz extracelular. Evidências apontam também para a produção de bacteriocinas, proteínas antibacterianas produzidas

MELO, Iângla Araújo de e GUERRA, Ricardo Consigliero. Candidíase oral: um enfoque sobre a estomatite por prótese. *SALUSVITA*, Bauru, v. 33, n. 3, p. 389-414, 2014.

MELO, langla Araújo de e GUERRA, Ricardo Consiglierio. Candidíase oral: um enfoque sobre a estomatite por prótese. *SALUSVITA*, Bauru, v. 33, n. 3, p. 389-414, 2014.

pelelo *S. mutans*, essenciais para a permanência deste no biofilme. Tais substâncias podem interferir no crescimento de outros microrganismos, geralmente bactérias (KAMYIA *et al.*, 2011).

É interessante frisar ainda que durante a formação do biofilme, há a incorporação de componentes celulares do hospedeiro, como a queratina proveniente da descamação de células epiteliais, e os neutrófilos, resultantes da infiltração no tecido infectado. Os neutrófilos estão presentes com a finalidade de conferir proteção, mas também podem ser incorporados ao biofilme (DONGARI-BAGTZOGLOU *et al.*, 2009)

Vários autores têm buscado modelos que expliquem de forma clara e sucinta as etapas de formação dessas complexas estruturas que são os biofilmes. A seguir, figura 1, há uma representação ilustrada que mostra uma descrição simplificada da constituição desses sistemas.

É importante dizer que além das etapas mostradas na figura, há ainda a fase que corresponde à dispersão celular dos agregados do biofilme; esses microrganismos irão colonizar outros nichos ou participar da formação de novos biofilmes (DERENGOWSKI, 2011).

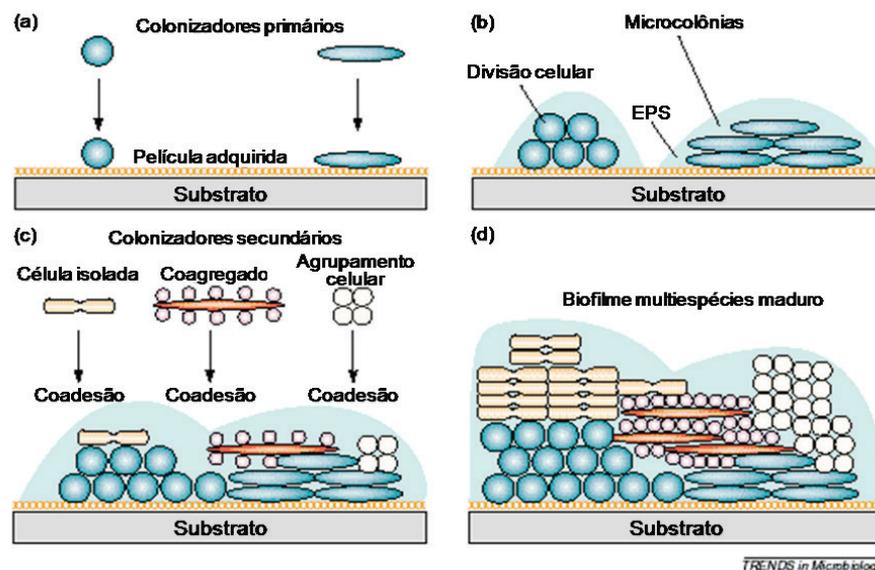


Figura 1: Etapas da formação de um biofilme multiespécie. Em (a) a adesão dos colonizadores primários; (b) crescimento e divisão celular e produção da matriz de polissacarídeo extracelular (EPS); (c) co-adesão de células individuais, células ou grupos de células idênticas para formar o biofilme jovem multiespécie e (d) a maturação do biofilme multiespécie.

Fonte: adaptado de Rickard et al. (2003).

Interação entre fungos e bactérias na formação do biofilme e o mecanismo de *quorum sensing*

Entre as bactérias normalmente relacionadas à formação dos biofilmes, podemos destacar o gênero *Streptococcus*, cocos gram-positivos, especialmente *S. mutans* (ANDRÉ *et al.*, 2011; BARBIERI *et al.*, 2007; DOUGLAS, 2002; PEREIRA-CENCI, 2008; RADFORD *et al.*, 1999; VASCONCELOS *et al.*, 2010). Outras espécies encontradas nessa estrutura são: *Lactobacillus* spp. *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus epidermidis* (MONROY *et al.*, 2005; NETT *et al.*, 2010; PEREIRA-CENCI, 2008; RADFORD *et al.*, 1999; SALERNO *et al.*, 2011).

Supõe-se que a estrutura organizada dos biofilmes seja regulada por um mecanismo chamado *quorum sensing*, mediado pela densidade celular e atividade de moléculas autoindutoras. Esse artifício permite aos organismos unicelulares se comportarem como um único ser multicelular, favorecendo a resistência aos compostos antimicrobianos, mecanismos de defesa do hospedeiro e expressão de fatores de patogenicidade, ou seja, confere maior capacidade de adaptação ao meio (APARNA; YADAV, 2008; KRUPPA, 2008; NETT *et al.*, 2010; PEREIRA-CENCI *et al.*, 2008; RAMAGE *et al.*, 2005; XIAO-GANG *et al.*, 2003).

Caracterizando melhor, *quorum sensing* é um mecanismo de regulação da expressão gênica em resposta à variação da densidade celular em um biofilme multiespécie, onde a produção de moléculas autoindutoras se intensifica em função do aumento da população microbiana, gerando, assim, sinais químicos que permitem a “comunicação” entre os microrganismos (KRUPPA, 2008; PEREIRA-CENCI *et al.*, 2008).

Segundo Vasconcelos *et al.* (2010), a interação entre *C. albicans* e *Streptococcus* spp. favorece a colonização pelo fungo. *Streptococcus mutans*, um membro comumente encontrado em próteses de acrílico, pode competir com *C. albicans* pelos sítios anatômicos, como também propiciar sua colonização. Contudo, a colaboração entre eles pode ser entendida como uma relação mutualística, visto que ambos são favorecidos pela co-adesão. Essa complexa interação levedura-bactéria é intermediada tanto por mecanismos internos ao biofilme quanto externos; entre eles estão: higiene da prótese e fluxo salivar do usuário (BARBIERI *et al.*, 2007; PEREIRA, 2009).

Barbieri *et al.* (2007) realizaram um interessante estudo utilizando pré-molares extraídos em tratamento ortodôntico, onde os mesmos ficaram em contato com inóculo preparado com *C. albicans* e *S. mutans* por 21 dias; período em que os pesquisadores utilizaram seis

MELO, Iângla Araújo de e GUERRA, Ricardo Consiglierio. Candidíase oral: um enfoque sobre a estomatite por prótese. *SALUSVITA*, Bauru, v. 33, n. 3, p. 389-414, 2014.

MELO, langla Araújo de e GUERRA, Ricardo Consiglierio. Candidíase oral: um enfoque sobre a estomatite por prótese. *SALUSVITA*, Bauru, v. 33, n. 3, p. 389-414, 2014.

amostras de cada microrganismo (isolados a partir de amostras clínicas) e cepas ATCC como controle. Foi usada, ainda, a Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) como método para avaliar a formação dos biofilmes. O resultado mostrou que as espécies isoladas são capazes de formar biofilmes sobre a superfície dos dentes, porém, maior adesão foi obtida quando os microrganismos foram cultivados juntos, demonstrando, *in vitro*, a colaboração entre as espécies na constituição dos sistemas.

Resultado semelhante foi encontrado por Pereira (2009), estudando o efeito da terapia fotodinâmica sobre os biofilmes. A pesquisadora observou o aumento da espessura do biofilme quando *C.albicans* e *S. mutans* foram cultivados juntos.

Uma investigação feita por Monroy *et al.* (2005) com 105 usuários de prótese demonstra a prevalência de *Candida albicans*, *Streptococcus mutans* e *Staphylococcus aureus* na cavidade oral, da qual foram coletadas amostras para avaliação do pH, especificamente da mucosa oral, superfície da prótese e saliva. A identificação de *Candida* spp. foi realizada mediante cultivo em meio cromogênico. No caso das bactérias, além dos meios específicos, foram utilizadas as provas de catalase e coagulase, coloração de Gram e observação microscópica. Do total de pacientes, 50 foram diagnosticados com estomatite por prótese e em 39 deles foi encontrada a associação entre *C. albicans* e *S. aureus*.

Modelos de estudo

Os fatores relevantes para a co-adesão levedura-bactéria na formação dos biofilmes têm sido foco de estudos *in vitro* (BARBIERI *et al.*, 2007; PEREIRA, 2009) e *in vivo* (NETT *etal.*, 2010). Para Ramage *et al.* (2005), o aperfeiçoamento desses estudos tem se aproximado dos resultados encontrados *in vivo*, o que demonstra confiabilidade nos mesmos. Entretanto, Dongari-Bagtzoglou *et al.* (2009) afirmam que há indícios de que os biofilmes formados sobre as mucosas apresentam uma organização mais complexa do que aqueles formados sobre superfícies abióticas.

Ainda de acordo com Ramage *et al.* (2005), os estudos *in vitro* são importantes para ajudar a desvendar os fatores predisponentes na detecção da estomatite por prótese e compreender o papel de cada um deles. Esse conhecimento pode subsidiar a descoberta de novas terapias que visem à supressão desses fatores. Por outro lado, é conveniente destacar que essa abordagem distancia-se das condições encontradas no ambiente vivo, pois estudos *in vitro* não sofrem

influência da saliva ou de fatores imunológicos (BARBIERI *et al.*, 2007; NETT *et al.*, 2010; RADFORD *et al.*, 1999). Douglas (2002), por exemplo, revela que quantidades maiores de matriz são formadas quando os biofilmes são cultivados com pequenas agitações, o que não é observado em modelos estáticos.

Ramage *et al.* (2005) abordam também que vários pesquisadores vêm desenvolvendo modelos *in vitro*, utilizando materiais como discos de cateter, lâminas de vidro, tiras de acrílico, filtros cilíndricos de celulose, entre outros, com a finalidade de monitorar o crescimento dos biofilmes. Essa investigação é justificada pelo fato de as características do substrato influenciar na arquitetura do biofilme.

As pesquisas *in vitro* utilizam grande variedade de materiais e protocolos, algo que acaba gerando falta de padronização, representando, portanto, um fator que dificulta a correlação dos resultados obtidos pelos diversos pesquisadores. Entre esses processos, encontram-se material biológico de diferentes sítios anatômicos, populações distintas e uma multiplicidade de protocolos que impedem a comparação entre os estudos.

Materiais e Higiene da Prótese

A capacidade que os fungos têm de crescer sobre os materiais da prótese já é bem conhecida; pouco se conhece, porém, a respeito de quais propriedades do substrato colaboram para isso. D'Avila (2006) e Pereira-Cenci *et al.* (2008) citam algumas dessas propriedades: energia livre de superfície, hidrofobicidade, rugosidade, pH ácido, higiene da mucosa oral e da prótese, tempo de uso e estado de conservação da mesma.

O conceito de energia livre de superfície indica a facilidade com a qual a saliva se espalha por uma superfície. De acordo com Pereira-Cenci *et al.* (2008), essa é uma definição relevante, especialmente no que se refere a materiais à base de PMMA, onde se verifica uma maior adesão do fungo quando a energia está aumentada. Assim, quanto maior a área, maior será a energia livre de superfície. Esta, por sua vez, regula a capacidade de molhamento e direciona a formação da película salivar sobre o acrílico utilizado na confecção das próteses.

Com isso, é necessário conhecer como os fungos interagem com as superfícies, entender como funciona a velocidade de crescimento e as necessidades nutricionais. Segundo Douglas (2002), biofilmes de espécies não-*albicans*, como *C. tropicalis* e *Candida parapsilosis*, crescem melhor em meio contendo 8% de glicose. Tais informa-

MELO, Iângla Araújo de e GUERRA, Ricardo Consiglierio. Candidíase oral: um enfoque sobre a estomatite por prótese. *SALUSVITA*, Bauru, v. 33, n. 3, p. 389-414, 2014.

MELO, langla Araújo de e GUERRA, Ricardo Consigliero. Candidíase oral: um enfoque sobre a estomatite por prótese. *SALUSVITA*, Bauru, v. 33, n. 3, p. 389-414, 2014.

ções são vitais para o desenvolvimento de estratégias que previnam essas interações.

A hidrofobicidade do substrato em que o fungo se fixa é considerado um fator inespecífico na adesão inicial; no entanto, quanto mais hidrofóbica for a superfície, maior será a aderência celular esperada (PEREDA, 2007).

A rugosidade, medida importante a ser considerada, é a média dos desvios entre vales e picos em uma superfície. Quanto maior a sua rugosidade, mais propensa ela será à formação de biofilmes. Essa característica está intimamente relacionada ao material da prótese e tempo de uso, tanto é que, próteses antigas e confeccionadas em material áspero, dificultam a limpeza e a remoção mecânica do biofilme (APARNA; YADAV, 2008; GUSMÃO, 2007; PEREIRA-CENCI *et al.*, 2008; RADFORD *et al.*, 1999).

Dentre os fatores que colaboram para a manifestação da estomatite por prótese, a higiene é uma das poucas variáveis cuja participação do usuário pode interferir positivamente. Silva *et al.* (2011) apontaram estudos que avaliam a higiene e a saúde bucal dos usuários, chegando à conclusão de que a higiene desses dispositivos é precária.

Segundo Neto *et al.* (2005), pacientes usuários de próteses são propensos à reinfecção, por isso os cuidados com a higiene são tão importantes. Para o autor, o procedimento de limpeza deve ser realizado com escovas adequadas, ou quando isso não for possível, com escovas convencionais e sabão neutro ou dentífrico; outro procedimento é manter as próteses submersas em água e solução de limpeza durante a noite. Entre as soluções mais comuns e de fácil acesso, temos o hipoclorito de sódio diluído em água, na concentração entre 2 a 3%.

Os principais problemas associados ao uso incorreto de próteses ocorrem quando o usuário não recebe orientação adequada sobre o processo de higienização, pois além da prótese, a higiene da mucosa e da língua deve ser realizada diariamente (GOIATO *et al.*, 2005). Outros fatores como a dificuldade ou limitação de movimentos dos membros superiores em idosos e a falta de produtos específicos no mercado pode prejudicar a higienização. De acordo com Tavares (2009), entre os usuários de prótese, os idosos são os mais prejudicados em relação à informação sobre os procedimentos corretos, além de alguns utilizarem escova não dentária.

Outra pesquisa, realizada por Vasconcelos *et al.* (2010), mostra que o número de *S. mutans* na saliva de pacientes com higiene deficiente foi cerca de dez vezes maior do que em pacientes com boa higiene. Isso revela que, além de todas as variáveis já citadas, essa condição se configura como um fator de extrema importância no

estabelecimento ou não da estomatite. A dificuldade, contudo, está em prever até que ponto a higiene da prótese, isoladamente, exerce influência sobre a permanência da infecção.

Padrões salivares e medidas presuntivas de higiene podem ser utilizados pelos profissionais na avaliação clínica do paciente usuário de prótese, com ou sem a infecção. Outras medidas, como as que avaliam a qualidade do material, seu estado de conservação e o grau de higienização, direcionam o olhar para os pacientes propensos a apresentarem a patologia ou para aqueles com diagnóstico já confirmado, auxiliando no tratamento e prevenindo recidivas (BARBIERI *et al.*, 2007; GOIATO *et al.*, 2005; NETT *et al.*, 2010; TAVARES, 2009).

D'Avila (2006) utiliza um método chamado Índice de Placa, onde as próteses eram previamente divididas em sextantes e coradas com o auxílio de um evidenciador de placa. De acordo com o número de divisões coradas, foram atribuídos valores de 0 a 6 conforme a intensidade da coloração. Trata-se de um procedimento simples, que serve para avaliar o grau de higienização das próteses (BARBIERI *et al.*, 2007; GOIATO *et al.*, 2005; NETT *et al.*, 2010; TAVARES, 2009).

O usuário de uma prótese considerada má higienizada, deve receber esclarecimentos sobre os produtos e técnicas ideais para a limpeza, ou mesmo ser aconselhado a substituí-la. Muitos, inclusive, têm a ideia errônea de que sendo as próteses permanentes, não necessitam de manutenção e acompanhamento especializado (BARBIERI *et al.*, 2007; GOIATO *et al.*, 2005; NETT *et al.*, 2010; TAVARES, 2009).

Barbieri *et al.* (2007) destacam que tanto na prevenção como no tratamento da estomatite, o procedimento mais eficaz é o controle do biofilme, o qual é alcançado através de medidas físicas ou químicas de contenção. Quando isso não for possível, deve ser realizada a substituição da prótese, tanto que Pereira-Cenci (2008) afirma que esse material pode ser fonte de microrganismos, o que resulta numa reinfecção.

Todas as etapas que envolvem a substituição da dentição por um implante, seja total ou parcial, devem ser acompanhadas pelo cirurgião dentista, mesmo porque o processo de reabilitação envolve vários aspectos, desde a recuperação da função mastigatória até a fala e a estética em si, uma vez que estes contribuem sobremaneira para a qualidade de vida e bem estar dos usuários (LELES; FREIRE, 2004).

Para a escolha do tratamento adequado, é importante considerar, também, o aspecto social. Segundo Leles e Freire (2004), a tomada de decisão sobre esse aspecto, deve levar em conta a opinião do paciente. Esses autores defendem que a escolha do trata-

MELO, Iângla Araújo de e GUERRA, Ricardo Consiglierio. Candidíase oral: um enfoque sobre a estomatite por prótese. *SALUSVITA*, Bauru, v. 33, n. 3, p. 389-414, 2014.

MELO, langla Araújo de e GUERRA, Ricardo Consigliero. Candidíase oral: um enfoque sobre a estomatite por prótese. *SALUSVITA*, Bauru, v. 33, n. 3, p. 389-414, 2014.

mento seja direcionada pela medicina e baseada em evidências, cujo objetivo é colocar em discussão fatores sociais, individuais e epidemiológicos para a tomada de decisão. Além disso, é notório que somente com a participação efetiva do usuário, será possível prevenir tratamentos futuros (GOIATO *et al.*, 2005; LELES; FREIRE, 2004; TAVARES, 2009).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em indivíduos que apresentam a dentição completa e que gozem de boa saúde, os fungos do gênero *Candida* raramente são encontrados envolvidos em algum processo patológico; por outro lado, pacientes imunocomprometidos ou em tratamento imunossupressor, são susceptíveis à infecção, especialmente se forem edentados. Nesses casos, a *Candida spp.*, geralmente, provoca estomatite na mucosa que suporta a prótese.

Os dados coletados para a Pesquisa Nacional de Saúde Bucal mostraram que em relação ao edentulismo, a necessidade de utilização de prótese aumenta com a idade. Nos adolescentes, cerca de 13,7% necessitam de algum tipo de implante; já nos adultos, essa necessidade pode ser verificada em 68,8% dos casos, sendo que a maioria (41,3%) trata-se de prótese parcial em um maxilar. Em idosos, a taxa fica em torno de 23,9% que necessita de prótese total em pelo menos um maxilar e 15,4% precisam de prótese total dupla (BRASIL, 2011).

Embora o número de edentados venha caindo ao longo dos anos – fator relacionado ao acesso à informação e aos serviços de saúde bucal –, o país passa por um processo de envelhecimento em que os idosos são mais propensos a apresentar infecções fúngicas devido à queda natural da imunidade e à presença de doenças comuns nessa fase da vida. Diante dessa demanda, fica clara a necessidade de um estudo sobre as patologias associadas aos usuários de próteses, principalmente aquelas de origem fúngica, como a estomatite.

Como uma doença infecciosa multifatorial, observou-se que a estomatite por prótese envolve fatores associados não só ao hospedeiro, mas também aos microrganismos, sendo que a capacidade de formar biofilmes exerce um papel determinante na progressão da doença. Entretanto, os conhecimentos sobre os fatores que regulam sua formação e permanência, como o fenômeno do *quorum sensing*, devem ser estudados com cautela.

Além do mais, é preciso conhecer a fundo a respeito da função da saliva em modelos *in vivo* que permitam a investigação dos fatores inerentes ao hospedeiro, bem como definir até que ponto a higiene

ou a falta dela interferem na prevenção e tratamento dessa infecção que atinge milhares de usuários de prótese dentária.

REFERÊNCIAS

ACEVEDO, A. C. Saliva and oral health. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, São Paulo, v. 56, n. 1, 2010.

ÁLVARES, C. A.; SVLDZLNSKI, T. I. E.; CONSOLARO, M. E. L. Candidíase vulvovaginal: fatores predisponentes do hospedeiro e virulência das leveduras. **Jornal Brasileiro de Patologia Médica Laboratorial**, Rio de Janeiro, v. 43, n. 5, p. 319-327, 2007.

ANDRÉ, R. F. G.; ANDRADE I. M.; SILVA-LOVATO, C. H ; PARANHOS, H. F. O.; PIMENTA, F. C.; ITO, I. Y. Prevalence of *Mutans Streptococci* Isolated from Complete Dentures and Their Susceptibility to Mouthrinses. **Braz. Dent. Journal**, Ribeirão Preto, v. 22, n.1, p. 62-67, 2011.

APARNA, M. S; YADAV, S. Biofilms: microbes and disease. **Bras. J. Infect. Dis.**, Salvador, v. 12, n. 6, p. 526-530, 2008.

ARANHA, F. L. **Bioquímica Odontológica**. 2. ed. São Paulo: Sarvier, 2002. 116 p.

AVRELLA, D; GOULART, L.S. Isolamento de *Candida* spp. da mucosa oral de pacientes submetidos ao tratamento quimioterápico. **Rev. Bras. Análises Clínicas**, Rio de Janeiro, v. 40, n. 3, p. 205-207, 2008.

AYUSO-MONTEIRO, R.; TORRENT-COLLADO, J.; LÓPEZ-LÓPEZ, J. Estomatitis protésica: puesta al dia. **RCOE**, Barcelona, v. 9, n.6, p. 657-662, 2004.

BARBEDO, L. S; SGARBI, D. B. G; Candidíase. **J. Bras. Doenças Sex. Transm.**, Niterói, v. 2, n. 1, p. 22-38, 2010.

BARBIERI, D. S. V.; VICENTE, V. A.; FRAIZ, F. C.; LAVORANTI, O. J.; SVIDZINSKI, T. I. E.; PINHEIRO, R. L. Analysis of the *in vitro* adherence of *Streptococcus mutans* and *Candida albicans*. **Braz. J. Microbiol.**, São Paulo, v. 38, n. 4, p. 624-631, 2007.

BATISTA, J. M; BIRMAN, E.G.; CURY, A.E. Suscetibilidade a antifúngicos de cepas de *Candida albicans* isoladas de pacientes com estomatite protética. **Rev. Odontol. Univ.**, São Paulo, v. 13, n. 4, p. 343-348, 1999.

MELO, Iangla Araújo de e GUERRA, Ricardo Consiglierio. Candidíase oral: um enfoque sobre a estomatite por prótese. **SALUSVITA**, Bauru, v. 33, n. 3, p. 389-414, 2014.

MELO, langla Araújo de e GUERRA, Ricardo Consiglierio. Candidíase oral: um enfoque sobre a estomatite por prótese. *SALUSVITA*, Bauru, v. 33, n. 3, p. 389-414, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Projeto SBBRASIL 2010: Pesquisa Nacional de Saúde Bucal – Resultados Principais**. Brasília: Ministério da Saúde, 2011, 92 p.

CANNON, R. D; CHAFFIN, W. L. Oral Colonization by *Candida albicans*. **Oral Biology & Medicine**. v. 10, n. 3, p. 359-383, 1999.

CROCCO, E. I.; MÍMICA, L. M. J.; MURAMATU, L. H.; GARCIA, C.; SOUZA, V. M. S.; RUIZ, L. R. B.; ZAITZ, C. Identificação de espécies de *Candida* e susceptibilidade antifúngica *in vitro*: estudo de 100 pacientes com candidíases superficiais. **An. Bras. Dermatol.**, Rio de Janeiro, v. 79, n. 6, p. 689-697, 2004.

D'AVILA, S. **Avaliação clínica e laboratorial da estomatite por prótese**. 2006. 153f. Tese (Doutorado em Reabilitação Oral - Área de Prótese) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Odontologia. Araraquara, 2006.

DERENGOWSKI, L. S. **Caracterização da resposta de fungos patogênicos a diferentes condições de interação intra e inter-domínios**. 2011. 176f. Tese (Doutorado em Biologia Molecular) – Universidade de Brasília, Brasília, 2011.

DE ROSSI, T.; LOZOVVOY, M. A.B.; SILVA, R. V.; FERNANDES, E. V.; GERALDINO, T. H.; COSTA, I. C.; SARIDAKIS, H.O.; WATANABE, M. A. E.; FELIPE, I. Interações entre *Candida albicans* e Hospedeiro. **Semina: Ciências Biológicas e da Saúde**, Londrina, v. 32, n. 1, p. 15-28, 2011.

DONGARI-BAGTZOGLOU, A.; KASHLEVA, H.; DWIVEDI, P.; DIAZ P.; VASILAKOS, J. Characterization of Mucosal *Candida albicans* Biofilms. **PLoS ONE**, San Francisco, v. 4, n.11, p. 67-70, 2009.

DOUGLAS, L. J. Medical importance of biofilms in *Candida* infections. **Revista Iberoam. Micologia**, Bilbao, v. 19, p. 139-143, 2002.

ELGUEZABAL, N.; MAZA, J. L.; DORRONSORO, S.; PONTÓN, J. Whole Saliva has a Dual Role on the Adherence of *Candida albicans* to Polymethylmetacrylate. **The Open Dentistry Journal**, v. 2, n. 1, p. 1-4, 2008.

FAVALESSA, O. C.; MARTINS, M. A.; HAHN, R. C. Aspectos micológicos e suscetibilidade *in vitro* de leveduras do gênero *Candida* em pacientes HIV-positivos provenientes do Estado de Mato Grosso. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, Uberaba, v. 43, n. 6, p.673-677, 2010.

FURLANETO-MAIA, L.; SPECIAN, A. F. L.; THÖRN, D. S. W.; OLIVEIRA, M. T.; FURLANETO, M. C. Estudo da incidência de amostras clínicas do gênero *Candida* isoladas de diversos sítios anatómicos. **Acta Sci. Health Sci.**, Maringá, v. 29, n. 1, p. 33-37, 2007.

GABLER, I. G.; BARBOSA, A. C.; VILELA, R. R.; LYON, S.; ROSA, C. A. Incidence and Anatomic Localization of Oral Candidiasis in Patients with Aids Hospitalized in a Public Hospital in Belo Horizonte, MG, Brazil. **J. Appl. Oral Sci.**, Belo Horizonte, v. 16, n.4, p. 247-250, 2008.

GASPAROTO, T. H.; DIONÍSIO, T. J.; OLIVEIRA, C. E.; PORTO, V. C.; GELAN, V.; SANTOS, C. F.; CAMPANELLI, A. P.; LARA, V. S. Isolation of *Candida dubliniensis* from denture wearers. **Journal of Medical Microbiology**, Bauru, v. 58, n. 7, p. 959-962, 2009.

GOIATO, M. C.; CASTELLEONI, L.; SANTOS, D. M.; GENNARI FILHO, H.; ASSUNÇÃO, W. G. Lesões Oraís Provocadas pelo Uso de Próteses Removíveis. **Pesq. Bras. Odontoped. Clin. Integr.**, João Pessoa, v. 5, n. 1, p. 85-90, 2005.

GOMPERTZ, O. F. et al. Micose Oportunistas e Outras Micose. In: TRABULSI, L. R.; ALTERTHUM, F. (Org.) **Microbiologia**. 5. Ed. São Paulo: Atheneu, 2008. Cap. 70, p. 525-530.

GOUVÊA-MONDIN, M. E. B.; HÖFLING, J. F. Colonização da cavidade bucal de crianças por *Candida* spp. - papel na etiologia da cárie dentária. **Rev. Inst. Ciência Saúde**, São Paulo, v.23, n.3, p. 315-325, 2005.

GUSMÃO, J. M. R. **Leveduras do gênero *Candida* na saliva de usuários de prótese parcial removível a grampo**. 2007. 76f. Dissertação (Mestrado em Prótese Dentária) – Universidade de Taubaté, Taubaté, 2007.

JORGE, A. O. C.; KOGA-ITO, C. Y.; GONÇALVES, C. R.; FANTINATO, V.; UNTERKIRCHER, C. S. Presença de leveduras do gênero *Candida* na saliva de pacientes com diferentes fatores predisponentes e de indivíduos controle. **Rev. Odontol. Univ. São Paulo**, São Paulo, v. 11, n. 4, p. 279-285, 1997.

KRUPPA, M. *Quorum sensing* and *Candida albicans*. **Mycoses**, Johnson City, v. 52, n. 1, p. 1-10, 2008.

LELES, C. R.; FREIRE, M. C. M. A. Sociodental Approach in Prosthodontic Treatment Decision. **Journal Appl. Oral Sci.**, Bauru, v. 12, n. 2, p. 127-132, 2004.

MELO, Iangla Araújo de e GUERRA, Ricardo Consiglierio. Candidíase oral: um enfoque sobre a estomatite por prótese. **SALUSVITA**, Bauru, v. 33, n. 3, p. 389-414, 2014.

MELO, langla Araújo de e GUERRA, Ricardo Consiglierio. Candidíase oral: um enfoque sobre a estomatite por prótese. *SALUSVITA*, Bauru, v. 33, n. 3, p. 389-414, 2014.

LOTFI-KAMRAN, M. H. et al. *Candida* colonization on the denture of diabetic and non-diabetic patients. *Dent. Res. J. Isfahan*, v. 6, n.1, p. 23-27, 2009.

MARTINEZ, M.; LÓPEZ-RIBOT, J. L.; KIRKPATRICK, W. R.; COCO, B. J.; BACHMANN, S. P.; PATTERSON, T. F. Replacement of *Candida albicans* with *C. dubliniensis* in human immunodeficiency virus infected patients with oropharyngeal candidiasis treated with fluconazole. *Journal Clin. Microbiol.*, Texas, v. 40, n. 9, p. 3135–3139, 2002.

MARTINEZ, R. F. F.; JAIMES-AVELDAÑEZ, A.; HERNÁNDEZ-PÉREZ, F.; ARENAS, R.; MIGUEL, G. F. Oral *Candida* spp. carriers: its prevalence in patients with type 2 Diabetes Mellitus. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 88, n. 2, p. 222-225, 2013.

MENEZES, E. A.; CAVALCANTE, M. S.; FARIAS R. B.; TEIXEIRA, A. B.; PINHEIRO, F. G.; BEZERRA, B. P.; TORRES, J. C. N.; CUNHA, F. A. Frequência e atividade enzimática da *Candida albicans* isoladas da mucosa oral de crianças de uma creche da prefeitura de Fortaleza. *J. Bras. de Patol. Med. Lab.*, Fortaleza, v. 41, n.1, p. 9-13, 2005.

MÍMICA, L. M. J.; UEDA, S. M. Y.; MARTINO, M. D. V.; NAVARINI, A.; MARTINI, I. J. Diagnóstico de infecção por *Candida*: avaliação de testes de identificação de espécies e caracterização do perfil de suscetibilidade. *J. Bras. Patol. Med. Lab.*, Rio de Janeiro, v. 45, n. 1, p. 17-23, 2009.

MONROY, T. B.; MALDONADO, V. M.; MARTÍNEZ, F. F.; BARRIOS, B. A.; QUINDÓS, G.; VARGAS, L. O. S. *Candida albicans*, *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus mutans* colonization in patients wearing dental prosthesis. *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal*, v.10, supl. 1, p. 27-39, 2005.

MOURA, J. S. **Aderência de *Candida* spp. a resinas acrílicas: método de polimerização e presença ou não de saliva.** 2005. 54f. Tese (Doutorado em Clínica Odontológica –Área de Prótese Dental) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba, 2005.

NAIK, A. V; PAI, R. C.A Study of Factors Contributing to Denture Stomatitis in a North Indian Community. *International Journal of Dentistry*. Haryana, v. 4, n. 1, p. 1-4, 2011.

NETO, M. M.; DANESI, C.C.; UNFER, D. T. Candidíase Bucal: Revisão da Literatura. *Saúde*, Rio Grande do Sul, v. 31, n.1- 2, p. 16-26, 2005.

NETT, J. E.; MARCHILLO, K.; SPIEGEL, C. A.; ANDES, D. R. Development and validation of an *in vivo* *Candida albicans* Biofilm Denture Model. **Infection and Immunity**, Madison, v. 78, n. 9, p. 3650–3659, 2010.

OLIVEIRA, C. E. ***Candida albicans* e estomatite por dentadura: avaliação da presença do fungo na lesão, na prótese total superior e no sangue**. 2009. 79f. Dissertação (Mestrado Odontologia – área de Patologia Bucal) – Faculdade de Odontologia de Bauru, Bauru, 2009.

OLIVEIRA, M. S. M.; MIKAMI, Y.; MIYAJI, M.; GABAS, R.; MORETTI, M. L. Determinação da frequência de *Candida* spp. na cavidade oral de pacientes graves internados no Hospital de Clínicas - Unicamp, através de testes fenotípicos. **Revista Pan-americana de Infectologia**, Campinas, v.8, n.4, p.16-20, 2006.

PENHA, S. S.; BIRMAN, E. G.; SILVEIRA, F. R. X.; PAULA, C. R. Frequency and enzymatic activity (proteinase and phospholipase) of *Candida albicans* from edentulous patients, with and without denture stomatitis. **Pesq. Odont. Bras.**, São Paulo, v. 14, n. 2, p. 119-122, 2000.

PEREDA, G. A. O. **Avaliação do desenvolvimento das espécies de *Candida* spp. em biofilmes pré-formados por espécies de *Streptococcus* spp. e *Staphylococcus aureus* e sua inibição pela atividade antifúngica de extratos vegetais**. 2007. 81f. Dissertação (Mestrado em Biologia Oral) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba, 2007.

PEREIRA, C. A. **Efeitos da Terapia Fotodinâmica *in vitro* em Biofilmes formados por *Candida albicans*, *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus mutans***. 2009. 93f. Dissertação (Mestrado em Biopatologia Bucal) – Faculdade de Odontologia de São José dos Campos, Universidade Estadual Paulista, São José dos Campos, 2009.

PEREIRA-CENCI, T. **Avaliação da formação de biofilme de espécies de *Candida* sobre a superfície de resinas acrílicas para base e reembasamento de próteses removíveis**. 2008. 101f. Tese (Doutorado em Clínica Odontológica – área de Prótese Dentária) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba, Piracicaba, 2008.

PEREIRA-CENCI, T.; DEL BEL CURY, A. A.; CRIELAARD, W.; TEN CATE, J. M. Development of *Candida*-Associated Denture Stomatitis: New Insights. **J. Appl. Oral Sci.**, Campinas, v. 16, n. 2, p. 86-94, 2008.

MELO, Iângla Araújo de e GUERRA, Ricardo Consigliero. Candidíase oral: um enfoque sobre a estomatite por prótese. **SALUSVITA**, Bauru, v. 33, n. 3, p. 389-414, 2014.

MELO, langla Araújo de e GUERRA, Ricardo Consiglierio. Candidíase oral: um enfoque sobre a estomatite por prótese. *SALUSVITA*, Bauru, v. 33, n. 3, p. 389-414, 2014.

RADFORD, D. R.; CHALLACOMBE, S. J.; WALTER, J. D. Denture Plaque and Adherence of *Candida albicans* to Denture-Base Materials *in vivo* and *in vitro*. **Critical Reviews in Oral Biology & Medicine**, Boca Raton, v. 10, n. 1, p. 99-116, 1999.

RAMAGE, G. ; SAVILLE, S. P.; THOMAS, D. P.; LÓPEZ-RIBOT, J. L. *Candida* Biofilms: an Update. **Eukaryotic Cell**, Glasgow, v. 4, n. 4, p. 633-638, 2005.

RAMAGE, G.; TOMSETT, K.; WICKES, B.L.; LÓPEZ-RIBOT, J.L, REDDING, S. W. Denture stomatitis: a role for *Candida* biofilms. **Oral Surg. Oral Med. Oral. Pathol. Oral Radiol. Endod.**, San Antonio, v. 98, n. 1, p. 53–59, 2004.

RAMAGE, G.; WALLE, K. V.; WICKES, B.L.; LÓPEZ-RIBOT, J. L. Biofilm Formation by *Candida dubliniensis*. **Journal of Clinical Microbiology**, Texas, v. 39, n. 9, p. 3234-3240, 2001.

RICKARD, A. H.; GILBERT, P.; HIGH, N. J.; KOLENBRANDER, P. E.; HANDLEY, P.S Bacterial coaggregation: an integral process in the development of multi-species biofilms. *Trends in Microbiology*, Cambridge, v. 11, n. 2, p. 94-100, 2003.

SALERNO, C.; PASCALE, M.; CONTALDO, M.; ESPOSITO, V.; BUSCIOLANO, M.; MILILLO, L.; GUIDA, A.; PETRUZZI, M.; SERPICO, R. *Candida*-associated denture stomatitis. **Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal**. Valencia, v.16, n. 2, p. 139-143, 2011.

SILVA, H. F.; MARTINS-FILHO, P.R.S.; PIVA, M. R. Denture-related oral mucosal lesions among farmers in a semi-arid Northeastern Region of Brazil. **Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal**, Valencia, v. 16, n. 6, p. 740-744, 2011.

TAVARES, G. R. **Correlação entre Diagnóstico Clínico, Histopatológico e Micológico de lesões bucais em portadores de próteses dentárias**. 2009. 63f. Dissertação (Mestrado em Odontologia – área Estomatologia) – Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2009.

THIELE, M. C. M. **Estomatite protética: Estudo dos Fatores Pre-disponentes, Graus de Colonização por *Candida spp.* e Fatores de Virulência Fúngica**. 2005. 61f. Dissertação (Mestrado em Odontologia - área Estomatologia) – Pontifícia Universidade Católica, Paraná, 2005.

TORRES, S. R. et al. A prospective randomized trial to reduce oral *Candida spp.* colonization in patients with hyposalivation. **Braz. Oral Res.**, Rio de Janeiro, v. 21, n. 2, p. 182-187, 2007.

VASCONCELOS, L. C. S.; SAMPAIO, F. C.; SAMPAIO, M. C. C.; PEREIRA, M.S.V.; PEIXOTO, M. H. P. *Streptococcus mutans* in denture stomatitis patient under antifungal therapy. **Rev. Odonto. Ciência**, João Pessoa, v. 25, n. 21, p. 120-125, 2010.

WINGETER, M. A.; GUILHERMETTI, E.; SHINOBU, C. S.; TAKAKI, I.; SVIDZINSKI T. I. S. Identificação microbiológica e sensibilidade *in vitro* de *Candida* isoladas da cavidade oral de indivíduos HIV positivos. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, Uberaba, v. 40, n. 3, 2007.

XIAOGANG, L; ZHUN, Y; JIANPING, X. Quantitative variation of biofilms among strains in natural populations of *Candida albicans*. **Microbiology**, Ontario, v. 149, n. 2, p. 353-362, 2003.

MELO, Iângla Araújo de e GUERRA, Ricardo Consigliero. Candidíase oral: um enfoque sobre a estomatite por prótese. **SALUSVITA**, Bauru, v. 33, n. 3, p. 389-414, 2014.