

# PREVALÊNCIA DE COLONIZAÇÃO DE *Candida* spp. EM ISOLADOS DA MUCOSA ORAL DE PACIENTES ONCOLÓGICOS SUBMETIDOS A TRATAMENTO

Fábio Mambelli Silva<sup>1</sup>; Danielle Silva Souza<sup>1</sup>; Thiago Franco Nasser<sup>1</sup> & Roberta Ribeiro de Carvalho<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro Universitário do Sul de Minas – UNIS – Varginha/MG, Brasil

## RESUMO

Devido à imunossupressão resultante da quimioterapia e radioterapia, pacientes oncológicos e onco-hematológicos frequentemente apresentam manifestações orais causadas por fungos oportunistas presentes em sua microbiota. A candidíase da mucosa oral, doença oportunista causada por leveduras do gênero *Candida*, além de ter interferência direta na qualidade de vida do paciente, pode levar a complicações sistêmicas, aumentando os riscos de morbi-mortalidade e os custos do tratamento. O presente estudo teve como objetivo avaliar a frequência de *Candida* spp. em isolados coletados da mucosa oral de pacientes oncológicos submetidos a tratamento em um hospital público de Varginha-MG. Foram coletadas amostras da mucosa oral de 21 pacientes, por meio de swab estéril, que foram inoculados em caldo BHI com cloranfenicol. As amostras sugestivas de leveduras foram isoladas em Agar *Sabourand* e a identificação realizada através do meio cromogênico CHROMagar *Candida*. Das 21 amostras, 12 (57,1%) não apresentaram crescimento e 9 (42,9%) foram positivas para leveduras, sendo sete (77,8%) das amostras pertencentes à *C. albicans*, uma (11,1%) à *C. tropicalis* e uma (11,1%) à *C. albicans* e à *C. tropicalis*.

**Palavras-chave:** *Candida* spp. Candidíase. Imunossuprimido.

## ABSTRACT

Immunosuppression resulting from chemotherapy and radiotherapy in oncological and onco-haematological patients often involves oral manifestations caused by opportunistic fungi. The oral candidiasis caused by *Candida* species, directly affects the life quality of patients and can cause systemic complications, increasing the risk of morbidity and mortality and treatment costs. This study aimed to assess the prevalence of *Candida* spp. isolates collected from the oral mucosa of patients undergoing oncological treatment in a public hospital in Varginha-MG. The samples were collected from 21 patients, by swab, inoculated into BHI broth with chloramphenicol. Samples suggestive of yeast were re-inoculated on medium BHI Agar and submitted to identification by CHROMagar *Candida* to differentiate the species. From the 21 samples, 12 (57.1%) didn't present growth and 9 (42.9%) were positive for yeasts, where seven samples (77.8%) presented *C. albicans*, one (11.1%) *C. tropicalis* and one (11.1%) both *C. albicans* and *C. tropicalis*.

**Keywords:** *Candida* spp. Candidiasis. Immunosuppression. CHROMagar.

## INTRODUÇÃO

Devido à imunossupressão resultante da quimioterapia, pacientes oncológicos e onco-hematológicos frequentemente apresentam manifestações orais causadas por fungos oportunistas. Essas manifestações podem causar interferência significativa na terapêutica e até mesmo levar o paciente ao óbito (Santos, 2005 apud Hespanhol et al., 2010, p. 1086).

A candidíase da mucosa oral é uma doença oportunista causada por leveduras do gênero *Candida*, tendo como a mais frequente a espécie *Candida albicans*, seguida pelas espécies consideradas *Candida* não-*albicans*, como *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* e *C. krusei*; e mais recentemente a *C. dubliniensis* (Quindós, 2002; Sidrim & Moreira, 1999; White et al., 2004 apud Avrella & Goulart, 2008, p. 205).

*C. albicans* é um comensal natural da microbiota da cavidade oral, correspondendo em 60 a 70% desta (Stenderup, 1990 apud Jorge et al., 1997, p. 1). Em situações específicas

podem adquirir forma parasitária e agravar o quadro do paciente (Macfarlane & Samaranayake, 1990 apud Jorge et al., 1997, p. 1), causando candidíases bucais e complicações sistêmicas, aumentar os custos do tratamento para o hospital e para o paciente, além de ter interferência direta na qualidade de vida do paciente e na terapêutica (Hespanhol et al., 2010, p. 1086).

A quimioterapia antineoplásica é um fator de risco que potencializa a suscetibilidade do organismo à candidíase devido à imunossupressão, favorecendo a instalação de *Candida* spp., bem como de outros componentes da microbiota (Avrella & Goulart, 2008, p. 205).

Este trabalho teve como objetivo avaliar a frequência de *C. albicans* e *Candida* não-*albicans* em isolados coletados da mucosa oral de pacientes oncológicos submetidos a tratamento em um hospital da cidade de Varginha-MG, uma vez que conhecer a microbiota normal desses pacientes pode ser útil no conhecimento das infecções causadas por esses potenciais patógenos.

## **MATERIAIS E MÉTODOS**

As amostras foram coletadas, por meio de swab estéril, amostras da mucosa oral de 21 pacientes de um hospital oncológico do município de Varginha-MG, sendo 20 submetidos à quimioterapia e um que estava realizando radioterapia na região bucal.

Após a coleta, os swabs foram inoculados em caldo BHI (*Brain and Heart Infusion broth*) com cloranfenicol (0,5g/L) e incubados a 35°C por até 15 dias. Posteriormente a turvação do meio, as amostras foram repicadas em placas contendo *Agar Sabourand* e uma vez que houve crescimento, as colônias isoladas sugestivas de *Candida* spp. foram submetidas à microscopia, mediante à coloração de GRAM, e posteriormente identificadas as espécies presentes na amostra.

Foi realizada a identificação presuntiva da espécie de levedura através do CHROMagar *Candida*<sup>®</sup>, meio de cultura que diferencia as espécies através de substâncias cromógenas: *C. albicans* pela cor verde claro, *C. tropicalis* pela cor azul, *C. krusei* pela cor rosa (de aspecto rugoso); além de sugerir *C. glabrata* pela cor lilás e *C. parapsilosis* pela cor rosa (de aspecto liso), sendo necessário para essas duas a realização de testes bioquímicos

para maior certeza. Foram incubadas em seguida em estufa a 37o C por 48 horas (ARAUJO et al., 2005, p. 40).

Todos os meios de cultura (para inóculo, crescimento e diferenciação cromogênica) apresentaram controles negativos satisfatórios.

Os dados foram analisados de forma descritiva simples através de distribuição de frequência simples e absoluta utilizando do programa Microsoft Excel 2013.

O projeto foi autorizado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário do Sul de Minas (UNIS-MG) sob o parecer número 642.428. Foi solicitada autorização do hospital em estudo e a coleta das amostras realizadas após explicação do projeto e coleta da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido pelos voluntários da pesquisa.

## **DESENVOLVIMENTO**

Leveduras são microrganismos comuns à microbiota normal da mucosa oral, sendo *Candida* spp. as mais predominantes. Comensais por natureza, os microrganismos do gênero *Candida* colonizam o hospedeiro sem causar danos a seu organismo, porém, alguns fatores podem converter o quadro de comensalismo para parasitismo, trazendo danos à saúde do hospedeiro (Jorge et al., 1997, p. 1; Nasution, 2013, p. 1).

A candidíase oral é uma doença oportunista, pois uma vez que o sistema imunológico está comprometido, ela se desenvolve e se instaura no organismo, ou seja, a integridade imune do hospedeiro é importante como fator para que a *Candida* sp. continue se comportando como comensal e não se proliferar excessivamente causando a candidíase (Nasution, 2013, p. 268). Nas últimas décadas, a candidíase vem se tornando mais recorrente devido à higiene bucal mal realizada, tratamentos prolongados que utilizam antibióticos indiscriminadamente, queda da imunidade, entre outros fatores (Moreira et al., 2001 apud Avrella & Goulart, 2008, p. 206).

### **Quimioterapia e a imunossupressão**

Uma vez que a quimioterapia induz a uma vasta gama de efeitos adversos orais agudos ou não que causam sintomas, importantes informações por parte dos pacientes podem ser

levantadas (Wilberg et al., 2013, p. 3). Devido à intensa imunossupressão advinda da quimioterapia e ao fato de que os quimioterápicos podem causar danos aos tecidos da mucosa oral, dias após o início da terapia antineoplásica, instaura-se a mucosite oral, com ulceração e inflamação da mucosa, resultando em dor, edemas, eritemas e desconforto. A neutropenia – queda do número de neutrófilos – favorece a suscetibilidade aos microrganismos oportunistas como a *C. albicans* (Hespanhol et al., 2010, p. 1086). Complicações agudas e crônicas também costumam acontecer em pacientes submetidos à radioterapia de cabeça e pescoço e a complicação clínica mais comum é a candidíase. É estimado que 50% deste grupo de pacientes sofram de candidíase (Farah et al., 2001, p. 358).

O paciente submetido à quimioterapia se encontra em uma situação desfavorável devido à sua condição primária (o câncer) e ao próprio tratamento quimioterápico. Estas manifestações orais podem ser graves o suficiente para interferir nos resultados da terapia aplicada pelo médico, acarretar em complicações sistêmicas, aumentar os custos do tratamento para o paciente e para o hospital, aumentar o tempo de internação no hospital e prejudicar a qualidade de vida do paciente (Hespanhol et al., 2010, p. 1086).

Pode-se observar na literatura que por volta de 40 a 50% dos pacientes oncológicos e hemato-oncológicos que são submetidos à quimioterapia apresentam diversas complicações orais (como mucosite, xerostomia e/ou infecções fúngicas – como a candidíase oral – ou virais) (Caçador, Gaeti & Martins, 2002 apud Hespanhol et al., 2010, p. 1086; Wilberg et al., 2013, p. 12), porém, a colonização por *Candida* na cavidade oral não necessariamente significa uma infecção. Estudos longitudinais mostram que 25% a 75% da população de indivíduos saudáveis carregam continuamente a *C. albicans* (Sherman et al., 2002, p. 521).

### **Mortalidade e morbidade das infecções fúngicas**

As infecções fúngicas relacionadas à assistência à saúde são importantes causas de morbidade e mortalidade (Oliveira et al., 1998, p. 526). A infecção da corrente sanguínea (candidemia) causada por *Candida* pode ser causada por fatores endógenos (causada por

microrganismos do próprio paciente) ou ainda causada por fatores exógenos adquiridos durante a estadia no hospital (Escribano et al., 2013, p. 2120). Tal complicação tem como a mais frequente causa a espécie *C. albicans*, seguida pelas espécies *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* e *C. krusei*; e mais recentemente a *C. dubliniensis* (Quindós, 2002; Sidrim & Moreira, 1999; White et al., 2004 apud Avrella & Goulart, 2008, p. 205).

A mortalidade ligada a doenças fúngicas invasivas continua muito alta independente da disponibilidade de novos antifúngicos e de novas estratégias terapêuticas. A *C. albicans* é responsável por uma das micoses causadas por leveduras mais frequentemente encontradas. Micoses causadas por *C. albicans* e *Candida* não-*albicans* vêm sendo cada vez mais reportadas como emergentes, principalmente em hospedeiros imunocomprometidos (Alcazar-Fuoli & Mellado, 2014, p. 1).

Outro fator complicador para o tratamento da candidíase é a emergência de espécies novas mais resistentes aos antifúngicos (Dalazen et al., 2011, p. 33). Os antifúngicos azólicos promoveram grande avanço no tratamento de infecções fúngicas, principalmente em pacientes imunocomprometidos para tratamento de leveduras, mas seu emprego indiscriminado vem selecionando cepas resistentes (Rodrigues et al., 2007 apud Dalazen et al., 2011, p. 34). Esta resistência pode ser caracterizada como intrínseca (quando toda a população da espécie apresenta resistência ao antifúngico antes da exposição ao fármaco), natural (quando algumas cepas apenas apresentam resistência) ou adquirida (quando a resistência vem como consequência da exposição à droga) (Ribeiro, 2004; Santos et al., 2009 apud Dalazen et al., 2011, p. 37).

A resistência a antifúngicos é um fenômeno bastante estudado e discutido recentemente. É necessária a padronização dos testes de suscetibilidade para melhorar a terapêutica (Boff et al., 2008, p. 39). Relatos de não sucesso da terapêutica utilizando Anfotericina-B vêm mostrando casos de *Candida* spp. resistentes e gerando informações conflitantes, devido a uma não padronização de pontos de corte (Ellis, 2002; Loeffler, 2003; Park et al., 2006 apud Boff et al., 2008, p. 39).

Os estudos epidemiológicos mais recentes apontam que apesar de resistências antifúngicas entre as espécies de *C. albicans* permanecerem baixas espécies de *C. glabrata*

e *C. krusei* estão emergindo como importantes causas de candidemia resistente a antifúngicos (Cleveland et al., 2012 apud Alcazar-fuoli & Mellado, 2014, p. 3).

Essas infecções disseminadas são de difícil tratamento e o impacto do perfil de sensibilidade aos antifúngicos é crucial, de modo que a utilização da droga apropriada torna-se um elemento chave no tratamento (Alcazar-Fuoli & Mellado, 2014, p. 1).

Existe a necessidade da vigilância de suscetibilidade da *C. albicans* aos antifúngicos. A literatura aponta crescente incidência de fungemias, tendo a *C. albicans* o posto de quarto lugar entre as infecções sanguíneas – avaliação realizada entre 1979 e 2000 nos Estados Unidos (Pfaller & Diekema, 2007 apud BOFF et al., 2008, p. 40).

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Pode-se observar na literatura que por volta de 40 a 50% dos pacientes oncológicos e hemato-oncológicos que são submetidos à quimioterapia apresentam diversas complicações orais (como mucosite, xerostomia e/ou infecções fúngicas – como a candidíase oral – ou virais) (Caçador, Gaeti & Martins, 2002 apud Hespanhol et al., 2010, p. 1086; Wilberg et al., 2013, p. 12), porém, a colonização por *Candida* na cavidade oral não necessariamente significa uma infecção. Estudos longitudinais mostram que 25% a 75% da população de indivíduos saudáveis carregam continuamente a *C. albicans* (Sherman et al., 2002, p. 521).

Neste estudo, das 21 amostras coletadas, 9 (42,9%) foram positivas para *Candida* sp., todas dos pacientes submetidos à quimioterapia. No caso da amostra de paciente radioterápico que foi coletada (amostra 01), não houve crescimento de *Candida* spp.

No presente trabalho, quase metade dos pacientes estavam sendo colonizados, não necessariamente significando que irão desenvolver infecção, apesar de se tratar de um grupo de risco. Esses dados estão de acordo com o encontrado na literatura. Avrella e Goullart em um estudo de 2008 sobre isolados de *Candida* spp. na mucosa oral de pacientes submetidos à quimioterapia relataram que 40% das amostras foram positivas para *Candida* spp. Kignel e colaboradores em trabalho realizado em 2000 acerca dos aspectos fúngicos relacionados ao câncer bucal apontam que 42,4% dos pacientes

participantes da pesquisa apresentaram positividade para identificação de leveduras do gênero *Candida* spp. Martins e colaboradores (2002) analisando a prevalência de leveduras do gênero *Candida* spp. em pacientes com periodontite crônica (fator predisponente, assim como a quimioterapia) apontaram valor de 31,82% para presença de *Candida* spp. nas amostras. Moreira e colaboradores (2001) ao avaliar os biotipos de *Candida* spp. na cavidade oral de crianças em escolas de São Paulo para ditar quais eram as mais frequentes apontaram 47,3% de presença de *Candida* spp. Já Oliveira e colaboradores em um trabalho de 1998 sobre toxinas *killer* e produção de enzimas por *C. albicans* isoladas da mucosa oral de pacientes com câncer apontaram 56,8% como presença de *C. albicans*, enquanto Penha e colaboradores (2000) em estudo sobre a frequência e atividade enzimática de *C. albicans* em pacientes desdentados totais com ou sem estomatite protética, uma condição que tem a presença de fungos colonizadores um importante contribuinte, apontaram 62,3% de positividade para leveduras.

Das amostras coletadas, 12 (57,1%) não apresentaram crescimento de leveduras. Uma explicação para este fato poderia ser a possibilidade de estes pacientes fazerem parte de um grupo de indivíduos que previamente não estavam sendo colonizados por *Candida* spp. Sherman e colaboradores (2002) em revisão sobre candidíase oral apontam que os indivíduos que carregam com si tais leveduras variam entre 25% a 75% da população apenas (dependendo da amostragem da população e da sensibilidade da técnica). Outra possibilidade para a não colonização é a de que a quimioterapia e radioterapia possam ter interferido na microbiota destes pacientes.

Os isolados das amostras após crescimento em CHROMagar *Candida*®, segundo os critérios descritos por Odds e Bernaerts (1994) acerca das características das colônias, foram identificadas amostras de *C. albicans* e *C. tropicalis* (Tabela 1).

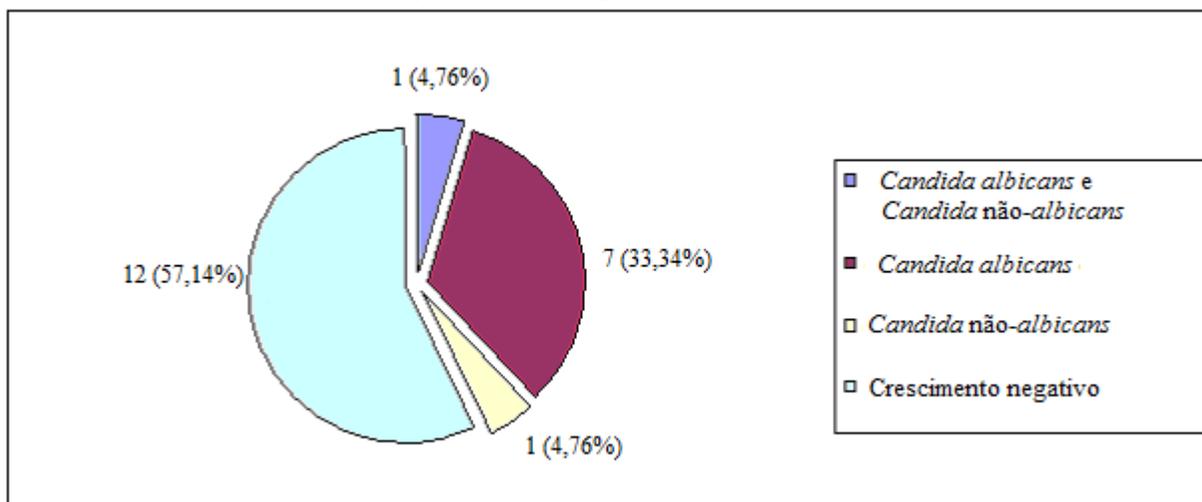
**Tabela 1 – Distribuição das espécies de *Candida* spp. isoladas de mucosa oral de pacientes oncológicos submetidos a tratamento**

Amostra	Cor das colônias	Identificação presuntiva
Amostra 02	Verde	<i>C. albicans</i>
Amostra 06	Azul	<i>C. tropicalis</i>
Amostra 08	Verde	<i>C. albicans</i>
Amostra 09	Verde	<i>C. albicans</i>
Amostra 11	Verde	<i>C. albicans</i>
Amostra 12	Verde	<i>C. albicans</i>
Amostra 13	Azul e verde	<i>C. tropicalis</i> e <i>C. albicans</i>
Amostra 15	Verde	<i>C. albicans</i>
Amostra 18	Verde	<i>C. albicans</i>

Fonte: Os autores.

A distribuição percentual do número de amostras negativas para *Candida* spp. e positivas para *C. albicans* e *Candida* não-*albicans* e está apresentada na Figura 1.

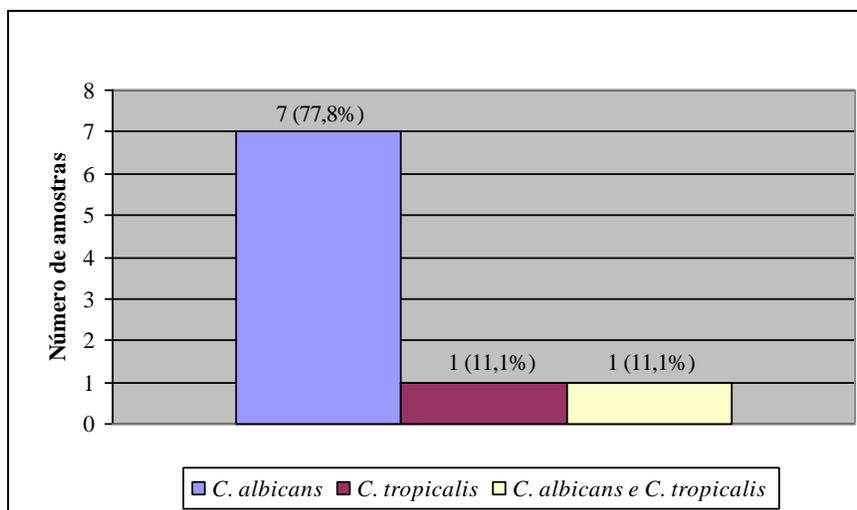
**Figura 1. Número e distribuição percentual do número de amostras negativas para *Candida* spp. e positivas para *C. albicans* e *Candida* não-*albicans* em relação ao número de amostras coletadas de mucosa oral de pacientes oncológicos em tratamento.**



Fonte: Os autores.

Neste trabalho aproximadamente 80% dos isolados nas nove amostras eram sugestivas de *C. albicans*, porém, conseguimos apontar também a presença de *C. tropicalis* em duas amostras, como aponta a Figura 2.

**Figura 2. Número e distribuição percentual da relação de espécies de *Candida* spp. isoladas da mucosa oral de pacientes oncológicos submetidos a tratamento.**



Fonte: Os autores.

Avrella e Goullart em trabalho semelhante (2008), no que diz respeito ao isolamento de *Candida* spp. da mucosa oral de pacientes submetidos à quimioterapia, apresentaram 100% das amostras como *C. albicans* e Moreira e colaboradores (2001), em um trabalho sobre a frequência das diferentes biotipos na cavidade oral de crianças em idade escolar, detectaram 95% das amostras como *C. albicans*. Já Oliveira e colaboradores (1998) apontaram 96% das amostras como *C. albicans* e 4% como *C. krusei*. PENHA e colaboradores (2000), em seu trabalho sobre fungos causando periodontite, encontraram 81,1% identificados como *C. albicans* no grupo com estomatite protética e 37,5% no grupo sem, além de 25% como *C. krusei* e 12,5% como *C. glabrata*. Martins e colaboradores (2002), em trabalho sobre a presença de *Candida* spp. em pacientes com periodontite, apontaram 83,34% de *C. albicans*, 10% de *C. glabrata* e 6,66% de *C. tropicalis*.

Neste estudo, das amostras positivas para leveduras, apontamos 7 amostras com a presença de *C. albicans*, uma amostra com *C. tropicalis* e uma amostra contendo ambas os

isolados. Pode-se considerar então que de 10 isolados, 20% eram positivos para *C. tropicalis*, resultado maior que o relatado por Martins e colaboradores (2002), que encontraram 6,66%, e também que o encontrado por Jorge e colaboradores em trabalho de 1997 sobre a presença de *Candida* spp. na saliva de pacientes com diferentes fatores predisponentes, que apontaram que 8,13% das amostras foram positivas para *C. tropicalis*.

É importante ressaltar que das 9 amostras positivas para colonização por leveduras, uma delas (11,11%) apontou colonização por dois isolados, *C. albicans* e *C. tropicalis*. Martins e colaboradores (2002) também encontraram situações com colonização por mais de um isolado (neste caso, *C. albicans* junto a *C. tropicalis* representaram 5,4% das amostras de pacientes com estomatite protética).

Sendo os pacientes quimioterápicos avaliados frequentemente em suas mucosas orais, pode-se permitir diagnóstico e tratamento para estas complicações de forma mais efetiva, rápida e sensível (Sweeney et al., 1988 apud Hespanhol et al., 2010, p. 1091). O tratamento ainda é limitado a um determinado número de antifúngicos, tais como: Anfotericina-B, Nistatina, Cetoconazol, Fluconazol, Itraconazol, Voriconazol e Posaconazol; sendo os dois primeiros poliênicos e os seguintes azólicos (Quindós, 2002; Moreira & Sidrim, 1999; White et al., 2004 apud Avrella & Goulart, 2008, p. 205).

A escolha da terapia antifúngica deveria ser baseada no risco, nos perfis epidemiológicos para os antifúngicos locais, nas interações medicamentosas, nas comorbidades concomitantes e no histórico de uso de antifúngicos por parte do paciente (Bhat et al., 2011 apud Alcazar-Fuoli & Mellado, 2014, p. 8).

Quanto mais rápido e preciso for feito o diagnóstico da candidíase, mais rápido o tratamento efetivo é aplicado ao paciente e melhores são as chances de recuperação (Mímica et al., 2009, p. 18; Morichika et al., 2014, p. 1).

No que diz respeito à rápida identificação presuntiva de leveduras comuns, o CHROMagar mostra-se extremamente útil, visto que suas características permitem detectar culturas mistas de *Candida* spp. e agilizar o trabalho na micologia e nas análises clínicas de

microbiologia dos laboratórios, seja este ambulatorial ou hospitalar (Pfaller, Houston & Coffmann, 1996, p. 1).

Estudos recentes mostram que o número de infecções sistêmicas causadas por *C. albicans* vem caindo e o número por *Candida* não-*albicans* vem aumentando, principalmente a *C. glabrata* e a *C. krusei* (Olczak-Kowalczyk et al., 2010, p. 189). A *C. tropicalis*, *C. krusei*, e *C. (Torulopsis) glabrata* formam a maioria de espécies de *Candida* não-*albicans* isoladas na maioria das instituições, logo, os laboratórios deveriam ser capazes de detectar e identificar *C. albicans* e outras espécies de *Candida* spp. nas amostras (Pfaller, Houston & Coffmann, 1996, p. 1).

Apesar da *C. glabrata* não ser muito documentada como causadora de infecções de mucosa oral, é a de mais difícil tratamento e é associada com infecções sistêmicas de alta mortalidade (Li, Redding & Dongari-Bagtzoglou, 2017, p. 204).

A *C. tropicalis*, encontrado no presente estudo, é um patógeno oportunista que é relatado como segundo ou terceiro mais frequente agente causador de candidemia em pacientes imunossuprimidos, principalmente em leucemias. Em revisão proposta por Wingard (1995) a respeito da frequência e distribuição de *C. albicans* e *Candida* não-*albicans*, foi apontada com 25% de prevalência, um número bastante elevado. Tornam-se então de suma importância estudos sobre as espécies não-*albicans*, visto que estas estão aumentando em prevalência.

Faz-se então necessária a implementação de programas de vigilância epidemiológica para diferentes perfis de sensibilidade a antifúngicos na região para melhor conhecimento de resistência (Alcazar-Fuoli & Mellado, 2014, p. 9) e, por conseguinte, mais rápida e eficiente terapêutica.

## **CONCLUSÕES**

Pode-se concluir que a colonização da mucosa oral por leveduras de pacientes submetidos ao tratamento oncológico (quimioterapia ou radioterapia) é real, e a *C. albicans* se destaca como a espécie mais prevalente. No entanto, espécies de *Candida* não-*albicans*,

consideradas como patógenos emergentes também podem estar presentes, como foram isoladas amostras de *C. tropicalis* em nosso trabalho.

Sendo assim, conhecer a microbiota normal de pacientes com fatores predisponentes a infecções fúngicas, como os oncológicos em tratamento químico e radioterápico, pode ser útil no conhecimento da epidemiologia dessa micose e medidas para rápida identificação e tratamento efetivo sejam tomadas, impedindo complicações por parte do paciente.

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

Alcazar-Fuoli, L., Mellado, E. (2014). Current status of antifungal resistance and its impact of clinical practice. *British Journal of Haematology*, p. 1-14.

Araujo, C. R. de et al. (2005). Identificação das leveduras do gênero *Candida* por métodos manuais convencionais e pelo método cromógeno CHROMagar™ *Candida*. *Revista de Patologia Tropical*, 34, p. 37-42.

Avrella, D., Goulart, L. S. (2008). Isolamento de *Candida* spp. da mucosa oral de pacientes submetidos ao tratamento quimioterápico. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*, 40, p. 205-207.

Bhat, V. R. et al. (2011). Invasive fungal infections in acute leukemia. *Therapeutic advances in hematology*, 2, p. 231-247.

Boff, E. et al. (2008). Reavaliação da suscetibilidade de *Candida* à Anfotericina B: estudo comparativo com isolados de três hospitais do estado do Rio Grande do Sul. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 41 (1), p. 36-40.

Caçador, N. P., Gaeti, W. P., Martins, A. C. M. (2002). Complicações bucais da quimioterapia antineoplásica. *Acta Scientiarum*, 24 (3), p. 663-670.

Dalazen, D. et al. (2011). Comparação do perfil de suscetibilidade entre isolados clínicos de *Candida* spp. orais e vulvovaginais no Sul do Brasil. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, 47 (1), p. 33-38.

Ellis, D. (2002). Amphotericin B: spectrum and resistance. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 49 (1).

Escribano, P. et al. (2013). Endemic Genotypes of *Candida albicans* causing fungemia are frequent in the hospital. *Journal of Clinical Microbiology*, 51 (7), p. 2118-2123.

Farah, C. S. et al. (2001). Irradiation-induced oral candidiasis in an experimental murine model. *Oral Microbiology and Immunology*, 16, p. 358-363.

Hespanhol, F. L. et al. (2010). Manifestações bucais em pacientes submetidos à quimioterapia. *Ciência & Saúde Coletiva*, 15 (1), p. 1085-109.

Jorge, A. O. C. et al. (1997). Presença de leveduras do gênero *Candida* na saliva de pacientes com diferentes fatores predisponentes e de indivíduos controle. *Revista de Odontologia da Universidade de São Paulo*, 11 (4), p. 1-7.

Kignel, S., Birman, E.G. (2000). Aspectos fúngicos do câncer bucal. *Revista Brasileira de Cancerologia*, 46 (3), p. 279-282.

Li, L., Redding, S., Dongari-Bagtzoglou, A. (2007). *Candida glabrata*, an emerging oral opportunistic pathogen. *Journal of Dental Research*, 86 (3), p. 204-215.

Loefler, J., Stevens, D. A. (2003). Antifungal drug resistance. *Clinical infectious diseases*.

Martins et al. (2002). Presença de *Candida* spp em pacientes com periodontite crônica. *Revista de Ciências Odontológicas Brasileiras*, 5 (3), p. 75-83.

Mímica, L. M. J. et al. (2009, february). Diagnóstico de infecção por *Candida*: avaliação de testes de identificação de espécies e caracterização do perfil de suscetibilidade. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, 45 (1), p. 17-23.

Moreira et al. (2001, july). *Candida* spp. biotypes in the oral cavity of school children from different socioeconomic categories in Piracicaba - SP, Brazil. *Pesquisa Odontológica Brasileira*, 15 (3), p. 187-195.

Morichika et al. (2014, march). Fatal *Candida* septic shock during systemic chemotherapy in lung cancer patient receiving corticosteroid replacement therapy for hypopituitarism: a case report. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, p. 1-6.

Nasution, A. I. (2013). Virulence factor and pathogenicity of *Candida albicans* in oral candidiasis. *World Journal of Dentistry*, 4 (4), p. 267-271.

Odds, F. C., Bernaerts, R. (1994, august) CHROMagar *Candida*, a new differential isolation medium for presumptive identification of clinically important *Candida* species. *Journal of Clinical Microbiology*, 32 (8), p. 1923-1929.

Olczak-Kowalczyk, D. et al. (2010). Oral candidiasis in immunosuppressed children and young adults after liver or kidney transplantation. *Pediatric Dentistry*, 32 (3), p. 189-194.

Oliveira, E. E. de et al. (1998, november). Toxinas killer e produção de enzimas por *Candida albicans* isoladas da mucosa bucal de pacientes com câncer. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 31 (6), p. 523-527.

Park, B. J. et al. (2006). Evaluation of amphotericin B interpretative breakpoints for *Candida* bloodstream isolates by correlation with therapeutic outcome. *Antimicrobial agents chemotherapy*, 50, p. 1287-1292.

Penha, et al. (2000). Frequência e atividade enzimática (proteínase e fosfolipase) de *Candida albicans* de pacientes desdentados totais, com e sem estomatite protética. *Pesquisa Odontológica Brasileira*, 14 (2), p. 119-122.

Pfaller, M. A.; Diekema, D. J. (2007). Epidemiology of invasive candidiasis: persistent public health problem. *Clinical microbiology reviews*, 20, p. 133-163.

Pfaller, M. A.; Houston, A.; Coffmann, S. (1996, January). Application of CHROMagar Candida for rapid screening of clinical specimens for *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida Krusei* and *Candida (Torulopsis) glabrata*. *Journal of Clinical Microbiology*, 34 (1), p. 58-61.

Quindós, G. (2002). Las micosis en el amanecer del siglo XXI. *Rev. Iber. Micol.*, 9, p. 1-4.

Ribeiro, L. et al. (2004). Aspectos das leveduras de *Candida* vinculadas às infecções nosocomiais. *NewsLab*, 64 (3), p. 106-128.

Rodrigues, G. M. C. et al. (2007). Estudo de colonização por *Candida* sp. na cavidade oral de indivíduos soropositivos e soronegativos para HIV-1 no noroeste paulista, Brasil. *Rev Panam Infect*, 9 (3), p. 26-31.

Samaranayake, L. P., Macfarlane, T. W. Oral candidosis. *John Wright*, p. 1990.

Santos, L. S. et al. (2009). Perfil de sensibilidade de amostras isoladas de casos de candidúrias hospitalares aos antifúngicos convencionais. *XIII Encontro Latino-Americano de Iniciação Científica e IX Encontro Latino-Americano de Pós Graduação (Universidade do Paraíba)*.

Sherman et al. (2002). Oral candidosis. *Quintessence International*, 7, p. 521-532.

Sidrim, J. J. C., Moreira, J. L. B. (1999). Fundamentos clínicos laboratoriais da micologia médica. *Guanabara Koogan*.

Sweeney, M. P. et al. (1998). Oral disease in terminally ill cancer patients with xerostomia. *Oral Oncol*, 34 (2), p. 123-126.

White, P. L. et al (2004). Detection of *Candida* in concentrated oral rinse cultures by real-time PCR. *J. Clin. Microbiol*, 42 (5), p. 2101-2107.

Wilberg, P. et al. (2013, November). Chemotherapy-Associated Oral Sequelae in Patients with Cancers Outside the Head. *Journal of Pain and Symptom Management*, p. 1-24.

Wingard, J. R. (1995, may). Importance of *Candida* Species Other than *C. albicans* as Pathogens in Oncology Patients. *Clinical Infectious Diseases*, 20, p. 115-125.