

ARTIGO ORIGINAL

Incidência de *Candida* spp. na mucosa oral de pacientes infectados pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) no município de Santo Ângelo-RS

Incidence of Candida spp. mucosal oral patients infected by Human Immunodeficiency (HIV) in Santo Angelo-RS

Andreia Hartmann,¹ Raquel Missio,¹ Marieli Peruzzi Hammad,¹ Izabel Almeida Alves¹

¹Curso de Farmácia, Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões, Santo Ângelo, RS, Brasil.

Recebido em: 23/09/2015

Aceito em: 07/01/2016

Disponível online: 04/07/2016

izabelalmeidaa@hotmail.com

DESCRIPTORIOS

Candidíase Oral;
Candida;
Síndrome de Imunodeficiência Adquirida;
Fluconazol.

KEYWORDS

Oral Candidiasis;
Candida;
Acquired Immunodeficiency Syndrome;
Fluconazole.

RESUMO

Justificativa e Objetivos: Atualmente há um aumento das infecções fúngicas, especialmente em pacientes imunocomprometidos. Dentre os fungos causadores de infecções invasivas destacam-se as leveduras do gênero *Candida*, considerada marcador de progressão do HIV. A terapêutica antifúngica e diagnóstico são importantes para o tratamento de candidíase oral, devido à resistência atribuída a algumas espécies. Assim, o objetivo deste trabalho foi determinar a incidência de candidíase oral em pacientes portadores do vírus do HIV, bem como definir as espécies, os fatores de virulência e a sensibilidade ao fluconazol. **Métodos:** Pesquisou-se a colonização da mucosa oral de pacientes HIV positivos com o auxílio de swab estéril e o cultivo em ágar Sabouraud Dextrose. Estudou-se a atividade de proteinase e fosfolipase. O teste de suscetibilidade foi realizado pelo método de disco difusão. Preencheu-se uma ficha com dados sócio-econômicos, clínicos e informações quanto as medicações e sintomatologias dos pacientes. **Resultados:** A amostra constituiu-se de 45 pessoas. A média de idade dos pacientes foi de 38 anos ($\pm 13,63$). A taxa de colonização oral por *Candida* em pacientes HIV foi de 53,3%, destes, 95,83% pertencentes à espécie *C. albicans*. Os isolados apresentaram atividade positiva e fortemente positiva para fosfolipase e proteinase. No teste de suscetibilidade 25% dos isolados mostraram-se resistentes ao fluconazol. **Conclusão:** O diagnóstico precoce da candidíase em pacientes infectados pelo HIV é fundamental tanto para o tratamento imediato, quanto para melhorar a sua qualidade de vida, uma vez que a candidíase é uma lesão bucal muito frequente nesta população.

ABSTRACT

Background and Objectives: Currently, there is an increase in fungal infections, especially in immune compromised patients. Among the fungi that cause invasive infections there is the yeast of the genus *Candida*, considered HIV progression marker. Antifungal therapy and diagnosis are important for the treatment of oral candidiasis, due to the resistance attributed to certain species. Thus, the aim this study was to determine the incidence of oral candidiasis in patients with the HIV virus, to define the species, the virulence factors and sensitivity to fluconazole. **Methods:** Researched to colonization of the oral mucosa of HIV-positive patients with the aid of a sterile swab and culture in Sabouraud Dextrose Agar. The activity of proteinase and phospholipase were done. Susceptibility testing was performed by disk diffusion method. A record filled with socio-economic data, and clinical information regarding medications and symptomatology of patients. **Results:** The sample was consisted of 45 people. The average age of patients was 38 years (± 13.63). The rate of oral colonization by *Candida* in HIV patients was 53.3%, of these, 95.83% owned by *albicans* species. The isolates showed positive activity and strongly positive for phospholipase and proteinase. In the susceptibility test showed 25% of the isolates were resistant to fluconazole. **Conclusion:** Early diagnosis of candidiasis in HIV-infected patients is essential both for the immediate treatment, and to improve their quality of life, since the thrush is a very common oral lesions in this population.

R Epidemiol Control Infec, Santa Cruz do Sul, 6(3):125-130, 2016. [ISSN 2238-3360]

Please cite this article in press as: HARTMANN, Andreia et al. Incidência de *Candida* spp. na mucosa oral de pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) no município de Santo Ângelo -RS. Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção, Santa Cruz do Sul, v. 6, n. 3, jul. 2016. ISSN 2238-3360. Disponível em: <<https://online.unisc.br/seer/index.php/epidemiologia/article/view/6556>>. Acesso em: 10 jan. 2017. doi: <http://dx.doi.org/10.17058/reci.v6i3.6556>.



Exceto onde especificado diferentemente, a matéria publicada neste periódico é licenciada sob forma de uma licença Creative Commons - Atribuição 4.0 Internacional. <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

INTRODUÇÃO

Leveduras do gênero *Candida* são constituintes presentes da microbiota da pele e mucosa do homem, desde o nascimento. A relação de convivência levedura/hospedeiro ocorre ao longo da vida, porém quaisquer alterações na homeostase do organismo humano, como mudanças orgânicas, físico-químicas, fisiológicas ou patológicas tanto da pele como nas mucosas, favorecem a manifestação infecciosa deste fungo leveduriforme.¹

Atualmente o gênero *Candida* é constituído de aproximadamente 200 espécies diferentes de leveduras, que colonizam diversos sítios corpóreos, tais como, orofaringe, cavidade bucal, dobras da pele, secreções brônquicas, vagina, urina e fezes.²

Candidíase ou candidose é uma micose causada por leveduras do gênero *Candida*, e esta atingem superfícies cutâneas e membranas mucosas resultando em infecções, como, candidíase oral, candidíase vaginal, intertrigo, paroníquia e onicomicoses. Ainda, dependendo do estado imunológico do indivíduo hospedeiro as infecções também podem evoluir à estados sistêmicos, resultando em septicemias, meningites e endocardites.³

Uma vez que as espécies do gênero *Candida* fazem parte da microbiota humana, infecções pelas mesmas são consideradas oportunistas, tornando-se patogênicas caso ocorram alterações nos mecanismos de defesa do hospedeiro. Alguns fatores individuais contribuem para as infecções por *Candida*, dentre os quais pode-se destacar: o rompimento das barreiras cutânea e mucosa, disfunção dos neutrófilos, defeito na imunidade mediada por células, desordem metabólica, exposição direta aos fungos, extremos de idade (recém-nascidos e idosos), desnutrição aguda, longo tratamento com antibióticos, quimioterapia, transplantes, resistência a antifúngicos, dentre outros.⁴

A patogenicidade ou virulência de um microrganismo é definida pela sua capacidade de determinar doença, mediada por diversos fatores. Dentre eles podemos citar os fatores de virulência: aderência, produção de tubo germinativo, dimorfismo (formação de micélio), variação fenotípica, variação genotípica, formação de biofilme, produção de toxinas, produção de exoenzimas (proteínase e fosfolipase).⁵

A elevada produção de proteinase por cepas de *Candida* spp., determina uma atividade fortemente proteolítica, o que leva a uma maior aderência às células do epitélio bucal e destruição tecidual. As proteinases de um modo geral estão envolvidas em vários processos, que incluem a formação de pseudomicélio, aderência e fenômeno "switching", que contribuem ainda mais para a patogenicidade das leveduras.⁶

As fosfolipases são enzimas hidrolíticas capazes de degradar fosfolípidios, sendo este o maior componente da membrana biológica, podendo ser encontrado em animais, plantas e bactérias. A presença desta enzima na superfície da levedura propicia a lesão tecidual por daniificação dos constituintes lipídicos da membrana celular do hospedeiro. Os isolados que possuem altas quantidades de fosfolipases apresentam uma maior capacidade

de aderência e invasão.⁶

A levedura do gênero *Candida* é muito frequente na mucosa oral de indivíduos saudáveis, sua taxa de prevalência varia de 20 a 70%. Contudo, quando há quebra dos mecanismos de defesa do hospedeiro, esta levedura poderá causar uma proliferação ou infecção da cavidade bucal, observada principalmente na primeira infância, senescência e em pacientes imunocomprometidos.³

As lesões bucais estão fortemente associadas à infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). A principal característica patológica deste vírus é a diminuição progressiva da imunidade celular e o consequente aparecimento de infecções oportunistas.⁷

A candidíase oral foi descrita como doença associada aos primeiros casos descritos na literatura de aids (vírus da imunodeficiência adquirida), constituindo a infecção fúngica mais frequente em pacientes HIV positivos. Considera-se que até 90% dos indivíduos infectados pelo HIV sofrerão pelo menos um episódio de candidíase orofaríngea.⁴

Há relatos demonstrando que o desenvolvimento de candidíase oral surge como uma das primeiras manifestações clínicas do HIV, além de ser um marcador de progressão da doença e um preditivo para o aumento da imunossupressão.⁴

Em pacientes HIV positivos alguns fatores podem contribuir para o desenvolvimento de candidíase oral, como: contagem de linfócitos T-CD4 abaixo de 200 células/mm³, carga viral elevada, xerostomia, tabagismo, alcoolismo, idade acima de 35 anos, bem como baixa renda e nível de escolaridade.⁸

O tratamento e o controle das lesões causadas pela candidíase oral em paciente portadores do vírus HIV são baseados através do grau de extensão das lesões na mucosa oral e a severidade das mesmas. Quando em menores extensões, pode ser instituído o tratamento exclusivamente tópico, empregando a nistatina em suspensão oral, ou outras opções como o clotrimazol em comprimidos de dissolução oral e o miconazol gel. Não havendo resposta adequada ou, na presença de lesões extensas, faz-se necessário o tratamento sistêmico, que pode ser realizado com fluconazol por via oral. Esta tem sido a droga mais utilizada devido a sua boa absorção, baixa toxicidade e disponibilidade para uso oral e endovenoso.⁹

Atualmente é evidente o aumento da emergência de espécies não-*albicans*, como: *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. kefyr* e *C. krusei*. Uma das razões se deve ao fato de que algumas espécies como *C. glabrata* e *C. krusei* apresentam uma resistência natural a antifúngicos do tipo azólicos, e devido a esta resistência natural de espécies de *Candida* aos azólicos é importante diferenciar as espécies para a correta utilização da terapêutica, e assim evitar a resistência de outras espécies.⁴

O uso profilático de agentes antifúngicos, como os sistêmicos, usualmente o fluconazol, é utilizado geralmente em pacientes com alto risco de adquirir candidíase, por exemplo, pacientes HIV positivos, transplantados, diabéticos e que faz uso de glicocorticoides.¹

A candidíase da mucosa oral é uma das doenças

oportunistas mais fortemente associadas à infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV). Por conseguinte, nota-se a importância de determinar a incidência oral como marcador da progressão da doença e preditivo para o aumento da imunossupressão. Ressaltando o que foi apresentado, o presente trabalho teve como objetivo pesquisar a incidência de *Candida* spp em pacientes HIV positivos, bem como determinar as espécies, avaliar os fatores de virulência, a contagem de células TCD4, carga viral e a sensibilidade ao fluconazol.

MÉTODOS

A amostra foi constituída de 45 pessoas com diagnóstico de HIV positivo participantes do programa DST-AIDS (Doenças Sexualmente Transmissíveis – AIDS) da Secretaria de Saúde do município de Santo Ângelo-RS. O período da coleta ocorreu nos meses de fevereiro, março e abril de 2014.

Para as análises microbiológicas foram coletadas amostras da mucosa oral dos pacientes com auxílio de swabs estéreis. Os swabs foram armazenados em meio de transporte Stuart, e levados ao laboratório de Microbiologia da Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões, onde foram realizadas as análises.

Além das coletas de materiais biológicos, foram aplicados questionários aos participantes desta pesquisa contendo dados sócioeconômicos, clínicos e informações quanto às medicações e sintomatologias.

Os swabs foram semeados em placas de Petry contendo Ágar *Saboraud* (OxoidLtd, Basingstoke, Hampshire, England), e incubadas à 37°C por 48h. As placas que apresentaram crescimento fúngico, foram separadas para posterior identificação. As colônias foram submetidas a esfregaço em lâmina, as que apresentavam presença de blastoconídeos fúngicos, foram definidas como amostras positivas. Realizou-se a técnica de tubo germinativo para caracterização dos isolados quando as espécies.

Foi realizado um inóculo, a partir de alças das colônias, em tubo de ensaio estéril contendo 0,5mL de soro humano. O tubo foi incubado a 37°C por 3 horas, e após depositou-se uma gota da suspensão sobre uma lâmina e cobriu-se com lamínula, examinando no microscópio óptico com a objetiva de 40 x a presença de um pequeno filamento que brota do blastoconídeo o qual permite a identificação presuntiva de *C. albicans*. Os isolados que não formaram tubo germinativo foram identificados como *Candida* não-*albicans*.

As amostras foram submetidas à pesquisa da atividade das enzimas fosfolipase e proteinase. Suspensões das leveduras (inóculos) foram realizadas em água destilada, ajustadas na suspensão de 0,5 na escala de Mc Farland. Esta suspensão foi inoculada em ágar proteinase (11,7g de extrato de levedura (Acumedia, Lansing, Michigan); 2g de albumina bovina (Prothermo, Brasil), 3 gotas de protovit (Bayer, São Paulo, Brasil), 18g de ágar bacteriológico (Kasvi, Itália) e 1000 mL de água) e ágar fosfolipase (65g de Ágar *Saboraud* (OxoidLtd, Basingstoke, Hampshire, England), 57,3g de NaCl (Nuclear, São Paulo,

Brasil), 0,55g de CaCl₂ (Nuclear, São Paulo, Brasil), 40g de gema de ovo e 1000mL de água). As placas contendo os inóculos foram incubadas a 37°C, durante 7 dias para proteinase e 4 para fosfolipase. A presença da atividade da proteinase e da fosfolipase foram verificadas pelas formações de halos transparentes (zona de precipitação) opacos ao redor da colônia. Foram medidos os diâmetros das colônias e os diâmetros dos halos transparentes. Foi calculado o Pz (atividade enzimática) dividindo-se o valor do diâmetro da colônia pelo diâmetro da zona de precipitação. Quando o Pz igual a 1 foi considerado negativo, Pz entre 0,99 a 0,64 considerado positivo, e Pz inferior a 0,63 fortemente positivo. Portanto quanto menor o número de Pz maior produtor enzimático é o isolado.

A susceptibilidade dos isolados de *Candida* spp. foram avaliadas pelo método de difusão em disco, de acordo com as normas de padronização do M44A de 2004 do CLSI (*Clinical Laboratorial Standards Institute*). Para execução desta técnica foi realizado um inóculo da levedura em solução salina a 0,85% com turvação equivalente a 0,5 da escala de McFarland. Com auxílio de um swab estéril este inóculo foi semeado em placas contendo ágar Mueller-Hinton (OxoidLtd, Basingstoke, Hampshire, England), acrescido de 0,5µg/mL de azul de metileno (Nuclear, São Paulo, Brasil), e 2% de dextrose (Delaware, Porto Alegre, Brasil). Após a evaporação do inóculo da superfície da placa foi aplicado o disco de fluconazol e incubadas as amostras à 35°C por 24h. Os halos de inibição foram medidos e comparados com as definições para fluconazol. Os critérios de interpretação dos diâmetros dos halos de inibição para fluconazol são: > 19 mm de diâmetro são caracterizados como isolados sensíveis; de 14 a 18 mm de diâmetro como intermediários e; < 14 mm de diâmetro como resistentes.

De acordo com a Resolução 466/2012, o presente trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões-URI (CAAE 26768714.7.0000.5354). Todos os pacientes foram esclarecidos quanto à realização da pesquisa e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

RESULTADOS

Neste trabalho foram coletadas 45 amostras da mucosa oral de pacientes HIV positivos no período de fevereiro a abril de 2014. Das 45 amostras, 24 (53,3%) apresentaram positividade para a presença do gênero *Candida* spp. Do total de amostras positivas 5 (20,83%) foram isoladas de homens e 19 (79,16%) de mulheres. Ainda a média de idade dos pacientes que apresentaram positividade foi de 38 anos, variando dos 19 aos 63 anos.

Conforme o questionário aplicado aos pacientes foi possível observar que dos 24 casos positivos 8,33% (2/24) apresentavam sinais clínicos da presença do fungo no momento da coleta, 41,66% (10/24) tiveram ao menos um episódio de candidíase em períodos anteriores a coleta e 4 (16,66%) queixaram-se de xerostomia.

A partir da prova do tubo germinativo foi possível

identificar que 95,83% (23/24) tratavam-se de isolados de *Candida albicans*, e apenas 4,16% (1/24) foram identificados como isolados de *Candida* não-*albicans*.

A atividade enzimática foi obtida por meio da razão entre o diâmetro da colônia, e o diâmetro da colônia mais a zona de precipitação. Em ambos os casos, quando o Pz foi igual a 1 o resultado é negativo, entre 0,64 e 0,99 atividade positiva, e < 0,64 atividade fortemente positiva. A pesquisa da atividade enzimática (Tabela 1 e 2) foi realizada com as 24 amostras isoladas, dentre elas 37,5% foram produtoras de fosfolipase e 54,16% apresentaram atividade fortemente fosfolipática, com valores de Pz variando entre 0,45 e 0,9. Os valores dos isolados de proteinase variaram de 0,48 a 0,76 com 4,16% dos isolados com atividade positiva e 4,16% com atividade fortemente proteolítica (Tabela 1).

Tabela 1. Descrição dos dados de fosfolipase, proteinase e tubo germinativo.

Isolados	Fosfolipase	Proteinase	Tubo germinativo
01	0,83	-	<i>C. albicans</i>
02	0,86	0,48	<i>C. não albicans</i>
06	-	-	<i>C. albicans</i>
08	0,79	-	<i>C. albicans</i>
09	0,5	-	<i>C. albicans</i>
10	0,46	-	<i>C. albicans</i>
11	0,45	-	<i>C. albicans</i>
13	0,86	-	<i>C. albicans</i>
16	0,63	-	<i>C. albicans</i>
21	0,7	-	<i>C. albicans</i>
24	0,75	-	<i>C. albicans</i>
25	0,78	-	<i>C. albicans</i>
28	0,58	-	<i>C. albicans</i>
29	0,46	-	<i>C. albicans</i>
31	0,9	-	<i>C. albicans</i>
33	0,45	-	<i>C. albicans</i>
34	0,81	-	<i>C. albicans</i>
35	0,51	-	<i>C. albicans</i>
36	0,52	-	<i>C. albicans</i>
37	-	-	<i>C. albicans</i>
38	0,54	-	<i>C. albicans</i>
40	0,61	-	<i>C. albicans</i>
41	0,5	0,76	<i>C. albicans</i>
42	0,55	-	<i>C. albicans</i>

Tabela 2. Atividade de fosfolipase e atividade de proteinase.

	Negativa		Positiva		Fortemente Positiva	
	N	%	N	%	N	%
Fosfolipase (n=24)	2	8,33	9	37,5	13	54,16
Proteinase (n=24)	22	91,66	1	4,16	1	4,16

Tabela 3. Suscetibilidade dos isolados ao fluconazol.

	Sensível		Intermediária		Resistente	
	N	%	N	%	N	%
Fluconazol (n= 24)	16	66,66	2	8,33	6	25

A média de linfócitos TCD4+ foi de 511,08 células/mm³ e a carga viral 8.028 cópias/μL, ressaltando-se que destes 58,33% (14/24) apresentaram carga viral indetectável. As pessoas que apresentaram lesões orais (8,33%) tiveram a contagem de linfócitos TCD4+ baixa (< 200 células/mm³).

O teste de suscetibilidade do fluconazol realizado com os 24 isolados da mucosa oral de pacientes com o vírus HIV (Tabela 3) mostrou um percentual de 66,66% dos isolados sensíveis ao fluconazol, 8,33% apresentou-se com relação dose-dependente e 25% dos isolados mostrou resistência ao fluconazol, ainda destes 25% resistentes ao fluconazol 33,33% fizeram uso profilático do fármaco, os isolados resistentes todos pertenciam à espécie de *C. albicans*.

DISCUSSÃO

No presente estudo foram coletadas 45 amostras de mucosa oral de pacientes HIV positivos, através deste estudo foi possível identificar que 24 (53,3%) apresentavam cultura positiva para *Candida* spp. A taxa de colonização por *Candida* spp. determinada por este estudo foi semelhante ao trabalho realizado pela Universidade Estadual de Maringá, onde encontraram 58% de colonização pelo gênero *Candida* em pacientes infectados pelo HIV.⁹ Um outro estudo do qual corrobora com o presente trabalho foi realizado em pacientes HIV positivos em um hospital da Nigéria, aonde pesquisaram a prevalência de *Candida* spp. e evidenciaram 52,5% de colonização por esse gênero.¹⁰

Através deste estudo verificou-se que no momento da coleta apenas 8,33% apresentavam sinais clínicos da presença de *Candida* spp. na forma de lesões bucais. No entanto demais trabalhos evidenciaram percentuais mais elevados, tais como trabalho 20% e 6,89%, respectivamente.^{9,11} De um modo geral, a prevalência das manifestações bucais sofreram um decréscimo significativo com o advento do uso dos antiretrovirais. O controle terapêutico, através do uso dos antiretrovirais, mantém os níveis de carga viral e linfócitos TCD4, podem estar envolvidos na reduzida taxa de lesões bucais, pois os mesmos mantêm a resposta imunológica e fazem com que as infecções oportunistas não vêm a se manifestar.¹¹

Conforme o questionário aplicado foi possível observar que 41,63% dos pacientes já haviam desenvolvido uma ou mais infecções fúngicas, após o diagnóstico da infecção pelo vírus do HIV. Costa, aponta que esta forma clínica ocorre em 80 a 95% de pacientes com AIDS, quando a contagem de linfócitos TCD4 está abaixo de 200 células/mm³, e devido a esta contagem estar com valores acima de 500 células/mm³, a incidência da forma clínica da doença é menor.⁶ Através do questionário pode-se evidenciar que os pacientes envolvidos no estudo apresentavam valores de células TCD4 e carga viral dentro dos preconizados. A média dos valores de linfócitos TCD4 e dos valores de carga viral apresentavam-se, respectivamente, 511 células/mm³ e 8.011 cópias/μL.

A presença da espécie *Candida albicans* teve prevalência de 95,83% corroborando com demais estudos,

no qual encontraram 93% e 91% concomitantemente.^{9,12} Dados estes também semelhantes a um estudo que determinou a incidência de *Candida albicans* em pacientes com neoplasias, no qual foi observado 96%, ressaltando o imunocomprometimento destes pacientes devido ao uso de quimioterapia antineoplásica.¹³

Por muitos anos acreditava-se que apenas *C. albicans* era capaz de apresentar positividade para a prova do tubo germinativo, entretanto há alguns anos foi descrito na literatura que a espécie de *C. dubliniensis* também era capaz de produzir o tubo germinativo.¹⁴ Contudo, cabe ressaltar que a prevalência de *C. albicans* em pacientes HIV positivos em relação a *C. dubliniensis* é notavelmente superior. Segundo um artigo que avaliou o isolamento das espécies de *Candida*, 53% dos isolados de pacientes HIV positivos pertenceram à espécie de *C. albicans* e apenas 3% dos isolados pertenciam à espécie de *C. dubliniensis* de um total de 100 isolados.¹¹

Através da determinação da atividade de fosfolipase dos 24 isolados orais de *Candida* spp. foi possível observar que 37,5% dos isolados possuíam atividade positiva para fosfolipase e 54,16% dos isolados possuíam atividade fortemente fosfolipática, os diferentes graus de atividade dos valores de Pz vão de 0,45 à 0,9. Cerca de 4,16% dos isolados eram produtores de proteinase e outros 4,16% possuíam atividade fortemente proteolítica, os valores de Pz variaram de 0,48 a 0,76. Sabendo-se que estas enzimas (proteinase e fosfolipase) são importantes fatores de virulência e contribuem para uma maior aderência e invasão aos tecidos dos hospedeiros, podendo-se relacionar a baixa atividade de proteinase com um número muito pequeno de lesões orais encontrada nos pacientes, ainda, a atividade de proteinase foi inferior a outros achados na literatura. Em um estudo que avaliou a prevalência da produção de exoenzimas das espécies de *Candida* provenientes da mucosa bucal de pacientes com AIDS e indivíduos hígidos. Encontrou a produção de proteinase em 71,4% dos isolados da mucosa oral de pacientes HIV positivos.¹⁵

Os isolados de *Candida* que apresentaram resistência ao fluconazol pertenciam à espécie *C. albicans*, o número de pacientes que apresentaram resistência ao fluconazol foi de 25% do total de amostra positivas, e destes 33,33% dos pacientes já haviam feito uso de fluconazol profilático. Correlacionando com um estudo realizado no ano de 2012 no estado de São Paulo que pesquisou a colonização oral por leveduras, bem como a susceptibilidade ao fluconazol encontrou 27% dos isolados resistentes. Outro estudo que apresenta percentuais semelhantes ao encontrado neste estudo, foi realizado no estado do Mato Grosso no ano de 2010 onde foram caracterizadas as leveduras do gênero *Candida* em diversas amostras clínicas (orofaringe, raspado bucal, raspado de pele, secreção vaginal, lavado gástrico) em pacientes HIV positivos, assim como a determinação de susceptibilidade *in vitro* de drogas antifúngicas encontrou 29,6% dos isolados resistentes ao fluconazol.^{16,17} Um isolado *C. albicans* de onicomicose em paciente HIV positivo, que já haviam feito uso de fluconazol para tratamento, o iso-

lado apresentou resistência ao fármaco, devido a recorrência de seu uso.¹⁸ Para *C. albicans*, a análise de isolados provenientes de pacientes com infecções recorrentes tem mostrado que a resistência ao fluconazol ocorre nas mesmas cepas que anteriormente eram susceptíveis. Isso pode ser decorrente de modificações ocorridas nessas cepas ao longo da exposição do paciente à medicação antifúngica.¹⁹

O isolamento de *Candida* spp. em pacientes HIV positivos teve uma relevância de 53,3%, onde 95,83% dos isolados foram pertencentes a *C. albicans*. Para produção de fosfolipase e proteinase, importantes fatores de virulência que contribuem para adesão e invasão dos tecidos os isolados apresentaram atividade positiva e fortemente positiva para estas enzimas. No teste de susceptibilidade ao fluconazol 25% dos isolados apresentaram resistência, todos pertencentes à espécie de *C. albicans*.

A resistência nesta espécie pode ter como consequência o aumento do uso dos azólicos, principalmente o fluconazol, na terapêutica profilática. Devido ao aumento dessa resistência, se torna importante na micologia os testes de susceptibilidade com métodos padronizados, eficientes e com maior frequência, para alertar o corpo clínico quanto à emergência de cepas resistentes *in vitro* aos antifúngicos.

REFERÊNCIAS

1. Ribeiro EL, Guimaraes RI, Inácio MCC, et al. Aspectos das leveduras de *Candida* vinculadas as infecções nosocomiais. *News Lab* 2004;34(64):15:20.
2. Schulze J, Sonnenborn U. Yeasts in the gut: from commensals to infectious agents. *DtschArztebl Int* 2009;106(51-52):837-842. doi: 10.3238/arztebl.2009.0837
3. Rossi T, Lozovoy MAB, Silva RV, et al. Interações entre *Candida albicans* e Hospedeiro. *Semina: Ciências Biológicas e da Saúde, Londrina* 2011;32(10):15-28.
4. Barbedo LS, Sgarbi DBG. Candidíase. *J Bras Doenças Sexualm Transm* 2010;4(22):1.
5. Álvares CA, Svidzinski TIE, Consolaro MEL. Candidíase vulvovaginal: fatores predisponentes do hospedeiro e virulência das leveduras. *J Bras Patol Med Lab Rio de Janeiro* 2007;43(5): 319-327. doi: 10.1590/S1676-24442007000500004
6. Costa CR. Fatores de virulência de isolados de *Candida* de pacientes imunocomprometidos: caracterização molecular de *Candida albicans* susceptíveis e resistentes ao fluconazol [Tese]. Goiânia (GO): Universidade Federal de Goiás; 2009.
7. Gasparin AB, Ferreira FV, Danesi CC, et al. Prevalência e fatores associados às manifestações bucais em pacientes HIV positivos atendidos em cidade sul-brasileira. *Cad Saúde Públ* 2009;25(6): 1307-1315. doi: 10.1590/S0102-311X2009000600013
8. Petruzzi MNMR, Cherubini K, Salum FG, et al. Risk factors of HIV-related oral lesions in adults. *Rev Saude Publ* 2013;47(1): 52-59. doi: 10.1590/S0034-89102013000100008
9. Wingeter MA, Guilhermetti E, Shinobu CS, et al. Identificação microbiológica e sensibilidade *in vitro* da *Candida* isoladas da

- cavidade oral de indivíduos HIV positivos. Rev Soc Bras Med Trop 2007;47(3):272-276. doi: 10.1590/S0037-86822007000300004
10. Esebelahie NO, Enweani IB, Omoregie R. Candida colonization in asymptomatic HIV patients attending a tertiary hospital in Benin City, Nigeria. Libyan J Med 2013;1(8):203-206. doi: 10.1590/S0034-89102013000100008
 11. Atique TSC. Pesquisa das espécies e perfil de sensibilidade antifúngica de Candida sp. em indivíduos soropositivos para o HIV [Dissertação] São José do Rio Preto (SP) Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, 2006.
 12. Sant'ana PL, Milan EP, Martinez, R, et al. Multicenter Brazilian Study of Oral Candida Species Isolated from Aids Patients. Memorial Instituto Oswaldo Cruz 2002;97(2):253-257 doi: 10.1590/S0074-02762002000200019
 13. Oliveira EE, Silva SC, Soares AJ, et al. Toxinas killer e produção de enzimas por Candida albicans isoladas da mucosa bucal de pacientes com câncer. Rev Soc Bras Med Trop 2008;31(6): 523-527. doi: 10.1590/S0037-86821998000600003
 14. Alves SH, Silva GM, Scopel PA, et al. Isolamento de Candida dubliniensis da mucosa oral de um paciente com SIDA, no Rio Grande do Sul. Revista AMRIGS 2000;44(3,4):185-187.
 15. Branco PVGC, Anjos DCV, Nascimento FB, et al. Prevalência e produção de exoenzimas por espécies de Candida provenientes da mucosa bucal de pacientes com AIDS e indivíduos hígidos. Rev Patol Trop 2012;41(4):427-441.
 16. Junqueira JC, Vilela SFG, Rossoni RD, et al. Oral colonization by yeasts in HIV-positive patients in Brazil. Rev Inst Med Trop 2012;54(1):17-24. doi: 10.1590/S0036-46652012000100004
 17. Favalessa OC, Martins MA, Hahn RC. 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 2010;43(6):673-677. doi: 10.1590/S0037-86822010000600014
 18. Lima KM, Delgado M, Rego RSM, et al. Candida albicans e Candida tropicalis isoladas de oncomicosose em paciente HIV positivo: co-resistência in vitro aos azólicos. Rev Patol Trop 2008;37(1):57-64.
 19. Morschhäuser J. The genetic basis of fluconazole resistance development in Candida albicans. Biochemica Biophysica Acta 2002;1587(2-3):240-248.