

# Colonização oral por espécies de *Candida* em pacientes HIV positivo: estudo de associação e suscetibilidade antifúngica

Oral colonization by *Candida* species in HIV-positive patients: association and antifungal susceptibility study

Letícia Silveira Goulart<sup>1</sup>, Werika Weryanne Rosa de Souza<sup>1</sup>, Camila Aoyama Vieira<sup>1</sup>, Janaina Sousa de Lima<sup>1</sup>, Ricardo Alves de Olinda<sup>2</sup>, Claudinéia de Araújo<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Universidade Federal de Mato Grosso, Rondonópolis, MT, Brasil.

<sup>2</sup> Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, PB, Brasil.

DOI: 10.1590/S1679-45082018AO4224

## RESUMO

**Objetivo:** Investigar a suscetibilidade a antifúngicos e os fatores associados à colonização oral por espécies de *Candida* isoladas de pacientes HIV positivo. **Métodos:** Estudo prospectivo realizado com amostragem por conveniência de indivíduos HIV positivo, acompanhados por um serviço de atendimento especializado da cidade de Rondonópolis, Mato Grosso, Brasil. Foram coletados swabs orais de 197 pacientes. As espécies de *Candida* foram identificadas por técnicas microbiológicas fenotípicas padrão e por método molecular. A suscetibilidade antifúngica foi determinada pelo método de microdiluição em caldo. **Resultados:** Cento e um (51,3%) pacientes foram colonizados por *Candida* spp. *Candida albicans* foi a espécie mais prevalente (80%). Identificou-se um maior risco de colonização oral por espécies de *Candida* em pacientes com idade entre 45 e 59 anos (razão de prevalência: 1,90; IC95%: 1,57-6,31) e 60 anos ou mais (razão de prevalência: 4,43; IC95%: 1,57-34,18). A resistência ao fluconazol e ao cetoconazol foi de 1% cada e de 4% ao itraconazol. **Conclusão:** O único fator associado à colonização oral por espécies de *Candida* foi ter 45 anos ou mais. Identificamos baixa taxa de resistência antifúngica aos azóis entre as leveduras isoladas de pacientes HIV positivo. Estes achados podem contribuir para selecionar o tratamento da candidíase oral em pacientes HIV positivos.

**Descritores:** *Candida*; Candidíase bucal; HIV; Testes de sensibilidade microbiana; Antifúngicos

## ABSTRACT

**Objective:** To investigate antifungal susceptibility and factors associated with oral colonization by *Candida* species in HIV-positive patients. **Methods:** A prospective study based on convenience sampling of subjects recruited from a pool of confirmed HIV-positive individuals seen at a specialty outpatient service in Rondonópolis, Mato Grosso, Brazil). Oral swabs were collected from 197 patients. *Candida* species were identified by standard microbiological techniques (phenotypic and molecular methods). Antifungal susceptibility was investigated using the broth microdilution method. **Results:** A total of 101 (51.3%) patients were *Candida* spp carriers. *Candida albicans* was the most prevalent species (80%). Patients aged 45 to 59 years (Prevalence ratios: 1.90; 95%CI: 1.57-6.31) and 60 years or older (Prevalence ratios: 4.43; 95%CI: 1.57-34.18) were at higher risk of oral colonization by *Candida* species. Resistance to fluconazole and ketoconazole, or to itraconazole, corresponded to 1% and 4%, respectively. **Conclusion:** Age (45 years or older) was the only factor associated with oral colonization by *Candida*. Low rates of antifungal resistance to azoles were detected in yeast isolates obtained from HIV-positive patients. Findings of this study may contribute to proper therapeutic selection for oral candidiasis in HIV-positive patients.

**Keywords:** *Candida*; Candidiasis, oral; HIV; Microbial sensitivity tests; Antifungal agents

### Como citar este artigo:

Goulart LS, Souza WW, Vieira CA, Lima JS, Olinda RA, Araújo C. Colonização oral por espécies de *Candida* em pacientes HIV positivo: estudo de associação e suscetibilidade antifúngica. *einstein* (São Paulo). 2018;16(3):eAO4224. <https://doi.org/10.1590/S1679-45082018AO4224>

### Autor correspondente

Letícia Silveira Goulart  
Avenida dos Estudantes, 5.055  
Bairro Áreas Internas  
CEP: 78735-901 – Rondonópolis, MT, Brasil  
Tel.: (66) 3410-4095  
E-mail: lgoulart77@yahoo.com.br

### Data de submissão:

19/9/2017

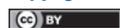
### Data de aceite:

25/1/2018

### Conflitos de interesse:

não há.

### Copyright 2018



Esta obra está licenciada sob  
uma Licença *Creative Commons*  
Atribuição 4.0 Internacional.

## I INTRODUÇÃO

Nos últimos cinco anos, o Brasil registrou uma média de 40,6 mil casos de síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) por ano.<sup>(1)</sup> A AIDS é causada pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), sendo caracterizada por uma redução nas células T CD4, o que torna os pacientes mais propensos a infecções oportunistas decorrentes da alteração na resposta imunológica.<sup>(2)</sup> A ocorrência de lesões específicas na cavidade oral tem desempenhado um papel importante no diagnóstico e no monitoramento da progressão da doença.<sup>(3)</sup>

A candidíase orofaríngea é um dos primeiros sinais clínicos da AIDS e acomete 50 a 95% dos indivíduos infectados pelo vírus HIV.<sup>(4)</sup> As espécies de *Candida* colonizam a mucosa oral, porém, na presença de fatores predisponentes à levedura, podem se tornar patogênicas e causarem infecção.<sup>(5)</sup> Vários fatores predispoem à candidíase oral, como extremos de idade, uso de próteses dentárias, tabagismo, alterações salivares, hormonais, nutricionais e imunológicas.<sup>(6)</sup> As manifestações bucais da candidíase incluem pseudomembranosa, eritematosa, hiperplásica, mucocutânea e queilite angular.<sup>(7)</sup> *Candida albicans* é responsável pela maioria dos episódios de candidíase oral, no entanto, outras espécies, como *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis* e *Candida dubliniensis*, têm sido frequentemente implicadas com a doença.<sup>(8)</sup>

A resistência intrínseca à terapia antifúngica observada em algumas espécies de *Candida*, juntamente do desenvolvimento de resistência adquirida durante o tratamento, tem dificultado o manejo da candidíase oral.<sup>(9)</sup> Neste sentido, duas organizações, o *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) e o *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI), padronizaram métodos para realização de testes de suscetibilidade aos antifúngicos.<sup>(10)</sup> Estes testes desempenham um papel cada vez mais importante na orientação da tomada de decisão terapêutica, auxiliando nos estudos de desenvolvimento de fármacos e como meio de acompanhar o desenvolvimento da resistência antifúngica em estudos epidemiológicos.<sup>(9,11)</sup>

## I OBJETIVO

Investigar a suscetibilidade a antifúngicos e os fatores associados à colonização oral por espécies de *Candida* isoladas de pacientes HIV positivo.

## I MÉTODOS

Foi realizado um estudo prospectivo com indivíduos HIV positivo, acompanhados pelo serviço de atendi-

mento especializado da Secretaria Municipal de Saúde da cidade de Rondonópolis, Mato Grosso, Brasil. Os participantes foram recrutados em uma amostra de conveniência no período de janeiro a maio de 2015, durante suas consultas de rotina no serviço de saúde, sendo informados sobre os objetivos, riscos e benefícios do estudo, quando assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Júlio Muller da Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT), parecer 749.382, CAAE: 31905114.6.0000.5541. Pacientes com idade inferior a 18 anos foram excluídos do estudo. As informações sobre idade, sexo, uso de agentes antirretrovirais, história de infecções oportunistas, outras infecções sexualmente transmissíveis, uso de drogas intravenosas e contagem de linfócitos T CD4 foram coletadas dos prontuários médicos dos pesquisados.

## Isolamento e identificação das leveduras

Foram coletados *swabs* orais dos pacientes HIV positivo, o material foi semeado em ágar Sabouraud Dextrose (Difco, Detroit, EUA) suplementado com cloranfenicol (100µg/mL) e em ágar cromogênico CHROMagar *Candida* (PROBAC, São Paulo, Brasil), incubado a 37°C por 48 a 72 horas. A espécie das leveduras foi confirmada pelo método de reação em cadeia da polimerase espécie-específica baseada no protocolo previamente descrito por Liguori et al.<sup>(12)</sup> O DNA foi extraído com um *kit* de extração de DNA (Mobio, Carlsbad, CA, EUA), conforme as instruções do fabricante. *Polymerase chain reaction* foi realizada em volume de reação total de 25µL, contendo Tris-HCl 10mM (pH 8,3), KCl 50mM, MgCl<sub>2</sub> 1,5mM, 0,38mM de desoxirribonucleotídeos trifosfato (0,2mM cada), *primers* 3,2mM, e TaqDNA polimerase 1,25U. Os oligonucleotídeos foram CA (*C. albicans*, 5'-TCA ACT TGTCAC AGA TTA TT-3'), CGLA (*C. glabrata*, 5'-CAC GAC TCGACA CTT TCT AAT T-3'), CT (*C. tropicalis*, 5'-AAG AAT TTAACG TGG AAA CTT A-3'), CK (*C. krusei*, 5'-GAT TTA GTA CTACAC TGC GTC A-3') e ITS4 (5'-TCC TCCGCT TAT TGA TAT GC-3'). As reações de amplificações foram sob a seguinte condição: desnaturação inicial (92°C, 2 minutos); 35 ciclos de desnaturação (95°C, 1 minuto); anelamento (50°C, 1 minuto); extensão (72°C, 1 minuto); e extensão final (72°C, 10 minutos).

## Teste de suscetibilidade a antifúngicos

A sensibilidade antifúngica dos isolados foi determinada pelo método de microdiluição em caldo, de acordo com o protocolo M27-A3 do CLSI.<sup>(13)</sup> Os agentes an-

tifúngicos foram diluídos no meio RPMI-1640 (Sigma Chemical Co., EUA) tamponado a pH 7,0, com MOPS (Sigma Chemical Co., EUA). Os fármacos foram distribuídos em microplacas de 96 poços a uma concentração final de 0,03 a 16 µg/mL para itraconazol e cetoconazol e de 0,125 a 64 µg/mL para fluconazol. As placas de microdiluição foram incubadas a 35°C e examinadas visualmente após 24 e 48 horas para determinar os valores de concentração inibitória mínima (CIM). A CIM foi definida como a menor concentração capaz de inibir ≥50% do crescimento fúngico em comparação ao controle positivo. Os resultados foram expressos em termos de variação de CIM, CIM50 e CIM90, sendo considerada a concentração capaz de inibir 50 e 90% dos isolados, respectivamente.

Com base nas diretrizes do documento M27-S4 do CLSI,<sup>(14)</sup> os valores de corte epidemiológico para fluconazol em *C. albicans* e *C. tropicalis* são: CIM ≤2 µg/mL considerada sensível; ≥8 µg/mL, resistente; e 4 µg/mL, sensível dose-dependente (SDD); para *C. glabrata*, CIM ≤32 µg/mL SDD e ≥64 µg/mL resistente. Os isolados de *C. krusei* são considerados intrinsecamente resistentes ao fluconazol e seus CIMs não devem ser interpretados usando esta escala. Para o itraconazol, os valores de referência em espécies de *Candida* são CIM ≤0,125 µg/mL sensível, ≥1 µg/mL resistente e 0,25 a 0,5 µg/mL SDD.<sup>(15)</sup> Os valores de referência para o cetoconazol não são descritos pelo CLSI, tendo sido adotado o parâmetro proposto por Mulu et al.,<sup>(15)</sup> que consideram resistente ≥4 µg/mL.

### Análise dos dados

Foi aplicado um modelo de regressão logística para análise multivariada, a fim de se identificar os fatores associados à colonização oral por espécies de *Candida*. Foram calculados razão de prevalência (RP), intervalo de confiança de 95% (IC95%) e valor de p para cada fator, adotando-se um nível de significância de 5%. As análises foram realizadas utilizando o *software* R.

## RESULTADOS

Foram incluídos no estudo 197 pacientes infectados pelo vírus HIV (99 homens) com idade entre 19 e 78 anos. A média de idade foi 42,1 anos. A tabela 1 apresenta as características sociodemográficas e clínicas dos participantes da pesquisa. A maioria (n=193, 98%) dos pacientes foi tratada com terapia antirretroviral altamente ativa (HAART), e o tempo médio de tratamento foi de cinco anos. O regime antirretroviral

mais frequente (52,8%) foi de inibidor nucleosídeo da transcriptase reversa associado a um inibidor não nucleosídeo da transcriptase reversa. A análise do histórico clínico revelou 78 (39,6%) casos de infecções oportunistas, sendo a candidíase a mais frequente (11,2%), seguida de herpes-zóster (10,6%). Foram identificados 17,8% de pacientes com diagnóstico de outra infecção sexualmente transmissível. Dentre os indivíduos, 14% faziam uso de drogas intravenosas. A média das contagens de células T CD4 para todos os pesquisados foi de 663 células/mm<sup>3</sup> e variou de 16 a 2.299 células/mm<sup>3</sup>.

**Tabela 1.** Características demográficas e clínicas de pacientes HIV positivo

Características	Colonização	
	Positiva (n=101) n (%)	Negativa (n=96) n (%)
Sexo		
Masculino	42 (41,6)	57 (59,3)
Feminino	59 (58,4)	39 (40,7)
Idade, anos		
19-29	17 (16,8)	15 (15,6)
30-44	43 (42,6)	46 (46,9)
45-59	30 (29,7)	32 (33,4)
≥60	11 (10,9)	3 (3,1)
Regime antiviral		
IP+ITRN	47 (46,5)	41 (42,7)
ITRN+ITRNN	49 (48,5)	55 (57,3)
Duração da terapia antiviral, anos		
0-5	57 (56,4)	47 (49)
6-11	30 (29,7)	29 (30,2)
≥12	14 (13,9)	20 (20,8)
Histórico de infecção oportunista	40 (39,6)	38 (39,6)
Outra infecção sexualmente transmissível	17 (16,8)	18 (18,7)
Uso de drogas intravenosas	16 (10,9)	11 (11,5)
Linfócitos T CD4 (células/mm <sup>3</sup> )		
<200	14 (13,9)	8 (8,3)
200-700	50 (49,5)	49 (51)
>700	37 (36,6)	39 (40,7)

IP: inibidor de protease; ITRN: inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos; ITRNN: inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos.

A colonização oral por espécies de *Candida* foi detectada em 51,3% dos pacientes. *C. albicans* foi a espécie mais frequente (80%), seguida de *C. glabrata* (14%), *C. tropicalis* (4%) e *C. krusei* (2%).

Os resultados da regressão logística são apresentados na tabela 2. Não houve diferença estatística significativa entre os grupos de pacientes colonizados e não

**Tabela 2.** Razões de prevalência para colonização oral por espécies de *Candida*

Fatores	RP	IC95%	Valor de p*
Sexo			
Masculino		1 (referência)	0,3760
Feminino	1,43	0,65-3,13	
Idade, anos			
19-29		1 (referência)	0,0273
30-44	1,04	0,36-2,97	
45-59	1,90	1,57-6,31	
≥60	4,43	1,57-34,18	
Regime antiviral			
IP+ITRN		1 (referência)	0,405
ITRN+ITRNN	0,73	0,35 - 1,53	
Duração da terapia antiviral, anos			
0-5		1 (referência)	0,6820
6-11	0,89	0,37-2,12	
≥12	0,61	0,2-1,84	
Histórico de infecção oportunista	0,72	0,34-1,53	0,392
Outra infecção sexualmente transmissível	1,19	0,47-2,98	0,718
Uso de drogas intravenosas	0,60	0,18-2,05	0,413
Linfócitos T CD4 (celulas/mm <sup>3</sup> )			
<200		1 (referência)	0,718
200-700	0,6	0,17-2,09	
>700	0,68	0,18-2,48	

\* Regressão logística. IC95%: intervalo de confiança de 95%; RP: razão de prevalência; IP: inibidor de protease; ITRN: inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos; ITRNN: inibidores da transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeos.

colonizados por leveduras quanto a sexo ( $p=0,3760$ ), duração da terapia antiviral ( $p=0,6820$ ), regimes antivirais ( $p=0,405$ ), história de infecção oportunista ( $p=0,392$ ), outras infecções sexualmente transmissíveis ( $p=0,718$ ) e uso de drogas intravenosas ( $p=0,413$ ). Não encontramos correlação entre contagem de linfócitos T CD4 e presença de espécies de *Candida* na cavidade oral de pacientes HIV positivo. A idade foi o único fator de risco relacionado à colonização oral por *Candida* spp., este risco aumentou com a idade, sendo identificado nos pacientes com idade entre 45 e 59 anos (RP: 1,90; IC95%: 1,57-6,31) e 60 anos ou mais (RP: 4,43; IC95%: 1,57-34,18).

Os testes de sensibilidade ao fluconazol revelaram que 84% dos isolados de *Candida* spp. foram sensíveis, 15% SDD e 1% resistentes. Nos ensaios com cetoconazol, 99% das leveduras foram classificadas como sensíveis e 1% resistentes. Uma frequência de 73% das linhagens foi sensível, 23% SDD e 4% resistente ao itraconazol. Um isolado de *C. albicans* foi resistente ao fluconazol, um isolado de *C. tropicalis* foi resistente ao cetoconazol e quatro isolados foram resistentes ao itraconazol, sendo duas *C. glabrata*, uma *C. albicans* e uma *C. tropicalis*. Os valores de CIM50 para fluconazol, cetoconazol e itraconazol foram 0,5, 0,03 e 0,125 $\mu$ g/mL, e de CIM90 foram 0,5, 0,03 e 0,5 $\mu$ g/mL, respectivamente (Tabela 3).

**Tabela 3.** Suscetibilidade a antifúngicos de espécies de *Candida* isoladas de pacientes HIV positivo

Espécie (n)	Antifúngico	Varição de CIM ( $\mu$ g/mL)	CIM50 ( $\mu$ g/mL)	CIM90 ( $\mu$ g/mL)	Sensível n (%)	SDD n (%)	Resistente n (%)
<i>Candida albicans</i> (n=81)	Fluconazol	0,125-8	0,125	0,125	79 (98)	1 (1)	1 (1)
	Cetoconazol	0,03-2	0,03	0,03	81 (100)	0 (0)	0 (0)
	Itraconazol	0,03-4	0,125	0,5	65 (81)	15 (18)	1 (1)
<i>Candida glabrata</i> (n=14)	Fluconazol	0,25-4	0,5	2	0 (0)	14 (100)	0 (0)
	Cetoconazol	0,03-0,5	0,03	0,5	14 (100)	0 (0)	0 (0)
	Itraconazol	0,06-2	0,125	2	7 (50)	5 (36)	2 (14)
<i>Candida tropicalis</i> (n=4)	Fluconazol	0,125-0,5	0,125	0,125	4 (100)	0 (0)	0 (0)
	Cetoconazol	0,03-16	0,06	0,125	3 (75)	0 (0)	1 (25)
	Itraconazol	0,03-16	0,25	0,5	1 (25)	2 (50)	1 (25)
<i>Candida krusei</i> (n=2)	Fluconazol	0,25	0,25	0,25	-	-	-
	Cetoconazol	0,03	0,03	0,03	2 (100)	0 (0)	0 (0)
	Itraconazol	0,125	0,125	0,125	1 (100)	1 (100)	0 (0)
Total (n=101)	Fluconazol	0,125-8	0,125	0,5	83 (84)	15 (15)	1 (1)
	Cetoconazol	0,03-16	0,03	0,03	100 (99)	0 (0)	1 (1)
	Itraconazol	0,03-16	0,125	0,5	74 (73)	23 (23)	4 (4)

CIM: concentração inibitória mínima; SDD: sensível dose-dependente.

## I DISCUSSÃO

A colonização oral por espécies de *Candida* é um evento frequente em pacientes HIV positivo.<sup>(16)</sup> Na presente pesquisa, 51,3% dos pacientes estavam colonizados pela levedura. Estes dados são semelhantes aos estudos realizados na China (49,5%),<sup>(17)</sup> no Brasil (50,4%),<sup>(18)</sup> em Taiwan (51,4%)<sup>(19)</sup> e na Nigéria (52,5%).<sup>(20)</sup> A identificação de portadores assintomáticos de *Candida* spp. reveste-se de importância em estudos epidemiológicos, pois possibilitam conhecer as espécies prevalentes, podendo contribuir com o direcionamento da terapêutica, mas *não se* recomenda a pesquisa de colonização oral na prática médica de rotina, pois não traria impacto para a clínica, além de gerar custos desnecessários.

*C. albicans* foi a espécie predominante (80%) e *C. glabrata* foi a espécie não *albicans* mais frequente entre os pacientes estudados. Outros inquéritos também evidenciaram a prevalência destes microrganismos na mucosa oral de pacientes com HIV/AIDS.<sup>(18,21,22)</sup> *C. albicans* é a espécie mais comumente isolada da mucosa oral de indivíduos HIV positivo, com frequências variando de 70 a 82,1%.<sup>(23-26)</sup> *C. glabrata* emergiu como importante patógeno, sobretudo na mucosa oral, quer como um agente coinfecante com *C. albicans* ou como única espécie isolada de lesões orais. As infecções orofaríngeas associadas a *C. glabrata* tendem a ser mais graves e mais difíceis de tratar do que as candidíases associadas exclusivamente a *C. albicans*.<sup>(17,21,22,27)</sup>

Analisamos os fatores que poderiam influenciar na colonização oral por *Candida* spp. em pacientes com infecção pelo vírus HIV. Nosso estudo demonstrou que houve maior risco de colonização pela levedura em pacientes com 45 anos ou mais, e que esse risco aumenta com a idade. Esebelahie et al.,<sup>(20)</sup> também identificaram que a colonização oral por *Candida* spp. em pacientes HIV em HAART aumenta com a idade, sendo mais prevalente na faixa etária de 61 a 70 anos. Kantheti et al.,<sup>(28)</sup> demonstraram correlação entre a presença de *Candida* na cavidade oral de indivíduos HIV positivo e idade, estando esse risco presente no grupo de indivíduos que não fazem uso de HAART com 41 a 50 anos e entre as pessoas sob HAART de 51 a 60 anos. Entre os pacientes de meia-idade e idosos, há maior uso de próteses dentárias, o que pode justificar o maior risco de colonização e infecção por *Candida* spp. nesta faixa etária.<sup>(17)</sup>

Os antivirais inibidores da protease revolucionaram o tratamento da AIDS, reduzindo as infecções oportunistas, especialmente a candidíase.<sup>(29)</sup> A atenuação das infecções pode resultar não apenas da melhoria do estado imunológico, mas também como consequência da inibição direta de aspartil proteases de *Candida* spp.<sup>(30)</sup> Os inibidores da protease inibem a expressão de aspartil

proteases *in vivo* e selecionam biotipos fúngicos, afetando a prevalência e a sensibilidade a antifúngicos em *Candida* spp.<sup>(31)</sup> Nesta pesquisa, não encontramos correlação significativa entre o *status* de portador de espécies de *Candida* e terapia antirretroviral com inibidores da protease, corroborando outros estudos.<sup>(17,26,32,33)</sup>

Os resultados deste estudo demonstraram que as contagens de linfócitos T CD4 não influenciaram na ocorrência de levedura na mucosa oral. Este resultado é confirmado por outros autores que relataram que a média da contagem de linfócitos T CD4 para os indivíduos HIV positivo não diferiu entre aqueles com levedura na cavidade oral e os pacientes em que o fungo não foi detectado.<sup>(16,20,32,34)</sup> No entanto, algumas pesquisas evidenciaram que uma contagem de linfócitos T CD4 inferior a 200 células/mL pode ser fator de risco para colonização por *Candida* spp.<sup>(19,26,27)</sup>

Os testes de suscetibilidade a antifúngicos permitem determinar o melhor tratamento para cada microrganismo e contribuem para o conhecimento da epidemiologia local e global das resistências fúngicas.<sup>(12)</sup> Por meio dos testes de microdiluição em caldo, identificamos baixa frequência de isolados orais de *Candida* spp resistentes a fluconazol (1%), cetoconazol (1%) e itraconazol (4%). Achados semelhantes foram relatados por outros autores, que identificaram um pequeno percentual de leveduras resistentes ao fluconazol (0,7%),<sup>(32)</sup> cetoconazol (1,5%)<sup>(35)</sup> e itraconazol (4,7%).<sup>(15)</sup> Entre os azólicos testados, a maior frequência de resistência foi observada contra o itraconazol. Este dado é similar ao de estudos prévios.<sup>(17,35,36)</sup> A resistência de espécies de *Candida* aos compostos azólicos tem sido frequentemente atribuída a uma pressão seletiva causada por agentes antifúngicos, devido à exposição a vários cursos de terapias de supressão a curto ou longo prazo em pacientes com candidíase oral.<sup>(15)</sup> O tratamento da candidíase oral ainda é um desafio; por isto, estudos de suscetibilidade antifúngica devem ser realizados, quando possível, antes que a terapia antifúngica seja iniciada.<sup>(7)</sup>

## I CONCLUSÃO

*Candida albicans* foi a espécie mais prevalente na mucosa oral de pacientes HIV positivo. Os indivíduos na faixa etária a partir dos 45 anos apresentaram maior risco de colonização oral por espécies de *Candida*. A maioria dos isolados foi sensível aos antifúngicos azólicos. Esses achados destacam a importância da identificação precisa e correta das espécies de *Candida* pelas abordagens moleculares e oferecem informações úteis para a seleção de fármacos para o tratamento de pacientes com candidíase oral.

## INFORMAÇÃO DOS AUTORES

Goulart LS: <https://orcid.org/0000-0003-1452-4908>

Souza WW: <https://orcid.org/0000-0001-6778-3837>

Vieira CA: <https://orcid.org/0000-0002-9333-7619>

Lima JS: <https://orcid.org/0000-0003-3942-4583>

Olinda RA: <https://orcid.org/0000-0002-0509-8428>

Araújo C: <https://orcid.org/0000-0002-3043-2731>

## REFERÊNCIAS

- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais. Boletim Epidemiológico: HIV, AIDS. Ano v, nº 01. 27ª a 53ª semanas epidemiológicas - julho a dezembro de 2015, 01ª a 26ª - semanas epidemiológicas - janeiro a junho de 2016 [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2016 [citado 2018 Jan 22]. Disponível em: [http://www.far.fiocruz.br/wp-content/uploads/2017/12/boletim\\_2016\\_1\\_pdf\\_16375-1.pdf](http://www.far.fiocruz.br/wp-content/uploads/2017/12/boletim_2016_1_pdf_16375-1.pdf)
- Robbins MR. Recent Recommendations for Management of Human Immunodeficiency Virus-Positive Patients. *Dent Clin North Am.* 2017;61(2):365-87. Review.
- Gonçalves LS, Gonçalves BM, Fontes TV. Periodontal disease in HIV-infected adults in the HAART era: Clinical, immunological, and microbiological aspects. *Arch Oral Biol.* 2013;58(10):1385-96. Review.
- Fidel PL Jr. Candida-host interactions in HIV disease: implications for oropharyngeal candidiasis. *Adv Dent Res.* 2011;23(1):45-9. Review.
- Li X, Lei L, Tan D, Jiang L, Zeng X, Dan H, et al. Oropharyngeal Candida colonization in human immunodeficiency virus infected patients. *APMIS.* 2013;121(5):375-402. Review.
- Barbedo LS, Sgarbi DB. Candidíase. *J Bras Doenças Sex Transm.* 2010;22(1):22-38. Review.
- López-Martínez R. Candidosis, a new challenge. *Clin Dermatol.* 2010;28(2):178-84. Review.
- Hebecker B, Naglik JR, Hube B, Jacobsen ID. Pathogenicity mechanisms and host response during oral *Candida albicans* infections. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2014;12(7):867-79. Review.
- Sanguinetti M, Posteraro B, Lass-Flörl C. Antifungal drug resistance among *Candida* species: mechanisms and clinical impact. *Mycoses.* 2015;58(Suppl 2):2-13. Review.
- Alastruey-Izquierdo A, Melhem MS, Bonfietti LX, Rodriguez-Tudela JL. Susceptibility test for fungi: clinical and laboratorial correlations in medical mycology. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2015;57(Suppl 19):57-64. Review.
- Pfaller MA, Diekema DJ. Progress in antifungal susceptibility testing of *Candida* spp. by use of Clinical and Laboratory Standards Institute broth microdilution methods, 2010 to 2012. *J Clin Microbiol.* 2012;50(9):2846-56. Review.
- Liguori G, Di Onofrio V, Gallé F, Lucariello A, Albano L, Catania MR, et al. *Candida albicans* identification: comparison among nine phenotypic systems and a multiplex PCR. *J Prev Med Hyg.* 2010;51(3):121-4.
- Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI). Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts; approved standard. CLSI document M27-A3 [Internet]. 3rd ed. Pennsylvania (USA): CLSI; 2008 [cited 2018 Jan 22]. Available from: [https://clsi.org/media/1461/m27a3\\_sample.pdf](https://clsi.org/media/1461/m27a3_sample.pdf)
- Clinical Laboratory and Standards Institute (CLSI). Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing yeasts. CLSI document M27-S4 [Internet]. Pennsylvania (EUA): CLSI; 2017 [cited 2018 Jan 22]. Available from: [https://clsi.org/media/1897/m27ed4\\_sample.pdf](https://clsi.org/media/1897/m27ed4_sample.pdf)
- Mulu A, Kassu A, Anagaw B, Moges B, Gelaw A, Alemayehu M, et al. Frequent detection of 'azole' resistant *Candida* species among late presenting AIDS patients in northwest Ethiopia. *BMC Infect Dis.* 2013;13:82. doi.org/10.1186/1471-2334-13-82.
- Costa CR, Cohen AJ, Fernandes OF, Miranda KC, Passos XS, Souza LK, et al. Asymptomatic oral carriage of *Candida* species in HIV-infected patients in the highly active antiretroviral therapy era. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2006;48(5):257-21.
- Li YY, Chen WY, Li X, Li HB, Wang L, He L, et al. Asymptomatic oral yeast carriage and antifungal susceptibility profile of HIV-infected patients in Kunming, Yunnan Province of China. *BMC Infect Dis.* 2013;13:46. doi:10.1186/1471-2334-13-46.
- Paula SB, Morey AT, Santos JP, Santos PM, Gameiro DG, Kerbauy G, et al. Oral *Candida* colonization in HIV-infected patients in Londrina-PR, Brazil: antifungal susceptibility and virulence factors. *J Infect Dev Ctries.* 2015;9(12):1350-9.
- Lin JN, Lin CC, Lai CH, Yang YL, Chen HT, Weng HC, et al. Predisposing factors for oropharyngeal colonization of yeasts in human immunodeficiency virus-infected patients: a prospective cross-sectional study. *J Microbiol Immunol Infect.* 2013;46(2):129-35.
- Esebelahie NO, Enweani IB, Omoregie R. *Candida* colonisation in asymptomatic HIV patients attending a tertiary hospital in Benin City, Nigeria. *Libyan J Med.* 2013;8:20322. doi:10.3402/ljm.v8i0.20322.
- Moges B, Bitew A, Shewaamare A. Spectrum and the In Vitro Antifungal Susceptibility Pattern of Yeast Isolates in Ethiopian HIV Patients with Oropharyngeal Candidiasis. *Inter J Microbiol.* 2016;2016:3037817.
- Sharifzadeh A, Shokri H. Oropharyngeal Candidiasis and antifungal assessment of *Candida glabrata* in patients with HIV infection. *Trakia J Sciences.* 2016;14(1):60-6.
- Castro LA, Álvarez MI, Martínez E. *Candida* en la cavidad oral de pacientes con VIH en Cali, Colombia: determinación de especies y sensibilidad al fluconazol. *Iatreia.* 2015;28(4):368-77.
- Owotade FJ, Patel M, Ralephenya TR, Vergotine G. Oral *Candida* colonization in HIV positive women: associated factors and changes with antiretroviral therapy. *J Med Microbiol.* 2013;62(Pt 1):126-32.
- Owotade FJ, Patel M. Virulence of oral *Candida* isolated from HIV-positive women with oral candidiasis and asymptomatic carriers. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2014;118(4):455-60.
- Wu CJ, Lee HC, Yang YL, Chang CM, Chen HT, Lin CC, et al. Oropharyngeal yeast colonization in HIV-infected outpatients in southern Taiwan: CD4 count, efavirenz therapy and intravenous drug use matter. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(5):485-90.
- Junqueira JC, Vilela SF, Rossoni RD, Barbosa JO, Costa AC, Rasteiro VM, et al. Oral colonization by yeasts in HIV-positive patients in Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2012;54(1):17-24.
- Kanethi LP, Reddy B, Ravikumar S, Anuradha CH, Chandrasekhar P, Rajeswari MS. Isolation, identification, and carriage of candidal species in PHLAs and their correlation with immunological status in cases with and without HAART. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2012;16(1):38-44.
- Mastrolorenzo A, Rusconi S, Scozzafava A, Barbaro G, Supuran CT. Inhibitors of HIV-1 Protease: current state of the art 10 years after their introduction. From antiretroviral drugs to antifungal, antibacterial and antitumor agents based on aspartic protease inhibitors. *Curr Med Chem.* 2007;14(26):2734-48. Review.
- Dos Santos AL. HIV aspartyl protease inhibitors as promising compounds against *Candida albicans* André Luis Souza dos Santos. *World J Biol Chem.* 2010;1(2):21-30.
- De Bernardis F, Tacconelli E, Mondello F, Cataldo A, Arancia S, Cauda R, et al. Anti-retroviral therapy with protease inhibitors decreases virulence enzyme expression in vivo by *Candida albicans* without selection of avirulent fungus strains or decreasing their anti-mycotic susceptibility. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2004;41(1):27-34.
- Ho MW, Yang YL, Lin CC, Chi CY, Chen HT, Lin PC, et al. Yeast Oropharyngeal colonization in human immunodeficiency virus-infected patients in central Taiwan. *Mycopathologia.* 2014;177(5-6):309-17.
- Delgado AC, de Jesus Pedro R, Aoki FH, Resende MR, Trabasso P, Colombo AL, et al. Clinical and microbiological assessment of patients with a long-term diagnosis of human immunodeficiency virus infection and *Candida* oral colonization. *Clin Microbiol Infect.* 2009;15(4):364-71.
- Ribeiro Ribeiro AL, de Alencar Menezes TO, de Melo Alves-Junior S, de Menezes SA, Marques-da-Silva SH, Rosário Vallinoto AC. Oral carriage of *Candida* species in HIV-infected patients during highly active antiretroviral therapy (HAART) in Belém, Brazil. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2015;120(1):29-33.
- Zomorodian K, Bandegani A, Mirhendi H, Pakshir K, Alinejad N, Poostforoush Fard A. In Vitro Susceptibility and Trailing Growth Effect of Clinical Isolates of *Candida* Species to Azole Drugs. *Jundishapur J Microbiol.* 2016;9(2):e28666.
- Song YB, Suh MS, Ha GY, Kim H. Antifungal Susceptibility Testing with Etest for *Candida* Species Isolated from Patients with Oral Candidiasis. *Ann Dermatol.* 2015;27(6):715-20.