

Novas abordagens sobre os fatores de virulência de *Candida albicans*

New approaches on virulence factors of Candida albicans

Diorgenes Pinto Santana¹, Evandro Leão Ribeiro², Antônio Carlos Severo Menezes³ e Plínio Lázaro Faleiro Naves⁴.

¹Bolsistas CAPES, Mestre em Ciências Moleculares, Unidade Universitária de Ciências Exatas e Tecnológicas da Universidade Estadual de Goiás, Brasil.

²Professor colaborador, Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública, Universidade Federal de Goiás, Brasil.

³Professor colaborador, Unidade Universitária de Ciências Exatas e Tecnológicas, Universidade Estadual de Goiás, Brasil.

⁴Professor orientador, Laboratório de Bioensaios, Unidade Universitária de Ciências Exatas e Tecnológicas, Universidade Estadual de Goiás, Brasil.

Resumo

A incidência de infecções fúngicas vem aumentando significativamente nos últimos anos e a levedura *Candida albicans* é responsável pela maioria destas infecções. Esta levedura comensal é facilmente encontrada na mucosa bucal, trato gastrointestinal, trato urogenital e pele de seres humanos desde o nascimento. Em determinadas circunstâncias, quando ocorre ruptura do equilíbrio biológico devido a fatores predisponentes, pode haver um aumento na multiplicação e invasão dos tecidos do hospedeiro por estes micro-organismos. A expressão de determinados fatores de virulência, tais como adesinas, proteases e fosfolipases, variações fenotípicas e a formação de biofilmes microbianos, facilitam a penetração nos tecidos e conferem uma maior patogenicidade a estas leveduras. Crescendo em biofilme, as células possuem fenótipo alterado e uma resistência extraordinária a muitos antifúngicos, dificultando a erradicação do processo infeccioso. Neste contexto e com base na literatura atual, a presente revisão compila informações sobre os principais fatores de virulência de *Candida albicans*.

Palavras-chave: *Candida albicans*. Fatores de virulência. Biofilmes

Abstract

The incidence of fungal infections has been increased significantly in recent years and Candida albicans is the yeast responsible for most of these infections. This yeast is easily found as normal membership of normal microbiota of many anatomical sites such as the bucal mucosa, the gastrointestinal tract, the urogenital tract and skin of humans since birth. However, when occurs a disruption of biological equilibrium due to some predisposing factors, these fungus can express an increase in proliferation and invasion of host tissues. The expression of certain virulence factors, such as adhesins, proteases, phospholipases, switching (phenotypic changes) and growing as microbial biofilm, increase the pathogenicity of these microorganisms. As example, growing in biofilm cells shows altered phenotype and extraordinary resistance to many antifungal agents, complicating the eradication of C. albicans infections. In this context, and based on current literature, this review compiles information of the main virulence factors of Candida albicans.

Keywords: *Albicans. Virulence factors. Biofilms*

CARACTERÍSTICAS GERAIS

As leveduras do gênero *Candida* são micro-organismos eucarióticos desprovidos de pigmentos fotossintetizantes que possuem parede celular composta basicamente por quitina e membrana plasmática fosfolipídica que contém vários esteróis, com predomínio do ergosterol. A nutrição é feita a partir de fontes de carbono absorvidas do ambiente, já que a sua parede celular é rígida e não permite a realização da fagocitose¹.

Do ponto de vista taxonômico, cerca de 200 espécies de *Candida* estão descritas pertencentes ao Reino

Fungi, divisão Eumycota, subdivisão Deuteromycotina, classe Blastomycetes e Família Cryptococcaceae, embora algumas espécies estejam agrupadas na subdivisão Ascomycotina^{2,3}.

Apenas 10% destas leveduras são reconhecidas como agentes etiológicos em infecções humanas⁴ que geralmente são caracterizadas como oportunistas comensais da superfície de mucosas e pele de seres humanos e de outros animais. Cerca de 20 a 50% da população carrega *Candida* na cavidade bucal. A espécie *C. albicans* representa 60 a 90% dos isolamentos, *C. tropicalis* cerca de 7%, outras espécies como *C. krusei*, *C. guillemontii*, *C. glabrata* e *C. parapsilosis* são evidenciadas em menor frequência^{5, 6, 7, 8, 9, 10}.

Candida albicans é a espécie de maior relevância em função da sua prevalência tanto em hospedeiros hí-

Correspondência / Correspondence: Plínio Lázaro Faleiro Naves. Universidade Estadual de Goiás, unidade de Ciências Exatas e Tecnológicas, Campus BR 153 km 98- CEP: 75110-390 - Anápolis, GO - Brasil - Caixa-postal: 459. Telefone: (62) 33281181 Fax: (62) 33281153. Email: plinionaves@hotmail.com

gidos como aqueles com alguma alteração de base ou comprometimento imunitário^{4,11,12}. Esta levedura está amplamente distribuída na natureza, ocupando diversos habitats, ao contrário de outras espécies do gênero de distribuição limitada¹³.

Considerando aspectos microbiológicos, *Candida albicans* é caracterizada primariamente pela morfologia colonial úmida, cremosa e odor específico, de aspecto liso ou rugoso e coloração branco-amarelada em meio de cultura ágar Sabouraud, formação de tubo germinativo, assimilação de carbono e capacidade fermentativa. Seu crescimento é favorecido em temperaturas variando entre 20°C a 38°C. O pH ácido favorece sua proliferação sendo que a faixa ideal de pH varia de 2,5 até 7,5. Microscopicamente as células leveduriformes são de formato esférico, ovóide ou alongado, medem de 3 a 5µm de diâmetro e apresentam-se como Gram-positivas em preparações coradas por esta técnica^{3,14,15}.

C. albicans é uma levedura comensal facilmente encontrada na mucosa bucal, trato gastrointestinal, trato urogenital e pele de seres humanos desde o nascimento, mas em circunstâncias excepcionais quando ocorre uma ruptura do equilíbrio biológico devido a fatores predisponentes - patológicos, fisiológicos, imunológicos e mecânicos – pode haver um aumento na multiplicação e invasão do tecido por estes micro-organismos, ocasionando infecções denominadas candidíases^{4, 7,12}.

A levedura está muito bem adaptada ao corpo humano e pode colonizá-lo sem produzir sinais de doença^{13,16}. Esta relação de equilíbrio entre *Candida* e o hospedeiro é propiciada pela manutenção da integridade das barreiras teciduais, pela relação harmônica da microbiota autóctone e pelo funcionamento adequado do sistema imunológico humano. Em contrapartida, o fungo, por sua parte, expressa de forma equilibrada a sua capacidade de aderência e de produção de enzimas e toxinas^{17,18}.

ASPECTOS MOLECULARES DA PAREDE CELULAR DE *C. ALBICANS*

As células de *Candida albicans* possuem a parede celular composta de aproximadamente 80 a 90% de polissacarídeos de glicose com ramificações e ligações β -1,6 e β -1,3. Moléculas de N-acetil-D-glicosamina ligadas a quitina contendo ligações β -1,4 e polímeros de manose ligados covalentemente as manoproteínas, também são encontradas na composição desta estrutura, além de proteínas (6 a 25%) e pequenas quantidades de lipídios¹⁹.

Sabe-se que o arranjo molecular está disposto em camadas, entretanto, ainda não há consenso sobre a quantidade de camadas existentes. O aparecimento destas camadas é variável e parece estar relacionado especificamente a cepa examinada, as condições de crescimento, a morfologia e a preparação das amostras²⁰.

Os polissacarídeos microfibrilares de glicana e quitina são os componentes que dão rigidez a estrutura

da parede e parecem estar mais concentrados na camada interna da parede celular, adjacente à membrana plasmática. Em contraste, as proteínas e manoproteínas parecem ser dominantes na camada mais externa da parede celular, embora elas também estejam presentes em toda parede celular. Algumas das proteínas podem estar covalentemente ligadas a glicanas²¹.

Evidências citoquímicas e estudos citológicos indicam que a sobreposição das camadas da parede celular parece estar relacionada com a distribuição das manoproteínas em vários níveis dentro de sua estrutura²². De uma maneira geral, a estratificação da parede celular não é resultante de diferenças qualitativas dos componentes individuais e sim de diferenças quantitativas nas proporções das glicanas, quitina e manoproteínas em cada camada²³.

FATORES DE VIRULÊNCIA

Os micro-organismos expressam mecanismos que permitem a colonização ou infecção no hospedeiro e neste contexto, muitos patógenos incluindo *Candida*, expressam uma série de estratégias específicas para se estabelecer, colonizar, causar a doença e superar as defesas de hospedeiros susceptíveis²⁴.

Os fatores de virulência de *C. albicans* aumentam a eficácia no desenvolvimento de infecções localizadas em mucosas ou sistêmicas dependendo do estágio e também da natureza da resposta do hospedeiro. Geralmente, estes processos infecciosos são favorecidos pela ruptura do equilíbrio parasita-hospedeiro. Aderência, polimorfismo, variabilidade fenotípica, produção de enzimas extracelulares e toxinas constituem os principais fatores descritos deste fungo que conferem a habilidade de colonizar e posteriormente causar a infecção³.

ADERÊNCIA

Ambos, processo infeccioso e colonização, iniciam-se com a aderência da levedura nas células epiteliais. A presença de receptores específicos na membrana citoplasmática é necessária para a fixação e penetração intracelular do fungo⁵. A adesão as superfícies celulares do hospedeiro é influenciada por fatores como a formação do tubo germinativo, disponibilidade de carboidratos, pH, temperatura, produção de fosfolipases, de proteases e de outras enzimas extracelulares²⁵.

A adesão das células de *Candida* é um fenômeno complexo e multifatorial que se baseia na expressão de diversos tipos de adesinas nas superfícies de células modificadas morfológicamente. Além disso, a habilidade em formar biofilme sobre as células do hospedeiro é uma característica marcante deste patógeno e resulta numa estabilidade na aderência do fungo aos tecidos²⁶.

O mecanismo de aderência envolve glicoproteínas, proteínas do tipo lectinas que apresentam a capacidade de identificar vários tipos de açúcares e receptores para a fração C3b do sistema complemento. Por parte do hospedeiro, receptores celulares para as adesinas de

Candida como: fibrina, fibronectina e laminina, que favorecem a colonização da matriz extracelular³.

POLIMORFISMO

As espécies de *Candida sp.* podem reproduzir-se por gemulação, dando à célula uma forma oval característica das leveduras ou podem crescer sob a forma filamentosa através da produção de tubos germinativos resultando numa conversão da forma de levedura para um crescimento em forma de micélio, com produção de hifas e pseudohifas²⁷. A habilidade de alternar entre a forma unicelular de levedura e a forma filamentosa é conhecida como dimorfismo. Recentemente, vários autores têm proposto a utilização do termo polimorfismo para designar esta propriedade, visto que existem formas celulares intermediárias entre a levedura e a hifa²⁸.

A formação de micélio por *Candida sp.* tem sido relacionada com o aumento da virulência em decorrência da variabilidade antigênica da superfície e do formato micelial que favorece maior aderência, dificultando a fagocitose extra e intracelular pelo sistema imune³. As células leveduriformes, quando fagocitadas por macrófagos e neutrófilos, produzem hifas e secretam proteases associadas as hifas que matam estas células fagocíticas²⁶.

As hifas têm maior capacidade de aderir e penetrar nas células epiteliais humanas do que os blastoconídios¹³. Na forma de hifa, *Candida albicans* é invasiva e patogênica, enquanto que na forma de levedura é comensal e não patogênica²⁹.

VARIABILIDADE FENOTÍPICA

A variabilidade fenotípica é expressada pelo fenômeno de *switching*, além disso pode ser caracterizada pela alta frequência, reversibilidade e por demonstrar diferenças nas propriedades de superfície celular de *C. albicans* e nos aspectos morfológicos das colônias fúngicas. Como consequência, leva a alteração na aderência às células epiteliais, na suscetibilidade antifúngica e na atividade fungicida de neutrófilos³. As colônias mudam sua aparência e assumem diferentes formas, incluindo forma lisa, áspera, forma de estrela, pontiaguda, enrugada e distorcida^{26,30}.

O *switching* é reversível, ocorre espontaneamente em estado de estresse e resulta em mudanças no comportamento da superfície da célula, aparência da colônia e metabolismo, atributos bioquímicos e moleculares para se tornar mais virulenta e eficaz durante a infecção²⁶.

Mudança fenotípica é uma parte muito importante da adaptabilidade do patógeno para a mudança de ambiente durante a invasão do organismo humano. A capacidade de infectar muitos tecidos é fundamental para o sucesso do ataque e disseminação dentro do hospedeiro³⁰.

PRODUÇÃO DE EXOENZIMAS

Várias substâncias produzidas por *C. albicans* têm sido associadas à infecção e são consideradas como fatores de virulência¹³. Dentre as diversas enzimas produzidas, destacam-se as proteases e as fosfolipases, capazes de promover a destruição nas membranas celulares das células hospedeiras. As fosfolipases degradam os fosfolípidos da membrana plasmática das células do hospedeiro, alteram as características da superfície dessas células, facilitando a aderência e, conseqüentemente, a infecção. As proteases hidrolisam ligações peptídicas das proteínas presentes nas células do hospedeiro¹.

A produção de fosfolipase é considerada um fator importante para o processo de infecção. Essa enzima normalmente se encontra localizada na superfície da levedura e na extremidade do tubo germinativo e atua hidrolisando os fosfolípidos em lisofosfolípidos que causam dano à célula epitelial. Este atributo é específico de *C. albicans*, a qual apresenta esta atividade intensificada durante a invasão tecidual^{30,31}.

As proteases desempenham um papel importante na degradação dos componentes da mucosa como o colágeno e a queratina, assim como de componentes do sistema imunológico como citosinas e anticorpos, facilitando a invasão dos tecidos do hospedeiro³².

PRODUÇÃO DE TOXINAS

As toxinas produzidas por este fungo podem ser divididas em dois grandes grupos, o primeiro inclui a glicoproteína-canditoxina, uma toxina de alto peso molecular, e o segundo engloba as toxinas de baixo peso molecular⁵.

A produção de substâncias toxigênicas tais como as toxicoglicoproteínas e canditoxinas ocorre durante processo infeccioso por espécies de *Candida*. Estas toxinas provocam, em determinadas concentrações, a morte de animais de laboratório, suscitam a produção de anticorpos e podem ser neutralizadas por ação de toxóides, demonstrando a sua importância como elemento integrante do mecanismo de infecção fúngica³.

FORMAÇÃO DE BIOFILME POR *C. ALBICANS*

Um dos principais mecanismos de virulência deste fungo é a sua versatilidade de adaptação e capacidade de adesão em sítios variados, principalmente, a formação de comunidades microbianas aderidas a diversas superfícies, denominadas biofilmes¹².

O biofilme é uma comunidade microbiana caracterizada pela organização de células que estão irreversivelmente aderidas a um substrato ou interface e embebidas em uma matriz extracelular de substâncias poliméricas que as próprias células produzem³³. Os biofilmes podem se formar em uma grande variedade de superfícies, incluindo tecidos vivos, dispositivos médicos, sistema de tubulação de água potável, ambientes industriais e sistemas aquáticos naturais³³.

Geralmente os biofilmes são constituídos por células microbianas que exibem um fenótipo alterado com respeito à taxa de crescimento e transcrição de genes quando comparadas as células livres e pela substância extracelular polimérica, também denominada matrix extracelular que pode corresponder de 50% a 90% do total de carbono orgânico do biofilme e ser considerada como a estrutura mais abundante no biofilme, podendo variar de acordo com suas propriedades químicas e físicas, mas é composta principalmente de polissacarídeos³³.

O processo de desenvolvimento destas comunidades ocorre em três fases e dura aproximadamente de 24 a 48 horas. Na fase inicial, as células planctônicas, na forma de levedura aderem à superfície do substrato. Após a aproximação das células, ocorre a interação destas com superfícies hidrofóbicas e eletrostáticas. A produção de adesinas pela levedura e a aderência de plaquetas e fibrinas do hospedeiro ao substrato ajudam ainda mais na adesão primária. Na fase secundária as células aderidas proliferam formando microcolônias e começam a produzir a matriz extracelular. Neste momento existe o aparecimento de mecanismos de comunicação intercelulares que levam a uma expressão diferencial de genes. Esses genes são responsáveis na transição de leveduras para hifas, na arquitetura da parede celular, na coesividade do biofilme dada pela matriz. E por último, quando as células começam a se confluírem, a rede formada começa a ser constituída de uma transição de células diferenciadas em pseudohifas, hifas e leveduras, tudo envolvido pela matriz extracelular polimérica e promovendo um crescimento tridimensional¹².

O crescimento do biofilme está limitado pela existência de nutrientes no meio ambiente e pela difusão desses mesmos nutrientes através da matriz do biofilme, bem como pela libertação de resíduos²⁷.

BIOFILME COMO FATOR DE VIRULÊNCIA

Estas comunidades microbianas assumem grande importância no contexto clínico porque estão associadas a persistência dos micro-organismos nos processos infecciosos. As células que crescem em biofilmes apresentam características fenotípicas diferentes das células em suspensão, notadamente um aumento de resistência aos antifúngicos e as defesas do hospedeiro³³.

As maiores vantagens dos micro-organismos se organizarem nestas comunidades consistem na maior capacidade de captação de nutrientes, no favorecimento de um crescimento mais ordenado e na maior proteção contra radiações UV, fagocitose, desidratação e resistência a antifúngicos¹².

Os mecanismos responsáveis pela resistência a antifúngicos estão relacionados com limitações difusionais da passagem do agente antimicrobiano pela matriz extracelular, com alterações fenotípicas das células no biofilme e ainda com o desenvolvimento de mecanismos

de resistência por alteração do genótipo das células²⁷. Outro mecanismo proposto para a resistência do biofilme aos agentes antimicrobianos é que as células associadas ao biofilme crescem significativamente mais devagar do que as células planctônicas e, como consequência, captam os agentes antimicrobianos mais lentamente³³.

A adesão e formação de biofilme sobre os dispositivos médicos representa um grave problema na medicina. Nas últimas décadas, a incidência de infecções microbianas correlacionadas com a formação de biofilme chega a 65% dos casos. Todas as variantes morfológicas conhecidas: leveduras, pseudo-hifas e hifas podem crescer em biofilme e geralmente expressam propriedades diferentes das suas respectivas células planctônicas. A produção de proteases é maior durante a formação de biofilme. Além disso, as células de *C. albicans* expressam diversos genes que influenciam na patogenicidade e os produtos desses genes participam nos mecanismos de adesão, síntese de carboidratos, resistência às drogas como as bombas de efluxo, por exemplo e no *quorum sensing*, caracterizado como um mecanismo de comunicação intra e interespecies microbianas que propicia aos micro-organismos expressarem alterações fenotípicas marcantes quando estes se encontram em altas densidades populacionais³⁰.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente artigo de revisão apresenta uma atual abordagem sobre alguns dos fatores de virulência de *Candida albicans*, notadamente a adesão e formação de biofilmes, contextualizando o seu impacto na gênese e desenvolvimento de processos infecciosos causados por estes micro-organismos.

A compreensão dos mecanismos de virulência de *C. albicans* tem um relevante impacto não só nos estudos da relação entre os micro-organismos e o hospedeiro per se, mas também no desenvolvimento de técnicas inovadoras de modulação destes mecanismos por compostos químicos de diversas naturezas que associados a terapia antimicrobiana convencional, podem propiciar ferramentas terapêuticas para o controle de infecções persistentes por estes micro-organismos.

AGRADECIMENTOS

Ao CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico) pela concessão do auxílio financeiro nº 475935/2011-0, chamada universal 14/2011 e a CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Pessoal) pela concessão da bolsa ao mestrando.

REFERÊNCIAS

1. AGUIAR, Michelle Maria Gonçalves Barão de. **Desenvolvimento de Novos Comprimidos Bucais de Nistatina para o Tratamento de Candidíase Oral**. 2007.146 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2007.

2. MALUCHE, Maria Eduarda; SANTOS, Jairo Ivo dos. *Candida sp.* e infecções hospitalares: aspectos epidemiológicos e laboratoriais. **Rev. Bras. Anal. Clin.**, Rio de Janeiro, v. 40, n. 1, p. 65-67, 2008.
3. RIBEIRO, Evandro Leão. **Leveduras de *Candida* isoladas da boca de crianças com Síndrome de Down: aspectos feno-genotípicos, relação intrafamiliar e perfil de imunoglobulinas.** 2008. 129 f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, 2008.
4. VALLE, G. C.; RENDE, J. C.; OKURA, M. H. Estudo da Incidência do Gênero *Candida* em Hospital Público Universitário. **NewsLab.**, São Paulo, v.17, n.101, p. 202-222, 2010.
5. MAGDALENA, Matta de Henning; PERRONE, Marianella. Factores determinantes de patogenicidad en relación a la ecología de *Candida albicans* en cavidad bucal. **Acta Odontol. Venez.**, Caracas, v. 39, n. 2, 2001.
6. LACAZ, Carlos da Silva. Candidíases. **EPU EDUSP**, São Paulo, p. 190, 1980.
7. MARTINS, C.A.P. et al. Presença *Candida* spp em pacientes com periodontite crônica. **Ciênc. Odontol. Bras.**, São José dos Campos, v. 5, n.3, p. 75-85, 2002.
8. RIBEIRO, Mariceli Araujo. **Exoenzimas e mecanismos moleculares de resistência ao fluconazol de *C. albicans* isoladas de mulheres HIV positivas.** 2002. 156 f. Tese (Doutorado) – Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2002.
9. SCHERMA, A. P. et al. Presença de *Candida* spp na cavidade bucal de lactantes durante os primeiros quatro meses de vida. **Cienc. Odontol. Bras.**, São José dos Campos, v.7, n. 3, p. 79-86, 2004.
10. URIZAR, J.M. A. Candidíasis orales. **Rev. Iberoam. Micol.**, Barcelona, v.19, p. 17-21, 2002.
11. BARBEDO, L. S.; SGARBI, D. B. G. Candidíase. **DST - J. Bras. Doenças Sex. Transm.**, Rio de Janeiro, v. 22, n. 1, p. 22-38, 2010.
12. SUZUKI, Luis Claudio. **Desenvolvimento de biofilme formado por *Candida albicans* in vitro para estudo da terapia fotodinâmica.** 2009. 48f. Tese (Mestrado em Ciências na área de Tecnologia Nuclear - Matrículas)- Instituto de Pesquisas Energéticas Nucleares, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009.
13. ÁLVARES, C. A.; SVIDZINSKI, T.I.E.; CONSOLARO, M.E.L. Candidíase vulvovaginal: fatores predisponentes do hospedeiro e virulência das leveduras. **J. Bras. Patol. Med. Lab.**, Rio de Janeiro, v. 43, n. 5, p. 319-327, 2007.
14. ANDRADE, Iara Pinheiro Barros. **Efeitos do Vinagre em *Candida Albicans* após Aderência in vitro em Resina Acrílica Termicamente Ativada.** 2006. 49 f. Dissertação (Mestrado) - Departamento de Odontologia, Universidade de Taubaté, Taubaté, 2006.
15. BARBIERI, Dicler de Sant'Anna Vitor. **Análise da Aderência "in vitro" de *Streptococcus mutans* e *Candida albicans* na Superfície Dentária.** 2005. 110 f. Dissertação (Mestrado em Microbiologia) - Departamento de Patologia Básica, Setor de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2005.
16. RIBEIRO, E. L., et al. *Candida albicans* bucais de crianças com Síndrome de Down: Comportamento de tubos germinativos, exoenzimas e sensibilidade a toxinas "killer". **Rev. Odonto Ciênc.**, Porto Alegre, v. 22, n. 57, 2007.
17. CALDERONE, R. A.; FONZIWA, W. A. Virulence factors of *C. albicans*. **Trends Microbiol.**, Cambridge, v. 9, p. 327-335. 2001.
18. VIEIRA, J. D. G., et al.,. *Candida albicans* isoladas da cavidade bucal de crianças com síndrome de Down: ocorrência e inibição do crescimento por *Streptomyces sp.* **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, Brasília, v. 38, n. 5, p. 383-386, set/out. 2005.
19. CHAFFIN, W.L., et al. Cell Wall and Secreted Proteins of *Candida albicans*: Identification, Function and Expression. **Microbiol. Mol. Biol. Rev.**, Washington, v.62 n.1,p.130-180,mar.1998.
20. BOBICHON, H. D.; GACHE, P. B. Ultrarapid cryofixation of *Candida albicans*: evidence for a fibrillar reticulated external layer and mannan channels within the cell wall. **Cryo-Lett.**, v.15, p.161-172. 1994.
21. NETEA, M.G., et al. An integrated model of the recognition of *Candida albicans* by the innate immune system, **Nat. Rev. Microbiol.**, Londres, v.6, p. 67-78, Jan. 2008.
22. CASSONE, A. Cell wall of *Candida albicans*: its functions and its impact on the host. **Curr. Top. Med. Mycol.**, New York, v.3, p. 248-314. 1989.
23. ODDS, F.k C. Morphogenesis in *Candida albicans*. **Crit. Rev. Microbiol.** Boca Raton, v.12, n. 1, p. 45-93. 1985.
24. NAGLIK, J. R.; CHALLACOMBE, J.; HUBE, B. *Candida albicans* secreted aspartil proteinases in virulence and pathogenesis. **Microbiol. Mol. Biol. Rev.**, Washington, v. 67, n. 3, p. 400-428, 2003.
25. VIDOTTO, V. et al. Adherence of *Candida albicans* and *Candida dubliniensis* to bucal and vaginal cells. **Rev. Iberoam. Micol.**, Barcelona, v.20, p. 52-54, 2003.
26. KHAN, M. S. A, et al. Virulence and Pathogenicity of Fungal Pathogens with Special Reference to *Candida albicans*. Combating Fungal Infections. In: AHMAD, I., ET AL. **Combating Fungal Infection: problems and remedy.** Berlin: Springer, 2010. p.21 - 45.
27. CARDOSO, Barbara Cachada. **Efeito de antifúngicos em suspensões e biofilmes de *Candida albicans* e *Candida dubliniensis*.** 2004. 75f. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia)- Departamento de Engenharia Biológica da Universidade do Minho, Universidade do Minho, 2004.
28. GOW, N.A.R. et al. *Candida albicans* morphogenesis and host defense: discriminating invasion from colonization. **Nat. Rev. Microbiol.**, Londres, v. 10, n.2, p. 112-122, 2012.
29. CANNON, R. D., et al. Oral *Candida*: Clearance, Colonization, or Candidiasis? **J. Dent. Res.**, Washington, v. 74, n. 5, p. 1152-1160, 1995.
30. KULETA, J. K.; KOZIK, M. R.; KOZIK, A. Fungi pathogenic to humans: molecular bases of virulence of *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans* and *Aspergillus fumigatus*. **Acta Bioch. Pol.**, Warsaw, v. 56, n. 2, p. 211-224, 2009.
31. ZARDO, V.; MEZZARI, A. Antifúngicos nas infecções por *Candida sp.* **NewsLab**, São Paulo, n.63, p. 136-146, 2004. Disponível em: < http://www.newslab.com.br/ed_antefiores/63/candida61.pdf >
32. OMBRELLA, A. M.; RAMOS, L.; RAMOS, L. Atividades proteinasa y fosfolipasa de aislamientos de *Candida albicans* provenientes de secreciones vaginales con distintos valores de pH. **Rev. Iberoam. Micol.**, Barcelona, v. 25, p. 12-16, 2008.
33. DONLAN, Rodney M.; COSTERTON, J. William. Biofilms: Survival Mechanisms of Clinically Relevant Microorganisms. **Clin. Microbiol. Rev.**, Washington, v. 15, n. 2, p.167-193, 2002.

Submetido em 13.12.2012;
Aceito em 17.05.2013.