

Candida albicans BUCAIS DE CRIANÇAS COM SÍNDROME DE DOWN: COMPORTAMENTO DE TUBOS GERMINATIVOS, EXOENZIMAS E SENSIBILIDADE A TOXINAS “KILLER”

*BUCCAL Candida albicans OF CHILDREN WITH DOWN'S SYNDROME: BEHAVIOR OF
GERM TUBES, EXOENZYMES AND SENSIBILITY TO KILLER TOXINS*

Ribeiro, Evandro Leão*
Campos, Cerise de Castro*
Cardoso, Clever Gomes*
Ferreira, Wesley Magno**
Pimenta, Fabiana Cristina**
Toledo, Orlando Ayrton de*****

RESUMO

Baseado na necessidade de melhor compreensão dos mecanismos de colonização e patogenicidade por leveduras de *Candida* provenientes da cavidade bucal de crianças com Síndrome de Down, o objetivo deste estudo de caso controle foi avaliar a capacidade de produção de tubos germinativos e exoenzimas (aspartil proteinases e fosfolipases) por *C. albicans* bucais e o comportamento frente a toxinas “killer”. Foram empregadas 35 (87,5%) cepas de *C. albicans* bucais de crianças com Síndrome de Down e 10 (12,5%) de crianças sem síndrome. A produção de tubos germinativos e a detecção de exoenzimas e sensibilidade a toxinas por isolados de *Candida* foram realizadas segundo as técnicas de Reynolds-Braude, Ruchel, Prince e Polonelli et al. respectivamente. O teste de Reynolds-Braude mostrou melhor capacidade indutora de formação de tubos germinativos no grupo de crianças com Síndrome de Down. Em ambos grupos teste e controle houve a detecção de exoenzimas, entretanto cepas de *C. albicans* de crianças com alteração cromossômica apresentaram-se mais aspartil proteolíticas e fosfolipidolíticas. Diferenças estatísticas foram significativas em relação ambas capacidades biológicas anteriormente descritas (teste de Reynolds-Braude e atividade exoenzimática das cepas de *Candida*) ($p < 0,05$). Biotipagem por toxinas “killer” mostrou maior diversidade de biotipos em crianças com síndrome de Down. Conclui-se que as cepas de *C. albicans* oriundas da mucosa bucal de crianças com Síndrome de Down apresentaram *in vitro* uma maior predisposição a colonização e a patogenicidade, além de uma melhor expressividade fenotípica em relação às toxinas “killer”.

UNITERMOS: candidíase bucal; síndrome de Down.

SUMMARY

*Based on the need of better understanding of the colonization and pathogenicity mechanisms for **Candida** yeasts coming of the buccal cavity of children with Down's syndrome, the objective of this study of case control was to evaluate the capacity of production of germ tubes and exoenzymes (aspartil proteinases and phospholipases) for buccal **C. albicans** and the behavior front killer toxins. They were used 35 (87.5%) buccal **C. albicans** strains of children with Down's syndrome and 05 (12.5%) of children without syndrome. The production*

* Docentes e doutorandos em Ciências da Saúde e Patologia Molecular pela Universidade de Brasília.

** Docentes do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás.

*** Especialista em Farmácia Hospitalar e Assistencial pela Faculdade de Farmácia da UFG.

**** Mestre em Medicina Tropical pela UFG.

***** Docente do Departamento de Odontologia da Faculdade de Ciências da Saúde da UnB.

of germ tubes and the exoenzymes detection and sensibility to killer toxins for *Candida* isolates were accomplished according to Reynolds-Braude, Ruchel, Prince and Polonelli et al. techniques respectively. The Reynolds-Braude test showed better capacity of induce the formation of germ tubes in the children group with Down's syndrome. In both study and control groups had the exoenzymes detection, however *C. albicans* strains of children with chromosomal alteration came more aspartil proteolitics and phospholipidolitics. Differences statistics were previously significant in relationship both biological capacities described (Reynolds-Braude test and exoenzymatic activity of *Candida* strains) ($p < 0.05$). Biotypical for killer toxins showed larger biotypes diversity in children with Down's syndrome. It is ended that *C. albicans* strains originating of the buccal mucosa of children with Down's syndrome presented in vitro a larger predisposition the colonization and the pathogenicity, besides a better phenotypic expressiveness in relation to killer toxins.

UNITERMS: buccal candidiasis; Down's syndrome.

INTRODUÇÃO

A detecção de leveduras de *Candida* na cavidade bucal ocorre desde o nascimento da criança. Esta situação sapróbia favorece uma melhor adaptação deste microrganismo a microbiota da boca, tornando-o presente durante toda a vida humana.^{2,4,5,9} O isolamento e a identificação das cepas de *Candida*, a partir de material biológico bucal, somente ganham importância clínico-laboratorial quando há relato de desconforto por parte do paciente conjuntamente com comprovação médico-odontológica.⁵ O comprometimento do desenvolvimento cognitivo das crianças com síndrome de Down dificultam a percepção das alterações patológicas que os isolados de *Candida* possam causar na boca. Cabe assim, ao clínico o diagnóstico de candidíase bucal, seguido de confirmação laboratorial.⁹

As modificações biológicas, físico-químicas e iatrogênicas que se processam na boca, fazem com que as cepas de *Candida* deixem a condição leveduriforme e passem a forma filamentosa. O dimorfismo fúngico de *Candida* é induzido pela formação de tubos germinativos. Estas modificações favorecem o desencadeamento mais acentuado da capacidade de aderência de *C. albicans* que envolve por parte do fungo, glicoproteínas de superfície, proteínas do tipo lectinas, que reconhecem diferentes tipos de carboidratos e receptores para a fração C3b do sistema complemento e por parte das células epiteliais bucais do hospedeiro, receptores para as adesinas de *Candida* (fibronectina, fibrina e laminina). A forma micelial de *Candida* induz assim maior capacidade de virulência fúngica, devido não somente ao aumento da superfície de aderência, mas também a variabilidade de antígenos de superfície e a capacidade de resistir a fagocitose extra e intracelular^{10,11,15}.

Nas crianças com síndrome de Down, a dieta alimentar baixa em carboidratos e o uso de antibióticos restrito, dificultam a elevação do índice de povoamento de *Candida* na boca e conseqüentemente a manifestação de infecção.¹⁵

Aspartil proteinases e fosfolipases são as principais exoenzimas produzidas por *C. albicans* e relacionadas com os atributos de virulência deste fungo. A atividade enzimática das aspartil proteinases é mediada por uma família (Saps) de pelo menos 10 genes e detectada em meio contendo soroalbumina bovina a pH 5,0. Detentoras de baixa especificidade por substratos protéicos, detém ainda a capacidade de clivar anticorpos IgA e IgG, queratina, hemoglobina, colágeno e mucina. As fosfolipases, compreendem as fosfolipases A, B e C, lisofosfolipase e lisofosfolipase transcetilase, codificadas também por 10 genes LIPs. Contribuem com a infecciosidade de cepas de *C. albicans* lisando ou alterando os fosfolipídios da membrana da célula hospedeira e, conseqüentemente, favorecendo melhor aderência e a penetração da levedura ao tecido acometido.^{1,4,9,13}

A biotipagem de *Candida* por toxinas "killer" constitui uma caracterização fenotípica. Nove leveduras "killer" são empregadas neste estudo, demonstrando assim a sensibilidade das cepas de *Candida* a estas leveduras e a diversidade de isolados fúngicos existentes. Estas toxinas atuam formando poros na membrana citoplasmática do fungo exposto, acarretando permeabilidade alterada, com perda de íons potássio, inibição do transporte ativo de aminoácidos e acidificação do interior celular, induzindo apoptose.^{8,11}

Este trabalho teve por objetivo avaliar a capacidade de produção de tubos germinativos e exoenzimas (aspartil proteinases e fosfolipases) por cepas de *C. albicans* bucais de crianças com sín-

drome de Down e o comportamento frente às toxinas “killer”.

MATERIAL E MÉTODOS

Amostragem

Quarenta e cinco cepas de *C. albicans* isoladas da cavidade bucal de crianças foram empregadas neste estudo de caso controle, sendo 35 (87,5%) (35/40) isolados provenientes de crianças com síndrome de Down e 10 (12,5%) (10/80) oriundas de crianças sem síndrome. Todas as crianças apresentavam mucosa bucal íntegra, não faziam uso de medicamentos, possuíam faixa etária de 0 a 10 anos e foram atendidas na Clínica de Odontopediatria da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Goiás (CO/FO/UFG) em Goiânia-GO/Brasil. Este estudo foi previamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Médica Humana e Animal do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás, e os pais e/ou responsáveis pelas crianças forneceram consentimento aos pesquisadores.

Teste de Reynolds-Braude

A formação de tubos germinativos ocorreu em tubo de ensaio contendo 2 mL de soro fetal bovino em presença de uma alçada de colônias de *C. albicans* a ser testada, obtida de cultivo em ágar Sabouraud dextrose por 48h e incubada a 37°C. A leitura, para a observação do efeito Reynolds-Braude, foi feita a cada hora por até 3h.³

Exoenzimas

A produção de enzimas extracelulares por *C. albicans* foi detectada para aspartil proteinases em meio básico enriquecido com soroalbumina e vitaminas e para fosfolipases em ágar Sabouraud

dextrose acrescido de gema de ovo. Após incubação em estufa a 37°C por 48h para aspartil proteinases e por 96h para fosfolipases, a leitura dos isolados-teste e da cepa padrão (*C. albicans* CBS 562), cedida pela micoteca do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo (ICB-USP/Brasil), foi realizada com base na zona de precipitação ao redor do ponto de inoculação dos isolados de *Candida*. A atividade enzimática (P_z) decorreu da razão entre o diâmetro da colônia (dc) e o diâmetro da colônia acrescido da zona de precipitação (dcp). Os resultados foram assim classificados em negativo ($P_z = 1$ cm), positivo (0,64 cm = $P_z < 1$ cm) e fortemente positivo ($P_z < 0,64$ cm)^{1,4}.

Tipagem por toxinas “killer”

A sensibilidade a estas toxinas foi feita com base nas técnicas de Polonelli et al.⁸ As cepas de *Candida* isoladas e as leveduras capazes de expressar o fenômeno “killer,” cedidas pela micoteca do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo (ICB-USP, Brasil), através da Universidade de Parma-Itália, foram advindas de crescimento de ágar Sabouraud modificado. A execução desta prova realizou-se através da realização da suspensão de cepas de *C. albicans* testada (inóculo com turbidez ajustada em 3 na escala de McFarland) e vertimento de 1mL desta suspensão em placa de Petri. Posteriormente foi adicionado o meio de detecção do efeito “killer” resfriado a 45°C. Após homogeneização e solidificação do meio, foram colocadas as cepas “killer” e as placas incubadas a 25°C por 24-48h. O efeito “killer” foi admitido como positivo quando verificou-se a formação de uma zona clara de inibição de crescimento ao redor da levedura “killer”. A leitura do teste foi feita através de código preconizado por Polonelli et al.⁸ (Quadro 1).

QUADRO 1 – Codificação do sistema “killer”.

| Atividade do 1º “triplet” de leveduras | | | | Atividade do 2º “triplet” de leveduras | | | | Atividade do 3º “triplet” de leveduras | | | |
|--|----|----|--------|--|----|----|--------|--|----|----|--------|
| K1 | K2 | K3 | Código | K4 | K5 | K6 | Código | K7 | K8 | K9 | Código |
| + | + | + | 1 | + | + | + | 1 | + | + | + | 1 |
| + | + | - | 2 | + | + | - | 2 | + | + | - | 2 |
| + | - | + | 3 | + | - | + | 3 | + | - | + | 3 |
| - | + | + | 4 | - | + | + | 4 | - | + | + | 4 |
| + | - | - | 5 | + | - | - | 5 | + | - | - | 5 |
| - | + | - | 6 | - | + | - | 6 | - | + | - | 6 |
| - | - | + | 7 | - | - | + | 7 | - | - | + | 7 |
| - | - | - | 8 | - | - | - | 8 | - | - | - | 8 |

Estatística

Foi realizada aplicando o teste de χ^2 (Qui-quadrado) para correlacionar o número de cepas de *Candida* indutoras da formação de tubos germinativos em diferentes intervalos de tempo e atividade de produção exoenzimática entre isolados provenientes da mucosa bucal de crianças com e sem Síndrome de Down. Os valores obtidos foram considerados estatisticamente significantes quando $p < 0,05$.

RESULTADOS

Detectou-se a formação de tubos germinativos em todas as cepas de *C. albicans* presente em soro fetal bovino dentro de 2h. No entanto os isolados de fungo leveduriforme procedentes de crianças com síndrome de Down apresentaram teste de Reynolds-Braude positivo dentro 1h para 12 (34,3%) (12/35) cepas. Diferença estatística constatou-se entre os tempos de formação de tubos germinativos oriundos dos grupos teste e controle deste estudo $p < 0,05$. (Tabela 1 e Figura 1).

A produção de aspartil proteinases e fosfolipases foi presenciada em 32 (91,4%) (32/35) isolados de *C. albicans* procedentes da cavidade bucal de crianças com síndrome de Down. Por sua vez, todas as cepas de *C. albicans*, isoladas da boca de crianças sem esta cromossomopatia, induziram a um perfil enzimático (aspartil proteinases e fosfolipases) de ausente a altamente detectável. A comparação entre os números de cepas de *C. albicans* enzimo-não produtoras, produtoras e expressivamente produtoras mostrou-se estatisticamente significativa para ambas enzimas (aspartil proteinase e fosfolipase) $p < 0,05$. (Tabela 2 e Figuras 2 e 3).

TABELA 1 – Formação de tubos germinativos por cepas de *C. albicans* bucais de crianças em soro fetal bovino. Goiânia/GO, Brasil.

| Tempo | Crianças com síndrome de Down n (%) | Crianças sem síndrome de Down n (%) |
|-------|--|--|
| 1h | 12 (34,3) | |
| 2h | 23 (65,7) | 10 (100,0) |
| Total | 35 (100,0) | 10 (100,0) |

Relação estatística entre os tempos de formação de tubos germinativos ($\chi^2 = 4,66$; $p < 0,05$).

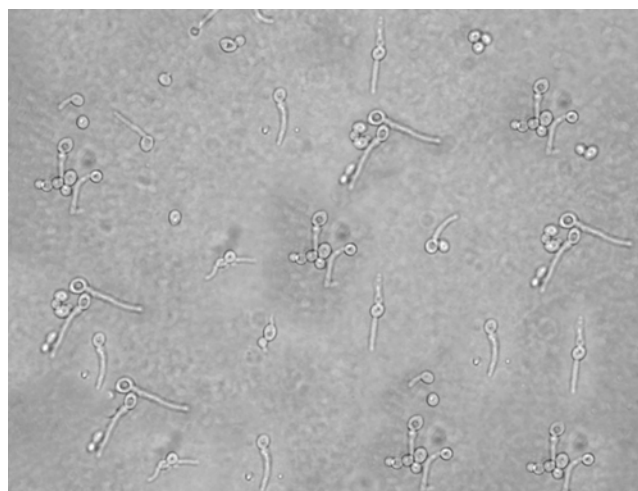


Figura 1 – *C. albicans* bucais de crianças com Síndrome de Down formando tubos germinativos em soro fetal bovino a 37°C após 2h.

A biotipagem das cepas de *C. albicans*, isoladas da boca de crianças com e sem síndrome de Down, frente às leveduras produtoras de toxinas “killer” permitiu a detecção de 5 biotipos diferentes. Maior diversidade destes biotipos foi verificada no grupo de crianças portadoras desta alteração cromossômica (Tabela 3).

TABELA 2 – Detecção de aspartil proteinases e fosfolipases por cepas de *C. albicans* bucais de crianças. Goiânia/GO, Brasil.

| Pz | Crianças com síndrome de Down | | Crianças sem síndrome de Down | |
|---------------|-------------------------------|--------------|-------------------------------|--------------|
| | aspartil proteinases | fosfolipases | aspartil proteinases | fosfolipases |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| Pz = 1 | | 03 (8,6) | | 02 (20,0) |
| 0,64 ≥ Pz < 1 | 14 (40,0) | 06 (17,1) | 08 (80,0) | 06 (60,0) |
| Pz < 0,64. | 21 (60,0) | 26 (74,3) | 02 (20,0) | 02 (20,0) |
| Total | 35 (100,0) | 35 (100,0) | 10 (100,0) | 10 (100,0) |

Pz (atividade enzimática): negativo (Pz = 1cm), positivo (0,64 cm = Pz < 1 cm) e fortemente positivo (Pz < 0,64 cm).

Relação estatística entre os números de cepas de *C. albicans* proteínolíticas e altamente proteínolíticas ($\chi^2 = 4,98$; $p < 0,05$).

Relação estatística entre os números de cepas de *C. albicans* fosfolipidolíticas e altamente fosfolipidolíticas ($\chi^2 = 7,09$; $p < 0,05$).



Figura 2 – *C. albicans* bucais de crianças com Síndrome de Down produtoras de aspartil proteinases em meio com albumina a 37°C após 24h.

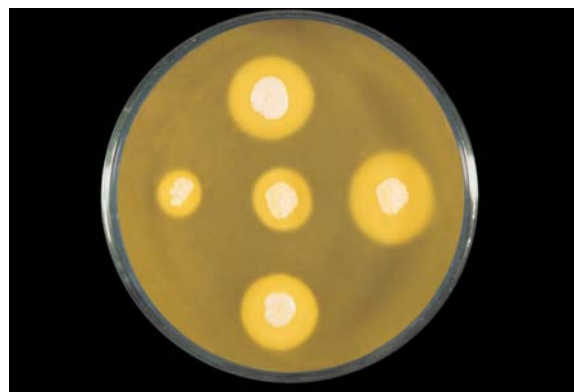


Figura 3 – *C. albicans* bucais de crianças com Síndrome de Down produtoras de fosfolipases em meio ASD enriquecido gemas de ovos a 37°C após 72h.

TABELA 3 – Biotipos (segundo a sensibilidade às toxinas “killer”) detectados em cepas de *C. albicans* bucais de crianças. Goiânia/GO, Brasil.

| Biotipos | Crianças com síndrome de Down n (%) | Crianças sem síndrome de Down n (%) |
|----------|--|--|
| 111 | 16 (45,7) | 05 (100,0) |
| 112 | 13 (37,1) | |
| 121 | 03 (8,6) | |
| 186 | 02 (5,7) | |
| 888 | 01 (2,9) | |
| Total | 35 (100,0) | 05 (100,0) |

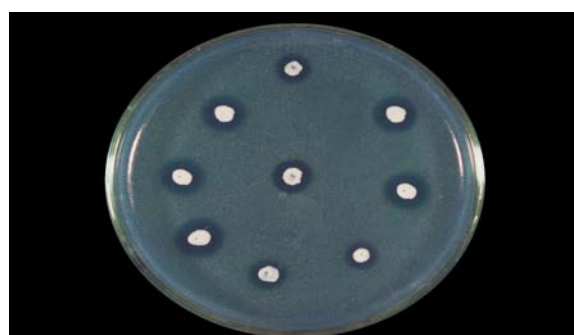


Figura 4 – Biótipo 111 apresentado por *C. albicans* bucal de criança com Síndrome de Down frente a leveduras produtoras de toxinas “Killer”.

DISCUSSÃO

As leveduras do gênero *Candida* continuam sendo o fungo leveduriforme mais relacionado no acometimento de processos de colonização e/ou infeciosidade na cavidade bucal. *Albicans* é a espécie de *Candida* freqüentemente detectada e detentora de melhor capacidade adaptativa e de patogenicidade, em decorrência do elevado índice de isolamento, quando comparada com demais outras espécies desta levedura identificada da boca.^{1,2,4,5,9} Nas crianças com síndrome de Down, a integração das cepas de *Candida* bucais, como elemento vinculado a microbiota tópica e indutor de infeciosidade parecem sofrer influência dos próprios transtornos anátomo-fisiológicos induzido por esta cromossomopatia. Acromicria, macroglossia relativa, língua fissurada, hipertrofia papilar, língua geográfica, palato duro menor e ogival, protusão lingual, hipotonicidade muscular, mordida aberta anterior e mordida cruzada, doença periodontal, anomalias dentais, maloclusão den-

tária, pH alto e fissuras nos cantos labiais constituem alterações odonto-clínicas presenciadas nas crianças com esta alteração cromossômica, contribuindo assim como fatores coadjuvantes para o povoamento de cepas de *Candida* na boca e conseqüentemente para a candidíase bucal.^{10,11,15}

Durante a fase de portador assintomático, as leveduras de *Candida* na boca apresentam-se na forma arredondada e em baixo número. Entretanto índice de correlação de carreamento de cepas de *C. albicans* bucais entre crianças com e sem síndrome de Down tem favorecido os indivíduos portadores desta cromossomopatia.⁹ A transição da forma sapróbia para a patogênica é multifatorial e tem associação com ruptura do equilíbrio parasita-hospedeiro. Fatores de virulência das cepas de *Candida* são mais pronunciados nesta fase, havendo o dimorfismo a forma filamentosa com melhor capacidade de aderência a superfície parasitada. Produção de aspartil-proteinases é evidenciada e nos isolados de *C. albicans* ocorre à detecção na terminalização de seus micélios da

produção de fosfolipases, induzindo maior agregação às camadas mais profundas do tecido infectado com comprometimento do mosaico fluido celular. A forma micelial da *Candida* constitui ainda um atributo que dificulta a ação das células fagocitárias, agregando-se a variabilidade fenotípica ("switching") das cepas de *C. albicans* que pode favorecer alteração na suscetibilidade para a atividade fungicida dos neutrófilos e drogas antifúngicas. Estas características dos cultivos de *C. albicans* retratam a patogenicidade desta levedura.^{1,2,4,5,13} Tais fatos foram evidenciados em nosso estudo, haja visto todas leveduras de *C. albicans* induzirem a formação de tubo germinativo dentro de 2 h em soro fetal bovino, embora 12(34,3%) (12/35) isolados de *C. albicans* provenientes da mucosa bucal de crianças com síndrome de Down tenham formado em 1h.

Quanto à produção de enzimas extracelulares por cepas de *C. albicans* bucais, as leveduras do grupo de crianças com síndrome de Down foram mais aspartil proteolíticas e fosfolipidolíticas que as oriundas do grupo controle (crianças sem síndrome de Down). Vidotto et al.¹⁶ demonstraram uma correlação entre atividade exoenzimática e a alta produção de tubos germinativos por 113 cepas de *C. albicans* de pacientes HIV, favorecendo provavelmente maior penetração a mucosa infectada. Pinto⁶ evidenciou em 65 isolados de *C. albicans*, obtidos de pacientes HIV e hospitalizados, a capacidade de todos induzirem a formação de tubos germinativos.

A sensibilidade a toxinas "killer" constitui um dos métodos fenotípicos empregados para tipificar leveduras de *Candida*, além de permitir uma melhor compreensão da epidemiologia leveduriforme quando a variabilidade de cepas envolvidas na colonização de um sítio anatômico e/ou no estabelecimento de uma infecção por *Candida*. Biodiversidade de 5 biotipos (111, 112, 121, 186 e 888) de sensibilidade a toxinas "killer" foi presenciado nas cepas de *C. albicans* bucais de crianças com síndrome de Down, enquanto nas cepas oriundas do grupo controle (crianças sem síndrome) detectou-se apenas um biotipo (111). Maffei⁴ observou em cepas de *C. albicans* provenientes da boca de mulheres gestantes os biotipos: 111, 211 e 212. Todavia o biotipo 111 foi predominante em ambos os isolados de *C. albicans* da cavidade bucal de crianças com e sem síndrome de Down e concordou com o trabalho original de Polonelli et al.⁸ que foi capaz de produzir 25 tipos diferentes numa população de 100 amostras de leveduras, com a

prevalência deste mesmo biotipo em 52% de seus isolados analisados.

CONCLUSÃO

A análise da capacidade de formação de tubos germinativos, produção de enzimas extracelulares (aspartil proteínicas e fosfolipases) e comportamento frente a sensibilidade de toxinas "killer" por cepas de *C. albicans* bucais de crianças com síndrome de Down mostraram-se, em relação às leveduras deste mesmo fungo provenientes da mucosa bucal de crianças sem síndrome, com melhor predisposição à colonização e à patogenicidade por este fungo leveduriforme, na boca das crianças com esta cromossomopatia, além de uma melhor expressividade fenotípica em relação às toxinas "killer".

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Candido RC, Azevedo RVP, Komesu MC. Enzimotipagem de espécies de *Candida* isoladas da cavidade bucal. Rev Bras Med Trop. 2000;5:456-463.
2. Carlstedt K, Krekmanova L, Dahllof G, Ericsson B, Braathen G, Modeer T. Oral carriage of *Candida* species in children and adolescents with Down's syndrome. Int J Paediatr Dent. 1996; Dent. 1996; 6:95-100.
3. Kreger-van Rij NJW. *The yeast: a taxonomic study*. Amsterdam: Elsevier; 1984.
4. Maffei CML. Amostras de *C. albicans* isoladas de gestantes: fatores de virulência, sensibilidade à antifúngicos, tipagem fenotípica e genotípica. São Paulo, 1996. [Tese de Doutorado – Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo].
5. Marcantoni M. Ecologia de la cavidade bucal. In: Negroni M. Microbiologia estomatológica. Médica Pan-Americana; 1999.
6. Pinto PM, Resende MA, Koga-Ito CY, Ferreira JAG, Tender M. Restriction fragment length polymorphism analysis of intergenic spacer regions of ribosomal DNA. J Clin Microbiol. 2002. [being submitted]
7. Prince MF, Wilkinson ID, Gentry LO. Plate Methods for detection of phospholipase activity in *C. albicans*. Sabouraudia. 1982;20:15-20.
8. Polonelli L, Archibussacci C, Sestito M, Morage G. Killer system: a simple method for differentiating *C. albicans* strains. J Clin Microbiol. 1983;17:774-780.
9. Ribeiro EL, Campos CC, Crespo AMC, Castro JS, Rocha FC, Alves MP, Goulart MS, Cardoso CG, Ferreira WM, Naves PLF, Soares AJ, Miranda SR, Pimenta FC. Detecção de *C. albicans* fosfolipidolíticas isoladas da saliva de crianças com síndrome de Down. Acta Med Portug. 2001;14: 33-42.

10. Ribeiro EL, Scroferneker ML, Cavalhaes MS, Campos CC, Cardoso CG, Ferreira WM, Dias SMS. Cepas gigantes de *C. albicans* y su potencial de expresión fenotípica en niños portadores del síndrome de Down. Act Odont Venez. 2006;41. [Acesso em 22 ago. 2006]. Disponível em: < <http://www.actaodontologica.com/41> >.
11. Ribeiro EL, Scroferneker ML, Cavalhaes MS, Campos CC, Nagato GM, Souza NA, Cardoso CG, Ferreira WM, Dias SMS, Pimenta FC, Toledo OA. Phenotypic aspects of oral strains of *C. albicans* in children with Down's syndrome. Braz J Biol. 2006; 66(3):939-44.
12. Ribeiro LMA. Avaliação dos fatores associados a infecções recorrentes e/ou graves em pacientes com síndrome de Down. São Paulo, 2001. [Dissertação de Mestrado – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo].
13. Ribeiro MA. Exoenzimas e mecanismos moleculares de resistência ao fluconazol de *C. albicans* isoladas de mulheres HIV positivas. São Paulo, 2002. 156 p. [Tese de Doutorado – Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo].
14. Roncari AM, Rodrigues AB, Elias MS. Síndrome de Down e odontologia. Investigação –Rev Cient da Univ de Franca. 2002;06:70-74.
15. Vieira JDG, Ribeiro EL, Campos CC, Pimenta FC, Toledo OA, Nagato GM, Souza NA, Ferreira WM, Cardoso CG, Dias SMS, Júnior CAA, Zatta DT, Santos JS. *C. albicans* isoladas da cavidade bucal de crianças com síndrome de Down: ocorrência e inibi o do crescimento por *Streptomyces* sp. Rev Soc Med Trop. 2005;38(5):383-386.
16. Vidotto V, Koga-Ito CY, Milano R, Fianchino B, Pont n J. Correlation between germ tube production, phospholipase activity and serotype distribution in *C. albicans*. Rev Iberoam Micol. 2002;16:208-210.

Recebido para publica o em: 06/03/2007; aceito em: 04/07/2007.

Endereço para correspondência:

EVANDRO LEAO RIBEIRO
Laboratório de Fungos Patog nicos
Rua 85-A, 60 – Ed. Estoril apto. 1501 Setor Sul
CEP 74080-020, Goiânia, GO, Brasil
E-mail: evandro0@terra.com.br