

INFECÇÃO URINÁRIA HOSPITALAR POR LEVEDURAS DO GÊNERO *CANDIDA*

R.D.R. DE OLIVEIRA, C.M.L. MAFFEI, R. MARTINEZ*

Trabalho realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, SP.

RESUMO – OBJETIVO. O isolamento de leveduras na urina não indica necessariamente infecção, porém a infecção do trato urinário por *Candida* constitui um problema hospitalar crescente. Neste estudo, o significado clínico da candidúria foi investigado em hospital universitário brasileiro.

MÉTODOS. Em 1998, *Candida* spp. foi isolada na urina de 166 pacientes internados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-SP. Os prontuários médicos de 100 destes pacientes, com candidúria detectada depois de três ou mais dias de hospitalização, foram revisados sobre aspectos microbiológicos, epidemiológicos e clínicos referentes a esse episódio.

RESULTADOS. *C. tropicalis* foi isolada em 53% e *C. albicans* em 36% dos casos. Em 76% do doentes, a urocultura mostrou mais de 20.000 colônias de leveduras/mL. Doenças subjacentes crônicas, como neuropatias, cardiopatias e outras neoplasias e trauma foram frequentes. Dos pacientes, 25% tinham diabetes mellitus.

Os principais fatores predisponentes associados com candidúria foram: antibioticoterapia prévia (93%), sonda vesical de demora (83%), cirurgia nos últimos 60 dias (48%), insuficiência renal (32%), infecção bacteriana simultânea (28%) e uso de corticosteróides (20%) ou imunossupressores (10%). Apenas 43/100 pacientes foram tratados, 42 com fluconazol ou anfotericina B. No período de 60 dias após o episódio de candidúria, 40% dos doentes faleceram.

CONCLUSÕES. Na presente casuística, as espécies não-albicans de *Candida* foram os principais agentes de candidúria, sendo considerados patógenos emergentes do trato urinário em pacientes gravemente enfermos. Foram, ainda, observadas doenças subjacentes, fatores de risco e alta mortalidade comumente associados com a candidíase do trato urinário.

UNITERMOS: Candidúria. *Candida*. Infecção do trato urinário. Infecção hospitalar.

INTRODUÇÃO

Os relatos de infecções invasivas por leveduras do gênero *Candida* eram escassos até a metade do século XX. Nas últimas décadas, *C. albicans* espécies não-*albicans* vêm se tornando cada vez mais importantes como causa de infecção. A transformação da levedura, de comensal a importante agente de infecções, ocorre em ambiente hospitalar e resulta do próprio progresso da medicina: surgimento de grande número de

procedimentos invasivos, quebrando barreiras de proteção natural, uso intensivo de antibióticos de amplo espectro e a capacidade de sustentar a vida de pessoas muito debilitadas e susceptíveis a microorganismos oportunistas¹. Nessas circunstâncias, acrescidas de alterações locais, são favorecidas a colonização e a infecção fúngica de vias urinárias, em geral causadas por espécies de *Candida* e que eventualmente trazem complicações renais, como bola fúngica e abscesso, além de complicações sistêmicas^{2,3}. Um estudo prospectivo realizado em hospitais americanos no período 1980-1990 constatou que *Candida* representava o sexto agente mais frequente de infecção, passando para o quarto microorganismo mais comum quando consideradas apenas

as unidades de tratamento intensivo⁴. O mesmo trabalho mostrou que a incidência de fungemia aumentou de 0,1/1000 pacientes para 0,5/1000 pacientes e que a incidência de infecção fúngica do trato urinário elevou-se de 0,9/1000 pacientes para 2,0/1000 pacientes, na grande maioria das vezes causada por espécies de *Candida*. O principal sítio de infecção por esta levedura foi o trato urinário, envolvido em 46% dos casos⁴. No final da década de 80, espécies de *Candida* causavam 7% do total de casos de infecção urinária nosocomial nos Estados Unidos⁵.

No Brasil, 145 episódios de fungemia por *C. albicans* e espécies não-*albicans* foram detectadas em período de 22 meses em seis hospitais de assistência médica de

*Correspondência:

Roberto Martínez

Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Av. Bandeirantes, 3.900
Cep: 14048-900 – Ribeirão Preto – SP
Tel: (16) 633-0436 – Fax: (16) 633-6695

nível terciário⁶. Quanto à infecção urinária por *Candida*, sua existência vem sendo revelada por relatos de casos isolados^{7,8} e por estudos recentes que focalizaram condições predisponentes específicas^{9,10}, contudo, frequência, características e implicações da candidúria em pacientes brasileiros são amplamente desconhecidas. Neste trabalho foram investigados a epidemiologia hospitalar e aspectos clínico-laboratoriais da candidúria em hospital público de prestação de assistência médica em nível terciário e também centro de ensino médico.

MÉTODOS

Durante o ano de 1998 foram isoladas espécies de *Candida* na urina de 166 pacientes do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – SP. Cem destes pacientes foram selecionados de maneira aleatória, porém incluindo apenas aqueles cuja candidúria foi detectada depois de três ou mais dias de hospitalização. Os prontuários médicos desses 100 casos foram revisados com auxílio de uma ficha padronizada para coleta de informações sobre a epidemiologia, a clínica e a abordagem diagnóstica e terapêutica relacionáveis com o achado microbiológico. Pacientes com mais de um episódio de candidúria foram incluídos em apenas uma ocasião. Definiu-se doença de base como moléstias e condições que motivaram a internação dos doentes e, como fator predisponente, qualquer procedimento diagnóstico ou terapêutico e complicações surgidas durante a hospitalização. A pesquisa de fatores predisponentes fixou-se nos dois meses prévios ao episódio de candidúria, enquanto a evolução clínico-laboratorial foi analisada no período de dois meses seguintes a esse fato. Considerou-se cura laboratorial quando, no seguimento, na urina do paciente não mais foram detectadas leveduras em cultura e/ou no sedimento urinário. *Candida* isolada em nova cultura e/ou a presença de leveduras em novo exame tipo I de

urina foi classificada como candidúria persistente. Todos os óbitos ocorridos no período de 60 dias após o isolamento de *Candida* em cultura foram registrados, independentemente de sua causa.

Para obter o isolamento de *Candida spp.*; as amostras dos doentes foram semeadas com alça calibrada em ágar CLED ou ágar Sabouraud, o que também permitiu calcular a contagem de colônias por mililitro de urina. Efetuou-se a inclusão dos pacientes no estudo independentemente do número obtido nesta contagem. A identificação das espécies de *Candida* baseou-se na micromorfologia das colônias, na formação de tubo germinativo e em testes convencionais de assimilação e de fermentação.

RESULTADOS

Distribuídos segundo o sexo, foram encontrados 51 pacientes masculinos e 49 femininos. Tinham idade entre 1 mês e 91 anos, sendo 54 anos a mediana. No período de ocorrência da infecção por *Candida* estavam hospitalizados nos seguintes setores: 42 em enfermarias clínicas, 14 em enfermarias cirúrgicas, oito em enfermarias pediátricas e berçário, 33 em unidades de terapia intensiva e três em unidade para transplantados renais. Verificou-se período mediano de 20 dias entre a internação e a detecção de *Candida* na urina, sendo que para 87% dos doentes esse período superou a 10 dias.

A candidúria foi causada principalmente por espécies não-*albicans* (64%), destacando-se *C. tropicalis* que foi identificada em 53/101 isolamentos (Tabela 1). A contagem de colônias de *Candida* superou a 20.000/mL de urina em 76% das 98 amostras quantificadas. Dos 66 pacientes nos quais foi realizado o exame de urina tipo I no dia da candidúria, em 79% havia a presença de leveduras no sedimento urinário; outros achados foram leucocitúria – 58% e bacteriúria – 18%.

Tabela 1 – Número de uroculturas positivas de acordo com a espécie de *Candida*.

Espécie de <i>Candida</i>	Número de pacientes
<i>C. tropicalis</i>	53
<i>C. albicans</i>	36
<i>C. glabrata</i>	08
<i>C. parapsilosis</i>	03
<i>C. famata</i>	01
Total	101*

*Em uma urina havia duas espécies de *Candida*

Infecção fúngica disseminada, caracterizada pela presença da mesma espécie de levedura isolada da urina em culturas de outras amostras do paciente, verificou-se em 18 casos. Fungemia foi detectada em seis doentes.

Em relação aos fatores predisponentes da infecção fúngica do trato urinário, na grande maioria dos pacientes registrou-se o uso prévio de antibióticos, além de sondagem vesical como procedimento invasivo. Cirurgia recente, insuficiência renal aguda e uso de medicamentos imunossupressores também estavam frequentemente associados à candidúria (Tabela 2). Predominaram como condições subjacentes as doenças crônico-degenerativas, salientando-se a importante associação de diabetes mellitus com candidúria (Tabela 3).

Condições cirúrgicas agudas e trauma foram a causa da hospitalização de 25% dos casos. Adicionalmente, cinco pacientes haviam recebido transplante de rim e outros apresentavam anomalias de vias urinárias, como hiperplasia prostática benigna (dois casos), dilatação pielocalicial (dois casos), hidronefrose (um caso) e refluxo vésico-ureteral (um caso).

No dia da candidúria, 64% dos doentes tinham febre, porém sintomatologia mais diretamente atribuível à infecção fúngica estava presente em poucos casos: 6% quei-

xavam-se de disúria, sendo polaciúria, piúria, hematúria e sinal de Giordano observados em casos isolados.

A Tabela 4 mostra que o tratamento de 43 pacientes foi realizado preferencialmente com fluconazol, seguido de anfotericina B por via endovenosa ou tópica, esta por aplicação intravesical. Nos casos em que foi realizado o controle laboratorial, houve maior tendência ao desaparecimento da *Candida* da urina entre os que receberam antifúngicos. As doses e a duração dos tratamentos, assim como a gravidade dos casos foram variáveis, impedindo comparar a eficácia dos esquemas terapêuticos. A mortalidade geral chegou a 40% nos dois meses subsequentes à candidúria.

DISCUSSÃO

Indivíduos normais raramente apresentam candidúria. Em pacientes hospitalizados, sob determinadas condições, a infecção fúngica por *Candida spp.* é previsível em vista do acentuado incremento de sua incidência nas últimas décadas. Doenças crônicas e degenerativas, senilidade, prematuridade, neoplasias e alterações do trato urinário representam condições frequentemente associadas à candidúria^{11,12}. O diabetes mellitus, presente em 25% dos pacientes deste estudo, é a moléstia que isoladamente mais se relaciona com a candidúria¹³. Também é conhecida a propensão à candidíase invasiva no período pós-operatório de doentes debilitados submetidos a cirurgias extensas¹. Em todas as condições subjacentes mencionadas, a infecção por *Candida spp.* é favorecida por um sistema imunológico menos atuante e ou por mudanças no trato urinário, incluindo anomalias anatômicas, redução do fluxo e alterações na composição da urina¹⁴. O sistema urinário pode ser atingido após translocação intestinal¹⁵, que é facilitada pela hiperproliferação da levedura consequente ao

Tabela 2 – Fatores predisponentes nos 100 casos de candidúria.

Fatores predisponentes	% de pacientes
Uso prévio de antibióticos	93
Sondagem vesical	83
Cirurgia nos últimos dois meses	48
Insuficiência Renal Aguda	32
ITU bacteriana prévia	28
Uso prévio de corticóides	20
Uso prévio de imunossupressores	10
Nefrostomia/Cistostomia	02
Outros fatores predisponentes	17

Obs.: Mais de um fator predisponente por paciente

uso de antibióticos e imunossupressores, ou por colonização de cateteres e sondas^{14,16}. Sondagem vesical, antibioticoterapia e cirurgia prévia representaram fatores predisponentes comuns de outras casuísticas de candidúria. A necessidade de conduta diagnóstica e terapêutica invasiva e o estado crítico dos pacientes são as prováveis causas de 33% deles terem adquirido a infecção em Unidades de Terapia Intensiva. A hospitalização nestas unidades foi considerada um fator de risco para candidemia¹⁸.

Sendo geralmente assintomática, a infecção urinária por *Candida* deve ser cogitada quando a microscopia do sedimento da urina mostrar leveduras, fato ocorrido em 79% dos doentes. Confirmou-se o diagnóstico de infecção urinária por *Candida* em 76% dos pacientes, adotando-se o critério de no mínimo 20.000 leveduras/mL de urina¹⁰.

A predominância de *C. tropicalis* como causa de fungúria difere dos resultados de outros estudos, onde *C. albicans* geralmente foi a espécie mais freqüente^{5,10}. A investigação sobre candidúria em outros 53 pacientes da mesma instituição, porém referente ao ano de 1993, mostrou domínio de *C. albicans* (68%), seguida de *C. tropicalis* (17%)¹⁹. A mudança da espécie dominante em período de cinco anos

Tabela 3 – Prevalência das doenças de base nos 100 pacientes com candidúria.

Doenças de Base	% dos casos
Neuropatias	36
Diabetes mellitus	25
Distúrbios respiratórios	23
Cardiopatias	15
Abdome agudo	13
Trauma	12
Hepatopatias	09
Insuficiência Renal Crônica	09
Hemopatias	06
Câncer	06
Outras doenças	21

reflete uma tendência observada em grandes centros hospitalares, nos quais as espécies não-*albicans* estão sendo isoladas cada vez mais frequentemente¹⁸. Existem evidências de que *C. tropicalis* e outras espécies não-*albicans* relacionam-se mais com infecções disseminadas e maior mortalidade do que *C. albicans*^{11,20}.

Embora a candidúria possa ser controlada em alguns casos com a simples remoção da sonda vesical ou com instilação intravesical de anfotericina B²¹, em pacientes com risco de candidemia preconiza-se o uso sistêmico de

antifúngicos¹². Uma parcela dos 57 doentes não recebeu antifúngicos apesar de haver indicação de uso destas drogas. Este fato e a inexistência ou insuficiência de seguimento da candidúria podem revelar despreparo médico para lidar com um problema emergente de infecção hospitalar, tendo sido constatados em iguais proporções em estudo norte-americano de 861 pacientes com fungúria¹³. Em estudo multicêntrico, fluconazol na dose de 200 mg/dia, durante duas semanas, eliminou a candidúria em 50% dos pacientes vs 29% dos que receberam placebo²². Uma das causas de persistência de *Candida* em pacientes adequadamente medicados é a insuficiência renal²². Outra razão é o significativo aumento da resistência do fungo ao fluconazol, especialmente *C. tropicalis* e *C. glabrata*²³. Portanto, a abordagem terapêutica da infecção urinária persistente por *Candida* poderá requerer a identificação da espécie, além da realização de testes de sensibilidade e da concentração mínima inibitória¹⁰.

A elevada letalidade de 40% encontrada nos 60 dias subsequentes ao diagnóstico da candidúria supera largamente os valores de 17-20% de outras séries¹³ e aproxima-se do percentual de 57% observado em 106 casos de candidemia²⁰. Certamente, além da infecção fúngica, infecções bacterianas, disfunções orgânicas e vários outros fatores contribuíram para a morte dos pacientes. No presente estudo não se procurou distinguir a candidúria como causa direta ou secundária do óbito, porém o trato urinário pode ter sido o sítio de invasão da corrente sanguínea verificada em seis doentes, condição na qual *Candida* pode ser causa direta da morte de pacientes¹⁸.

CONCLUSÃO

Os dados apresentados confirmaram a importância de certas condições orgânicas e fatores predisponentes para o surgimento de infecção urinária por *Candida* e a crescente participação de espécies não-*albicans*

Tabela 4 – Avaliação da candidúria, no período de 2 meses após sua primeira detecção, com urocultura e/ou exame do sedimento urinário.

Esquema terapêutico	Nº de casos	Candidúria em exame controle		
		Persistente	Regressão	Ignorado
Fluconazol VO	27	7	10	10
Fluconazol EV	6	1	1	4
Anfotericina B Tópica	4	1	2	1
Anfotericina B EV	5	0	3	2
Cetoconazol	1	0	0	1
Total – Tratados	43	9	16	18
Não tratados	57	16	13	28
Total	100	25	29	46

nas infecções hospitalares. Trata-se de um problema médico emergente, que também atinge outros hospitais brasileiros dedicados à assistência médica de nível terciário e que, portanto, requer maior atenção no sentido de se reduzir taxas de infecções, acelerar o diagnóstico e de instituir terapêutica correta e à tempo de beneficiar o paciente.

SUMMARY

NOSOCOMIAL URINARY TRACT INFECTIONS BY CANDIDA SPECIES

BACKGROUND. Isolation of a yeast in urine does not necessarily indicate infection, but *Candida* urinary tract infection is an increasing nosocomial problem. In this study the clinical significance of candiduria was investigated in a Brazilian university hospital.

METHODS. Between January and December 1998 species of *Candida* were isolated in the urine of 166 patients admitted to a tertiary-care general hospital at Ribeirão Preto, SP, Brazil. The data of 100 of these patients were retrospectively reviewed concerning microbiological, epidemiological, and clinical aspects of candiduria.

RESULTS. *C. tropicalis* was found in 53% of the patients and *C. albicans* in 36%. Urine

cultures yielded more than 20.000 yeast colonies/ml in 76% of cases. Neurological, cardiac and other chronic diseases, cancer, and trauma were frequent underlying illnesses. Diabetes mellitus was present in 25% of patients. The major predisposing factors associated with candiduria were previous antibiotic therapy (93%) indwelling urinary catheter (83%), surgery in the last 60 days (48%), renal failure (32%), concomitant bacterial infections (28%), use of corticosteroids (20%), and use of other immunosuppressive drugs (10%). Therapy for candiduria, fluconazole or amphotericin B with one exception, was given only to 43/100 patients. The overall mortality in the 60 days after the candiduria episode was 40%.

CONCLUSIONS. The non-*albicans* species of *Candida* were the major agents of candiduria and are emergent pathogens of the urinary tract in critically ill patients.

The underlying illnesses, risk factors and high mortality commonly associated with *Candida* urinary tract infection were also observed in a Brazilian university hospital. [Rev Ass Med Brasil 2001; 47(3): 231-5]

KEY WORDS: Candiduria. *Candida*. Urinary tract infection. Nosocomial infection.

REFERÊNCIAS

1. Edwards JE Jr. Invasive Candida infections. Evolution of a fungal pathogen. N Engl J Med 1991; 324:1060-2.
2. Bryant K, Maxfield C, Rabalais G. Renal candidiasis in neonates with candiduria. Pediatr Infect Dis J 1999; 18:959-63.
3. Dupont B. Clinical manifestations and management of candidosis in the compromised patient. In: Warnock DW, Richardson MD editors. Fungal infection in the compromised patient, 2nd ed. New York: John Wiley & Sons, 1991; 55-83.
4. Jarvis WR. Epidemiology of nosocomial fungal infections, with emphasis on Candida species. Clin Infect Dis 1995; 20:1526-30.
5. Voss A, Meis JFG, Hoogkamp-Korstanje JAA. Fluconazole in the management of fungal urinary tract infections. Infection 1994; 22:247-51.
6. Colombo AL. Epidemiology and treatment of hematogenous candidiasis: a Brazilian perspective. Braz J Infect Dis 2000; 4:113-8.
7. Poleto MR, Martinez R, Maffei CML, Figueiredo JFC, Trinta MD. Infecção primária do trato urinário por Torulopsis glabrata. J Bras Nefrol 1985; 7:55-6.
8. Oliveira NF, Rubinstein I, Aguinaga SA, Bianco M. Candidíase renal: fungus-balls. J. Bras Urol 1983; 9:70-4.
9. Nucci M, Biasoli I, Derossi A et al. Avaliação do curso clínico de pacientes neutropênicos com candidúria. Braz J Infect Dis 1997; 1 Suppl:510. [Resumo].
10. Febré N, Silva V, Medeiros EAS, Wey SB, Colombo AL, Fischman O. Microbiological characteristics of yeasts isolated from urinary tracts of intensive care units patients undergoing urinary catheterization. J Clin Microbiol 1999; 37:1584-6.
11. Wingard JR, Werz WG, Saral R. Candida tropicalis: a major pathogen in immunocompromised patients. Ann Intern Med 1979; 91: 539-43.
12. Fisher JF, Newman CL, Sobel JD. Yeast in the urine: solutions for budding problem. Clin Infect Dis 1995; 20:183-9.
13. Kauffman CA, Vasquez JA, Sobel JD, Gallis HA, McKinsey DS, Karchmer et al. Prospective multicenter surveillance study of funguria in hospitalized patients. Clin Infect Dis 2000; 30:14-8.
14. Wise G, Silver D. Fungal infections of the genitourinary system. J Urol 1993; 149: 1377-88.
15. Morandi MV, Martinez R, Vannucchi H. Dietary vitamin E supplementation does not inhibit Candida albicans intestinal translocation in rats. J Nutr Sci Vitaminol 1999; 45:153-61.
16. Stamm AMN, Coutinho MSSA. Infecção do trato urinário relacionada ao cateter vesical de demora: incidência e fatores de risco. Rev Ass Med Brasil 1999; 45:27-33.
17. Frye KR, Donovan JM, Drach GW. Torulopsis glabrata urinary infections: a review. J. Urol 1988; 139:1245-9.
18. Pfaller MA. Epidemiology and control of fungal infections. Clin Infect Dis 1994; 19 (Suppl 1): S8-13.
19. Martinez R, Kawabata S. Significado clínico da candidúria [Resumo]. Rev Soc Bras Med Trop 1995; 28 (supl. 1):87.
20. Fraser VJ, Jones M, Dunkel J et al. Candidemia in a tertiary care hospital: epidemiology, risk factors, and predictors of mortality. Clin Infect Dis 1992; 15:414-21.
21. Chávez AH, Guillén PL, Jiménez FC et al. Tratamiento de la candiduria en pacientes en estado crítico. Estudio comparativo entre fluconazol vía oral y anfotericina B en irrigación. Rev Med IMSS (Mex) 1995; 33:457-61.
22. Sobel JD, Kauffman CA, McKinsey D, Zervos M, Vasquez JA, Karchmer AW et al. Candiduria: a randomized, double-blind study of treatment with fluconazole and placebo. Clin Infect Dis 2000; 30:19-24.
23. Baran J Jr, Klauber E, Barczak J, Riederer K, Khatib R. Trends in antifungal susceptibility among Candida sp. urinary isolates from 1994 and 1998. J Clin Microbiol 2000; 38:870-1.

Artigo recebido: 25/09/2000
 Aceito para publicação: 19/04/2001

