Maria das Graças Silva Mattede¹, Cláudio Piras², Kelly Dematte Silva Mattede¹, Aline Trugilho Ferrari¹, Lorena Simões Baldotto¹, Michel Silvestre Zouain Assbu¹

- 1. Departamento de Cirurgia, Escola Superior de Ciências, Santa Casa de Misericórdia de Vitória Vitória (ES), Brasil.
- 2. Departamento de Cirurgia, Universidade Federal do Espírito Santo - Vitória (ES), Brasil.

Conflitos de interesse: Nenhum.

Submetido em 22 de junho de 2015 Aceito em 20 de agosto de 2015

Autor correspondente:

Cláudio Piras
Universidade Federal do Espírito Santo
Avenida Marechal Campos, 1.468 - Maruípe
CEP: 29043-900 - Vitória (ES), Brasil
E-mail: cpiras@uol.com.br

Editor responsável: Thiago Costa Lisboa DOI: 10.5935/0103-507X.20150045

Infecções urinárias causadas por *Trichosporon spp*. em pacientes graves internados em unidade de terapia intensiva

Urinary tract infections due to Trichosporon spp. in severely ill patients in an intensive care unit

RESUMO

Objetivo: Avaliar a incidência de infecções do trato urinário por *Trichosporon spp.* em uma unidade de terapia intensiva.

Métodos: Estudo descritivo observacional realizado em uma unidade de terapia intensiva no período de 2007 a 2009. Foram analisados todos os pacientes consecutivos que internaram na unidade de terapia intensiva e tiveram o diagnóstico confirmado.

Resultados: Vinte pacientes apresentaram infecções do trato urinário por *Trichosporon spp*. A prevalência foi maior no sexo masculino (65%) e na faixa etária superior a 70 anos (55%). A mortalidade foi de 20%. A média de permanência na unidade de terapia intensiva foi de 19,8

dias. Seu aparecimento esteve relacionado ao uso pregresso de antibióticos e foi mais frequente no período que compreendeu o outono e o inverno.

Conclusão: A infecção por *Trichosporon spp*. predominou no sexo masculino, de idade acima de 70 anos, com uso de sonda vesical de demora por mais de 20 dias e com uso de antibióticos de amplo espectro acima de 14 dias. Os pacientes que apresentaram a infecção urinária por *Trichosporon spp*. ficaram internados nos setores de terapia intensiva, com maior frequência, no período de outono e inverno.

Descritores: Infecções urinárias/epidemiologia; Trichosporon; Estado terminal; Unidades de terapia intensiva

INTRODUÇÃO

A infecção do trato urinário com suas intercorrências é uma condição clínica frequentemente encontrada na prática médica, em especial nos pacientes graves. Quanto aos agentes etiológicos, a origem bacteriana tem sido prevalente, em especial nos pacientes hospitalizados que fizeram uso de sonda vesical. A infecção urinária é uma doença que acomete pacientes de todas as idades, raças e sexo. Estudos mostram que cerca de 50% das mulheres podem apresentar pelo menos um episódio de infecção do trato urinário durante a vida, de origem comunitária ou hospitalar.

Atualmente, com o uso rotineiro de culturas em pacientes internados em unidades de terapia intensiva (UTI), tem-se percebido o surgimento de microrganismos menos usuais, como os fungos leveduriformes. Entre eles, estão os dos gêneros *Candida* e *Trichosporon*, que também podem estar envolvidos na patogênese da infecção urinária em pacientes graves. (4-6) As leveduras do gênero *Trichosporon* são consideradas emergentes em pacientes internados em ambientes hospitalares. (7)

Em estudo epidemiológico sobre a frequência de infecções urinárias em pacientes internados em UTI, foi identificada como microrganismo mais frequente a Candida sp, com 28% dos casos, seguida por bastonetes Gram-negativos, como Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli e Pseudomonas aeruginosa. (8)

As infecções fúngicas surgem como patógenos responsáveis por graves infecções, entre os quais, as leveduras do gênero *Trichosporon*. (9,10)

As infecções fúngicas pelo gênero *Trichosporon* comumente são classificadas como micoses superficiais, consideradas benignas e acometem, preferencialmente, o couro cabeludo, a axila e a região pubiana. Na maioria das vezes, os profissionais da saúde envolvidos nos cuidados do paciente (médicos e enfermagem) podem não perceber esse tipo de afecção, em virtude de o microrganismo se alojar em regiões íntimas do corpo.⁽¹¹⁾

Tem-se observado, entretanto, que o *Trichosporon* pode acometer o ser humano causando infecções sistêmicas, como as de origem urinária. Nos últimos anos, esse fungo tem aumentado sua incidência nas infecções hospitalares, principalmente em pacientes graves, imunossuprimidos, sujeitos a longo período de internação e submetidos a procedimentos invasivos. (12)

Quando se analisam os fatores predisponentes para as infecções urinárias nos homens, observa-se que o maior comprimento uretral, o maior fluxo urinário e o fator antibacteriano prostático são interferentes e conferem maior proteção contra as infecções urinárias ascendentes, quando comparadas às que ocorrem nas mulheres. Porém, em situações de associação de internação com o uso de sonda vesical, supõe-se existir um fator de suscetibilidade às infecções urinárias por microrganismos oportunistas, em sua maior parte resistentes aos antibióticos. (13)

Em virtude do aumento da presença de *Trichosporon*, em forma de parasitismo emergente, em indivíduos debilitados e acometidos de doenças variadas levando a situações de comprometimento imunológico, associado à possibilidade desses microrganismos desencadearem quadros de infecção graves e potencialmente letais, objetivou-se realizar uma análise retrospectiva de infecções urinárias por *Trichosporon spp*. em pacientes graves internados na UTI.

MÉTODOS

Estudo descritivo observacional baseado em análise documental retrospectiva de prontuários, com características de coorte, realizado no período de 2007 a 2009. A população foi constituída de portadores de infecção urinária por *Trichosporon spp*, internados no Centro de Terapia

Intensiva e no Centro de Recuperação da Santa Casa de Misericórdia de Vitória, no Estado de Espírito Santo, em uso de antibióticos e cateterismo vesical de demora. Foram excluídos os pacientes que não possuíam dados suficientes em seus prontuários para o preenchimento completo da ficha utilizada no estudo. Este projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) da Escola de Medicina da Santa Casa de Misericórdia de Vitória, sob o número 184/2009, em que houve dispensa do TCLE.

A análise utilizou-se das culturas de urina com a identificação do fungo, a clínica compatível com infecção urinária e a evolução dos pacientes. As fichas com a base de dados incluíam: idade, sexo, tempo e uso de cateter vesical, uso de antibióticos, tipos de antibióticos e a presença de *Trichosporon spp*. O exame microbiológico de urocultura e o exame de urina tipo 1 serviram de dados confirmatórios e de suporte para a continuidade da pesquisa.

A coleta da urina foi padronizada de acordo com a recomendação da Comissão de Infecção Hospitalar e obedeceu a um procedimento-padrão operacional: fechar o clipe na porção proximal do cateter; aguardar de 15 a 30 minutos; coletar a urina com seringa, agulha e frasco estéreis, usando técnicas de assepsia e antissepsia padrão; e enviar o material imediatamente após a coleta para o laboratório de análises clínicas. O exame microbiológico foi constituído por identificação do germe e perfil de sensibilidade. O exame de urina tipo 1 incluiu o exame dos aspectos gerais, elementos anormais e sedimentoscopia. Para a cultura de urina, usou-se o método padrão de cultura por diluições, utilizando a alça calibrada de 0,001mL ou 1µL. A diluição obedeceu ao critério de diagnóstico tradicional que determina a contagem acima de 100 UFC/mL de urina como limite indicativo de infecção urinária, principalmente em mulheres. Para este estudo, foi usado o Sabouraud glucose agar para pesquisa dos fungos, além dos meios de ágar sangue, que são normalmente utilizados para o estudo de outros microrganismos que podem estar presentes na urina, causando infecções urinárias. Todas as placas foram incubadas entre 24 horas e 72 horas a 35°C - 37°C, e observadas a cada 12 horas, para o acompanhamento do crescimento de microrganismos.

A identificação da infecção do *Trichosporon spp.* se deu por meio de análise quantitativa, usando a contagem de colônias, e análise qualitativa. A análise qualitativa obedeceu inicialmente ao critério de cultura pura, ou seja, sem contaminação por outros microrganismos. A seguir, foram feitos estudos qualitativos macroscópicos por análise da morfologia da colônia e o estudo microscópico da forma estrutural do fungo, utilizando microscopia de 40x da colônia por técnica direta e de coloração de *Gram.* Para

a identificação das culturas, foram realizados exames manuais e em painel NC 32 do sistema MicroScan autoS-CAN-4 (Siemens Healthcare® - Frankfurt, Alemanha). Após a cultura, a urina foi enviada imediatamente ao setor de urinálise para o exame de urina tipo 1. Procedeu-se ao exame de acordo com as recomendações da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), seguindo as normas da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT).(14)

Uma vez recebido o exame (com tempo não superior a 5 dias após a coleta do material), iniciava-se a terapêutica, que consistia da administração de fluconazol 200mg por via endovenosa por dia, de 7 a 14 dias.

RESULTADOS

Das 333 uroculturas estudadas, 20 (6%) foram positivas para Trichosporon spp., das quais 13 (65%) eram de homens. Entre os vinte pacientes com infecção urinária por Trichosporon spp., 12 (60%) foram a óbito. As culturas positivas foram mais frequentes na faixa etária superior a 70 anos (55%).

O tempo entre a internação na UTI e o diagnóstico da infecção urinária por Trichosporon spp. oscilou entre 8 e 72 dias, com maior número de casos entre 10 e 30 dias (75%), e média de 19,8 dias. O tempo de uso da sonda vesical de demora nos pacientes foi, em média, de 23,6 dias.

Os 20 pacientes deste estudo apresentavam nódulos sugestivos de piedra branca em pelos das axilas e da região pubiana, que foram utilizados como critério para a pesquisa de fungo na urina e definidos como sinal sentinela de instalação da infecção.

Em relação à sazonalidade, verificou-se maior incidência desse agravo no inverno, com oito pacientes (40%).

No que se refere ao uso de antibióticos precedendo à infecção fúngica, verificou-se que 100% dos pacientes fizeram uso de antibioticoterapia. Os antibióticos mais utilizados foram: cefalosporinas de quarta geração (40%), quinolonas (40%), carbapenêmicos (30%), cefalosporinas de terceira geração (30%), macrolídeos (20%) e demais cefalosporinas (70%). Os resultados estão resumidos na tabela 1.

DISCUSSÃO

Por meio da análise dos dados obtidos, foi possível observar que a presença do Trichosporon spp. em culturas de urinas obtidas de pacientes graves internados em Unidades de Terapia Intensiva é da ordem de 6%, predominando em homens com idade superior a 70 anos (55%). Fato relevante foi o uso de antibióticos prévios em todos os pacientes, com predominância do uso de cefalosporinas e quinolonas.

Tabela 1 - Características dos pacientes com infecção por Trichosporon spp.

Variáveis	N (%)
Idade (anos)	
< 30	1 (5)
40 - 50	1 (5)
50 - 60	4 (20)
60 - 70	3 (15)
> 70	11 (55)
Tempo entre internação e diagnóstico da infecç	ção (dias)
< 10	3 (15)
10 - 15	9 (45)
16 - 30	6 (30)
> 30	2 (10)
Tempo do uso de sonda vesical de demora (dias)
< 10	4 (20)
10 - 15	6 (30)
16 - 30	5 (25)
31 - 45	2 (10)
> 45	3 (15)
Estação do ano	
Primavera	4 (20)
Verão	2 (10)
Outono	6 (30)
Inverno	8 (40)
Antibióticos utilizados	
Carbapenêmicos	6 (30)
Quinolonas	8 (40)
Cefalosporinas	14 (70)
Cefalosporinas de 3ª geração	6 (30)
Cefalosporinas de 4º geração	8 (40)
Macrolídeos	4 (20)

De um modo geral, a infecção urinária em adultos é mais frequente no sexo feminino. Essa maior suscetibilidade é devida a condições anatômicas, ou seja, a uretra mais curta e sua maior proximidade com a vagina e o ânus. (15) No presente estudo, entretanto, esse achado não foi confirmado, pois 65% das infecções foram em pacientes do sexo masculino. Em estudo realizado no Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, foram observadas 24 infecções urinárias por Trichosporon spp., das quais 71% em homens.(7)

A mortalidade relatada na literatura para as infecções pelo Trichosporon spp. é alta, podendo atingir 83%. (7,16) O presente estudo demonstrou alta letalidade o que, para um microrganismo considerado meramente estético na literatura dermatológica e de baixo grau de patogenicidade em pacientes hígidos, se torna preocupante. Percebe-se, entretanto, que, na casuística apresentada, havia um maior número de pacientes maiores de 70 anos, o que poderia estar relacionado a condições de imunossupressão e à maior predisposição para infecções urinárias atípicas. (7) Entretanto, o desenho do estudo não nos permite inferir se os óbitos foram causados por esse agente.

Espécies de *Trichosporon* são descritas e identificadas como agentes oportunistas, causando doença sistêmica em pacientes imunodeprimidos. O isolamento desse microrganismo em urina tem sido pouco descrito na literatura e relacionado, em maior frequência, a idosos.

O tempo de internação prolongado predispõe o paciente a diversas terapias, como a antibioticoterapia, e a manipulações invasivas. Isso compromete as barreiras naturais de pele e mucosa, aumentando o risco de infecções oportunistas e de complicações, entre as quais as infecções urinárias. (17) Segundo dados epidemiológicos, a infecção hospitalar adquirida mais prevalente é a do trato urinário. (2) E em se tratando de infecção urinária em pacientes internados em UTI, 80% estão relacionadas ao uso do cateter vesical de demora. (18,19)

Estudo conduzido durante os anos 1970 em um grupo de 98 pacientes observou leveduras na urina, em média, 12 dias após ao uso de cateter urinário. (4) O desenvolvimento de fungos em pacientes que usam cateter vesical de demora é facilitado pela formação de biofilme, que poderia explicar a persistência da infecção pelo *Trichosporon spp.*, apesar da sensibilidade *in vitro* aos antifúngicos.

Para tornar o quadro ainda mais grave, os microrganismos presentes aos biofilmes encontram-se mais protegidos contra o sistema imune do hospedeiro, comunicam-se por *quorum sensing* e se tornam resistentes à maioria dos antimicrobianos convencionais usados no combate às infecções. Dessa forma, ajuda a evoluir a infecção sistêmica, pois favorece a perpetuação do foco infeccioso, que se torna de difícil combate mediante uso de antimicrobianos. (20-23) Neste estudo, pode-se observar que os nódulos presentes nos pelos dos pacientes serviram de sinalizadores para o diagnóstico da infecção urinária por *Trichosporon spp*. e foram considerados sinais sentinelas para a possível instalação da infecção.

A literatura pesquisada não demonstrou relação com sazonalidade. Porém, os casos mais frequentes de infecção urinária por *Trichosporon spp*. ocorreram no período das estações mais frias. Sabe-se que esta é uma doença de distribuição geográfica cosmopolita, com predileção por climas tropicais e temperados, como a América do Sul e o Oriente,

sendo mais rara na América do Norte e na Europa. Em relação ao aspecto *in vitro*, a maior parte dos cultivos de *Trichosporon* mantidos em temperatura ambiente (25°C), apresentaram textura rugosa (64,3%), aspecto seco e opaco. Todavia, na temperatura de 37°C, estes fungos expressaram textura predominantemente lisa (71,4%), aspecto úmido e brilhante (53,6%), com coloração creme.⁽²⁴⁾

O uso de antibióticos em pacientes graves favorece o desenvolvimento de fungos, principalmente as leveduras, e o desencadeamento de infecções oportunistas. (19) Dos antibióticos utilizados, sejam de curto ou amplo espectro, uma vez associados, passam a ter mecanismos de ação mais amplos para as bactérias, favorecendo o crescimento dos fungos por seletividade que estejam colonizando o paciente. (8)

No tratamento de pacientes internados e diagnosticados laboratorialmente com infecção urinária por *Trichosporon spp.*, adotou-se o seguinte critério e conduta clínica: retirar imediatamente a sonda vesical; manter hidratação suficiente para uma boa diurese; administrar fluconazol por via endovenosa 200mg ao dia de 7 a 14 dias; realizar exame de urina tipo 1 a cada 72 horas; acompanhar o estado geral do paciente; e realizar urocultura de controle após o tratamento. Quanto à ação dos antifúngicos, Araújo Ribeiro et al.⁽²⁵⁾ encontraram sensibilidade do *Trichosporon spp.* à anfotericina B (76%), ao fluconazol (81%) e de 100% para a caspofugina, micafugina e andulafugina.

São limitações importantes desse estudo o fato dele ter sido conduzido em centro único, o baixo número de pacientes analisados, e seu caráter puramente descritivo, não permitindo fatores de risco para essa infeção ou avaliar a associação entre infecção por *Trichosporon* e mortalidade.

Portanto, a padronização de conduta a ser tomada por clínicos e intensivistas, na busca do agente etiológico de forma mais precoce, torna-se fundamental para garantir tratamento adequado e eficaz aos pacientes graves. Isso é indispensável nos quadros de colonização ou infecção por leveduras, entre as quais o *Trichosporon spp.*, principalmente em pacientes com uso de cateter vesical. (1,7,18,19,26)

CONCLUSÃO

A infecção por *Trichosporon spp.* predominou no sexo masculino, de idade acima de 70 anos, com uso de sonda vesical de demora por mais de 20 dias e com uso de antibióticos de amplo espectro acima de 14 dias.

Os pacientes que apresentaram a infecção urinária por *Trichosporon spp.* ficaram internados nos setores de terapia intensiva, com maior frequência no período de outono e inverno.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the incidence of urinary tract infections due to Trichosporon spp. in an intensive care unit.

Methods: This descriptive observational study was conducted in an intensive care unit between 2007 and 2009. All consecutive patients admitted to the intensive care unit with a confirmed diagnosis were evaluated.

Results: Twenty patients presented with urinary tract infections due to Trichosporon spp. The prevalence was higher among men (65%) and among individuals > 70 years of age (55%). The mortality rate was 20%. The average intensive care unit stay was 19.8 days. The onset of infection was associated with prior use of antibiotics and was more frequent in the fall and winter.

Conclusion: Infection due to Trichosporon spp. was more common in men and among those > 70 years of age and was associated with the use of an indwelling urinary catheter for more than 20 days and with the use of broad-spectrum antibiotics for more than 14 days. In addition, patients with urinary infection due to *Trichosporon spp.* were most often hospitalized in intensive care units in the fall and winter periods.

Keywords: Urinary tract infections/epidemiology; Trichosporon; Critical illness; Intensive care units

REFERÊNCIAS

- 1. Lucchetti G, Silva AJ, Ueda SM, Perez MC, Mimica LM. Infecções do trato urinário: análise da frequência e do perfil de sensibilidade dos agentes causadores de infecções do trato urinário em pacientes com cateterização vesical crônica. J Bras Patol Med Lab. 2005;41(6):383-9.
- 2. Nicolle LE. Epidemiology of urinary tract infections. Clin Microbiol Newsletter. 2002:24(18):135-40.
- 3. Fihn SD. Clinical practice. Acute uncomplicated urinary tract infection in women. N Engl J Med. 2003;349(3):259-66.
- 4. Hamory BH, Wenzel RP. Hospital-associated candiduria: predisposing factors and review of the literature. J Urol. 1978;120(4):444-8.
- 5. Oliveira RD. Maffei CM. Martinez R. Infecção urinária hospitalar por leveduras do gênero Candida. Rev Assoc Med Bras. 2001;47(3):231-5.
- 6. Sood S, Pathak D, Sharma R, Rishi S. Urinary tract infection by Trichosporon asahii. Indian J Med Microbiol. 2006;24(4):294-6.
- 7. Fagundes Junior AA, Carvalho RT, Focaccia R, Fernandez JG, Araújo HB, Strabelli TM, et al. Emergência de infecção por Trichosporon asahii em pacientes portadores de insuficiência cardíaca em unidade de terapia intensiva cardiológica. Relato de caso e revisão da literatura. Rev Bras Ter Intensiva. 2008;20(1):106-9.
- 8. Menezes EA, Carneiro HM, Cunha FA, Oliveira IR, Ângelo MR, Salviano MN. Frequência de microrganismos causadores de infecções urinárias hospitalares em pacientes do Hospital Geral de Fortaleza. Rev Bras Anal Clin. 2005;37(4):243-6.
- 9. Pini G, Faggi E, Donato R, Fanci R. Isolation of Trichosporon in a hematology ward. Mycoses. 2005;48(1):45-9.
- 10. Sabharwal ER. Successful management of Trichosporon asahii urinary tract infection with fluconazole in a diabetic patient. Indian J Pathol Microbiol. 2010;53(2):387-8.
- 11. Silvestre Junior AM, Miranda MA, Camargo ZP. Trichosporon species isolated from the perigenital region, urine and catheters of a Brazilian population. Braz J Microbiol. 2010;41(3):628-34.
- 12. Nucci M, Pulcheri W, Spector N, Bueno AP, Bacha PC, Caiuby MJ, et al. Fungal infections in neutropenic patients. A 8-year prospective study. Rev Inst Med Trop São Paulo. 1995;37(5):397-406.
- 13. Vidigal PG, Svidzinski Tl. Leveduras nos tratos urinário e respiratório: infecção fúngica ou não? J Bras Patol Med Lab. 2009;45(1):55-64.

- 14. Associação Brasileira de Normas Técnicas ABNT. Projeto 36:000.02-003. Laboratório clínico - Requisitos e recomendações para o exame da urina. 1º Projeto de Norma. Rio de Janeiro; abril 2005.
- 15. Lopes HV, Tavares W. Diagnóstico das infecções do trato urinário. Rev Assoc Med Bras. 2005;51(6):301-12.
- 16. Rodrigues GS, Faria RR, Guazzelli LS, Oliveira FM, Severo LC. Infección nosocomial por Trichosporon Asahii: revisión clínica de 22 casos. Rev Iberoam Micol. 2006:23:85-9.
- 17. Abelha FJ, Castro MA, Landeiro NM, Neves AM, Santos CC. Mortalidade e o tempo de internação em uma unidade de terapia intensiva cirúrgica. Rev Bras Anestesiol. 2006;56(1):34-45.
- 18. Souza Neto JL, Oliveira FV, Kobaz AK, Silva MN, Lima AR, Maciel LC. Infecção do trato urinário relacionada com a utilização do catéter vesical de demora: resultados da bacteriúria e da microbiota estudadas. Rev Col Bras Cir. 2008;35(1):28-33.
- 19. Stamm AM, Coutinho MS. Infecção do trato urinário relacionada ao cateter vesical de demora: incidência e fatores de risco. Rev Assoc Med Bras. 1999;45(1):27-33.
- 20. Armitage GC. Basic features of biofilms--why are they difficult therapeutic targets? Ann R Australas Coll Dent Surg. 2004;17:30-4.
- 21. Branda SS, Vik S, Friedman L, Kolter R. Biofilms: the matrix revisited. Trends Microbiol. 2005;13(1):20-6. Review.
- 22. Di Bonaventura G, Pompilio A, Picciani C, Iezzi M, D'Antonio D, Piccolomini R. Biofilm formation by the emerging fungal pathogen Trichosporon asahii: development, architecture, and antifungal resistance. Antimicrob Agents Chemother, 2006:50(10):3269-76.
- 23. Martinez LR, Fries BC. Fungal Biofilms: Relevance in the setting of human disease. Curr Fungal Infect Rep. 2010;4(4):266-75.
- 24. Bentubo HD. Leveduras do gênero Trichosporon: aspectos ecológicos, caracterização laboratorial, fatores associados à virulência e suscetibilidade a antifúngicos [Dissertação]. São Paulo: Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo; 2008.
- 25. Araujo Ribeiro A, Alastruey-Izquierdo A, Gomez-Lopez A, Rodriguez-Tudela JL, Cuenca-Estrella M. Molecular identification and susceptibility testing of Trichosporon isolates from a Brazilian hospital. Rev Iberoam Micol. 2008;25(4):221-5.
- 26. Febré N, Silva V, Medeiros EA, Wey SB, Colombo AL, Fischman O. Microbiological characteristics of yeasts Isolated from urinary tracts of intensive care unit patients undergoing urinary catheterization. J Clin Microbiol. 1999;37(5):1584-6