

CANDIDÚRIA: REVISÃO ATUAL

Candiduria: up-to-date review

Artigo de Revisão

RESUMO

Objetivo: Sumarizar o atual conhecimento sobre a candidúria no Brasil e no mundo, descrevendo sua epidemiologia, patogênese, metodologia de detecção laboratorial e terapêutica medicamentosa. **Síntese dos Dados:** Revisão não sistemática realizada nas bases de dados *Pubmed*, *Scielo* e *Cochrane*, em artigos científicos relacionados com o tema candidúria e publicados nos últimos vinte anos. Os descritores utilizados foram “Candidúria”, “*Candida*” e “Infecções Hospitalares” individualmente ou em associação. Os artigos que abordavam outros tipos de infecções por *Candida* ou que não se adequavam ao objetivo do estudo foram excluídos. Os artigos pesquisados evidenciam que as espécies mais prevalentes no Brasil e no mundo são em ordem decrescente *Candida albicans*, *C. parasilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. guilliermondii*, *C. lusitaniae*, *C. dubliniensis*, *C. kefyr* e *C. rugosa*. Quando o tratamento é indicado, a droga de escolha é o fluconazol, desde que os isolados não possuam resistência intrínseca. **Conclusão:** Apesar da alta incidência e relevância clínica, as candidúrias não estão ainda completamente elucidadas, permanecendo a necessidade de esclarecer sua epidemiologia e patogênese em espécies emergentes e alcançar consenso nos protocolos de tratamento.

Descritores: Infecções Urinárias; *Candida*; Etiologia.

ABSTRACT

Objective: To summarize the current knowledge about candiduria, describing the epidemiology in Brazil and worldwide, pathogenesis, laboratorial diagnosis and prescribed therapy. **Data Synthesis:** A non-systematic review carried out from the databases: *Pubmed*, *Cochrane* and *Scielo* in scientific articles related to the theme candiduria and published in the last twenty years. The terms “candiduria”, “*Candida*” and “hospital infection” were used as descriptors, individually or in association. Articles that addressed other types of *Candida* infection or were not suitable for the aim of the study were excluded. The studies reviewed indicate that the most prevalent species are in descending order *Candida albicans*, *C. parasilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. guilliermondii*, *C. lusitaniae*, *C. dubliniensis*, *C. kefyr* and *C. rugosa*. When treatment is indicated, the drug of choice is fluconazole, provided that the isolates do not possess intrinsic resistance. **Conclusion:** Despite its high incidence and clinical relevance, the candiduria is not yet been fully elucidated, remaining the need to clarify its epidemiology and pathogenesis in emerging species and reach consensus on treatment protocols.

Descriptors: Urinary Tract Infections; *Candida*; Etiology.

Daniela Rodrigues⁽¹⁾
Adelina Mezzari^(1,2)
Alexandre Meneghello
Fuentefria⁽¹⁾

1) Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS - Porto Alegre (RS) - Brasil

2) Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre - UFCSPA - Porto Alegre (RS) - Brasil

Recebido em: 01/09/2010

Revisado em: 03/03/2011

Aceito em: 29/03/2011

INTRODUÇÃO

O termo candidúria pode ser definido como a observação de fungos leveduriformes no exame direto da urina, através da presença de pseudo-hifas e do crescimento do fungo no cultivo da urina⁽¹⁾. Não necessariamente envolve a detecção ou presença de sinais e/ou sintomas de infecção urinária no indivíduo, podendo ser somente uma simples contaminação no procedimento de coleta da urina. No entanto, esse achado laboratorial pode representar cistite, uretrite, pielonefrite, candidíase renal, bola fúngica ureteropélvica ou até candidíase disseminada com manifestação renal⁽¹⁻³⁾.

É no gênero *Candida* que se encontram os agentes causais dessa doença. Esse gênero possui espécies de levedura que habitam naturalmente o homem, sendo encontrado na pele, mucosas⁽²⁾, trato gastrointestinal⁽³⁾ e genital, entretanto em situações especiais como em doenças crônicas ou quadro de imunodeficiência pode se manifestar a candidíase ou candidose em diversos sítios anatômicos⁽²⁻⁴⁾. Existem, aproximadamente, 20 espécies de *Candida* reconhecidamente patogênicas, sendo que a *C. albicans* é a espécie mais frequentemente descrita em casos de infecções hospitalares em diferentes sítios anatômicos, bem como em casuísticas cosmopolitas^(5,6). Esta espécie é considerada também o mais comumente isolado fúngico do trato urinário, sendo responsável por, aproximadamente, 70% dos casos clínicos, seguido de espécies como *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. dubliniensis* e outras⁽⁷⁾.

Em virtude da emergente incidência e, sobretudo, relevância clínica da candidúria no cotidiano dos serviços de nefrologia e uroginecologia, desponta-se a necessidade de estudos que discutam a etiologia e virulência desse processo infeccioso, analisando criticamente os protocolos de diagnóstico laboratorial e de tratamento. Ante o exposto, esse estudo objetiva sumarizar o atual conhecimento sobre a candidúria no Brasil e no mundo, descrevendo e discutindo a sua epidemiologia, patogênese, laboratorial detecção e terapêutica medicamentosa.

SÍNTESE DOS DADOS

Métodos

O estudo consiste numa revisão não sistemática da literatura sobre candidúria publicada nas bases de dados PUBMED, SCIELO e COCHRANE. Os descritores utilizados foram “Candidúria”, “*Candida*” e “Infecções Hospitalares” (Candiduria, *Candida* sp., Nosocomial Infections), individualmente ou em associação.

A seleção da literatura, que alcançou o N total de 54 referências, seguiu os seguintes critérios de inclusão

previamente estabelecidos: (I) artigo científico com objetivos ou resultados relacionados às infecções urinárias com leveduras do gênero *Candida*; (II) artigos científicos com descrição da pesquisa laboratorial com isolados clínicos associados à candidúria; (III) artigos científicos com publicação no período dos últimos vinte anos. Foram excluídos os artigos que abordavam outros tipos de infecções por *Candida* e que, portanto, não apresentavam nenhuma relação com candidúria ou isolados clínicos oriundos de pacientes com essa patologia.

Agentes etiológicos da candidúria

Embora a *C. albicans* seja a espécie mais comumente isolada nos casos de candidúria, vem se tornando cada vez mais frequente a detecção de isolados de *Candida* não-*albicans*, muitas vezes consideradas espécies emergentes, o que requer uma atenção especial na precisão da metodologia de identificação. Um exemplo disso é a *C. dubliniensis*, uma espécie nova e emergente⁽⁸⁾, que apresenta características morfológicas e bioquímicas muito semelhantes à *C. albicans*, acarretando confusão na identificação fenotípica de ambas as espécies⁽⁹⁾. O isolamento dessa espécie tem sido relatado com associação à Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA), devido a sua presença frequente nesses pacientes⁽¹⁰⁾, além de apresentar repetida resistência aos azólicos⁽¹¹⁾.

A espécie *C. parapsilosis* apresenta-se, desde os anos 80, como um importante patógeno hospitalar em casos de fungemia e de candidúria, sendo responsável por 7% a 15% das candidemias relatadas nos EUA e na Europa^(12,13). Sua ocorrência é ainda maior em crianças e recém-nascidos prematuros internados em unidades de terapia intensiva⁽¹⁴⁾. Caracteristicamente, *C. parapsilosis* prolifera-se em soluções contendo glicose; tem alta capacidade de produzir biofilme e, frequentemente, coloniza a pele. Atualmente, entende-se com clareza a associação entre a utilização de cateter venoso e a maior ocorrência de fungemia por *C. parapsilosis*⁽¹⁵⁾. Por sua vez, *C. tropicalis* tem sido relatada como o segundo agente etiológico mais comum em infecções sistêmicas nos pacientes com neoplasias, sendo sua maior frequência em leucemias e menor em tumores sólidos⁽⁶⁾, encontrando-se também em cerca de 50% dos casos de candidúria⁽⁷⁾. Outro importante patógeno hospitalar é a *C. glabrata*, a qual se constitui na terceira espécie mais comumente encontrada nas candidemias e candidúrias relatadas nos EUA e na Europa⁽¹⁶⁾. Atualmente, ocupa o terceiro lugar nos isolamentos em urina de pacientes hospitalizados⁽⁷⁾, podendo ser o segundo ou o primeiro se forem idosos ou imunocomprometidos⁽¹⁶⁾.

A levedura *C. krusei* foi, no passado, caracterizada como um patógeno hospitalar ocasional, particularmente em

pacientes portadores de doenças hematológicas malignas e nos submetidos a transplante de medula óssea⁽¹⁷⁾. Entretanto, nos últimos anos, sua presença nas candidíases vaginais vem aumentando rapidamente, sendo hoje a segunda ou terceira espécie mais frequentemente isolada. Tem sido relatada como uma espécie de difícil tratamento, por apresentar resistência intrínseca ao fluconazol e aumento crescente de virulência enzimática^(18,19).

Considerada ainda pouco frequente, o que pode ser atribuído a sua baixa patogenicidade, a *C. guilliermondii* vem sendo relacionada a pacientes com câncer e caracterizada pela sua reduzida susceptibilidade aos antifúngicos⁽²⁰⁾. Outra espécie, a *C. lusitanae* é uma levedura pouco prevalente, entretanto emergente nos casos de candidíases em pós-operatórios ou transplantes, sendo agente de doença invasiva em pacientes com algum fator predisponente como aos imunocomprometidos⁽²¹⁾. A levedura *C. kefyr* é outro patógeno emergente, apesar de poucos dados disponíveis sobre sua virulência e epidemiologia. Estudos realizados em hospitais na França, por um período de seis anos (2000-2005), relatam uma prevalência elevada de colonização da *C. kefyr* em pacientes com doenças onco-hematológicas⁽²²⁾. Mesmo sendo essa espécie encontrada em alimentos, principalmente nos produtos lácteos, não se sabe ainda por que essa levedura tem sido isolada com maior frequência em pacientes com câncer hematológico. Os relatos descrevem que a utilização de terapêuticas empíricas, bem como de profilaxia antifúngica, poderiam induzir a seleção de *C. kefyr* da flora gastrointestinal, fato observado na alta concentração inibitória mínima desta cepa ao antifúngico anfotericina B⁽²³⁾. Por fim, em relação à *C. rugosa*, pesquisa realizada no Brasil, envolvendo 145 episódios de candidemias, revelou que é uma espécie pouco frequente, atingindo somente cerca de 5% dos pacientes⁽²⁴⁾. Sua presença está associada a pacientes gravemente enfermos e internados em unidades de terapia intensiva e, especialmente, ocorre, devido ao uso empírico de antifúngico⁽²⁵⁾.

Epidemiologia da candidúria no Brasil e no Mundo

O atual conhecimento da epidemiologia da candidúria no Brasil e no mundo está ainda muito atrelado ao perfil obtido a partir de pacientes hospitalizados. Nesses pacientes diversos fatores de risco têm sido reconhecidos para o desenvolvimento de candidúria, como idade elevada, sexo feminino, uso de antibióticos de amplo espectro, uso de corticosteróides ou imunossupressores, diabetes, utilização de sondas, cirurgias de grande porte e quadro neoplásico^(8,26). No caso da sonda vesical de demora, o tempo de uso deste dispositivo parece ter relação direta com o risco de desenvolvimento de candidúria⁽¹⁾. Na América do

Norte, 25% de todos os pacientes internados fazem uso de cateteres uretrais⁽²⁷⁾, porém o uso prolongado somado ao uso de antibióticos facilita as infecções oportunistas, mais comumente, nestes casos, a candidúria⁽²⁶⁾.

As espécies causais da candidúria em adultos são semelhantes, na maioria dos casos, em todo o mundo, ocorrendo uma diferença na frequência da segunda e terceira espécies mais comumente detectada. Na América do Norte, especificamente nos Estados Unidos, a espécie *C. albicans* é responsável por 50% a 70% dos casos, seguido de *C. glabrata*, que compreende cerca de 20% dos isolados, e a *C. tropicalis*, considerada a terceira espécie mais frequente^(8,28). Esse percentual foi observado num estudo multicêntrico realizado nos Estados Unidos onde, dos 861 pacientes hospitalizados e com episódios de candidúria, a *C. albicans* correspondeu a 52% dos isolados, seguida por *C. glabrata* e *C. tropicalis*⁽⁸⁾ (Tabela I).

Tabela I - Etiologia dos episódios de candidúria em casuística de hospitais nos Estados Unidos da América.

Agentes etiológicos	n	%
<i>C. albicans</i>	446	52
<i>C. glabrata</i>	134	16
<i>C. tropicalis</i>	68	8
<i>C. parapsilosis</i>	35	4
<i>C. krusei</i>	9	1
Outros	169	19
Total	861	100

Fonte: Kauffman *et al.*⁽²⁸⁾.

As casuísticas no Brasil confirmam que as três espécies mais prevalentes isoladas na urina de pacientes hospitalizados são a *C. albicans*, a *C. tropicalis* e a *C. glabrata*. Estes estudos demonstram a prevalência de 35 a 70% para *C. albicans*; 5 a 52% para *C. tropicalis* e 7 a 9% para *C. glabrata*^(7,29,30), como demonstrado na Tabela II. Alguns autores⁽³¹⁾ relatam que, após cateterismo urinário, a incidência de candidúria aumentou consideravelmente, quando associada a fatores, como uso de antibióticos de largo espectro, anormalidades no trato urinário, pós-cirurgias abdominais, diabetes *mellitus* e uso de corticosteróides.

Patogênese da candidúria

Fatores de defesa contra a infecção urinária causada por agentes do gênero *Candida* ainda estão sendo elucidados, mas hormônios da próstata e das glândulas periuretrais têm sido relatados como responsáveis por ações

Tabela II - Prevalência etiológica dos episódios de candidúria em casuísticas de hospitais no Brasil em número e percentual.

Agente Etiológico	Binelli, (2006)		Kobayashi, (2004)		Oliveira, (2001)		Passos, (2005)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
<i>C. albicans</i>	12	52,2	16	35,5	36	35,6	30	70,0
<i>C. tropicalis</i>	10	43,5	10	22,2	53	52,5	2	4,6
<i>C. glabrata</i>	-	-	4	8,8	8	7,9	3	7,0
<i>C. parapsilosis</i>	-	-	5	11,1	3	3,0	2	4,6
<i>C. kefyr</i>	-	-	-	-	-	-	2	4,6
<i>C. famata</i>	-	-	-	-	1	1,0	3	7,0
<i>C. krusei</i>	-	-	3	6,6	-	-	1	2,2
<i>C. guilliermondii</i>	-	-	2	4,4	-	-	-	-
<i>Candida</i> sp.	1	4,3	5	11,1	-	-	-	-
Total	23	100,0	45	100,0	101	100,0	43	100,0

Fonte: Binelli *et al.*⁽⁵⁵⁾, Kobayashi *et al.*⁽²⁹⁾, Oliveira *et al.*⁽³⁰⁾, Passos *et al.*⁽⁷⁾.

fungistáticas de proteção *in vivo*. A candidíase do trato urinário inferior é geralmente o resultado de uma infecção retrógrada, enquanto que a infecção do parênquima renal, frequentemente, é posterior à candidemia⁽²⁸⁾. Embora seja a via mais comum para as infecções bacterianas no trato urinário, a infecção ascendente por *Candida* spp. não está ainda bem esclarecida, principalmente quando o agente é uma espécie não-*albicans*.

O cateterismo pode causar infecção através da introdução do agente durante o processo de colocação no trato urinário ou permitir a migração do microrganismo para a bexiga pela superfície externa do cateter na região periuretral. Infecções ascendentes que se originam na bexiga podem conduzir à infecção do trato urinário superior, especialmente, se ocorrer obstrução do fluxo urinário⁽⁸⁾. Recentemente, estudos experimentais têm indicado que em micro-abscessos pode haver o desenvolvimento de *Candida*, já que a levedura pode penetrar pelos túbulos proximal e alcançar a urina^(8,28).

Diagnóstico laboratorial das candidúrias

Um problema frequentemente enfrentado por clínicos consiste em determinar quando a presença de candidúria representa de fato uma infecção do trato urinário ou se, simplesmente, é uma colonização ou contaminação no momento da coleta⁽³²⁾. Desta forma, a diferença entre infecção e contaminação ainda carece de critérios padronizados. A contaminação da urina ocorre, especialmente, em duas

situações: quando a coleta não é adequada, o que ocorre com frequência nos pacientes sob cateterização urinária, e em mulheres, quando há elevada colonização da região vulvovaginal por *Candida*⁽³³⁾.

Atualmente, ainda não há metodologia fidedigna e segura para diferenciar colonização de infecção, na presença de uma candidúria detectada em laboratório⁽³⁴⁾. Para alguns analistas laboratoriais, a simples presença de leveduras em uroculturas ou no exame direto já são critérios suficientes para definir infecção⁽³⁵⁾. No entanto, em alguns trabalhos, a quantificação torna-se um dos critérios para se obter a definição, porém ainda há controvérsias para estabelecer um valor padrão. Para alguns autores, a contagem de 1.000 UFC/ml é satisfatória para o diagnóstico de candidúria, enquanto que, para outros, este valor pode ser igual ou superior a 10.000 UFC/ml^(27,28,31,36). A presença de pseudo-hifas também é considerada um critério determinante, entretanto nem todas as espécies patogênicas de *Candida* desenvolvem essa morfologia em condições de patogenicidade⁽²⁹⁻³⁰⁾.

Como critério estabelecido na literatura, a infecção urinária pode ser caracterizada pela elevada colonização a partir de uma contagem superior a 100.000 UFC/mL, demonstrando, no máximo, a presença de duas espécies distintas. Além disso, alguns sintomas, como febre, urgência miccional, polaquiúria, disúria ou tensão na zona supra púbica, também compõem o quadro clínico de infecção urinária por *Candida* spp.⁽³⁷⁾.

O diagnóstico correto das espécies envolvidas nas infecções fúngicas tem interesse não só epidemiológico, mas também clínico. Na literatura, há ampla variedade de métodos utilizados para a detecção de *Candida* spp. O meio de cultura mais utilizado para isolamento é o Ágar *Sabouraud* Dextrose (SDA)⁽³⁸⁾, suplementado com cloranfenicol⁽³⁹⁾, em que as colônias das espécies do gênero *Candida* apresentam coloração branca ou branco-amarelada, forma convexa, aparência lisa e brilhante, úmidas e cremosas, com odor característico⁽⁴⁰⁾.

Como as leveduras são semelhantes em sua micromorfologia, os testes bioquímicos, como o Auxonograma ou Zimograma, são úteis para sua identificação, bem como o método de microcultivo em lâmina. O microcultivo possibilita diferenciar as espécies de *Candida* através da observação de disposição dos blastoconídios, pseudo-hifas e clamidoconídios⁽⁴⁰⁾.

Os meios cromogênicos comercialmente disponíveis, por sua vez, podem também ser utilizados para diferenciação das espécies do gênero. Dentre eles, o meio CHROMagar® *Candida*, que ocorre a partir de reações das enzimas espécie-específicas com o substrato cromogênico, resultando em contraste na cor das colônias⁽⁴⁰⁾. O uso deste meio cromogênico é importante, pois facilita a detecção das espécies de leveduras em diferentes amostras numa única placa de meio de cultura e identifica as mais frequentes clinicamente importantes. Este meio, por exemplo, pode diferenciar *C. albicans*, *C. krusei* e *C. tropicalis*, caracterizando diferentes cores de crescimento das colônias isoladas sobre a superfície do ágar⁽⁴¹⁾. O BIGGY Agar é um outro meio cromogênico que permite a diferenciação presumida das leveduras. Na sua constituição contém sulfito de bismuto, que permite ao fungo se desenvolver neste meio e produzir colônias de cor preta devido à redução extracelular em sulfureto de bismuto. Entretanto, sua menor especificidade em identificar espécies comumente isoladas de *Candida* limita seu uso no diagnóstico clínico das leveduras⁽⁴²⁾. Esta limitação existe na maior dificuldade em diferenciar *C. albicans* de *C. tropicalis* com o BIGGY Agar, pois as duas espécies apresentam colorações similares de tom marrom, o que não ocorre no CHROMagar *Candida* em que estas espécies crescem com cores diferentes, podendo assim diferenciá-las⁽⁴²⁾.

A avaliação do perfil de susceptibilidade aos antifúngicos das principais espécies patogênicas de *Candida* pode ser feita através de diferentes métodos⁽⁴³⁾. O método preconizado é o recomendado pela *Clinical and Laboratory Standard Institute* (CLSI), especificamente o protocolo M27-A3⁽⁴⁴⁾. Similar ao recomendado pela CLSI, está o protocolo da *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST), com

poucas recomendações que diferem do protocolo da CLSI. Entre os métodos automatizados ou semi-automatizados, o mais comumente utilizado é o Candifast®, o qual permite a avaliação do perfil de susceptibilidade à anfotericina B, nistatina, 5-flucitosina, econazol, cetoconazol, miconazol e fluconazol⁽⁴⁵⁾, incluindo também a identificação da espécie. Um outro sistema muito utilizado em rotinas hospitalares é o API 20C (BioMérieux), uma eficaz automação para identificação de leveduras⁽⁴⁶⁾, que, nos últimos anos, foi substituído pelo API 20C AUX e API 32C, os quais incluem assimilação de carboidratos específicos para *C. dubliniensis*^(46,47).

O E-test é uma técnica quantitativa recomendada pela CLSI para determinação de sensibilidade antimicrobiana. No contexto dos antifúngicos, o sistema compreende um gradiente de antibiótico predefinido, que é usado para determinar a Concentração Inibitória Mínima (CIM) em microgramas por mililitro sobre as leveduras ou fungos filamentosos⁽⁴⁸⁾.

A presença de *Candida* sp. na urina, no exame direto ou na cultura, não implica, necessariamente, em significado clínico. A determinação do termo candidúria pode ser confusa e difícil, pois os critérios clínicos são insuficientes para distinguir de forma confiável o valor do achado. A presença de *Candida* sp. na urina pode significar que o paciente está apresentando uma cistite ou pielonefrite, mas também pode refletir apenas colonização do períneo, do cateter urinário ou da bexiga⁽⁴⁹⁾.

A maioria dos pacientes com candidúria são assintomáticos e não apresentam sinais ou sintomas associados⁽²⁶⁾. Culturas quantitativas, com contagem de colônias de 100.000 UFC / ml de urina, estão associadas às infecções em pacientes sem cateteres urinários. Em contrapartida, candidíase renal clinicamente significativa foi relatada mesmo com baixa contagem de colônias de 1000 UFC / ml de urina⁽⁸⁾. Neste ponto, como citado anteriormente, não há consenso sobre o valor de corte específico para a interpretação das culturas quantitativas de urina e o reconhecimento dos pacientes com infecção urinária alta ou baixa^(50,36,28). Uma vez que a cultura quantitativa de urina tem valor limitado, outros parâmetros têm sido utilizados para auxiliar o diagnóstico. Na presença de infecção por *Candida*, o sedimento urinário usualmente contém hemácias e leucócitos, assim como leveduras, pseudo-hifas e debris necróticos. Entretanto, a ausência de alteração no sedimento urinário não elimina a possibilidade de infecção fúngica, sendo algo frequente nos casos em que a candidúria é secundária a uma infecção sistêmica⁽⁵⁰⁾.

Avaliando os manuscritos selecionados neste artigo, fica claro que, apesar de todo progresso nas técnicas fenotípicas e moleculares para o diagnóstico das infecções fúngicas,

o valor preditivo do diagnóstico laboratorial de infecção urinária por *Candida* permanece ainda controverso. Para efeito de vigilância das comissões de controle de infecção hospitalar, a definição operacional de infecção urinária por *Candida* mais utilizada é a mesma definição utilizada para infecção bacteriana, ou seja, presença de mais de 100.000 UFC/mL de *Candida* sp. em pacientes sintomáticos⁽⁸⁾.

Terapêutica de Candidúria

O entendimento do sítio anatômico de infecção por *Candida* spp., juntamente com a condição do paciente (se idosos, cateterizados ou imunocomprometidos), é o que condiciona a natureza do tratamento, entretanto fica claro que, na literatura científica, não há ainda um consenso no protocolo mais eficaz de tratamento^(28,26,51).

No caso da terapêutica em pacientes sintomáticos, o fluconazol tem sido a droga antifúngica de escolha, desde que a espécie isolada não seja *C. glabrata* ou *C. krusei*. O tratamento com fluconazol, 200 mg/dia, por 7-14 dias, ou com anfotericina B, em doses de 0,3-1,0 mg/kg/dia por 1-7 dias, tem resultado em eficácia terapêutica. Entretanto, a indicação da terapêutica de curta duração não é recomendada, sendo de 7-14 dias o critério de uso para sua eficácia^(51,52).

O antifúngico fluconazol é potencialmente útil nestes casos, devido à alta concentração da droga ativa na urina, além de ter menor probabilidade de proporcionar resistência durante a terapia. É considerada uma alternativa menos tóxica que a anfotericina B para o tratamento de infecções oportunistas por *Candida*. No entanto, a maior preocupação com sua eficácia está relacionada à intrínseca resistência apresentada pelas espécies *glabrata* e *krusei*, isolados que necessitam, geralmente, de doses máximas de anfotericina B, em casos de infecções oportunistas. Os casos de cistite fúngica por espécies ou isolados resistentes ao fluconazol podem ser tratados com irrigação vesical de anfotericina B, através da infusão diária de 50mg de anfotericina B, por período de 48 a 72 horas^(8,51).

O voriconazol, por sua vez, pode ser usado, especialmente, nos pacientes com sepse grave ou choque séptico, mas sua eficácia depende muito da adequada função renal do paciente⁽⁵³⁾. Outro fármaco recente, a equinocandina, também é uma alternativa, entretanto somente níveis sub-terapêuticos são alcançados na urina, pois a droga apresenta pouca filtração glomerular, com diminuição da secreção tubular posterior⁽⁵⁴⁾.

CONCLUSÃO

A incidência da infecção do trato urinário por leveduras do gênero *Candida* vem aumentando nos últimos anos, entretanto mais estudos são necessários para concluirmos a sua epidemiologia no Brasil e no mundo, visto que as publicações nessa temática ainda são muito escassas. *C. albicans* é a espécie mais comumente isolada na urina, sendo responsável por cerca de 50 a 70% dos casos clínicos, seguida de espécies como *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. dubliniensis* e outras habitualmente identificadas somente em nível de gênero. A maioria dos casos é assintomática e não requer tratamento, entretanto, em pacientes imunodeprimidos, pode ocorrer a progressão da doença para cistite, pielonefrite, candidíase ureteropélvica ou até para candidíase renal. Em casos complicados, como nas recidivas e recorrências, é indispensável a identificação da espécie de *Candida* envolvida, principalmente das espécies não-*albicans* consideradas atualmente como emergentes, para que ocorra a escolha adequada do antifúngico e uma terapia efetiva e definitiva. Embora ainda esteja em discussão o protocolo ideal de tratamento, a droga de escolha permanece o fluconazol, desde que os isolados não sejam *C. krusei* ou *C. glabrata*, devido a sua resistência intrínseca herdada. Também é necessário esclarecer a patogênese de espécies emergentes, elucidando todo o processo de adesão ao epitélio do trato genitourinário.

REFERÊNCIAS

- Colombo AL, Guimarães T. Candiduria: a clinical and therapeutic approach. Rev Soc Bras Med Trop. 2007;40(3):332-7.
- Akinbiyi AA, Watson R, Feyi-Waboso P. Prevalence of *Candida albicans* and bacterial vaginosis in asymptomatic pregnant women in South Yorkshire, United Kingdom. Outcome of a prospective study. Arch Gynecol Obstet. 2008;278(5):463-6.
- Achkar JM, Fries BC. *Candida* infections of the genitourinary tract. Clin Microbiol Rev. 2010;23:253-73.
- Candido CR, Azevedo PVR, Komesu CM. Enzimotipagem de espécies do gênero *Candida* isolados da cavidade bucal. Rev Soc Bras Med Trop. 2000;33(5):437-42.

5. Dignani MC, Solomkin JS, Anaissie E, Candida. In: Anaissie E, Mcginnis MR, Pfaller MA, editors. Medical Mycology. 1st. ed. Filadélfia: Churchill Livingstone; 2003. p. 195-239.
6. Wingard JR. Importance of Candida species other than *C. albicans* as pathogens in oncology patients. Clin Infect Dis. 1995;20(1):115-25.
7. Passos XS, Sales WS, Maciel PJ, Costa CR, Miranda KC, Lemos JA, Batista MA, Silva MRR. Candida colonization in intensive care unit patients' urine. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2005;100(8):925-8.
8. Kauffman CA. Candiduria. Clin Infect Dis. 2005;41:371-6.
9. Sullivan D, Coleman D. Candida dubliniensis: characteristics and identification. J Clin Microbiol. 1998;36(2):329-34.
10. Martinez M, Lopez-Ribot JL, Kirkpatrick WR, Coco BJ, Bachmann SP, Patterson TF. Replacement of Candida albicans with C. dubliniensis human immunodeficiency virus-infected patients with oropharyngeal candidiasis treated with fluconazole. J Clin Microbiol. 2002;40(9):3135-9.
11. Kremery V, Barnes AJ. Non-albicans Candida spp. causing fungemia: pathogenicity and antifungal resistance. J Hospital Infect. 2002;50(4):243-60.
12. Pfaller MA. Nosocomial candidiasis: emerging species, reservoirs, and modes of transmission. Clin Infect Dis. 1996;22:89-94.
13. Voss A, Kluytmans JA, Koeleman JG, Spanjaard L, Vandenbroucke-Grauls CM, Verbrugh HA, Vos MC, Weersink AY, Hoogkamp-Korstanje JA, Meis JF. Occurrence of yeast bloodstream infections between 1987 and 1995 in five Dutch university hospitals. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1996;15(12):909-12.
14. Levy I. Emergence of Candida parapsilosis as the predominant species causing candidemia in children. Clin Infect Dis. 1998;26(5):1086-8.
15. Levin AS, Costa SF, Mussi NS, Basso M, Sinto SI, Machado C, Geiger DC, Villares MC, Schreiber AZ, Barone AA, Branchini ML. Candida parapsilosis fungemia associated with implantable and semi-implantable central venous catheters and the hands of health care workers. Diagn Microbiol Infect Dis. 1998;30(4):243-9.
16. Abi-Said D, Anaissie E, Uzun O, Pinzcowski H, Vartivarian S. The epidemiology of hematogenous candidiasis caused by different Candida species. Clin Infect Dis. 1997;24(6):1122-8.
17. Iwen PC, Kelly DM, Reed EC, Hinrichs SH. Invasive infection due to Candida krusei in immunocompromised patients not treated with fluconazole. Clin Infect Dis. 1995;20(2):342-7.
18. Rex JH, Rinaldi MG, Pfaller MA. Resistance of Candida species to fluconazole. Antimicrob. Agents Chemother. 1995;39(1):1-8.
19. Zardo V, Mezzari A. Os antifúngicos nas infecções por Candida sp. News Laboratory. 2004;63:136-6.
20. Hazen KC. New and emerging yeast pathogens. Clin Microbiol Rev. 1995;8(4):462-78.
21. Merz WG. Candida lusitanae: frequency of recovery, colonization, infection and amphotericin B resistance. J Clin Microbiol. 1984;20(6):1194-5.
22. Reuter CW, Morgan MA, Bange FC, Gunzer F, Eder M, Hertenstein B, Ganser A. Candida kefyr as an emerging pathogen causing nosocomial bloodstream infections in neutropenic leukemia patients. Clin Infect Dis. 2005;41(9):1365-6.
23. Sendid B, Lacroix C, Bougnoux ME. Is Candida kefyr an Emerging Pathogen in Patients with Oncohematological Diseases? Clin Infect Dis. 2006;43:666-7.
24. Colombo AL, Perfect J, Dinubile M, Bartizal K, Motyl M, HICKS P, Lupinacci R, Sable C, Kartsonis N. Global distribution and outcomes for Candida species causing invasive candidiasis: results from an international randomized double-blind study of caspofungin versus amphotericin B for the treatment of invasive candidiasis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2003;22(8):470-4.
25. Pfaller MA, Diekema DJ, Rinaldi MG, Barnes R, Hu B, Veselov AV, Tiraboschi N, Nagy E, Gibbs DL. The Global Antifungal Surveillance Group. Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Study: a 6.5-year analysis of susceptibilities of Candida and other yeast species to fluconazole and voriconazole by standardized disk diffusion testing. J Clin Microbiol. 2005;43(12):5848-59.
26. Lundstrom T, Sobel J. Nosocomial candiduria: a review. Clin Infect Dis. 2001;32(11):1602-7.

27. Sedor J, Mulholland S. G. Hospital-acquired urinary tract infections associated with the indwelling catheter. *Urol Clin North Am.* 1999;26(4):821-8.
28. Kauffman CA, Vazquez JA, Sobel JD. Prospective multicenter surveillance study of funguria in hospitalized patients. The National Institute for Allergy and Infectious Diseases (NIAID) Mycoses Study Group. *Clin Infect Dis.* 2000;30(1):14-8.
29. Kobayashi CC, Fernandes OF, Miranda KC, Sousa ED, Silva MR. Candiduria in hospital patients: a study prospective. *Mycopathol.* 2004;158:49-52.
30. Oliveira RD, Maffei CM, Martinez R. Infecção urinária hospitalar por leveduras do gênero *Candida* sp. *Rev Assoc Med Bras.* 2001;47(3):321-5.
31. Guler S, Ural O, Findik D, Arslan U. Risk factors for nosocomial candiduria. *Saudi Med J.* 2006;27(11):1706-10.
32. Akalm H, Ener B, Kahveci F, Akçagla S, Gürcan S, Töre O. Persistence of candiduria in ICU catheterized patients is not linked to adherence and proteolytic activities of *Candida* strains. *Intens Care Medicine.* 2004;30(5):972-5.
33. Canuto MM, Rodero FG. Antifungal drug resistance to azoles and polyenes. *Lancet Infect Dis.* 2002;2:550-63.
34. Blot S, Dimopoulos G, Rello J, Vogelaers D. Is *Candida* really a threat in the ICU? *Curr Opin Crit Care.* 2008;14(5):601-4.
35. Viale P. *Candida* colonization and candiduria in critically ill patients in the intensive care unit. *Drugs.* 2009;69(Supl 1):51-7.
36. Fisher JF. Candiduria: when and how to treat it. *Curr Infect Dis Rep.* 2000;2(6):523-30.
37. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections. In: Olmsted RN, editor. *APIC Infection Control and Applied Epidemiology: principles and practice.* St. Louis: Mosby; 1996. p. A1-A20.
38. Odds FC, Bernaerts R. CHROMagar *Candida*: a new differential isolation medium for presumptive identification of clinically important *Candida* species. *J Clin Microbiol.* 1994;32(8):1923-9.
39. Liguori G, Di Onofrio V, Lucariello A, Gallé F, Signoriello G, Colella G, D'amora M, Rossano F. Oral candidiasis: a comparison between conventional methods and multiplex polymerase chain reaction for species identification. *Oral Microbiol Immunol.* 2009;24(1):76-8.
40. Williams DW, Lewis MA. O. Isolation and identification of *Candida* from the oral cavity. *Oral Dis.* 2000;6:3-11.
41. Willinger B, Manafi M. Evaluation of CHROMagar *Candida* for rapid screening of clinical specimens for *Candida* species. *Mycoses.* 1999;42:61-5.
42. Yücesoy M, Marol S. Performance of CHROMAGAR *Candida* and BIGGY agar for identification of yeast species. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2003;2:1-7.
43. Diekema DJ, Pfaller MA, Jones RN. Age-related trends in pathogen frequency and antimicrobial susceptibility of bloodstream isolates in North America. SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-2000. *Int J Antimicrobial Agents.* 2002;20(6): 412-8.
44. Vandenbossche I, Vaneechoutte M, Vandevenne M, Baere T, Verschraegen G. Susceptibility testing of fluconazole by NCCLS broth macrodilution method, E-test and disk diffusion for application in the routine laboratory. *J Clin Microbiol.* 2002;40(3):918-21.
45. Grillot R, Lebeau B, Selbmann I. "Isolement et identification des levures, données récentes et perspectives". *Revue Française des Laboratoires.* 1989;197: 24-32.
46. Zaremba ML, Daniluk T, Rozkiewicz D, Cylwik-Rokicka D, Kierklo A, Tokajuk G, Dabrowska E, Pawińska M, Klimiuk A, Stokowska W, Abdelrazek S. Incidence rate of *Candida* species in the oral cavity of middle-aged and elderly subjects. *Adv Med Sci.* 2006;51:233-6.
47. Sancak B, Rex JH, Paetznick V, Chen E, Rodriguez J. Evaluation of a method for identification of *Candida dubliniensis* bloodstream isolates. *J Clin Microbiol.* 2003;41(1): 489-91.
48. White TC, Marr KA, Bowden RA. Clinical, cellular and molecular factors that contribute to antifungal drug resistance. *Clin Microbiol Rev.* 1998;11(2):382-402.

49. Bukhary ZA. Candidúria: Uma Análise do significado clínico e Gestão. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2008;19:350-60.
50. Malani AN, Kauffman CA. Candida urinary tract infections: treatment options. Expert Rev Anti Infect Ther. 2007;5(2):277-84.
51. Hollenbach E. To treat or not to treat--critically ill patients with candiduria. Mycoses. 2008;51:12-24.
52. Sobel JD, Kauffman CA, McKinsey D, Zervos M, Vazquez JA, Karchmer AW, Lee J, Thomas C, Panzer H, Dismukes WE. Candiduria: a randomized, double-blind study of treatment with fluconazole and placebo. Clin Infect Dis. 2000; 30: 19-24.
53. Johnson LB, Kauffman CA. Voriconazole: a new triazole antifungal agent. Clin Infect Dis. 2003;36(5): 630-7.
54. Denning DW. Equinocandina drogas antifúngicas. Lancet. 2003;362:1142-51.

Endereço primeiro autor:

Daniela Rodrigues
Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Laboratório de Micologia Aplicada, Departamento de Análises
Avenida Ipiranga, 2752
Bairro: Santana
CEP: 90610-000 - Porto Alegre - RS - Brasil
E-mail: daniela.rodrigues.acad.pucrs@hotmail.com

Endereço para correspondência:

Alexandre Meneghello Fuentefria
Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Laboratório de Micologia Aplicada, Departamento de Análises, Faculdade de Farmácia
Avenida Ipiranga, 2752
Bairro: Santana
CEP: 90610-000 - Porto Alegre - RS - Brasil
E-mail: alexmf77@gmail.com