

INFECÇÃO DO TRATO URINÁRIO POR LEVEDURAS DO GÊNERO CANDIDA – REVISÃO DE LITERATURA

Francieli Gesleine Capote Bonato¹
Caroline Sestito Franciscato²
Nicholas Martins de Mello³
Bruno Argenton de Barros⁴
Marcio Luiz Denck Tramontin⁵
Denis Vinicius Bonato⁶
Pedro Paulo Maia Teixeira⁷
Terezinha Inez Estivalet Svidzinski⁸

BONATO, F. G. C.; FRANCISCATO, C. S.; MELLO, N. M. DE.; BARROS, B. A. DE.; TRAMONTIN, M. L. D.; BONATO, D. V.; TEIXEIRA, P. P. M.; SVIDZINSKI, T. I. E. Infecção do trato urinário por leveduras do gênero *Candida* – revisão de literatura. **Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR**. Umuarama. v. 26, n. 3, p. 1360-1375, set./dez. 2022.

RESUMO: A ocorrência das infecções do trato urinário (ITU) causadas por leveduras do gênero *Candida* estão aumentando consideravelmente nas últimas décadas, sendo a *Candida albicans* a mais comumente diagnosticada como causadora deste tipo de infecções. Contudo, outras espécies, como exemplo da *Candida tropicalis*, estão emergindo como preocupantes causadores da doença. Neste sentido, o objetivo do presente trabalho é revisar os aspectos relacionados com as ITU causadas por leveduras do gênero *Candida*. Foi realizada uma pesquisa na base de dados PubMed, buscando artigos sobre a epidemiologia, patogenia e tratamento das ITU causadas por leveduras do gênero *Candida*. As espécies de *Candida* são os fungos patogênicos oportunistas mais relevantes causadores de infecções nosocomiais e podem causar infecção no trato urinário, tanto inferior (ureteres, bexiga e uretra) quanto superior (rins), principalmente em pacientes imunocomprometidos. Existem alguns fatores predisponentes, como gênero feminino, idade avançada, diabetes mellitus, hospitalização prolongada, imunossupressão, gravidez, hipertensão, neutropenia, cálculos renais, infecções nosocomiais, terapia antibiótica e procedimentos, como a cateterização, que atuam como facilitadores das ITU por *Candida* spp. A doença pode ocorrer de forma assintomática, porém, pode evoluir para casos mais graves com comprometimento sistêmico em situações de candidemia que pode causar a morte do paciente, principalmente se tratando de indivíduos imunocomprometidos. Sendo assim, devido ao risco existente, a doença não pode ser negligenciada e um diagnóstico preciso e um tratamento adequado devem ser estabelecidos.

PALAVRAS-CHAVE: *Candida albicans*; *Candida não- C. Albicans*; Biofilme; Cistite; Candiduria,

DOI: [10.25110/arqsaude.v26i3.20228996](https://doi.org/10.25110/arqsaude.v26i3.20228996)

¹Doutora em Ciências da Saúde. Universidade Estadual de Londrina (UEL). E-mail: francieli.bonato15@gmail.com

²Mestranda em Ciência Animal com Ênfase em Produtos Bioativos. Universidade Paranaense (UNIPAR).

E-mail: caroline.franciscato@edu.unipar.br

³Doutorando em Ciência Animal com Ênfase em Produtos Bioativos. Universidade Paranaense (UNIPAR).

E-mail: nicholas.mello@edu.unipar.br

⁴Mestrando em Ciência Animal com Ênfase em Produtos Bioativos. Universidade Paranaense (UNIPAR).

E-mail: bruno.barros.98@edu.unipar.br

⁵Doutorando em Ciência Animal com Ênfase em Produtos Bioativos. Universidade Paranaense (UNIPAR).

E-mail: marcio.tramontin@edu.unipar.br

⁶Doutor em Ciência Animal. Universidade Paranaense (UNIPAR). E-mail: denisbonato@prof.unipar.br

⁷Doutor em Ciências Veterinárias. Universidade Federal do Pará (UFPA). E-mail: p_paulomt@yahoo.com.br

⁸Doutora em Microbiologia e Imunologia. Universidade Estadual de Maringá (UEM).

E-mail: terezinha.svidzinski@gmail.com

URINARY TRACT INFECTION BY YEAST OF THE GENUS *Candida* - LITERATURE REVIEW

ABSTRACT: The occurrence of urinary tract infections (UTI) caused by yeasts of the genus *Candida* has increased considerably in recent decades, with *Candida albicans* being the most commonly diagnosed as causing this type of infections. However, other species, such as *Candida tropicalis*, are emerging as worrisome causes of the disease. In this sense, the objective of the present paper is to review the aspects related to the UTI caused by yeasts of the genus *Candida*. A search was carried out in the PubMed database, searching for articles on the epidemiology, pathogenesis and treatment of UTI caused by yeasts of the genus *Candida*. *Candida* species are the most relevant opportunistic pathogenic fungi that cause nosocomial infections and can cause both lower (ureters, bladder and urethra) and upper (kidneys) urinary tract infections, especially in immunocompromised patients. There are some predisposing factors, such as female gender, advanced age, diabetes mellitus, prolonged hospitalization, immunosuppression, pregnancy, hypertension, neutropenia, kidney stones, nosocomial infections, antibiotic therapy and procedures, such as catheterization, that act as facilitators of UTI by *Candida* spp. The disease can occur asymptotically, however, it can progress to more severe cases with systemic involvement in situations of candidemia that can cause the death of the patient, especially in immunocompromised individuals. Therefore, due to the existing risk, the disease cannot be neglected and an accurate diagnosis and adequate treatment must be established.

KEYWORDS: *Candida albicans*; Non - *C. albicans*; Biofilm; Cystitis; Candiduria.

INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO CAUSADA POR LEVADURAS DEL GÉNERO CANDIDA - REVISIÓN DE LA LITERATURA

RESUMEN: La aparición de infecciones del tracto urinario (ITU) causadas por levaduras del género *Candida* ha aumentado considerablemente en las últimas décadas. *Candida albicans* es la infección por levaduras más comúnmente diagnosticada. Sin embargo, otras especies, como la *Candida tropicalis*, están surgiendo como causa preocupante de la enfermedad. En este sentido, el objetivo del presente trabajo es revisar los aspectos relacionados con la ITU causada por levaduras del género *Candida*. Se realizó una búsqueda en la base de datos PubMed, buscando artículos sobre la epidemiología, la patogénesis y el tratamiento de la ITU causada por levaduras del género *Candida*. Las especies de *Candida* son los hongos patógenos oportunistas más relevantes que causan infecciones nosocomiales y pueden provocar infecciones del tracto urinario inferior (uréteres, vejiga y uretra) y superior (riñones), especialmente en pacientes inmunodeprimidos. Existen algunos factores predisponentes, como el sexo femenino, la edad avanzada, la diabetes mellitus, la hospitalización prolongada, la inmunosupresión, el embarazo, la hipertensión, la neutropenia, los cálculos renales, las infecciones nosocomiales, la terapia con antibióticos y los procedimientos como el cateterismo, que actúan como facilitadores de la ITU por *Candida* spp. La enfermedad puede presentarse de forma asintomática, pero puede evolucionar a casos más graves con afectación sistémica en situaciones de candidemia que pueden causar la muerte del paciente, especialmente en individuos inmunodeprimidos. Por lo tanto, debido al riesgo existente, no se puede descuidar la enfermedad y se debe establecer un diagnóstico preciso y un tratamiento adecuado.

PALABRAS CLAVE: *Candida albicans*; *Candida* no-*C. albicans*; Biofilm; Cistitis; Candiduria,

1. INTRODUÇÃO

As infecções do trato urinário (ITU) são muito frequentes em pacientes hospitalizados no Brasil e no mundo (AUBRON et al., 2015; DEMITTO et al., 2012; MAGALHÃES et al., 2015). Tais infecções são principalmente causadas por bactérias, entretanto, pesquisas apontam aumento do número de casos por leveduras do gênero *Candida* (AUBRON et al., 2015). Muitos autores

consideram a presença de *Candida* spp. na urina (candidúria) como sendo sinal classificativo de ITU causada pelo microrganismo (AUBRON et al., 2015; PADAWER et al., 2015; MAGALHÃES et al., 2015; MALDONADO et al., 2016).

Apesar do aumento nos casos de ITU causada por leveduras do gênero *Candida*, poucos estudos têm investigado a etiologia da doença. Está claro que há variação por diversos fatores como a espécie, região geográfica, período de estudo e grupo de risco (LIMA et al., 2017). Porém, muitos pontos relacionados à origem da ITU por *Candida* spp. ainda não estão elucidados.

A ITU causada por leveduras do gênero *Candida* é um importante agravo devido à elevada frequência que acomete os seres humanos, principalmente em pacientes de risco como os portadores de doenças graves, hospitalizados ou cateterizados (AUBRON et al., 2015; PADAWER et al., 2015). Tem sido observado um aumento significativo nos casos de ITU por *Candida* spp. no mundo, causada não somente por *Candida albicans*, que é considerada a espécie mais frequente (PADAWER et al., 2015), mas também de forma significativa por espécies de *Candida não-Candida albicans* (CNCA) (LIMA et al., 2017). O aumento de casos de ITU por CNCA, torna-se um grave problema devido à resistência intrínseca destas espécies, principalmente aos azóis, tendo em vista que, o fluconazol é a droga de escolha para o tratamento de candidúria (SALCI et al., 2013).

Dentre as espécies de CNCA, a mais comumente relacionada a ITU é *C. tropicalis*, um importante patógeno devido ao seu potencial de causar infecção principalmente em pacientes gravemente enfermos e que necessitem de cateterização (MAGALHÃES et al., 2015; MALDONADO et al., 2016; NEGRI et al., 2010; RAMAGE; MARTÍNEZ; LÓPEZ-RIBOT, 2006). Além disso, alguns fatores de virulência descritos para essa espécie, como aderência e formação de biofilme em superfícies (bióticas e abióticas) e invasão no tecido do hospedeiro parecem ser responsáveis pelas infecções por *C. tropicalis*, que apresentam alto potencial de disseminação e mortalidade (NEGRI et al., 2010; NEGRI et al., 2011; CAPOTE-BONATO et al., 2018a; CAPOTE-BONATO et al., 2018b). Neste sentido, o objetivo do presente trabalho é revisar os aspectos relacionados com a ITU causada por leveduras do gênero *Candida*.

2. CARACTERIZAÇÃO DE *CANDIDA* SPP.

As leveduras do gênero *Candida* são microrganismos de interesse médico que pertencem, taxonomicamente, ao Reino Fungi e ao filo Ascomiceto (MUKHOPADHYA et al., 2015). Conforme estudos, as espécies de *Candida*, principalmente *Candida albicans* são os fungos patogênicos oportunistas mais relevantes causadores de infecções fúngicas nosocomiais (BECK-SAGUÉ; JARVIS; SYSTEM, 1993).

Esse gênero é composto por seres unicelulares, eucariotos, heterotróficos e de crescimento anaeróbio facultativo (TORTORA; FUNKE; CASE, 2012). As leveduras do gênero *Candida* são

microrganismos tipicamente ovais e compõem a microbiota de indivíduos saudáveis e podem colonizar diferentes superfícies no meio ambiente (CAPOTE-BONATO et al., 2018b). Entretanto, em casos de desequilíbrio entre o hospedeiro e as leveduras, principalmente em hospedeiros imunocomprometidos, podem causar doenças (HIRSH e ZEE, 2003).

Na verdade, *Candida* spp. apresenta-se como importante componente da microbiota normal, não somente na espécie humana, mas também em diferentes espécies animais e diversos fatores de risco que alteram o organismo do hospedeiro podem favorecer o processo infeccioso e a valorização destes microrganismos como importantes patógenos (ÁLVAREZ-PÉREZ et al., 2016; CORDEIRO et al., 2015).

A reprodução do microrganismo ocorre geralmente de forma assexuada, através do brotamento, em que as leveduras do gênero *Candida* produzem brotos, os blastoconídios, que não se separam da célula mãe, formando uma pequena cadeia de células denominada pseudo-hifa (TORTORA; FUNKE; CASE, 2012). Alterações dos polissacarídeos da parede celular fazem com que a levedura torne-se alongada, formando uma estrutura semelhante a uma hifa verdadeira, facilitando a adesão e conseqüentemente infecção do hospedeiro (HIRSH e ZEE, 2003). Assim, embora os mecanismos patogênicos não sejam totalmente elucidados, a produção de pseudo-hifas é reconhecida como um relevante fator para a adesão e invasão de algumas espécies de *Candida* à tecidos do hospedeiro (CAPOTE-BONATO et al., 2018a; NEGRI et al., 2012).

As principais espécies patogênicas oportunistas de *Candida* envolvidas em doenças nosocomiais no Brasil, são: *C. albicans*, *C. tropicalis* e *C. glabrata* (BEHZADI; BEHZADI; RANJBAR, 2015; COLOMBO; GUIMARAES, 2007; DEMITTO et al., 2012). Tendo em vista esse cenário, embora estudos mostrem que *C. albicans* seja a espécie mais frequente em ITU nosocomiais, *C. tropicalis* tem gerado preocupação por ser um patógeno relevante, considerado emergente em casos de ITU causadas por leveduras (BEHZADI; BEHZADI; RANJBAR, 2015; DEMITTO et al., 2012; MAGALHÃES et al., 2015; MALDONADO et al., 2016).

As leveduras do gênero *Candida* podem causar infecção basicamente sob duas formas, compreendendo a forma planctônica, em que as leveduras estão suspensas em líquidos biológicos e a forma de organização em biofilmes formados sobre superfícies bióticas, como as mucosas, ou superfícies abióticas, como o cateter uretral (CAPOTE-BONATO et al., 2018a). Os mecanismos de adesão inespecífica, adesão-receptor e o sistema de comunicação intercelular desempenham papel essencial no desenvolvimento de biofilmes de *Candida* (CAPOTE-BONATO et al., 2018b). Assim, por definição, biofilme é uma comunidade de microrganismos que adere a uma superfície e são envolvidos por uma matriz extracelular, forma está de desenvolvimento que confere alta resistência as drogas antimicrobianas, permanência prolongada do microrganismo no local de infecção e persistência da infecção (POZO; CANTÓN, 2016).

3. INFECÇÕES DO TRATO URINÁRIO (ITU)

As ITU são uma das infecções nosocomiais mais comumente relatadas (RICHARDS *et al.*, 2013). Anatomicamente são classificadas em infecções do trato urinário superior e infecções do trato urinário inferior, que podem se desenvolver de forma assintomática ou sintomática (BEHZADI; BEHZADI; RANJBAR, 2015). Podem acometer uretra (uretrite), bexiga (cistite), ureteres (ureterite) e/ou rins (pielonefrite) (BARBER *et al.*, 2016; FISHER, 2011).

As leveduras podem causar infecção no trato urinário, tanto inferior (ureteres, bexiga e uretra) quanto superior (rins), principalmente em pacientes imunocomprometidos (KUMAR; ABBAS; FAUSTO, 2005; TSUBOI *et al.*, 2016). A cistite é o tipo mais comum de ITU e está associada à sintomas como aumento da frequência e urgência urinária, dor durante a micção e desconforto na região pélvica, ou ainda relacionadas a urina turva, sanguinolenta ou odor alterado (CAPOTE-BONATO *et al.*, 2018a). Uma febre leve pode ser indicio de cistite, mas, esse sintoma é mais frequentemente associado à pielonefrite, caracterizando ITU superior (BARBER *et al.*, 2016; RAMAKRISHNAN; SCHEID, 2005).

A pielonefrite, por sua vez, é caracterizada por lesão renal associada à ITU, trata-se de uma complicação grave, muitas vezes a partir de casos de cistite assintomática que acabam por ascender o patógeno para os rins (BARBER *et al.*, 2016; RAMAKRISHNAN; SCHEID, 2005). O indivíduo acometido com pielonefrite pode ter qualquer ou todos os sintomas associados à cistite, além da dor do flanco costovertebral, náuseas e vômitos, além de poder levar à diminuição da função renal (BARBER *et al.*, 2016).

Episódios em que microrganismos se disseminem dos rins para a corrente sanguínea podem ser especialmente graves, resultando em sepse que pode levar o indivíduo à morte (BARBER *et al.*, 2016). Esses casos, são bem caracterizados e aceitos para infecção bacteriana, mas em relação a infecção fúngica são ainda controversos e não completamente elucidados (BARBER *et al.*, 2016; RAMAKRISHNAN; SCHEID, 2005).

4. CANDIDÚRIA

O termo candidúria refere-se à presença de espécies do gênero *Candida* em amostras de urina, essa situação pode ser considerada patogênica conforme as condições clínicas do paciente (ALFOUZAN; DHAR, 2017). A candidúria é um evento comum em pacientes internados em Unidades de Terapia Intensiva, que pode evoluir para casos de candidemia e até a morte (SULLIVAN *et al.*, 2017; SVIDZINSKI; VIDIGAL, 2009).

As ITU por *Candida spp.* são a princípio consideradas contaminações, isso se dá ao fato de serem causadas por microrganismos provenientes da via intestinal (ALFOUZAN; DHAR, 2017; FISHER, 2011). Entretanto, outras origens estão relacionadas, uma das mais importantes é a prévia

colonização de mucosas ou uso de dispositivos médicos, como a sonda vesical (PADAWER et al., 2015). Nesse caso, as ITU podem apresentar ou não sinais ou sintomas, acometendo principalmente pacientes imunocomprometidos em qualquer faixa etária, sendo mais comuns no sexo feminino (ALFOUZAN, 2015; LIMA et al., 2017; MALDONADO et al., 2016; PADAWER et al., 2015).

A candidúria representa um desafio epidemiológico, diagnóstico e terapêutico (ALFOUZAN; DHAR, 2017; FISHER, 2011), pois não existem critérios que diferenciem quadros de infecção da simples colonização do trato urinário (SVIDZINSKI; VIDIGAL, 2009; ZAREI-MAHMOUDABADI et al., 2012). Alguns pesquisadores consideram infecção quando a contagem de colônias é de 10^3 - 10^5 UFC/mL (ALFOUZAN; DHAR, 2017; RATHOR; KHILLAN; SARIN, 2014). Enquanto, outros consideram a presença de *Candida* na urina como patogênica, independentemente da carga fúngica e neste caso, o significado dos achados é baseado em dados clínicos (ALFOUZAN; DHAR, 2017). Além disso, alguns autores que também valorizam a presença de leveduras, consideram ainda a importância da correta identificação das leveduras encontradas em amostras de urina até o nível da espécie devido à variação na susceptibilidade entre as diferentes espécies de *Candida*, fato que favorece o tratamento adequado de ITU por *Candida* spp (DE FREITAS et al., 2014).

5. PERFIL EPIDEMIOLÓGICO

Os dados a respeito da incidência de ITU por *Candida* spp são possivelmente subestimados, pois dependem de diversos fatores, tais como, a população de estudo e às diferentes definições sobre candidúria. Com relação às definições de pontos de corte, estas podem ser variáveis podendo interferir significativamente na análise da incidência da ITU por *Candida* spp (ALFOUZAN; DHAR, 2017).

Assim, a incidência da candidúria mundial varia consideravelmente, mostrando grande discrepância sobre os dados (ALFOUZAN, 2015; AUBRON et al., 2015). A fim de ilustrar esse panorama, a tabela 1, elenca uma síntese de algumas publicações sobre candidúria.

Tabela 1. Incidência de Infecções do Trato Urinário por *Candida* spp no mundo.

	Local de estudo	Frequência de ITU por <i>Candida</i> spp	População de estudo
Maldonado et al. (2016)	Argentina	12,2%	Pacientes hospitalizados, críticos e cateterizados
Aubron et al. (2015)	Austrália	55%	Pacientes críticos e cateterizados
Alfouzan (2015)	Kuwait	3,3%	Pacientes hospitalizados cateterizados e com terapia prévia de antibioticoterapia
Falahati et al. (2016)	Iran	12,5%	Pacientes com diabetes
Joshi et al. (2015)	Índia	12%	Pacientes hospitalizados e cateterizados
Helbig et al. (2013)	EUA	37%	Pacientes hospitalizados
Magalhães et al. (2015)	Brasil	54,5%	Pacientes hospitalizados

De acordo com estudos de Behzadi et al., (2015) a frequência das espécies de *Candida* em casos de ITU por *Candida* spp ao redor do mundo é bem variável, com taxas em torno de 24,7% (Argentina) à 85,2% (Austrália) para *C. albicans*, 7,2% (Coreia) à 40% (EUA) para *C. glabrata*, 3% (França) à 44,7% (Argentina) para *C. tropicalis*.

Dados da literatura demonstram que *C. albicans* é a espécie predominante em casos de ITU por *Candida* spp (DING et al., 2014; JOSHI; NAJOTRA; SINGH, 2015; YISMAW et al., 2013). Entretanto, espécies de CNCA têm sido cada vez mais frequentes e alguns estudos relatam maior envolvimento de *C. tropicalis* que outras espécies em casos de ITU (BEHZADI; BEHZADI; RANJBAR, 2015; DEMITTO et al., 2012; MAGALHÃES et al., 2015; MALDONADO et al., 2016), provavelmente atribuído à sua patogenicidade.

Existem poucos estudos sobre a epidemiologia da ITU por *Candida* spp no Brasil, os dados de pesquisa disponíveis relatam que as espécies mais frequentemente são: *C. albicans* (39,6 – 42,6%), *C. tropicalis* (14,0 – 31,1%) e *C. glabrata* (7,4 – 17,0%) (BEHZADI; BEHZADI; RANJBAR, 2015; LIMA et al., 2017; MAGALHÃES et al., 2015). Concordantes com essas taxas, um estudo realizado em pacientes com ITU em Maringá-Paraná, durante o ano de 2010, demonstrou que a frequência de *C. albicans* foi de 41,8%, enquanto *C. tropicalis* e *C. glabrata*, 25,3 e 17,3%, respectivamente e enquadrado como outros (15,6%) corresponderam a espécies como *C. parapsilosis* e *C. krusei* (DEMITTO et al., 2012). Fato é que estudos existentes apontam que o aumento da incidência de espécies de CNCA (58,0 – 60,4%) em casos de candidúria no Brasil (DE FREITAS et al., 2014; LIMA et al., 2017).

6. FATORES DE RISCO

Existem alguns fatores que atuam como facilitadores das ITU por *Candida* spp, sendo comum: gênero feminino, idade avançada, predisposição genética, diabetes mellitus, hospitalização prolongada, imunossupressão, gravidez, hipertensão, neutropenia, cálculos renais, infecções nosocomiais, terapia antibiótica e procedimentos, como a cateterização (ALFOUZAN, 2015; BEHZADI; BEHZADI; RANJBAR, 2015; HERAS-CAÑAS et al., 2015).

Os pacientes hospitalizados apresentam maior risco de desenvolver ITU por *Candida* spp, devido ao desequilíbrio da microbiota natural do hospedeiro, principalmente relacionado ao uso prolongado de antibióticos ou ao uso de antibióticos de amplo espectro (RISHPANA; KABBIN, 2015). A situação pode ser ainda mais grave quando encontra-se mais de uma cepa de *Candida* ao mesmo tempo em um mesmo indivíduo, fato comum em pacientes hospitalizados (RISHPANA; KABBIN, 2015; SVIDZINSKI; VIDIGAL, 2009).

A imunossupressão é também um fator comumente relacionado à ITU por *Candida* spp, inclusive observa-se frequentemente a associação com o desenvolvimento de pielonefrite subclínica

e infecções causadas por *Candida* spp (RAMAKRISHNAN; SCHEID, 2005). O gênero feminino, é outro fator correlacionado à ITU por *Candida* spp, devido às características anatômicas como uretra mais curta e a maior proximidade com a região perianal (ALFOUZAN; DHAR, 2017; GRIEBLING, 2012).

Observa-se um aumento das infecções associadas ao uso de sondas do trato urinário em pacientes com cateterização prolongada (POZO; CANTÓN, 2016). Nota-se, inclusive, o agravamento dessas infecções, pois o uso de dispositivos favorecem a permanência, o prolongamento da infecção e podem prejudicar a ação dos antifúngicos devido à possibilidade de formação de biofilme sobre a superfície (POZO; CANTÓN, 2016; RISHPANA; KABBIN, 2015).

Aproximadamente, 80% das ITU são causadas pelo uso do cateter vesical e a prevalência da infecção causada especificamente por leveduras do gênero *Candida* em pacientes cateterizados é bem variável (cerca de 12 – 26%) (JOSHI; NAJOTRA; SINGH, 2015; NICOLLE, 2014; RISHPANA; KABBIN, 2015). Nesse caso, parece que o quadro do paciente cateterizado torna-se mais grave quando é acometido por espécies CNCA, que conforme estudos demonstram ser mais eficientes na produção de biofilme do que espécies de *C. albicans* (CAPOTE-BONATO et al., 2018a). Adicionalmente, alguns autores enfatizam que candidúria por CNCA é cada vez mais frequente (61,53%) em ITU associada à cateterização urinária inclusive com maior produção de biofilme (62,5%) do que *C. albicans* (POZO; CANTÓN, 2016).

7. PATOGENIA

A ITU por *Candida* spp pode acontecer por duas vias: descendente ou ascendente. Na via descendente, *Candida* spp. podem chegar ao trato urinário superior (rins) por meio da corrente sanguínea, causando inicialmente pielonefrite por *Candida*, que quando dissemina-se para o trato urinário inferior pode causar cistite (FISHER, 2011; SOBEL; VAZQUEZ, 1999). Na via ascendente, ocorreria inicialmente a ITU inferior, as leveduras poderiam ascender para os ureteres e chegar aos rins, estabelecendo uma infecção secundária. Porém igualmente grave, pois causaria pielonefrite aguda com a possibilidade de danos renais irreversíveis como a insuficiência renal e até a morte (BIEN; SOKOLOVA; BOZKO, 2012; FISHER, 2011). Alguns estudos sobre pielonefrite defendem ainda que a infecção ascendente do trato urinário é a via de infecção mais comum (HA et al., 1997; RAMAKRISHNAN; SCHEID, 2005; SOBEL; VAZQUEZ, 1999). Entretanto, os modelos usados para essas conclusões foram bactérias, sendo ainda pouco conhecido o mecanismo de ITU ascendente por leveduras.

A presença do cateter pode viabilizar a infecção, pois aparentemente *Candida* spp. pode aderir ao cateter urinário e estabelecer um biofilme a partir da colonização da mucosa do trato urinário, contudo essa etapa, na maioria dos casos é de caráter assintomático (CAPOTE-BONATO et al.,

2018a; CAPOTE-BONATO *et al.*, 2018b). Porém, acredita-se que essa situação pode evoluir para cistite, ascender pelo trato urinário e atingir os rins causando pielonefrite grave (FLORES-MIRELES *et al.*, 2015). Contudo, não foram ainda encontradas evidências práticas dessa possibilidade e por isso o assunto ainda é controverso.

8. DIAGNÓSTICO

A presença de espécies de *Candida* na urina pode representar uma série de condições que exigem interpretação adequadas (FISHER, 2011). Como os métodos para a detecção de *Candida* em amostras de urina não estão totalmente padronizados, a definição de ITU pode ser um tanto enigmática. De qualquer forma, rotineiramente, o diagnóstico de ITU por *Candida* spp é realizado por meio da visualização microscópica de leveduras e cultura da amostra de urina (ALFOUZAN; DHAR, 2017).

Para o isolamento das leveduras de material biológico, como na urina, a técnica qualitativa de cultura é usada como padrão-ouro para ITU por *Candida* spp (TORTORA; FUNKE; CASE, 2012). Os meios de cultura utilizados para o crescimento e isolamento de *Candida* spp. são normalmente, ágar Sabouraud dextrose ou ágar sangue (ALFOUZAN; DHAR, 2017). Em casos de suspeita da presença de mais de uma levedura, o plaqueamento em meio de CHROMagar *Candida* é indicado (LACAZ *et al.*, 2002). Nos tecidos, *Candida* spp. é frequentemente evidenciada pelos métodos histopatológicos com a coloração por ácido periódico de Schiff (PAS) e pela metenamina de prata de Gomori (GMS) (CAPOTE-BONATO *et al.*, 2018a).

Avaliações macroscópicas e microscópicas a respeito da estrutura vegetativa e das estruturas de reprodução dos fungos são essenciais para a identificação da espécie (TORTORA; FUNKE; CASE, 2012). Além disso, análises bioquímicas dos fungos podem fornecer informações mais específicas que auxiliam a correta classificação taxonômica, sendo imprescindível para leveduras, quando as características morfológicas são muito semelhantes. Gerando assim, uma classificação mais precisa, podendo contribuir no tratamento mais adequado para doença (LACAZ *et al.*, 2002; COLOMBO; GUIMARAES, 2007). Os métodos tradicionais para a identificação de leveduras envolvem basicamente: análises da estrutura macromorfológica e micromorfológica em meios de cultura específicos, teste de fermentação e de assimilação de carboidratos (HOOG *et al.*, 2001; LACAZ *et al.*, 2002; KURTZMAN *et al.*, 2011).

A identificação em nível de espécie por métodos convencionais pode ser demorada e conduzir a diagnósticos duvidosos, isso, se a avaliação não for realizada por profissional devidamente treinado em identificar espécies de *Candida* estreitamente relacionadas (ARITA *et al.*, 2022). Neste caso, os métodos moleculares para identificação da espécie podem ser mais eficazes (BONFIM-MENDONÇA *et al.*, 2021).

9. TRATAMENTO

As ITU causadas por *Candida* spp é um desafio terapêutico para os clínicos devido à diversidade de manifestações (KAUFFMAN, 2005). Em pacientes com infecções assintomáticas persistentes, quando possível, o tratamento consiste basicamente na remoção dos fatores de risco, como é o caso de pacientes cateterizados (JACOBS et al., 2018).

Contra biofilmes de *Candida* formados sobre dispositivos como cateter, sabe-se que, os azóis têm pouca atividade, enquanto as equinocandinas mostram maior atividade (POZO; CANTÓN, 2016). Novas estratégias terapêuticas precisam ser desenvolvidas devido à alta morbidade, mortalidade e aos altos custos econômicos associados a este tipo de infecção. Além disso, a maioria dos estudos até o momento se concentram no tratamento de biofilmes bacterianos. O conhecimento da formação de biofilmes de *Candida* e sua composição é essencial para o desenvolvimento de novas estratégias preventivas e terapêuticas (CAPOTE-BONATO et al., 2018; POZO; CANTÓN, 2016).

Em indivíduos com cistite sintomática, o tratamento à base de infusão de antifúngicos diretamente na bexiga pode ser necessária. Nesse caso, o fluconazol é a droga de escolha por apresentar boa concentração na urina, ação contra a maioria das espécies de *Candida*, baixa toxicidade e baixo custo (FISHER, 2011). Casos de cistite persistente ou resistência podem ser tratados com anfotericina B ou equinocandina. O desoxicolato de anfotericina B (AmB) tem um alto potencial como antifúngico e, normalmente, é o tratamento usado diante de espécies resistentes ao fluconazol (DREW; ARTHUR; PERFECT, 2005; SULLIVAN et al., 2017). As equinocandinas que exibem um bom potencial fungicida contra espécies de *Candida*, apesar de suas baixas concentrações na urina penetram bem nos tecidos (tecido renal e na bexiga) (CHEN; SLAVIN; SORRELL, 2011; GABARDI et al., 2016). A infecção no trato urinário superior, normalmente, é tratada da mesma forma que a candidemia com antifúngicos sistêmicos (FISHER, 2011). Contudo, ao se pensar em tratamento, é imprescindível salientar sobre o risco de desenvolvimento de cepas resistentes, por isso, os antimicrobianos não devem ser utilizados de forma indiscriminada e as prescrições devem seguir rigorosos critérios técnicos.

10. CONCLUSÃO

As ITU causadas por espécies de *Candida* podem ocorrer de forma assintomática, em que muitas vezes a retirada do fator predisponente pode solucionar o quadro, como é o caso de pacientes que estão usando cateteres urinários e que devido a condição clínica, podem ter o cateter removido. Contudo, a doença pode evoluir para casos mais graves, com comprometimento de órgãos importantes como os rins, ou ainda, agravando para um quadro sistêmico de candidemia que pode causar a morte do paciente, principalmente se tratando de indivíduos imunocomprometidos. Sendo assim, esta revisão possibilitou evidenciar o risco existente e por este motivo a doença não pode ser

negligenciada, um diagnóstico preciso e um tratamento adequado devem ser estabelecidos, principalmente pelo fato de que a maioria dos estudos das ITU são realizados apenas com bactérias. Neste sentido, é imprescindível a realização de novas pesquisas, principalmente para compreensão da patogenia da infecção renal ascendente nos casos da ITU causadas por leveduras, desta forma, buscar maneiras de prevenir os casos de maior gravidade da doença.

REFERÊNCIAS

- ALFOUZAN, W. A.; DHAR, R. Candiduria: Evidence-based approach to management, are we there yet? **Journal de Mycologie Medicale**, v. 27, n. 3, p. 293–302, 2017.
- ALFOUZAN, W. A. M. Fungal Genomics & Biology Epidemiological Study on Species Identification and Susceptibility Profile of *Candida* in Urine. **Fungal Genomics & Biology**, v. 5, n. 2, p. 2–5, 2015.
- ÁLVAREZ-PÉREZ, S. et al. Acquired multi-azole resistance in *Candida tropicalis* during persistent urinary tract infection in a dog. **Medical Mycology Case Reports**, v. 11, n. June 2012, p. 9–12, 2016.
- ANDES, D. R. et al. The epidemiology and outcomes of invasive *Candida* infections among organ transplant recipients in the United States: results of the Transplant- Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET). **Transplant Infection Disease**, v. 18, 921–931, 2016.
- ARITA, G. S. et al. Serial systemic candidiasis alters *Candida albicans* macromorphology associated with enhancement of virulence attributes. **Microbial Pathogenesis**, v. 164, p. 105413, 2022.
- AUBRON, C. et al. The epidemiology of bacteriuria and candiduria in critically ill patients. **Epidemiology and Infection**, v. 143, n. 3, p. 653–662, 2015.
- BARBER, A. E. et al. Strengths and Limitations of Model Systems for the Study of Urinary Tract Infections and Related Pathologies. **Microbiology and Molecular Biology Reviews**, v. 80, n. 2, p. 351–367, 2016.
- BECK-SAGUÉ, C. M.; JARVIS, W. R.; SYSTEM, N. N. I. S. **Secular Trends in the Epidemiology of Nosocomial Fungal Infections in the United States, 1980-1990**, 1993.
- BEHZADI, P.; BEHZADI, E.; RANJBAR, R. Urinary tract infections and *Candida albicans*. **Central European Journal of Urology**, v. 68, n. 1, p. 96–101, 2015.
- BIEN, J.; SOKOLOVA, O.; BOZKO, P. Role of uropathogenic *Escherichia coli* virulence factors in development of urinary tract infection and kidney damage. **International Journal of Nephrology**, v. 2012, 2012.
- BONFIM-MENDONÇA, P. S. et al. Different expression levels of ALS and SAP genes contribute to recurrent vulvovaginal candidiasis by *Candida albicans*. **Future Microbiology**, v. 16, p. 59, 2021.
- CAPOTE-BONATO, F. et al. Murine model for the evaluation of candiduria caused by *Candida tropicalis* from biofilm. **Microbial Pathogenesis**, v. 117, n. November 2017, p. 170–174, 2018.
- CAPOTE-BONATO, F. et al. In vitro interaction of *Candida tropicalis* biofilm formed on catheter with human cells. **Microbial Pathogenesis**, v. 125, p. 177-182, 2018b.
- CHEN, S. C. A.; SLAVIN, M. A.; SORRELL, T. C. Echinocandin antifungal drugs in fungal infections: A comparison. **Drugs**, v. 71, n. 1, p. 11–41, 2011.
- COLOMBO, A. L.; GUIMARAES, T. Candiduria: a clinical and therapeutic approach. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 40, n. 3, p. 332–337, 2007.
- CORDEIRO, R. D. A. et al. *Candida tropicalis* isolates obtained from veterinary sources show resistance to azoles and produce virulence factors. **Medical Mycology**, v. 53, n. 2, p. 145–152, 2015.

DA SILVA, E. H. *et al.* Candiduria in a public hospital of São Paulo (1999-2004): Characteristics of the yeast isolates. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo**, v. 49, n. 6, p. 349–353, 2007.

DE FREITAS, A. R. *et al.* Yeasts isolated from nosocomial urinary infections: Antifungal susceptibility and biofilm production. **Revista Iberoamericana de Micologia**, v. 31, n. 2, p. 104–108, 2014.

DEMITTO, F. DE O. *et al.* Suscetibilidade a antifúngicos in vitro de *Candida* spp. em pacientes do Hospital Universitário Regional de Maringá-PR. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 48, n. 5, p. 315–322, 2012.

DING, C. H. *et al.* Prevalence of albicans and non-albicans candiduria in a malaysian medical centre. **Journal of the Pakistan Medical Association**, v. 64, n. 12, p. 1375–1379, 2014.

DREW, R. H.; ARTHUR, R. R.; PERFECT, J. R. Is it time to abandon the use of amphotericin B bladder irrigation? **Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 40, n. 10, p. 1465–1470, 2005.

DROGARI-APIRANTHITOU, M. *et al.* Association Between Candiduria and Candidemia: A Clinical and Molecular Analysis of Cases. **Mycopathologia**, v. 182, n. 11–12, p. 1045–1052, 2017.

FALAHATI, M. *et al.* Characterization and identification of candiduria due to *Candida* species in diabetic patients. **Current Medical Mycology**, v. 2, n. 3, p. 10–14, 2016.

FERREIRA, C. *et al.* *Candida tropicalis* biofilm and human epithelium invasion is highly influenced by environmental pH. **Pathogens and Disease**, v. 74, n. 8, p. ftw101, 2016.

FISHER, J. F. *et al.* Urinary tract infections due to *Candida albicans*. **Reviews of infectious diseases**, v. 4, n. 6, p. 1107–1118, 1982.

FISHER, J. F. *Candida* urinary tract infections - Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment: Executive summary. **Clinical Infectious Diseases**, v. 52, n. SUPPL. 6, p. 429–432, 2011.

FLORES-MIRELES, A. L. *et al.* Urinary tract infections: Epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. **Nature Reviews Microbiology**, v. 13, n. 5, p. 269–284, 2015.

GABARDI, S. *et al.* Micafungin treatment and eradication of candiduria among hospitalized patients. **International Urology and Nephrology**, v. 48, n. 11, p. 1881–1885, 2016.

GRIEBLING, T. L. Re: Candiduria in those over 85 years old: A retrospective study of 73 patients. **Journal of Urology**, v. 187, n. 6, p. 2120–2121, 2012.

HA, S.-K. *et al.* **Acute Pyelonephritis Focusing on Perfusion Defects on CT scans and Its Clinical Outcome.pdf**, 1997.

HELBIG, S. *et al.* Diagnosis and Inflammatory Response of Patients with Candiduria. **Mycoses**, v. 56, n. 1, p. 61–69, 2013.

HERAS-CAÑAS, V. *et al.* Especies de levaduras aisladas en muestras de orina en un hospital regional de España. **Revista Argentina de Microbiologia**, v. 47, n. 4, p. 331–334, 2015.

HOF, H. Candidurie! Was nun? Therapy of urinary tract infections with *Candida*. **Urologe**, 56, 172–179, 2017.

HOOG, G. S. DE et al. Atlas of clinical fungi. **Int. Microbiol**, v. 2, n. 4, p. 51–52, 2001.

JACOBS, D. M. et al. Overtreatment of asymptomatic candiduria among hospitalized patients: A multi-institutional study. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 62, n. 1, 2018.

JOSHI, E.; NAJOTRA, D. K.; SINGH, V. A. Original Research Article Prevalence and Risk Factors of Nosocomial Candiduria A One Year Prospective Study from a Tertiary Care Centre of Haryana , India. **International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences**, v. 4, n. 10, p. 402–408, 2015.

KAUFFMAN, C. A. Candiduria. **Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 41 Suppl 6, p. S371-376, 2005.

KIEFFER, P. et al. Removing Yeast from the Catheter-Associated Urinary Tract Infection Definition: The Impact on Rates for a Large Healthcare System. **American Journal of Infection Control**, v. 43, n. 6, p. S6, 2015.

KOBAYASHI, C. C. B. A. et al. Candiduria in hospital patients: a study prospective. **Mycopathologia**, v. 158, n. 1, p. 49–52, 2004.

KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; FAUSTO, N. **Patologia - Bases Patológicas das doenças**, 2005.

KURTZMAN, C. P.; FELL, J. W.; BOEKHOUT, T. **The Yeasts: A Taxonomic Study, 5th Edition**. [s.l: s.n.]. v. 1–3

LACAZ, C. S. et al. Tratado de Micologia médica. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 44, n. 5, p. 297–298, 2002.

LIMA, G. M. E. et al. Identification and antifungal susceptibility of *Candida* species isolated from the urine of patients in a university hospital in Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, p. 1–8, 2017.

MAGALHÃES, Y. C. et al. Clinical significance of the isolation of *Candida* species from hospitalized patients. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 46, n. 1, p. 117–123, 2015.

MALDONADO, I. et al. Infecciones urinarias nosocomiales por levaduras. Estudio multicéntrico de 14 hospitales de la red de micología de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. **Revista Iberoamericana de Micología**, v. 33, n. 2, p. 104–109, 2016.

MUKHOPADHYA, I. et al. The fungal microbiota of de-novo paediatric inflammatory bowel disease. **Microbes and Infection**, v. 17, n. 4, p. 304–310, 2015.

NAPOLITANO, M.; RAVELLI, A. Urinary Tract Infections in Infants and Children. **Springer International Publishing**, p. 231–246, 2018.

NEGRI, M. et al. Examination of potential virulence factors of *Candida tropicalis* clinical isolates from hospitalized patients. **Mycopathologia**, v. 169, n. 3, p. 175–182, 2010.

NEGRI, M. et al. An in vitro evaluation of *Candida tropicalis* infectivity using human cell monolayers. **Journal of Medical Microbiology**, v. 60, n. 9, p. 1270–1275, 2011.

NEGRI, M. et al. Insights into *Candida tropicalis* nosocomial infections and virulence factors. **European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, v. 31, n. 7, p. 1399–1412, 2012.

NEGRI, M. *et al.* *Candida tropicalis* Biofilms: Biomass, Metabolic Activity and Secreted Aspartyl Proteinase Production. **Mycopathologia**, v. 181, n. 3–4, p. 217–224, 2016.

NETT, J. The Host's Reply to *Candida* Biofilm. **Pathogens**, v. 5, n. 1, p. 33, 2016.

NETT, J. E. *et al.* Rat indwelling urinary catheter model of *Candida albicans* biofilm infection. **Infection and Immunity**, v. 82, n. 12, p. 4931–4940, 2014.

NICOLLE, L. E. Catheter associated urinary tract infections. **Antimicrobial Resistance and Infection Control**, v. 3, n. 1, p. 1–8, 2014.

PADAWER, D. *et al.* Catheter-associated candiduria: Risk factors, medical interventions, and antifungal susceptibility. **American Journal of Infection Control**, v. 43, n. 7, p. e19–e22, 2015.

POZO, J. L. DEL; CANTÓN, E. Candidiasis asociada a biopelículas. **Revista Iberoamericana de Micología**. v. 33, n. 3, p. 176–183, 2016.

RAMAGE, G.; MARTÍNEZ, J. P.; LÓPEZ-RIBOT, J. L. *Candida* biofilms on implanted biomaterials: A clinically significant problem. **FEMS Yeast Research**, v. 6, n. 7, p. 979–986, 2006.

RAMAKRISHNAN, K.; SCHEID, D. C. Diagnosis and management of acute pyelonephritis in adults. **American Family Physician**, v. 71, n. 5, p. 933–942, 2005.

RATHOR, N.; KHILLAN, V.; SARIN, S. Nosocomial candiduria in chronic liver disease patients at a hepatobiliary center. **Indian Journal of Critical Care Medicine**, v. 18, n. 4, p. 234, 2014.

RICHARDS, M. J. *et al.* Nosocomial infections in combined medical-surgical intensive care units. **Infection Control & Hospital Epidemiology**, v. 21, n. 8, p. 510–515, 2013.

RICICOVA, M. *et al.* *Candida albicans* biofilm formation in a new in vivo rat model. **Microbiology**, v. 156, n. 3, p. 909–919, 2010.

RISHPANA, M. S.; KABBIN, J. S. Candiduria in catheter associated urinary tract infection with special reference to biofilm production. **Journal of Clinical and Diagnostic Research**, v. 9, n. 10, p. DC11-DC13, 2015.

SALCI, T. P. *et al.* Utilization of fluconazole in an intensive care unit at a university hospital in Brazil. **International Journal of Clinical Pharmacy**, v. 35, n. 2, p. 176–180, 2013.

SANDAI, D. *et al.* Resistance of *Candida albicans* Biofilms to Drugs and the Host Immune System. **Jundishapur J Microbiol**, v. 9, n. 11, p. e37385, 2016.

SOBEL, J. D.; VAZQUEZ, J. A. Fungal infections of the urinary tract. **World journal of urology**, v. 17, n. 6, p. 410–4, 1999.

SULLIVAN, K. A. *et al.* Comparison of Amphotericin B Bladder Irrigations Versus Fluconazole for the Treatment of Candiduria in Intensive Care Unit Patients. **Journal of Pharmacy Practice**, v. 30, n. 3, p. 347–352, 2017.

SVIDZINSKI, T.; VIDIGAL, P. Leveduras nos tratos urinário e respiratório : infecção fúngica ou não? **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 45, p. 55–64, 2009.

TORTORA, G. G.; FUNKE, B. R.; CASE, C. L. **Microbiologia**. v. 10. 2012

TSUBOI, M. et al. Acute Pyelonephritis and Candidemia Due to *Candida lusitanae*: A Case Report. **Kansenshogaku zasshi. The Journal of the Japanese Association for Infectious Diseases**, v. 90, n. 2, p. 134–137, 2016.

VIDIGAL, P. G. et al. Candiduria by *Candida tropicalis* evolves to fatal candidemia. **Medical Case Studies**, v. 2, p. 22–25, 2011.

WANG, X.; FRIES, B. C. A murine model for catheter-associated candiduria. **Journal of Medical Microbiology**, v. 60, n. 10, p. 1523–1529, 2011.

YARLAGADDA, P. et al. Study of Biofilm Formation & Drug Resistance Pattern in Various Candida Species Isolated from Patients with Urinary Tract Infection. **International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences**, v. 6, n. 9, p. 3423–3430, 2017.

YISMAW, G. et al. Kidney Diseases Prevalence of Candiduria in Diabetic Patients Attending. **Kiney Diseases**, v. 7, n. 2, p. 102–107, 2013.

ZAREI-MAHMOUDABADI, A. et al. Candiduria in hospitalized patients in teaching hospitals of Ahvaz. **Iranian Journal of Microbiology**, v. 4, n. 4, p. 198–203, 2012.

Recebido em: 14/11/2022

Aceito em: 14/12/2022