

**NALDY PAMELA FEBRÉ VERGARA**

**EPIDEMIOLOGIA DA COLONIZAÇÃO OU INFECÇÃO POR  
LEVEDURAS NO TRATO URINÁRIO DE PACIENTES  
SUBMETIDOS À CATETERIZAÇÃO VESICAL INTERNADOS  
EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA**

Tese apresentada à Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina, para a obtenção do Título de Mestre em Ciências Básicas em Doenças Infeciosas e Parasitárias.

**SÃO PAULO  
1997**

**NALDY PAMELA FEBRÉ VERGARA**

**EPIDEMIOLOGIA DA COLONIZAÇÃO OU INFECÇÃO POR  
LEVEDURAS NO TRATO URINÁRIO DE PACIENTES  
SUBMETIDOS À CATETERIZAÇÃO VESICAL INTERNADOS  
EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA**

Tese apresentada à Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina, para a obtenção do Título de Mestre em Ciências Básicas em Doenças Infecciosas e Parasitárias.

**SÃO PAULO**

**1997**

Febré, Vergara, Naldy

Epidemiologia da colonização ou infecção por leveduras no trato urinário de pacientes submetidos à cateterização vesical internados em unidade de terapia intensiva / Naldy Febré Vergara.

-- São Paulo. 1997. 90 p.

Tese (Mestrado) – Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina.

1. Leveduras. 2. Trato urinário 3. Infecção Hospitalar.  
4. Cateter vesical.

**COORDENADOR: Professor Dr. Reinaldo Salomão**

Disciplina de Doenças Infecciosas e Parasitárias

**ORIENTADORA: Professora Dr<sup>a</sup>. Olga Fischman  
Gompertz**

Disciplina de Biologia Celular

**CO-ORIENTADOR: Professor Dr. Eduardo  
Alexandrino Servolo de Medeiros**

Disciplina de Doenças Infecciosas e Parasitárias

Este trabalho foi financiado pelo CAPES  
(Coordenação e aperfeiçoamento de  
pessoal de nível superior).

Para **Victor** , **Ceidy** e **Victor Venancio**.....

Aos meus pais **Venancio** e **Lucy**  
exemplo de vitória e dedicação  
que me orgulha.

## AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

À minha orientadora Professora Doutora **Olga Fischman**, pela orientação, dedicação, ensinamentos constantes, paciência e carinho recebido.

Ao Professor Dr. **Eduardo A. S. Medeiros** pela valiosa contribuição na minha formação na competitiva área de controle e prevenção de infecção hospitalar e pela oportunidade de desenvolver este trabalho.

A todos da Micologia Médica Estagiários, pós-graduandos, professores, em especial à **Neuza, Eveline, Luciana, Devora, Neide, Marly e Edmea** pela paciência, companherismo e contribuição ao meu aprendizado em laboratório.

Ao Dr. **Arnaldo Colombo**, pela valiosa contribuição na execução desta tese.

A **Malka e Marcia**, obrigada pela paciência.

Para **Malú, Angela Denise, Elisa e Fernanda** obrigada pelos ensinamentos e momentos compartilhados na dura tarefa de realizar o controle e prevenção de infecção hospitalar.

Ao professor Titular do Instituto de Microbiologia Clínica da Facultad de Medicina de la Universidad Austral de Chile-Valdivia, Dr. **Luis Zaror** pelo ensino, constante apoio, atenção e provedor incansável de referências.

Ao professor Titular do Instituto de Microbiologia Clínica da Facultad de Medicina da Universidad Austral de Chile-Valdivia, Dr. **Heriberto Fernandez**, pela amizade entregada.

Aos profissionais de saúde que trabalham diariamente na UTI da Disciplina de Anestesiologia Dor e Terapia Intensiva Cirúrgica do HSP, os que colaboraram na realização da parte prática da tese

Ao pessoal do Laboratório Central que colaboraram na realização da parte prática da tese.

*A la **colonia chilena (Pato, Queno, René e Jorge) gracias por los momentos compartidos.***

A todos aqueles que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho

Agradeço **Victor Eugenio**, que me estimula para que todos os nossos planos se realizem.

Para **meus nenês**, o nosso futuro e esperança.....



# SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b>	<b>01</b>
1.1 Epidemiologia	05
1.1.1 Fatores de risco	07
1.1.2 Colonização e infecção do trato urinário	08
1.2 Patogenia da infecção por <i>candida</i> spp	10
1.3 Diagnóstico micológico	14
1.3.1 Diagnóstico micológico clássico	14
1.3.2 Testes de sensibilidade aos antifúngicos	14
<b>2. OBJETIVOS</b>	<b>17</b>
<b>3. CASUÍSTICA E MÉTODOS</b>	<b>18</b>
3.1 O Hospital São Paulo	18
3.2 Desenho do estudo	20
3.2.1 Seleção dos casos e controles	21
3.2.2 Obtenção das amostras	21
3.2.3 Número e intervalos das coletas	23
3.3 Processamento micológico das amostras	24
3.3.1 Exame micológico direto e cultura	24
3.3.2 Identificação das leveduras isoladas	25
3.3.3 Teste de sensibilidade “ <i>in vitro</i> ”	26
3.4 Análise Estatística	26
<b>4. RESULTADOS</b>	<b>27</b>
<b>5. DISCUSSÃO</b>	<b>42</b>
<b>6. CONCLUSÕES</b>	<b>52</b>
<b>7. RESUMO</b>	<b>54</b>
<b>8. SUMMARY</b>	<b>56</b>
<b>9. BIBLIOGRAFIA</b>	<b>57</b>

## I. INTRODUÇÃO

Infecção é a complicação mais freqüente e grave que acomete pacientes hospitalizados. A infecção hospitalar acrescenta, em média, cinco a dez dias ao período de internação (WENZEL, 1993). Os pacientes hospitalizados em unidades de terapia intensiva (UTI) apresentam alto risco de desenvolverem infecções hospitalares, como resultado da gravidade e da exposição a procedimentos invasivos para diagnóstico e tratamento, que alteram os mecanismos de defesa (WENZEL, 1993). Durante a internação, os pacientes apresentam complicações decorrentes dos cuidados assistenciais em até 30% dos casos. Neste grupo, a mortalidade atinge cerca de 40% e, as infecções hospitalares (IHs) contribuem de forma decisiva para esta evolução. Ainda que as UTIs representem cerca de 5% dos leitos hospitalares e menos de 10% dos pacientes internados nos hospitais, as infecções adquiridas nessas unidades representam 20% das infecções hospitalares. Além da morbidade e mortalidade implicadas, deve ser considerado o alto custo que essa complicação acarreta às instituições (BENNETT, 1992).

Conceitualmente as IHs são infecções adquiridas pelo paciente após sua admissão hospitalar incluindo-se neste contexto aquelas que se manifestam após a alta, desde que relacionadas com a hospitalização. Infecções vigentes ou em período de incubação, no momento da admissão, não são consideradas hospitalares. Porém, se o período de incubação é desconhecido e não havendo evidência clínica ou laboratorial de infecção no momento da admissão, considerar-se-á, como infecção hospitalar, a

manifestação clínica correspondente que ocorra após 72 horas da internação. No entanto, se o processo infeccioso estiver relacionado com os procedimentos diagnósticos e/ou terapêuticos, realizados no hospital, será considerado hospitalar, mesmo antes desse período (WENZEL, 1981).

A história da infecção hospitalar remonta ao ano de 1771. O primeiro trabalho sobre infecção relacionada com a internação hospitalar foi descrito por WENDELL, em 1843, que publicou revisão da literatura médica sobre a aparente transmissão da febre puerperal. Deve ser destacada também a participação de Nightingale e Farr que durante a guerra da Criméia, em 1856, verificaram o aumento de mortalidade dos soldados hospitalizados por doenças contagiosas, estabelecendo a importância das medidas de higiene na atenção ao paciente (WENZEL, 1993).

DEVENISH & MILES (1939), entre outros autores, determinaram a importância das infecções hospitalares estudando a epidemiologia daquelas relacionadas com infecção de sítio cirúrgico.

Infecções do trato urinário (ITU), foram pouco avaliadas no século passado. Em 1927, FOLEY desenvolveu uma sonda (que levaria seu nome), para controlar a eliminação de urina dos pacientes submetidos à prostatectomia trans-uretral. A infecção do trato urinário foi considerada como consequência inevitável do uso desse cateter vesical. DUKES, em 1928, foi o pioneiro na associação do uso de cateter urinário com infecção hospitalar. BEESON (1958) restringe o uso de cateter urinário argumentando que, o cateter apesar de ser indispensável para o tratamento, envolve riscos que produzem graves doenças. DUKES, em 1950, propõe o uso do sistema urinário de drenagem fechada, somente

aceita pela comunidade científica após 25 anos. O sistema comercial estéril de drenagem urinária fechado conectado à bolsa coletora auxilia em até 80% na prevenção de infecções dos pacientes submetidos à cateter vesical internados em UTI (DESAULTES et al., 1962).

As ITUs ocupam importante posição entre as infecções hospitalares (WENZEL, 1993), representando 40 a 49% do total das infecções adquiridas em pacientes hospitalizados (LOHR et al., 1989; SHABERG et al., 1991; BECK-SAGUÉ et al.; 1993), sendo o cateter vesical responsável por 80% das ITUs hospitalares (WARREN et al., 1982).

Estima-se que, anualmente nos EUA, entre 400.000 a 1.000.000 de pacientes internados em hospitais desenvolvem bacteriúria hospitalar ou alguma infecção do trato urinário (GARIBALDI et al., 1981; EDDELAND et al., 1983; WENZEL, 1993).

As ITUs hospitalares contribuem para aumentar a morbidade e mortalidade dos pacientes, elevando os custos hospitalares em 150 a 550 dólares, principalmente no tratamento com drogas antimicrobianas e com o tempo de internação. Segundo WENZEL (1993), nos EUA, o custo médio estaria entre 150 milhões a 1,8 bilhões de dólares/ano.

As bactérias, em especial, os bacilos Gram-negativos são os principais agentes etiológicos de ITU hospitalar (PLATT et al., 1983), não obstante HAMORY & WENZEL (1978), em estudo clássico durante dois anos de vigilância epidemiológica das infecções hospitalares, demonstraram que 11% das infecções urinárias hospitalares foram causadas por *C. albicans*. SHABERG et al. (1991) referem o aumento da incidência de *Candida* spp de 2 para 5%, na década dos 80, sendo *C. albicans* responsável por 7% em 30.000 casos documentados de ITU.

A *C. albicans* tem sido isolada em mais do 50% das amostras de uroculturas, seguida pela *Torulopsis* spp, que representa entre 5 a 33% das culturas positivas (ANONYMOUS, 1988; HALEY et al., 1965; FRYE et al., 1988; GUBBINS et al., 1993; LELLIS et al., 1967). Prevalência entre 8 a 28% para *T. glabrata* e outras leveduras não albicans, como *C. lusitaniae*, *C. krusei*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* e *C. guilliermondii* entre outras, têm sido descritas (WISE, 1990; REYNOLDS, 1956; OCONNELL, 1985). *Trichosporon* spp são raramente relatados como causa de ITU (PAL et al., 1991; McWHINNEY et al., 1992; STONE et al., 1989; BLANCARD et al., 1995).

As leveduras são microrganismos pertencentes ao Reino Fungi cuja forma de crescimento dominante é unicelular (LACAZ, PORTO & MARTINS, 1991). Segundo seu modo de reprodução, as leveduras podem ser classificadas em três grupos principais: *Ascomycetes*, que são leveduras ascosporadas; *Basidiomycetes*, agrupando leveduras basidiosporadas e *Deuteromycetes*, que reúne leveduras na sua fase teleomorfa ou asexuada (COOPER & HUTNER, 1985).

Entre os *Deuteromycetes*, encontra-se a maior parte das leveduras de interesse médico, reunidas na família *Cryptococcaceae*, com seis gêneros importantes: *Candida*, *Cryptococcus*, *Malassezia*, *Rhodotorula*, *Trichosporon* e *Geotrichum*. Segundo KRIGER-VAN RIJ (1984), são descritas 196 espécies do gênero *Candida*, das quais 17, são consideradas como agentes de doenças no homem, sendo *Candida albicans* a espécie mais bem estudada (HAZEN, 1995).

## 1.1 Epidemiologia

A ocorrência de colonização e/ou infecção por *Candida* spp, principalmente, nas unidades de pacientes de maior gravidade, é considerada como fator epidemiológico de grande importância (PFALLER, 1992a). Leveduras do gênero *candida* são amplamente distribuídas, sendo encontradas no homem como biota do trato gastro-intestinal, incluindo orofaringe, reto e períneo, assim como no trato genital feminino (DEMBRY et al., 1994).

A infecção hospitalar pode ser adquirida por via endógena ou exógena, sendo a primeira produzida por leveduras que fazem parte da biota do próprio paciente. Através da cultura de vigilância, leveduras têm sido isoladas de diversos sítios como trato urinário, trato digestivo, vagina e orofaringe (BERGER et al., 1988; DEMBRY et al., 1994).

Os artigos contaminados e fontes humanas colonizadas/infectadas se destacam como reservatórios principais na transmissão de infecção hospitalar por via exógena, o que é corroborado pela ocorrência de surtos hospitalares relacionados com esses materiais (VASQUEZ et al., 1993; BURNIE et al., 1985).

Segundo MAKI et al. (1982), microrganismos isolados a partir de superfícies inanimadas dos hospitais, têm contribuído para manutenção de taxas endêmicas da unidade. Em cultura de vigilância, tem sido destacado que 27% dos pacientes não colonizados no momento da admissão, adquirem a levedura durante o período de hospitalização (VASQUES et al., 1993).

O isolamento de cepas idênticas de *C. albicans* a partir de pacientes associados temporal e geograficamente, sugere que a via mais importante de transmissão é o contato indireto (transmissão cruzada) entre pacientes através das mãos após o contato com o portador da levedura (DEMBRY et al., 1994; PFALLER, 1992b).

Os métodos de biotipagem nem sempre refletem a real diferença ou semelhança entre os microrganismos, devido somente à análise dos caracteres fenotípicos apresentados pelos agentes estudados. Para PFALLER (1995) a tipagem molecular vem aumentando em importância como medida racional de auxílio no controle e prevenção de infecção hospitalar. Técnicas como “pulsed-field gel electrophoresis” (PFGE), com e sem enzimas de restrição, “polymerase chain reaction” (PCR) e “random amplified polymorphic” (DNA-RAPD) têm auxiliado nos estudos epidemiológicos e na detecção de fungos emergentes em IH ao permitirem rápida, simples e sensível discriminação das cepas previamente isoladas (DEMBRY et al., 1994).

Segundo PFALLER (1995), a cariotipagem de amostras de *Candida* com elevado poder discriminatório revela diferenças entre fenotipos similares. Na atualidade, o “PFGE” é considerado método de referência para tipagem molecular, sendo utilizado para investigações epidemiológicas de colonização/infecção por leveduras, tentando esclarecer o reservatório hospitalar e determinar modelos de transmissão de infecção por estes microrganismos.

### **1.1.1 Fatores de Risco**

A virulência dos fungos oportunistas está intimamente relacionada com a presença de fatores conhecidos como predisponentes; intrínsecos ou próprios do hospedeiro como gravidez, prematuridade, condições patológicas que afetam os mecanismos imunológicos, entre outros; e os extrínsecos ou iatrogênicos, consequências da maior utilização de procedimentos invasivos e uso de antimicrobianos (MIRSKY & CUTTER, 1962; DROUHET, 1972; JONES, 1983).

A maioria dos pesquisadores concorda que, via de regra, os fungos oportunistas são microrganismos sapróbios, de baixo poder patogênico, que convivem pacificamente com o hospedeiro, mas ao encontrar condições favoráveis como imunodepressão, antibioticoterapia múltipla, uso de cateteres, proliferam, invadindo os tecidos (LACAZ, 1977). O espectro das infecções oportunistas está se ampliando. Ao mesmo tempo que os procedimentos mais modernos prolongam a vida dos pacientes, predisõem os mesmos a essas infecções.

*Candida* spp é considerada um patógeno oportunista letal (MAZER et al., 1982). Pacientes com depressão da resposta imune (ANDRADE et al., 1994; ARAGONA et al., 1985), sujeitos a procedimentos neurológicos, cirurgias abdominais e cardíacas, uso de antibióticos de prévios (HAMORY & WENZEL, 1978; SONDA & AMENDOLA, 1985), portadores de doenças crônicas como diabetes, leucemias e linfomas (MAZER et al., 1982), são mais susceptíveis as infecções fúngicas.

A cateterização vesical é um dos principais fatores de risco para infecções do trato urinário por *C. albicans* (GANNOUM, 1990; CRAWFORD et al., 1992; DAIFUKO et al., 1984). As infecções resultam



geralmente do acesso direto dos microrganismos até à bexiga, sistema coletor, lúmen do cateter e superfície da mucosa uretral.

HAMORY & WENZEL (1978) verificaram que a união de dois ou mais fatores de risco aumenta a probabilidade de infecção, destacando-se cateterização vesical, tratamento com antibióticos e hospitalização prolongada.

### **1.1.2 Colonização e infecção do trato urinário**

O diagnóstico de infecção fúngica do trato urinário baseia-se em achados clínicos como febre, disúria, tenesmo, dor abdominal, anúria, oligúria, dor lombar, quando existe comprometimento renal (GUBBINS et al., 1993). Segundo FISCHMAN et al. (1991) o diagnóstico presuntivo, baseado na clínica e nos exames radiológicos ou de ultrassonografia são confirmados somente através do diagnóstico micológico a partir da amostra de urina.

*Candida* spp forma parte da biota humana e seu isolamento qualitativo a partir de culturas de urina não revela evidência de infecção (VOSS et al., 1994). A análise da literatura poderia oferecer orientação para determinar o provável ponto de corte entre colonização e infecção para a presença de leveduras isoladas a partir de amostras de urina (WONG-BERINGER et al., 1992; GUBBINS et al., 1993).

GUBBINS et al. (1993) sugerem que o critério diagnóstico bacteriano poderia ser seguido para avaliar as infecções fúngicas. A espécie de levedura, assim como o número de unidades formadoras colônias

(UFC), presença ou ausência de piúria são também importantes para o reconhecimento de infecções por fungos (GUBBINS et al.,1993).

Para HAMORY & WENZEL (1978) e PLATT ( 1982), o conceito de candidúria hospitalar seria a aquisição de infecção por *Candida* spp no trato urinário, com cultura  $\geq 10^5$  UFC/ml em cultura, coletado não mais que 72 hs. após a admissão do paciente no hospital, com urocultura prévia negativa para *Candida* spp. O CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, ATLANTA, EUA. (CDC), em 1988, define infecção do trato urinário hospitalar claramente para bactérias enquanto que para leveduras o assunto é controverso (GARNER et al., 1988). GUBBINS et al. (1993) relatam casos que as uroculturas se apresentavam superior a  $10^5$  UFC/ml, sem que os pacientes apresentassem qualquer sintomatologia. Pacientes sem sintomas em uso de cateter vesical, com uroculturas apresentando entre  $10^3$  e  $10^5$  UFC/ml de leveduras, devem ser novamente avaliados a fim de poder determinar a presença do fungo como colonizador ou agente infeccioso (HAMORY & WENZEL, 1978; MAZER et al., 1982; PLATT, 1983; ARAGONA et al., 1985; VOSS , 1994).

A contagem de colônias fúngicas em amostras de urina também pode ser um indicador de candidíase sistêmica (GUZE et al., 1957; UMENAI et al., 1977). Para outros pesquisadores esta contagem de colônias variável poderia depender diretamente do método de coleta da amostra (WISE et al., 1976; KOZINN et al., 1978; GOLBERG et al., 1979).

O número de UFC/ml entre  $10^3$  e  $10^4$  é sugestivo de diagnóstico de ITU fúngica, em pacientes com e sem o uso de sonda vesical (ARAGONA et al., 1985; GOLDBERT et al., 1978).

## 1.2. Patogenia da infecção por *Candida* spp

A levedura em condições normais, é encontrada, em percentuais variáveis nas dobras da pele, orofaringe, trato respiratório, intestinal e genital no hospedeiro sadio. A microbiota bacteriana desses locais controla as infecções por *Candida*, através de competição por nutrientes, produção de substâncias tóxicas e interferência na aderência das leveduras às células epiteliais (SENET et al., 1995). Para manter o equilíbrio entre *C. albicans* como sapróbio do hospedeiro sadio, existem vários mecanismos que protegem o indivíduo da infecção fúngica, tais como integridade das barreiras anatômicas dos tecidos, microbiota autoctone e resposta imune natural e específica. A presença de fatores patológicos, fisiológicos, mecânicos e iatrogênicos predisponentes, alterariam o equilíbrio a favor do microrganismo, permitindo a sua multiplicação e invasão nos tecidos, causando infecção (ODDS, 1988; LACAZ et al., 1991). Condições como umidade, laceração da pele, traumas por infecções, queimaduras, uso de cateteres e sondas rompem a integridade dos tecidos, facilitando a invasão da levedura (LACAZ et al., 1991; GUBBINS et al., 1993; SENET et al., 1995).

Os mecanismos que participam na defesa do hospedeiro são numerosos e complexos, agindo em diferentes níveis, como barreira cutâneo-mucosa, biota bacteriana, movimento mucociliar e produção de fungistáticos. Entre os fatores imunológicos destacam-se a ativação do complemento e a produção de anticorpos que facilitam o reconhecimento do patógeno pelas células efetoras. As células fagocitárias são essenciais na

prevenção de candidíase disseminada e a imunidade celular age principalmente sobre o desenvolvimento da candidíase cutâneo-mucosa (SENET et al., 1995).

Espécies de *Candida* podem produzir quadros clínicos que variam de infecções superficiais simples a quadros invasivos fatais. Capacidade de aderência, produção de hifas e pseudo-hifas, de enzimas como proteinase e fosfolipase, potencial de variabilidade genética e antigênica, hidrofobicidade entre outros, são os principais fatores relacionados com a virulência de *C. albicans* e de outras espécies do gênero (TORRES-RODRIGUEZ et al., 1993; SENET et al., 1995).

Existem três condições de maior importância na virulência da levedura. A atividade enzimática (SENET et al., 1995) de *C. albicans*, tem sido relacionadas principalmente a produção de proteinase e fosfolipase. Cepas mutantes deficientes desta propriedade, determinariam baixa mortalidade em camundongos, quando comparadas com cepas silvestres. O efeito para o homem é ainda pouco conhecido (KWON-CHUNG et al., 1985).

Outro fator seria a capacidade de aderência à superfície celular, considerada essencial para a expressão do potencial patogênico, implicando no reconhecimento das células do hospedeiro através de moléculas de adesinas presentes na superfície da levedura. As principais forças responsáveis pela adesão seriam eletrostática e hidrofobicidade, reconhecidas em *C. albicans*, *C. tropicalis* e *C. parapsilosis* (TORRES-RODRIGUEZ et al., 1993). SUDIM et al. (1982) relatam aderência dessas leveduras em materiais inertes de interesse médico como plástico, PVC e

“nylon”, entre outros, através da produção de proteínas plasmáticas da parede celular do fungo “*slime*”.

POLAIM et al. (1980) destacam o poder de variabilidade cromossômica e antigênica da *C. albicans* e sua capacidade de evadir os mecanismos de defesa do hospedeiro.

A capacidade patogênica de outras espécies de *Candida* é muito menor, com exceção de *C. tropicalis*. A *C. parapsilosis* apresenta baixo poder patogênico experimental, seguida de *C. kefyr*, *C. guilliermondii* e *T. glabrata*.

Estudos relacionados com mecanismos da infecção do trato urinário por leveduras são escassos. Entretanto, considera-se que a candidíase do trato urinário em humanos é causada provavelmente por ascensão do microrganismo desde a vagina ou da contaminação fecal (MAZER et al., 1982). A infecção pode também ocorrer por via descendente, quando a levedura produz obstrução do sistema coletor superior e, ocasionalmente abscessos subcapsulares ou pielonefrites crônicas, além de uropatias obstrutivas (DAIFUKO et al., 1984).

A candidíase renal como conseqüência de propagação hematogênica é mais freqüente do que a infecção por via ascendente. Aproximadamente 80% dos pacientes com candidíase disseminada desenvolvem infecção renal (RICHARDSON et al, 1993).

Ao inocular leveduras do gênero *Candida*, em animais de experimentação por via endovenosa, observa-se produção de disseminação aguda, acometendo principalmente pulmão, fígado e rins. Entretanto ao aumentar o tempo de sobrevivência do animal, os rins passam a ocupar o primeiro lugar em órgão afetado, observando-se diferentes graus de reação

inflamatória em torno das leveduras e pseudo-hifas podendo levar à formação de granulomas. Para TORRES-RODRIGUES et al. (1993) a hiper-osmolaridade estimularia a produção de pseudohifas, que estariam protegidas da fagocitose ao localizar-se nos túbulos internos do rins.

LAYNE & PRICE em 1993, consideram candidúria assintomática e cistite como as apresentações clínicas mais frequentes das infecções urinárias por *Candida*.

Segundo ANDRADE et al. (1994), existem três diferentes tipos de candidíase no trato urinário, sendo variações da mesma doença, nos pacientes que apresentam sinais clínicos de infecção, pielonefrite por *Candida*, infecção do trato urinário baixo.

### **1.3 Diagnóstico Micológico**

#### **1.3.1 Diagnóstico Micológico Clássico**

A produção de tubo germinativo (TASCHDJIAN, BURCHALL & KOZIN, 1960) e a formação de clamídoconídeo permitem a identificação de *C. albicans*, mas não identifica as demais leveduras (LACAZ, 1991). Para a caracterização definitiva das espécies, torna-se necessário o uso de provas bioquímicas como fermentação de carboidratos (zimograma) e assimilação de fontes de carbono (auxonograma), utilização do  $\text{KNO}_3$  como fonte de nitrogênio, produção de urease e microcultivo para determinar a micromorfologia da espécie.

### 1.3.2 Testes de Sensibilidade aos Antifúngicos

Nos Estados Unidos, o National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) é responsável pela padronização de todos os métodos utilizados nos laboratórios clínicos. O NCCLS, em 1992, propôs o método de macrodiluição como método de referência para os testes de susceptibilidade a antifúngicos (ESPINEL-INGROFF, 1996). Anterior a essa padronização para os testes de avaliação *in vitro* para drogas antifúngicas, não havia credibilidade nos resultados uma vez que cada laboratório apresentava CIM (Concentração inibitória mínima) diferentes o que não permitia comparação e reprodutibilidade nos resultados (GOLGANI et al., 1987).

O teste de macrodiluição exige muito espaço físico e tempo para ser executado, assim como técnicos especialmente treinados, sendo considerado um método de custo elevado. Entretanto, o método de microdiluição, em placa, apresenta-se como uma alternativa possível para a rotina oferecendo as vantagens de automatização, determinando um ponto de corte, o que possibilita o estudo de crescimento da levedura em presença do agente antifúngico, e apresenta resultados reprodutíveis, como o teste de macrodiluição (VAN ELDERE et al., 1996).

O aumento na severidade das doenças fúngicas, tem estimulado o desenvolvimento de novos agentes antifúngicos ao mesmo tempo que tem aparecido resistência à essas drogas (ESPINEL-INGROFF et al., 1996).

Segundo VELEGRAKI (1995) e VAN ELDERE et al. (1996), alguns fungos patogênicos emergentes apresentam MICs elevados nas provas de sensibilidade a antifúngicos. A emergência de microorganismos resistentes é

fenômeno esperado uma vez que o tratamento com antifúngicos é realizado por períodos prolongados. Segundo DATRY (1992), espécies como *C. krusei*, *C. tropicalis* e *T. glabrata* apresentam sérios problemas terapêuticos. A controvérsia a respeito da relevância clínica dos resultados obtidos com testes de sensibilidade a antifúngicos *in vitro* devido a não existência de consenso laboratorial sobre uma definição de resistência aos antimicóticos (ODDS, 1993).

Devido as poucas de informações sobre a realidade brasileira, foi proposto o presente estudo para verificar a incidência de infecção urinária hospitalar por leveduras, associada ao emprego de sonda vesical, em pacientes internados em unidade de terapia intensiva.



## **2. OBJETIVOS**

1.-Verificar a incidência de candidúria hospitalar associada ao uso de cateter vesical em pacientes hospitalizados em unidade de terapia intensiva;

2.-Identificar os agentes etiológicos causadores de candidúria hospitalar;

3.-Determinar os fatores de risco para candidúria hospitalar;

4.-Determinar a sensibilidade a drogas antifúngicas das cepas isoladas a partir de amostras de urina e sangue;

5.- Avaliar a relação entre candidúria e infecções da corrente sanguínea.

### **3. CASUÍSTICA E MÉTODOS**

#### **3.1 Hospital São Paulo (HSP)**

O HSP é hospital geral de ensino da Universidade Federal de São Paulo-Escola Paulista de Medicina, localizado na cidade de São Paulo, com 600 leitos, distribuídos em 29 enfermarias, conforme as especialidades médicas existentes. O Hospital São Paulo conta com 15.000 internações/ano (1995), em média, sendo o coeficiente de letalidade de 5%. A maioria dos pacientes atendidos é conveniada ao Sistema Único de Saúde (SUS).

##### **3.1.1 Serviço de Prevenção e Controle de Infecção Hospitalar (SPCIH)**

Em 1984, foi constituída o SPCIH por iniciativa da direção clínica do Hospital São Paulo (Wey, 1984).

Atualmente esse serviço faz parte da Comissão de Epidemiologia Hospitalar que conta com os serviços de Vigilância Epidemiológica, Controle de Qualidade, Racionalização de Antimicrobianos e Prevenção e Controle de Infecção Hospitalar. Dois médicos especialistas em doenças infecciosas e quatro enfermeiras epidemiologistas formam o grupo de técnicos responsáveis por este último serviço.

### **3.1.2 Unidade de Terapia Intensiva (UTI) da Disciplina de Anestesiologia Dor e Terapia Intensiva Cirúrgica**

A Unidade de Terapia Intensiva dispõe de 14 leitos, distribuídos em uma enfermaria ampla e outros quatro, em duas enfermarias menores, isoladas entre si. Possui um corredor que conecta as três enfermarias e uma sala reservada para preparação de medicamentos.

No período de junho de 1995 a janeiro de 1996, foram internados 9.443 pacientes na UTI. O coeficiente de mortalidade geral foi de 20,1% e o tempo médio de internação foi de 6,2 dias. A taxa média de relação pessoal de enfermagem/paciente é de 1:2.

### **3.1.3 Laboratório de Micologia Médica**

O setor de Micologia Médica pertence à Disciplina de Biologia Celular do Departamento de Microbiologia, Imunologia e Parasitologia com as funções de diagnóstico das micoses superficiais, sistêmicas e oportunistas da comunidade atendida pelo HSP e a Escola Paulista de Medicina UNIFESP, responsável pelo ensino de Micologia Médica dos alunos de graduação dos cursos de Medicina, Enfermagem e Biomedicina e orientação de pos-graduandos a nível de mestrado e doutorado.

Em 1995, foi criado o Laboratório Especial de Micologia (LEMI) sob a direção das Disciplinas de Biologia Celular e Doenças Infecciosas e Parasitárias da UNIFESP - EPM, com a finalidade de realizar, testes de sensibilidade e biologia molecular, em especial, das leveduras patogênicas.

### **3.1.4 Laboratório Central:**

O laboratório central do HSP, funciona nas dependências do Hospital, tendo local próprio para o setor de microbiologia.

### **3.2 Desenho do Estudo**

Foram estudados todos os pacientes adultos hospitalizados, consecutivamente, na unidade de terapia intensiva da Disciplina de Anestesiologia, Dor e Terapia Intensiva Cirúrgica do Hospital São Paulo, submetidos à cateter vesical (sonda Foley), no período de junho de 1995 a janeiro de 1996.

### **3.2.1 Seleção dos casos e controles**

Foram considerados todos os pacientes adultos internados consecutivamente na unidade de terapia intensiva do Hospital São Paulo, submetidos à sonda vesical (cateterizados, por um período inferior a 24 h da admissão na unidade ou cuja instalação da sonda Foley ocorra no período de internação) com urocultura e hemocultura inicial negativas para leveduras (tempo zero do estudo). Foi definido como caso todos aqueles pacientes que apresentaram uroculturas positivas, para leveduras, a partir de 72 horas da instalação do cateter urinário e controles aqueles pacientes que foram sondados que não apresentaram culturas de urina positiva para leveduras durante a hospitalização na UTI.

Foram excluídos da análise pacientes com história prévia de infecções urinárias de repetição, pacientes em uso de cateter vesical de demora, pacientes cuja origem e data da instalação da sonda era duvidosa, e pacientes com urocultura positiva para fungos nas primeiras 24 horas de sondagem.

Os fatores de risco foram avaliados através do preenchimento do instrumento em anexo (Anexo 1).

### **3.2.2 Obtenção das amostras**

**A. Urocultura-** Com auxílio de pinça Kelly, foi pinçada a sonda urinária 15 cm. da parte proximal do sistema coletor, por 5 minutos, com a finalidade de colher urina recente. Após anti-sepsia da porção de látex do

cateter urinário, com álcool 70% foram coletados aproximadamente 10 ml de urina, com seringa e depositados em tubo estéril de fundo cônico. As amostras foram transportadas em prazo não superior a uma hora ao Laboratório de Micologia Médica da Disciplina de Biologia Celular da UNIFESP, para serem imediatamente processadas.

**B. Hemocultura-** A anti-sepsia prévia à punção foi realizada com álcool 70% e posterior aplicação de iodo-povidine 10% em círculos semi-abertos, a partir do local em que foi feita a punção venosa. Sendo extraídos 8 a 10 ml de sangue venoso periférico, que após substituição da agulha, foi semeada em frasco aeróbico adequado para incubação no aparelho “Bactec”. Havendo crescimento de levedura, o frasco era enviado ao Laboratório de Micologia, para posterior identificação.

**C. Secreção vaginal-** Após prévia anti-sepsia com água e sabão, foram coletadas amostras de secreção vaginal com o auxílio de zaragatoa esterilizada, sendo transportadas em tubo esterilizado, contendo meio de transporte ao Laboratório de Micologia Médica da UNIFESP-EPM, para seu processamento.

### **3.2.3 Número e Intervalos das Coletas**

#### **Urocultura**

Foram coletadas amostras nos seguintes momentos:

- a- Nas primeiras 24 horas após a sondagem e a cada 72 horas até a retirada do cateter;
- b- Após 48 horas da retirada da sonda vesical ou da alta da UTI.

#### **Sangue**

Foram coletadas amostras nos seguintes momentos:

- a- Ao ser instalado o cateter urinário na UTI ou até 24 horas da instalação da sonda vesical em outra unidade;
- b- A cada 72 horas a partir da primeira coleta de urina;
- c- No momento da retirada do cateter urinário;
- d- Em caso de febre de origem desconhecida (duas amostras, com intervalo de uma hora) e sempre que houvesse indicação do médico assistente;
- e- 48 horas após retirada do cateter urinário ou alta do paciente da UTI.

#### **Secreção Vaginal**

Foram coletadas amostras nos seguintes momentos:

- a- Ao ingresso do paciente no estudo;
- b- No momento da retirada da sonda vesical.

### **3.3 PROCESSAMENTO MICOLÓGICO DAS AMOSTRAS**

#### **3.3.1.- Exame micológico direto e cultura**

##### **a- Amostras de urina**

- Exame micológico direto: após centrifugação da urina por 5 min. a 2000 rpm, foram feitas preparações microscópicas do sedimento.
- Cultura: com o auxílio de alça calibrada (10 $\mu$ L) , 10  $\mu$ L do sedimento de urina foram semeados em placas contendo ágar Sabouraud-dextrose acrescido de cloranfenicol (0,05 g/1000ml), incubadas a 37<sup>0</sup> C durante 10 dias.

##### **b- Amostras de sangue**

Os frascos semeados com sangue, incubadas a 37<sup>0</sup> C., foram monitorizados pelo sistema automatizado (Bactec) por período de 7 dias. Havendo desenvolvimento de microrganismos, confirmada pela presença de leveduras à coloração de Gram, alíquotas de 0,5 mL da amostra foi semeada em placa contendo ágar Sabouraud dextrose, a 37<sup>0</sup> C, por 3 a 15 dias, ou até desenvolvimento do microrganismos.

##### **c- Amostras de secreção vaginal**

- Exame micológico direto (EMD): foram realizados esfregaços em lâminas de microscopia, adicionados de KOH tinta Quink Parker permanente na proporção 2:1.
- Cultura: amostras de secreção vaginal, foram semeadas com o auxílio do zaragatoa em placas de ágar Sabouraud acrescido de cloranfenicol.



Crescimento de leveduras foi observado durante 15 dias a 37<sup>0</sup> C.

### **3.3.2 Identificação das leveduras isoladas**

As leveduras obtidas do primo-isolamento em ágar Sabouraud-dextrose foram inicialmente triadas com a prova de formação do tubo germinativo, para identificação de *C. albicans* (TASCHDJIAN et al., 1960).

A identificação de *C. albicans* pela presença de tubo germinativo, foi confirmada através da observação de clamidioconídios em microcultivo em placa.

Las leveduras não produtoras de tubo germinativo, foram identificadas através da análise de micromorfologia e perfil bioquímico, segundo método clássico de KREGGER-VAN RIJ (1984).

Uma vez identificadas ao nível de espécie, as cepas foram mantidas em tubos de tampa rosca estéreis contendo 5 mL de água destilada estéril, guardados á temperatura ambiente e repicadas em tubos de tampa rosca contendo ágar-Sabouraud guardadas a - 6<sup>0</sup> C, para estudos posteriores.

### 3.3.4 Teste de sensibilidade *in vitro*

A primeira e a última amostra positiva para leveduras hospitalares do mesmo paciente proveniente de amostras de urina e sangue, foram testadas para verificar a sensibilidade *in vitro* frente a quatro antifúngicos (itraconazol, anfotericina B, fluconazol e ketoconazol).

O método utilizado para o estudo de susceptibilidade a antifúngicos foi a microdiluição em caldo, realizado segundo a padronização do National Committee for Clinical Laboratory Standards- EUA (NCCLS) para a microdiluição (NCCLS-M27p, 1992; ESPINEL- INGROFF et al., 1992; COLOMBO 1995; PFALLER et al., 1995).

Resultados de leitura duvidosa ou com valores de concentração inibitória mínima (CIM) elevados foram avaliados pela técnica de microdiluição, segundo NCCLS-EUA.

### 3.4 Análise Estatística

A análise dos resultados foi feita através de análise univariada, aplicando-se o teste qui-quadrado para tabelas 2x2 e estudado Risco Relativo (RR) (SIEGEL, 1975, LEVIN, 1987) para avaliação da associação entre cada fator individualmente e a ocorrência de candidúria ou candidemia. Em alguns casos, levando-se em conta as restrições de COCHRAN (1954), aplicou-se o teste exato de Fisher (SIEGEL, 1975).

Em todos os testes, fixou-se em 0,05 ou 5% o nível para rejeição da hipótese de nulidade.

#### 4. RESULTADOS

De junho de 1995 a janeiro de 1996, foram estudados 70 pacientes adultos em uso de cateter vesical, internados consecutivamente na Unidade de Terapia Intensiva da Disciplina de Anestesiologia, Dor e Terapia Intensiva Cirúrgica do HSP.

Foram coletadas 557 amostras, das quais 253 (45,42%) de urina, 252 (44,88%) de sangue e 52 (9,34%) de secreção vaginal, cuja positividade para leveduras foi respectivamente 14,6%, 2,41% e 15,8%.

Entre os 70 pacientes estudados, 17 (24,28%) apresentaram amostras com crescimento fúngico.

Destacamos que o total de pacientes estudados (70) receberam tratamento antibiótico prévio, sendo a média de drogas administradas de 3 a 4 nos casos e controles respectivamente. A média do tempo de administração dos antibióticos sistêmicos variou entre 30 e 52 dias nos pacientes com urocultura negativa e positiva para leveduras respectivamente.

A tabela 1 apresenta a distribuição dos pacientes com culturas positivas em amostras de urina e sangue, segundo sexo, observando-se a incidência de 18,6% de isolamento fúngico nas uroculturas.

Tabela 1. Distribuição das culturas com isolamento de fungos, de amostras de urina e sangue segundo sexo, obtidas dos pacientes, submetidos a cateter vesical e internados em UTI-HSP, jun/95 a jan/96.

Origem das amostras	SEXO					
	Masculino		Feminino		Total	
	Nº	%*	Nº	%*	Nº	%*
Urina	5	7,1	8	11,4	13	18,6
Sangue	3	4,3	1	1,4	4	5,7

RR=0,51; IC= 0,21 - 1,25; p=0,24

\*Percentual obtido para o total de pacientes estudados (N=70)

A tabela 2 apresenta o resultado das uroculturas segundo o sexo dos pacientes. De 26 mulheres, oito (11,4%) apresentaram isolamento de leveduras, enquanto em 44 homens a porcentagem foi de 7,1% (RR=1,95; IC= 1,1 - 3,46; p=0,04).

Tabela 2. Distribuição das uroculturas obtidas segundo sexo dos pacientes submetidos à sonda vesical e internados em UTI-HSP, jun/95 a jan/96.

Resultados das uroculturas	SEXO					
	Feminino		Masculino		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Positivas	8	11,4	5	7,1	13	18,6
Negativas	18	25,7	39	55,1	57	81,4
Total	26	37,1	44	62,8	70	100,0

RR=1,95; IC= 1,1 - 3,46; p=0,04

A tabela 3 analisa a influência da troca de cateter vesical como fator de risco para colonização do trato urinário, três dos 13 pacientes com

uroculturas positivas, trocaram o cateter vesical durante o período de internação na UTI.

Tabela 3. Análise do fator de risco troca de cateter para presença de leveduras no trato urinário a partir de 70 pacientes adultos internados em UTI-HSP, submetidos a cateter vesical, jun/95 a jan/96.

TROCA DE CATETER VESICAL						
Urocultura	SIM		NÃO		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Positiva	3	4,2	10	14,3	13	18,5
Negativa	1	1,5	56	80,0	57	81,5
Total	4	5,7	66	94,3	70	100,0

RR=13,15; IC= 1,48- 116,55; p=0,0185

Na tabela 4 observamos a distribuição de pacientes femininos com secreção vaginal inicial positiva para leveduras (oito pacientes), dos quais

cinco (62,5%) mostraram posterior presença de leveduras, quatro em uroculturas e um, em hemocultura ( $p \geq 0,05$ ).

Tabela 4. Distribuição de oito pacientes internados em UTI/HSP submetidos à sonda vesical com secreção vaginal inicial (SVI) positiva para leveduras e evolução posterior das hemoculturas e uroculturas, jun/95 a jan/96.

Material	Presença de leveduras					
	Positiva		Negativa		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Urina	4	50,0	3	37,5	7	87,5
Sangue	1	12,5	0	0,0	1	12,5
Total	5	62,5	3	37,5	8	100,0

A distribuição dos pacientes que apresentaram leveduras na urina, segundo doença de base encontra-se na tabela 5.

Tabela 5. Distribuição, dos pacientes segundo doença de base, que apresentaram crescimento de leveduras em urina, internados em UTI do HSP e submetidos a cateter vesical, jun/95 a jan/96.

Diagnóstico principal	Número	Percentual
Aneurismectomia	2	15,4
Acidente vascular cerebral	1	7,7
Colecistectomia	1	7,7
Diabetes mellitus	1	7,7
Embolectomia	1	7,7
Fratura de fêmur	1	7,7
Hemicolectomia	1	7,7
Neoplasia digestiva	2	15,4
Politraumatismo	2	15,4
Tuberculose	1	7,7
<b>Total</b>	<b>13</b>	<b>100,0</b>



A tabela 6 analisa a relação existente entre evolução de alta da UTI e origem da amostra. De 17 pacientes, dez (58,8%) com uroculturas positivas foram transferidos de enfermaria e três, com hemocultura positiva (17,6%) morreram.

Tabela 6. Evolução dos pacientes com uroculturas e hemoculturas positivas para leveduras após alta da unidade, jun/95 a jan/96.

Culturas positivas	E V O L U Ç Ã O							
	Transferência de Enfermaria		Alta Hospitalar		Óbito		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Uroculturas	10	58,8	3	17,6	0	0,0	13	76,5
Hemoculturas	1	5,8	0	0,0	3	17,6	4	23,5
Total	11	64,7	3	17,6	3	17,6	17	100,0

Índice de Mortalidade de Candidemia = 75%

As leveduras isoladas a partir de urina estão representadas na tabela 7. As leveduras mais freqüentemente isoladas foram *C. albicans* (46,15%), seguida por *T. glabrata* (30,76%).

Tabela 7. Distribuição de espécies de leveduras isoladas a partir de amostras de urina de 17 pacientes hospitalizados na UTI do HSP, 06/95 a 01/96.

Espécies isoladas	Número	%
<i>C.albicans</i>	6	46,15
<i>T.glabrata</i>	4	30,76
<i>Tr.inkin</i>	1	7,69
<i>Tr.ovoides</i>	1	7,69
<i>C.krusei</i>	1	7,69
<b>Total</b>	<b>13</b>	<b>100,0</b>

A tabela 8 mostra as principais leveduras isoladas a partir de amostras de sangue (quatro pacientes). Do total de leveduras isoladas (quatro) encontramos que *C. albicans*, *C. famata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* representaram 25% cada.

Tabela 8. Distribuição de espécies de leveduras isoladas no sangue de quatro pacientes hospitalizados, na UTI do HSP, submetidos a cateter vesical, 06/95 a 01/96.

Espécies isoladas	Número	%
<i>C.albicans</i>	1	25,0
<i>C.famata</i>	1	25,0
<i>C.parapsilosis</i>	1	25,0
<i>C.tropicalis</i>	1	25,0
<b>Total</b>	<b>4</b>	<b>100,0</b>

Na tabela 9 são apresentadas as leveduras isoladas a partir de mostras de secreção vaginal inicialmente positivas. As leveduras mais frequentemente isoladas foram *C. albicans* (37,5%), e *T. glabrata* (37,5%).

Tabela 9. Distribuição de espécies de leveduras isoladas a partir de amostras de secreção vaginal inicial de oito pacientes hospitalizados na UTI do HSP, no período de 06/95 a 01/96.

Espécies isoladas	Número	%
<i>C.albicans</i>	3	37,5
<i>C.krusei</i>	2	25,0
<i>T.glabrata</i>	3	37,5
<b>Total</b>	<b>8</b>	<b>100,0</b>

Na tabela 10 observamos a distribuição das cepas isoladas em relação a sensibilidade aos antifúngicos. Isolados provenientes de amostras de urina apresentaram CIM elevados para anfotericina B (*T. inkin* e *T. ovoides*) para fluconazol (*C. krusei*) e um isolado de *C. albicans* isolada de hemocultura, apresentou CIM elevado para fluconazol.

Tabela 10 . Distribuição das cepas em relação a sensibilidade às drogas antifúngicas (itraconazol, fluconazol, ketoconazol e anfotericina B) das cepas isoladas em urina e sangue de pacientes internados em UTI-HSP, submetidos à sonda vesical, jun/95 a jan/96.

Espécie	Nº	Droga Antifúngica Testada										
		Ketoconazol		Itraconazol		Fluconazol		Anfotericina B		Variação de Sensibilidade		
		MIC 50	MIC90	MIC50	MIC 90	MIC 50	MIC 90	MIC 50	MIC 90	Keto.	Itra.	Fluco.
<i>C.albicans</i>	7	0,015	1	0,06	0,125	0,5	1	0,25	1	0,03 / 4	0,06 / 4	0,5 / 64
<i>C.krusei</i>	1	0,125	0,125	0,06	0,06	64	64	0,25	0,25	0,125	0,06	64
<i>T.glabrata</i>	4	0,125	0,125	0,06	1,0	1	1	0,25	0,5	0,03/0,12 5	0,06 / 1	2 / 8
<i>C.parapsilosis</i>	1	0,03	0,03	0,03	0,03	1	1	0,5	0,5	0,03	0,03	1
<i>C.famata</i>	1	0,06	0,06	0,250	0,250	64	64	1	1	0,06	0,250	64
<i>Tr.inkin</i>	1	0,5	0,5	0,125	0,125	4	4	>16	>16	0,5	0,125	4
<i>Tr.ovooides</i>	1	0,5	0,5	0,125	0,125	4	4	>16	>16	0,5	0,125	4
<i>C.tropicalis</i>	1	0,03	0,03	0,03	0,03	1	1	1	1	0,03	0,03	1

A tabela 11 e o gráfico 1 demonstram a relação entre o tempo de instalação do cateter vesical e a presença de leveduras em culturas de urina. Dos 13 pacientes com uroculturas positivas para leveduras, nove (69,23%) apresentaram culturas de urina positivas a partir de 72 horas de instalação do cateter ( $p \geq 0,05$ ).

Tabela 11. Relação entre o tempo de instalação do cateter vesical e a presença de uroculturas positivas em 13 pacientes adultos submetidos à cateter vesical internados na UTI, jun/95 a jan/96.

Tempo de instalação do cateter vesical	Uroculturas Positivas	
	Nº	%
Até 48 horas	0	0,0
Em 72 horas	9	69,23
Superior a 72 horas	4	30,76
Total	13	100,00

(Média de permanência da sonda urinária nos casos e controles, respectivamente, 21 dias e 14 dias)

Gráfico 1. Relação entre dias de instalação do cateter urinário é a presença de leveduras na urina, de 13 pacientes adultos em uso de sonda vesical, internados em UTI, jun'95 a jan/96.



Na tabela 12 observamos a evolução das uroculturas positivas para leveduras adquiridas no hospital em 13 pacientes, encontramos que quatro (30,76%) apresentaram culturas de urina inicial  $\leq 20.000$  UFC/ml negativizaram espontaneamente, dado não significante estatisticamente ( $p \geq 0,05$ ).

Tabela 12. Distribuição da evolução das uroculturas, segundo unidades formadoras de colônias iniciais (UFC) de 13 pacientes submetidos a cateter vesical e internados em UTI, jun/95 a jan/96.

EVOLUÇÃO DAS UROCULTURAS							
Nº de UFC/ml	Negativação Espontânea				TOTAL		
	SIM		NÃO		Nº	%	
	Nº	%	Nº	%			
< 20.000 UFC/ml	4	30,76	0	0,0	4	30,76	
$\geq 20.000$ UFC/ml	0	0,0	9	69,23	9	69,23	
TOTAL	4	30,76	9	69,23	13	100,0	

## 5. DISCUSSÃO

Pacientes adultos internados em unidades de terapia intensiva, são submetidos a procedimentos invasivos múltiplos, favorecendo a aquisição de infecções hospitalares (WENZEL, 1993). Apesar das bactérias serem os principais agentes etiológicos das ITUs hospitalares, a incidência das leveduras tem aumentado, consideravelmente, nas últimas duas décadas (GARNER et al., 1988).

As perguntas mais relevantes sobre a presença desses microrganismos no trato urinário, dizem respeito à importância das candidúrias, conceituação de colonização ou infecção, tipo de intervenção para prevenção e remoção de fatores de risco, necessidade de terapia antifúngica e drogas de escolha para o tratamento. Até que essas questões sejam satisfatoriamente respondidas, ao menos em parte, os clínicos continuarão a ter dificuldades no diagnóstico e tratamento de ITUs fúngicas (GUBBINS et al., 1993).

Na presente investigação, procuramos identificar os fatores relacionados à colonização/infecção do trato urinário. Com essa finalidade avaliamos sexo, idade, troca de cateter vesical, tempo de permanência do cateter, período de hospitalização, terapia antibiótica prévia (HARMONY and WENZEL, 1978; DAIFUKO et al., 1984; ARAGONA et al., 1985; GOLD et al., 1985; PLATT et al., 1982b; CRAWFORD et al., 1992; HEREDIA et al., 1993; GUBBINS et al., 1993).

Em nosso estudo, encontramos a mediana de 70 anos de idade para os pacientes com urocultura positiva para levedura, sendo a média calculada de 65 anos, concordando com HARMONY & WENZEL (1978). Entretanto, outros

autores relatam médias inferiores, de 46 a 60 anos (PLATT et al., 1982b; LEÓN-REGIDOR et al., 1993).

A presente pesquisa revelou a presença de leveduras em 18,6% das amostras de urina de pacientes submetidos a cateter vesical (Tabela 1). Tal resultado é concordante com GARNER et al. (1988) e VOSS et al. (1994). Índices entre 11% e 25,7% foram verificados respectivamente, por HAMORY & WENZEL (1978) e PLATT et al. (1983) o que pode ser atribuído à diferença na população estudada por esses autores.

Candidemia hospitalar tem merecido a atenção dos investigadores, não só pelo seu aumento crescente nos últimos anos, mas também pela elevada taxa de mortalidade (WEY et al., 1988). A incidência de 5,7% de candidemia verificada em nossa investigação (tabela 1) não difere dos resultados de WEY et al. (1989) e FRASER et al. (1992). Segundo alguns pesquisadores a candidúria ocorre principalmente por via descendente (DOUGLAS, 1962; RICHARDSON et al., 1993; TORRES RODRIGUES et al., 1993). Entretanto, em nosso estudo os quatro pacientes que apresentaram candidemia, não tiveram culturas positivas de urina, em um período de até oito dias de seguimento (Tabela 1).

Como ocorre em ITUs bacterianas, a frequência de infecções por *Candida* é elevada em mulheres. Em revisão da literatura de 42 anos, GUBBINS et al. (1993) reportam percentual de 57% de pacientes do sexo feminino com candidúria. Em nossos achados, oito dos 13 pacientes que apresentaram urocultura positiva pertenciam ao sexo feminino ( $p \leq 0,05$ ) (Tabela 2). A ascensão das leveduras a partir do trato genital feminino ao trato urinário pode ser influenciada por fatores anatomofuncionais próprios deste sexo, os que facilitariam a presença da levedura na urina e justificaria a maior incidência de candidúria nas mulheres (SENET, 1995; MAZER et al., 1982).

O uso do cateter vesical ainda que considerado como um dos principais fatores de risco para aquisição de candidúria hospitalar é de essencial importância no tratamento dos pacientes internados em UTI (HARMONY & WENZEL, 1978; GANNOUM, 1990; GUBBINS et al., 1993; WENZEL; 1993). Observamos que a troca do cateter urinário (Tabela 3) pode também ser fator de risco para a colonização/infecção por leveduras hospitalares em urina ( $p \leq 0,05$ ). Não obstante, o risco relativo e intervalo de confiança obtidos sugerem a realização de um estudo com número maior de pacientes.

Secreção vaginal inicial positiva foi diagnosticada em oito pacientes, cinco das quais tiveram uroculturas positivas posteriormente para a mesma espécie (Tabela 4). Análises através de técnicas de biologia molecular das amostras poderão estabelecer identidades nas cepas isoladas, esclarecendo modelo de colonização ascendente, pouco documentado na literatura (GUBBINS et al., 1993).

O mecanismo exato pelo qual a cirurgia é fator de risco para candidúria hospitalar ainda não foi determinado, as cirurgias, em especial, do trato gastrointestinal, favorecem a translocação da levedura do tubo digestivo para outras topografias do organismo (WISE et al., 1982; GUBBINS et al., 1993; PITTET et al., 1994).

HARMONY & WENZEL (1978), estudando 98 pacientes, observaram uroculturas positivas para leveduras hospitalares em 11% dos pacientes submetidos a algum procedimento cirúrgico. PLATT et al. (1982b) verificaram que 85,7% dos pacientes com leveduras na urina tinham sofrido cirurgia. Os mesmos autores em 1986, determinaram nove fatores de risco diretos e 13 variáveis coadjuvantes para contrair candidúria hospitalar. Dentro dos nove fatores de risco, destacam o procedimento cirúrgico, em 60% dos casos (

$p \leq 0,05$ ). Em nosso estudo, 10 (76,9%) dos 13 pacientes com cultura positiva para leveduras hospitalares tinham sido submetidos a procedimentos cirúrgicos prévios (Tabela 5), ao comparar com o grupo controle (53 pacientes) podemos observar que 81,13% deles (43 pacientes) foram submetidos a procedimento cirúrgico prévio.

HARMONY & WENZEL (1978) foram os primeiros pesquisadores que associaram candidúria hospitalar com aumento de morbidade, o que foi confirmado, posteriormente, por outros pesquisadores (PLATT et al., 1982a; SONDA et al., 1985; VASQUES et al., 1993; CDC, 1983; SENET et al., 1995).

ARAGONA et al. (1985), admitiram que o período de internação igual ou maior do que 24 dias facilitaria a colonização, multiplicação e invasão da levedura oportunista. Em nosso estudo observamos, que a evolução dos pacientes com uroculturas positivas apresentaram média de permanência de 25,2 dias, enquanto a do grupo controle foi de 10,6 dias ( $p \leq 0,05$ ). Esses dados são similares aos relatados por HAMORY & WENZEL (1978).

Estudando 13 pacientes com leveduras em amostras de urina verificamos que 58,8% deles foram transferidos de enfermaria e 17,6% receberam alta hospitalar. Não foram registrados óbitos nessa população, concordando com HAMORY & WENZEL (1978) e ARAGONA et al. (1985).

O índice de mortalidade nos pacientes com hemoculturas positivas para leveduras hospitalares encontrado em nossa investigação foi de 75% (Tabela 6), semelhante ao descrito por BECK-SAGUÉ et al. (1993) mas discordante de WEY et al. (1989) e FRASER et al. (1992) os quais relatam mortalidade em 57 e 58% dos casos, respectivamente.

A infecção do trato urinário segundo dados do National Nosocomial Surveillance System de 1996, representam 34,45% das infecções hospitalares. Na

UTI da Disciplina da Anestesiologia da UNIFESP-EPM, São Paulo, Brasil (\* CABEZALIO), a incidência das IH nos anos 1994, 95 e 96 respectivamente de 44, 32 e 26%, das quais as ITUs correspondiam a 6% sem referência a isolados de leveduras para o ano de 1996. WEBER et al. (1992) relatam que espécies de *Candida* representam, aproximadamente, 1 a 8% das uroculturas de pacientes hospitalizados. Segundo BECK-SAGUÉ et al. (1993), 19,3% de 1458 pacientes, desenvolveram infecção do trato urinário, dos quais 54,4% apresentaram bacilos Gram negativos, 25,7% leveduras e 17% bactérias Gram-positivas. O importante papel das espécies *não albicans* como patógenos emergentes nas infecções do trato urinário tem sido ressaltado por vários pesquisadores (PFALLER & WENZEL, 1992; PFALLER, 1995a). Em nosso trabalho, isolamos leveduras provenientes de 13 pacientes (Tabela 7) observando-se *C. albicans* (46,15%) seguida de *T. glabrata* (30,76%) e *C. krusei* (7,69%), dados que concordam com os relatos de diversos autores (SANFORD, 1993; GUBBINS et al., 1993).

STONE et al. (1989) relatam pseudosurto urinário secundário à contaminação da bolsa coletora por *T. beigellii* em 15 pacientes internados em UTI. Em 1994, foi observado o primeiro caso de infecção urinária por *T. inkin* em paciente imunocompetente (BLANCARD et al., 1995). A presença no trato urinário de agentes do gênero *Trichosporon* tem sido pouco relatada na literatura (Mc. WHINNEY et al., 1992). É importante destacar o isolamento de *T. inkin* (7,69%) a partir da urina de um paciente masculino de 48 anos de idade, politraumatizado e *T. ovoides* (7,69%) de urocultura de mulher de 68 anos de idade, portadora de diabetes mellitus, em pos-operatório de aneuristectomia.

A partir das duas últimas décadas, têm sido observadas mudanças na incidência das espécies de *Candida* de origem hospitalar, associadas à infecção da corrente sangüínea. Em 1980, as hemoculturas positivas representavam 5,4%

do total de infecções fúngicas hospitalares, aumentando para 9,9% em 1990 (BECK-SAGUÉ et al., 1993). *C. albicans* representava 50% dos isolados (WENZEL, 1995). FRASER et al. (1992) determinaram que 63% das hemoculturas positivas correspondiam a *C. albicans*, seguida de *C. tropicalis* (17%), *C. glabrata* (13%), *C. parapsilosis* (6,5%) e *C. krusei* (0,9%). Atualmente candidemias por *C. tropicalis* e *C. parapsilosis* estão adquirindo maior importância (WENZEL, 1995). Em nosso estudo, hemoculturas positivas foram obtidas de quatro pacientes: *C. albicans*, *C. famata*, *C. parapsilosis* e *C. tropicalis* (Tabela 8).

Candidíase vaginal é um importante problema universal que afeta milhões de mulheres. A presença de colonização vaginal assintomática por *Candida* tem sido verificada em aproximadamente 10 a 55% das mulheres em idade fértil (SOBEL, 1993). Segundo ODDS et al. (1988), a levedura pode permanecer na vagina por vários meses até anos. Fatores tais como diabetes mellitus, antibioticoterapia, corticoideterapia, distúrbios da função imune, entre outros, contribuiriam para a conversão do estado de portador para instalação da infecção (RIPON, 1988; DAIFUKO et al., 1984; ARAGONA et al., 1985; SONDA & AMENDOLA, 1985).

Das leveduras isoladas a partir de mucosa vaginal de mulheres assintomáticas ou sintomáticas, mais de 80% correspondem a *C. albicans*, chamando a atenção para outras espécies, em especial *T. glabrata* e *C. krusei*. (ODDS, 1988). Em nosso meio, MAFFEI (1995) de um total de 48 isolamentos de leveduras obtidos de mucosa vaginal de 80 gestantes, identificou *C. albicans* (85,5%), *C. tropicalis* (6,3%), *C. glabrata* (4,2%), *C. famata* (2,0%) e *C. krusei* (2,0%).

De 26 pacientes do sexo feminino, internados em unidade de terapia intensiva, isolamos leveduras de amostras de secreção vaginal inicial em oito pacientes (30,76%) (Tabela 4): *C.albicans*, *T.glabrata* e *C.krusei* em 37,5; 37,5 e 25,5% respectivamente. Observamos que cinco das oito pacientes com secreção vaginal inicial positiva, mostraram, posterior presença das mesmas espécies de leveduras em urina, sugerindo provável via ascendente de colonização/infecção desta população (GUBBINS et al., 1993)

A intensa utilização de derivados azólicos, como agentes profiláticos e terapêuticos, tem favorecido o desenvolvimento de resistência por parte de alguns isolados de *Candida* spp, ou a colonização e infecção por espécimes primariamente resistentes aos azólicos (ODDS, 1993; PFALLER et al., 1992b). O isolamento de cepas resistentes de *C.albicans* tem sido verificado em pacientes submetidos a repetidos tratamentos antifúngicos (REX et al., 1995).

A resistência à poliênicos, em especial à anfotericina B, se refere geralmente à ocorrência de infecções por espécies, primariamente menos susceptíveis a essa droga, como *C. lusitaniae*, *T. beigelii* e *Fusarium* spp. Em nosso estudo, (Tabela 10) observamos que as duas cepas *T.inkin* e *T.ovoides* isoladas de urina, apresentavam *in vitro* CIM  $\geq 16$  para anfotericina B, confirmando os relatos de PFALLER et al. (1994b), que sugerem a presença de resistência para anfotericina B por espécies do gênero *Trichosporon*.

A identificação específica de microrganismos patôgenicos fornece subsídio importante para a escolha terapêutica. *C.glabrata* e *C.krusei* são naturalmente resistentes ao fluconazol (VOSS et al, 1994; REX et al., 1995). A partir de amostras de hemocultura isolamos uma cepa *C. albicans* CIM de 64 mg/mL para fluconazol, de amostras de urina identificamos três amostras com CIM elevada sendo uma cepa de *C.krusei* com CIM de 64 mg/mL para



fluconazol (Tabela 10) duas leveduras do gênero *Trichosporom* apresentam CIM elevados para todas as drogas testadas, dado confirmado mediante a realização da técnica de macrodiluição em caldo (VAN ELDERE et al., 1996).

Para PLATT et al. (1986), a duração do tempo de permanência da sonda vesical é importante fator de risco, permitindo que os microrganismos colonizadores da bolsa coletora ascendam pelo lumem da sonda urinária, em que o tempo transcorrido entre a inserção do cateter vesical até a obtenção de uroculturas positivas para leveduras hospitalares relatado por diferentes autores de 6, 7 e 12 dias respectivamente (HAMORY & WENZEL, 1978; SHABERG et al., 1981; GUBBINS et al., 1993). Nossos achados revelam que 9 (69,23%) de 13 pacientes com uroculturas positivas submetidos a cateter vesical apresentaram presença da levedura em urina a partir das 72 horas de instalado o cateter vesical (tabela 11), dado não significativo estatisticamente ( $p \geq 0,05$ ).

O isolamento de *Candida* a partir de amostras de urina pode ser considerado anormal e certamente precisa de investigação uma vez que pesquisadores reportam que pacientes com contagens baixas de UFC/mL de leveduras podem desenvolver ITU por *Candida* spp. A presença de leveduras, em particular espécies de gênero *Candida* na urina nos pacientes que apresentam fatores de risco deve ser sempre levada em consideração ao tomar a decisão do manejo terapêutico. Segundo GUBBINS et al. (1993); HAY et al. (1988), em revisão da literatura, o ponto de corte entre colonização/infecção do trato urinário por leveduras é ainda controverso. A presença de sonda urinária promove candidúria com ausência ou presença da doença, o que sugere que a contagem de colônias reflete colonização do cateter. (KOZINN et al., 1978). Não obstante, contagens elevadas de UFC/mL, obtidas de pacientes com sonda vesical, representariam quantidade da levedura na bexiga e não necessariamente

colonização do cateter (GUBBINS et al., 1993). Em nossa investigação, observamos que as uroculturas iniciais com número inferior a 20.000 UFC/mL (quatro pacientes) tornaram-se negativas, sem que os pacientes fossem tratados. Entretanto, os pacientes com isolamentos superiores a 20.000 UFC/mL (9/13 pacientes) receberam tratamento com antifúngico (Tabela 12). Destacamos que a droga foi administrada, sem conhecimento prévio do resultado do exame micológico. Os resultados obtidos poderiam sugerir um provável ponto de corte para realizar vigilância epidemiológica nos pacientes que apresentarem fatores de risco. GOLDBERT et al (1978) e MURRAY et al. (1982), reportaram contagens entre 10 a 15.000 UFC/mL de leveduras a partir de amostras provenientes de pacientes, em uso de cateter vesical, podendo servir como ponto de corte entre contaminação e infecção urinária por leveduras. É sugerido que contagens de  $10^3$  a  $10^4$  UFC/mL devam ser consideradas como diagnóstico provável de ITU fúngica em pacientes, com e sem uso de cateter vesical (ARAGONA et al., 1985; GOLBERT et al., 1978; MURRAY et al., 1982; GUBBINS et al., 1993).

O isolamento de *Candida* a partir de amostras de urina pode ser considerado anormal e certamente precisa investigação uma vez que pacientes com contagens baixas de UFC/mL de leveduras desenvolveram ITU por *Candida* spp (GUBBINS et al., 1993).

Contagens de  $10^3$  UFC/mL mostraria o ponto de corte para ITU fúngica, como é conhecido para ITU por *Staphylococcus saprophyticus* (VOSS, 1994; GARNER et al., 1988). Para Pfaller et al. (1992) e Pihet et al. (1992) a epidemiologia da infecção hospitalar por *Candida albicans* é comparável aquelas causadas por *Staphylococcus aureus* resistente a oxacilina e *Enterococcus* multirresistente.

A história natural da colonização/infecção do trato urinário em pacientes em uso de cateter vesical ainda não é bem definida. Vários estudos já apresentados reforçam esta impressão e, ainda, muitos outros serão necessários.

Baseados em nossos achados, que corroboram em parte os da literatura, recomendamos a realização de uroculturas de vigilância nos pacientes que apresentarem os fatores de risco para candidúria hospitalar a partir das 72 horas de instalado o cateter vesical, no caso de obter como resultado um contagem  $\geq 20.000$  UFC/mL de leveduras, coletar nova urocultura nas 72 horas seguintes, para assim avaliar a necessidade de tratamento destes pacientes.

## CONCLUSÕES

1. A prevalência de colonização/infecção por leveduras, em pacientes adultos, submetidos a cateter vesical, internados na unidade de terapia intensiva do Hospital São Paulo, foi de 18,6%.
2. Registramos maior tempo de permanência na UTI (25,23 dias) dos pacientes que desenvolveram candidúria.
3. Sexo feminino foi o principal fator de risco para colonização/infecção por leveduras hospitalares em amostras de urina.
4. Isolamos *Candida não albicans* em 53,85% das uroculturas estudadas.
5. Encontramos cepas resistentes à anfotericina B (*T.inkin* e *T.ovoides*) e a fluconazol (*C.krusei* e *C.albicans*).
6. Em nossa casuística observamos candidúria (69,23%) a partir de 72 horas de instalado o cateter vesical.
7. Ressaltamos que 50% dos pacientes, com secreção vaginal inicial positiva apresentaram levedura da mesma espécie na urina.
8. Documentamos resolução de candidúria em 30,76 % dos pacientes apresentando unidades formadoras de colônias igual ou inferior a 20.000 por mL, na primeira urocultura positiva.



## 7. RESUMO

As infecções hospitalares fúngicas são uma importante causa de morbidade e mortalidade em pacientes internados em unidade de terapia intensiva (UTI), acometendo principalmente a corrente sanguínea e o trato urinário.

Os objetivos da presente investigação foram verificar prospectivamente a incidência de candidúria hospitalar, associada ao uso de cateter vesical, determinar os fatores de risco e avaliar as características microbiológicas de leveduras isoladas de pacientes submetidos a cateter vesical durante a internação em UTI.

No período de junho de 1995 a janeiro de 1996 foram estudados 70 pacientes adultos, internados consecutivamente na Unidade de Terapia Intensiva do Hospital São Paulo-UNIFESP submetidos a cateter vesical que apresentavam uroculturas e hemoculturas negativas na admissão. Amostras de urina, sangue e secreção vaginal foram sistematicamente coletadas na admissão do paciente e a cada 72 horas durante a internação na unidade. Amostra final foi colhida 48 horas após a alta da UTI. Os fatores de risco foram obtidos através de instrumento específico. Hemoculturas foram incubadas no sistema semiautomatizado “Bactec” (Becton Dixon). Processamento das amostras de sangue, urina e secreção vaginal e identificação das leveduras isoladas, foram realizados pelos métodos padronizados. O perfil de sensibilidade das leveduras aos antifúngicos foi avaliado pela técnica de microdiluição em placa.

Em 17 pacientes (24,3%) foram isoladas leveduras hospitalares a partir de 13 uroculturas (18,6%) e quatro hemoculturas (5,7%). As espécies isoladas nas amostras de urina correspondem a *Candida albicans* (35,29%), *Torulopsis*

*glabrata* (23,52%), *Trichosporon* spp (11,56%), *C. krusei* (5,8%). Foram recuperadas de hemocultura *C.albicans* (5,8%), *C.famata* (5,8%), *C.parapsilosis* (5,8%) e *C.tropicalis* (5,8%). Os testes de sensibilidade demonstraram que quatro cepas de leveduras apresentaram CIM elevados para as drogas antifúngicas (*T.inkin*, *T.ovoides*, *C.krusei* e *C.albicans*). Os fatores de risco encontrados foram o sexo feminino (RR=1,95; IC=1,1-3,46;  $p \leq 0,04$ ) e troca de cateter vesical (RR=13,15; IC=1,48-116,55;  $p=0,0185$ ). Em 9/13 pacientes, a colonização aconteceu após três dias da instalação do cateter urinário. Observamos resolução espontânea de candidúria nos pacientes com a primeira urocultura apresentando unidades formadoras de colônias  $\leq 20.000$  mL. Cinco das oito pacientes com secreção vaginal inicial positiva para leveduras, mostraram presença posterior da mesma espécie em amostras de urina.

## SUMMARY

Fungal hospital acquired infections are an important cause of morbidity and mortality in intensive care unit (ICU) patients. The main purpose of the present investigation was to assess demographic data, risk factors and microbiological information of nosocomial candiduria in ICU patients.

From June/95 to January/96, 70 consecutively inpatients submitted to bladder catheterization were studied. Samples of urine, blood and vaginal secretion were collected at the moment of admission, every 72 hours during ICU hospitalization and after 48 hours ICU discharge. Potential risk factors were analyzed. Isolation and identification of fungi were performed by standard methods. Yeast susceptibility profile to antifungal agents was performed by the NCCLS-USA broth microdilution.

From 17 patients (24.3%), the following yeast species yielded from urine cultures (13 patients) and blood cultures (4 patients). The species recovered from urine culture are *Candida albicans* (46.15%), *Torulopsis glabrata* (30.76%), *Trichosporon* spp (15.38%), *C. krusei* (7.69%) and recovered from blood culture *C. albicans* (5.8%), *C. famata* (5.8%), *C. parapsilosis* (5.8%) e *C. tropicalis* (5.8%). We had two isolates resistant to fluconazole (*C. krusei* and *C. albicans*) and two isolates resistant to amphotericin B (*T. inkin* and *T. ovoides*). The major risk factors were female sex (p=0.04). Yeast colonization took place three days following admission in nine out of 13 patients. Spontaneous resolution of candiduria was observed in all patients with initial urine culture  $\leq 20,000$  CUF/mL. From eight patients with yeasts from initial vaginal secretion showed later in five patients the presence of the same yeast-species from urine samples.



## BIBLIOGRAFIA

ANDRADE, J. & MENDES, - Emprego de fosfomicina trometamol em dose única para tratamento de infecções não complicadas do trato urinário em cardiopatas, gestantes e não-gestantes - Estudo controlado. **J. Bras. Ginec.**, **104** (suppl. 9):345-355, 1994.

Anonymous - Urinary tract candidosis. **Lancet**, **2**:1000-1002, 1988.

ARAGONA, F.; PASSERINI, G.; PAVANELLO, L.; PERALE, R., RIZZONI, G.; PAJANO, F. - Upper urinary tract obstruction in children caused by Candida fungus balls. *Eur. Urol.*, 11:188-191, 1985.

BECK-SAGUÉ, C.M.; JARVIS, W.R. AND NATIONAL NOSOCOMIAL INFECTION SURVEILLANCE SYSTEM. - Secular trends in the epidemiology of nosocomial fungal infections in the United States. *J. Infect. Dis.*, 167:1247-1251, 1993.

BEENSON, P.B. - The case against the catheter. **Am. J. Med.**, **24**:1, 1958.

BERGER, C.; FREI, R.; GRATWOHL, A.; SHEIDEGGER, C. - Bottled lemon Juice-a cryptic source of invasive Candida infection in the immunocompromised host. *J. Infect. Dis.*, 158:654-655, 1988.

BLANCARD, A.; GOUIN, F.; DUNAN, S.; QUILICE, M. - Infection urinaire á Trichosporon inkin. *Méd. Mal. Infect.*, 25:605-614, 1995.

BURNIE, J.P.; ODDS, F.C.; LEE, W; WEBSTER, C.; WILLIAMS, -  
Outbreak of systemic *Candida albicans* in a intensive care unit  
caused by cross infection. *Br. Med. J.*, 290:746-748, 1985.

CENTER FOR DISEASE CONTROL - **Nosocomial infection  
surveillance**, **33** (suppl. 2):9-21, 1983.

COCHRAN, W.G. - Some methods for strenghtening the common  $x^2$   
test. ***Biometrics***, **10**:417-451, 1954.

COLOMBO, A. L.; BARCHIESI, D. A.; Mc GOUGH, RINALDI, M. G  
- Comparison of Etest and National committee for clinical standars  
broth macrodilution method for azole susceptbility testing. ***J. Clin.  
Microbiol.***,**33**:535-540, 1995.

CRAWFORD, E.D.; BERGER; DAVIS, M.A.; DONOHUE, R.E. -  
Prevention of urinary tract infection and bacteremia following  
transurethral surgery: oral lomefloxacin compared to parenteral  
cefotaxima. *J. Urol.*, 147 (suppl. 4) :1053-1055, 1992.

DAIFUKO, R. & STAMM, W. - Associaton of rectal an urethral  
colonization with urinary tract infection in patient with indwelling  
catheters. *JAMA.*, 252:2028-2030, 1984.

DATRY, A. - Candidose digestive et infection VIH. Actualités cliniques et  
thérapeutiques. ***J. Mycol. Méd.***, **2** (suppl. 1):5-14, 1992.

DEMBRY, L.M.; VASQUEZ, J.A.; ZERVOS, M.J. - DNA analysis in

the study of the epidemiology of nosocomial candidiasis. **Infect. Control. Hosp. Epidemiol.**, **15**:48-53, 1994.

DESAUTELS, R.E.; WALTER, C. W.; GRAVES, R.C.; HARRISON, J. H. - Technical advances in the prevention of urinary infection. **J. Urol.**, **87**:487-490, 1962.

DEVENISH, E.A. & MILES, A.A. - Control of *Staphylococcus aureus* in a operating theatre. **Lancet**, **1**:1088-1094, 1939.

DOUGLAS, C.W. - Natural occurrence of oportunistic fungi. **Lab. Invest.**, **11**:1026-1032, 1962.

DOUGLAS, L.J. - Adhesion of pathogenic *Candida* especies to host surfaces. **Microbiol. Sci**:243-247, 1985.

DROUHET, L.J. - Champignons opportunistes et mycoses iatrogéneses. **Bull. Inst. Pasteur.**, **70**:391-394, 1972.

DUKES, C. - Urinary infections after excision of the rectum. Their cause and prevention. **Proc. Soc. Med.**, **22**:256-269, 1928.

EDDELAND, A. & HEDELIN, H. - Bacterial colonization of the lower urinary tract in women with long term indewelling urethral catheter. **Scand. J. Infect. Dis.**, **15**:361-365, 1983.

ESPINEL-INGROF, A.; KISH, J.R.; KERKERING, T.M.; FROMTLING, R.A.; BARTIZAL, J.N.; GALGIANI, J.N.; VILLAREAL, K.; PFALLER,

M.A.; GERARDEN, T.; RINALDI, M.G.; FOTHERGILL, A. - Collaborative comparison of broth macrodilution and microdilution antifungal susceptibility test. **J. Clin. Microbiol.**, **30** :3138-3145, 1992.

ESPINEL-INGROF, A.; PFALLER, M.A.; ERWIN, M.E.; JONES, R.N. - Interlaboratory evaluation of Etest method for testing antifungal susceptibilities of pathogenic yeasts to five antifungal agents by using casitone agar and solidified RPMI 1640 medium with 2% glucose. **J. Clin. Microbiol.**, **34** (suppl.4):848-852, 1996.

FRASER, V.J.; JONES, M.; DUNKEL, J.; STORFER, S.; MEDOFF, G.; DUNAGAN, C.W.- Candidemia in tertiary care hospital: Epidemiology, risk factors, and predictors of mortality., **Clin Infect. Dis.** **15**:414-421, 1992.

FISCHMAN, O.; OVRUSKI DE CEBALLOS, B.S.; ZAROR, L. - Micoses sistémicas. In: TRABULSI, L.R. - **Microbiologia**, 2. ed. São Paulo, Atheneu , 1991, p. 261-285.

FOLEY, F.E.B. - A Cystoscopic prostatectomy. A new procedure and instrument: preliminary report. **J. Urol.**, **21**:289-306, 1926.

FOLEY, F.E.B. - A hemostatic bag catheter. A one piece latex rubber structure for control of bleeding and constant drainage following prostatic resection. **J. Urol.**, **35**:134-139, 1936.

FRYE, K.R.; DONOVAN, J.M.; DRACH, G.W. - *Toluroopsis glabrata* urinary infections: a review. **J. Urol.**, **139**: 1245-1249, 1988.

FRASER, U.J.; JONES, M.; DUNKEL, J.; STORJER, S.; MEDOFF, G. and DUNUGOM, W.C. - Candidemia in a tertiary care hospital: epidemiology; risk factors and predictors of mortality. **Clin. Infect. Dis.**, **15**:414-421, 1992.

GARIBALDI, R.A.; BRODINE, S.; MATSUMIYA, S. - Infections among patients in nursing homes. Policies, prevalence and problems. **N. Engl. J. Med.**, **305**:731-735, 1981.

GARNER, J.S.; JARVIS, W.R.; EMORI, T.G.; HORAN, T.C.; HUGHES, J.M. - CDC definitions for nosocomial infections, 1988. **Am. J. Infect. Control**, **16**:128-140, 1988.

GANNOUM, M.A. & ABU-ELTEEN, K.H. - Pathogenicity determinants of *Candida*. **Mycoses**, **33**:265-282, 1990.

GOLD, J.W.M. - Opportunistic fungal infections in patients with neoplastic disease. **Am. J. Med.**, **76**:458-463, 1985.

GOLDBERG, P.K.; KOZZIN, P.J.; WISE, G.J.; NOURI, N.; BROOKS, R.B. - Frequency and significance of candiduria. **JAMA**, **24**:582-584, 1979. (trocar no titutlo)

GOLDMAN, H.J.; LIHMAN, M.L.; APPENHEIMER, G.D.; GLICKMAN, S.I. - Monilial cystitis, effective treatment with amphoterecin B. **JAMA**, **174**:539-562, 1960. ( ver si usa)

GOLGANI, J.N.; REISER, J.; BRASS, C.; ESPINEL-INGROFF, A.; GORDON, M.A.; KERKERING, T.M. - Comparison of relative susceptibilities of *Candida* species to three antifungal agents as determined by unstandardized methods. **Antimicrob. Agent. Chemistry**, **85**:1641-1646, 1987.

GUBBINS, P.O.; PSICITELLI, S.C.; DANZIGER, L.H. - *Candida* urinary tract infections: A comprehensive review of their diagnosis and management, **Pharmacotherapy**, **13** :110-127, 1993.

GUZE, L.B. & HALEY, L.D. - Fungus infections of the urinary tract. **Yale J. Biol. Med.**, **30**:292-305, 1957.

HALEY, L.D. - Yeast infections of the lower urinary tract. In vitro studies of the tissue phase of *Candida albicans*. **Sabouraudia**, **4**:98-105, 1965.

HAMORY, B.H. & WEZEL, R.P. - Hospital-associated candiduria: predisposing factors and review of the literature. **J. Urol.**, **120**:444-448, 1978.

HAY, K.D. - Candidosis of the oral cavity, recognition and management. **Drugs**, **36**:633-642, 1988. ( ver si usa)

HAZEM, K. C - New and emerging yeast pathogens. **Clin. Microbiol. Rev.**, **8**:462-478, 1995.

HEREDIA, M.S. - **Colonização por leveduras em crianças hospitalizadas e profissionais de saúde**. São Paulo, 1993. (tese - mestrado - Escola Paulista de Medicina).

JAYACHANDRAN, S.; MOOPPAN, U.; KIM, H. - Complications from external (condom) urinary drainage devices. **Urology**, **25**:31-34, 1985.

KEVIN, C. H. - New and emerging yeast pathogens. **Clin. Microbiol. Rev.**, **8** (suppl. 4) :465-478, 1995.

KOZINN, P.J; TASCHDJIAN, C.L.; GOLDBERG, P.K.; WISE, G.J.; TONI, E.F.; SEELING, M.S. - Advances in the diagnosis of renal candidiasis. **J. Urol.**, **119**:184-187, 1978.

KRIGER-VAN RIJ, N.J.W. - **The yeasts: a Taxonomic Study**. 3. ed. Amsterdam, Elsevier, 1984. 1082 p.

KWON-CHUNG, K.J.; LEHMAN, D.; GOOD, D.; MAGAE, P.T. - Genetic evidence for role of extracellular proteinase in virulence of *Candida albicans*. **Infect. Immun.**, **49**:571-575, 1985.

LACAZ, C.S.; PORTO, E.; MARTINS, J.E.C. - **Micologia médica: fungus actinomicetos e algas de interesse médico**. 8.ed. Sao Paulo, Savier, 1991. 695 p..

LAYNE, O.G. & PRICE, M.F. - Urinary and peritoneal *Candida* infections. IN : BODEY, G.P. - **Candidiasis: Pathogenesis, diagnosis and treatment**. New York. Raven Press, 1993. p. 249-260.

LELLIS, C.A. & SPIVACK, M.L. - The significance of candidemia. **Ann. Inter. Med.**, **67**:511-517, 1967.

LEÓN-REGIDOR M.A.; TORRES-DE DALMASES, C.; DIAZ-BOLADERAS, R.M.; SORIA-GUERRERO, G.; NOLLA-SALAS, M. - Candidosis en UCI. Nueva estrategia diagnóstica para un tratamiento precoz en pacientes en estado crítico. **Rev. Iber. Micol.**, (suppl. 4):28-31, 1993.

LEVIN, J. - Testes nao paramétricos. In: \_\_\_\_ - **Estatística aplicada a ciencias humanas**. 2. ed., São Paulo, Editora Harbra, 1987. p. 193-275.

LOHR, J.A.; DONOWITS, L.G.; SADLER, J.E.I. - Hospital acquired urinary tract infection. **Pediatrics**, **83** :193-199, 1989.

MAFFEI, C.M.L. - **Amostras de *Candida albicans* isoladas de gestantes:fatores de virulência, sensibilidade à antifúngicoa, tipagem fenotípica e genotípica**. São Paulo, 1995. (Tese - Doutorado-Universidade de São Paulo).

MAKI, D.G.; ALVARADO, C.J.; HASSMR, C.A.; ZILZ, M.A. - Relation of the inanimated hospital environment to endemic nosocomial infection. **N. Engl. J. Med.**, **307**:1562-1566, 1982.

MAZER, M. J. & BARTONE, F. F. - Percutaneous antegrade diagnosis and management of candidiasis of the upper urinary tract. **Urol. Clin. North America**, **9**:157-158, 1982.



McWHINNEY, P.H.M.; MADGWICK, J.C.A. et al - Successful surgical management of arthritis due to *Trichosporon beigelli* in patient with acute myeloid leukaemia. **Scand. J. Infect. Dis.**, **24**:245-247, 1992.

MILLON, L.; REBOUX, G.; BARALE, T. - Émergence de *Candida glabrata* et *Candida krusei* chez des patients séropositif pour le VIH atteints de candidose oropharyngée, traités de façon prolongée par le fluconazole. **J. Mycol. Méd.**, **4**:90-92, 1994.

MIRSKY, H.S. & CUTTER, J. - Fungal infections in acute leukemia. **Cancer**, **30**:348-351, 1962.

NATIONAL COMMITTEE FOR CLINICAL LABORATORY STANDARD. PUBLICATION M27-P - **Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeast; proposed standard**, **NCCLS.**,**12**:1-22, 1992.

NATIONAL NOSOCOMIAL INFECTIONS SURVEILLANCE (NNIS) SYSTEM - National nosocomial infections surveillance (NNIS) report, data summary from october 1986-april 1996, issued. may 1996. **Am. J. Infect. Control**, **24**:380-388, 1996.

O'CONNELL, C.J. & HARDER, G.J. - Thrush of urinary bladder due to *Candida guilliermondii*. **J. Med.**, **73**:1685-1686, 1985.

ODDS, F.C. - **Candida and Candidosis**. 2. ed., London, Baillière Tindall, 1988. p. 468.

ODDS, F.C. - Resistance of yeast to azole-derivate antifungals. **J. Antimicrob. Chemother**, **31**:46-71, 1993.

ODDS, F.C.; WEBSTER, C.E.; MAYURANATHAN, P.; SIMMONS, P.D.- Candida concentrations in the vagina and their association with signs and symptoms of vaginal candidosis. **J. Med. Vet. Mycol.**, **26** :277-83; 1988.

PAL, M.; SALKIN, I.F.; DIXON, D.M. - Colonization of bovine burn wound by *Trichosporon beigelli*. **Mycoses**, **34**:513-514, 1991.

PFALLER, M.A. - Epidemiological typing methods for mycoses. **Clin. Infect. Dis.**, **4**:4-10, 1992a.

PFALLER, M.A. - The use molecular techniques for epidemiologic typing techniques for epidemiologic. Typing of *Candida* spp. **Curr. Top. Med. Mycol.**, **4**:43-63, 1992b.

PFALLER, M.; WENZEL, R. - Impact of the changing epidemiology of fungal infections in the 1990s. **Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.**, **11** (suppl. 4):287-291, 1992.

PFALLER, M.A. - Epidemiology fungal infections. The promise of molecular typing. **Clin. Infect. Dis.**, **20**:1535-1539, 1995.

PFALLER, M.A.; BALE, M.; BUSCHELMAN, B.; LANCASTER, M.; ESPINEL-INGROF, A.; REX, J.H.; RINALDI, M.G., COOPER, C.R.;

McGINNIS, M.R. - Quality control guidelines for national committee for clinical laboratory standards recommended broth macrodilution testing of amphotericin b, fluconazole and flucycosine. **J.Clin. Microbiol.**, **33**:1104-1107, 1995.

PLATT, R.; POLK, B.F.; MURDOCK, B.; ROSNER, B. - Mortality associates with nosocomial urinary-tract infection. **N. Eng. J. Med.**, **307**: 637-642, 1982.

PLATT, R.; POLK, B.F.; MURDOCK, B. - Risk factors for nosocomial urinary tract infection. **Am. J. Epidemiol.**, **124** :977-985, 1986.(cambiar el ano na introdução de 82 a 86)

PLATT, R.; POLK, B.F.; MURDOCK, B.; ROSNER, B. - Reduction of mortality associated with nosocomial urinary-tract infection. **Lancet**, **1**: 893-897, 1983.

PITTET, D.; MONOD, M.; SUTER, P.T.; FRENK, E.; AUKENTNSLER, R. - Candida colonization and subsequent infections in critically, surgical patients. **Ann. Surg.**, **6**:751-758, 1994.

REX, J. H.; COOPER, Jr. C. R.; MERZ, W. G., GALGIANI, J. N., ANAISSIE, E. J. - **Detection of Anphotericin B, resistant Candida isolates in a broth, based system...**,**39** (suppl. 4):906-909, 1995.

POLAIN, D.; VERNES, A.; FRUIT, J. - Variations de la struture antigenique parietale de *Candida albicans* mise evidence au niveau des

blastospores de um antigene P dependen de leur origine. **Sabouraudia**, **18**:61-68, 1980.

REYNOLDS, R. & BRAUDE, A.L - The filament-inducing property of blood for *Candida albicans*: its nature and significance. **Clin. Res. Proc.**, **4**:40, 1956.

Rex,

RICHARDSON, M.D. & WARNOCK, D.W. - Fungal Infection. Diagnosis and management In:\_\_\_\_\_ - **Deep Candidosis**. Oxford, Blackwell Scientific Publications. 1993. p. 103-124.

RIPPON, J.W. - Opportunistic infections. A yeasts. Candidiasis and the pathogenic yeast. In : \_\_\_\_\_ - **Medical mycology : The pathogenic fungi and the pathogenic actinomycetes**. 3. ed., Philadelphia, Sanders. 1988. p. 532-581.

SANFORD, J.P. - The enigma of candiduria: Evolution of bladder irrigation with Amphotericin B for management. From anecdote to dogma and lesson from Machiavelli-Clinical. **Infections Diseases**, **16**:145-147, 1993.

SUDIN. R.L.; ROGERS, A.L. - Inhibitions of adherence of *Candida albicans*, to human epithelial cells. **Mycopathologia**, **77**:23-26, 1982.

SENET, J.M. & ROBERT, R - Physiopathologie des candidosis. **J. Mycol. Méd.**, **5**:145-166, 1995.

SHADOMY & PFALLER (tese luciana) (tirar ya tireda citação)

SHABERG, D.R.; CULVER, D.H.; GAYMES, R.P. - Major trends in the microbial etiology of nosocomial infection. **Am. J. Med.**, **16** (suppl. 3b):72-75, 1991.

SHÖNEBECK, J. & ANSEHN, S. - The occurrence of the yeast-like fungi in the urine under normal condition and various types of urinary tract pathology. **Scand. J. Urol. Nephrol.**, **6**:123-128, 1972. (ver siusa o si no tirar)

SIEGEL, S. - **Estatística não paramétrica** - Mexico, editorial Trillas, 1975. p. 346.

SONDA, L.P. & AMENDOLA, A.M. - *Candida pyocalix* : unusual complication of prolonged nephrostomy dranaige. **J. Urol.**, **134**:22-724, 1985.

SOBEL, J. D.- Pathogenesis and treatment of recurrent vulvovaginal candidiais. **Clin. Inf. Dis.**, **14** (suppl. 1):148-53, 1992.

SOBEL, J. D.- Genital candidasis. IN :\_\_\_\_\_ - **Candidiasis: pathogenesis, diagnosis and treatment**. 2. ed., USA, Raven Press, 1993. p. 225-47.

STAMM, W.E. - Nosocomial urinary tract infections. IN: BENNETT, J.V; BRACHMAN, P.S. - **Hospital Infections**, 3. ed., Bostom, Little Brown and Campany, 1992, p. 597-610.

Reemplazando al benet\* ver quien imprime

STONE, J. & MANASSE, R. - Pseudoepidemic of urinary tract infections due to *T. beigelli*. **Infect. Control. Hosp. Epidemiol.**, **10**:312-315, 1989.

TASCHDJAN, C.L.; BURCHAL, J.J.; KOZINN, P.J. - Rapid identification of *Candida albicans* by filamentation on serum and serum substitutes. **Am. J. Dis. Child.**, **99**:212-215, 1960.

TORRES-RODRIGUEZ, J.M.; CARCELLER, A. - Factores de patogenicidad en *Candida*. **Rev. Iber. Micol.**, (suppl. 3):2-7, 1993.

UMENAI, T. & ISHIDA, N. - The significance of candiduria. **Tohoku, J. Exp. Med.**, **122** 59-63, 1977.

VAN ELDERE, J.; JOOSTEN, L.; VERHAGHE, A.; SURMONT, I. - Fluconazole and Anphoterecin B antifungal susceptibility testing by National committe for clinical laboratory standars broth macrodilution method compared with E-test and semiautomated broth microdilution test. **J. Clin. Microbiol.**, **34** (suppl. 4):842-847, 1996.

VARTIVARIAN, S.E.; ANAISSIE, E.J.; BODEY, G.P. - Emerging fungal pathogens in immunocompromised patients: classification, diagnosis and management. **Clin. Infect. Dis.**, **17** (suppl. 2):487-491, 1993.

VASQUES, J.A.; SANCHEZ, V.; DMUCHOWSKY, C.; DEMBRY, L.M.; SOBEL, J.D; ZERVOS, M.J. - Nosocomial acquisition of *Candida albicans*, and epidemiologic study. **J. Infect. Dis.**, **168**:195-201, 1993.

VELEGRAKI, A. - In vitro susceptibility to itraconazole and fluconazole of switch phenotypes of *Candida albicans* serotypes A and B, isolated from immunocompromised hosts. **J. Med. Vet. Mycol.**, **33**:83-85, 1995.

VOSS, A.; MEIS, J.F.G.M.; HOOGKAMP-KORSTANJE, J.A.A. - Fluconazole in the management of fungal urinary tract infections. **Infection**, **22** (suppl. 4):247-251, 1994.

WARREN, J.W.; TENNEY, J.H.; MUNCIE, H.L.; ANTHONY, W.C. - A prospective microbiologic study of bacteriuria in patients with chronic indwelling urethral catheters. **J. Infect. Dis.**, **146**:719-723, 1982.

WEBER, D.J.; RUTALA, W.A.; SAMSA, G.P.; WILSON, M.B.; HOFFMAN, K.K. - Relative frequency of nosocomial pathogens at a university hospital during the decade 1980 to 1989. **Am. J. Infect. Control**, **20**:192-197, 1992.

WENZEL, R.P. - Surveillance and reporting of hospital acquired infections. In:\_\_\_\_\_ - **Handbook of hospital acquired infections**. Florida, CRS. Press, 1981. p. 35-72.

WENZEL, R.P. - **Prevention and Control of Nosocomial Infections**. 2. ed. New York, Williams, 1993. p. (ver numero pag)

WENZEL, R.P. - Nosocomial candidemia, risk factors and attributable mortality - **Clin. Infect. Dis.** , **20**:1531-1534, 1995.

WEY, S.B. - **Metodologia de coleta de dados para o controle de infecção hospitalar em hospital de ensino.** São Paulo, 1986 (tese - mestrado - Escola Paulista de Medicina).

WEY, S.B.; MORI, M.; PFALLER, M.A.; WOOLSON, R.F.; WENZEL, R.P. - Risk factors for hospital-acquired candidemia. A matched case-control study. **Arch. Intern. Med.**, **149**:2349-2353, 1988.

WISE, G.J.; GOLDBERG, P.; KOZINN, P.J. - Genitourinary candidiasis: diagnosis and treatment. **J. Urol.**, **116**:778-780, 1976.

WISE, G.J.; KOZINN, P.J.; GOLDBERG, P. - Amphoterecin B as a urologic irrigant in the management of noninvasive candiduria. **J. Urol.**, **128**:82-84, 1982.

WISE, G.J. - Amphoterecin B in urological practice. **J. Urol.**, **144**:215, 1990.

WONG-BERINGER, A.; JACOBS, R.A.; GUGLIELMO, B.J. - Treatment of funguria. **JAMA**, **267**:2780-2785, 1992.



