

## A INFLUÊNCIA DA UREIA NA COLONIZAÇÃO POR LEVEDURAS EM CAVIDADE BUCAL DE PACIENTES RENAIIS CRÔNICOS

Milena de Souza Moraes (PIBIC/CNPq/FA/Uem), Karina Mayumi Sakita (UEM), Ana Carolina Guimarães Alves, Isadora Mecca Martinelli, Patrícia de Souza Bonfim-Mendonça, Neli Perialisi (Orientador), e-mail:neliperialisi@gmail.com.

Universidade Estadual de Maringá / Centro de Ciências Saúde/Maringá, PR.

### Odontologia e clínica odontológica.

**Palavras-chave:** doença renal crônica, ureia, leveduras

### Resumo:

A Doença Renal Crônica (DRC) é altamente impactante sobre a saúde bucal do paciente. Dessa forma, o objetivo desse estudo foi investigar a associação de desvios metabólicos e colonização fúngica de indivíduos com a DRC, em estágio 5 sob hemodiálise e transplantados renais. Foi realizado exame físico, verificação do pH bucal, coleta da saliva para dosagem de ureia e análise micológica. Do total de pacientes selecionados, 62.50% apresentaram positividade para colonização por *Candida* spp., com destaque para *C. albicans*. Dentre os pacientes avaliados, 58.33% mostraram-se com taxa de ureia salivar inferior à média da literatura, pH bucal médio de 7.62 e presença de *Candida* em 33.33%. Taxa de ureia superior a média foi verificada em 41.66%, com pH bucal médio de 7.92, e 29.16% deles foram positivos para *Candida*. Os resultados reforçam que as leveduras se adaptam ao pH alcalino possibilitando a expressão dos seus fatores de virulência, havendo risco de infecções em outros sítios, sendo um risco importante para os pacientes renais crônicos.

### Introdução

A Doença Renal Crônica (DRC) é definida classicamente como anormalidades da estrutura ou função dos rins e é classificada em cinco estágios, conforme a perda renal presente por mais de três meses e com implicações para a saúde em geral do paciente. A queda funcional dos rins acarreta em efeitos sobre outros órgãos devido à anormalidade da função de excreção de várias substâncias tóxicas. Sem sintomas no início, a DRC é interpretada como um problema global de saúde pública, e somente em 2015, foi responsável pela morte de quase três mil brasileiros, e atinge cerca de 10% da população mundial, segundo a Associação Brasileira dos Centros de Diálise e Transplante. A perda da função renal acarreta alterações urêmicas, metabólicas, endócrinas e imunológicas, cujas complicações compreendem hipertensão arterial, diabetes, anemia, fraqueza óssea, problemas nutricionais e danos nervosos, além de risco aumentado para problemas cardiovasculares. Da mesma forma, os tecidos bucais são afetados pela DRC (Andrade et al., 2015),

inclusive elevando seu pH em decorrência do acúmulo de substâncias salivares como a ureia. Essa substância é um metabólito primário derivado de proteínas dietéticas e teciduais, cujas taxas sanguíneas são mensuradas para avaliar o grau do dano renal ocorrido por diversos fatores (Jae-Chen al., 2015). Com a diálise, devido ao emprego de cateteres venosos peritoneais ou centrais, os pacientes podem ser alvos de infecções oportunistas, sendo necessário o uso profilático de antimicrobianos que podem contribuir para as infecções fúngicas. Assim, o objetivo desse estudo foi investigar a associação entre ureia salivar, pH e a presença de fungos na cavidade bucal de indivíduos com a DRC, em estágio 5 sob hemodiálise e transplantados renais.

## **Materiais e métodos**

### *Comitê de Ética*

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Maringá (UEM) [COPEP-EMU nº 383.979, CAAE 17297713.2.0000.0104] e conduzido de acordo com a Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde.

### *População de estudo*

Pacientes portadores de DRC, estágio 5 em hemodiálise aptos a receberem transplante renal e transplantados renais. Todos capazes cognitivamente e com idade entre 18 e 75 anos, sob tratamento nefrológico no Hospital Santa Casa de Misericórdia de Maringá. Pacientes com doenças infecto contagiosas e imunossupressoras, com dificuldades de comunicação, em uso de antibiótico se/ou antifúngico nos últimos 30 dias, bem como com história de tratamento odontológicos nos últimos 6 meses foram excluídos.

### *Fase clínica e laboratorial*

A coleta de dados foi realizada através de entrevista, análise do prontuário, exame clínico bucal, verificação do pH e coleta de amostras salivares. A avaliação do pH foi realizado através do Papel Indicador Universal de pH 2-14 (Merck KgaA) colocado sobre o dorso da língua. As amostras de saliva foram encaminhadas ao laboratório de micologia médica UEM, e as amostras semeadas em *sabouraud dextrose agar* e incubadas a 35 °C durante 48-72 h para se avaliação do número de unidades formadoras de colônias (UFC). As leveduras foram identificadas por metodologias clássicas.

### *Análise de ureia*

As amostras de saliva foram centrifugadas, e com sobrenadante foi dosado a ureia salivar por metodologia colorimétrica (Kit Ureia Einz Color, Laborclin, Pinhais-PR, Brasil) seguindo as instruções do fabricante. Os pacientes foram agrupados conforme dados da Sociedade Brasileira de Nefrologia, com valores médios normais de ureia salivar de 40 mg/dL.

## **Resultados e Discussão**

Dos 243 pacientes com DRC triados, 24 estavam aptos a participar do estudo. As amostras analisadas agrupou 58.33% com taxa de ureia salivar inferior à média da literatura (Grupo A), pH bucal médio de 7.62 e 33.33% deles foram colonizados por leveduras do gênero *Candida*. Já o Grupo B (41.66%), apresentou taxa de ureia superior à média, tendo pH bucal médio de 7.92 e 29.16% deles foram positivos para *Candida* (Tabela 1 e 2).

**Tabela 1** Associação entre o nível de ureia salivar e a taxa de colonização por leveduras em pacientes DRC.

Variáveis	Culturas de Leveduras			Total	ODDs RATIO	95% IC	Valor p
	Positivo n (%)	Negativo n(%)					
HD	Ureia < média	5(26.31)	5(26.31)	10(52.63)	0.2857	0.03859 a	0.3498
	Ureia > média	7(36.84)	2(10.52)	9(47.36)			
	Total	12(63.15)	7(36.84)	19(100)			
TX	Ureia < média	3 (60)	1 (20)	4 (80)	7.00	0.1680 a	0.400
	Ureia > média	-	1(20)	1 (20)			
	Total	3 (60)	2 (40)	5 (100.0)			
Total	Ureia < média	8(33.33)	6(25)	14(58.33)	0.5714	00.1025 a	0.6785
	Ureia > média	7(29.16)	3(12.50)	10(41.66)			
	Total	15(62.50)	9(37.50)	24(100)			

HD = hemodialisados, TX= transplantados.

Em ambos grupos, a espécie *C. albicans* foi a mais frequente (Tabela 2), seguida de *C. parapsilosis* e *C. tropicalis*. Este é um dos poucos trabalhos na literatura que associa a taxa de colonização por leveduras com os níveis de ureia salivar em cavidade bucal de pacientes DRC.

**Tabela 2** Relação dos pacientes DRC com culturas positivas para leveduras

	Paciente	Ureia mg/dL	pH	Saliva		Lingua(com swab)	
				UFC	ID	UFC	ID
Grupo A ureia < média	HD 05	10	8	556	<i>C. albicans</i>	499	<i>C. albicans</i>
	HD 11	39	7	109	<i>C. albicans</i>	-	-
	HD 16	39	8	1	<i>C. albicans</i>	-	-
	HD 17	39	7	-	-	1	<i>C. parapsilosis</i>
	HD 18	32	8	4	<i>C. krusei</i>	-	-
	TX 01	25	7,5	-	-	105	<i>C. albicans</i>
	TX 02	4,9	7,5	20	<i>C. albicans</i>	105	<i>C. albicans</i>
	TX 04	2,7	8	105	<i>C. glabrata C. albicans</i>	105	<i>C. glabrata C. albicans</i>
Grupo B ureia > média	HD 02	120	8	96	<i>C. albicans</i>	81	<i>C. albicans</i>
	HD 03	210	8	582	<i>C. albicans</i>	1515	<i>C. albicans</i>
	HD 04	160	8,5	208	<i>C. tropicalis</i>	36	<i>C. tropicalis</i>
	HD 06	140	7,5	1	<i>C. tropicalis</i>	2	<i>C. tropicalis</i>
	HD 12	118	8	3	<i>C. albicans</i>	2	<i>C. albicans/ C. parapsilosis</i>
	HD 14	132	7,5	520	<i>C. albicans</i>	15	<i>C. albicans</i>
	HD 15	145	8	96	<i>C. parapsilosis</i>	38	<i>C. parapsilosis</i>

ID= identificação das espécies fúngicas.

A ureia é um produto metabólico de proteínas, com níveis orgânicos variáveis e excretada pelos rins. Sua taxa sanguínea é destinada no auxílio da avaliação da função renal. Entretanto, em até 50% de perda da função renal os valores de ureia sérica pode ser normal. De forma inovadora, a dosagem de ureia salivar tem se destacado visto que pode aumentar proporcionalmente à ureia sérica permitindo que alguns autores indiquem essa dosagem para o diagnóstico da DRC. Nesse estudo, não houve associação significativa entre ureia salivar aumentada e colonização fúngica. Entretanto, é preciso considerar que a proliferação das leveduras ocorre com facilidade em habitats mais ácidos. Diferente disso, na DRC ocorre a elevação do pH bucal como mostra em ambos grupos estudados com valor de pH>7.0, sendo que esse não foi um limitante para taxas importantes de colonização por leveduras.

Estudos mostraram que *C. albicans* é capaz de converter a ureia em amônia e CO<sub>2</sub>, elevando o pH extracelular através da atividade da enzima *urea amido lyase*, e alterações de pH podem mudar os fatores de virulência dessas leveduras.

## Conclusões

Avaliações de pH e ureia salivar parecem contribuir de forma importante para a suspeita de colonização fúngica da cavidade bucal. Apesar do ambiente ácido favorecer o crescimento fúngico, os resultados deste estudo possibilitaram discutir que, *Candida* spp. pode se adaptar a várias modificações ambientais e permanecer colonizante, sendo essa uma característica relevante, que as torna um importante alvo de estudo. Assim, a valorização da presença de *Candida* associada ou não à mudanças no nível de ureia salivar é de extrema urgência devido ao estado imunodeprimido dos pacientes estudados e da possibilidade para infecções sistêmicas por esses agentes fúngicos.

## Agradecimentos

Fundação Araucária e CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico).

## Referências

ANDRADE, M.R.T.C. et al. Role of saliva in the caries experience and calculus formation of young patients undergoing hemodialysis. **Clinical Oral Investigations**, [s.l.], v. 19, n. 8, p.1973-1980, 20 mar. 2015. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00784-015-1441-4>.

Bastos MG (2011) Biomarcadores de Função Renal na DRC. In: Abensur H, editor. Biomarcadores na Nefrologia. Sociedade Brasileira de Nefrologia. (Chapter 1).

Jae-Chen S, Young-Joo J, Seon-Min P, Kang Seok S, Jung-Hyun S, & Jung-Il C (2015) Mechanism underlying renal failure caused by pathogenic *Candida albicans* infection. *Biomed Rep*, 3(2):179-182.

NAVAZESH, Mahvash; KUMAR, Satish K.s.. Measuring salivary flow: challenges and opportunities. **The Journal Of The American Dental Association**, [s.l.], v. 139, p.35-40, maio 2008. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.14219/jada.archive.2008.0353>.

Pieralisi N, de Souza Bonfim-Mendonça P, Negri M, Jarros IC, Svidzinski T (2016) Tongue coating frequency and its colonization by yeasts in chronic kidney disease patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 35(9):1455-62.doi: 10.1007/s10096-016-2684-y.