



CATÓLICA
FACULDADE DE MEDICINA DENTÁRIA

VISEU

*RESISTÊNCIA DE CANDIDA SPP. A ANTIFÚNGICOS -
UMA UMBRELLA REVIEW*

Dissertação apresentada à Universidade Católica Portuguesa
para obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Por: Juliana Sofia Almeida Lourenço

Viseu, 2024



CATÓLICA
FACULDADE DE MEDICINA DENTÁRIA

VISEU

*RESISTÊNCIA DE CANDIDA SPP. A ANTIFÚNGICOS -
UMA UMBRELLA REVIEW*

Dissertação apresentada à Universidade Católica Portuguesa
para obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Por: Juliana Sofia Almeida Lourenço

Orientadora: Raquel Silva
Coorientadora: Ana Sofia Duarte

Viseu, 2024

Membros do Júri das Provas Públicas

Presidente: Maria José Correia- Professora associada.

Arguente: Anna Carolina Volpi Melo de Moura- Professora associada.

Orientador: Raquel Monteiro Marques da Silva- Professora auxiliar.

Data das provas públicas: 11/12/2024

Dedicatória

Dedico este trabalho aos meus pais, pelo apoio constante e incentivo ao longo da minha formação acadêmica. À minha família, pela paciência e compreensão em todos os momentos desafiadores. E a todos os professores que, com seus ensinamentos, contribuíram para o meu desenvolvimento pessoal e profissional.

Agradecimentos

Gostaria de expressar a minha sincera gratidão à minha orientadora, Prof.^a Raquel Silva, pela orientação criteriosa, pelo conhecimento compartilhado e pelo incentivo contínuo ao longo da realização deste trabalho.

Agradeço também à Prof.^a Ana Sofia Duarte, pela colaboração e pelas valiosas contribuições ao longo deste processo. Aos professores e colegas da Universidade Católica Portuguesa, que contribuíram para um ambiente académico estimulante e enriquecedor.

Aos meus amigos e familiares, pelo apoio incondicional e por estarem presentes em todos os momentos desta caminhada.

Por fim, expresso meu agradecimento a todos os profissionais que, direta ou indiretamente, colaboraram para a realização deste trabalho, contribuindo com seu tempo e *expertise*.

RESUMO

Introdução. Este estudo consiste numa *umbrella review*, que sintetiza as evidências descritas na literatura científica sobre a resistência de diferentes espécies de *Candida* a antifúngicos, destacando o impacto clínico em populações vulneráveis, como pacientes imunocomprometidos (diabetes, HIV, cancro).

Materiais e métodos. Foi realizada uma pesquisa nas bases de dados PubMed, Scopus e Web of Science para identificar revisões sistemáticas e meta-análises publicadas entre 2000 e 2024. Os estudos incluídos foram selecionados com base nos critérios de inclusão/exclusão e foi realizada uma avaliação quanto ao risco de viés utilizando a ferramenta ROBVIS.

Resultados. Os resultados indicam um aumento preocupante na resistência de espécies não-*albicans* a antifúngicos, com destaque para a resistência aos azóis, como o fluconazol. *Candida auris* mostrou-se particularmente resistente ao fluconazol e ao voriconazol. Comorbidades como HIV e diabetes estão associadas a maior vulnerabilidade a infeções por *Candida spp.*

Conclusão. Este estudo reforça a necessidade de desenvolvimento de novos tratamentos antifúngicos, além de uma abordagem terapêutica mais personalizada. As estratégias de monitorização da resistência a antifúngicos são essenciais.

Palavras-chave: *Candida*, resistência, agentes antifúngicos, *umbrella review*.

ABSTRACT

Introduction. This study consists of an umbrella review, which synthesizes the evidence described in scientific literature on the resistance of different *Candida* species, to antifungal agents, highlighting the clinical impact on vulnerable populations such as immunocompromised patients (diabetes, HIV, cancer).

Materials and Methods. A search was conducted in PubMed, Scopus, and Web of Science databases, to identify systematic reviews and meta-analyses, published between 2000 and 2024. The studies included were selected based on inclusion/exclusion criteria, and a risk of bias assessment was performed using the ROBVIS tool.

Results. The results indicate a worrying increase in the resistance of non-*albicans* species to antifungal agents, particularly resistance to azoles, such as fluconazole. *Candida auris* was found to be particularly resistant to both fluconazole and voriconazole. Comorbidities such as HIV and diabetes are associated with a higher vulnerability to infections by *Candida* spp.

Conclusion. This study highlights the need for the development of new anti-fungal treatments, as well as a more personalized therapeutic approach. Strategies for monitoring anti-fungal resistance are essential to address this growing challenge.

Keywords: *Candida*, resistance, antifungal agents, umbrella review.

ÍNDICE DE ABREVIATURAS E ACRÓNIMOS

- **AFST** – Antifungal Susceptibility Testing (Teste de Sensibilidade Antifúngica).
- **ITS** – Internal Transcribed Spacer (Espaçador Interno Transcrito).
- **MALDI-TOF MS** – Matrix-Assisted Laser Desorption-Ionization Time of Flight Mass Spectrometry (Espectrometria de Massa).
- **MIC** – Minimum Inhibitory Concentration (Concentração Inibitória Mínima).
- **PCR** – Polymerase Chain Reaction (Reação em Cadeia de Polimerase).
- **PRISMA** – Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (Itens Preferenciais para Relatar Revisões Sistemáticas e Meta-análises).
- **RFLP** – Restriction Fragment Length Polymorphism (Polimorfismo de Comprimento de Fragmentos de Restrição).

ÍNDICE

1. Introdução.....	1
1.1 Infeção por Candida spp.....	1
1.2 Candidíase oral.....	2
1.4 Métodos de diagnóstico para Candida spp.....	3
1.4.1 Métodos fenotípicos.....	3
1.4.2 Métodos moleculares.....	4
1.5 Modos de ação de antifúngicos	5
1.6 Antifúngicos mais usados em Medicina Dentária	7
1.7 Mecanismos de resistência a antifúngicos	8
1.7.1 Resistência a medicamentos azólicos	9
1.7.2 Resistência a outros fármacos (polienos e equinocandinas).....	10
1.8 Administração de antifúngicos	12
1.9. Umbrella review	13
1.10 Objetivo do estudo	13
2. Materiais e métodos	14
2.1. Protocolo de estudo.....	14
2.2. Estratégia de pesquisa	14
2.2. Critérios de seleção e elegibilidade dos estudos	15
2.3. Avaliação de risco de viés	16
2.4. Extração e recolha de dados	16
3. Resultados	17
3.1. Processo de seleção dos estudos	17
3.2. Extração de dados.....	19
3.3. Avaliação da Qualidade dos Estudos	27
4. Discussão	29
5. Conclusão.....	35
Bibliografia.....	36

1.INTRODUÇÃO

1.1 Infecção por *Candida* spp.

As espécies de *Candida* são a principal causa de infecções fúngicas oportunistas, particularmente em indivíduos imunocomprometidos, como pacientes em tratamento oncológico ou sujeitos a transplantes. Recém-nascidos e idosos, que geralmente possuem um sistema imunológico mais debilitado, também estão em risco. A identificação rápida destas espécies e o desenvolvimento de novas terapias são cruciais para a gestão eficiente dos pacientes (1).

Candida spp. podem causar tanto lesões mucocutâneas, como candidíase orofaríngea e vaginal, quanto doenças sistêmicas, associadas a uma elevada morbidade e mortalidade. Embora *Candida albicans* seja a espécie mais frequente, espécies como *C. tropicalis*, *C. guilliermondii*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* e *C. glabrata*, têm sido cada vez mais reconhecidas como importantes agentes patogénicos. Estas espécies estão amplamente distribuídas em todas as regiões geográficas do mundo, e representam uma preocupação crescente no contexto das infecções fúngicas (2).

Candida auris foi descrita pela primeira vez em 2009, a partir de uma amostra de secreção do ouvido de um paciente no Japão, e emergiu como uma séria ameaça para os sistemas de saúde na década seguinte (3). *Candida auris* disseminou-se rapidamente para mais de 40 países. Esta espécie de *Candida* foi responsável por múltiplos surtos, com alta mortalidade e apresenta resistência a vários fármacos. *Candida auris* coloniza frequentemente pacientes hospitalizados com sistema imunológico comprometido e, além de ter sido inicialmente encontrada no ouvido, pode também estar associada a infecções urinárias e respiratórias (4).

1.2 Candidíase oral

A candidíase oral é a infecção fúngica mais comum, frequentemente encontrada em pacientes debilitados por outras doenças ou condições. Está associada a várias condições sistêmicas, como diabetes mellitus, leucopenia (diminuição do número de glóbulos brancos), HIV/SIDA, uso de medicamentos e imunossupressão (5)

Clinicamente, a candidíase oral pode manifestar-se de diversas formas. As mais comuns incluem a candidíase pseudomembranosa (caracterizada por placas brancas removíveis que deixam a mucosa vermelha e inflamada), e a candidíase eritematosa, (com áreas vermelhas e inflamadas na mucosa oral). Outras manifestações incluem queilite angular (com inflamação e fissuras nos cantos da boca), glossite atrófica (com inflamação da língua e perda das papilas gustativas) (6). A candidíase oral também pode originar estomatite protética, associada ao uso de próteses dentárias (7), queilocandidíase (infecção fúngica nos lábios) (8) e candidíase hiperplásica (com lesões brancas espessas dificilmente removíveis) (9).

1.3 Prevalência de *Candida spp.* em candidíase oral

A *Candida albicans* é a espécie mais comum associada à candidíase oral, responsável por mais de 80% dos casos clínicos. Num estudo com 160.357 pacientes, 9.769 (6,09%) foram diagnosticados com candidíase oral. A proporção de mulheres para homens foi de 1:0,61; concluindo-se que as mulheres apresentam maiores taxas de infecção em todos os grupos etários (10).

Pacientes com condições como HIV, estomatite associada à anemia, síndrome de Sjögren/xerostomia, penfigóide e estomatite induzida por radiação apresentam alta suscetibilidade à candidíase oral (11).

Aproximadamente 90% das infecções fúngicas são causadas por cinco principais espécies de *Candida*: *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* e *C. krusei*. *Candida albicans* é a mais comum, responsável por cerca de 65,3% dos contágios fúngicos. No entanto, há uma tendência crescente de infecções causadas por outras

espécies, como *C. glabrata*, que responde por 11,3% dos casos e tem sido associada a uma maior resistência aos azóis, especialmente ao fluconazol. *Candida tropicalis* é responsável aproximadamente 7,2% das infecções, enquanto *C. parapsilosis* corresponde a 6,0%. Por outro lado, *C. krusei*, apresenta susceptibilidade a vários antifúngicos, e é responsável por 2,4% dos casos de candidíase (12).

O aumento das infecções por espécies não-*albicans*, como *C. glabrata*, *C. tropicalis*, e *C. parapsilosis*, representam um desafio clínico devido à resistência antifúngica crescente, especialmente ao fluconazol (13).

1.4 Métodos de diagnóstico para *Candida* spp.

1.4.1 Métodos fenotípicos

Os métodos fenotípicos são mais simples e económicos em comparação com as técnicas moleculares. Os métodos convencionais fenotípicos mais utilizados incluem a identificação morfológica em agar e a utilização de meios de crescimento seletivos, como o meio *CHROMagar Candida* (14).

O meio *CHROMagar Candida* é utilizado para a identificação rápida de espécies de *Candida* e para testar a suscetibilidade desses fungos, a antifúngicos, diretamente a partir de amostras de hemoculturas.

O procedimento inicia-se com o isolamento inicial em meio rico, para garantir o crescimento viável dos fungos. Posteriormente, as amostras são subcultivadas em *CHROMagar Candida*, onde diferentes espécies produzem colónias de cores distintas, facilitando a identificação rápida (15). *Candida albicans* forma colónias de cor verde brilhante, enquanto *C. tropicalis* apresenta colónias azul-escuras ou roxas. *Candida glabrata* produz colónias rosa-claro a bege, e *C. krusei* exhibe colónias rosa, geralmente de aparência seca e plana. *Candida parapsilosis* tende a formar colónias de cor creme ou branca, e *C. auris* produz colónias de cor rosa a bege pálido (**Figura 1**) (16).

Microorganismo	Aparência típica das colónias
<i>C. albicans</i>	→ verde
<i>C. tropicalis</i>	→ azul metálico
<i>C. krusei</i>	→ rosa
<i>C. kefyr, C. glabrata</i>	→ rosa claro/bege
Outras espécies	→ branco/roxo

Aparência típica das colónias

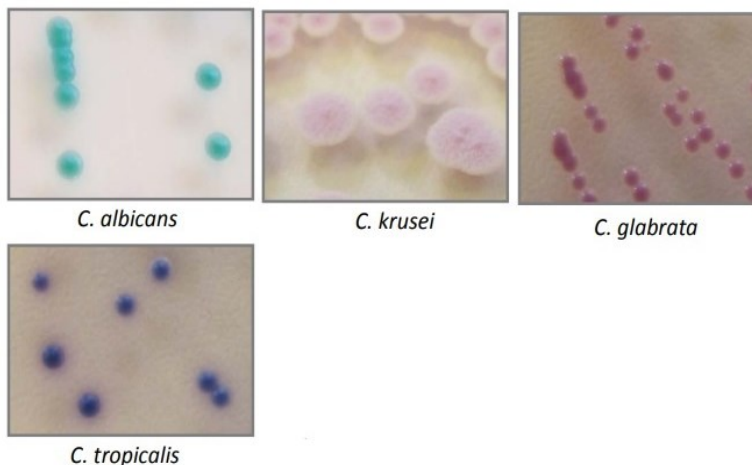


Figura 1. Cor das colónias de *Candida* em meio *CHROMagar*. Adaptado: *CHROMagar™ Candida* - Instructions for use. NT-EXT-001 Version 10.1. *CHROMagar*; 2024 May 6 (16).

O meio *CHROMagar Candida* pode ainda ser utilizado para testar a suscetibilidade ao fluconazol observando-se a inibição do crescimento de *Candida spp.* em resposta ao antifúngico (17).

1.4.2 Métodos moleculares

Entre os métodos moleculares, um dos mais utilizados é a reação em cadeia da polimerase (PCR). Esta técnica permite a amplificação seletiva de um segmento específico de DNA, gerando milhões de cópias dessa sequência em poucas horas. O diagnóstico, utilizando o PCR, é altamente eficaz para a deteção seletiva de pequenas quantidades do DNA alvo (utilizando oligonucleotídeos específicos) (18).

Outro método de identificação frequentemente usado é baseado em sequenciação de DNA. Primeiramente, os isolados de *Candida* são recolhidos e preparados para análise genética. Em seguida, regiões do gene *ITS (internal transcribed spacer)* são

amplificadas por PCR usando *primers* específicos. Após a amplificação, os produtos de PCR são sequenciados diretamente, revelando a sequência exata de nucleotídeos, que serve como uma impressão digital genética da espécie. As sequências são então comparadas com a informação depositada em bases de dados públicas usando o algoritmo BLAST (*Basic Local Alignment Search Tool*). Quando necessário, outros fragmentos, por exemplo a região *D1-D2* do gene *28S rRNA*, também podem ser amplificados e sequenciados para fornecer uma confirmação adicional (15).

A combinação da sequenciação das regiões *ITS* e *28S rRNA* melhora a precisão e a confiabilidade da identificação final da espécie de *Candida* (19).

Outro método molecular, a técnica de RFLP (*Restriction Fragment Length Polymorphism*), é utilizada para detetar diferenças genéticas entre isolados da mesma espécie, ou para estudar a estrutura de comunidades microbianas. Esta técnica envolve quatro etapas principais: amplificação do DNA por PCR, digestão enzimática do DNA amplificado usando enzimas de restrição, separação dos fragmentos obtidos por eletroforese em gel de agarose e análise do padrão resultante. A combinação de PCR com RFLP (PCR-RFLP) é especialmente eficaz para identificar *Candida spp.*, como *C.albicans*, *C.dubliniensis* e *C.glabrata* (20).

1.5 Modos de ação de antifúngicos

Os medicamentos antifúngicos são usados para tratar infecções originadas por *Candida spp.* Estes fármacos podem ter efeito fungicida (matam o fungo) ou efeito fungistático (reduzem o seu crescimento). Atualmente, existem apenas quatro classes de antifúngicos em uso clínico: azóis, polienos, equinocandinas, e análogos de pirimidinas (21).

Os **azóis** são capazes de tratar doenças fúngicas interferindo com a enzima lanosterol 14- α desmetilase. Esta enzima está envolvida na biossíntese de ergosterol, que é um grande componente da parede celular fúngica (e um alvo antifúngico promissor). A inibição desta enzima pelos azóis leva ao bloqueio do crescimento fúngico, alterando a estrutura e função da membrana celular (22).

As **equinocandinas** têm como alvo a enzima β 1-3 glucano sintase, que é codificada por três genes: *FKS1*, *FKS2* e *FKS3*. A enzima β 1-3 glucano sintase é um complexo de três proteínas, Fks1p, Fks2p e Fks3p, que utiliza a uridina difosfato glicose (UDP-glicose) para sintetizar β 1-3 glucano (**Figura 2**), um componente importante na parede celular do fungo. Estes fármacos são geralmente fungicidas e comumente escolhidos como agentes antifúngicos porque apresentam baixa toxicidade para humanos. As equinocandinas são geralmente administradas a pacientes com doença moderadamente grave a grave ou a pacientes com exposição prévia aos azóis (23).

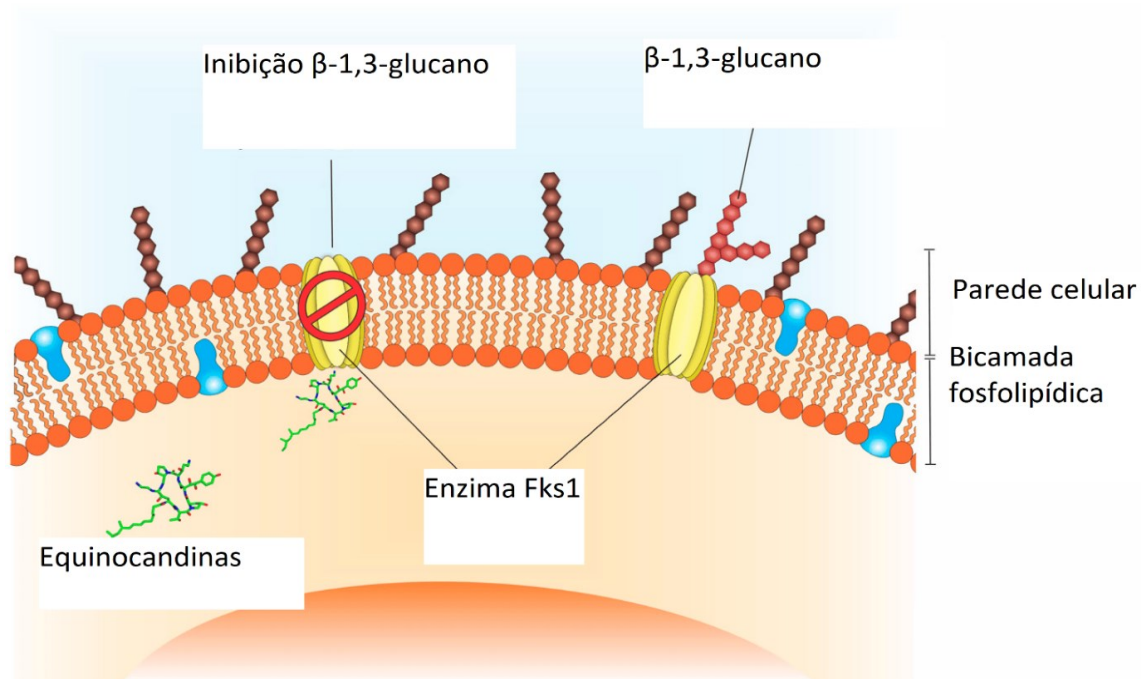


Figura 2. Modo de ação das equinocandinas: *Fks1* é essencial para a catálise do β -1,3glucano, um componente importante da parede celular fúngica. As equinocandinas agem por meio da inibição da síntese do β -1,3-glucano. (Adaptado: Echinocandins as Biotechnological Tools for Treating Candida auris Infections *J. Fungi* **2020**, 6(3)).

Os polienos são compostos anfipáticos potentes, que contêm regiões hidrofóbicas e hidrofílicas, dando a essa classe de antifúngicos, uma estrutura molecular única capaz de atingir diretamente, e se ligarem fortemente ao ergosterol (24).

Semelhante às equinocandinas, os polienos exercem um efeito fungicida sobre *C. albicans* (a ligação de um polieno ao ergosterol forma um complexo fármaco-lípido

que atravessa a membrana celular fúngica). Assim, forma-se um canal, rompendo a membrana e permitindo a fuga de íons celulares para fora da célula (23).

Recentemente, a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) também foi proposta por desempenhar um papel na atividade fungicida do polieno anfotericina B. A anfotericina B tem impacto na homeostase redox fúngica e altera o metabolismo celular e a respiração de *C. albicans*, levando à produção de ROS intracelular, que é letal para a célula (25).

Os polienos são antifúngicos bem conhecidos há mais de 50 anos, mas o seu uso clínico tem sido limitado devido à baixa solubilidade e à forte nefrotoxicidade (Anfotericina B), causadas por semelhanças estruturais entre o ergosterol e seu análogo nos humanos, o colesterol (26).

1.6 Antifúngicos mais usados em Medicina Dentária

A **nistatina**, da classe dos polienos, é frequentemente a primeira escolha para o tratamento de candidíase oral devido às suas características específicas. Primeiro, apresenta baixa absorção gastrointestinal, o que significa que, quando administrada localmente como suspensão ou pastilhas, atua diretamente nas áreas afetadas sem ser absorvida pelo organismo (27). Em segundo lugar, por não ser significativamente absorvida, a nistatina não tem efeito sistêmico, minimizando o risco de efeitos colaterais em outras partes do corpo (28).

A eficácia da **nistatina** no tratamento de infecções orais pode ser reduzida pela ação da saliva e pela limpeza natural da boca. Para maximizar o seu efeito, os pacientes devem seguir algumas orientações importantes (29). Primeiro, é recomendado que a suspensão de nistatina seja mantida na boca por 3 a 5 minutos antes de ser engolida. Assim, aumenta-se o contato do medicamento com as áreas afetadas, melhorando a absorção local. Seguir estas orientações é essencial para que a nistatina atinja níveis terapêuticos suficientes para tratar a candidíase oral de forma eficaz (30).

A segunda linha de tratamento para candidíase oral utiliza principalmente antifúngicos azólicos. Os primeiros azóis, como clotrimazol, miconazol e cetoconazol, são eficazes

no tratamento de infecções fúngicas orais, mas apresentam desvantagens. O clotrimazol e o miconazol podem causar desconfortos, como irritação no local de aplicação, ou alterações do paladar (31). O cetoconazol, por sua vez, possui limitações como alta ligação às proteínas plasmáticas, reduzindo a sua disponibilidade nos tecidos, além da baixa penetração na saliva, o que diminui sua eficácia (32).

Os triazóis, como fluconazol, itraconazol, voriconazol e posaconazol, são utilizados para tratar infecções fúngicas sistêmicas, candidíase orofaríngea e esofágica, bem como candidíase mucocutânea. Estes antifúngicos são especialmente úteis em pacientes imunocomprometidos, como aqueles em tratamento contra o cancro, após transplante de medula óssea ou com HIV/SIDA (33).

O fluconazol é o antifúngico de destaque, incluído na lista de medicamentos essenciais da OMS (Organização Mundial de Saúde). As suas principais vantagens incluem boa absorção oral, meia-vida longa, possibilidade de administração diária, e versatilidade e eficácia no tratamento de várias infecções fúngicas (34). Além disso, o fluconazol é geralmente bem tolerado, com poucos efeitos colaterais e interações medicamentosas, embora essas devam ser monitorizadas. Doses de 50-100 mg de fluconazol por dia, são eficazes para tratar candidíase oral e esofágica, oferecendo uma opção conveniente e segura para os pacientes (35).

1.7 Mecanismos de resistência a antifúngicos

O uso generalizado e repetido de fluconazol na profilaxia (exemplo: pacientes imunossuprimidos ou com alto risco de infecção) pode levar ao desenvolvimento de resistência por *Candida spp.* A resistência é frequentemente causada por mutações na 14-alfa-lanosterol desmetilase, uma enzima essencial na síntese de ergosterol, o alvo dos azóis. Além destas mutações, a resistência ao fluconazol também pode resultar de alterações de outros genes envolvidos na síntese do ergosterol, ou na regulação das bombas de efluxo, que expulsam o fármaco da célula (36).

1.7.1 Resistência a medicamentos azólicos

Durante décadas, várias pesquisas analisaram os mecanismos moleculares de resistência aos azóis em *Candida spp.* Os mecanismos conhecidos estão descritos e resumidos na **Figura 3** (37).

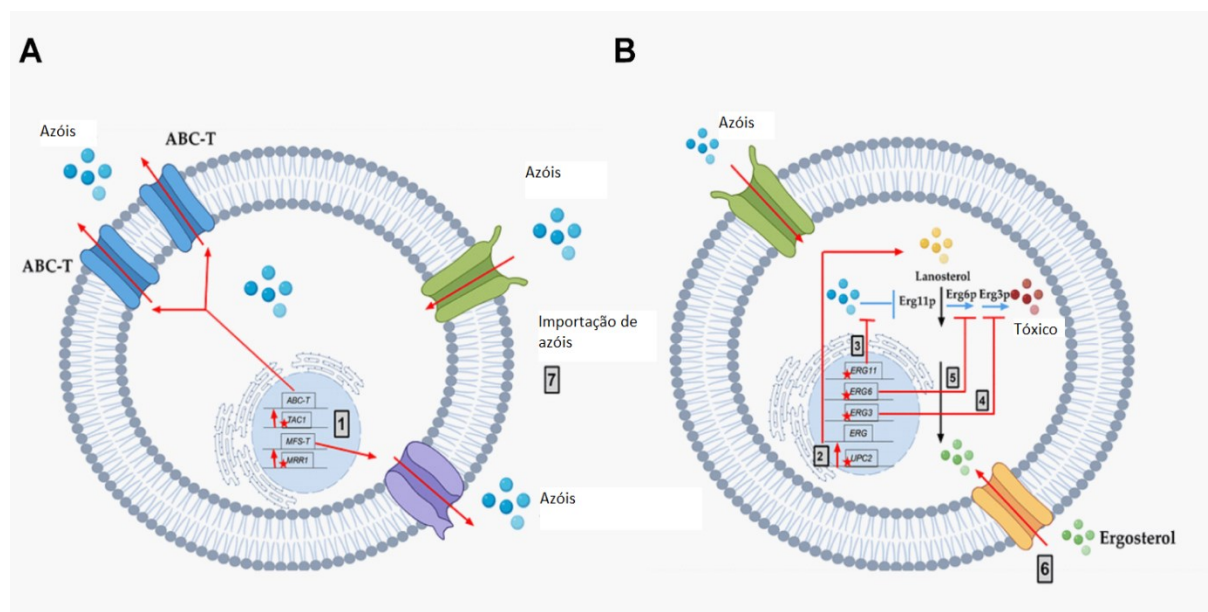


Figura 3. Mecanismos moleculares de resistência aos azóis. As setas pretas representam a via normal de síntese do ergosterol, incluindo lanosterol (círculos amarelos), ergosterol (círculos verdes). As setas azuis representam o mecanismo de ação dos medicamentos azólicos (círculos azuis), incluindo a inibição do alvo Erg11p e a produção de diol tóxico (círculos vermelhos) através de várias etapas, incluindo Erg6p e Erg3p. Os genes importantes para a resistência estão representados dentro do núcleo (retângulos pretos). As estrelas vermelhas (mutações) e as setas vermelhas representam os diferentes mecanismos moleculares conhecidos de resistência em fungos patogênicos: (A) Mecanismo de resistência através de aumento da atividade de bombas de efluxo. (B) Mecanismo de resistência através da biossíntese alterada do ergosterol. 1 — O aumento do efluxo de azóis pode ocorrer devido a mutações pontuais nos genes *MRR1* e *TAC1* (estrelas), resultando em sobreexpressão de transportadores ABC; 2 – mutações pontuais no gene *UPC2* causam aumento de expressão em toda a via do ergosterol (genes *ERG*); 3 – mutações pontuais no gene *ERG11* impedem a ligação do azol; 4 – mutações pontuais no gene *ERG3* impedem a formação de esterol tóxico; 5 – mutações pontuais no gene *ERG6* impedem a formação de esterol tóxico.; 6 – a importação de esterol reduz a necessidade de biossíntese de esterol; 7 – a importação alterada de azóis reduz a

concentração dos azóis intracelulares.: Adaptado *Candidiasis and Mechanisms of Antifungal Resistance* et al. (*Antibiotics* 2020, 9(6), 312).

Candida spp. podem desenvolver resistência aos **azóis** através de três mecanismos principais: Bombas de Efluxo: *Candida spp.* podem induzir transportadores (de multidrogas), como CDR1 e CDR2, e fatores de transcrição, como TAC1 e MRR1, que atuam expulsando os azóis da célula antes da sua ação. Isto reduz a inibição das enzimas-alvo e altera a composição da parede celular, (um mecanismo comum em *Candida glabrata*) (38). Alterações na enzima alvo: Mutações nos genes que codificam a enzima lanosterol 14 α -desmetilase, o alvo dos azóis, podem modificar a estrutura, diminuindo a eficácia dos azóis em se ligar e inibir a atividade dessa enzima (39). Alterações na parede celular: Mudanças na estrutura da parede celular podem reduzir a permeabilidade aos azóis, diminuindo a quantidade do medicamento que chega à enzima-alvo (40).

Estes mecanismos de resistência podem ocorrer isoladamente ou em conjunto, tornando o tratamento de doenças fúngicas mais complicado e exigindo estratégias de terapia alternativas (41).

1.7.2 Resistência a outros fármacos (polienos e equinocandinas)

A resistência antifúngica aos **polienos**, como a anfotericina B, é rara, mas pode ocorrer através de dois mecanismos principais: alterações na composição de ergosterol ou mutação na enzima C-5,6-dessaturase. A substituição do ergosterol por esteróis alternativos na membrana celular diminui a afinidade dos polienos pelo seu alvo, reduzindo a eficácia do medicamento (42). Em *C. albicans*, mutações no gene que codifica a enzima C-5,6-dessaturase bloqueiam a produção de ergosterol e resultam na acumulação de esteróis alternativos, que interagem de forma menos eficaz com os polienos, comprometendo a sua ação (43).

A resistência às **equinocandinas** em *Candida spp.* está associada a mutações específicas no gene *FKS*. Em *C. albicans*, a resistência é geralmente causada por mutações no gene *FKS1*, que codifica uma subunidade da β -1,3-glucano sintase,

comprometendo a ação das equinocandinas (44). Em *C. glabrata*, a resistência está frequentemente associada a mutações no gene *FKS2*, que também faz parte da β -1,3-glucano sintase, reduzindo a eficácia do tratamento. Além das mutações nos genes *FKS*, a plasticidade do genoma também desempenha um papel na resistência (45). Um exemplo disso é a trissomia do cromossoma 2 em *C. albicans*, que está relacionada à resistência à caspofungina. No entanto, o mecanismo específico por detrás dessa resistência ainda requer investigação (46).

Evidências indicam que uma alta percentagem de isolados de *C. auris* é resistente ao fluconazol, e entre 30% a 50% demonstram resistência à anfotericina B. Além disso, uma pequena percentagem também apresenta resistência às equinocandinas. Estes padrões de resistência tornam o tratamento de infecções causadas por *C. auris* desafiador, muitas vezes exigindo o uso de terapias alternativas ou combinações de medicamentos para alcançar eficácia no tratamento (46).

A **Figura 4** resume os principais mecanismos de resistência a medicamentos antifúngicos (47).

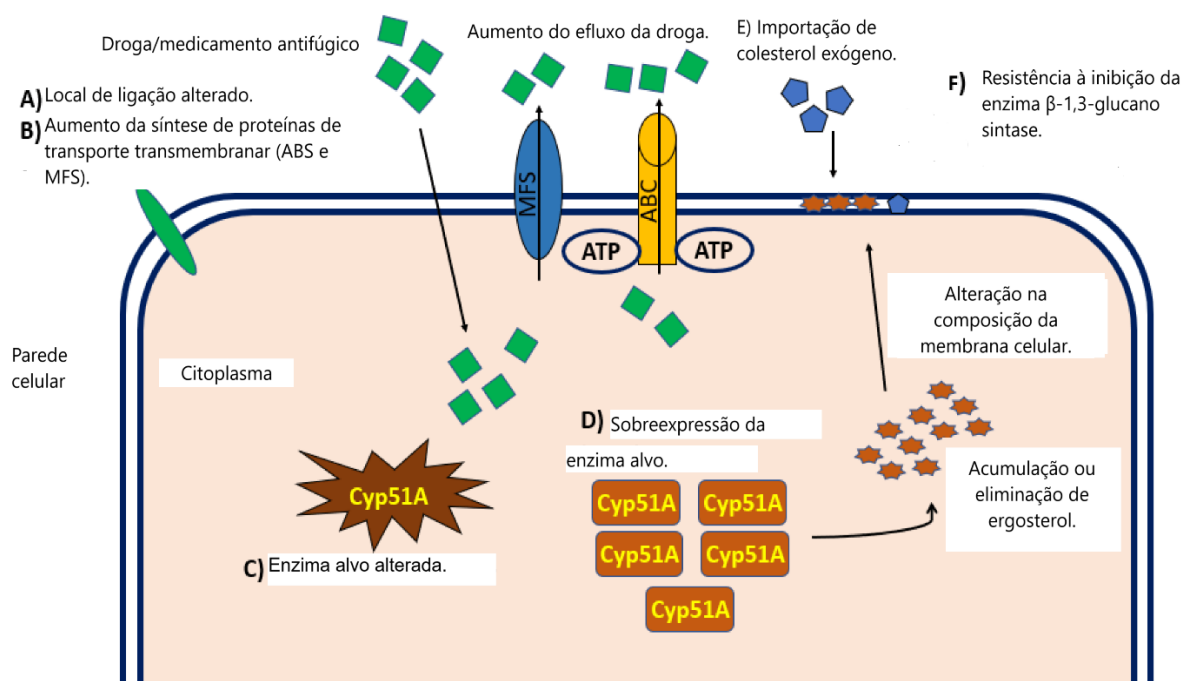


Figura 4. Representação gráfica a nível celular dos principais mecanismos de resistência a medicamentos antifúngicos relevantes na prática clínica. Adaptado: *Antifungal Drug Resistance: An Emergent Health Threat, Biomedicines* 2023, 11(4), 1063 (47).

Os mecanismos moleculares de resistência a antifúngicos ocorrem principalmente por meio de alterações no sítio de ligação celular **(A)** ou no aumento da síntese de proteínas do transporte transmembranar **(B)**, conduzindo à redução da acumulação intracelular do medicamento. Além disso, a alteração **(C)** ou sobreexpressão **(D)** da enzima alvo podem causar acúmulo intracelular de ergosterol e consequente alteração da composição, e permeabilidade da parede celular. A importação de colesterol exógeno **(E)** pode alterar a composição, e a permeabilidade da parede celular, resultando numa concentração inadequada do fármaco. Finalmente, a resistência à inibição da enzima de síntese da parede celular β -1,3-glucano sintase **(F)** aumenta a probabilidade de sobrevivência da célula.

1.8 Administração de antifúngicos

O tratamento combinado antimicrobiano é uma estratégia eficaz para prevenir a resistência, sendo amplamente utilizado no tratamento de várias infecções. A combinação de anfotericina B e fluconazol pode ajudar a prevenir a seleção de populações fúngicas resistentes e limitar o desenvolvimento de resistência antifúngica clínica (48).

A monitorização terapêutica dos fármacos é particularmente importante para antifúngicos triazólicos devido à farmacocinética variável. Em adultos gravemente doentes e em crianças, as variações na absorção, distribuição, metabolismo e excreção dos fármacos podem afetar significativamente a eficácia e a segurança do tratamento (49).

Fatores, como a ingestão de alimentos (especialmente gorduras), inibidores da bomba de prótons, pH gástrico, saúde da mucosa e absorção podem influenciar a exposição aos antifúngicos triazólicos (50).

Embora a monitorização não seja necessária para equinocandinas, devido à sua farmacocinética previsível, esta prática pode ser reconsiderada no futuro (49).

1.9. Umbrella review

Umbrella review é uma revisão que sintetiza múltiplas revisões sistemáticas e meta-análises sobre um tópico específico. Este tipo de revisão fornece uma visão geral e abrangente, identifica padrões e lacunas, e ajuda na tomada de decisões baseadas em evidências científicas. É uma ferramenta útil para consolidar informações e guiar práticas futuras (51).

Ao contrário das revisões sistemáticas, que se concentram em comparar tratamentos ou intervenções específicas, a *Umbrella review* oferece um panorama geral sobre um determinado tema de saúde ou doença. É particularmente útil quando se investigam múltiplas terapias ou abordagens, como opções terapêuticas ou mudanças de estilo de vida (52).

Assim como as revisões sistemáticas, a *Umbrella review* exige uma estratégia de pesquisa organizada, transparente e reprodutível. Isto inclui definir critérios claros de inclusão e exclusão de dados, realizar uma pesquisa abrangente e sistemática da literatura, e aplicar métodos rigorosos para análise e síntese. Estes passos são essenciais para garantir a qualidade e a confiabilidade dos resultados (53).

1.10 Objetivo do estudo

O objetivo deste estudo é desenvolver uma pesquisa, seguindo a metodologia ***umbrella review***, sobre a resistência a fármacos antifúngicos em espécies de *Candida*, com foco na prevalência, mecanismos de resistência e estratégias terapêuticas futuras.

2. Materiais e métodos

2.1. Protocolo de estudo

Esta revisão foi conduzida de acordo com as diretrizes PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis*). O PRISMA garante a transparência e padronização na condução e na recolha de dados de revisões sistemáticas, proporcionando uma metodologia clara e rigorosa para a inclusão, exclusão e análise de estudos incluídos ⁽⁵⁴⁾.

2.2. Estratégia de pesquisa

Foram considerados apenas os artigos publicados em inglês entre 1º de janeiro de 2000 até 30 de abril de 2024, com texto completo disponível *online*. A decisão de incluir apenas estudos em inglês teve como objetivo garantir uma compreensão clara e análise eficaz dos dados.

A pesquisa foi orientada pela seguinte questão: Quais são as evidências científicas sobre o uso de antifúngicos no tratamento da candidíase, considerando o desenvolvimento de resistência a esses fármacos?

A questão de pesquisa, estratégias de busca e critérios de seleção dos estudos foram baseados no modelo PICO, P- População: *Candida* spp; I- Intervenção: tratamento da candidíase com antifúngicos; C- Comparação: isolados sensíveis; O- Resultado: evidência de resistência.

As seguintes bases de dados foram consultadas, utilizando os termos descritos na **Tabela 1**: na PubMed, os filtros aplicados foram Revisão Sistemática e Meta-análise, com a limitação de idioma para Inglês; na Scopus, o filtro de tipo de documento foi Revisão Sistemática, com a limitação de idioma para Inglês; na Web of Science, foram selecionados Artigos de Revisão como tipo de documento e Inglês como o idioma dos estudos.

Tabela 1: Estratégia de busca usada nesta revisão. As palavras-chave foram combinadas usando operadores booleanos e o número de artigos obtido nas pesquisas está indicado para cada base de dados.

Base de Dados	Estratégia de busca	Resultados 15/05/2024
PubMed	((resist[All Fields] OR resistance[All Fields] OR resistances[All Fields] OR resistant[All Fields] OR resistant[All Fields] OR resisted[All Fields] OR resistance[All Fields] OR resistences[All Fields] OR resistant[All Fields] OR resistibility[All Fields] OR resisting[All Fields] OR resistive[All Fields] OR resistively[All Fields] OR resistivities[All Fields] OR resistivity[All Fields] OR resists[All Fields]) OR ((disease susceptibility[MeSH Terms] OR (disease[All Fields] AND susceptibility[All Fields]) OR disease susceptibility[All Fields] OR susceptibilities[All Fields] OR susceptibility[All Fields] OR susceptible[All Fields] OR susceptibles[All Fields] OR susceptible[All Fields] OR susceptibility[All Fields])) AND (candida[MeSH Terms] OR candida[All Fields] OR candidae[All Fields] OR candidas[All Fields]) AND (antifungal agents[Pharmacological Action] OR antifungal agents[MeSH Terms] OR (antifungal[All Fields] AND agents[All Fields]) OR antifungal agents[All Fields] OR antifungal[All Fields] OR antifungals[All Fields] OR antifungic[All Fields] OR antifungical[All Fields])) AND (systematicreview[Filter] AND (2003:2024[pdat]))	64
Web of Science	(((ALL=(resistance)) OR ALL=(susceptibility)) AND ALL=(candida)) AND ALL=(antifungal) AND ALL=(systematic review) Publication date: 2004-01-01 to 2024-12-31	89
Scopus	(resistance OR susceptibility) AND candida AND antifungal AND systematic review) AND PUBYEAR > 2004 AND PUBYEAR < 2024	159

2.2. Critérios de seleção e elegibilidade dos estudos

No processo de seleção dos estudos, foi utilizado o programa *Rayyan* (<http://rayyan.qcri.org>), projetado para agilizar a triagem inicial de resumos e títulos e remover artigos duplicados. O *Rayyan* faz a sugestão de incluir ou excluir estudos, de acordo com palavras-chave definidas, ajudando a otimizar o processo de revisão e melhorando a consistência da triagem (55).

A seleção dos estudos foi feita por dois investigadores de forma independente, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão que se encontram descritos na **Tabela 2**.

Tabela 2: Critérios de inclusão/exclusão usados na seleção das revisões sistemáticas a incluir neste estudo.

Critérios de inclusão	Critérios de exclusão
<ul style="list-style-type: none"> ● Estudos que relacionam o uso de antifúngicos com o desenvolvimento de resistência por <i>Candida</i> spp. ● Disponibilidade do texto integral para avaliação. ● Data de publicação nos últimos 20 anos 	<ul style="list-style-type: none"> ● Estudos em outros idiomas (não disponíveis em inglês ou português). ● Estudos que avaliem intervenções não farmacológicas, ou seja, outras terapias exceto a intervenção por meio de antifúngicos. ● Estudos sem dados de resistência/suscetibilidade.

2.3. Avaliação de risco de viés

Para avaliar potenciais fontes de viés nos estudos considerados, foi utilizada a ferramenta ROBVIS (*Risk of Bias in Systematic Reviews*, <https://www.riskofbias.info/welcome/robvis-visualization-tool>). ROBVIS foi desenvolvida para fornecer de maneira estruturada e visual, o risco de viés em revisões sistemáticas. É possível também, detetar possíveis lacunas nos estudos incluídos, ajudando a garantir que as conclusões da análise sejam baseadas em evidências confiáveis e robustas. A utilização desta ferramenta contribui para uma avaliação rigorosa e transparente da qualidade metodológica dos estudos ⁽⁵⁶⁾.

2.4. Extração e recolha de dados

A extração dos dados dos estudos incluídos foi padronizada com base na questão de pesquisa e nos critérios de inclusão/exclusão (**Tabela 3**). Estes critérios foram usados para recolher sistematicamente informações sobre o desenho do estudo, população considerada, resultados e quaisquer outras informações relevantes para avaliação da qualidade.

Tabela 3 : Variáveis consideradas no processo de extração de dados.

Características do estudo	<ul style="list-style-type: none">• Autor(es)• Ano• Desenho e número de estudos incluídos• Meta-análise• Qualidade dos estudos
Características da população	<ul style="list-style-type: none">• Tamanho das amostras• Países de origem das amostras• Espécie de fungo estudado• Tratamentos (antifúngico usado)
Outcomes	<ul style="list-style-type: none">• MICs• Prevalência de isolados resistentes• Tendência observada

3. Resultados

3.1. Processo de seleção dos estudos

Na pesquisa inicial realizada em diferentes bases de dados, foram encontrados 312 artigos. Após a remoção de estudos duplicados, 216 artigos foram selecionados com base na análise dos títulos/ resumos.

Dos 216 artigos, 187 foram excluídos devido aos seguintes motivos: diferentes métodos de avaliação (sem dados de resistência/suscetibilidade); população errada (não aborda *Candida spp.*); intervenção errada (não é um medicamento antifúngico) e tipo de estudo errado (não é uma revisão sistemática).

Finalmente, 29 artigos foram selecionados para a revisão do texto completo. O diagrama de fluxo PRISMA, que ilustra o processo de seleção dos estudos, está representado na **Figura 5**.

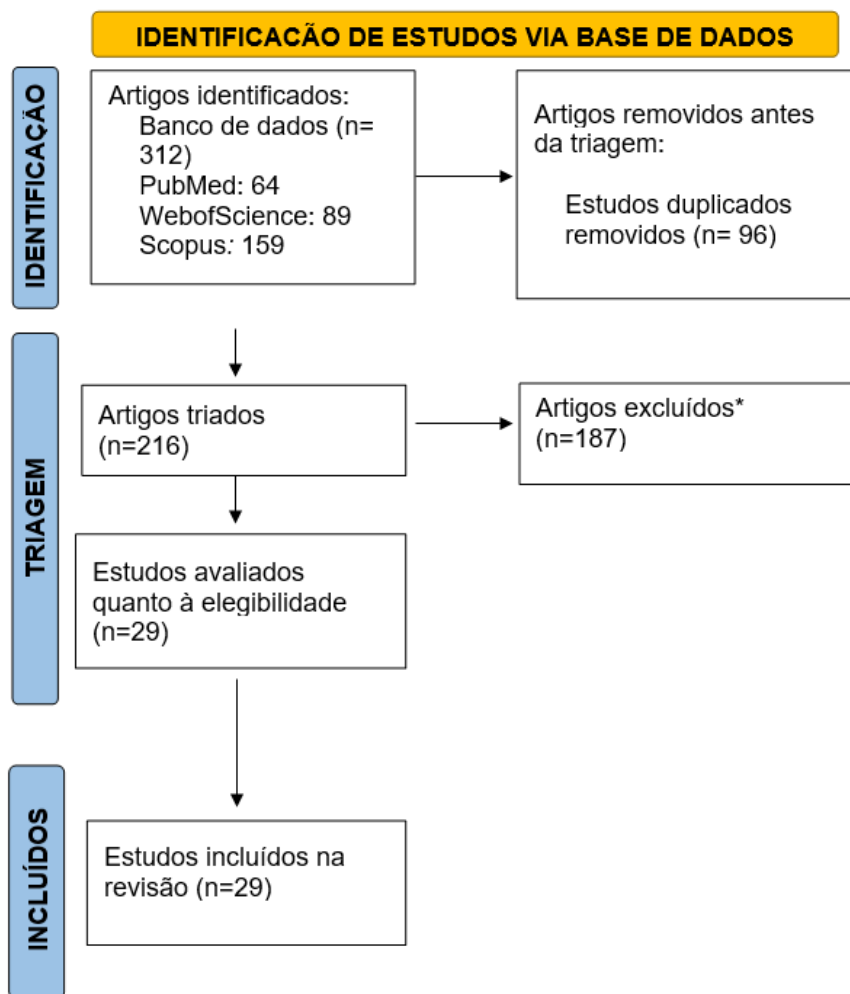


Figura 5. Diagrama de fluxo PRISMA, com o processo de seleção dos estudos. *Os motivos de exclusão devem-se a diferentes métodos de avaliação (sem dados de resistência/suscetibilidade); população errada (não consideram *Candida spp.*); intervenção errada (não é um medicamento antifúngico); tipo de estudo errado (não se trata de uma revisão sistemática). *Adaptado: Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews (54).*

3.2. Extração de dados

A **Tabela 4** apresenta os dados gerais extraídos dos estudos incluídos nesta *umbrella review*. A maioria dos artigos realizou uma meta-análise. As bases de dados mais utilizadas foram PubMed, Scopus, Cochrane Library e ScienceDirect.

A análise de risco, que avalia a qualidade metodológica dos estudos incluídos, foi realizada em apenas metade dos trabalhos, sendo a escala JBI (Joanna Briggs Institute) a mais usada. Os intervalos de datas pesquisados também variaram. Alguns artigos, como o Yamin D *et al.*, 2022 ⁽⁸⁵⁾, analisaram dados de quase três décadas (1995 a 2022), enquanto outros, concentraram-se em intervalos mais curtos e recentes. Este facto demonstra a variedade temporal nas abordagens de pesquisa, dependendo dos objetivos de cada artigo. Quatro dos artigos não indicavam o intervalo de pesquisa.

Tabela 4: Resumo dos estudos incluídos no presente trabalho (revisões sistemáticas e meta-análises), categorizados por bases de dados, intervalo de pesquisa e ferramenta de análise de risco usadas. JBI, Joanna Briggs Institute; RevMan (Review Manager); Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ).

Autor/Ano	Meta-análise?	Bases de dados	Análise de risco dos artigos	Intervalo de datas pesquisado	Ref.
Africa CWJ <i>et al.</i> , 2017	não	PubMed; Google Scholar	não	1998 -2016	(57)
Bienvenu AL <i>et al.</i> , 2019	sim	MEDLINE, Scopus e Web of Science	Revman	até 12 de dezembro de 2017	(58)
Bilal H <i>et al.</i> , 2022	não	NCBI PubMed, Google Scholar e Science Direct	não	dezembro de 2011 a dezembro de 2021.	(59)
Boutin CA <i>et al.</i> , 2024	sim	Embase, Medline, BEM, CINAHL	ROBVIS	n.d	(60)
Brion LP <i>et al.</i> , 2007	sim	Medline; EMBASE; Cochrane Library;	não	1980 - 2006	(61)
Chen J <i>et al.</i> , 2020	sim	PubMed, EMBASE e Cochrane	AHQR	até 6 de outubro de 2019	(62)
Cortegiani A <i>et al.</i> , 2018	não	PubMed e Scopus	não	n.d	(63)
Frias-De-león <i>et al.</i> 2021	sim	PubMed, Scielo e Cochrane	não	2001 - 2021	(64)
Galia L <i>et al.</i> , 2022	não	n.d	não	2005-2020	(65)
Gharehbolagh SA <i>et al.</i> , 2020	sim	MEDLINE, Scopus e Web of Science	ROBVIS	janeiro de 2001 a 21 de março de 2020	(66)
Ghojoghi A <i>et al.</i> , 2022	sim	PubMed, Scopus	JB	n.d	(67)
Gülmez D <i>et al.</i> , 2020	sim	PubMed, Embase e Cochrane	JB	até outubro de 2019	(68)
Habibzadeh A <i>et al.</i> , 2022	sim	PubMed, Scopus, e Web of Science, etc	JB	até 20 maio 2021	(69)
Jayan A <i>et al.</i> , 2023	não	Scopus	não	até dezembro 2020	(70)
Kariyawasam RM <i>et al.</i> , 2022	sim	MEDLINE, Embase, Web of Science (BioSIS) e Scopus	JB	novembro 2019 a junho de 2021	(71)
Kermani F <i>et al.</i> , 2023	sim	PubMed, Scopus, Web of Science, IranDoc, SID e Magiran	não	maio 2000 a junho de 2021	(72)
Kessler SQS <i>et al.</i> , 2022	sim	MEDLINE, Embase, CINAHL, Dentistry, and Oral Sciences, Central, Scopus e LILACS	não	2009–2021	(73)
Knoll MA <i>et al.</i> , 2021	sim	PubMed, Google Scholar, Embase e outras.	Cochrane risk of bias tool	2010-2020	(74)
Martínez-Herrera E <i>et al.</i> , 2022	sim	PubMed, Embase, Cochrane Library e LILACS	não	2015 - 2020	(75)
Mushi MF <i>et al.</i> , 2017	sim	PubMed/MEDLINE, Google Scholar, Web of Knowledge, Google Health, Embase e POPLINE	Cochrane risk of bias tool	2005 - 2015	(76)
Peng D <i>et al.</i> , 2018	sim	PubMed, EMBASE, Cochrane Library	JB	até julho de 2018.	(77)
Pienaar ED <i>et al.</i> , 2006	sim	Medline, EMBASE, CINAHL, Cochrane Database of Systematic Reviews, CENTRAL,entre outras.	Cochrane risk of bias tool	2005 - 2009	(78)
Sarma S <i>et al.</i> , 2017	não	PubMed, NCBI, ResearchGate, ScienceDirect, WHO e Centers for Disease Control and Prevention	não	até janeiro de 2017	(79)
Sekyere JO <i>et al.</i> , 2018	sim	Pubmed, Web of Science e ScienceDirect	não	janeiro de 2009 até 21 de julho de 2017.	(80)
Siopi M <i>et al.</i> , 2020	não	Scopus e PubMed	não	n.d	(81)
Sofjan AK <i>et al.</i> , 2018	não	PubMed e Medline (Ovid).	não	até 11 de fevereiro de 2018	(82)
Sokou R <i>et al.</i> , 2024	sim	PubMed e Scopus	ROBVIS	maio de 2023 até dezembro de 2023	(83)
Vinayagamoorthy K <i>et al.</i> , 202	sim	MEDLINE, Scopus, Embase, Web of Science, e LitCovid	JB	2010 -2020	(84)
Yamin D <i>et al.</i> , 2022	sim	PubMed, Scopus, ScienceDirect e Google Scholar	JB	1995-2022	(85)

ATabela 5 mostra um resumo dos estudos incluídos, considerando quais as espécies de *Candida* e os antifúngicos utilizados para o tratamento. Os estudos variam quanto ao número de documentos analisados, como Boutin *et al.* (2021) ⁽⁶⁰⁾, que incluiu 300 artigos, enquanto outros, como o de Mushi *et al.* (2017) ⁽⁷⁶⁾, contém a análise de apenas 13 artigos.

Tabela 5: Resumo das revisões analisadas, indicando o número de artigos incluídos, a(s) espécie(s) de *Candida* e os antifúngicos estudados.

Autor/Ano	Nº artigos incluídos	Espécie(s) Candida	Classes de Antifúngicos	Ref.
Africa CWJ <i>et al.</i> , 2017	21	<i>Candida spp</i> (<i>C. albicans</i> , <i>C. glabrata</i> , <i>C. krusei</i>)	azóis, polienos e equinocandinas	(57)
Bienvenu AL <i>et al.</i> , 2019	24	<i>Candida glabrata</i>	micafungina	(58)
Bilal H <i>et al.</i> , 2022	89	<i>Candida spp</i>	azóis, polienos e equinocandinas	(59)
Boutin CA <i>et al.</i> , 2024	300	<i>Candida spp</i> (<i>C. albicans</i> , <i>C. glabrata</i> , <i>C. parapsilosis</i>)	voriconazol e posaconazol	(60)
Brion LP <i>et al.</i> , 2007	15	<i>Candida spp.</i> (several non-albicans)	fluconazol	(61)
Chen J <i>et al.</i> , 2020	67	<i>Candida auris</i>	azóis, polienos e equinocandinas	(62)
Cortegiani A <i>et al.</i> , 2018	n.d	<i>Candida auris</i>	azóis, polienos e equinocandinas	(63)
Frías-De-león <i>et al.</i> 2021	206	<i>Candida glabrata</i>	azóis, polienos e equinocandinas	(64)
Galia L <i>et al.</i> , 2022	n.d	<i>Candida spp</i>	azóis, polienos e equinocandinas	(65)
Gharehbolagh SA <i>et al.</i> , 2020	41	<i>Candida africana</i> (<i>Candida albicans</i> species complex)	azóis, polienos e equinocandinas	(66)
Ghojoghi A <i>et al.</i> , 2022	42	<i>Candida spp</i> (<i>Candida albicans</i> , <i>Candida glabrata</i> , <i>Candida parapsilosis</i> , <i>Candida tropicalis</i>)	azóis, polienos e equinocandinas	(67)
Gülmez D <i>et al.</i> , 2020	67	<i>Candida spp</i> (<i>C. albicans</i> , <i>C. glabrata</i> , <i>C. parapsilosis</i>)	azóis, polienos e equinocandinas	(68)
Habibzadeh A <i>et al.</i> , 2022	32	<i>Candida spp</i>	azóis, polienos e equinocandinas	(69)
Jayan A <i>et al.</i> , 2023	n.d	<i>Candida spp</i>	azóis	(70)
Kariyawasam RM <i>et al.</i> , 2022	38	<i>Candida spp</i>	azóis, polienos e equinocandinas	(71)
Kermani F <i>et al.</i> , 2023	101	<i>Candida albicans</i>	azóis, polienos e equinocandinas	(72)
Kessler SQS <i>et al.</i> , 2022	88	<i>Candida albicans</i>	azóis, polienos e equinocandinas e análogo pirimidina (flucitosina)	(73)
Knoll MA <i>et al.</i> , 2021	67	<i>Candida spp</i>	azóis e equinocandinas	(74)
Martínez-Herrera E <i>et al.</i> , 2022	61	<i>Candida glabrata</i>	azólicos e equinocandinas	(75)
Mushi MF <i>et al.</i> , 2017	13	<i>Candida spp</i> (<i>C. albicans</i> , <i>C. glabrata</i> , <i>C. tropicalis</i> , <i>C. krusei</i>)	azóis, polienos e equinocandinas	(76)
Peng D <i>et al.</i> , 2018	42	<i>Candida spp</i> (<i>C. albicans</i> , <i>C. glabrata</i> , <i>C. tropicalis</i> , <i>C. parapsilosis</i>)	azóis e polienos	(77)
Pienaar ED <i>et al.</i> , 2006	33	<i>Candida spp</i>	azóis, polienos e equinocandinas	(78)
Sarma S <i>et al.</i> , 2017	39	<i>Candida auris</i>	azóis, polienos e equinocandinas	(79)
Sekyere JO <i>et al.</i> , 2018	38	<i>Candida auris</i>	azóis, polienos e equinocandinas	(80)
Siopi M <i>et al.</i> , 2020	n.d	<i>Candida spp</i>	azóis, polienos e equinocandinas	(81)
Sofjan AK <i>et al.</i> , 2018	n.d	<i>Candida spp</i>	Rezafungina	(82)
Sokou R <i>et al.</i> , 2024	24	<i>Candida auris</i>	azóis, polienos e equinocandinas	(83)
Vinayagamoorthy K <i>et al.</i> , 2022	67	<i>Candida auris</i>	azóis, polienos e equinocandinas	(84)
Yamin D <i>et al.</i> , 2022	79	<i>Candida parapsilosis</i> (<i>C. orthopsilosis</i> , <i>C. metapsilosis</i>)	azóis, polienos e equinocandinas	(85)

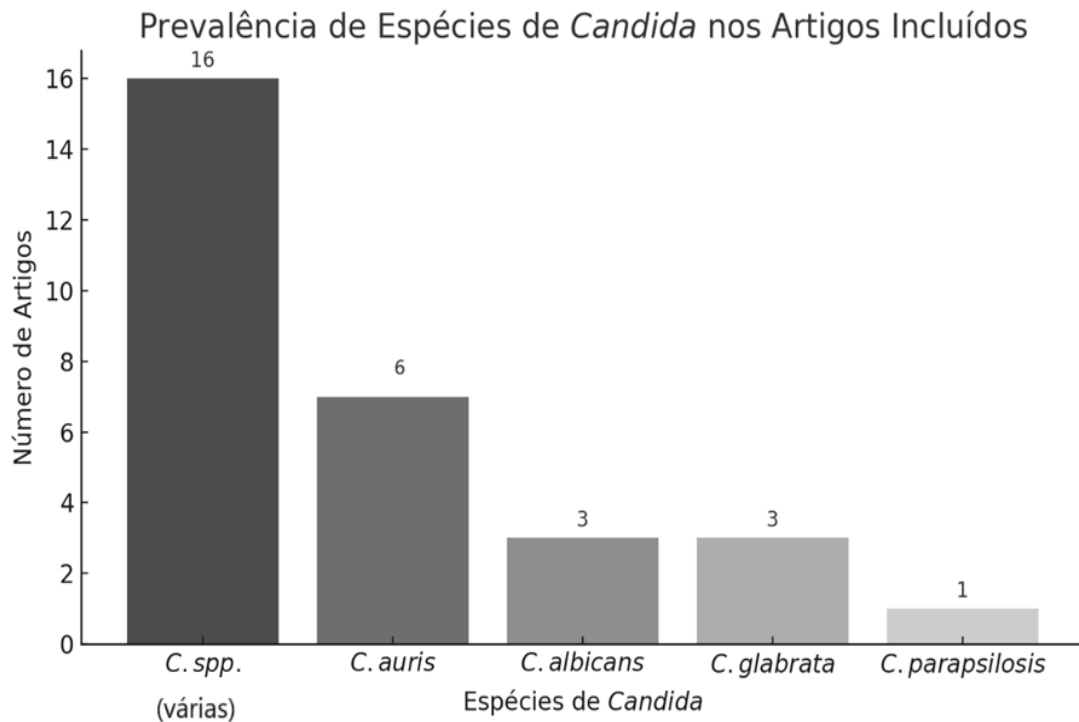


Figura 6. Prevalência de *Candida spp.* nos artigos incluídos (57-85).

Quase todos os artigos estudaram várias espécies de *Candida* (Figura 6). As espécies de *Candida* mais frequentemente investigadas individualmente foram *C. auris* (62,63,79,80,83,83), *C. albicans* (66,72,73) e *C. glabrata* (58,64,75). Apenas um artigo analisou *C. parapsilosis* individualmente (85).

Candida auris está associada a infecções adquiridas em hospitais (infecções nosocomiais), podendo residir em algumas áreas do corpo, como pele, reto ou boca. *Candida auris* é significativamente prevalente em pacientes imunocomprometidos, e em pacientes internados em Unidades de Cuidados Intensivos (62,63,79,80,83,84). Dos artigos incluídos nesta revisão e que estudam apenas esta espécie de *Candida*, um focou-se na população neonatal (83), outro em pacientes com COVID (84), e os restantes cinco estudaram a resistência de *C. auris* a antifúngicos globalmente.

Candida albicans é o agente patogénico fúngico mais comum. Normalmente é um organismo comensal, no entanto, torna-se oportunista em pessoas imunologicamente

debilitadas e imunocomprometidas. *Candida albicans* é responsável por infecções dolorosas da mucosa, como vaginite em mulheres, e candidíase oral-faríngea, em pacientes com SIDA. Foi estudada especificamente em três artigos desta revisão, que focaram pacientes do Irão, isolados da cavidade oral, ou isolados de *C. africana*, pertencente ao complexo de espécies de *Candida albicans* (66).

Candida glabrata é um fungo patogénico oportunista que causa infecções superficiais da mucosa e da corrente sanguínea, apresentando risco de vida, em indivíduos com sistema imunológico comprometido, e em pacientes submetidos a tratamentos antifúngicos prolongados. Nesta revisão, os artigos que se focaram em *C. glabrata* estudaram a população ibero-americana, a resistência global a antifúngicos ou especificamente a resistência desta espécie à micafungina, da classe das equinocandinas (58,64,75).

Por último na ordem de prevalência, as infecções por *C. parapsilosis* estão essencialmente associadas a dispositivos médicos e cateteres, bem como à disseminação nosocomial (85).

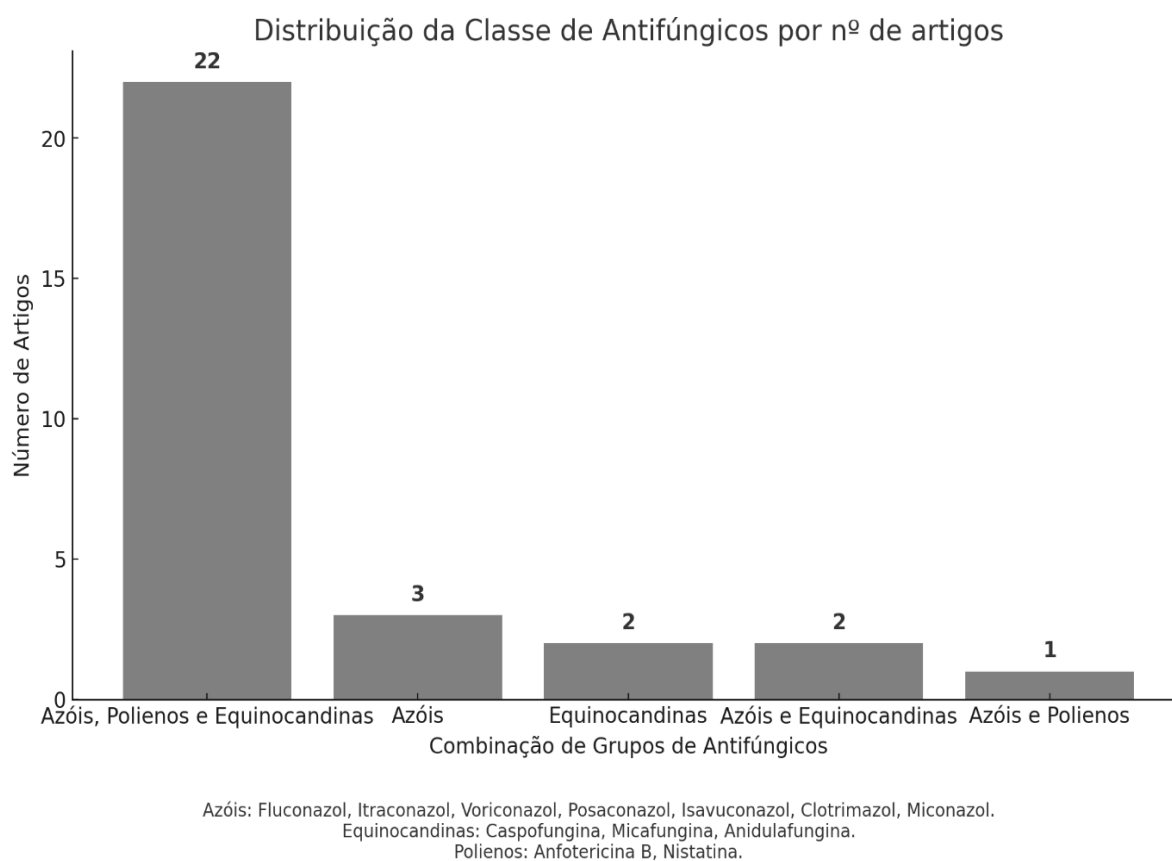


Figura 7: Distribuição do nº de artigos pela Classe de Antifúngicos estudada

Em relação aos antifúngicos, as três principais classes mencionadas nos artigos são os azóis, os polienos e as equinocandinas (**Figura 7**). Alguns trabalhos, como *Bienvenu et al. (2019)* ⁽⁵⁸⁾, focaram mais especificamente um antifúngico, neste caso a micafungina, da classe das equinocandinas. Outros estudos, como *Brion et al. (2007)* ⁽⁶¹⁾, analisaram apenas o grupo dos azóis. No entanto, na sua maioria, os artigos estudaram vários grupos de antifúngicos e o seu impacto em diferentes espécies de *Candida*.

Os azóis são o grupo mais estudado, seguidos pelas equinocandinas, por último, os polienos. Esta predominância dos azóis pode ser explicada pela ampla utilização clínica e pelo seu perfil farmacológico versátil ^(57,59-81,83-85). Nesta umbrella review, muitos dos artigos considerados estudaram também a resistência aos azóis quando usados profilaticamente.

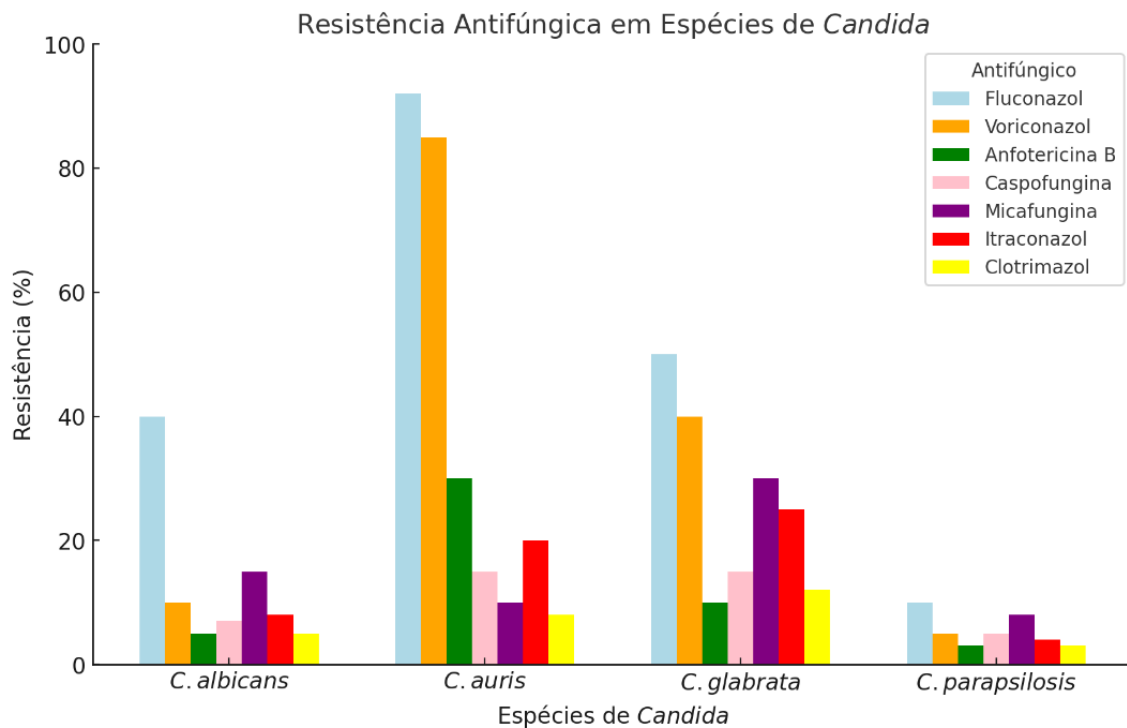


Figura 8 : Média de Resistência (%) de *Candida spp.* a diferentes Antifúngicos (57-85).

A **Figura 8** revela informações importantes sobre a resistência antifúngica de *Candida spp.* Os isolados de *Candida auris* apresentam a maior percentagem de resistência, nos estudos analisados, com valores elevados principalmente ao fluconazol e ao voriconazol (62,63,79,80,83,84). Em contraste, *C. albicans* apresenta resistência relativamente baixa em a quase todas as classes de antifúngicos, mas moderada ao fluconazol (66,72,73)

Candida parapsilosis demonstra ter baixa percentagem de resistência geral, aos medicamentos antifúngicos (85).

3.3. Avaliação da Qualidade dos Estudos

ESTUDO	RISCO DE VIÉS					Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	
Kermani F et al., 2023						
Kessler SQS et al., 2022						
Brion LP et al., 2007						
Martínez-Herrera E et al., 2022						
Africa CWJ et al., 2017						
Frías-De-león et al. 2021						
Bienvenu AL et al., 2019						
Gharehbolagh SA et al., 2020						
Kariyawasam RM et al., 2022						
Boutin CA et al., 2024						
Sokou R et al., 2024						
Sekyere JO et al., 2018						
Bilal H et al., 2022						
Yamin D et al., 2022						
Pienaar ED et al., 2006						
Chen J et al., 2020						
Gülmez D et al., 2020						
Mushi MF et al., 2017						
Vinayagamoorthy K et al., 202						
Knoll MA et al., 2021						
Sofjan AK et al., 2018						
Sarma S et al., 2017						
Jayan A et al., 2023						
Siopi M et al., 2020						
Peng D et al., 2018						
Cortegiani A et al., 2018						
Ghojoghi A et al., 2022						
Habibzadeh A et al., 2022						
Galia L et al., 2022						

DOMÍNIOS:
D1-RISCO DE VIÉS DECORRENTE DO PROCESSO DE RANDOMIZAÇÃO.
D2-RISCO DE VIÉS DEVIDO A DESVIOS DA INTERVENÇÃO PRETENDIDA.
D3-RISCO DE VIÉS DEVIDO À FALTA DE DADOS.
D4-RISCO DE VIÉS NA MEDIÇÃO DOS RESULTADOS.
D5-RISCO DE VIÉS NA SELEÇÃO DOS RESULTADOS.

AVALIAÇÃO
 ALTO
 ALGUMAS PREOCUPAÇÕES
 BAIXO

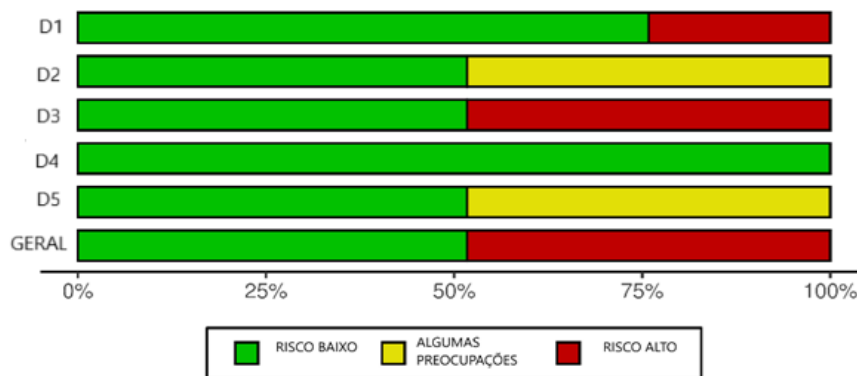


Figura 9. Avaliação do Risco de Viés Dos Estudos Incluídos utilizando o Programa Robvis: D1 (critérios de elegibilidade dos estudos), D2 (identificação e seleção dos estudos), D3 (avaliação da qualidade e risco de viés dos estudos incluídos), D4 (síntese e resultados) e D5 (conclusões e implicações futuras). Os símbolos usados indicam o grau de risco de viés, com X vermelho: alto risco, círculo amarelo: algumas preocupações e sinal positivo verde: baixo risco.

A **Figura 9** mostra o resultado da avaliação do risco de viés dos estudos incluídos nesta *umbrella review*. Cerca de metade dos estudos apresentam alto risco, indicando falhas na indicação dos critérios de elegibilidade usados, no processo de identificação e seleção de estudos, na avaliação da qualidade e risco de viés dos estudos incluídos, na síntese e resultados (adequação dos métodos de síntese e a robustez dos resultados), ou nas conclusões e implicações futuras, comprometendo a validade dos resultados. Catorze dos artigos selecionados apresentam baixo risco de viés.

4. Discussão

Como observado neste estudo, é dada especial atenção a *C. auris*, não só pelo maior número de estudos focados, isoladamente nesta espécie, como pela sua elevada capacidade de adaptação e resistência a antifúngicos (62,63,79,80,83,83).

Embora *C. auris* tenha sido inicialmente isolada do canal auditivo em pacientes com otite média, estudos recentes demonstraram o seu envolvimento em candidemia/fungemia, e outras infecções invasivas profundas, com mortalidades e comorbidades significativas (62,63,79,80,83,83).

Como observado nos resultados, *C. auris* apresentou resistência a pelo menos, um medicamento antifúngico, como os azóis (particularmente fluconazol e/ou voriconazol), os polienos (anfotericina B), e as equinocandinas (caspofungina, micafungina).

Erros de identificação, transmissão intra-hospitalar, e maior mortalidade, entre 33% e 100%, estão associados a infecções por *C. auris* por todo o mundo (62,63,79,80,83,83).

Este estudo revela um menor número de estudos dedicados ao grupo dos Antifúngicos Polienos.

Na combinação antifúngica: azóis, polienos e equinocandinas, os polienos (anfotericina B e nistatina) foram a classe de medicamentos menos aprofundada/estudada.

A anfotericina B demonstrou, baixa biodisponibilidade quando administrado por via oral, com efeitos adversos (vasculares, respiratórios, torácicos, mediastinais, renais e urinários), quando administrada por via intravenosa (57,59,62,65,67,71).

A nistatina pode ser o tratamento tópico de escolha, de uso limitado (não aconselhado o seu uso em comorbidades sistêmicas), apresentando baixas taxas de resistência, em *Candida spp.*, ao longo dos estudos (57).

Por outro lado, os azóis e as equinocandinas, incluem um número mais amplo de medicamentos, com alternativas mais seguras e maior flexibilidade, como formulações orais de azóis (62,68,71,78).

O crescente aumento da resistência antifúngica em *Candida spp.*, principalmente ao fluconazol, é confirmado por esta *umbrella review*.

Segundo os estudos incluídos, a resistência antifúngica a todas as três classes de medicamentos antifúngicos, ocorre frequentemente em ambientes clínicos. O surgimento de resistência a medicamentos pode ser considerado uma consequência inevitável das pressões seletivas, e do uso prolongado dos antifúngicos. Nas últimas duas décadas, vários genes e mutações aumentaram a resistência ao fluconazol em isolados clínicos, principalmente em *C. albicans* (66,72,73)

Isolados de *C. auris* com valores elevados de concentração inibitória mínima (CIM) para o fluconazol, apresentam mutações pontuais no gene *ERG11*. Isolados que não têm uma dessas mutações *do ERG11* apresentam valores de CIM mais baixos, para a classe de medicamentos azólicos (83).

A confiabilidade dos estudos analisados depende principalmente do número de artigos incluídos, e da qualidade de risco de viés (seleção por vários investigadores de forma independente).

Quanto maior o número de bases de dados que um estudo consultou, menor o risco de viés de seleção. Como exemplo, o estudo Kermani F. et al. 2023 ⁽⁵⁷⁾ incluiu seis bases de dados; portanto, este estudo terá um maior valor representativo do que, por exemplo, o estudo de Africa C. W. et al. 2017 ⁽⁶¹⁾, com apenas duas bases de dados. O número de artigos incluídos nestes estudos, respetivamente 101 e 21, também pode refletir a quantidade de bases de dados consultadas.

Qualidade de risco de viés: Os artigos devem apresentar uma ferramenta formal dedicada para avaliar a recolha e a qualidade metodológica de estudos incluídos. Estudos que sintetizaram grandes evidências com alto poder estatístico, usaram o Cochrane, como no caso Knoll MA *et al.*, 2021 ⁽⁷⁴⁾. Cerca de metade dos estudos foram considerados de alto risco, devido à ausência de critérios explícitos sobre a elegibilidade dos estudos (D1), e devido à ausência de um programa que avalie a qualidade de risco, dos artigos incluídos (D3).

Podemos identificar algumas limitações deste estudo:

Ausência de qualidade e alto risco de viés: cerca de metade dos estudos, incluídos nesta revisão, não realizou a análise de risco de viés, comprometendo a qualidade dos resultados apresentados.

Variação geográfica significativa: as taxas de susceptibilidade a antifúngicos variam entre países desenvolvidos e subdesenvolvidos, dadas as diferenças na disponibilidade de medicamentos e dos protocolos profiláticos; dificultando a generalização dos resultados.

Falta de especificidade nos artigos: A maioria dos estudos agrupou diferentes classes de antifúngicos como os azóis, as equinocandinas e os polienos, limitando a capacidade de distinguir efeitos/eficácia isolada de cada antifúngico. A qualidade dos resultados fica assim comprometida, pela diluição das análises. Na prática clínica a falta de dados isolados, dificulta a toma de decisões.

Além disso, foi observada heterogeneidade significativa entre os estudos, estudos de caso-controlo bem delineados devem ser realizados para estimar com precisão os padrões de resistência e mortalidade associados a infeções de *Candida spp.*

Para enfrentar os desafios no combate à resistência de *Candida* spp., novas estratégias terapêuticas e diagnósticas estão a ser desenvolvidas.

A rezafungina é uma nova equinocandina atualmente em ensaios para patologias, como a candidemia (presença de *Candida* na corrente sanguínea) e candidíase invasiva (*Candida* invade tecidos, órgãos internos ou outros sistemas). Esta equinocandina possui fácil capacidade de administração, e alta biodisponibilidade devido à sua estabilidade farmacocinética/farmacodinâmica (82).

Testes de diagnóstico rápido, como MALDI-TOF MS (Matrix-assisted laser desorption-ionization time of flight mass spectrometry) e testes diagnósticos moleculares, permitem o diagnóstico precoce da sensibilidade a antifúngicos. MALDI-TOF MS é um método utilizado para identificação microbiana. Embora bem estabelecido na identificação microbiana, as tentativas de utilizá-lo no AFST (Antifungal Susceptibility Testing) são relativamente recentes (74).

Programas de uso racional de antifúngicos e vigilância, são necessários para controlar a disseminação de *Candida* spp., principalmente *C. auris* (62,63,79,80,83,84).

5. Conclusão

Candida albicans manteve a predominância como a espécie mais comumente estudada. No entanto, *Candida não-albicans*, como *C. auris*, é igualmente relevante, devido ao alto perfil de resistência que apresenta, contra medicamentos antifúngicos. Mais dados globais de diferentes ambientes hospitalares são necessários, para permitir a comparação de resultados.

O conhecimento dos mecanismos moleculares subjacentes à resistência antifúngica são importantes para ajudar a impulsionar o desenvolvimento de novas terapêuticas, e diagnósticos fúngicos. Estudo prospectivos são necessários para melhor definir as características microbiológicas e farmacológicas associadas a infecções.

Para evitar a reinfeção de candidíase oral em pacientes, devem-se incluir medidas preventivas como melhorias na higiene oral, e a utilização de antifúngicos tópicos, como a nistatina e o miconazol.

Devem-se incluir também instruções sobre higiene oral adequada, remoção de fatores predisponentes (próteses removíveis mal ajustadas), e a eliminação de hábitos como o tabagismo.

BIBLIOGRAFIA

1. Badiee P, Hashemizadeh Z. Opportunistic invasive fungal infections: diagnosis & clinical management. *Indian J Med Res.* 2014;139(2):195.
2. Carvalho A, Costa-De-Oliveira S, Martins ML, Pina-Vaz C, Rodrigues AG, Ludovico P, et al. Multiplex PCR identification of eight clinically relevant *Candida* species. *Med Mycol.* 2007;45(7):619–27.
3. Du H, Bing J, Hu T, Ennis CL, Nobile CJ, Huang G. *Candida auris*: Epidemiology, biology, antifungal resistance, and virulence. *PLoS Pathog.* 2020;16(10): e1008921.
4. Briano F, Magnasco L, Sepulcri C, Dettori S, Dentone C, Mikulska M, et al. *Candida auris* candidemia in critically ill, colonized patients: cumulative incidence and risk factors. *Infect Dis Ther.* 2022;11(3):1149-60. doi:10.1007/s40121-022-00625-9.
5. Vila T, Sultan AS, Montelongo-Jauregui D, Jabra-Rizk MA. Oral candidiasis: A disease of opportunity. *J Fungi.* 2020;6(1):15. doi:10.3390/jof6010015.
6. Patil S, Rao RS, Majumdar B, Anil S. Clinical appearance of oral *Candida* infection and therapeutic strategies. *Front Microbiol.* 2015; 6:1391. doi:10.3389/fmicb.2015.01391.
7. Qiu J, Roza MP, Colli KG, Dalben YR, Maifrede SB, Valiatti TB, et al. *Candida*-associated denture stomatitis: clinical, epidemiological, and microbiological features. *Braz J Microbiol.* 2023; 54:841–848. doi:10.1007/s42770-023-00952-0.

8. Lu S-Y. Oral candidosis: Pathophysiology and best practice for diagnosis, classification, and successful management. *J Fungi*. 2021;7(7):555. doi:10.3390/jof7070555.
9. Lorenzo-Pouso AI, Pérez-Jardón A, Caponio VCA, Spirito F, Chamorro-Petronacci CM, Álvarez-Calderón-Iglesias Ó, et al. Oral Chronic Hyperplastic Candidiasis and Its Potential Risk of Malignant Transformation: A Systematic Review and Prevalence Meta-Analysis. *J Fungi (Basel)*. 2022;8(10):1093. doi:10.3390/jof8101093.
10. Hu L, He C, Zhao C, Chen X, Hua H, Yan Z. Characterization of oral candidiasis and the *Candida* species profile in patients with oral mucosal diseases. *Microb Pathog*. 2019; 134:103103575.
11. Xing Y, Shi H, Wang C, Yang Y. Clinical features and risk factors for Sjogren's syndrome patients suffering from oral candidiasis in Shanxi, China. *BMC Oral Health*. 2024; 24:812. doi:10.1186/s12903-024-04595-x.
12. Turner SA, Butler G. The *Candida* Pathogenic Species Complex. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2014;4(4): a019778. doi:10.1101/cshperspect. a019778.
13. Husni R, Bou Zerdan M, Samaha N, Helou M, Mahfouz Y, Saniour R, et al. Characterization and susceptibility of non-albicans *Candida* isolated from various clinical specimens in Lebanese hospitals. *Front Public Health*. 2023; 11:1115055. doi: 10.3389/fpubh.2023.1115055.
14. Sahiner F, Ergünay K, Ozyurt M, Ardiç N, Hoşbul T, Haznedaroğlu T. Phenotypic and genotypic identification of *Candida* strains isolated a nosocomial pathogens. *Mikrobiyol Bul*. 2011;45(3).

15. Huang Y-S, Wang F-D, Chen Y-C, Huang Y-T, Hsieh M-H, Hii I-M, et al. High rates of misidentification of uncommon *Candida* species causing bloodstream infections using conventional phenotypic methods. *J Formos Med Assoc.* 2021;120(5):1179–87.
16. CHROMagar™ *Candida*. CHROMagar. Disponível em: <https://www.chromagar.com/en/product/chromagar-candida/>. Acesso em: 29 de outubro de 2024.
17. Tan GL, Peterson EM. CHROMagar *Candida* medium for direct susceptibility testing of yeast from blood cultures. *J Clin Microbiol.* 2005;43(4):1727-31. doi:10.1128/JCM.43.4.1727-1731.2005.
18. Ghannam MG, Varacallo M. Biochemistry, Polymerase Chain Reaction. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [updated 2023 Jul 30]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556004/>
19. Ciardo DE, Schär G, Böttger EC, Altwegg M, Bosshard PP. Internal transcribed spacer sequencing versus biochemical profiling for identification of medically important yeasts. *J Clin Microbiol.* 2006;44(1):77–84. doi:10.1128/JCM.44.1.77-84.2006.
20. Shokohi T, Hashemi Soteh MB, Saltanat Pouri Z, Hedayati MT, Mayahi S. Identification of *Candida* species using PCR-RFLP in cancer patients in Iran. *Indian J Med Microbiol.* 2010;28(2):147-51.
21. Hossain CM, Ryan LK, Gera M, Choudhuri S, Lyle N, Ali KA, et al. Antifungals and drug resistance. *Encyclopedia.* 2022;2: 1722-1737. doi:10.3390/encyclopedia2040118
22. Osset-Trénor P, Pascual-Ahuir A, Proft M. Fungal drug response and antimicrobial resistance. *J Fungi.* 2023;9(5):565. doi:10.3390/jof9050565

23. Cândido ES, Affonseca F, Cardoso MH, Franco OL. Echinocandins as biotechnological tools for treating *Candida auris* infections. *J Fungi*. 2020;6(3):185. doi:10.3390/jof6030185
24. Sharma J, Rosiana S, Razzaq I, Shapiro RS. Linking cellular morphogenesis with antifungal treatment and susceptibility in *Candida* pathogens. *J Fungi*. 2019;5(1):17. doi:10.3390/jof5010017
25. Zou P, Liu J, Li P, Luan Q. Antifungal activity, synergism with fluconazole or amphotericin B, and potential mechanism of direct current against *Candida albicans* biofilms and persisters. *Antibiotics (Basel)*. 2024;13(6):521. doi:10.3390/antibiotics13060521
27. Ngece K, Ntondini TL, Khwaza V, Paca AM, Aderibigbe BA. Polyene-Based Derivatives with Antifungal Activities. *Pharmaceutics*. 2024;16(1065). doi:10.3390/pharmaceutics16081065.
28. Rai A, Misra SR, Panda S, Sokolowski G, Mishra L, Das R, Lapinska B. Nystatin Effectiveness in Oral Candidiasis Treatment: A Systematic Review & Meta-Analysis of Clinical Trials. *Life*. 2022;12(11):1677.
29. Garcia-Cuesta C, Sarrion-Pérez MG, Bagán JV. Current treatment of oral candidiasis: A literature review. *J Clin Exp Dent*. 2014;6(5).
30. Zhang L, Manning S, Wu TT, Zeng Y, Lee A, Wu Y, et al. Impact of Nystatin oral rinse on salivary and supragingival microbial community among adults with oral candidiasis. *Microorganisms*. 2023;11(6):1497. doi:10.3390/microorganisms11061497

31. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. Nystatin. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548581/>.
32. Heeres J, Meerpoel L, Lewi P. Conazoles: A comprehensive review on antifungal agents. *Molecules*. 2010;15(6):4129-4188. doi:10.3390/molecules15064129.
33. Matin MM, Matin P, Rahman MR, Ben Hadda T, Almalki FA, Mahmud S, Ghoneim MM, Alruwaily M, Alshehri S. Triazoles and their derivatives: Chemistry, synthesis, and therapeutic applications. *Front Mol Biosci* [Interne. 2022 Apr 25;9 :864286.
34. Bondi SK, Kiser TH. Systemic antifungal therapy: A comprehensive review of azole antifungals. *Ther Clin Risk Manag*. 2007;3(4):533-542.
35. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID3365, Fluconazole. PubChem. (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Fluconazole>).
36. Berkow EL, Lockhart SR. Fluconazole resistance in *Candida* species: a current perspective. *Infect Drug Resist*. 2017; 10:237-245. doi:10.2147/IDR.S118892.
37. Bhattacharya S, Sae-Tia S, Fries BC. Candidiasis and mechanisms of antifungal resistance. *Antibiotics (Basel)*. 2020;9(6):312.
38. Czajka KM, Venkataraman K, Brabant-Kirwan D, Santi SA, Verschoor C, Appanna VD, Singh R, Saunders DP, Tharmalingam S. Molecular mechanisms associated with antifungal resistance in pathogenic *Candida* species. *Cells*. 2023;12(22):2655. doi:10.3390/cells12222655.

39. Cowen LE, Sanglard D, Howard SJ, Rogers PD, Perlin DS. Mechanisms of Antifungal Drug Resistance. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015;5.
40. Graham DO, Wilson RK, Ruma YN, Keniya MV, Tyndall JDA, Monk BC. Structural insights into the azole resistance of the *Candida albicans* Darlington strain using *Saccharomyces cerevisiae* lanosterol 14 α -demethylase as a surrogate. *J Fungi.* 2021;7(11):897. doi:10.3390/jof7110897.
41. Ahmadipour S, Field RA, Miller GJ. Prospects for anti-*Candida* therapy through targeting the cell wall: A mini review. *Cell Surf.* 2021; 7:100063. doi:10.1016/j.tcs.2021.100063.
42. Eliaš D, Tóth Hervay N, Gbelská Y. Ergosterol biosynthesis and regulation impact the antifungal resistance and virulence of *Candida* spp. *Stresses.* 2024;4(4):641–662. doi:10.3390/stresses4040041.
43. Sanglard D, Ischer F, Parkinson T, Falconer D, Bille J. *Candida albicans* mutations in the ergosterol biosynthetic pathway and resistance to several antifungal agents. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47(8):2404-2412. doi:10.1128/AAC.47.8.2404-2412.2003.
44. Lackner M, Tscherner M, Schaller M, Kuchler K, Mair C, Sartori B, Istel F, Arendrup MC, Lass-Flörl C. Positions and numbers of FKS mutations in *Candida albicans* selectively influence in vitro and in vivo susceptibilities to echinocandin treatment. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(7):3626-35. doi:10.1128/AAC.00123-14.
45. Katiyar SK, Alastruey-Izquierdo A, Healey KR, Johnson ME, Perlin DS, Edlind TD. Fks1 and Fks2 are functionally redundant but differentially regulated in *Candida*

glabrata: Implications for echinocandin resistance. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(12):6304-6309. doi:10.1128/AAC.00813-12.

46. Kilburn S, Innes G, Quinn M, Southwick K, Ostrowsky B, Greenko JA, et al. Antifungal resistance trends of *Candida auris* clinical isolates in New York and New Jersey from 2016 to 2020. *Antimicrob Agents Chemother.* 2022;66(3) . doi:10.1128/aac.02242-21.

47. Vitiello A, Ferrara F, Boccellino M, Ponzio A, Cimmino C, Comberati E, et al. Antifungal drug resistance: An emergent health threat. *Biomedicines.* 2023;11(4):1063.

48. Ashbee HR, Barnes RA, Johnson EM, Richardson MD, Gorton R, Hope WW. Therapeutic drug monitoring (TDM) of antifungal agents: guidelines from the British Society for Medical Mycology. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69(5):1162-76.

49. Laverdière M, Bow EJ, Rotstein C, et al. Therapeutic drug monitoring for triazoles: A needs assessment review and recommendations from a Canadian perspective. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2014;25(6):327-343.

50. Perlin DS, Rautemaa-Richardson R, Alastruey-Izquierdo A. The global problem of antifungal resistance: prevalence, mechanisms, and management. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(12): e383–92.

51. Choi GJ, Kang H. Introduction to umbrella reviews as a useful evidence-based practice. *J Lipid Atheroscler.* 2023;12(1):3.

52. Belbasis L, Bellou V, Ioannidis JPA. Conducting umbrella reviews. *BMJ Med.* 2022;1. doi:10.1136/bmjmed-2021-000071.

53. Scott RE, Mars M. Literature reviews. In: Lau F, Kuziemsy C, editors. Handbook of eHealth Evaluation: An Evidence-based Approach. Victoria (BC): University of Victoria; 2017.Chapter9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK481583/>.
54. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372. doi: 10.1136/bmj. n71.
55. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016;5(1).
56. Whiting P, Savović J, Higgins JPT, Caldwell DM, Reeves BC, Shea B, et al. ROBIS: A new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. *J Clin Epidemiol*.2016;69:225–34.
57. Africa CWJ et al. (2017) - Candida antifungal drug resistance in sub-Saharan African populations: A systematic review. *F1000Res*. 2016; 5:2832. doi:10.12688/f1000research.10327.2.
58. Bienvenu AL et al. (2019) - Comparison of fks gene mutations and minimum inhibitory concentrations for the detection of *Candida glabrata* resistance to micafungin: A systematic review and meta-analysis. *Mycoses*. 2019;62(9):835–46. doi:10.1111/myc.12929.
59. Bilal H et al. (2022) - Distribution and antifungal susceptibility pattern of *Candida* species from mainland China: A systematic analysis. *Virulence*. 2022;13(1):1573-89. doi:10.1080/21505594.2022.2123325.

60. Boutin CA et al. (2024) - Breakthrough invasive fungal infections in patients with high-risk hematological disorders receiving voriconazole and posaconazole prophylaxis: A systematic review. *Clin Infect Dis.* 2021;79(1):151–60. doi:10.1093/cid/ciae203.
61. Brion LP et al. (2007) - Risk of resistance associated with fluconazole prophylaxis: Systematic review. *J Infect.* 2007;54(6):521–9. doi: 10.1016/j.jinf.2007.01.007.
62. Chen J et al. (2020) - Is the superbug fungus really so scary? A systematic review and meta-analysis of global epidemiology and mortality of *Candida auris*. *BMC Infect Dis.* 2020; 20:827. doi:10.1186/s12879-020-05543-0.
63. Cortegiani A, et al. Epidemiology, clinical characteristics, resistance, and treatment of infections by *Candida auris*. *J Intensive Care.* 2018;6(1):69. doi:10.1186/s40560-018-0342-4.
64. Frías-De-León MG et al. (2021) - Antifungal resistance in clinical isolates of *Candida glabrata* in Ibero-America. *J Fungi.* 2021;8(1):14. doi:10.3390/jof8010014.
65. Galia L, et al. Surveillance of antifungal resistance in candidemia fails to inform antifungal stewardship in European countries. *J Fungi.* 2022;8(3):249. doi:10.3390/jof8030249.
66. Gharehbolagh SA et al. (2020) - Distribution, antifungal susceptibility pattern and intra-*Candida albicans* species complex prevalence of *Candida africana*: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2020;15(8). doi: 10.1371/journal.pone.0237046.

67. Ghojoghi A, et al. Non-albicans candidemia in cancer patients as an increasing health problem: A comprehensive review and meta-analysis. *Asian Pac J Trop Med.* 2022;15(9):387-99. doi:10.4103/1995-7645.356992.
68. Gülmez D et al. (2020) - Mixed fungaemia: an 18-year report from a tertiary-care university hospital and a systematic review. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26(7):833-41. doi: 10.1016/j.cmi.2020.03.030.
69. Habibzadeh A, et al. Prevalence of fungal drug resistance in COVID-19 infection: A global meta-analysis. *Curr Fungal Infect Rep.* 2022;16(4):154-64. doi:10.1007/s12281-022-00439-9.
70. Jayan A et al. (2023) - Effective combinations against efflux pump overexpressed on azole resistance *Candida* and dermatophytes: A systematic review. *Biomed Pharmacol J.* 2023;16(1):15-25. doi:10.13005/bpj/2583.
71. Kariyawasam RM et al. (2022) - Antifungal resistance of clinical *Candida albicans* isolates in Iran: A systematic review and meta-analysis. *Iran J Public Health.* 2023;52(2):290–305. doi:10.18502/ijph. v52i2.12962.
72. Kermani F et al. (2023) - Antifungal resistance of clinical *Candida albicans* isolates in Iran: A systematic review and meta-analysis. *Iran J Public Health.* 2023 ;52(2) :290–305. doi :10.18502/ijph. v52i2.12962.
73. Kessler SQS et al. (2022) - Resistance profiles to antifungal agents in *Candida albicans* isolated from human oral cavities: systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig.* 2022;26(11):6479–89. doi:10.1007/s00784-021-04354-y.

74. Knoll MA et al. (2021) - Rapid antifungal susceptibility testing of yeasts and molds by MALDI-TOF MS: a systematic review and meta-analysis. *J Fungi*. 2021;7(1):63. doi:10.3390/jof7010063.
75. Martínez-Herrera E et al. (2022) - Antifungal resistance in clinical isolates of *Candida glabrata* in Ibero-America. *J Fungi*. 2022;8(1):14. doi:10.3390/jof8010014.
76. Mushi MF et al. (2017) - Oral candidiasis among African HIV-infected individuals: a systematic review and meta-analysis from sub-Saharan Africa. *J Oral Microbiol*. 2017;9(1):1317579. doi:10.1080/20002297.2017.1317579.
77. Peng D, et al. Epidemiology of pathogens and antimicrobial resistance of catheter-associated urinary tract infections in intensive care units: A systematic review and meta-analysis. *Am J Infect Control*. 2018;46(12). doi: 10.1016/j.ajic.2018.07.012.
78. Pienaar ED et al. (2006) - Interventions for the prevention and management of oropharyngeal candidiasis associated with HIV infection in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(3). doi: 10.1002/14651858.CD003940.pub2.
79. Sarma S et al. (2017) - Current perspective on emergence, diagnosis and drug resistance in *Candida auris*. *Infect Drug Resist*. 2017; 10:155-65. doi:10.2147/IDR.S116229.
80. Sekyere JO et al. (2018) - *Candida auris*: A systematic review and meta-analysis of current updates on an emerging multidrug-resistant pathogen. *MicrobiologyOpen*. 2018;7. doi:10.1002/mbo3.578.
81. Siopi M et al. (2020) - Epidemiological trends of fungemia in Greece with a focus on candidemia during the recent financial crisis: A 10-year survey in a tertiary care

academic hospital and review of literature. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020;64(3). doi:10.1128/AAC.01516-19.

82. Sofjan AK et al. (2018) - Rezafungin (CD101), a next-generation echinocandin: A systematic literature review and assessment of possible place in therapy. *J Glob Antimicrob Resist.* 2018; 14:58-64. doi: 10.1016/j.jgar.2018.02.013.

83. Sokou R et al. (2024) - *Candida auris* Infection, a Rapidly Emerging Threat in the Neonatal Intensive Care Units: A Systematic Review. *J Clin Med.* 2024;13(6):1586. doi:10.3390/jcm13061586.

84. Vinayagamoorthy K et al. (2022) - Prevalence, risk factors, treatment, and outcome of multidrug resistance *Candida auris* infections in COVID-19 patients: a systematic review. *Mycoses.* 2022;65(6):613-24. doi:10.1111/myc.13447.

85. Yamin D et al. (2022) - Global prevalence of antifungal-resistant *Candida parapsilosis*: A systematic review and meta-analysis. *Trop Med Infect Dis.* 2022;7(8):188. doi:10.3390/tropicalmed7080188.