



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA

Camila Marçon

Distribuição de espécies e perfil de sensibilidade de agentes de candidemia em hospitais terciários da América Latina - revisão sistemática e meta-análise.

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Doutora em Doenças Tropicais.

Orientador: Prof. Dr. Rinaldo Poncio Mendes
Coorientadora: Profa. Dra. Vania dos Santos Nunes Nogueira

Botucatu
2023

Camila Marçon

Distribuição de espécies e perfil de sensibilidade de agentes de candidemia em hospitais terciários da América Latina - revisão sistemática e meta-análise.

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Doutora em Doenças Tropicais.

Orientador: Prof. Dr. Rinaldo Poncio Mendes
Coorientadora: Profa. Dra. Vania dos Santos Nunes Nogueira

Botucatu
2023

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÊC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: MARIA CAROLINA A. CRUZ E SANTOS-CRB 8/10188

Marçon, Camila.

Distribuição de espécies e perfil de sensibilidade de agentes de candidemia em hospitais terciários da América Latina : revisão sistemática e meta-análise / Camila Marçon. - Botucatu, 2023

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Rinaldo Poncio Mendes

Coorientador: Vania dos Santos Nunes Nogueira

Capes: 40101096

1. América Latina. 2. Infecções. 3. Candidemia. 4. Antifúngicos.

Palavras-chave: América Latina; Candida spp.; Candidemia; Compostos antifúngicos.

Dedicatória

A Deus, pela força e coragem durante toda esta caminhada.

*À minha família, por sua capacidade de acreditar em e investir em mim.
Mãe, Pai, Gabi e Leandro cujo cuidado e dedicação foi o que deram
em alguns momentos, a esperança por seguir, além de segurança e
certeza de que não estava sozinha nessa caminhada.*

*Ao meu orientador Dr. Rinaldo “Tiete” Poncio Mendes pela
orientação, paciência, conselhos e ensinamentos durante o
desenvolvimento deste trabalho.*

Agradecimentos

Aos colaboradores desse trabalho, **Beatriz Aparecida Soares Pereira, Vania dos Santos Nunes Nogueira, Lúcia Raquel de Carvalho** pela ajuda, paciência e apoio.

Aos amigos e pós-graduandos do Laboratório de Moléstias Infecciosas Sueli Aparecida Calvi, **Beatriz, Karina, Luiza, Danilo e Carol** pela convivência, incentivo e pelo apoio constantes, reclamações e risos.

À minha amiga **Beatriz Aparecida Soares Pereira** pelo convívio diário, alegrias, tristezas e dores compartilhadas. Muito obrigada!

À minha cachorrinha **Sol**, minha companheira nos momentos de escrita.

Aos funcionários da Pós-Graduação e do Departamento de Infectologia, Dermatologia, Diagnóstico por Imagem e Radioterapia, em especial **Bruna Quirino Jorgetto e a Tatiane de Fátima Pineiz**, pelo auxílio e atenção em todos os momentos.

À **CAPES** (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) pela concessão da bolsa durante grande parte do período de realização deste doutorado.

Ao responsável pelo Laboratório de Moléstias Infecciosas Sueli Aparecida Calvi **Rodrigo Mattos dos Santos**, pelo auxílio nos momentos que precisei.

Epígrafe

Mas é preciso ter força, é preciso ter raça

É preciso ter gana sempre

(Maria Maria, Milton Nascimento)

Resumo

A candidemia, uma das principais causas de infecção relacionada à assistência em saúde, ocupa o quarto lugar entre as infecções de corrente sanguínea nos Estados Unidos e o sétimo no Brasil. Este trabalho teve como objetivo comparar a prevalência dos agentes da candidemia isolados de pacientes da América Latina e sua sensibilidade aos compostos antifúngicos usados com maior frequência em seu tratamento, por meio de revisão sistemática e metanálise conduzidas de acordo com a metodologia do Joanna Briggs Institute - JBI. Foram selecionados 79 estudos, 72,1% dos quais realizados no Brasil. *Candida albicans* foi a espécie mais frequente, seguida, em ordem decrescente, por *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* e *C. krusei*. Os isolados de *C. albicans*, *C. parapsilosis* e *C. tropicalis*, em sua quase totalidade, foram sensíveis aos antifúngicos avaliados; a sensibilidade de *C. glabrata* foi menor ao fluconazol que ao itraconazole e voriconazol, e menor à micafungina que à caspofungina e anidulafungina. A sensibilidade de *C. krusei* ao itraconazol foi baixa. O principal fator de risco associado à candidemia foi a presença de cateter venoso central. Os resultados do presente estudo reforçam a necessidade de identificação de isolados de *Candida* em nível de espécie e o monitoramento de sua sensibilidade aos compostos antifúngicos em uso no tratamento das candidemias, levando-se em conta as variações regionais.

Palavras-chave: *Candida* spp., candidemia, América Latina, compostos antifúngicos

Abstract

Candidemia, one of the main causes of healthcare-associated infections, ranks fourth among bloodstream infections in the United States and seventh in Brazil. The objective of this study was to compare the prevalence of candidemia agents isolated from patients in Latin America and their susceptibility to the most frequently used antifungal compounds in their treatment. This was achieved through a systematic review and meta-analysis conducted according to the methodology of the Joanna Briggs Institute - JBI. Seventy-nine studies were selected, with 72.1% of them being conducted in Brazil. *Candida albicans* was the most frequent species, followed in descending order by *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, and *C. krusei*. The isolates of *C. albicans*, *C. parapsilosis*, and *C. tropicalis* were almost entirely susceptible to the evaluated antifungals; the susceptibility of *C. glabrata* was lower to fluconazole than to itraconazole and voriconazole, and lower to micafungin than to caspofungin and anidulafungin. The susceptibility of *C. krusei* to itraconazole was low. The main risk factor associated with candidemia was the presence of a central venous catheter. The results of this study underscore the need for species-level identification of *Candida* isolates and monitoring of their susceptibility to antifungal compounds used in candidemia treatment, taking into account regional variations.

Keywords: *Candida* spp., candidemia, Latin America, antifungal compounds.

Sumário

Capítulo I - Introdução

I) INTRODUÇÃO.....	1
1. Colonização e infecção por <i>Candida</i> spp.....	1
1.2. Aspectos das diferentes espécies do gênero <i>Candida</i>	2
1.3. Candidíase hematogênica – candidemia.....	4
1.4. Justificativa.....	4
II Objetivos.....	5
II.1. Objetivo geral.....	5
II.2. Objetivos específicos.....	5
III. Referências bibliográficas.....	5

Capítulo II - Artigo

Distribuição de espécies e perfil de sensibilidade de agentes de candidemia em hospitais terciários da América Latina - revisão sistemática e meta-análise....	11
Introdução.....	12
Material e Métodos.....	13
Resultados.....	15
Discussão e conclusão.....	32
Referências	34
Anexos.....	45
Apêndice.....	118

Capítulo I – Introdução

O gênero *Candida* é composto por leveduras que apresentam células com formas variáveis - globosas, ovóides, cilíndricas, alongadas ou ovais, estas últimas raramente observadas. A reprodução dessas leveduras ocorre por brotamento multipolar. A formação de pseudomicélio é frequente nas espécies de *Candida*, com diferenciação em pseudo-hifas e blastósporos. Além disso, micélios verdadeiros e clamidósporos também podem ser formados. Essas características morfológicas e de reprodução são importantes para a identificação e diferenciação das espécies de *Candida*.¹

O gênero *Candida* é composto por cerca de 200 espécies, 20 das quais estão associadas a infecções em seres humanos. Entre elas destacam-se *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. guilliermondii* e *C. lusitanae*. No entanto, espécies emergentes têm sido descritas, como *C. dubliniensis*, *C. kefyr*, *C. rugosa*, *C. famata*, *C. utilis*, *C. lipolytica*, *C. norvegensis*, *C. inconspícua* e, de identificação mais recente, *C. auris*.^{2,3}

I.1 - Colonização e infecção por *Candida* spp.

As espécies pertencentes ao gênero *Candida* são parte da microbiota oral de 25% a 50% dos indivíduos saudáveis, condição conhecida como colonização. *Candida albicans* é a espécie mais prevalente entre as colonizadoras, mas espécies não-*albicans* também foram isoladas.^{2,3}

Além da mucosa oral, diversas espécies do gênero *Candida* podem colonizar a pele e o trato digestivo de forma transitória, por vezes prolongada. O crescimento excessivo de *Candida* spp. nesses sítios de colonização pode facilitar a invasão do tecido, em especial em hospedeiros com condições predisponentes.^{4,5,6}

O trato gastrointestinal é um importante local de colonização por *Candida* spp., observado em até 70% da população saudável. Alterações na microbiota residente e translocação desse fungo através do trato gastrointestinal em geral precedem os quadros de candidemia, como foi sugerido pela similaridade genotípica observada entre isolados colonizadores e infectantes.^{7,8}

Os fatores que desequilibram a microbiota ou que lesem a mucosa podem

facilitar a translocação de espécies de *Candida* até os capilares mesentéricos. Entre eles encontram-se os que podem aumentar a colonização intestinal por *Candida*, tais como uso de antibióticos, oclusão intestinal, atrofia ou lesão da mucosa, jejum prolongado, nutrição parenteral total, hipotensão arterial e quimioterapia, potencializando o fenômeno de translocação.⁷

I.2 – Aspectos das diferentes espécies do gênero *Candida*

C. albicans apresenta ampla distribuição mundial, tanto como colonizadora quanto como agente causador de infecções superficiais ou invasivas de diversos órgãos. Seu potencial patogênico foi bem demonstrado e se relaciona à capacidade de aderir a diferentes tipos de mucosa e epitélio, ao dimorfismo com produção de pseudo-hifas que facilitam a invasão tecidual, à termotolerância e à produção de exoenzimas, como a proteinase e a fosfolipase.⁵ Embora apresentasse suscetibilidade a todos os compostos antifúngicos para tratamento de infecções sistêmicas, casos de resistência adquirida a azólicos têm sido descritos, especialmente em pacientes submetidos à exposição prolongada a esses antifúngicos. A resistência à anfotericina B é rara.⁹

C. albicans é constituída de um complexo – *C. albicans* stricto sensu, *C. dubliniensis* e *C. africana*. Enquanto a sensibilidade *in-vitro* de *C. albicans* é bem conhecida e documentada e *C. dubliniensis* apresenta padrão de sensibilidade semelhante à *C. albicans*, há poucos dados quanto a sensibilidade de *C. africana* já que não há pontos de cortes clínicos específicos ou valores de corte epidemiológicos (ECVs) para os compostos antifúngicos, além da interpretação da concentração inibitória mínima (MIC) ser controversa.^{10,11,12}

C. parapsilosis é um comensal da pele humana, menos adaptado a superfícies mucosas e com frequência associado à infecção de corrente sanguínea (ICS) por meio de procedimentos invasivos. É bem conhecida por causar infecções em crianças e neonatos e está quase sempre relacionada à presença de cateteres, além de possuir grande capacidade de formar biofilmes, o que favorece sua patogênese.³ Desde os anos 90, *C. parapsilosis* passou a ser considerada um

complexo que engloba três espécies: *C. parapsilosis* (strictu sensu), *C. metapsilosis* e *C. orthopsilosis*.^{12,10} Dentre as espécies do complexo, *C. metapsilosis* e *C. orthopsilosis* podem apresentar menor sensibilidade às equinocandinas ^{13,14}

C. tropicalis apresenta comportamento oportunista, comprometendo pacientes com neutropenia, em casos de supressão da microbiota bacteriana devido ao uso de antimicrobianos e em doentes com lesão da mucosa gastrointestinal. Conhecida por causar candidemia em pacientes com neoplasia, é mais comum em casos de leucemia do que de tumores sólidos.¹⁵

A espécie *C. glabrata* está muito relacionada a outras duas espécies com as quais apresenta identidade fenotípica, *C. bracarensis* e *C. nivariensis*, das quais se distingue somente por meio da análise molecular do DNA e da assimilação da trealose. A *C. nivariensis* tem se revelado multirresistente a antifúngicos, enquanto a patogenicidade e resistência a antifúngicos da *C. bracarensis* ainda são pouco conhecidas.^{16,17}

A epidemiologia das infecções causadas pelas espécies *C. glabrata* e *C. krusei* apresenta características distintas em relação às demais espécies. Essas infecções ocorrem principalmente após o uso profilático de antifúngicos, como o fluconazol, em pacientes com doenças hematológicas e não estão associadas ao uso de cateteres ou antibioticoterapia prévia. *C. krusei* apresenta a maior taxa de letalidade, seguida por *C. glabrata* ¹⁸, e revela resistência natural ao fluconazol, o que pode explicar a maior incidência dessas infecções em pacientes neutropênicos expostos a este antifúngico.¹⁹ Por sua vez, *C. glabrata* pode adquirir resistência após exposição ao fluconazol, o que justifica o aumento dos índices de colonização ou infecção observados em diferentes grupos de pacientes submetidos à exposição prolongada a esse antifúngico.¹⁹ Além disso, nessa espécie também vem sendo documentada uma menor susceptibilidade à anfotericina B.¹⁹

C. guilliermondii é uma espécie pertencente à microbiota normal da pele e das superfícies mucosas humanas, sendo frequentemente recuperada de pacientes com comprometimento imunológico. Essa espécie possui o potencial de causar infecções da corrente sanguínea, principalmente em pacientes com neoplasias

hematológicas que se encontram internados em unidades de terapia intensiva - UTI.²⁰ A epidemiologia dessas infecções é semelhante àquelas causadas por *C. parapsilosis*, uma vez que a invasão sanguínea por essas espécies está fortemente associada à presença de cateter.²⁰

Recentemente foi descrita *C. auris*, que pode ser confundida com várias espécies de leveduras, se revelou multidroga-resistente e se caracteriza por comprometer pacientes imunossuprimidos.^{21,22,23} *C. auris* pode ser identificada como *C. famata*, *C. haemulonii*, *C. sake*, *Saccharomyces cerevisiae* ou *Rhodotorula glutinis* por técnicas utilizadas em laboratórios clínicos, como o Vitek 2, API, AuxaColor e o MALDI-TOF.²⁴ Sua identificação correta requer sequenciamento molecular (região ITS ou LSU) ou espectrometria de massa com tempo de voo por dessorção/ionização a laser.²⁴ *C. auris* é resistente ao fluconazol e voriconazol e, em alguns casos, à anfotericina B e às equinocandinas, o que deve explicar sua elevada letalidade.^{22,23,24}

I.3 – Candidíase hematogênica – candidemia

A candidíase hematogênica abrange um espectro clínico que envolve a presença do fungo na corrente sanguínea, que pode se disseminar para um ou mais órgãos do hospedeiro infectado.²⁵ A grande maioria das publicações sobre candidíase hematogênica se refere à candidemia, objeto do presente estudo.

As candidemias ocorrem predominantemente por translocação de colonizantes do trato gastrointestinal – via endógena ou por procedimentos invasivos realizados em pacientes hospitalizados, tais como utilização de cateteres intravenosos e diálise – via exógena.^{7,8,14,18}

As candidemias se acompanham de várias dificuldades, desde o estabelecimento da suspeita diagnóstica, o isolamento e a identificação da espécie de *Candida* envolvida até a instituição da terapêutica adequada. Essas dificuldades resultam em elevada letalidade desses pacientes, em torno de 50% a 72%.^{26,27} Além disso, tem-se observado grande variabilidade na distribuição geográfica dos agentes

de candidemia, o que sugeriu o presente estudo.

I.4 - Justificativa

Vários estudos mostram que não-*C. albicans* como *C. parapsilosis* e *C. tropicalis* são as espécies mais frequentes de *Candida* que causam candidemia, diferente do estudo realizado em hospital terciário da cidade de Bauru, em que *C. glabrata* foi a mais prevalente.²⁸ Além disso, é bem conhecido que países do Hemisfério Norte possuem prevalência de não-*C. albicans* maior que os países do Hemisfério Sul.^{29,30} O padrão ouro e principal diagnóstico da candidemia é a hemocultura. No entanto a sensibilidade é de 50% e o resultado é possível após 48h de incubação.³¹

I.5. Objetivos

- 1.5.1 – Objetivo geral: comparar a prevalência dos agentes de candidemia isolados de pacientes da América Latina.
- 1.5.2 – Objetivos específicos
 - 1.5.2.1 – Avaliar a distribuição dos estudos segundo país de origem;
 - 1.5.2.2 – Analisar a frequência de publicações segundo o tipo de estudo, retrospectivo ou prospectivo;
 - 1.5.2.3 – Comparar a prevalência de espécies de *Candida* entre as regiões de origem dos estudos;
 - 1.5.2.4 – Avaliar a distribuição de sensibilidade e resistência dos isolados segundo região de origem.

Referências bibliográficas

1. Lacaz CS, Salebian A, Janini MJSM, Takahashi N, Nagão MT. Ecologia das leveduras do gênero *Candida*. In: Lacaz CS, Pettinati AH, Salebian A, Padilha-Gonçalves A, Siqueira MA, Salvatore CA, et al. Candidiases. São Paulo: EPU,

EDUSP; 1980. p. 47-54.

2. Dignani MC, Solomkin JS, Anaisse E. Candida. In : Anaisse E, McGinnis MR, Pfaller MA, editors. Medical Mycology. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2003. p. 195-239.
3. Odds FC. Candida and Candidosis. 2nd ed. London: Bailliere Tindall; 1988.
4. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: A persistent public health problem. Clinical Microbiology Reviews 2007;20:133–63.
5. Bernhardt H, Knoke M. Micrological Aspects of Gastrointestinal microflora. Scand J Gastroenterol. 1997; 222:102-6.
6. Colombo AL, Cortes JA, Zurita J, Guzman-Blanco M, Alvarado Matute T, de Queiroz Telles F, et al. Recommendations for the diagnosis of candidemia in Latin America. Rev Iberoam Micol. 2013;30(3):150–7.
7. Cole GT, Halawa AA, Anaisse EJ. The role of the gastrointestinal tract in hematogenous candidiasis: from the laboratory to the bedside. Clin Infect Dis. 1996; 22 (suppl 1):73-88.
8. Nucci M, Anaisse EJ. Revisiting the source of candidemia: skin or gut? Clin Infect Dis. 2001; 33:1959-67.
9. Sanglard D, Odds FC. Resistance of Candida species to antifungal agents: molecular mechanisms and clinical consequences. Lancet Infect Dis. 2002; 2:73-85.
10. Szenzenstein J, Gácsér A, Grózer Z, Farkas Z, Nagy K, Vágvolgyi C, et al. Differential sensitivity of the species of *Candida parapsilosis sensu lato* complex against statins. Mycopathol. 2013; 176:211-217.

11. Gharehbolagh SA, Fallah B, Izadi A, Ardestani ZS, Malekifar P, Mahmoudi S. Distribution, antifungal susceptibility pattern and intra-Candida albicans species complex prevalence of Candida Africana: A systematic review and meta-analysis. PLOS ONE. 2020.
12. Ayadi R, Sitterlé E, d'Enfert C, Dannaoui E, Bougnoux ME, Candida albicans and Candida dubliniensis show different treiling effect patterns when exposed to echinocandins and azoles. Font Microbiol. 2020;11.
13. Salehipour K, Aboutalebian S, Charsizadeh A, Ahmadi B, Mirhendi H. Differentiation of Candida albicans complex species isolated from invasive and non-invasive infections using HWP1 gene size polymorphism. Curr Med Mycol. 2021;7(2):34-38.
14. Spreghini E, Orlando F, Tavanti A, Senesi S, Giannini D, Manso E, et al. In vitro an in vivo effects of echinocandins against *Candida parapsilosis sensu stricto*, *Candida orthopsilosis* and *Candida metapsilosis*. J Antimicro Chemo. 2012;67(9):2195-2202.
15. Lehmann PF, LinD, Lasker BA Genotypic Identification and characterization of species and strains within the genus *Candida* by using random amplified polymorphic DNA. J. Clin. Microbiol. 1992; 30:3249–3254.
16. Wingard JR. Importance of *Candida* species other than *C. albicans* as pathogens in oncology patients. Clin Infect Dis. 1995; 20:115-25.
17. Lockhart SR, Messer SA, Gherna M, Bishop JA, Merz WG, Pfaller MA, et al. Identification of *Candida nivariensis* and *Candida bracarensis* in a large global collection of *Candida glabrata* isolates: Comparison to the literature. J Clin

Microbiol. 2009;47(4):1216–7.

18. Miranda-Zapico I, Eraso E, Hernández-Almaraz JL, López-Soria LM, Carrillo-Muñoz AJ, Hernández-Molina JM, et al. Prevalence and antifungal susceptibility patterns of new cryptic species inside the species complexes *Candida parapsilosis* and *Candida glabrata* among blood isolates from a Spanish tertiary hospital. J Antimicrob Chemother. 2011;66(10):2315–22.

19. Pfaller MA. Nosocomial candidiasis: emerging species, reservoirs, and modes of transmission. Clin Infect Dis. 1996; 22 (suppl 2):S89-S94.

20. Voss A, Kluytmans JA, Koeleman JG, Spanjaard L, Vandenbroucke-Grauls CM, Verbrugh HA, et al. Occurrence of yeast bloodstream infections between 1987 and 1995 in five Dutch university hospitals. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1996; 15:909-12.

21. Mardani M, Hanna HA, Girgawy E, Raad I. Nosocomial *Candida guilliermondii* fungemia in cancer patients. Infection Control and Hospital Epidemiology. 2000;21:336–7.

22. Satoh K, Makimura K, Hasumi Y, Nishiyama Y, Uchida K, Yamaguchi H. *Candida auris* sp. nov., a novel ascomycetous yeast isolated from the external ear canal of an inpatient in a Japanese hospital. Microbiol Immunol. 2009;53:41–4.

23. Hoenigl M, Seidel D, Sprute R, Cunha C, Oliverio M, Goldman GH, et al. COVID-19-associated fungal infections. Nat Microbiol. 2022; 7(8):1127-1140.

19. De Almeida JN, Francisco EC, Hagen F, Brandão IB, Pereira FM, Dias PHP, et al. Emergence of *Candida auris* in a COVID-19 Intensive Care Unit. J Fungi (Basel). 2021; 7(3):220.

24. Chowdhary A, Voss A, Meis JF. Multidrug-resistant *Candida auris*: new kid on the block in hospital-associated infections? J Hosp Infect. 2016, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhin.2016.08.004>.
25. Colombo Al, Guimarães T. Epidemiology of hematogenous infections due to *Candida* spp. Rev Soc Bras Med Trop 2003; 36: 599 – 607.
26. Marçon C. Caracterização de *Candida* spp. isoladas da corrente sanguínea de pacientes internados em hospital terciário de Bauru – São Paulo. Dissertação (Doenças Tropicais) – Faculdade de Medicina de Botucatu; 2019.
27. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. Clin Microbiol Rev 2007;20:133–63.
28. FALAGAS, Matthew E.; ROUSSOS, Nikos; VARDAKAS, Konstantinos Z. Relative frequency of albicans and the various non-albicans *Candida* spp among candidemia isolates from inpatients in various parts of the world: a systematic review. International Journal of Infectious Diseases. 2010;14(11):954-966.
29. Guinea J. Global trends in the distribution of *Candida* species causing candidemia. Vol. 8, Clinical Microbiology and Infection. 2014. p. 5–10.
30. Doi AM, Pignatari ACC, Edmond MB, Marra AR, Camargo LFA, Siqueira RA, et al. Epidemiology and Microbiologic Characterization of Nosocomial Candidemia from a Brazilian National Surveillance Program. PLoS One. 2016;11(1):e0146909.
31. Ericson EL, Klingspor L, Ullberg M, Ozenci V. Clinical comparison of the Bactec Mycosis IC/F, BacT/Alert FA, and BacT/Alert FN blood culture vials for the detection of candidemia. Diagn Microbiol Infect Dis 2012;73:153–156.

Capítulo II – artigo

Distribuição de espécies e perfil de sensibilidade de agentes de candidemia em hospitais terciários da América Latina - revisão sistemática e meta-análise.

Marçon, C¹; Pereira, BAS¹; Nogueira, VSN¹; Carvalho LR²; Mendes, RP¹

1. Faculdade de Medicina de Botucatu – FMB-UNESP, estado de São Paulo, Brasil

2. Departamento de Biodiversidade e Bioestatística – Instituto de Biociências, Botucatu, estado de São Paulo, Brasil

Resumo

A candidemia, uma das principais causas de infecção relacionada à assistência em saúde, ocupa o quarto lugar entre as infecções de corrente sanguínea nos Estados Unidos e o sétimo no Brasil. Este trabalho teve como objetivo comparar a prevalência dos agentes da candidemia isolados de pacientes da América Latina e sua sensibilidade aos compostos antifúngicos usados com maior frequência em seu tratamento, por meio de revisão sistemática e metanálise conduzidas de acordo com a metodologia do Joanna Briggs Institute - JBI. Foram selecionados 79 estudos, 72,1% dos quais realizados no Brasil. *Candida albicans* foi a espécie mais frequente, seguida, em ordem decrescente, por *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* e *C. krusei*. Os isolados de *C. albicans*, *C. parapsilosis* e *C. tropicalis*, em sua quase totalidade, foram sensíveis aos antifúngicos avaliados; a sensibilidade de *C. glabrata* foi menor ao fluconazol que ao itraconazole e voriconazol, e menor à micafungina que à caspofungina e anidulafungina. A sensibilidade de *C. krusei* ao itraconazol foi baixa. O principal fator de risco associado à candidemia foi a presença de cateter venoso central. Os resultados do presente estudo reforçam a necessidade de identificação de isolados de *Candida* em nível de espécie e o monitoramento de sua sensibilidade aos compostos antifúngicos em uso no tratamento das candidemias, levando-se em conta as variações regionais.

Palavras-chave: *Candida* spp., candidemia, América Latina, compostos antifúngicos

1. Introdução

O gênero *Candida* é composto por cerca de 200 espécies, sendo que 20 delas estão associadas a infecções em seres humanos. Entre as espécies mais relevantes destacam-se *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei* e *C. guilliermondii*. Identificada recentemente, *C. auris* se caracteriza por ser multidroga-resistente, comprometer pacientes imunossuprimidos e infectados pelo covid-19 e ser confundida com *C. famata*, *C. haemulonii*, *C. sake*, *Saccharomyces cerevisiae* ou *Rhodotorula glutinis*, ao ser identificada. *C. auris* em geral é resistente ao fluconazol e voriconazol, em alguns casos à anfotericina B e às equinocandinas, levando a elevadas taxas de letalidade.¹⁻⁵

As candidemias são uma das principais causas de infecção relacionada à assistência em saúde (IRAS) na categoria de infecções da corrente sanguínea (ICS). Em relação à sua prevalência, ocupa o quarto lugar nos Estados Unidos e o sétimo no Brasil.^{6,7,8}

Os principais fatores de risco associados à candidemia são o número de hospitalizações, cirurgias de alto risco, depressão imunitária secundária a doenças subjacentes ou distúrbios metabólicos, procedimentos médicos invasivos, quimioterapia, uso profilático de antifúngicos e utilização excessiva de antibióticos de amplo.^{9,10}

As candidemias se acompanham de várias dificuldades, que se iniciam com a suspeita diagnóstica, passam pelo isolamento e identificação da espécie de *Candida* envolvida e se finalizam com a instituição de terapêutica adequada. Essas dificuldades resultam em elevada letalidade desses pacientes. Além disso, tem-se observado grande variabilidade na distribuição geográfica dos agentes de candidemia, o que justifica o presente estudo.^{10,11}

Assim este trabalho teve como objetivo comparar a prevalência dos agentes da candidemia isolados de pacientes da América Latina e sua sensibilidade aos compostos antifúngicos usados com maior frequência no tratamento.

2. Material e Métodos

Esta revisão sistemática foi conduzida de acordo com a metodologia do Joanna Briggs Institute (JBI) para revisões sistemáticas de prevalência e incidência. Este trabalho foi registrado no International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) database (número de registro: CRD2020209566).

A busca nas bases de dados foi realizada em dois períodos – setembro de 2020 e março de 2022. Não houve período delimitado para inclusão dos trabalhos.

2.1. Critério de elegibilidade. Foi considerado caso de candidemia o paciente que apresentou pelo menos uma espécie de *Candida* isolada de sangue periférico associado a sinais e sintomas de infecção. Pacientes com cultura de ponta de cateter positiva, mas hemocultura negativa foram excluídos do estudo.

Publicações com testes de sensibilidade antifúngica realizados de acordo com as metodologias de EUCAST, CLSI e VITEK 2 como ferramenta baseada na metodologia do CLSI foram incluídas na revisão sistemática. A classificação da sensibilidade utilizada na revisão sistemática foi a apresentada pelos autores.

Revisões sistemáticas, trabalhos com menos de 10 isolados ou que avaliaram apenas uma espécie de *Candida* foram excluídos do estudo.

População: Pacientes com candidemia internados em hospitais.

Condição: Pacientes com candidemia no Brasil e América Latina.

Contexto: Pacientes internados em hospitais terciários brasileiros e da América Latina.

2.2. Tipos de estudo

Estudos de prevalência, estudos observacionais analíticos – incluindo estudos de coorte prospectivo e retrospectivo, e séries de casos com mais de 10 pacientes foram incluídos.

2.3. Estratégia de busca

A estratégia de busca foi estruturada para identificar estudos publicados e

não publicados, e consistiu dos seguintes passos: primeiro foi realizada uma pesquisa inicial no BVS, PubMed e EMBASE, seguida pela análise do título e resumo. A estratégia de busca incluiu todas as palavras-chaves e termos indexados que puderam ser adaptados para cada informação. As estratégias de busca completa encontra-se no Apêndice I.

Estudos publicados em inglês, espanhol e português foram incluídos. Estudos não publicados, como teses e dissertações, no Brasil, também foram incluídos.

2.4. Seleção do estudo

Após a pesquisa, todas as citações identificadas foram agrupadas e carregadas no EndNote Web (Web of Science Database, Clarivate Analytics publishing company) e as duplicatas, removidas. Os títulos e resumos foram selecionados por dois revisores independentes para avaliação em relação aos critérios de inclusão para a revisão. Quando necessário um terceiro revisor foi contactado. Estudos potencialmente relevantes foram lidos na íntegra. A triagem inicial de resumos e títulos foi realizada por meio do aplicativo gratuito da web Rayyan QCRI.¹²

2.5. Risco de viés

Os estudos elegíveis foram avaliados criticamente por dois revisores independentes no nível do estudo quanto à qualidade metodológica na revisão usando instrumentos de avaliação crítica padronizados da JBI para estudos observacionais (Appendix 5.1: Critical Appraisal Instrument for Studies Reporting Prevalence Data).

2.6. Extração dos dados

Os dados foram extraídos dos estudos incluídos na revisão por dois revisores independentes e quando necessário um terceiro revisor usando a ferramenta padronizada de extração de dados do JBI. Os dados extraídos incluíram detalhes específicos sobre as populações, métodos de estudo, intervenções e resultados

significativos para o objetivo da revisão.

2.7. Análise estatística

Foi realizada uma meta-análise proporcional de prevalência (com intervalos de confiança de 95%) usando o software Stata (versão 2016, comando metaprop). Um modelo de efeitos aleatórios foi usado para a meta-análise. As análises de sensibilidade foram conduzidas para testar as decisões tomadas em relação ao subgrupo como idade, sexo, faixa etária e teste de sensibilidade. A heterogeneidade estatística foi avaliada através do χ^2 ou I^2 – $p < 0,1$ representa a presença de heterogeneidade.

A comparações de frequências na mesma amostra foi realizada pelo teste Q de Cochran. Admitiu-se um erro tipo α igual ou menor que 5% para rejeição da hipótese de nulidade ($p \leq 0,05$). As análises foram realizadas utilizando-se o Sistema de Análises Estatísticas versão 9.2 (SAS Institute).

3. Resultados

Seleção do estudo

A estratégia de busca identificou diversos trabalhos que, após remoção das duplicadas, somaram 8688 estudos. Destes, 121 foram selecionados para leitura na íntegra (Fig. 1). O exame minucioso dessas referências mostrou que 79 atenderam aos critérios de elegibilidade e foram incluídos na revisão.¹³⁻⁹⁷ As razões para a exclusão dos 42 estudos foram dados incompletos, número de isolados de *Candida* menor que 10, estudos com apenas uma espécie de *Candida*, estudos de caso-controle e impossibilidade de contatar os autores. (anexo IV)

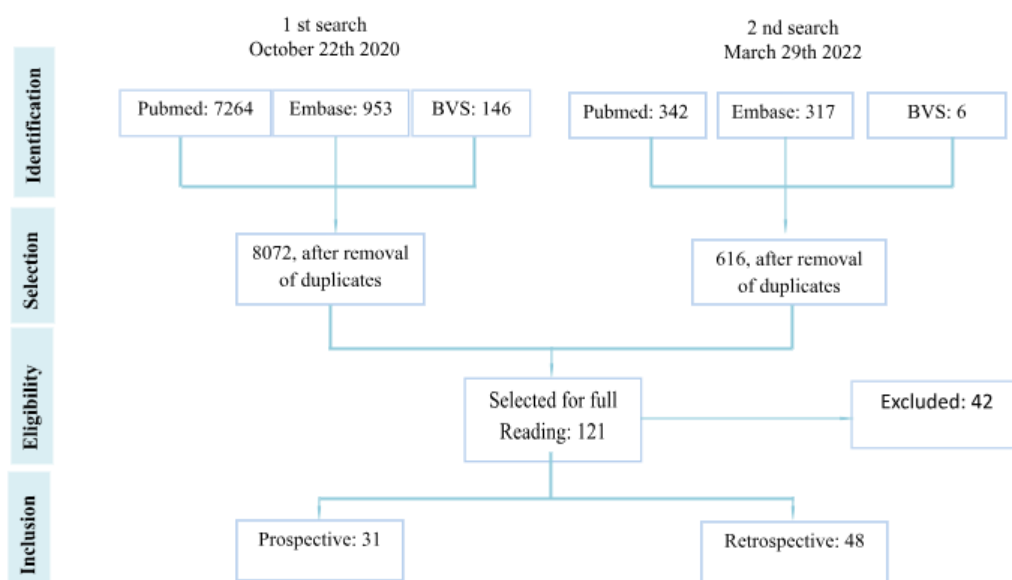


Figura 1: Fluxograma da seleção dos estudos em candidemia na América Latina.

Risco de viés

O risco de viés dos estudos incluídos está representado no anexo II. De maneira geral 81% dos trabalhos avaliados apresentaram baixo risco de viés. Para o domínio 2 (ou seja, os participantes do estudo foram amostrados de maneira apropriada) e 4 (o sujeito do estudo e contexto descrito em detalhes) houve algumas preocupações para 26% e 13% respectivamente dos trabalhos dado a ausência de detalhes na classificação da candidemia.

Características dos artigos incluídos no estudo

Os 79 estudos incluídos na revisão sistemática foram publicados entre 1998 e 2021, representando um total de 12.892 isolados de *Candida* avaliados. Cinquenta e sete trabalhos foram realizados no Brasil, a que se seguiram em frequência 10 trabalhos argentinos, cinco chilenos, dois colombianos, dois venezuelanos, um peruano, um portorriquenho e um multicêntrico. (tabela 1, figura 2).

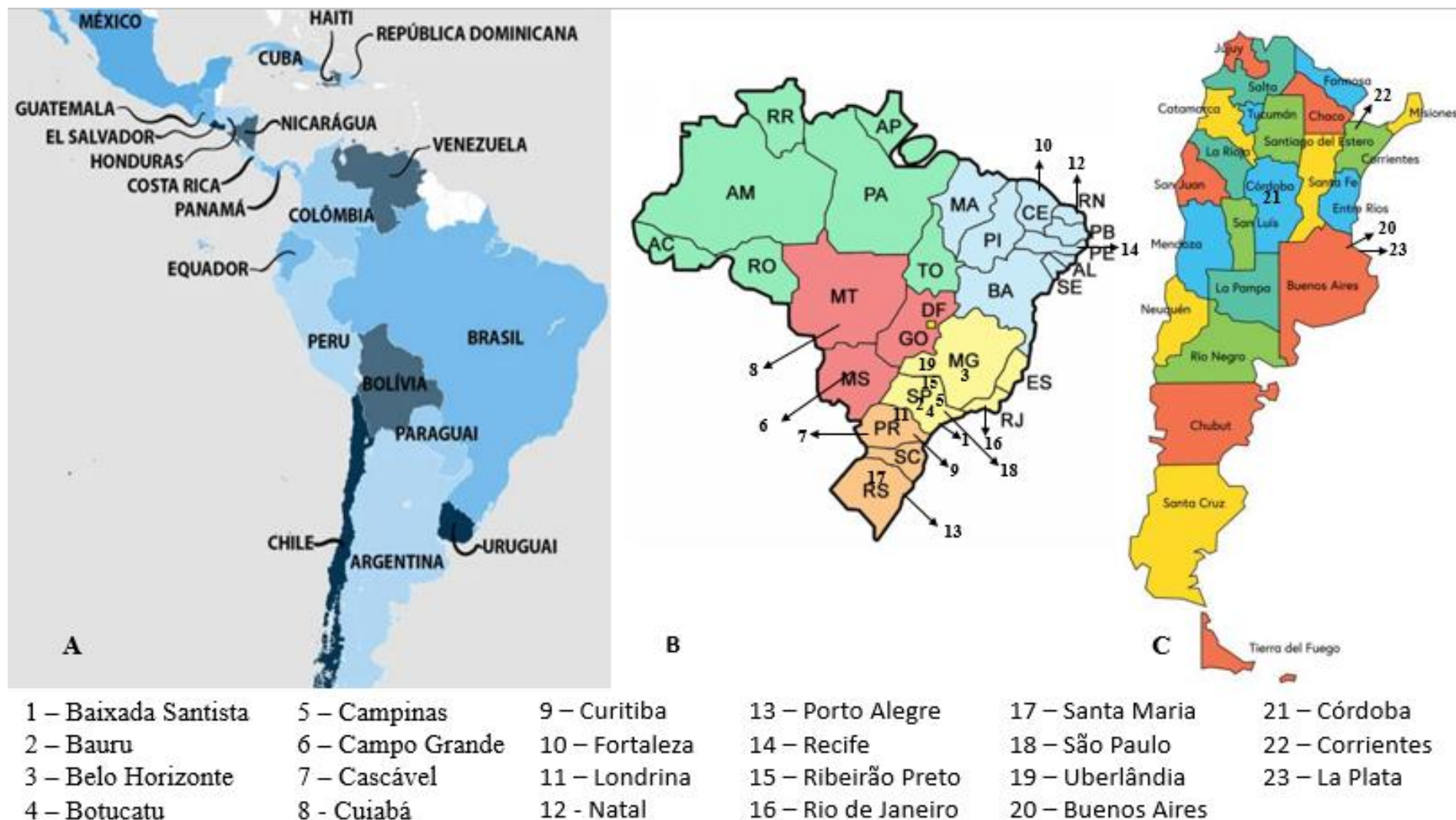


Figura 2. Mapas que relacionam a origem geográfica dos estudos de prevalência dos agentes etiológicos em candidemia. A. País de origem; B. cidades brasileiras; C. cidades argentinas. Mapas acessados no Google Imagem, aos quais foram incorporados dados do estudo.

Tabela 1. Características dos artigos incluídos na revisão sistemática sobre candidemias em países latino-americanos.

Distribuição por ano	
Período	1998 – 2021
Artigos (nº/ano)	3,3±2,6
Critérios	
Maior	62 (78,4)
Menor	17 (21,6)
Tipos	
prospectivo	31 (39,2)
retrospective	48 (60,8)
Duração do estudo (meses)	53,2±46,5
Distribuição dos pacientes	
Sexo	
Feminine	82,8±113,0
masculino	95,5±126,0
Idade (anos)	42,0±17,2

Critérios: maior - candidemia associada a sinais e sintomas clínicos de infecção; critério menor - infecção na corrente sanguínea sem descrição de sinais e sintomas.
() – porcentagem

Apenas 22 (27,8%) estudos identificaram o tipo de pacientes incluídos nas avaliações e nos outros 57 (78,2%) só havia referência a casos de infecção da corrente sanguínea por *Candida* spp. (tabela 2)

Tabela 2. Caracterização dos grupos de pacientes incluídos em 22 estudos de candidemia, segundo faixa etária, doença de base, unidade de internação.

Condição	número de estudos	Referências
≥12 anos de idade	1	21
adultos em UTI	1	32
Adultos	4	40, 83, 91, 92
Câncer	2	19, 90
pediátricos com câncer	1	95
centro neurológico	1	35
Hemodiálise	1	68
Neonatos	1	49
Pediátricos	5	47, 50, 66, 80, 84
queimados e UTI	1	96
UTI	3	37, 46, 73
Isolados de coleção	1	42
Total	22	

UTI – unidade de terapia intensiva

A avaliação dos fatores de risco, realizada em 51 estudos, revelou que a utilização de cateter venoso central foi o mais frequente e que o uso prévio de antifúngicos foi o menos prevalente. [Figura 3]

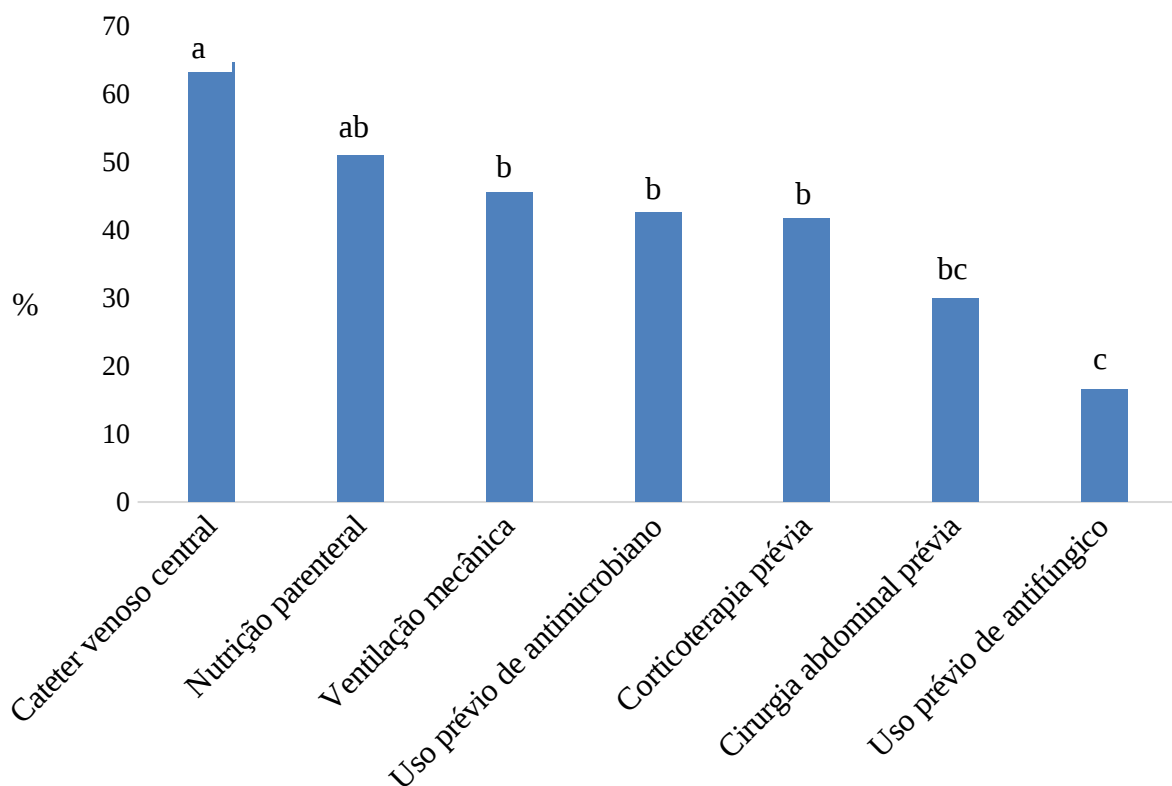


Figura 3. Percentual dos fatores de risco observados em 51 estudos de candidemia. Teste de Cochran. Letras minúsculas comparam frequências entre si: letras iguais indicam ausência de diferença estatisticamente significativa ($p > 0,05$) e letras diferentes indicam diferenças significantes ($p \leq 0,05$).

Meta-análise

A análise das prevalências das espécies de *Candida*, baseada em resultados com $p < 0,10$, demonstra heterogeneidade estatística que não se justifica pelo tempo de estudo dos trabalhos avaliados, nem pelo número de participantes. [Tabela2]

C. albicans apresentou frequência geral de 39%, embora em três estudos esta prevalência tenha sido menor, entre 5% e 19%. Prevalência menor que a média também foi observada para *C. parapsilosis* e *C. tropicalis*. No entanto, a prevalência de *C. glabrata* foi mais homogênea (figuras 4 -7, tabela 3).

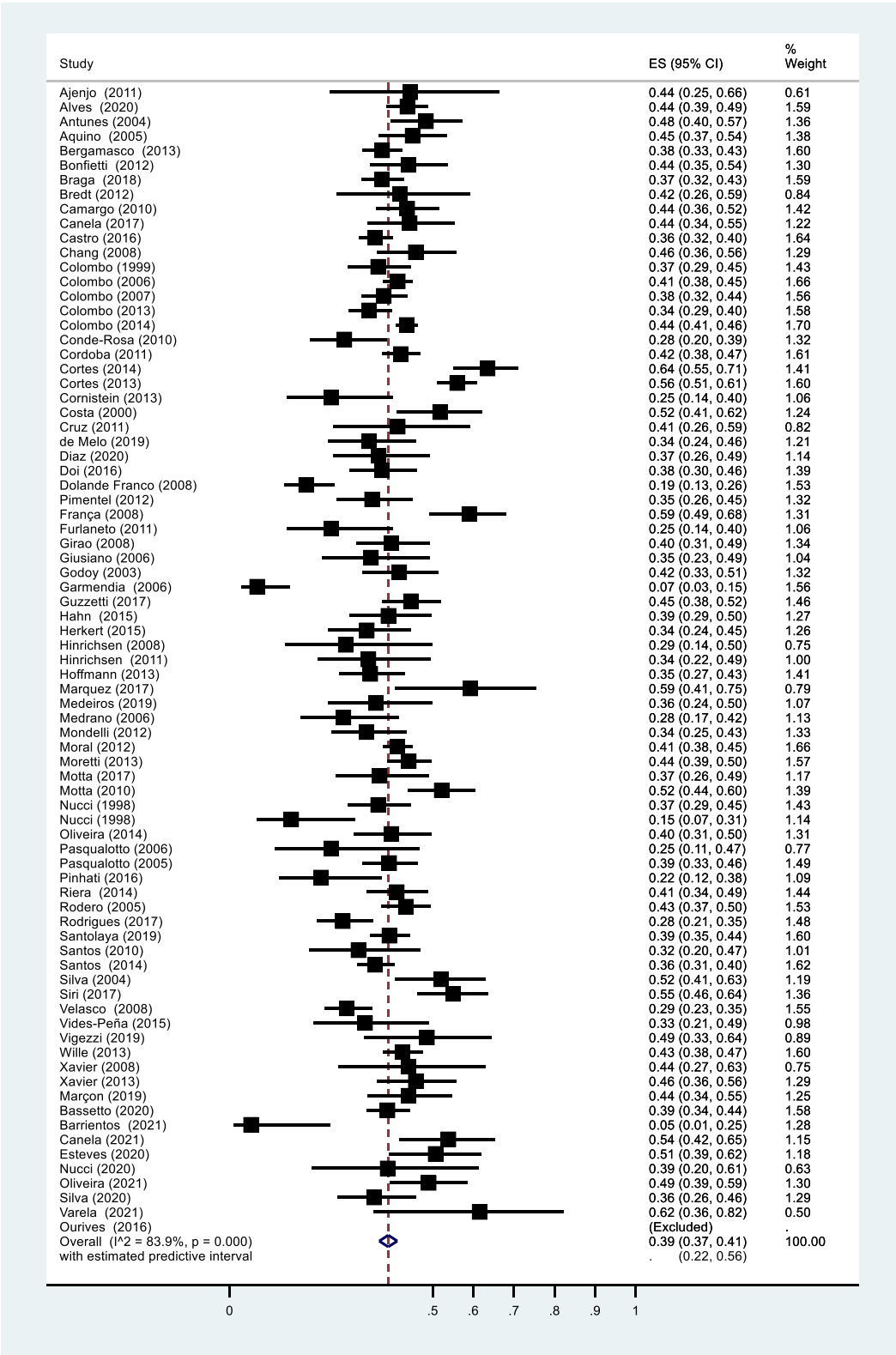


Figura 4. Forest plot da prevalência de *Candida albicans* observada em 79 estudos de candidemia realizados na América Latina.

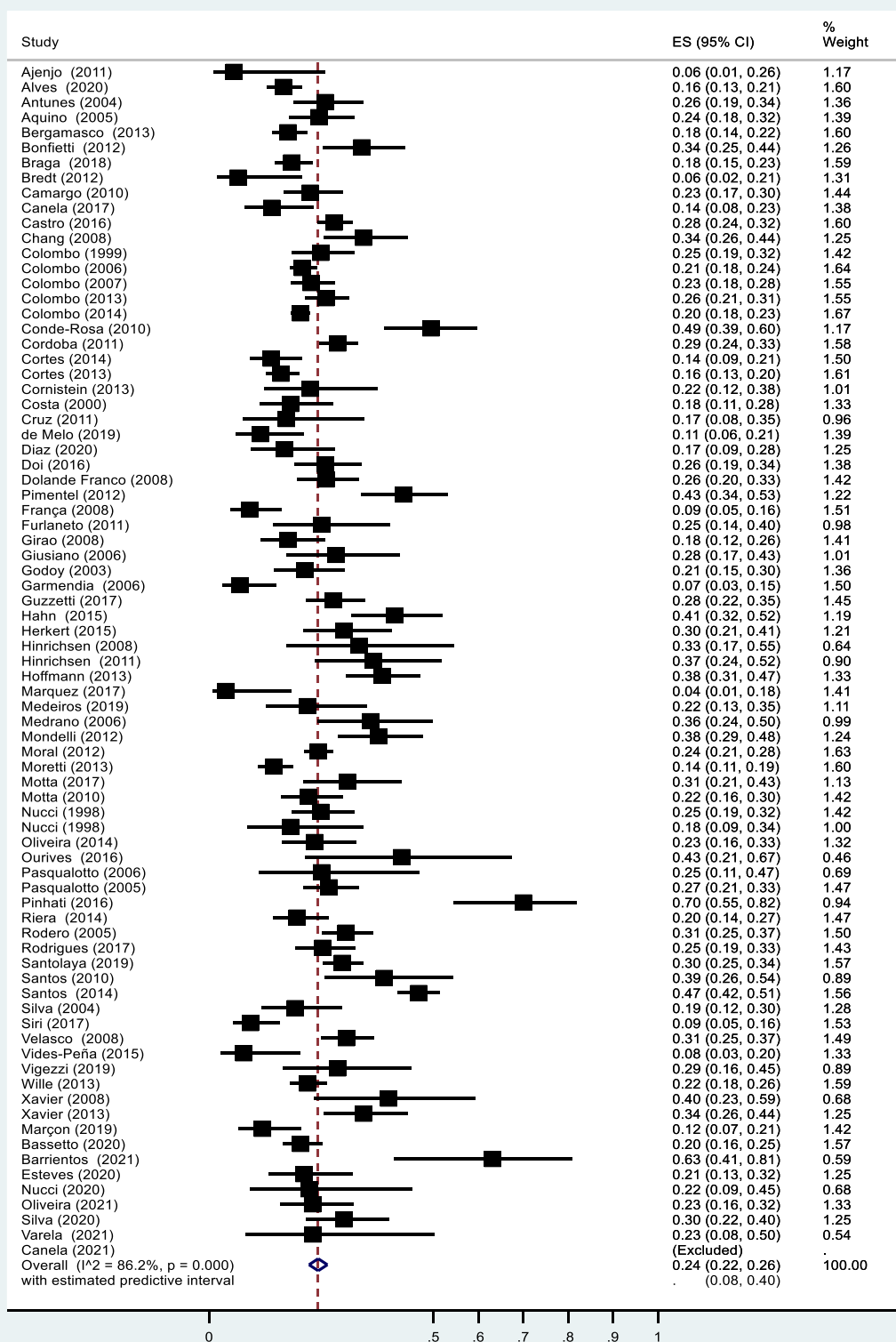


Figura 5. Forest plot da prevalência de *Candida parapsilosis* observada em 79 estudos de candidemia realizados na América Latina.

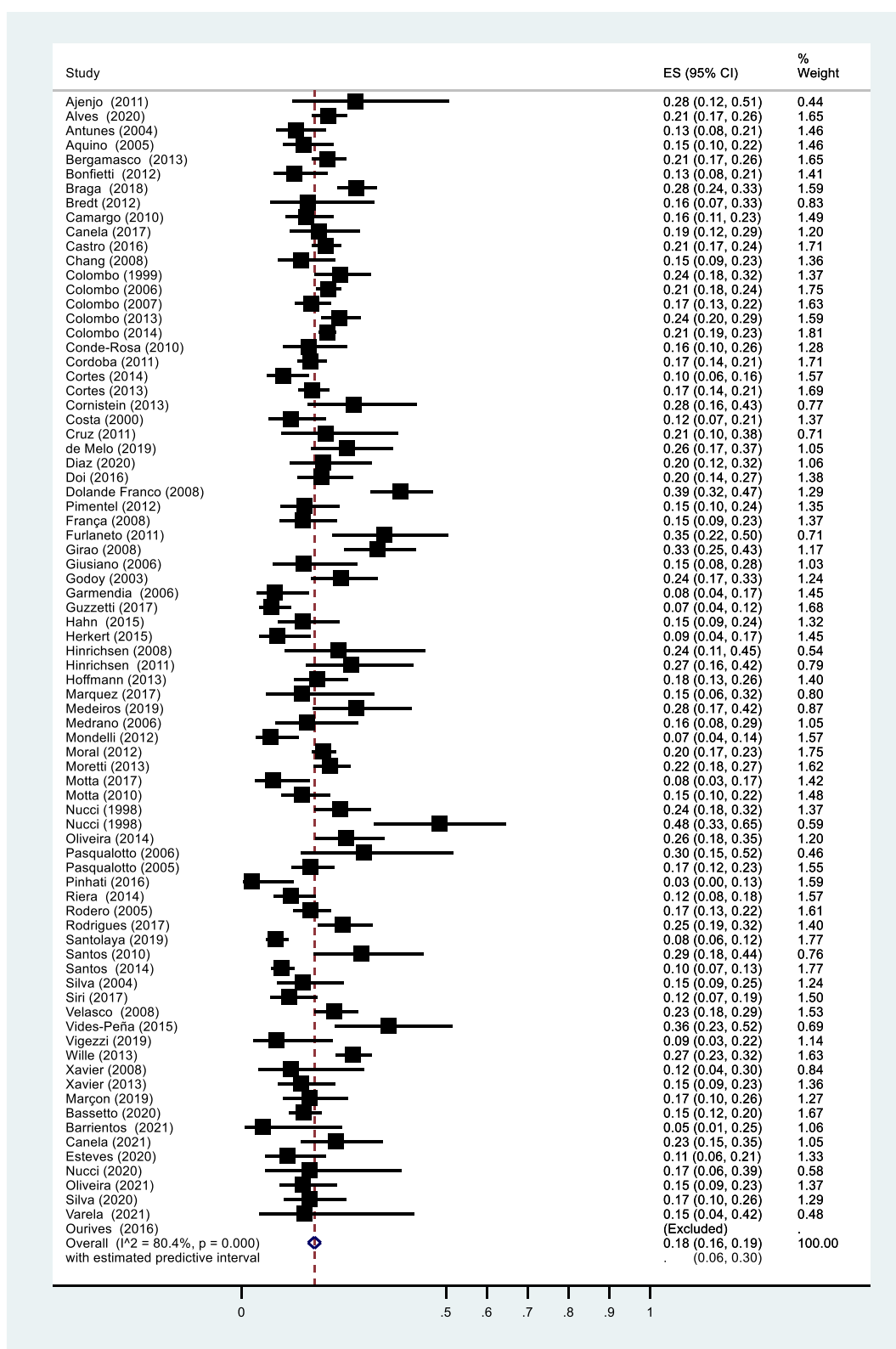


Figura 6. Forest plot da prevalência de *Candida tropicalis* observada em 79 estudos de candidemia realizados na América Latina.

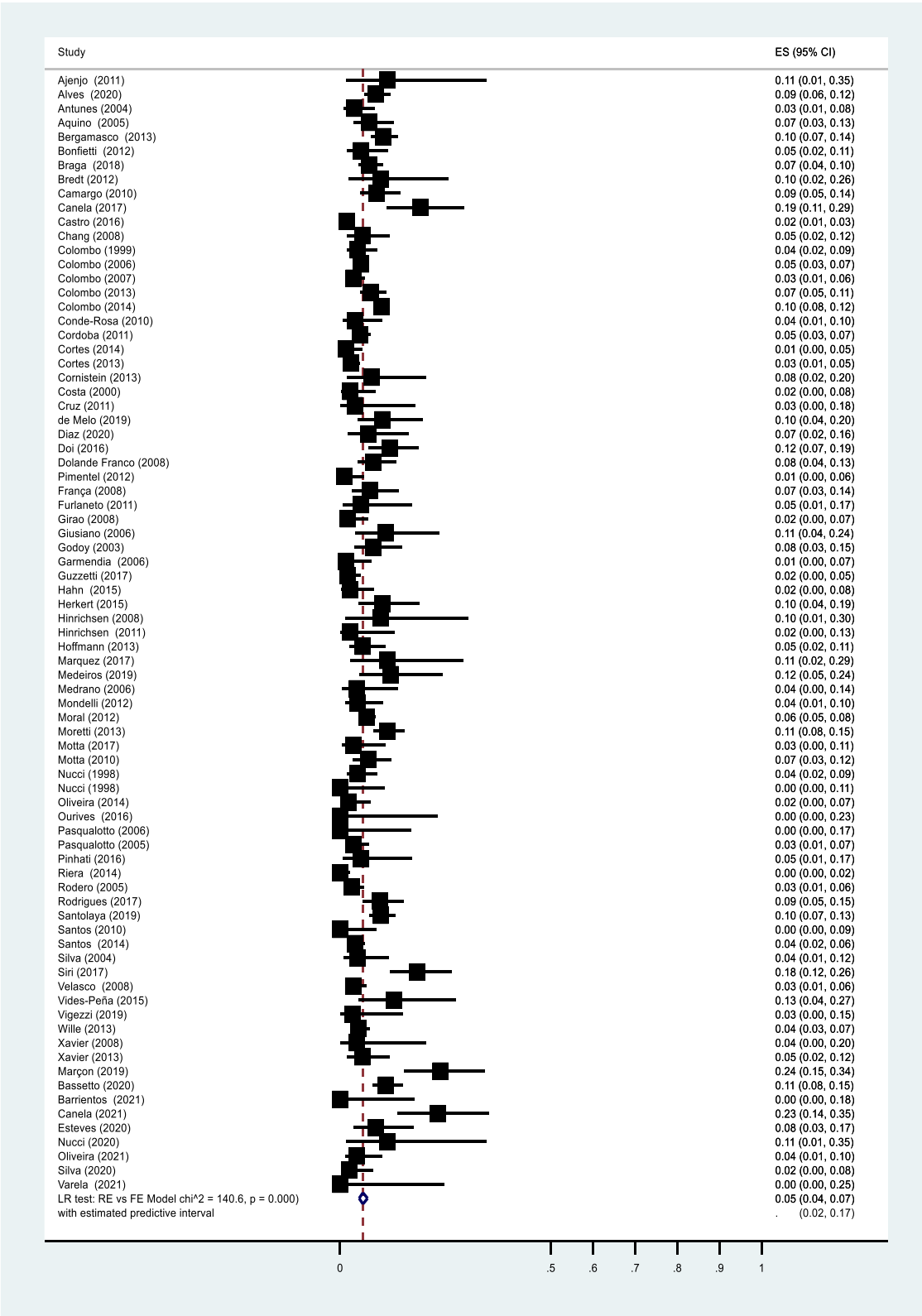


Figura 7. Forest plot da prevalência de *Candida glabrata* observa em 79 estudos de candidemia realizados na América Latina.

Tabela 3. Prevalência das espécies de *Candida* em 79 estudos de candidemia realizados na América Latina.

Espécie de <i>Candida</i>	Prevalência (%)	IC 95% (%)	I ²	Ch ²	P value	PI (%)
<i>C. albicans</i>	39	0.37-0.41	83.9	...	0.000	0.22-0.56
<i>C. parapsilosis</i>	24	0.22-0.26	86.2	...	0.000	0.08-0.40
<i>C. tropicalis</i>	18	0.16-0.19	80.4	...	0.000	0.06-0.30
<i>C. glabrata</i>	5	0.04-0.07	...	140.6	0.000	0.02-0.17
<i>C. krusei</i>	2	0.01-0.02	...	19.8	0.000	0.00-0.05
<i>C. guilliermondii</i>	1	0.01-0.02	...	64.4	0.000	0.00-0.09
<i>C. ciferri</i>	1	0.00-0.08	...	...	...	...
<i>C. lusitaniae</i>	0	0.00-0.01	...	55.2	0.000	0.00-0.04
<i>C. lipolytica</i>	0	0.00-0.01	0.0	...	0.454	...
<i>C. rugose</i>	2	0.01-0.02	79.9	...	0.000	...
<i>C. famata</i>	1	0.01-0.01	45.5	...	0.019	...
<i>C. dubliniensis</i>	0	0.00-0.01	34.6	...	0.152	...
<i>C. haemulonii</i>	1	0.00-0.02	11.5	...	0.341	...
<i>C. holmii</i>	0	0.00-0.01	...	...	...	...
<i>C. utilis</i>	0	0.00-0.04	...	...	...	...
<i>C. metapsilosis</i>	3	0.00-0.05	0	...	...	...
<i>C. orthopsilosis</i>	6	0.01-0.12	79.5	...	0.001	...
<i>C. sake</i>	0	0.00-0.00	0	...	...	...
<i>C. pelliculosa</i>	2	0.01-0.03	86.7	...	0.000	...
<i>C. intermedia</i>	0	0.00-0.01	0	...	0.721	...
<i>C. pararugosa</i>	1	0.00-0.05	...	...	...	...
<i>C. humicola</i>	1	0.00-0.05	...	...	...	...
<i>C. glabose</i>	1	0.00-0.02	0	...	...	...
<i>C. valida</i>	1	0.00-0.03	...	...	...	...
<i>C. stellatoidea</i>	3	0.01-0.14	...	...	...	...

<i>C. inconspicua</i>	0	0.00-0.01	...	...	...	...
<i>C. silvicola</i>	0	0.00-0.02	...	...	...	...
<i>C. norvegensis</i>	1	0.01-0.03	0	...	...	...
<i>C. zelanooides</i>	0	0.00-0.02	...	...	...	...
<i>C. kefyr</i>	0	0.00-0.01	0	...	0.83	...
Others <i>Candida</i>	5	0.04-0.06	89.4	...	0.00	...
Mixed candidemia	2	-0.01-0,04	0	...	...	...

I²: heterogeneidade estatística
... não informado

PI: intervalo preditivo

n: número

A tabela 4 apresenta as espécies de *Candida* encontrada nos 79 estudos de acordo com o país avaliado na América Latina.

Tabela 4. Prevalência das espécies de *Candida* de acordo com o país de estudo em 79 trabalhos de candidemia realizados na América Latina.

Espécie de <i>Candida</i>	Países						
	Brasil	Argentina	Chile	Colômbia	Peru	Venezuela	Porto Rico
	(57) [%]	(10) [%]	(5) [%]	(2) [%]	(1) [%]	(2) [%]	(1) [%]
<i>C. albicans</i>	40,0	41,5	44,7	56,3	27,8	15,0	28,2
<i>C. parapsilosis</i>	24,3	26,2	22,4	14,9	25,3	20,0	49,4
<i>C. tropicalis</i>	19,6	17,1	11,1	16,9	24,7	28,0	16,5
<i>C. glabrata</i>	6,7	4,5	10,4	3,0	9,5	5,7	3,5
<i>C. krusei</i>	2,1	0,7	2,1	0,7	0,6	1,8	1,2
<i>C. guilliermondii</i>	2,1	1,6	1,8	0,9	7,0	0,9	-
<i>C. ciferri</i>	0,01	-	-	-	-	-	-
<i>C. lusitaniae</i>	0,4	0,5	3,4	0,9	1,3	3,5	-
<i>C. lipolytica</i>	0,09	-	-	-	3,8	-	-
<i>C. rugosa</i>	0,5	0,2	-	-	-	-	1,2
<i>C. famata</i>	0,3	0,8	0,9	-	-	-	-
<i>C. dubliniensis</i>	0,04	0,3	1,4	-	-	-	-
<i>C. zelanooides</i>	0,02	-	-	-	-	-	-
<i>C. haemulonii</i>	0,1	0,05	-	-	-	-	-
<i>C. holmii</i>	-	0,05	-	-	-	-	-
<i>C. utilis</i>	0,01	-	-	-	-	-	-
<i>C. metapsilosis</i>	0,05	-	-	-	-	-	-
<i>C. orthopsilosis</i>	0,3	-	-	-	-	-	-
<i>C. sake</i>	0,03	0,05	-	-	-	-	-
<i>C. pelliculosa</i>	0,7	0,8	1,4	-	-	14,0	-
<i>C. intermedia</i>	0,1	0,1	-	-	-	-	-
<i>C. pararugosa</i>	0,01	-	-	-	-	-	-

<i>C. humicola</i>	0,04	-	-	-	-	-	-
<i>C. globosa</i>	0,01	-	-	-	-	-	-
<i>C. valida</i>	0,01	-	-	-	-	-	-
<i>C. stellatoidea</i>	0,01	-	-	-	-	-	-
<i>C. inconspicua</i>		-	0,1	-	-	-	-
<i>C. silvicola</i>	0,01	-	-	-	-	-	-
<i>C. norvegensis</i>	0,02	-	-	-	-	-	-
<i>C. kefyr</i>	0,09	0,1	0,3	-	-	-	-
Others <i>Candida</i>	4,4	5,5	-	6,4	-	10,1	-
Candidemia mista	0,02	-	-	-	-	-	-

-: ausente (): número de estudos por país

A quase totalidade dos isolados de *C. albicans* e *C. parapsilosis* foi suscetível aos antifúngicos avaliados. [tabela 4].

Tabela 5. Avaliação da sensibilidade de isolados de *Candida albicans* e de *Candida parapsilosis*, isoladas de pacientes com candidemia a diferentes compostos antifúngicos. Revisão sistemática e metanálise de estudos da América Latina.

<i>C. albicans</i>	número de estudos	Sensibilidade [%]	SDD (intermediário) [%]	Resistente [%]	Heterogeneidade		
					S	SDD	R
Fluconazol	19	99 [97;100]	0 [0;2]	0 [0;2]	+	+	+
Itraconazol	10	99 [96;100]	0 [0;4]	0 [0;2]	+	+	-
Voriconazol	10	100 [98;100]	0 [0;1]	0 [0;2]	-	-	-
5-fluorocitosina	6	100 [99;100]	*	0 [0;1]	-	-	-
Anfotericina B	15	100 [97;100]	*	0 [0;0]	-	-	-
Caspofungina	5	100 [78;100]	0 [0;26]	0 [0;26]	+	-	-
Anidulafungina	7	100 [95;100]	0 [0;2]	0 [0;2]	-	-	-
Micafungina	5	99 [95;100]	(1 [0;6])	0 [0;0]	-	-	-
<i>C. parapsilosis</i>							
Fluconazol	19	99 [95;100]	...	1 [0;2]	+	...	+
Itraconazol	10	...	0 [0;6]	0 [0;1]	...	+	-
Voriconazol	10	99 [96;100]	0 [0;1]	0 [0;4]	+	-	+
5-fluorocitosina	6	99 [98;100]	*	1 [0;2]	-	-	-
Anfotericina-B	15	100 [99;100]	*	0 [0;1]	-	-	-
Caspofungina	6	100 [88;100]	0 [0;0]	0 [0;12]	-	-	-
Anidulafungina	7	99 [86;100]	0 [0;2]	0 [0;13]	+	-	+
Micafungina	5	95 [16;100]	(6 [0;84])	0 [0;0]	+	+	-

+: presente

-: ausente

...: dados não processados pelo sistema

SDD – sensibilidade dose-dependente; [] – intervalo de confiança 95% *: não se aplica

A quase totalidade dos isolados de *C. tropicalis* foi sensível aos antifúngicos avaliados. No entanto, observa-se sensibilidade reduzida de *C. glabrata* em relação ao antifúngico fluconazol [tabela 5, figuras 8 e 9].

Tabela 6. Avaliação da sensibilidade de isolados de *Candida tropicalis* e de *Candida glabrata*, isoladas de pacientes com candidemia, a diferentes compostos antifúngicos. Revisão sistemática e metanálise de estudos da América Latina.

<i>C. tropicalis</i>	número de estudos	Sensibilidade			Heterogeneidade		
		Sensibilidade [%]	SDD (intermediário) [%]	Resistente [%]	S	SDD	R
Fluconazol	19	98 [93;100]	1 [0;4]	1 [0;4]	+	+	+
Itraconazol	9	99 [87;100]	0 [0;12]	0 [0;3]	+	+	-
Voriconazol	10	99 [91;100]	...	1 [0;4]	+	...	+
5-fluorocitosina	6	99 [97;99]	*	2 [1;4]	-	-	-
Anfotericina B	15	...	*	0 [0;8]	...	...	-
Caspofungina	5	100 [0;0]	0 [0;0]	0 [0;0]	-	-	-
Anidulafungina	7	100 [0;0]	0 [0;0]	0 [0;0]	-	-	-
Micafungina	5	100 [0.0]	(0 [0;0])	0 [0,0]	-	-	-
<i>C. glabrata</i>							
Fluconazol	17	14 [2;63]	31 [7;74]	9 [3;24]	+	+	+
Itraconazol	8	85 [41-98]	3 [0;35]	11 [1;72]	+	+	+
Voriconazol	8	98 [76;100]	0 [0;0]	4 [1;22]	+	-	+
5-fluorocitosina	6	98 [74;100]	*	0 [0;78]	+	+	+
Anfotericina-B	13	...	*	0 [0;38]	...	...	+
Caspofungina	4	100 [15;100]	0 [0;0]	0 [0;85]	+	-	+
Anidulafungina	7	100 [2;100]	0 [0;98]	0 [0;0]	+	+	-
Micafungina	4	76 [43;93]	(0 [0;95])	1 [2;41]	+	+	-

+: presente -: ausente ...: dados não processados pelo sistema
SDD – sensibilidade dose-dependente; [] – intervalo de confiança 95%
*: não se aplica

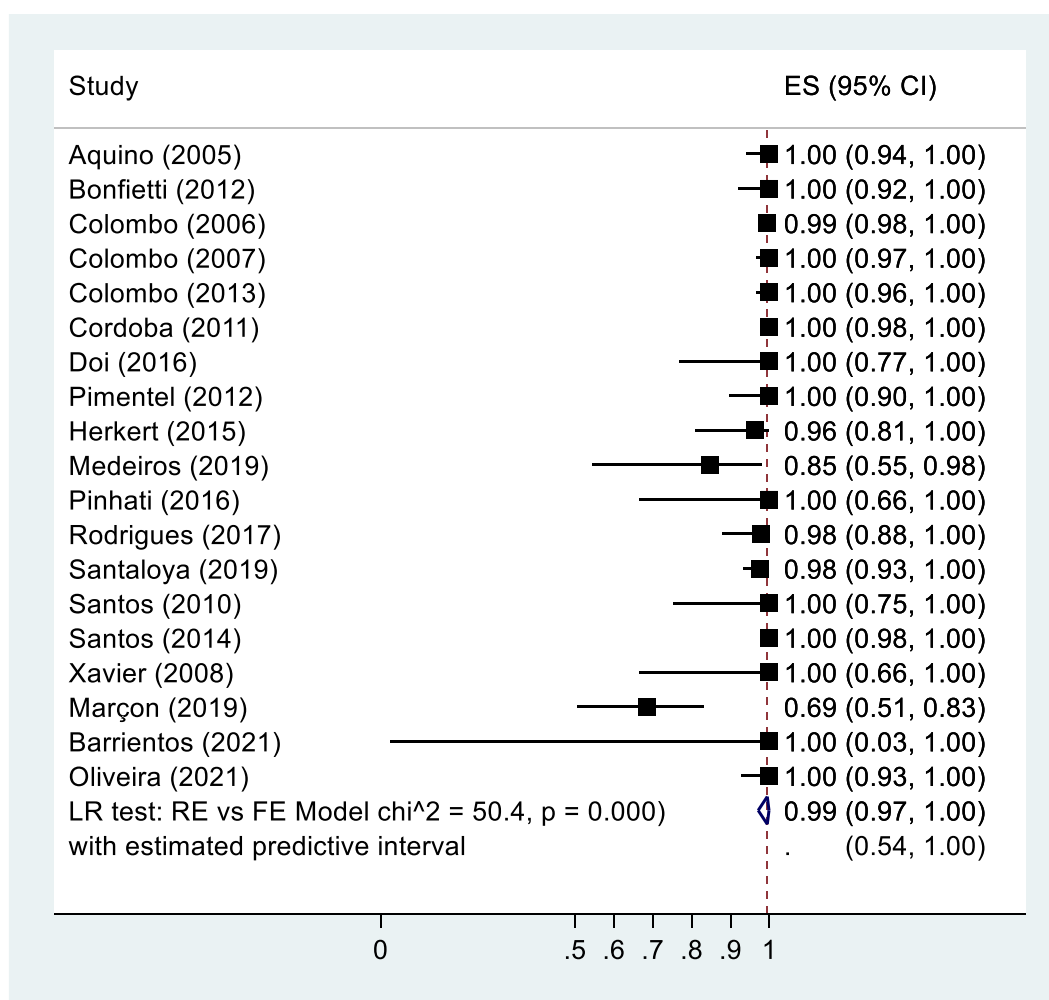


Figura 8. Forest plot da sensibilidade de *Candida albicans* frente ao antifúngico fluconazol em 19 estudos de candidemia, realizados na América Latina.

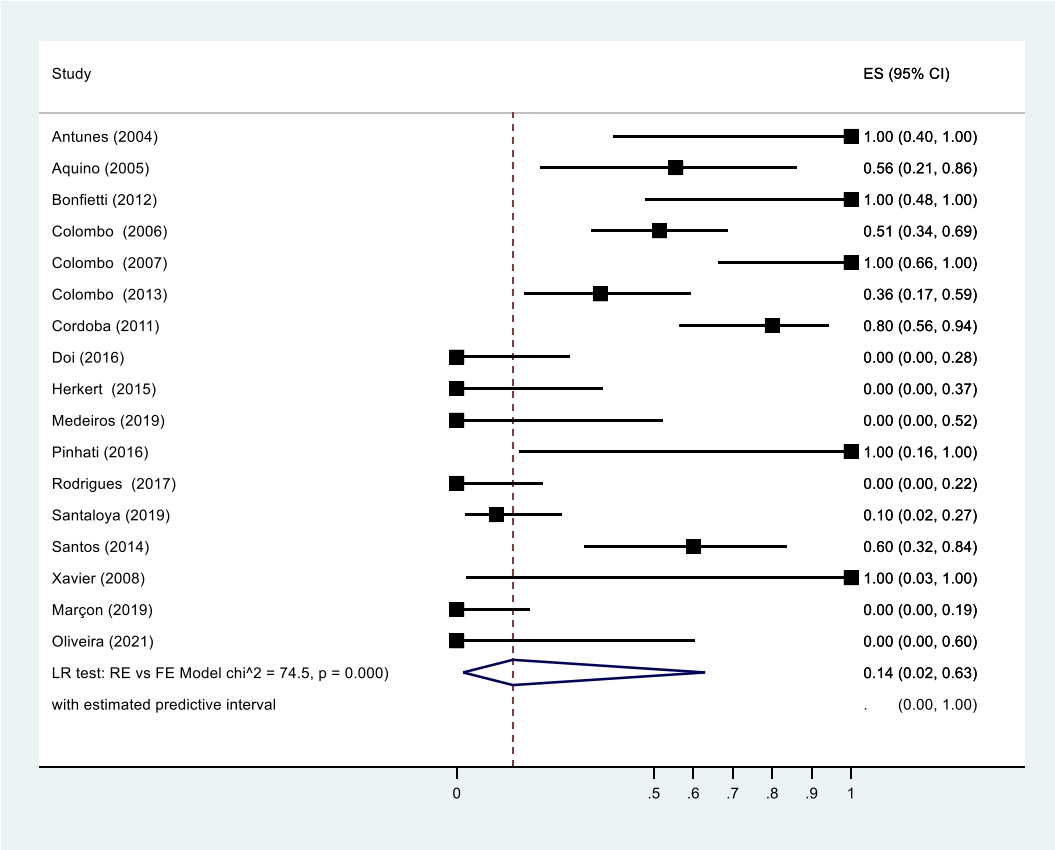


Figura 9. Forest plot da sensibilidade de *Candida glabrata* frente ao antifúngico fluconazol em 19 estudos de candidemia, realizados na América Latina.

A quase totalidade dos isolados de *C. guilliermondii*, *C. lusitaniae* e *C. orthopsilosis* foi sensibilidade aos antifúngicos avaliados com exceção de *C. krusei* no qual a sensibilidade ao fluconazol e itraconazol foi menor. [tabela 6 e 7 e anexo 3].

Tabela 7. Avaliação da sensibilidade de isolados de *Candida krusei* e de *Candida guilliermondii*, isoladas de pacientes com candidemia a diferentes compostos antifúngicos. Revisão sistemática e metanálise de estudos da América Latina.

<i>C. krusei</i>	número de estudos	Sensibilidade			Heterogeneidade		
		Sensibilidade [%]	SDD (intermediário) [%]	Resistente [%]	S	SDD	R
Fluconazol	7	0 [0;0]	...	...	-	...	...
Itraconazol	3	14 [1;72]	71 [33;93]	14 [2;58]	-	-	-
Voriconazol	4	100 [0;0]	0 [0;0]	0 [0;0]	-	-	-
Anfotericina B	6	100 [0;0]	*	0 [0;0]	-	-	-
Caspofungina	2	100 [0;0]	0 [0;0]	0 [0;0]	-	-	-
Anidulafungina	2	100 [0;0]	0 [0;0]	0 [0;0]	-	-	-
Micafungina	3	100 [0;0]	(0 [0;0])	0 [0;0]	-	-	-
<i>C. guilliermondii</i>							
Fluconazol	4	100 [0;0]	0 [0;0]	0 [0;0]	-	-	-
Itraconazol	3	...	...	0 [0;0]	...	...	-
Voriconazol	2	100 [0;0]	0 [0;0]	0 [0;0]	-	-	-
Anfotericina-B	5	100 [0;0]	*	0 [0;0]	-	-	-
+: presente -: ausente ...: dados não processados pelo sistema SDD – sensibilidade dose-dependente; [] – Intervalo de confiança 95% *: não se aplica							

Tabela 8. Avaliação da sensibilidade de isolados de *Candida lusitanae* e de *Candida orthopsilosis*, isoladas de pacientes com candidemia a diferentes compostos antifúngicos. Revisão sistemática e metanálise de estudos da América Latina.

<i>C. lusitanae</i>	número de estudos	Sensibilidade			Heterogeneidade		
		Sensibilidade [%]	SDD (intermediário) [%]	Resistente [%]	S	SDD	R
Fluconazol	3	88 [73;96]	0 [0;0]	12 [4;27]	-	-	-
Itraconazol	2	97 [81;100]	0 [0;0]	3 [0;19]	-	-	-
5-fluorocitosina	2	100 [0;0]	*	0 [0;0]	-	-	-
Anfotericina B	3	100 [0;0]	*	0 [0;0]	-	-	-
<i>C. orthopsilosis</i>							
Fluconazol	3	100 [0;0]	0 [0;0]	0 [0;0]	-	-	-
+: presente -: ausente SDD – sensibilidade dose-dependente; [] – intervalo de confiança 95% *: não se aplica							

4. Discussão

A presente revisão sistemática demonstrou que a espécie *C. albicans* foi a mais prevalente em pacientes com candidemia. No entanto, as espécies não-*C. albicans* foram, em seu conjunto, mais frequentes que a espécie *C. albicans*, com predomínio de *C. parapsilosis* seguido por *C. tropicalis*, *C. glabrata* e *C. krusei*. A distribuição das espécies de *Candida* de acordo com cada país foi semelhante com exceção dos países Venezuela e Porto Rico no qual a frequência de *C. albicans* foi menor que *C. parapsilosis* e *C. tropicalis*. O número de trabalhos para cada um destes países foi pequeno, com dois e um trabalho respectivamente, além disso ambos possuem em comum estarem mais ao norte da América Latina. Enquanto em países do Hemisfério Norte - América do Norte e Europa se observa predomínio de espécies não – *C. albicans*, frequentemente *C. glabrata*, em geral associadas ao uso elevado de antifúngicos.⁷

Uma revisão sistemática conduzida por Falagas et al.¹¹, com 81 artigos publicados em diferentes regiões do mundo, revelou que a *C. albicans* foi a espécie predominante, com elevada proporção nas Regiões Norte e Central da Europa. As espécies não-*C. albicans* foram mais comuns na América do Sul, Ásia e sul da Europa, enquanto *C. glabrata* foi frequente nos EUA e Regiões Norte e Central da Europa. *C. parapsilosis* e *C. tropicalis* foram mais frequentes na América do Sul, sul da Europa e Ásia. A frequência de *C. krusei* foi baixa em todas as regiões.^{8, 11} Esses resultados não foram confirmados pelo presente estudo no que se refere à incidência de espécies não- *C. albicans* na América do Sul, talvez pelo menor número de publicações desta região. Além disso, também diferem dos de Edmond et al.⁷ quanto às espécies predominantes no Hemisfério Norte.

Esta variação geográfica das espécies de *Candida* pode estar associada às diferentes práticas clínicas e características dos pacientes, como os com doenças hematológicas. A elevada incidência de *C. glabrata* na América do Norte e determinadas regiões da Europa está associada ao elevado uso de fluconazol como tratamento, mas principalmente como profilaxia. Outros fatores que também podem estar associados ao predomínio de determinada espécie de *Candida* são o uso de

antibióticos e a realização de procedimentos médicos invasivos, como os cateteres.

⁷ É importante ressaltar que, nesta revisão sistemática, o fator de risco para candidemia, citado com maior frequência, foi o uso de cateteres intravenosos.

Doi et al⁸, em estudo de vigilância epidemiológica realizado em 16 hospitais brasileiros, também observaram que as espécies não-*C. albicans*, em seu conjunto, foram mais frequentes que *C. albicans* (65,7% vs 34,3%), mas que a ordem decrescente de prevalência por espécie foi *C. albicans* seguida de *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* e *C. glabrata*. Além disso com exceção de *C. glabrata* que apresentou 36% de resistência e 64% de SDD ao fluconazol, as demais espécies avaliadas foram sensíveis a este antifúngico assim como observado neste trabalho de revisão sistemática.

Uma revisão sistemática, conduzida na região Ibero-Americana, que avaliou resistência antifúngica para *C. glabrata* verificou elevada resistência ao fluconazol, e, dentre as equinocandinas, resistência à micafungina, assim como o presente estudo.⁹⁸

Os resultados da metanálise mostraram elevada heterogeneidade estatística. No entanto quando há muitos trabalhos na metanálise o teste de λ^2 possui alta poder de detectar pequena quantidade de heterogeneidade, que pode ser clinicamente irrelevante.⁹⁹ Além disso, na presença de heterogeneidade estatística em mais de cinco estudos na metanálise, o intervalo preditivo foi calculado. Devido ao potencial efeito dessa condição, quando aplicado em um ambiente de estudo individual pode diferir do efeito médio. O intervalo preditivo fornece *insights* interessantes para a prática clínica.¹⁰⁰

Os resultados da presente revisão sistemática e sua comparação com os de outros estudos similares revelaram a multiplicidade de fatores que interferem com a incidência das espécies de *Candida* – localização geográfica do estudo, doença de base dos pacientes, realização de procedimentos médicos invasivos, uso racional ou não de antibióticos e uso profilático de compostos antifúngicos, entre outros. As candidemias se acompanham de várias dificuldades, desde o estabelecimento da suspeita diagnóstica, o isolamento e a identificação da espécie de *Candida* envolvida até a instituição da terapêutica adequada. Essas dificuldades resultam em

elevada letalidade desses pacientes, em torno de 50% a 72%.^{101,102} Desta forma, a identificação dos isolados de *Candida* em nível de espécie, em especial das infecções sistêmicas como as candidíases, e a vigilância quanto à sensibilidade a compostos antifúngicos constituem procedimentos obrigatórios para a utilização de um tratamento adequado, com maior eficácia e prevenção da emergência de resistência.

Em conclusão, demonstrou-se que há predomínio de *C. albicans* como espécie causadora de candidemia na América Latina; que poucos estudos avaliaram as características clínicas dos pacientes; e que o perfil de sensibilidade aos antifúngicos, nem sempre analisado, colocou em destaque que *C. glabrata* apresentava baixa sensibilidade ao FLC mas não ao ITC, e menor sensibilidade à micafungina que à caspofungina e à anidulafungina, e *C. krusei* com baixa frequência sensibilidade ao ITC, porém sensível às equinocandinas.

Referências

1. Dignani MC, Solomkin JS, Anaisse E. *Candida*. In : Anaisse E, McGinnis MR, Pfaller MA, editors. Medical Mycology. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2003. p. 195-239.
2. Satoh K, Makimura K, Hasumi Y, Nishiyama Y, Uchida K, Yamaguchi H. *Candida auris* sp. nov. a novel ascomycetous yeast isolated from the external ear canal of an inpatient in a Japanese hospital. Microbiol Immunol. 2009;53:41–4.
3. Chowdhary A, Voss A, Meis JF. Multidrug-resistant *Candida auris*: new kid on the block in hospital-associated infections? J Hosp Infect. 2016, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhin.2016.08.004>.
4. Hoenigl M, Seidel D, Sprute R, Cunha C, Oliverio M, Goldman GH, et al. COVID-19-associated fungal infections. Nature microbiology. 2022;(7):1127-1140.
5. Thoma R, Seneghini M, Seiffert SN, Gysin DV, Scanferla G, Haller S, et al. The challenge of preventing and containing outbreaks of multidrug-resistant organisms an *Candida auris* during the coronavirus disease 2019 pandemic: report of a carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* outbreak and a systematic review of the literature. Antimicrobial Resistance & Infection Control. 2022;11:12.
6. Wisplinghoff H, Ebberts J, Geurtz L, Stefanik D, Major Y, Edmond MB, et al. Nosocomial bloodstream infections due to *Candida* spp. in the USA: Species distribution, clinical features and antifungal susceptibilities. Int J Antimicrob

Agents. 2014;43(1):78–81.

7. Edmond MB, Wallace SE, McClish DK, Pfaller MA, Jones RN, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infections in United States hospitals: a three-year analysis. Clin Infect Dis 1999;29:239–44.

8. Doi AM, Pignatari ACC, Edmond MB, Marra AR, Camargo LFA, Siqueira RA, et al. Epidemiology and microbiologic characterization of nosocomial candidemia from a brazilian national surveillance program. PloS One. 2016;11(1):e0146909.

9. Barchiesi F, Orsetti E, Gesuita R, Skrami E, Manso E. Epidemiology, clinical characteristics, and outcome of candidemia in a tertiary referral center in Italy from 2010 to 2014. Infection. 2016;44(2):205-13.

10. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. Clin Microbiol Rev. 2007;20:133–63.

11. Falagas ME, Roussos N, Vardakas KZ. Relative frequency of *albicans* and the various non-*albicans* *Candida* spp among candidemia isolates from inpatients in various parts of the world: a systematic review. International Journal of Infectious Diseases. 2010;14(11):954-966.

12. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, et al. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. Syst Ver 2016;5:210.

13. Ajenjo MCH, Aquevedo AS, Guzmán AMD, Poggi HM, Calvo MA, Castillo CV, et al. Epidemiological profile of invasive candidiasis in intensive care units at a university hospital. Rev Chilena Infectol. 2011 Apr;28(2):118-22.

14. Alves PGV, Melo SGO, Bessa MAS, Brito MO, Menezes RP, Araújo LB et al. Risk factors associated with mortality among patients who had candidemia in a university hospital. Rev Soc Bras Med Trop. 2020 Jun 22;53:e20190206.

15. Antunes AGV, Pasqualotto AC, Diaz MC, Azevedo PA, Severo LC. Candidemia in a tertiary care hospital: species distribution and antifungal susceptibility patterns. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 2004;46(5):239-41.

16. Aquino VR, Lunardi LW, Goldani LZ, Barth AL. Prevalence, Susceptibility Profile for Fluconazole and Risk Factors for Candidemia in a Tertiary Care Hospital in Southern Brazil. Braz J Infect Dis. 2005;9(5):411-8.

17. Barahona-Correa JE, Calvo-Valderrama MG, Romero-Alvernia DM, Ângulo-Mora J, Alarcón-Fuigueroa LF, Rodríguez-Malagón MN, et al. Epidemiology of Candidemia at a University Hospital in Colombia, 2008-2014. Universitas Medica. 2019;60(1).

18. Basseto CNG. Avaliação da incidência e fatores prognósticos de candidemias em um hospital de idosos. (Dissertação) Botucatu, 2020.

19. Bergamasco MD, Garnica M, Nucci M. Epidemiology of candidemia in patients with hematologic malignancies and solid tumours in Brazil. 2013;56(3):256-63.

20. Bonfietti LX, Szesz MW, Chang MR, Martins MA, Pukinskas SRBS, Nunes MO. Ten-year study of species distribution and antifungal susceptibilities of

Candida bloodstream isolates at a Brazilian Tertiary Hospital. *Mycopathologia*. 2012;174(5-6):389-96.

21. Braga PR, Cruz IL, Ortiz I, Barreiros G, Nouér AS, Nucci M. Secular trends of candidemia at a Brazilian tertiary care teaching hospital. *Braz J Infect Dis*. 2018;22(4):273-277.

22. Breda GL, Tuon FF, Meis JF, Herkert PF, Hagen F, Oliveira LZ et al. Breakthrough candidemia after the introduction of broad spectrum antifungal agents: A 5-year retrospective study. *Med Mycol*. 2018;56(4):406-415.

23. BREDT, C. et al. Epidemiology of nosocomial candidemia in Hospital Universitario do Oeste do Parana-Cascavel-Parana-Brasil 2009-2011. In: MYCOSES. 111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA: WILEY-BLACKWELL, 2012. p. 231-231.

24. Camargo TZS, Marra AR, Silva CV, Cardoso MFS, Martino MDV., Camargo LFA, et al. Secular trends of candidemia in a tertiary care hospital. *American journal of infection control*. 2010;38(7):546-551.

25. Canela HMS, Cardoso B, Vitali LH, Coelho HC, Martinez R, Ferreira MEDS. Prevalence, virulence factors and antifungal susceptibility of *Candida* spp. isolated from bloodstream infections in a tertiary care hospital in Brazil. *Mycoses*. 2018;61(1):11-21.

26. Castro LL, Schütze M, Bückner DH, Vasconcellos LDS. Prevalence of fungemia in a tertiary hospital: Analysis of the last decade. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2016;62:315-319.

27. Chang MR, Correia FP, Costa LC, Xavier PCN, Palhares DB, Taira DL. *Candida* bloodstream infection: data from a teaching hospital in Mato Grosso do Sul, Brazil. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*. 2008;50:265-268.

28. Colombo AL, Nucci M, Salomão R, Branchini MLM., Richtmann R, Derossi A et al. High rate of non-albicans candidemia in Brazilian tertiary care hospitals. *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 1999;34(4):281-286.

29. Colombo AL, Nucci M, Park BJ, Nouér SA, Arthington-Skaggs B, da Matta D, et al. Epidemiology of candidemia in Brazil: a nationwide sentinel surveillance of candidemia in eleven medical centers. *Journal of clinical microbiology*. 2006;44(8): 2816-2823.

30. Colombo AL, Guimarães T, Silva LR, Monfardini, LPA, Cunha AKB, Rady P, et al. Prospective observational study of candidemia in Sao Paulo, Brazil: incidence rate, epidemiology, and predictors of mortality. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2007;28(5):570-576.

31. Colombo AL, Garnica M, Camargo ALF, Da Cunha CA, Bandeira AC, Borghi D, et al. *Candida glabrata*: an emerging pathogen in Brazilian tertiary care hospitals. *Medical Mycology*. 2013;51(1): 38-44.

32. Colombo AL, Guimarães T, Sukienik T, Pasqualotto AC, Andreotti R, Queiroz-Telles F, et al. Prognostic factors and historical trends in the epidemiology of candidemia in critically ill patients: an analysis of five multicenter studies sequentially conducted over a 9-year period. *Intensive care medicine*. 2014;40:1489-1498.
33. Conde-Rosa A, Amador R, Pérez-Torres D, Colón E, Sánchez-Rivera C, Nieves-Plaza M, et al. Candidemia distribution, associated risk factors, and attributed mortality at a university-based medical center. *Puerto Rico health sciences journal*. 2010;29(1):26.
34. Córdoba S, Vivot W, Bosco-Borgeat ME, Taverna C, Szusz W, Murisengo O, et al. Species distribution and susceptibility profile of yeasts isolated from blood cultures: results of a multicenter active laboratory-based surveillance study in Argentina. *Revista etrospec de microbiología*. 2011;43(3):176-185.
35. Cornistein W, Mora A, Orellana N, Capparelli FJ, del Castillo M. Candida: epidemiología y factores de riesgo para especies no albicans. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2013;31(6):380-384.
36. Cortés JA, Reyes P, Gómez CH, Cuervo SI, Rivas P, Casas CA, et al. Clinical and epidemiological characteristics and risk factors for mortality in patients with candidemia in hospitals from Bogotá, Colombia. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2014;18:631-637.
37. Cortés JA, Jaimes JA, Leal AL. Incidencia y prevalencia de candidemia en pacientes críticamente enfermos en Colombia. *Revista chilena de infectología*. 2013;30(6):599-604.
- Costa SF, Marinho I, Araujo EAP, Manrique AEI, Medeiros EAS, Levin AS. Nosocomial fungaemia: a 2-year prospective study. *Journal of Hospital Infection*. 2000;45(1):69-72.
38. Cruz Ch R, Piontelli E. Enfermedad fúngica invasora en pacientes de cinco etrospec de la Región de Valparaíso, Chile: 2004 a 2009. *Revista chilena de infectología*. 2011;28(2):123-129.
39. de Melo AV, Zuza-Alves DL, da Silva-Rocha WP, de Souza LFC, Francisco EC, de Azevedo Melo AS, et al. Virulence factors of Candida spp. obtained from blood cultures of patients with candidemia attended at tertiary hospitals in Northeast Brazil. *Journal de mycologie medicale*. 2019;29(2):132-139.
40. Diaz NA, Farina J, Herrera J, Ezcurra MC. Candidemia: características en los adultos mayores. *Revista chilena de infectología*. 2020;37(3):288-294
41. Franco MED, Reviákina V, Panizo MM, Macero C, Moreno X, Calvo A, et al. Distribución y sensibilidad a los antifúngicos de aislamientos clínicos de Candida en seis centros de salud del área metropolitana de Caracas, Venezuela (años 2003-2005). *Revista Iberoamericana de Micología*. 2008;25(1):17-21.
42. Pimentel FC. Caracterização e avaliação do perfil de suscetibilidade a

antifúngicos dos agentes de candidemia em hospital público de referência da Baixada Santista, Brasil [dissertação]. São Paulo: Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo; 2012.

43. Fagnani R, Resende MR, Schreiber AZ, Trabasso P, Moretti ML. Candidemia in pediatric patients in a Brazilian hospital: Five years of surveillance. *Mycoses*. 2012 Jun;55:244.

44. França JCB, Ribeiro CEL, Queiroz-Telles FD. Candidemia em um hospital terciário brasileiro: incidência, frequência das diferentes espécies, fatores de risco e suscetibilidade aos antifúngicos. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2008;41:23-28.

45. Furlaneto MC, Rota JF, Quesada RMB, Furlaneto-Maia L, Rodrigues R, Oda S, et al. Species distribution and in vitro fluconazole susceptibility of clinical *Candida* isolates in a Brazilian tertiary-care hospital over a 3-year period. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2011;44:595-599.

46. Girão E, Levin AS, Basso M, Gobara S, Gomes LB, Medeiros EAS, et al. Seven-year trend analysis of nosocomial candidemia and antifungal (fluconazole and caspofungin) use in Intensive Care Units at a Brazilian University Hospital. *Sabouraudia*. 2008;46(6):581-588.

47. Giusiano G, Mangiaterra M, Saito VG, Rojas F, Gomez V, Díaz MC. Etiology of fungaemia and catheter retrospectiv in Argentinean paediatric patients. *Mycoses*. 2006;49(1):49-54.

48. Godoy P, Tiraboschi IN, Severo LC, Bustamante B, Calvo B, Almeida LPD, et al. Species distribution and antifungal susceptibility profile of *Candida* spp. bloodstream isolates from Latin American hospitals. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2003;98:401-405.

49. Yolanda G, Vivian V, Yun R, Edelmira B, María M, Rayza L, et al. *Candida* en el Departamento de Neonatología de la Maternidad “Concepción Palacios”. enero-junio de 2006. *Acta Científica de la Sociedad Venezolana de Bioanalistas Especialistas*. 2006;53.

50. Guzzetti LB, Vescina CM, Florencia Gil M, Gatti BM. Candidemias en pediatría: distribución de especies y sensibilidad a los antifúngicos. *Revista retrospectiva de microbiología*. 2017;49(4):320-322.

51. Hahn RC. Epidemiological profile of candidemias in a university hospital in the Midwest Region of Brazil: 2006-2014. *Mycoses*. 2015 Oct;58:133.

52. Herkert PF, Gomes RR, Muro MD, Pinheiro RL, Fornari G, Vicente VA, et al. In vitro susceptibility and molecular characterization of *Candida* spp. from candidemic patients. *Revista Iberoamericana de Micología*. 2015;32(4):221-228.

53. Hinrichsen SL, Falcão É, Vilella TAS, Colombo AL, Nucci M, Moura L, et al. Candidemia em hospital terciário do nordeste do Brasil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2008;41:394-398.

54. Hinrichsen S, Falcao E, Santos Vilella TD, Rego L, Dourado M, Lima N, et al. Candidemia in two tertiary care hospitals. *SALUD I CIENCIA*. 2011;18(7):618-622.
55. Hoffmann-Santos HD, Paula CR, Yamamoto ACA, Tadano T, Hahn RC. Six-year trend analysis of nosocomial candidemia and risk factors in two intensive care hospitals in Mato Grosso, etrosp region of Brazil. *Mycopathologia*. 2013;176:409-415.
56. Márquez F, Iturrieta I, Calvo M, Urrutia M, Godoy-Martínez P. Epidemiología y susceptibilidad antifúngica de especies causantes de candidemia en la ciudad de Valdivia, Chile. *Revista chilena de infectología*. 2017;34(5):441-446.
57. Medeiros MAPD, Melo APVD, Bento ADO, Souza LBFGD, Neto FDA, Garcia JBL, et al. Epidemiology and prognostic factors of nosocomial candidemia in Northeast Brazil: A six-year retrospective study. *PloS One*. 2019;14(8):e0221033.
58. Medrano DJA, Brilhante RSN, Cordeiro RDA, Rocha MFG, Rabenhorst SHB, Sidrim JJC. Candidemia in a Brazilian hospital: the importance of *Candida parapsilosis*. *Revista do instituto de medicina tropical de são paulo*. 2006;48:17-20.
59. Mondelli AL, Niéro-Melo L, Bagagli E, Camargo CH, Bruder-Nascimento A, Sugizaki MF, et al. Candidemia in a Brazilian tertiary hospital: microbiological and clinical features over a six-year period. *Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases*. 2012;18:244-252.
60. Moral LL, Tiraboschi IN, Schijman M, Bianchi M, Guelfand L, Cataldi S. Fungemias en etrospes de la Ciudad de Buenos Aires, Argentina. *Revista Iberoamericana de Micología*. 2012;29(3):144-149.
61. Moretti ML, Trabasso P, Lyra L, Fagnani R, Resende MR, de Oliveira Cardoso LG, et al. Is the incidence of candidemia caused by *Candida glabrata* increasing in Brazil? Five-year surveillance of *Candida* bloodstream infection in a university reference hospital in southeast Brazil. *Sabouraudia*. 2013;51(3):225-230.
62. Motta AL, de Almeida GM, de Almeida Junior JN, Burattini MN, Rossi F. Candidemia epidemiology and susceptibility profile in the largest Brazilian teaching hospital complex. *Braz J Infect Dis*. 2010 Sep-Oct;14(5):441-448.
63. Motta FA, Dalla-Costa LM, Muro MD, Cardoso MN, Picharski GL, Jaeger G, et al. Risk factors for candidemia mortality in hospitalized children. *J Pediatr (Rio J)*. 2017 Mar-Apr;93(2):165-171.
64. Nucci M, Colombo AL, Silveira F, Richtmann R, Salomão R, Branchini ML, et al. Risk factors for death in patients with candidemia. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1998 Nov;19(11):846-850.
65. Nucci M, Silveira MI, Spector N, Silveira F, Velasco E, Martins CA, et al. Fungemia in cancer patients in Brazil: predominance of non-albicans species. *Mycopathologia*. 1998;141(2):65-68.
66. Oliveira VKP, Ruiz LDS, Oliveira NAI, Moreira D, Hahn RC, Melo ASDA, et

- al. Fungemia caused by *Candida* species in a children's public hospital in the city of São Paulo, Brazil: study in the period 2007-2010. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2014 Sep-Oct;56:301-305.
67. Ruiz GO, Osorio J, Valderrama S, Álvarez D, Díaz RE, Calderón J, et al. Risk factors for candidemia in non-neutropenic critical patients in Colombia. *Med Intensiva*. 2016 Apr;40(3):139-144.
68. Ourives APJ, Gonçalves SS, Siqueira RA, Souza ACR, Canziani MEF, Manfredi SR, et al. High rate of *Candida* deep-seated infection in patients under chronic hemodialysis with extended central venous catheter use. *Rev Iberoam Micol*. 2016 Apr-Jun;33(2):100-103.
69. Paganini H, Brieschcke TR, Santos P, Seu S, Rosanova MT. Risk factors for nosocomial candidaemia: a case-control study in children. *J Hosp Infect*. 2002 Dec;50(4):304-308.
70. Pasqualotto AC, Nedel WL, Machado TS, Severo LC. Risk factors and outcome for nosocomial breakthrough candidaemia. *J Infect*. 2006 Mar;52(3):216-222.
71. Pasqualotto AC, Nedel WL, Machado TS, Severo LC. A 9-year study comparing risk factors and the outcome of paediatric and adults with nosocomial candidaemia. *Mycopathologia*. 2005;160:111-116.
72. Pereira GH, Müller PR, Szeszs MW, Levin AS, Melhem MS. Five-year evaluation of bloodstream yeast infections in a tertiary hospital: the predominance of non-*C. albicans* *Candida* species. *Sabouraudia*. 2010 Dec;48(6):839-842.
73. Pinhati HMS, Casulari LA, Souza ACR, Siqueira RA, Damasceno CMG, Colombo AL. Outbreak of candidemia caused by fluconazole resistant *Candida parapsilosis* strains in an intensive care unit. *BMC Infect Dis*. 2016 Jan 5;16(1):1-6.
74. Riera F, Medeor M, Sartori L, Bergallo C, Minoli J, Vilchez V, et al. Epidemiología de candidemia en Córdoba. Estudio de vigilancia de cinco instituciones. *Rev Fac Cienc Med Cordoba*. 2014;71(2):89-93.
75. Rodero L, Davel G, Soria M, Vivot W, Córdoba S, Canteros CE, et al. Estudio multicéntrico de fungemias por levaduras en la República Argentina. *Rev Argent Microbiol*. 2005 Oct-Dec;37(4):189-195.
76. Rodriguez L, Bustamante B, Huaroto L, Agurto C, Illescas R, Ramirez R, et al. A multi-centric Study of *Candida* bloodstream infection in Lima-Callao, Peru: Species distribution, antifungal resistance and clinical outcomes. *PloS One*. 2017 Apr 6;12(4):e0175172.
77. Rodrigues LS, Motta FA, Picharski GL, Vasconcelos TM, Riccieri MC, Dalla-Costa LM. Invasive candidiasis: risk factor for mortality in a pediatric tertiary care hospital in south of Brazil. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Jun;98(23):e15826.
78. Rosanova MT, Brizuela M, Carnovale S, Caracciolo B, Caravalló N, Gómez S, et al. Candidemia en un hospital pediátrico de alta complejidad. *Med Infantil*.

2018;25(1):17-21.

79. Santolaya ME, Thompson L, Benadof D, Tapia C, Legarraga P, Cortés C, et al. A prospective, multi-center study of *Candida* bloodstream infections in Chile. *PloS One*. 2019 Mar 4;14(3):e0212924.

80. Santos PE, Córdoba S, Carrillo-Muñoz A, Rodero L, Rubeglio E, Soria M. Epidemiología de las fungemias en un hospital pediátrico de alta complejidad. *Rev Iberoam Micol*. 2010 Dec 31;27(4):200-202.

81. Santos ERD, Forno CF, Hernandez MG, Kubiça TF, Venturini TP, Chassot F, et al. Susceptibility of *Candida* spp. isolated from blood cultures as evaluated using the M27-A3 and new M27-S4 approved breakpoints. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2014 Sep-Oct;56:477-482.

82. Silva V, Díaz MC, Febré N, Chilean Invasive Fungal Infections Group. Invasive fungal infections in Chile: a multicenter study of fungal prevalence and susceptibility during a 1-year period. *Sabouraudia*. 2004;42(4):333-339.

83. Siri L, Legarraga P, García P, González T, Rabagliati R. Cambios clínicos y epidemiológicos de candidemias en pacientes adultos desde 2000 a 2013. *Rev Chilena Infectol*. 2017;34(1):19-26.

84. Velasco E, Bigni R. A prospective cohort study evaluating the prognostic impact of clinical characteristics and comorbid conditions of hospitalized adult and pediatric cancer patients with candidemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2008 Nov;27:1071-1078.

85. Velasco E, Bigni R. A prospective cohort study evaluating the prognostic impact of clinical characteristics and comorbid conditions of hospitalized adult and pediatric cancer patients with candidemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2008 Nov;27:1071-1078.

86. Vigezzi C, Icely PA, Dudiuk C, Rodriguez E, Miró MS, Castillo GDV, et al. Frequency, virulence factors and antifungal susceptibility of *Candida parapsilosis* species complex isolated from patients with candidemia in the central region of Argentina. *J Mycol Med*. 2019 Dec;29(4):285-291.

87. Wille MP, Guimarães T, Furtado GHC, Colombo AL. Historical trends in the epidemiology of candidemia: analysis of an 11-year period in a tertiary care hospital in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2013 Mar;108:288-292.

88. Xavier PCN, Chang MR, Nunes MO, Palhares DB, Silva RA, Bonfim GF, et al. Candidemia neonatal, em hospital público do Mato Grosso do Sul. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2008 Jul-Aug;41:459-463.

89. Xavier PCN, Chang MR, Paula CR, Matsumoto FE, Asensi MD, Matos MD, et al. Molecular characterization of *Candida* spp. isolates from patients with bloodstream infections. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2013 Sep-Oct;46:786-787.

90. Barrientos ACM, de Almeida Junior JN, Litvinov N, Bain V, Cristofani LM, Pereira MFB, et al. Breakthrough candidemia in pediatric patients with cancer from

a Brazilian center. *Pediatr Infect Dis J*. 2021 Mar;40(3):251-254.

91. Canela HMS, Cardoso B, Frazão MR, Falcão JP, Vitali LH, Martinez R, et al. Genetic diversity assessed using PFGE, MLP and MLST in *Candida* spp. candidemia isolates obtained from a Brazilian hospital. *Braz J Microbiol*. 2021 Mar;52:503-516.

92. Esteves P, Lopes Lima S, Salles de Azevedo Melo A, Maria Beirao E, Nucci M, Colombo AL. (1, 3)- β -D-glucan is able to predict therapeutic failure of patients with candidemia and not only mortality. *Mycoses*. 2021;64(3):264-271.

93. Nucci M, Barreiros G, Guimarães LF, Deriquehem VA, Castiñeiras AC, Nouér SA.

Increased incidence of candidemia in a tertiary care hospital with the COVID-19 pandemic. *Mycoses*. 2021;64(2):152-156.

94. Oliveira CSD, Colombo AL, Francisco EC, Lima BD, Gandra RF, Carvalho MCPD, et al. Clinical and epidemiological aspects of Candidemia in eight medical centers in the state of Parana, Brazil: Parana Candidemia Network. *Braz J Infect Dis*. 2021;25.

95. Paixao de Sousa da Silva AM, de Moraes-Pinto MI, Teofilo Pignati L, Barbosa Teixeira B, Cordeiro Lima AP, Costa Pimentel Germano P, et al. *Candida* spp bloodstream infections in a Latin American Pediatric Oncology Reference Center: Epidemiology and associated factors. *Mycoses*. 2020;63(8):812-822.

96. Badino Varela MG, Snitman GV, Landaburu MF, Mujica MT. Identificación fúngica en pacientes quemados. Un retrospective y factores de riesgo. *Medicina (Buenos Aires)*. 2021;81(5):780-785.

97. Marçon C. Caracterização de *Candida* spp. isoladas da corrente sanguínea de pacientes internados em hospital terciário de Bauru – São Paulo. Dissertação (Doenças Tropicais) – Faculdade de Medicina de Botucatu; 2019.

98. Ericson EL, Klingspor L, Ullberg M, Ozenci V. Clinical comparison of the Bactec Mycosis IC/F, BacT/Alert FA, and BacT/Alert FN blood culture vials for the detection of candidemia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2012;73:153–156.

99. Higgins JPTT, editor. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. 2nd ed. Oxford: The Cochrane Collaboration and John Wiley & Sons Ltd.; 2019.

100. Riley RD, Higgins JP, Deeks JJ. Interpretation of Random Effects Meta-Analyses. *BMJ* (2011) 342:d549. doi: 10.1136/bmj.d549

101. Guinea J. Global trends in the distribution of *Candida* species causing candidemia. Vol. 8, *Clinical Microbiology and Infection*. 2014. p. 5–10.

102. Doi AM, Pignatari ACC, Edmond MB, Marra AR, Camargo LFA, Siqueira RA, et al. Epidemiology and Microbiologic Characterization of Nosocomial Candidemia from a Brazilian National Surveillance Program. *PLoS One*. 2016;11(1):e0146909.

Capítulo III – Conclusões

Os resultados da revisão sistemática e metanálise de estudos de candidemia realizados na América Latina permitem concluir o que se segue:

1. *C. albicans* foi a espécie mais prevalente na América Latina;
2. com exceção da Venezuela e Porto Rico no qual a frequência de *C. albicans* foi menor que não-*C. albicans*, os demais países apresentaram distribuição semelhante das espécies de *Candida*: *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* e *C. krusei*;
3. o perfil de sensibilidade e as características dos pacientes foram poucas vezes abordados;
4. o uso de cateteres intravenosos foi o fator de risco citado com maior frequência;
5. quarenta e oito trabalhos foram retrospectivos e 31 trabalhos prospectivos
6. O perfil de sensibilidade aos compostos antifúngicos, analisados com base em frequência, revelou que:
 - a) a sensibilidade de *C. glabrata* foi menor à micafungina que à caspofungina e anidulafungina;
 - b) a sensibilidade de *C. glabrata* foi bem menor ao fluconazol que ao itraconazol e ao voriconazol;
 - c) todos os isolados de *C. krusei* foram resistentes ao fluconazol e a sensibilidade ao itraconazol foi muito baixa;
 - d) os isolados de *C. glabrata* e de *C. krusei* foram sensíveis a anfotericina-B;
 - e) de maneira geral todas as demais espécies de *Candida* apresentaram elevada sensibilidade aos compostos antifúngicos fluconazol, itraconazol, voriconazol, anfotericina-B, 5-fluorocitosina, caspofungina, micafungina e anidulafungina.

Anexo I

Tabela 1. Principais característica dos 79 estudos apresentados em ordem alfabética obtidos na revisão sistemática sobre candidemia em países da América Latina.

Autor (Ano)	Estudo	País	Período do estudo	Idade*	n**
Ajenjo et al (2011)	p	Chile	2001 – 2003	...	18
Alves et al (2020)	r	Brasil	2009 -2016	...	352
Antunes et al (2004)	p	Brasil	2002 – 2003	...	120
Aquino et al (2005)	r	Brasil	1998 – 2004	33,6	131
Barrientos et al (2013)	r	Brasil	2003 – 2007	43,0	365
Basseto et al	...	Brasil	1998 – 2007	...	100
Bergamasco et al (2013)	r	Brasil	2003 – 2007	56,0	365
Bonfietti et al (2012)	r	Brasil	1998 – 2007	...	100
Braga et al (2018)	r	Brasil	1996 – 2016	60,0	331
Bredt et al (2012)	r	Brasil	2009 – 2011	42,7	31
Camargo et al (2010)	p	Brasil	1997 – 2007	...	151
Canela et al (2008)	r	Brasil	2014 – 2015	30,0	79
Canela et al (1999)	...	Brasil	1995 – 1996	34,3	145
Castro et al (2016)	r	Brasil	2001 – 2003 2011 – 2013	...	500
Chang et al (2008)	r	Brasil	1998 – 2006	43,0	96
Colombo et al (1999)	p	Brasil	1995 – 1996	...	145
Colombo et al (2006)	p	Brasil	2003 – 2004	62,0	703
Colombo et al (2007)	p	Brasil	2002 – 2003	55,0	282
Colombo et al (2013)	p	Brasil	2006 – 2007	...	300
Colombo et al (2014)	r	Brasil	2003 – 2012	41,2	1342
Conde-Rosa et al (2010)	r	Porto Rico	2005 – 2006	...	85
Cordoba et al (2011)	p	Argentina	2007 – 2008	...	420
Cornistein et al (2000)	p	Brasil	1994 – 1996	43,3	83
Cortes et al (2014)	r	Colombia	2008 – 2009	36,3	137
Cortes et al (2019)	...	Brasil	2011 – 2015	...	70

Costa et al (2020)	r	Argentina	2011 – 2019	74,0	21
Cruz et al (2016)	...	Brasil	2007 – 2010	56,0	137
De Melo et al (2008)	r	Venezuela	2003 – 2005	...	154
Diaz et al (2012)	...	Brasil	2008 – 2010	...	97
Doi et al (2008)	...	Brasil	2001 – 2004	...	100
Dolande-Franco et al (2011)	...	Brasil	2005 – 2007	...	40
Esteves et al (2008)	...	Brasil	1999 – 2006	51,0	108
França et al (2006)	...	Argentina	1999 – 2002	...	46
		Venezuela,	1999 – 2000		
		Peru,			
Furlaneto et al (2003)	p	Argentina,			
		Brasil		...	103
Girao et al (2006)	...	Venezuela	2006	...	74
Giusiano et al (2017)	r	Argentina	2010 – 2015	30,0	177
Godoy et al (2015)	...	Brasil	2006 – 2014	...	87
Gramedia et al (2015)	...	Brasil	2005 – 2012	...	80
Guzzetti et al (2008)	p	Brasil	2003 – 2004	...	21
Hahn et al (2011)	p	Brasil	2007 – 2008	60,8	41
Herkert et al (2013)	r	Brasil	2006 – 2001	38,4	130
Hinrichsen et al (2017)	...	Chile	2009 – 2011	...	27
Hinrichsen et al (2019)	r	Brasil	2011 – 2016	56,0	51
Hoffman-Santos et al (2006)	r	Brasil	2000 – 2002	...	50
Marçon et al (2019)	r	Brasil	2000 – 2006	...	98
Marquez et al (2012)	p	Argentina	2005 – 2008	48,0	683
Medeiros et al (2013)	r	Brasil	2006 – 2010	...	313
Medrano et al (2010)	...	Brasil	2006	...	136
Mondelli et al (1998)	p	Brasil		40,0	145
Moral et al (1998)	p	Brasil	1994 – 1995	32,0	43
Moretti et al (2014)	...	Brasil	2007 – 2010	19,0	104
Motta et al (2016)	r	Brasil		45,5	14
Nucci et al (2006)	r	Brasil	1995 – 2003	5,3	20
Nucci et al (2005)	r	Brasil	1995 – 2003	...	191
Nucci et al (2010)	r	Brasil	2004 – 2008	70,0	45
Oliveira et al (2016)	...	Brasil	2011 – 2012	...	40
Oliveira et al (2014)	r	Argentina	2010 – 2012	55,8	158
Ourives et al (2005)	p	Argentina	1999 – 2000	55,0	249

Pasqualotto et al (2017)	p	Peru	2013 – 2015	51,5	158
Pasqualotto et al (2019)	p	Chile	2013 – 2017	3,0	384
Pereira et al (2010)	r	Argentina	2001 – 2003	...	41
Pimentel et al (2014)	...	Brasil	1995 – 2009	...	422
Pinhati et al (2004)	...	Chile	2000 – 2001	56,0	75
Riera et al (2017)	r	Chile	2000 – 2013	62,5	120
Rodero et al (2008)	p	Brasil		12,0	229
Rodrigues et al (2015)	p	Colombia	2013 – 2014	...	39
Santolaya et al (2019)	...	Argentina	2015 – 2016	58,0	35
Santos et al (2013)	...	Brasil	1994 – 2004	32,4	388
Santos et al (2008)	r	Brasil	1998 – 2006	24,6	25
Silva et al (2013)	r	Brasil		...	96
Silva et al (2019)	p	Brasil	2011 – 2018	46,4	84
Siri et al (2020)	...	Brasil	2012 – 2019	...	314
Varela et al (2021)	r	Brasil	2009 – 2017	10,3	19
Velasco et al (2021)	r	Brasil	2014 – 2015	45,7	65
Vides-Peña et al (2020)	p	Brasil	2010 – 2015	...	71
Vigazzi et al (2020)	p	Brasil	2019 – 2020	...	18
Wille et al (2021)	r	Brasil	2016 – 2017	40,0	100
Xavier et al (2020)	r	Brasil	2004 – 2016	...	90
Xavier et al (2021)	r	Argentina	2011 – 2014	...	13

n: *Média de idade e anos

**número de espécies de *Candida*

... não informado

Anexo II

Quadro 1. Risco de viés dos 79 estudos avaliados de candidemia realizados na América Latina.

JBI Critical Appraisal Checklist for Studies Reporting Prevalence Data											
Autor	Ano	1. A população do estudo foi abordada de forma correta?	2. Os participantes do estudo foram amostrados de maneira apropriada?	3. Tamanho amostral adequado?	4. O sujeito do estudo e contexto foram descritos em detalhe?	5. A análise dos dados foi realizada de forma suficiente?	6. Os métodos para identificação da condição foram válidos?	7. A condição foi padrão para todos os participantes?	8. Análise estatística apropriada?	9. A taxa de resposta foi adequada?	10. Risco de viés
Ajenjo	2011	s	s	u	s	s	s	s	na	na	baixo risco
Alves	2020	s	s	u	s	s	s	s	na	na	baixo risco
Antunes	2004	s	s	u	n	s	s	s	na	na	baixo risco
Aquino	2005	s	s	u	s	s	s	s	na	na	baixo risco
Bergamasco	2013	s	s	u	s	s	s	s	na	na	baixo risco
Bonfietti	2012	s	s	u	s	s	s	s	na	na	baixo risco
Braga	2018	s	n	u	s	s	s	s	na	na	baixo risco
Bredt	2012	s	s	u	s	s	s	s	na	na	baixo risco
Camargo	2010	s	s	u	s	s	s	s	na	na	baixo risco
Canela	2017	s	s	u	s	s	s	s	na	na	baixo risco
Castro	2016	s	s	u	n	s	u	u	na	na	médio risco
Chang	2008	s	s	u	s	s	s	s	na	na	baixo risco
Colombo	1999	s	s	u	s	s	s	s	na	na	baixo risco
Colombo	2006	s	s	u	s	s	s	s	na	na	baixo risco
Colombo	2007	s	s	u	s	s	s	s	na	na	baixo risco

Colombo	2013	s	s	u	s	s	s	s	na	na	baixo risco
Colombo	2014	s	n	u	s	s	s	s	na	na	baixo risco
Conde Rosa	2010	s	s	u	s	s	s	s	na	na	baixo risco
Cordoba	2011	s	s	u	s	s	s	s	na	na	baixo risco
Cornistein	2013	s	n	u	s	s	s	s	na	na	baixo risco
Cortes	2014	s	s	u	s	s	s	s	na	na	baixo risco
Cortes	2013	s	n	u	n	s	s	s	na	na	médio risco
Costa	2000	s	s	u	s	s	s	s	na	na	baixo risco
Cruz	2011	s	s	u	s	s	s	s	na	na	baixo risco
de Melo	2019	s	s	u	n	s	s	s	na	na	baixo risco
Diaz	2020	s	n	u	s	s	s	s	na	na	baixo risco
Doi	2016	s	s	u	s	s	s	s	na	na	baixo risco
Dolande Franco	2008	s	s	u	u	s	u	u	na	na	médio risco
Pimentel	2012	s	n	u	n	s	s	s	na	na	médio risco
França	2008	s	s	u	s	s	s	s	na	na	baixo risco
Furlaneto	2011	s	s	u	s	s	u	u	na	na	médio risco
Girao	2008	s	n	u	s	s	s	s	na	na	baixo risco
Giusiano	2006	s	n	u	u	s	s	s	na	na	médio risco
Godoy	2003	s	s	u	n	s	s	s	na	na	baixo risco
Gramedia	2006	s	n	u	n	s	u	u	na	na	alto risco
Guzzetti	2017	s	n	u	s	s	u	u	na	na	médio risco
Hahn	2015	s	s	u	s	s	u	u	na	na	baixo risco
Herkert	2015	s	s	u	n	s	u	u	na	na	médio risco
Hinrichsen	2008	s	s	u	s	s	s	s	na	na	baixo risco
Hinrichsen	2011	s	s	u	s	s	s	s	na	na	baixo risco

Hoffmann-Santos	2013	s	s	u	s	s	s	s	na	na	baixo risco
Marquez	2017	s	s	u	s	s	s	s	na	na	baixo risco
Medeiros	2019	s	s	u	s	s	s	s	na	na	baixo risco
Medrano	2006	s	s	u	s	s	u	s	na	na	baixo risco
Mondelli	2012	s	s	u	s	s	s	s	na	na	baixo risco
Moral	2012	s	s	u	s	s	s	s	na	na	baixo risco
Moretti	2013	s	s	u	s	s	s	s	na	na	baixo risco
Motta	2010	s	s	u	s	s	s	s	na	na	baixo risco
Nucci	1998	s	s	u	s	s	s	s	na	na	baixo risco
Nucci	1998	s	s	u	s	s	s	s	na	na	baixo risco
Oliveira	2014	s	n	u	u	s	u	s	na	na	alto risco
Ourives	2016	s	n	u	s	s	s	s	na	na	baixo risco
Pasqualotto	2006	s	s	u	s	s	s	s	na	na	baixo risco
Pasqualotto	2005	s	s	u	s	s	s	s	na	na	baixo risco
Pereira	2010	s	s	u	s	s	s	s	na	na	baixo risco
Pinhati	2016	s	n	u	s	s	u	u	na	na	médio risco
Riera	2014	s	s	u	s	s	s	s	na	na	baixo risco
Rodero	2005	s	s	u	n	s	s	s	na	na	baixo risco
Rodrigues	2017	s	s	u	s	s	s	s	na	na	baixo risco
Santolaya	2019	s	s	u	s	s	s	s	na	na	baixo risco
Santos	2010	s	n	u	s	s	s	s	na	na	baixo risco
Santos	2014	s	s	u	n	s	s	s	na	na	baixo risco
Silva	2004	s	s	u	s	s	s	s	na	na	baixo risco
Siri	2017	s	n	u	s	s	u	u	na	na	médio risco
Velasco	2008	s	n	u	s	s	s	s	na	na	baixo risco

Vides-Peña	2015	s	s	u	s	s	u	u	na	na	médio risco
Vigezzi	2019	s	s	u	n	s	s	s	na	na	baixo risco
Wille	2013	s	s	u	s	s	s	s	na	na	baixo risco
Xavier	2008	s	s	u	s	s	s	s	na	na	baixo risco
Xavier	2013	s	s	u	n	s	u	u	na	na	médio risco
Marçon	2019	s	s	u	s	s	s	s	na	na	baixo risco
Bassetto	2020	s	s	u	s	s	s	s	na	na	baixo risco
Barrientos	2021	s	n	u	s	s	s	s	na	na	baixo risco
Canela	2021	s	s	u	s	s	s	s	na	na	baixo risco
Esteves	2020	s	n	u	s	s	s	s	na	na	baixo risco
Nucci	2020	s	n	u	s	s	s	s	na	na	baixo risco
Oliveira	2021	s	s	u	s	s	s	s	na	na	baixo risco
Silva	2020	s	n	u	s	s	s	s	na	na	baixo risco
Varela	2021	s	n	u	n	s	s	u	na	na	alto risco

s: sim

n: não

u: não claro

na: não aplicável

Anexo III

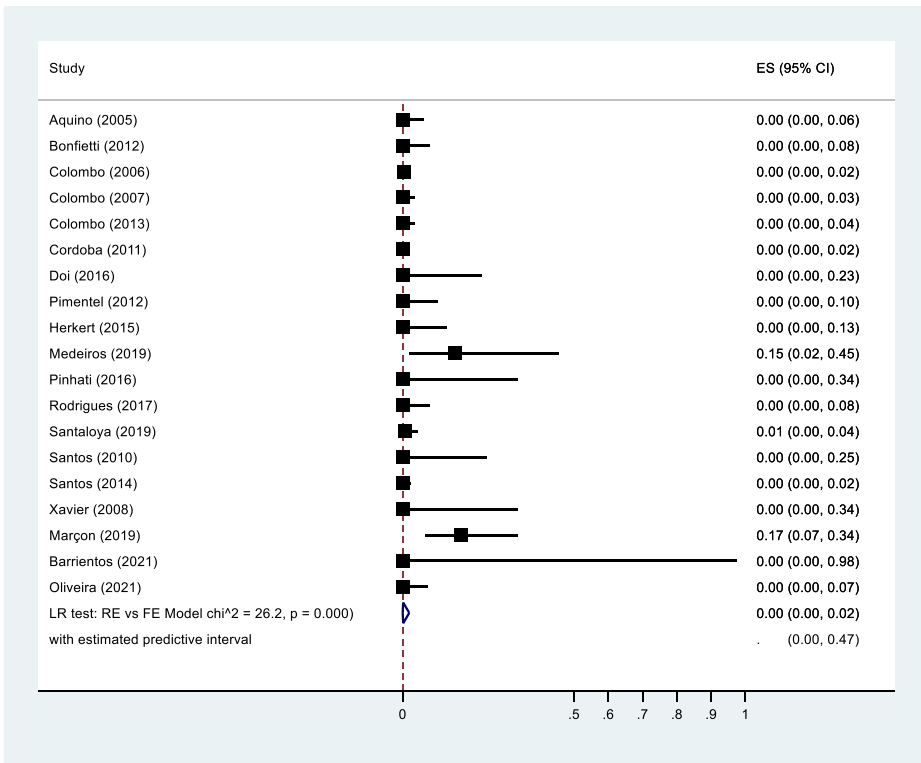


Figura 1. Forest plot da sensibilidade dose dependente de *Candida albicans* frente ao antifúngico fluconazol em 19 estudos de candidemia realizados na América Latina.

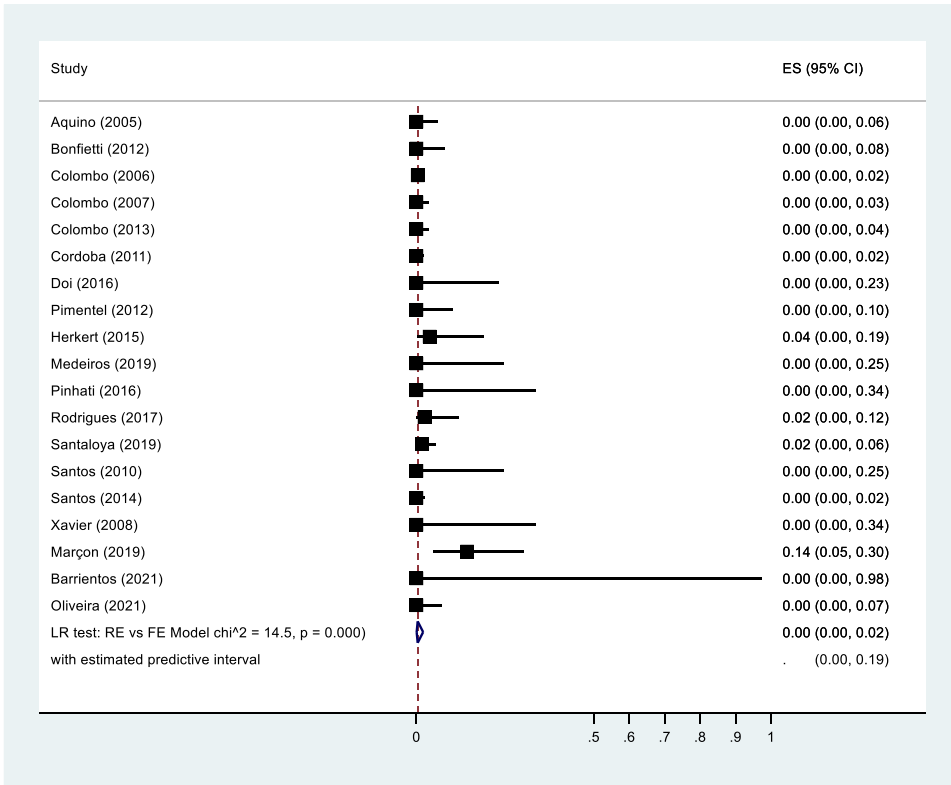


Figura 2. Forest plot da resistência de *Candida albicans* frente ao antifúngico fluconazol em 19 estudos de candidemia realizados na América Latina.

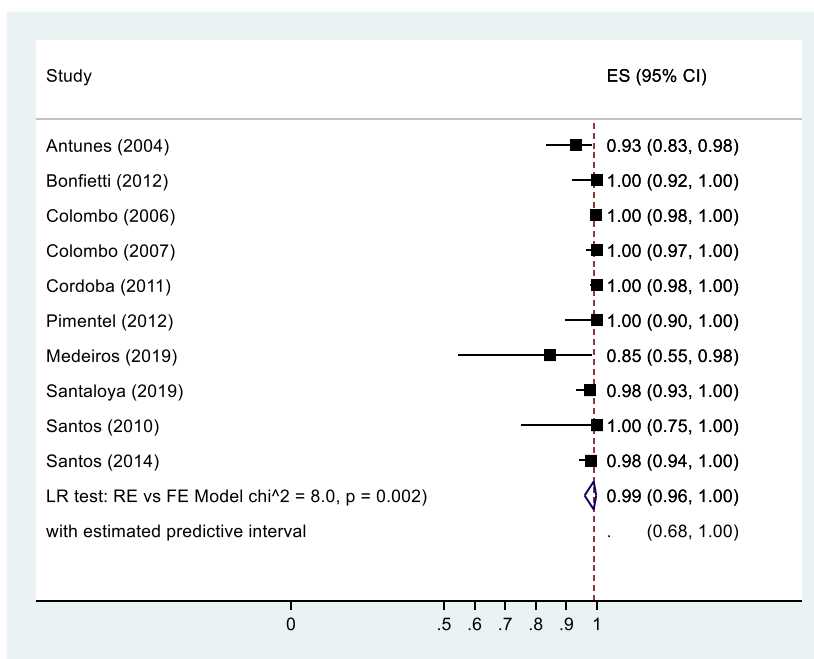


Figura 3. Forest plot da sensibilidade de *Candida albicans* frente ao antifúngico itraconazol em 10 estudos de candidemia realizados na América Latina.

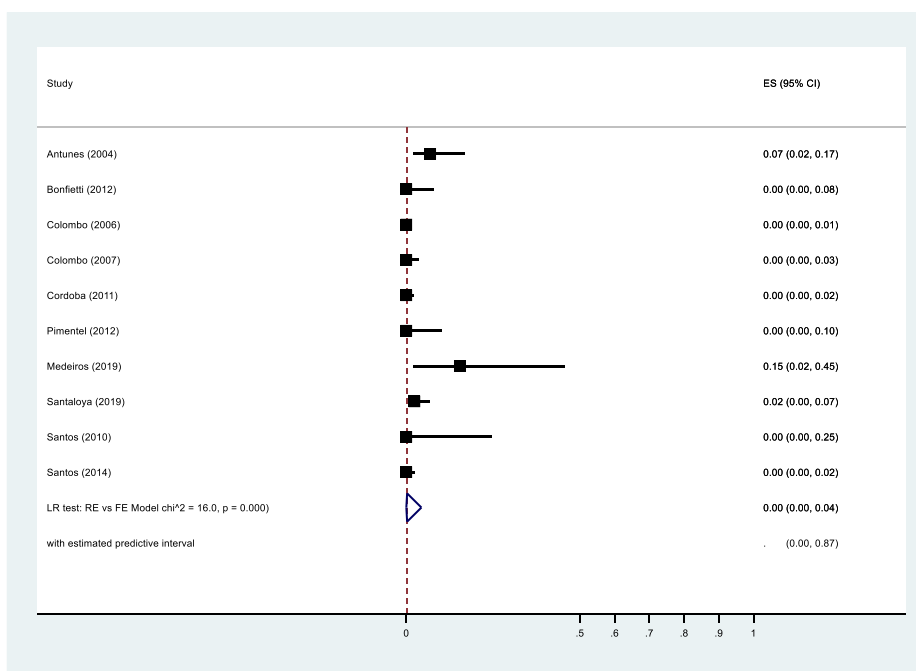


Figura 4. Forest plot da sensibilidade dose dependente de *Candida albicans* frente ao antifúngico itraconazol em 10 estudos de candidemia realizados na América Latina.

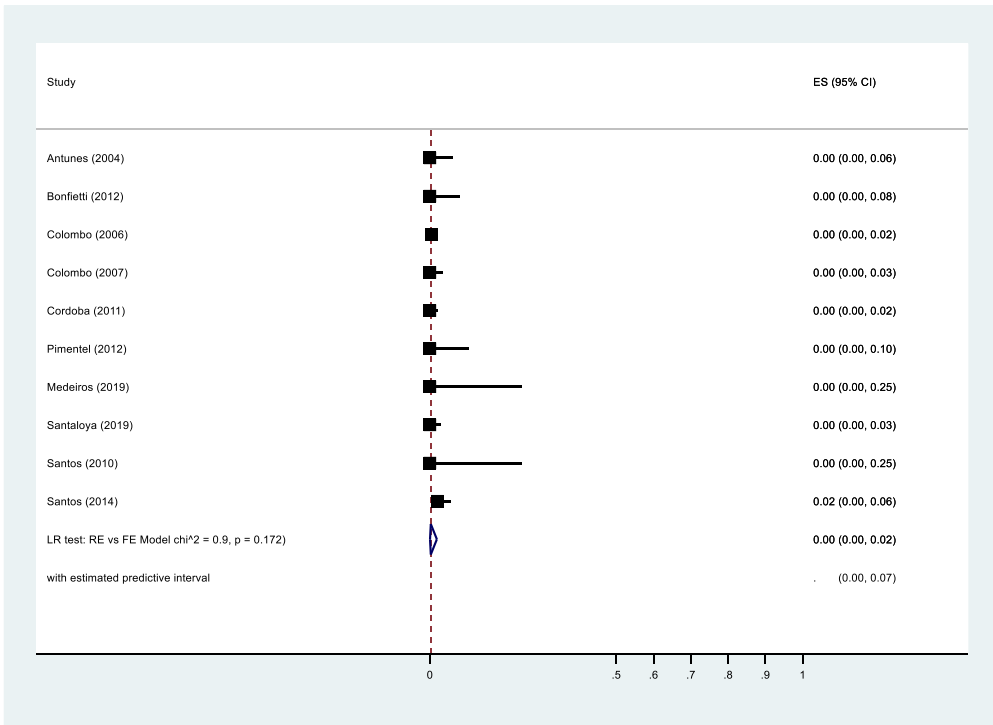


Figura 5. Forest plot da resistência de *Candida albicans* frente ao antifúngico itraconazol em 10 estudos de candidemia realizados na América Latina.

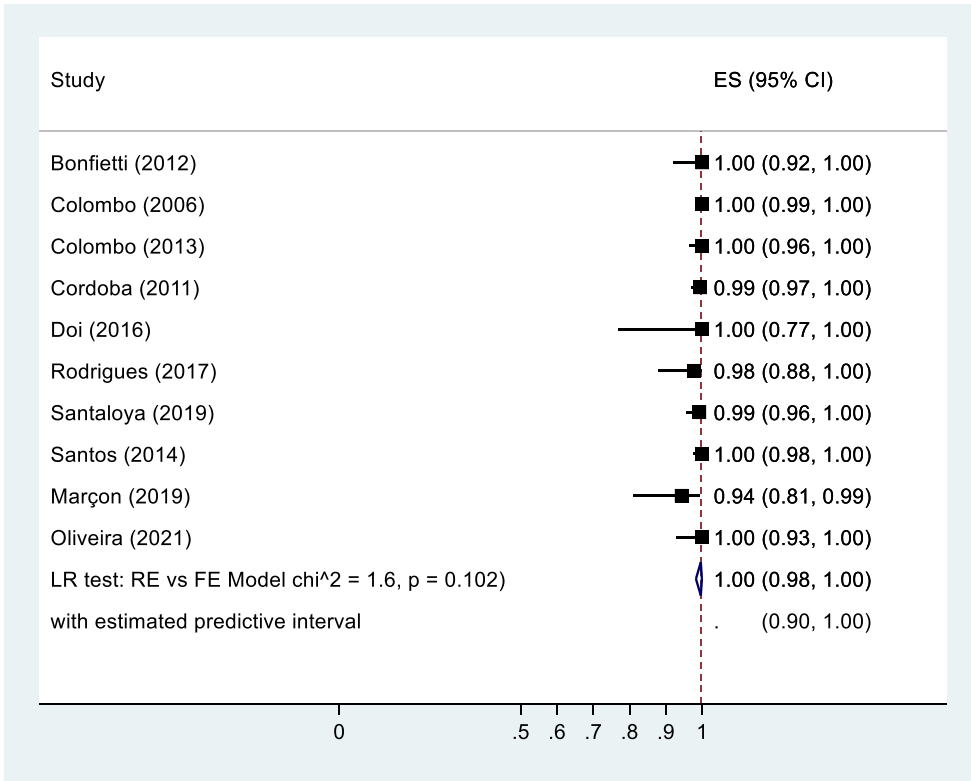


Figura 6. Forest plot da sensibilidade de *Candida albicans* frente ao antifúngico voriconazol em 10 estudos de candidemia realizados na América Latina.

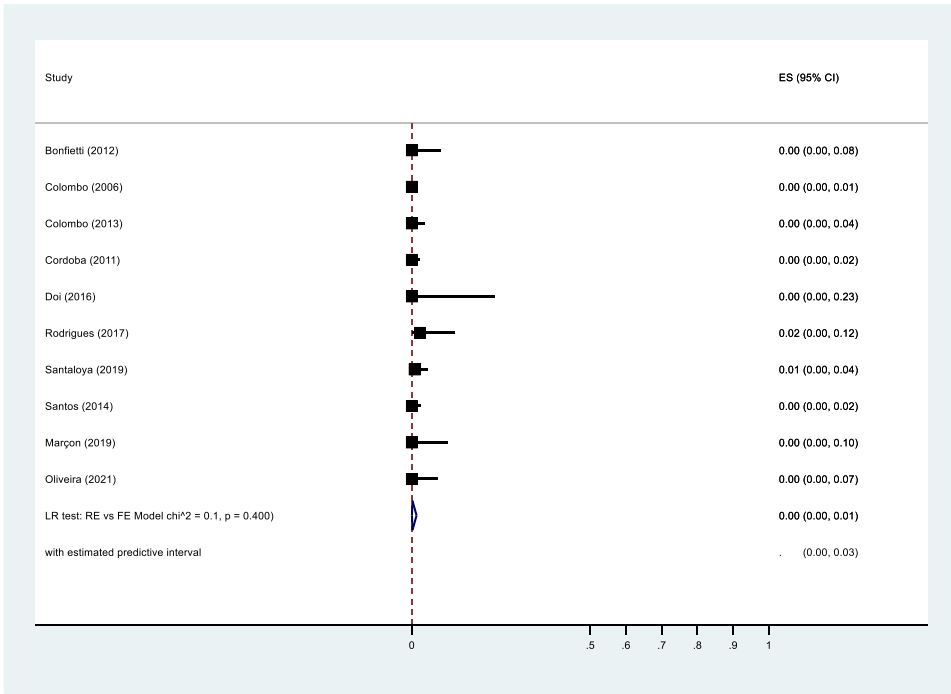


Figura 7. Forest plot da sensibilidade dose dependente de *Candida albicans* frente ao antifúngico voriconazol em 10 estudos de candidemia realizados na América Latina.

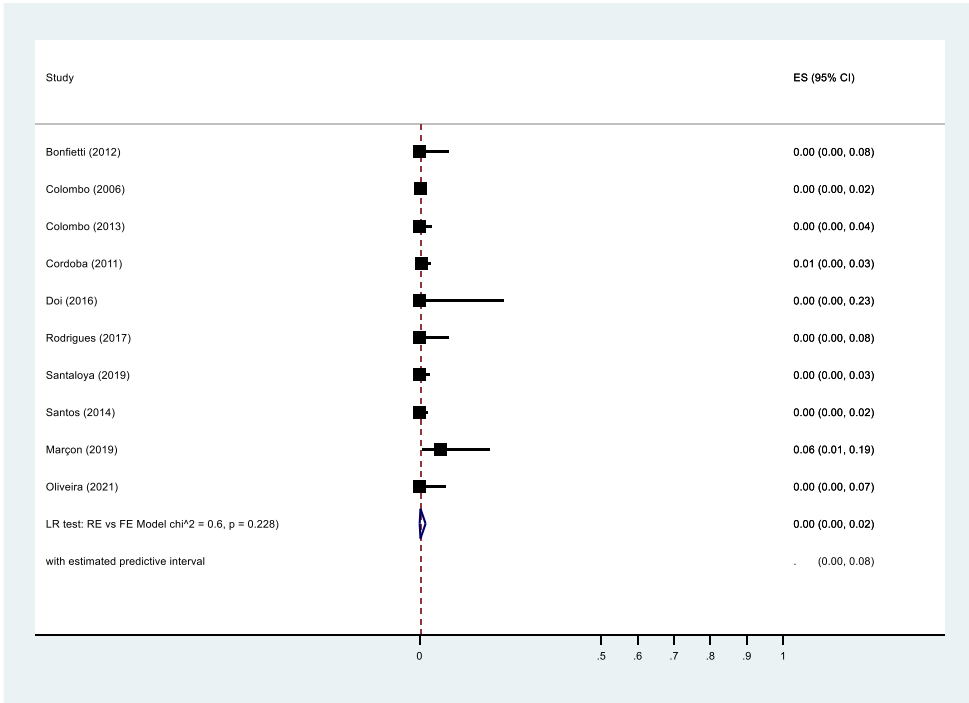


Figura 8. Forest plot da resistência de *Candida albicans* frente ao antifúngico voriconazol em 10 estudos de candidemia realizados na América Latina.

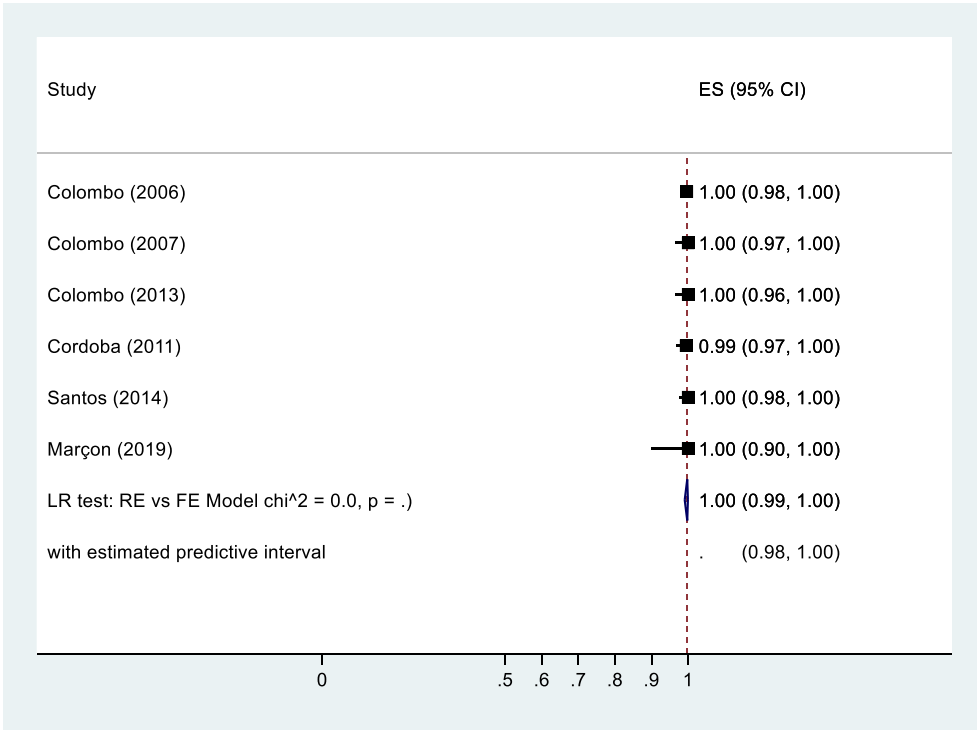


Figura 9. Forest plot da sensibilidade de *Candida albicans* frente ao antifúngico 5-fluorocitosina em seis estudos de candidemia realizados na América Latina.

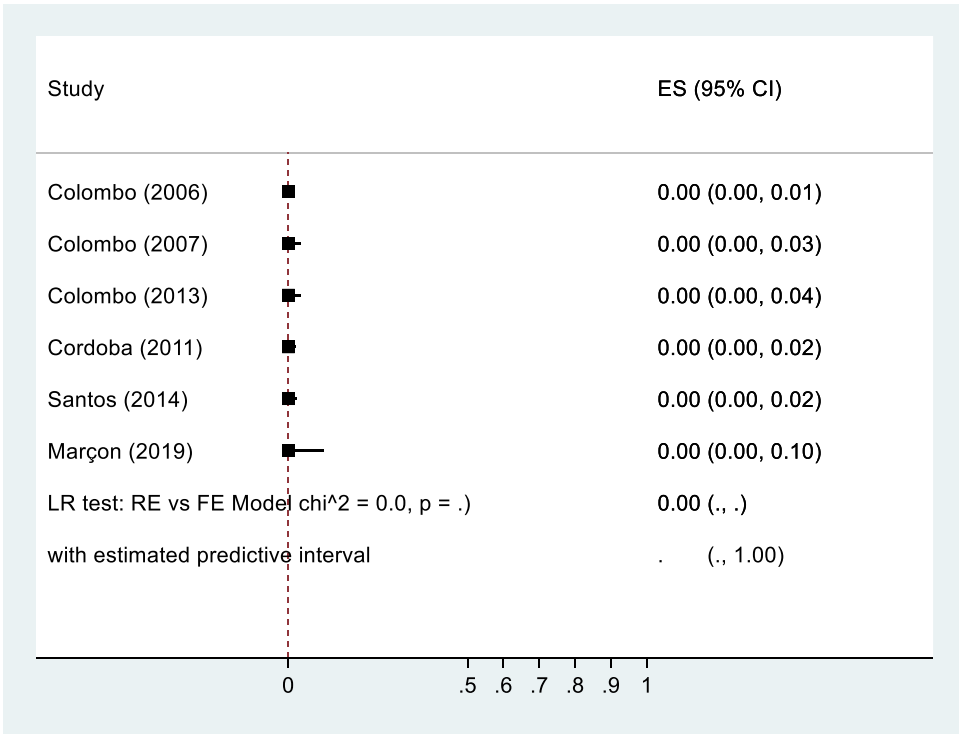


Figura 10. Forest plot da sensibilidade dose dependente de *Candida albicans* frente ao antifúngico 5-fluorocitosina em seis estudos de candidemia realizados na América Latina.

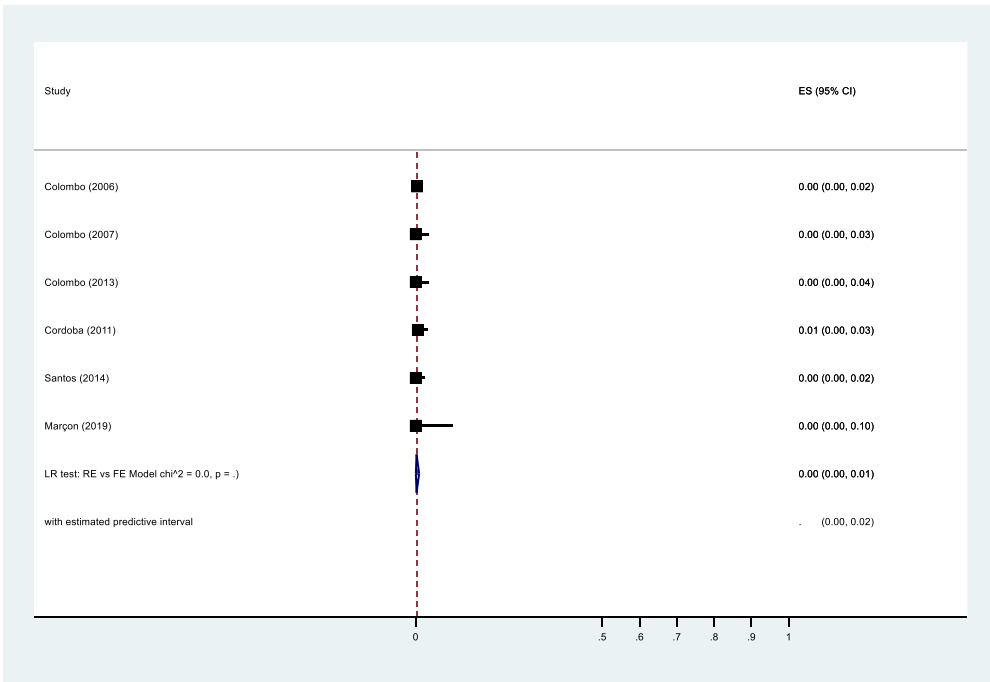


Figura 11. Forest plot da resistência de *Candida albicans* frente ao antifúngico 5-fluorocitosina em seis estudos de candidemia realizados na América Latina.

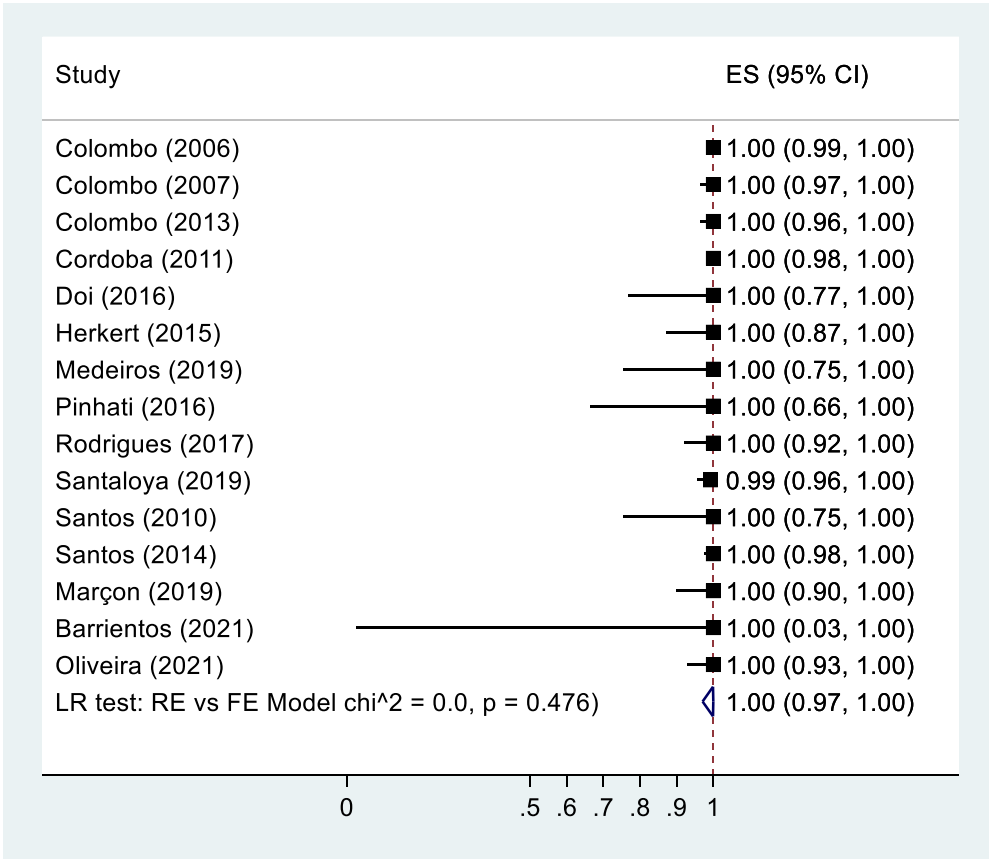


Figura 12. Forest plot da sensibilidade de *Candida albicans* frente ao antifúngico Anfotericina B em 15 estudos de candidemia realizados na América Latina.

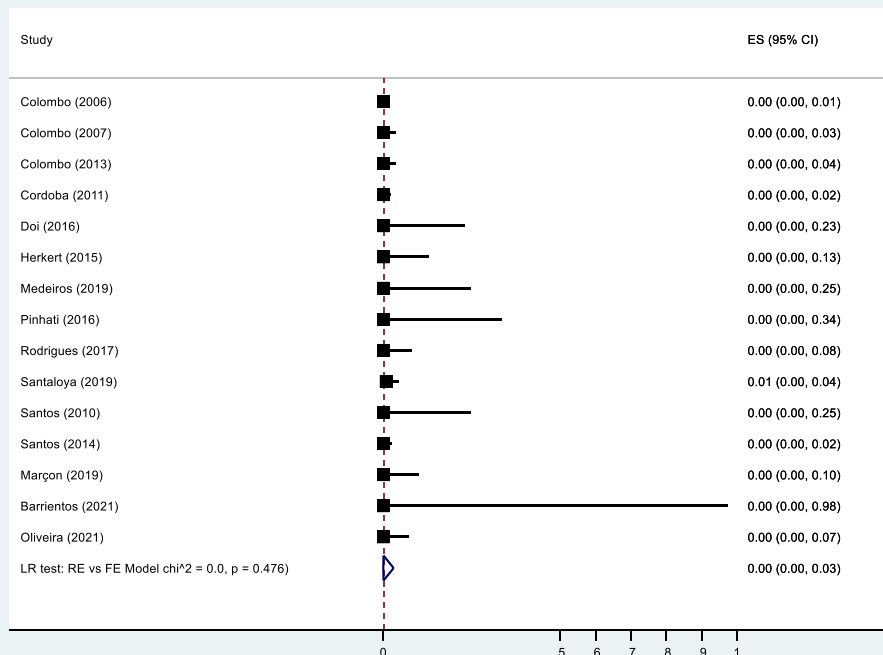


Figura 13. Forest plot da sensibilidade dose dependente de *Candida albicans* frente ao antifúngico Anfotericina B em 15 estudos de candidemia realizados na América Latina.

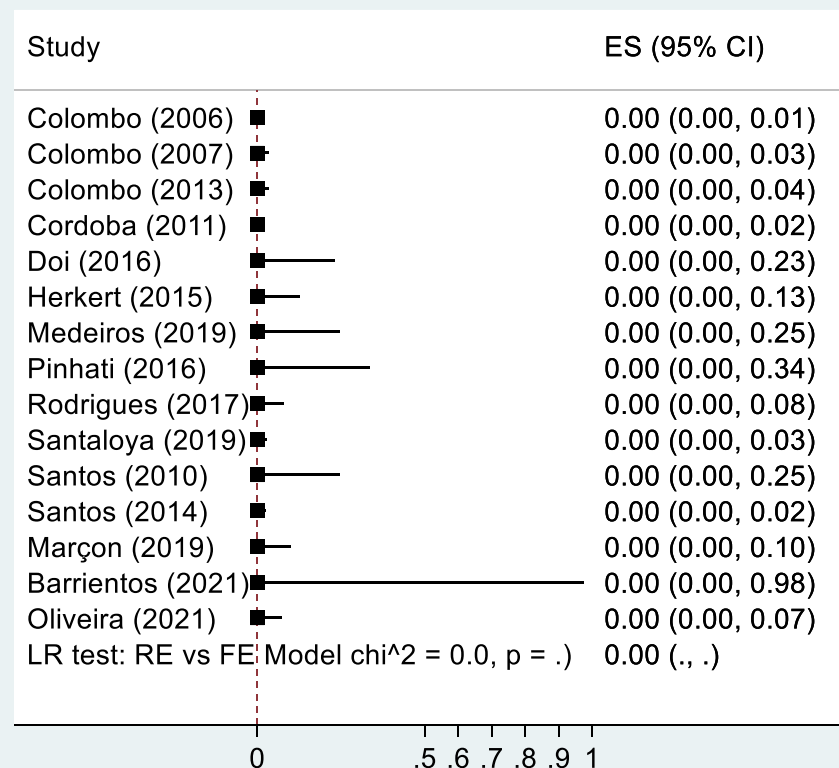


Figura 14. Forest plot da resistência de *Candida albicans* frente ao antifúngico Anfotericina B em 15 estudos de candidemia realizados na América Latina.

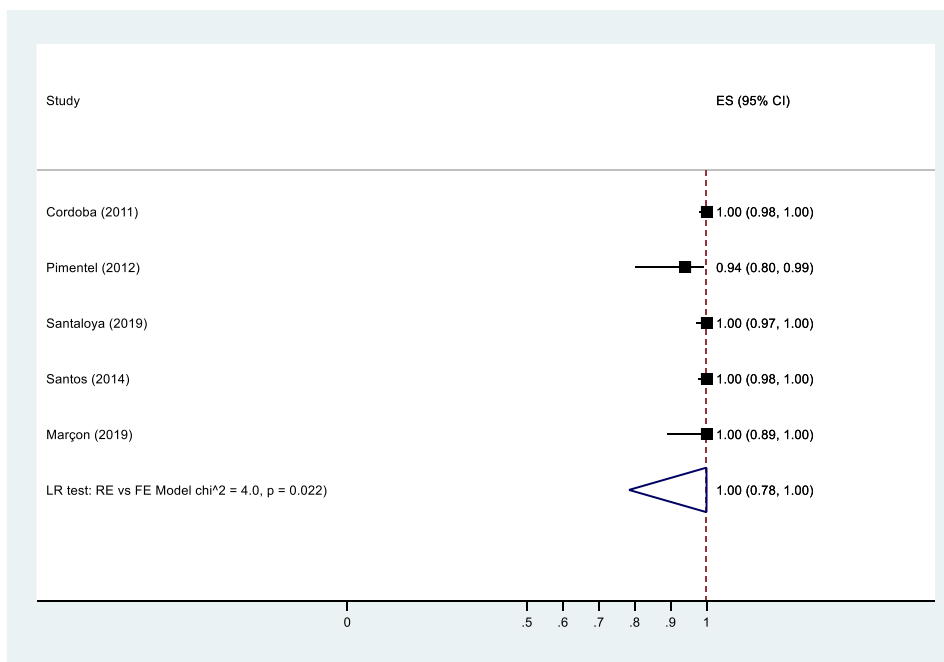


Figura 15. Forest plot da sensibilidade *Candida albicans* frente ao antifúngico caspofungina em cinco estudos de candidemia realizados na América Latina.

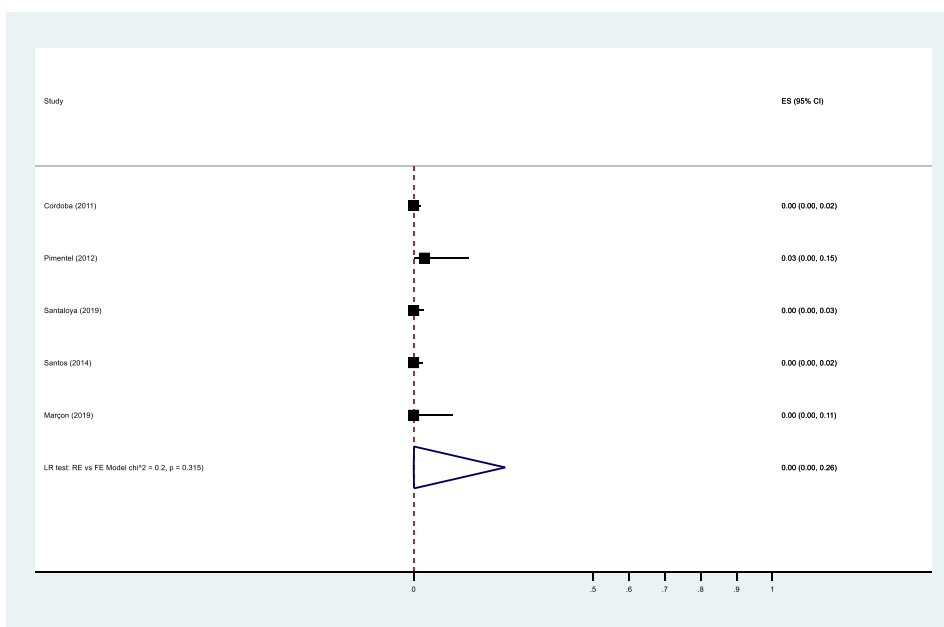


Figura 16. Forest plot da sensibilidade dose dependente de *Candida albicans* frente ao antifúngico caspofungina em cinco estudos de candidemia realizados na América Latina.

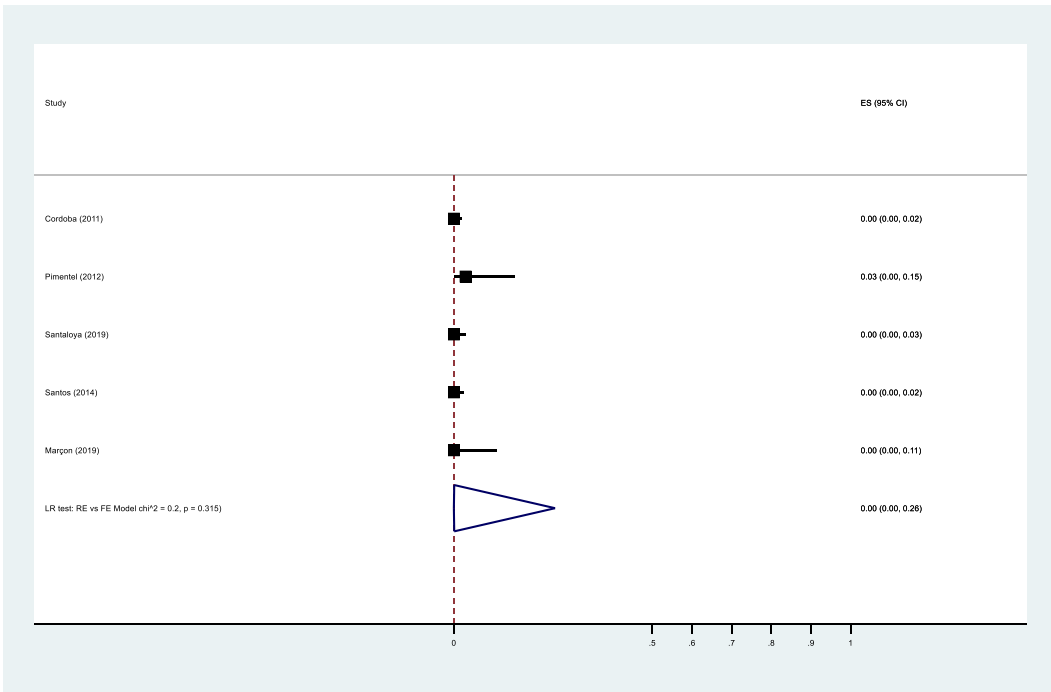


Figura 17. Forest plot da resistência de *Candida albicans* frente ao antifúngico caspofungina em cinco estudos de candidemia realizados na América Latina.

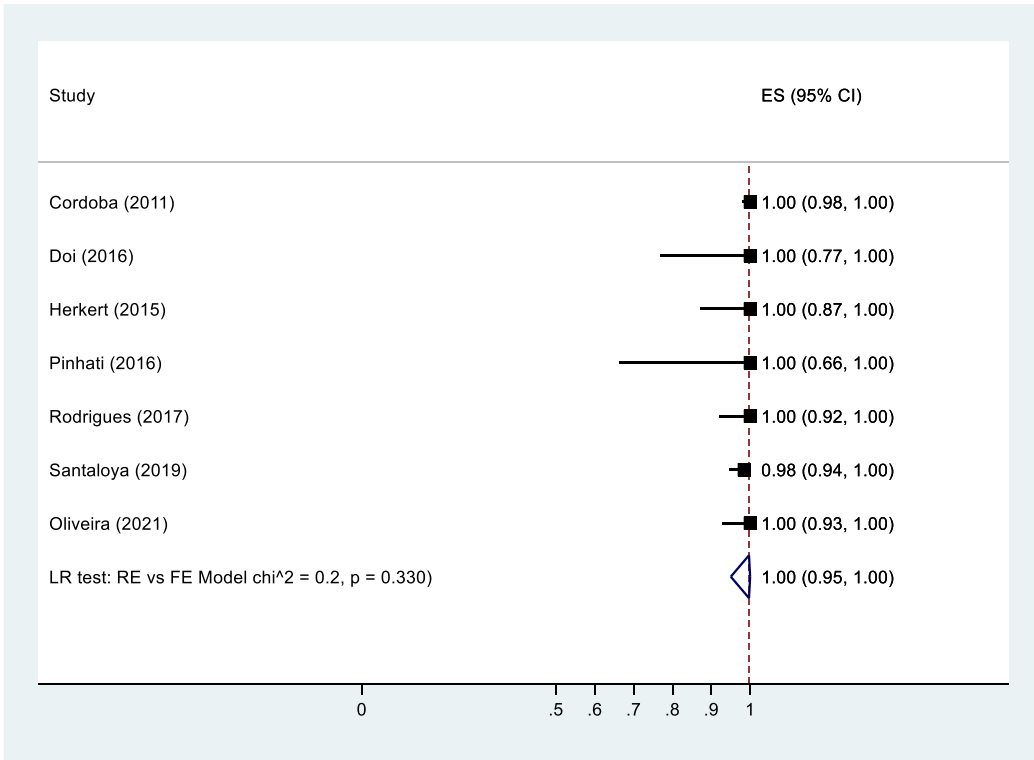


Figura 18. Forest plot da sensibilidade *Candida albicans* frente ao antifúngico anidulafungina em sete estudos de candidemia realizados na América Latina.

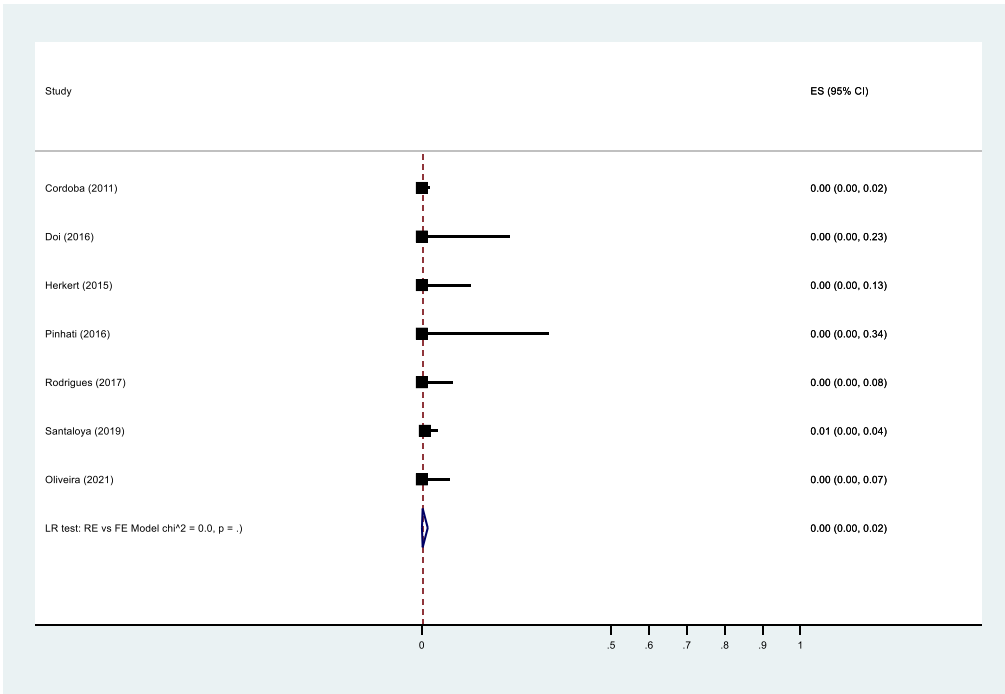


Figura 19. Forest plot da sensibilidade dose dependente de *Candida albicans* frente ao antifúngico anidulafungina em sete estudos de candidemia realizados na América Latina.

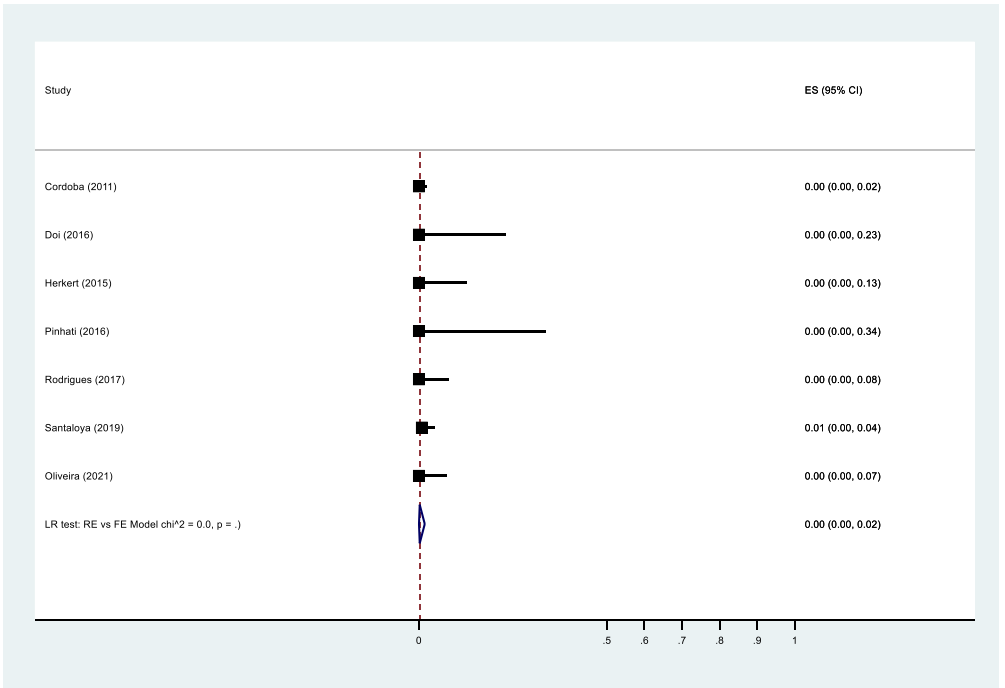


Figura 20. Forest plot da resistência de *Candida albicans* frente ao antifúngico anidulafungina em sete estudos de candidemia realizados na América Latina.

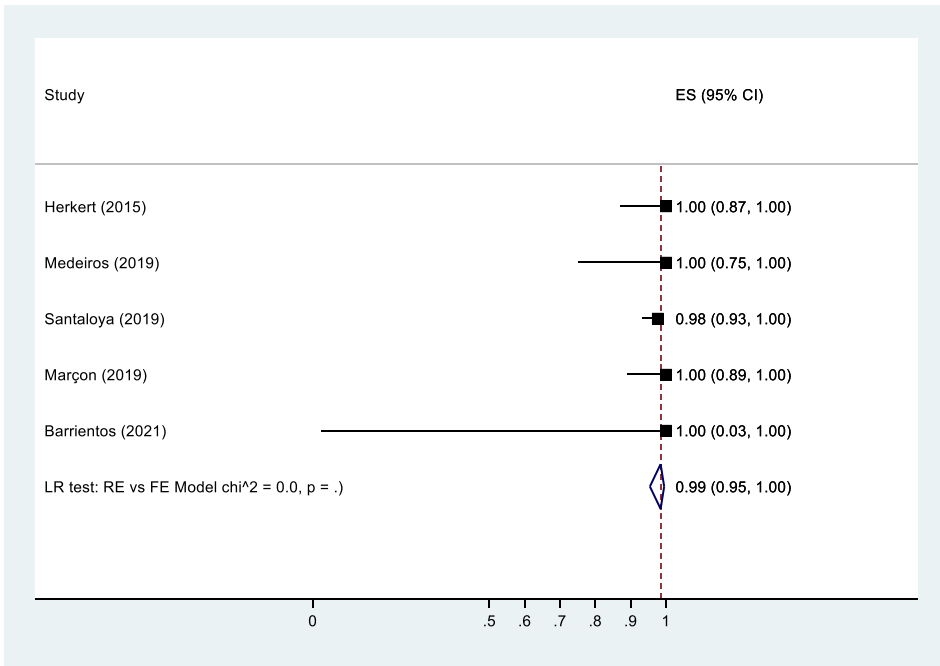


Figura 21. Forest plot da sensibilidade de *Candida albicans* frente ao antifúngico micafungina em cinco estudos de candidemia realizados na América Latina.

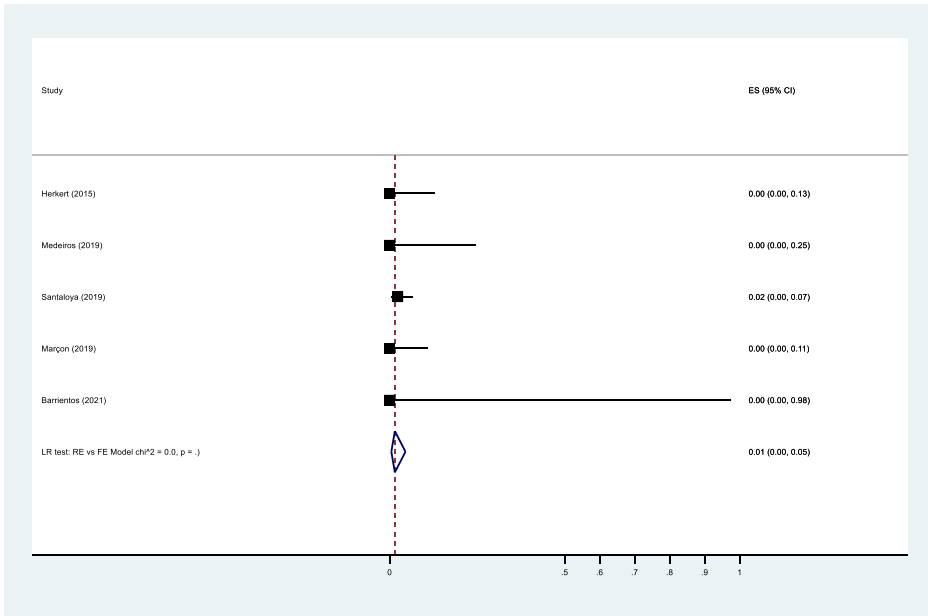


Figura 22. Forest plot da sensibilidade dose dependente de *Candida albicans* frente ao antifúngico micafungina em cinco estudos de candidemia realizados na América Latina.

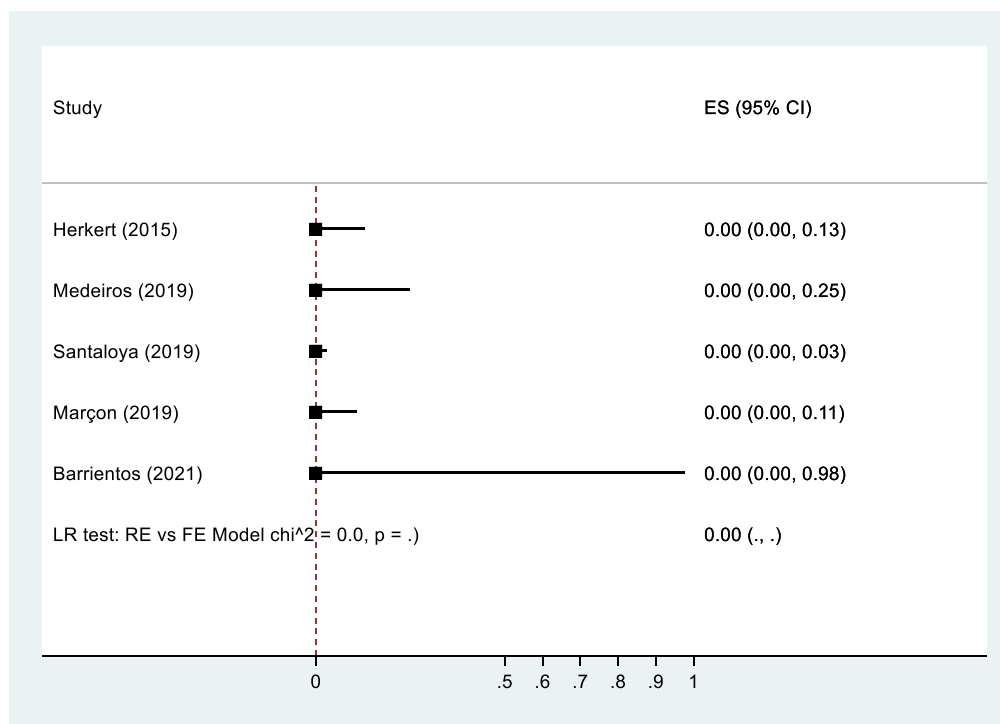


Figura 23. Forest plot da resistência de *Candida albicans* frente ao antifúngico micafungina em cinco estudos de candidemia realizados na América Latina.

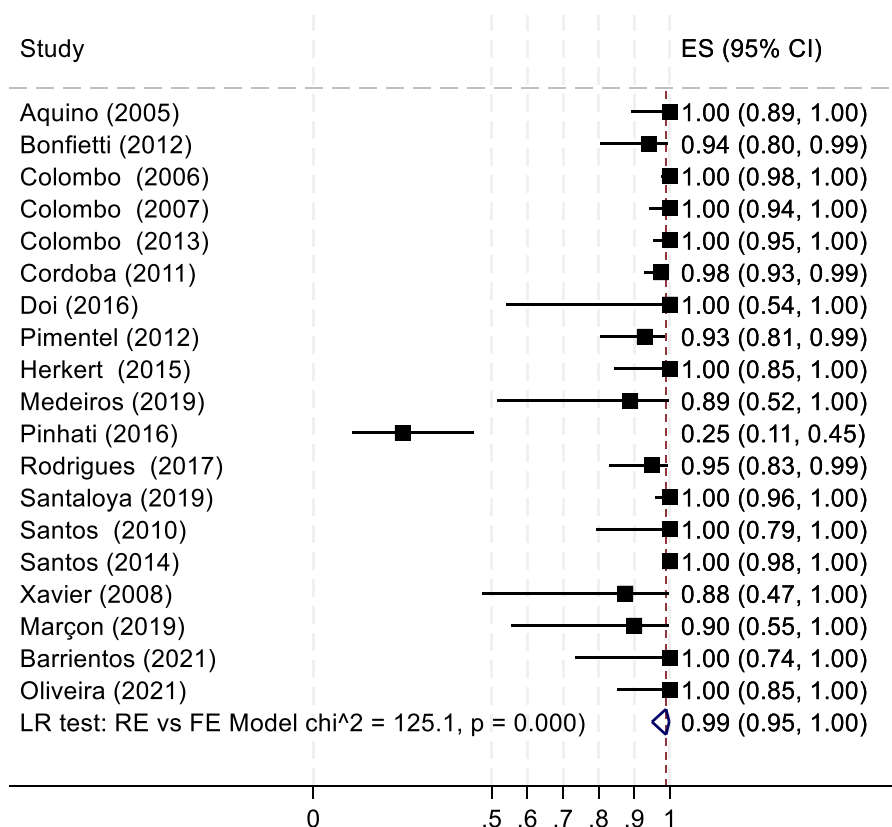


Figura 24. Forest plot da sensibilidade de *Candida parapsilosis* frente ao antifúngico fluconazol em 19 estudos de candidemia realizados na América Latina.

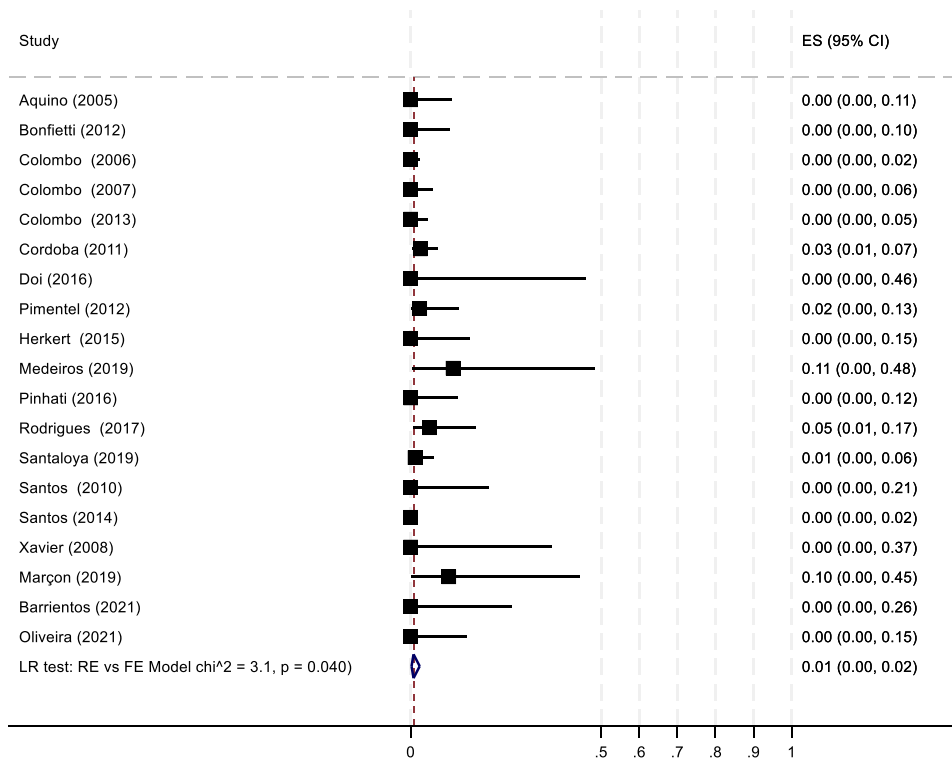


Figura 25. Forest plot da resistência de *Candida parapsilosis* frente ao antifúngico fluconazol em 19 estudos de candidemia realizados na América Latina.

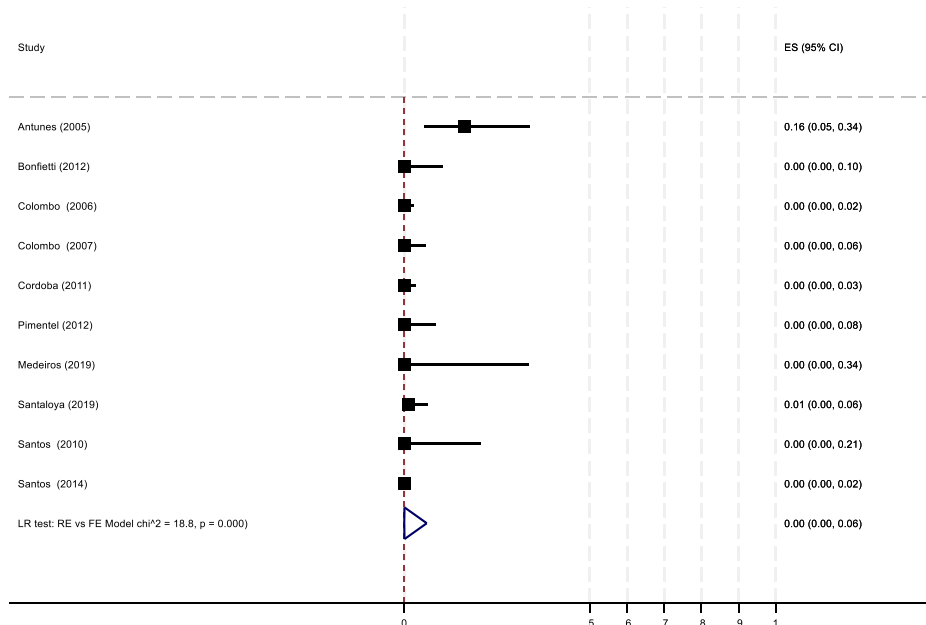


Figura 26. Forest plot da sensibilidade dose dependente de *Candida parapsilosis* frente ao antifúngico itraconazol em 10 estudos de candidemia realizados na América Latina.

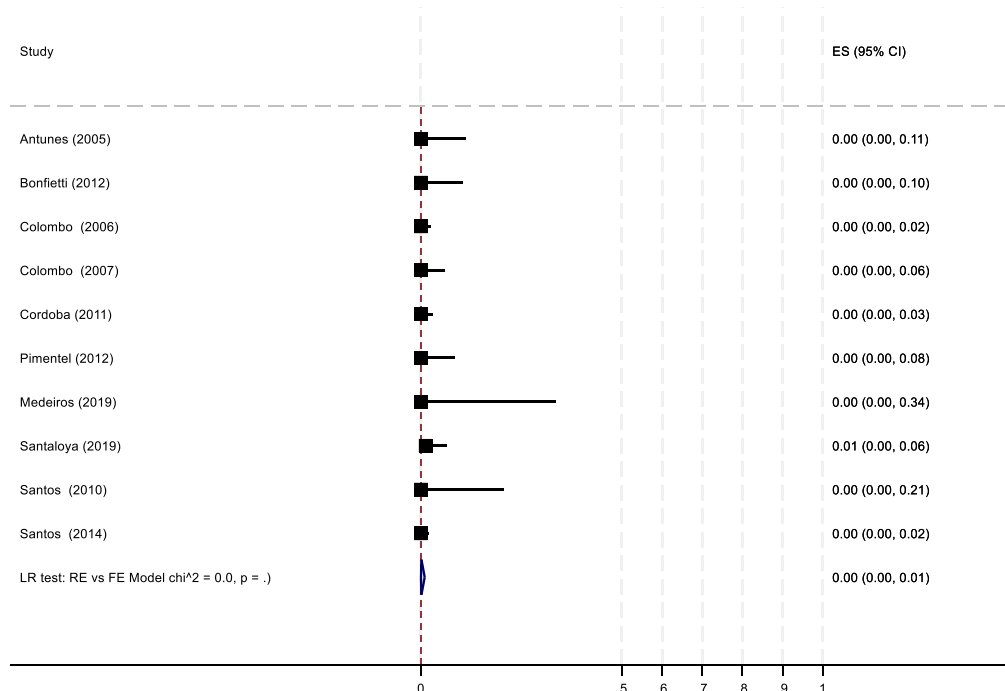


Figura 27. Forest plot da resistência de *Candida parapsilosis* frente ao antifúngico itraconazol em 10 estudos de candidemia realizados na América Latina.

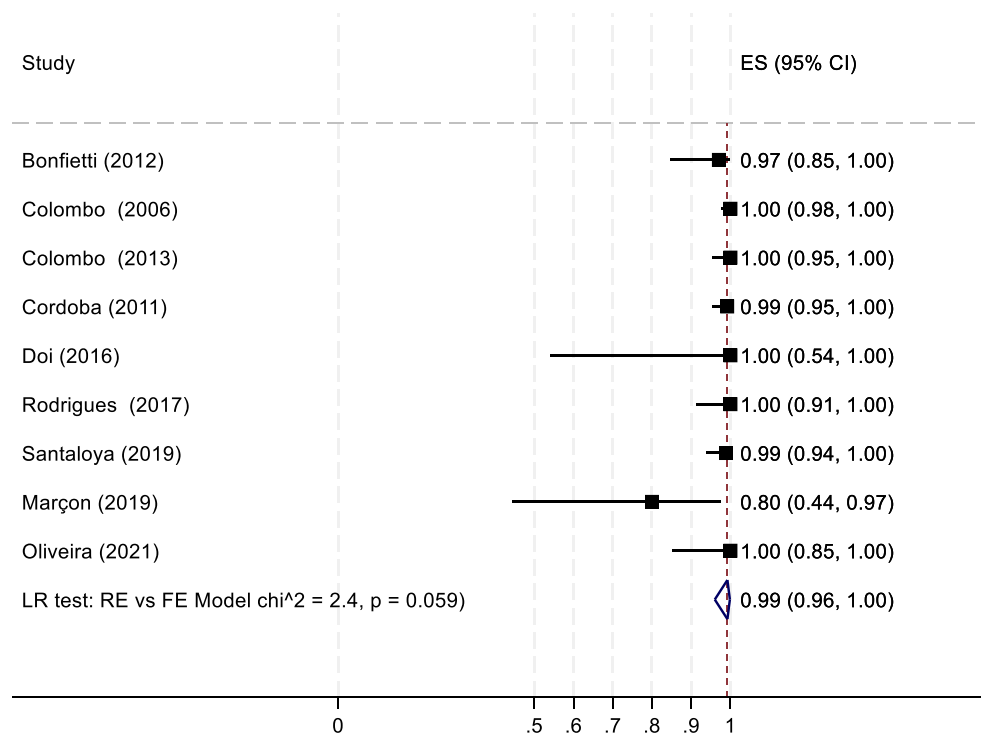


Figura 28. Forest plot da sensibilidade de *Candida parapsilosis* frente ao antifúngico voriconazol em nove estudos de candidemia realizados na América Latina.

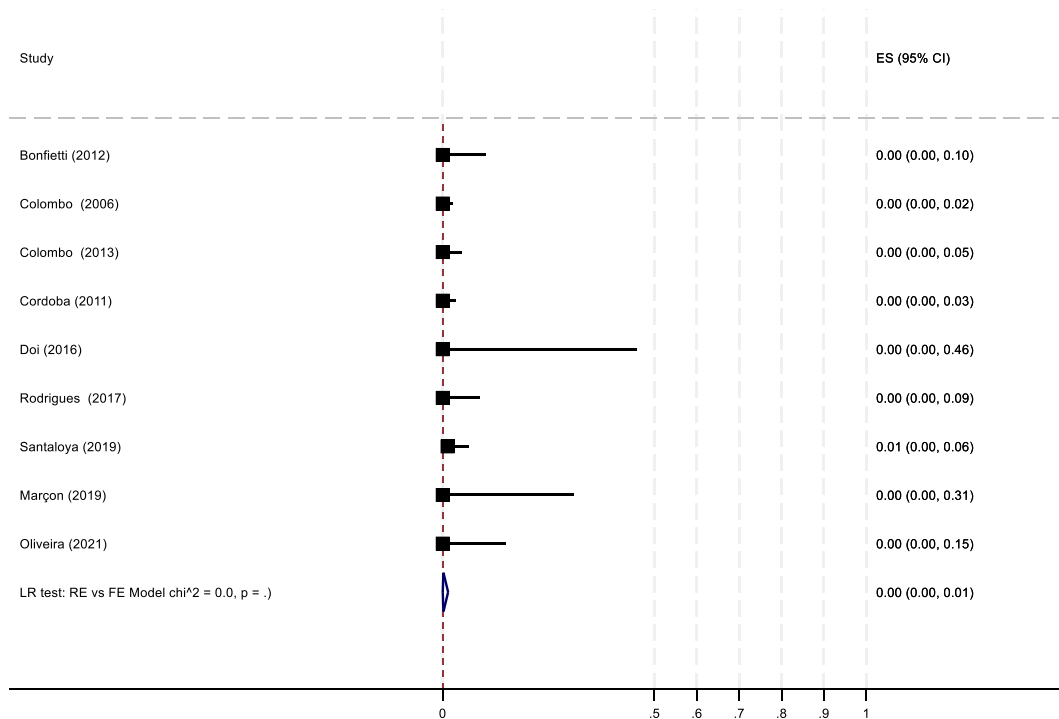


Figura 29. Forest plot da sensibilidade dose dependente de *Candida parapsilosis* frente ao antifúngico voriconazol em nove estudos de candidemia realizados na América Latina.

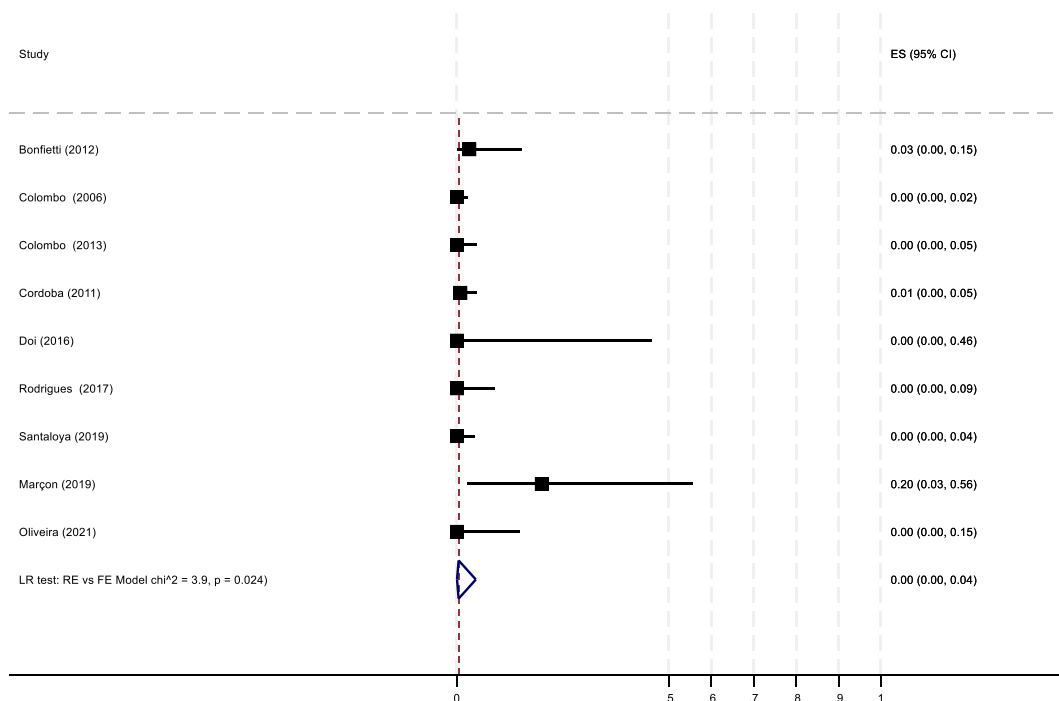


Figura 30. Forest plot da resistência de *Candida parapsilosis* frente ao antifúngico voriconazol em nove estudos de candidemia realizados na América Latina.

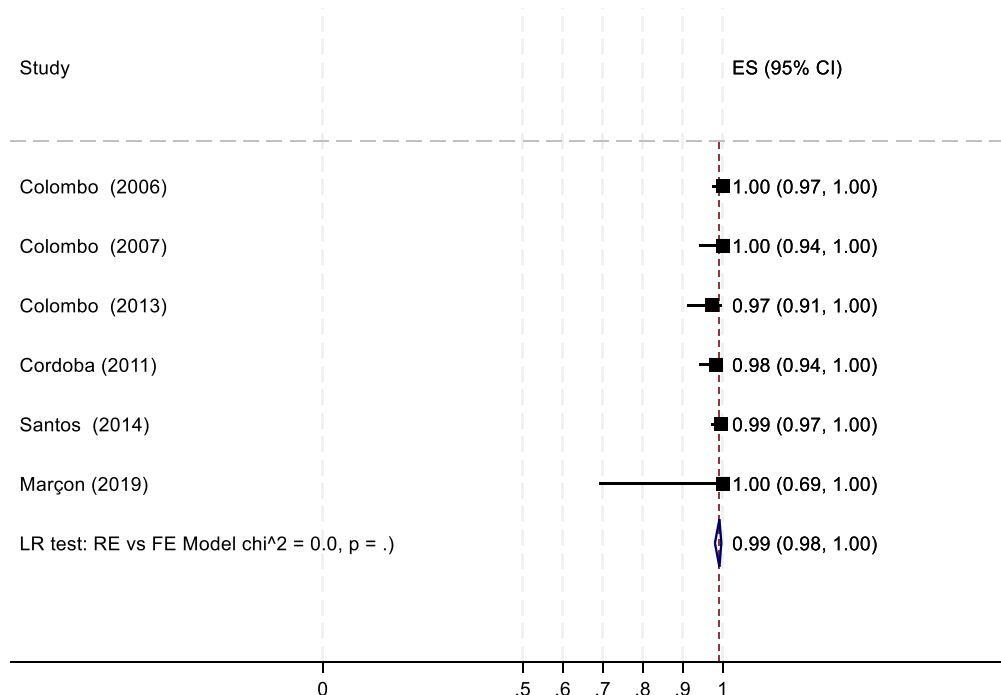


Figura 31. Forest plot da sensibilidade de *Candida parapsilosis* frente ao antifúngico 5-fluorocitosina em seis estudos de candidemia realizados na América Latina.

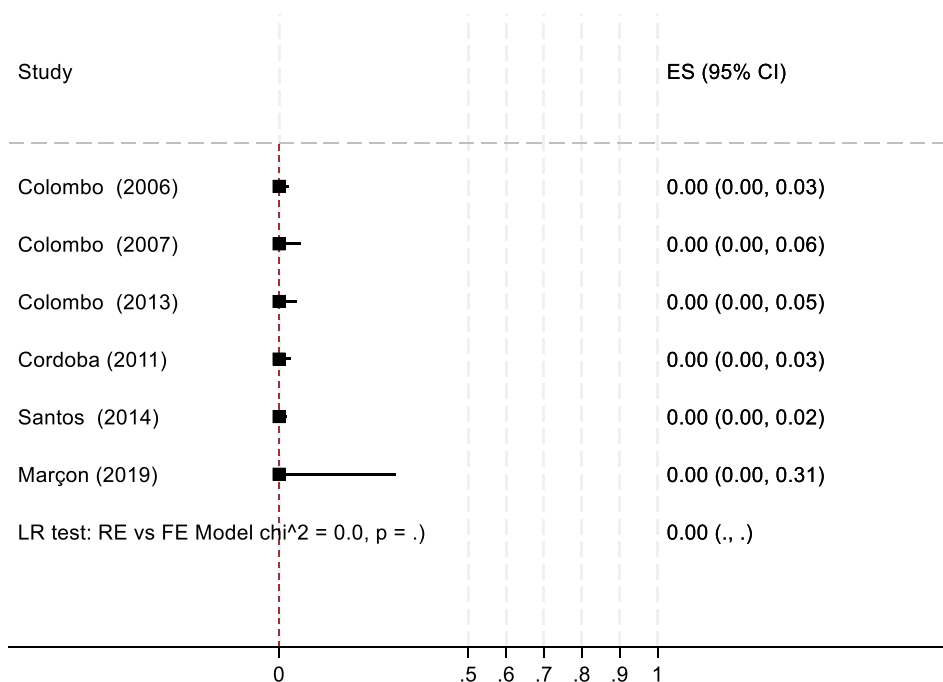


Figura 32. Forest plot da sensibilidade dose depende de *Candida parapsilosis* frente ao antifúngico 5-fluorocitosina em seis estudos de candidemia realizados na América Latina.

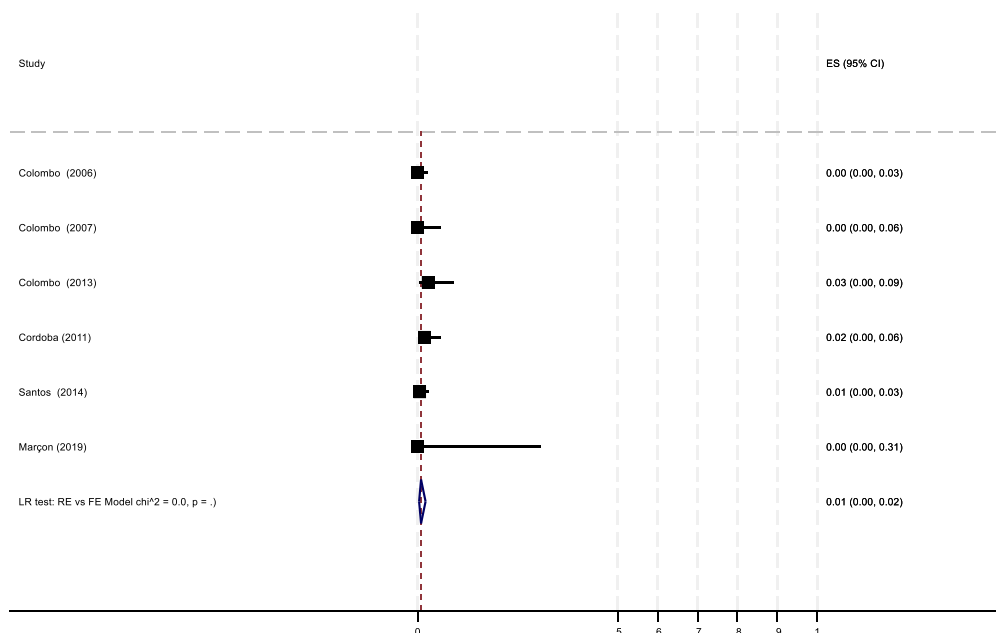


Figura 33. Forest plot da resistência de *Candida parapsilosis* frente ao antifúngico 5-fluorocitosina em seis estudos de candidemia realizados na América Latina.

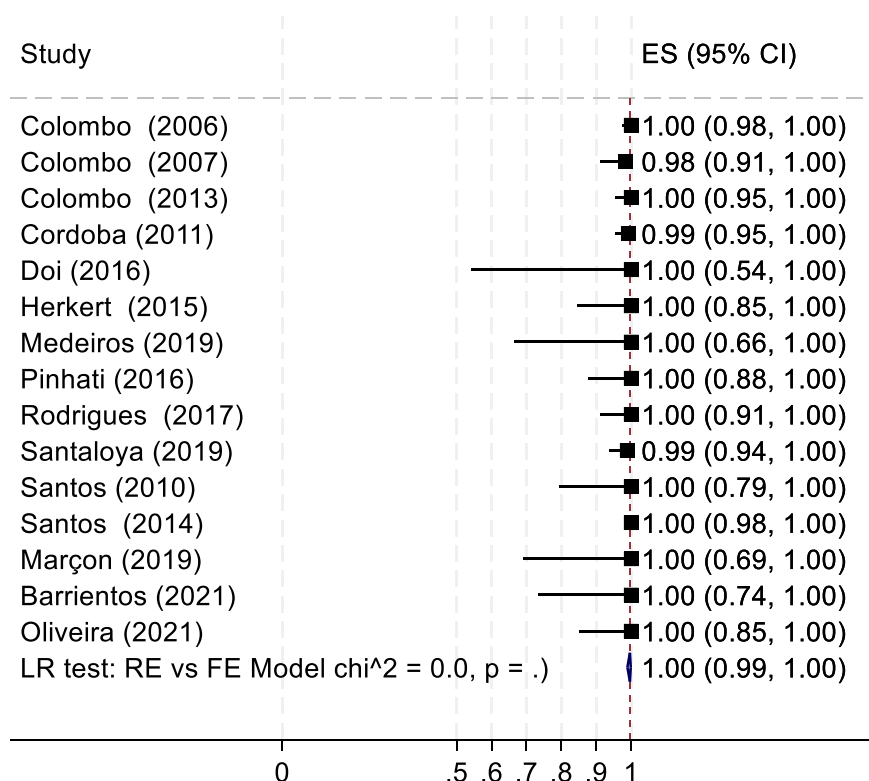


Figura 34. Forest plot da sensibilidade de *Candida parapsilosis* frente ao antifúngico anfotericina B em 15 estudos de candidemia realizados na América Latina.

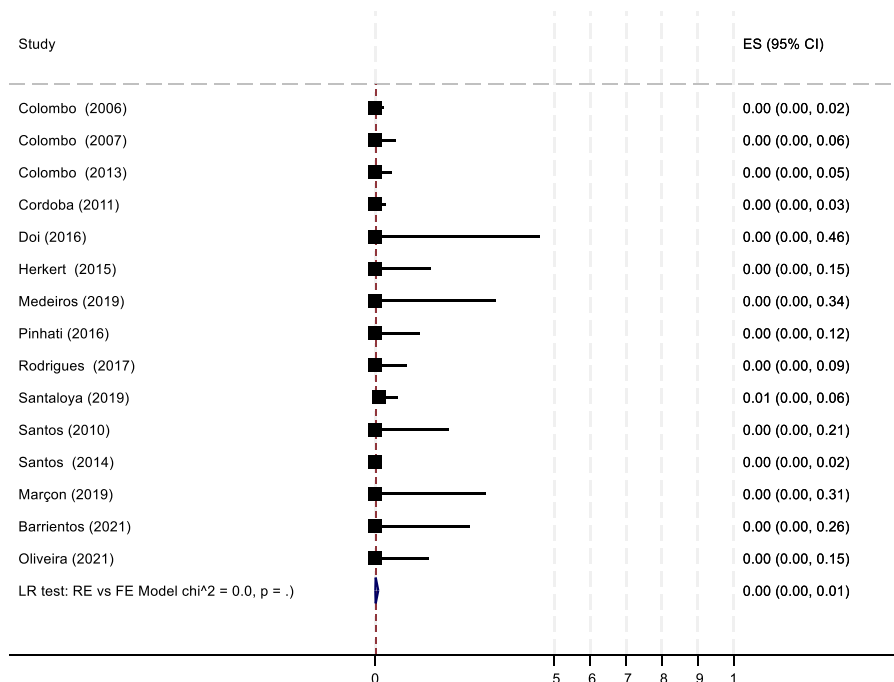


Figura 35. Forest plot da sensibilidade dose dependente de *Candida parapsilosis* frente ao antifúngico anidoterocin B em 15 estudos de candidemia realizados na América Latina.

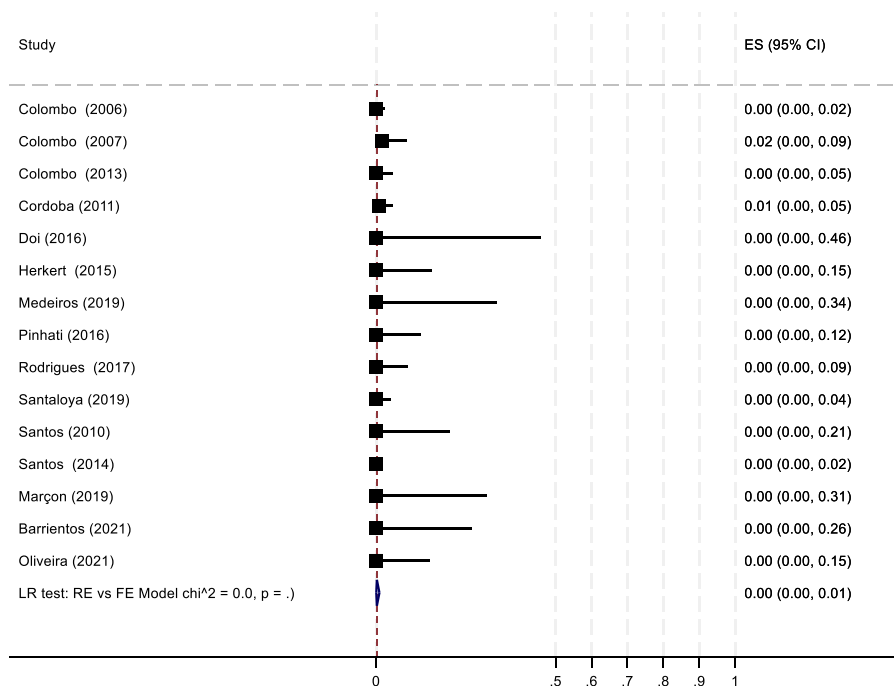


Figura 36. Forest plot da resistência de *Candida parapsilosis* frente ao antifúngico anidoterocin B em 15 estudos de candidemia realizados na América Latina.

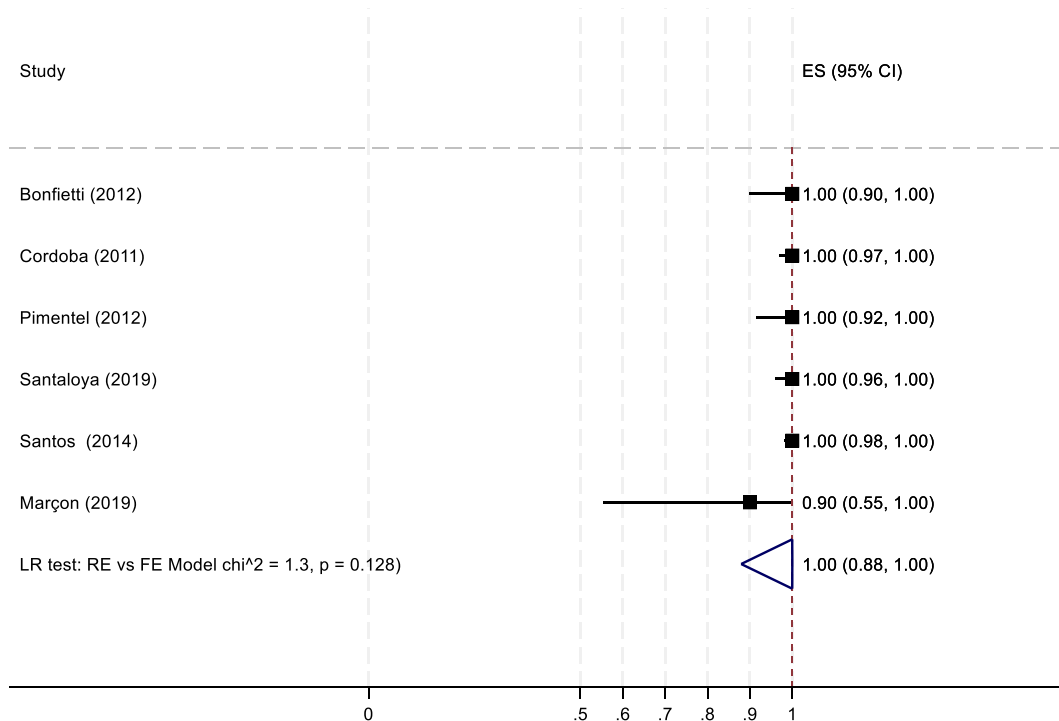


Figura 37. Forest plot da sensibilidade de *Candida parapsilosis* frente ao antifúngico caspofungina em 6 estudos de candidemia realizados na América Latina.

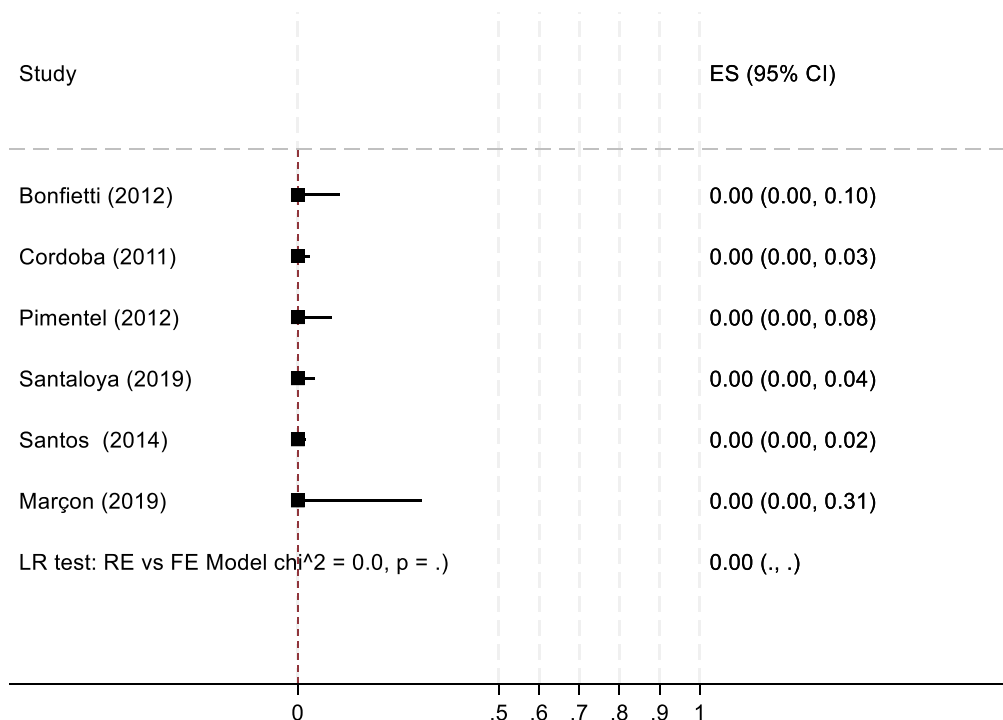


Figura 38. Forest plot da sensibilidade dose dependente de *Candida parapsilosis* frente ao antifúngico caspofungina em 6 estudos de candidemia realizados na América Latina.

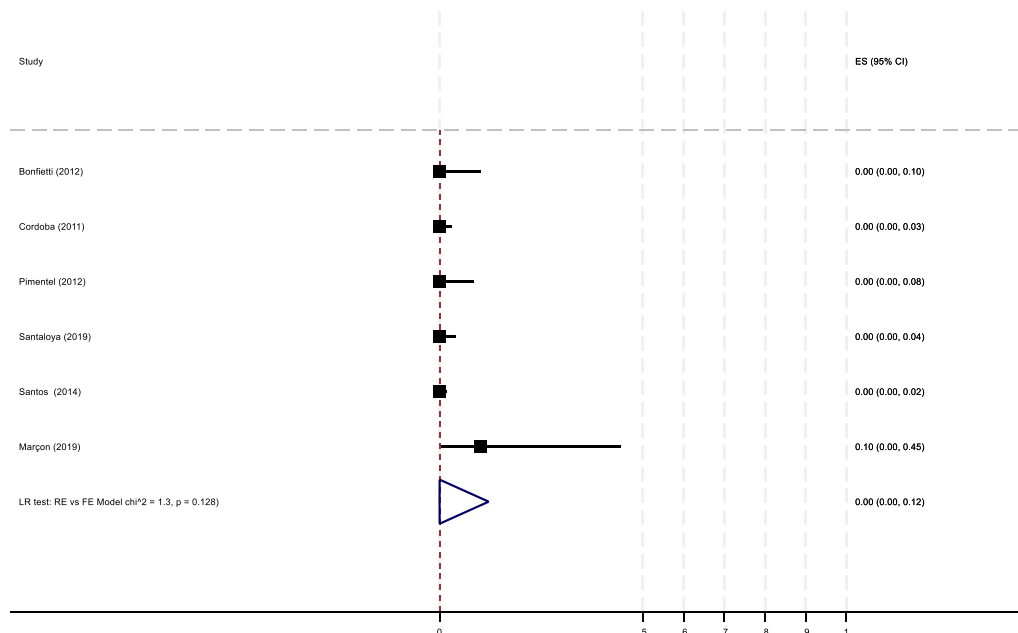


Figura 39. Forest plot da resistência de *Candida parapsilosis* frente ao antifúngico caspofungina em 6 estudos de candidemia realizados na América Latina.

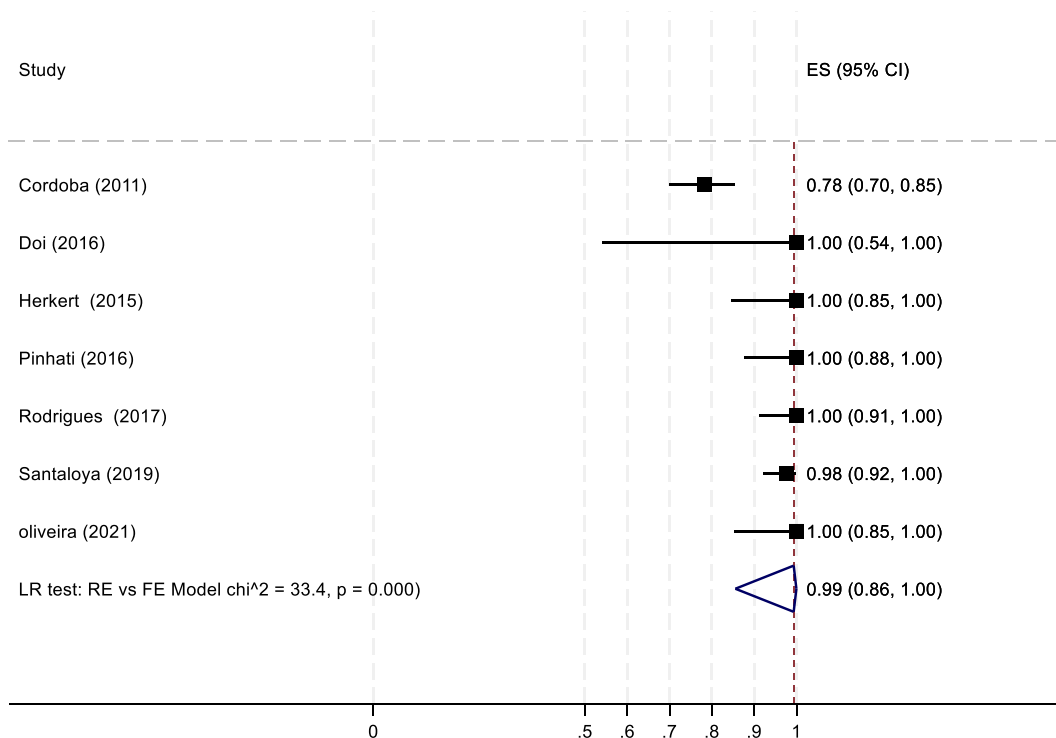


Figura 40. Forest plot da sensibilidade de *Candida parapsilosis* frente ao antifúngico anidulafungina em sete estudos de candidemia realizados na América Latina.

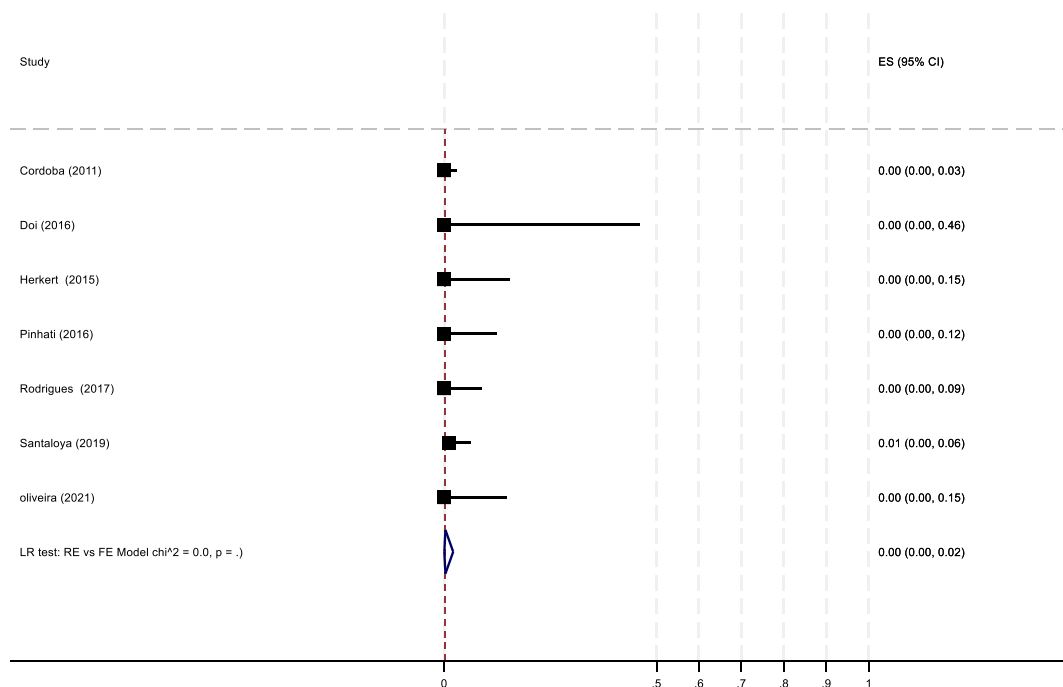


Figura 41. Forest plot da sensibilidade dose dependente de *Candida parapsilosis* frente ao antifúngico anidulafungina em sete estudos de candidemia realizados na América Latina.

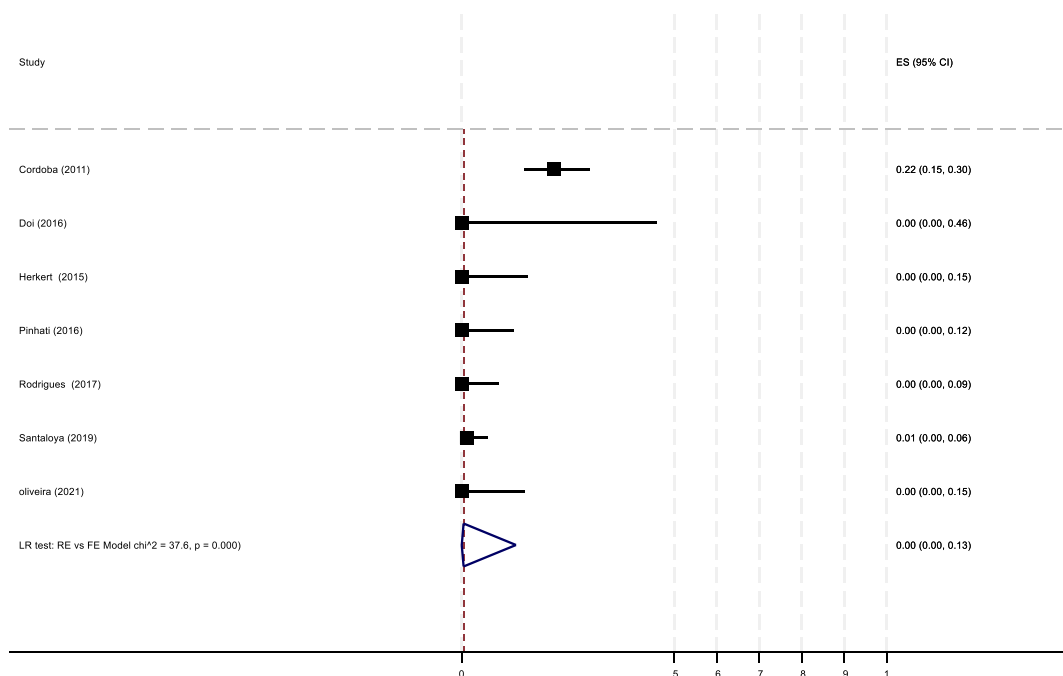


Figura 42. Forest plot da resistência de *Candida parapsilosis* frente ao antifúngico anidulafungina em sete estudos de candidemia realizados na América Latina.

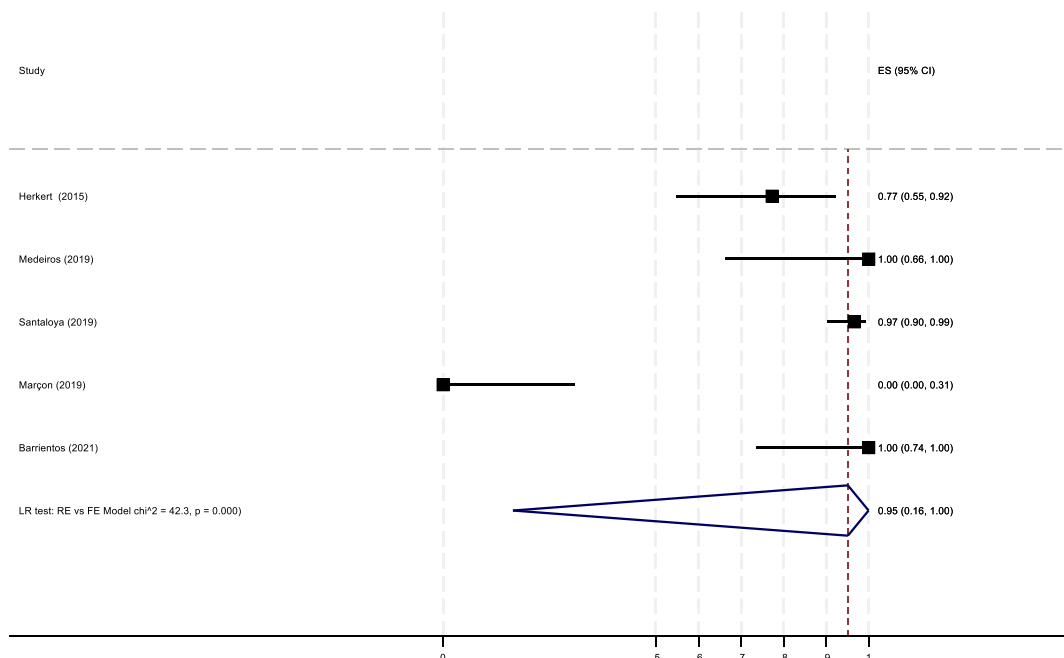


Figura 43. Forest plot da sensibilidade de *Candida parapsilosis* frente ao antifúngico micafungina em cinco estudos de candidemia realizados na América Latina.

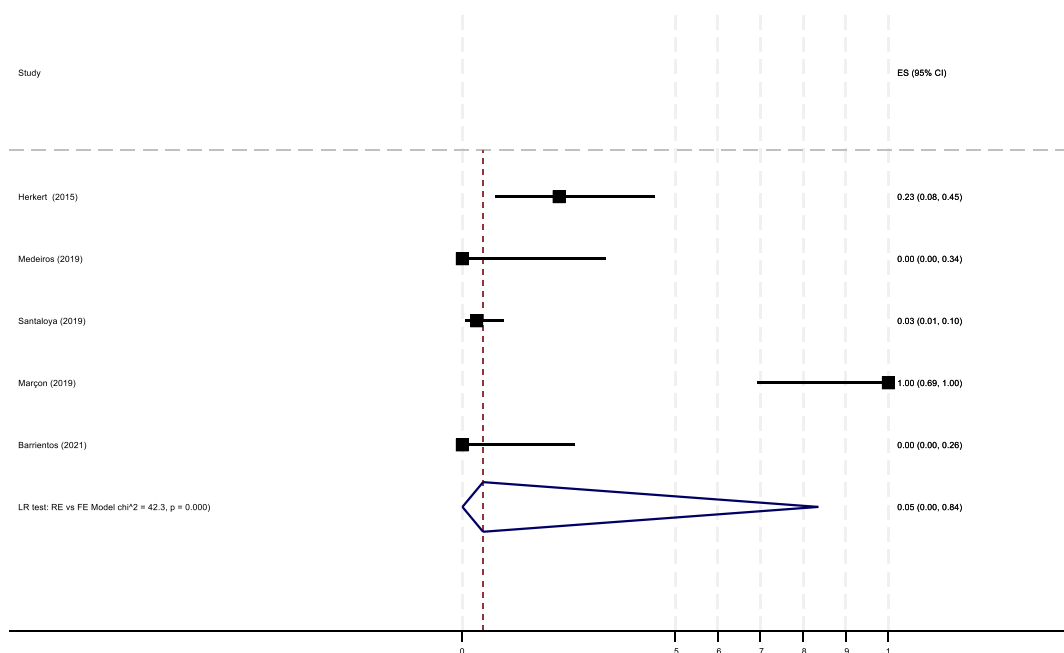


Figura 44. Forest plot da sensibilidade dose dependente de *Candida parapsilosis* frente ao antifúngico micafungina em cinco estudos de candidemia realizados na América Latina.

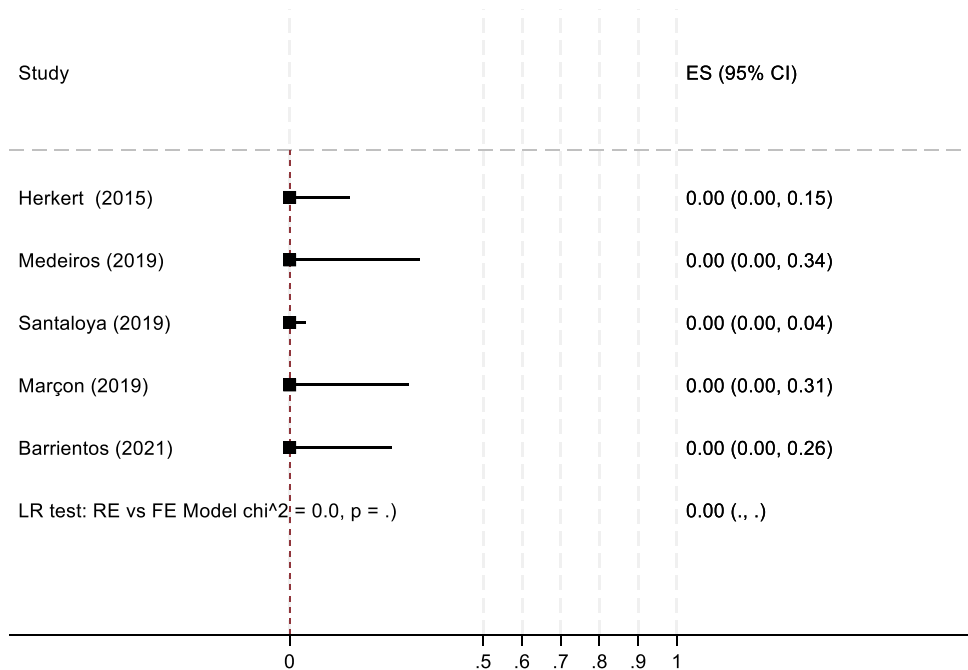


Figura 45. Forest plot da resistência de *Candida parapsilosis* frente ao antifúngico micafungina em cinco estudos de candidemia realizados na América Latina.

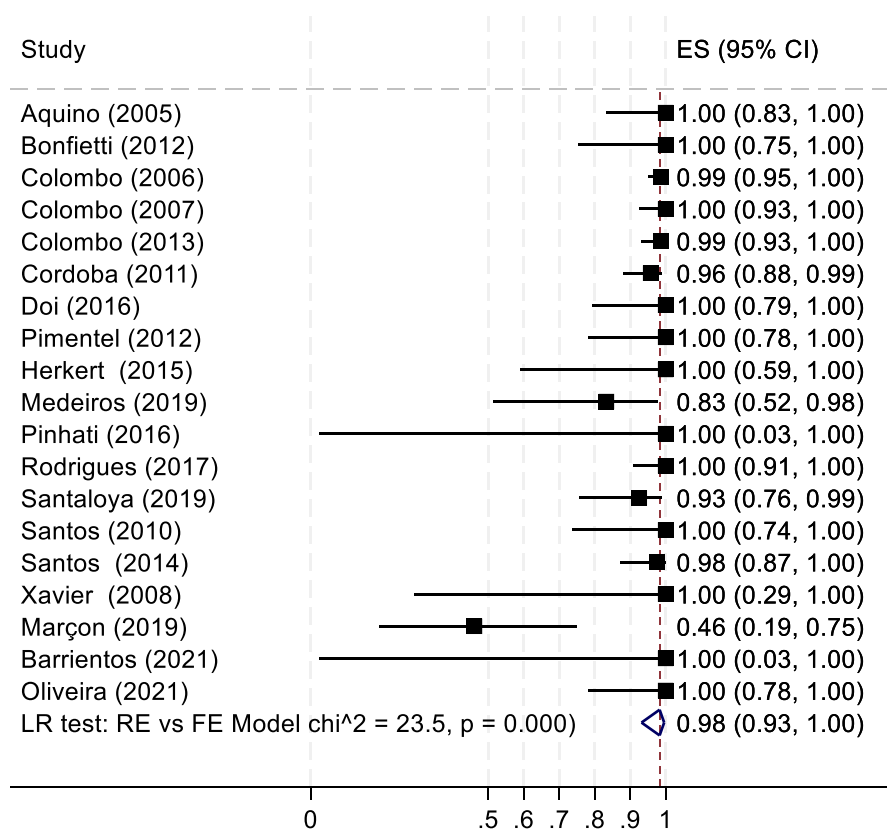


Figura 46. Forest plot da sensibilidade de *Candida tropicalis* frente ao antifúngico fluconazol em 19 estudos de candidemia realizados na América Latina.

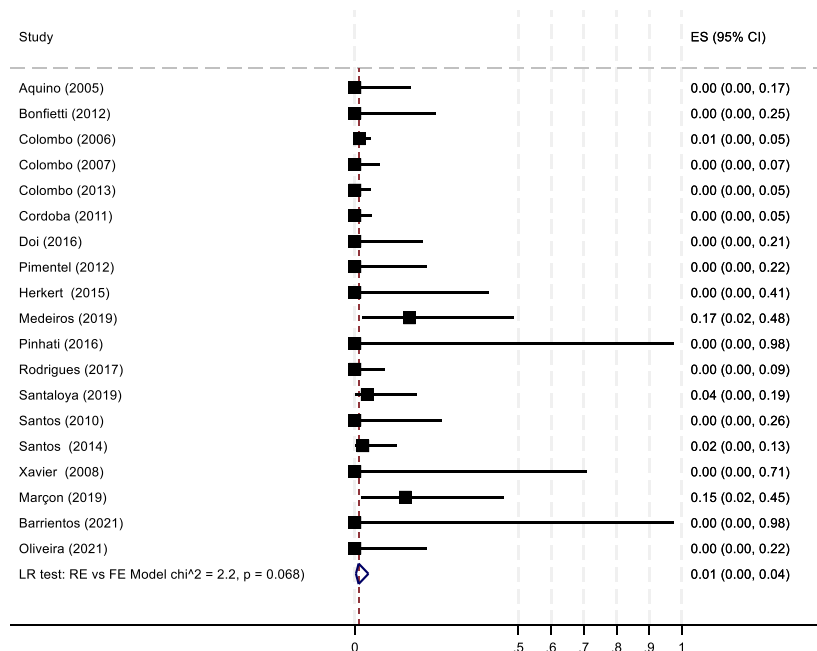


Figura 47. Forest plot da sensibilidade dose dependente de *Candida tropicalis* frente ao antifúngico fluconazol em 19 estudos de candidemia realizados na América Latina.

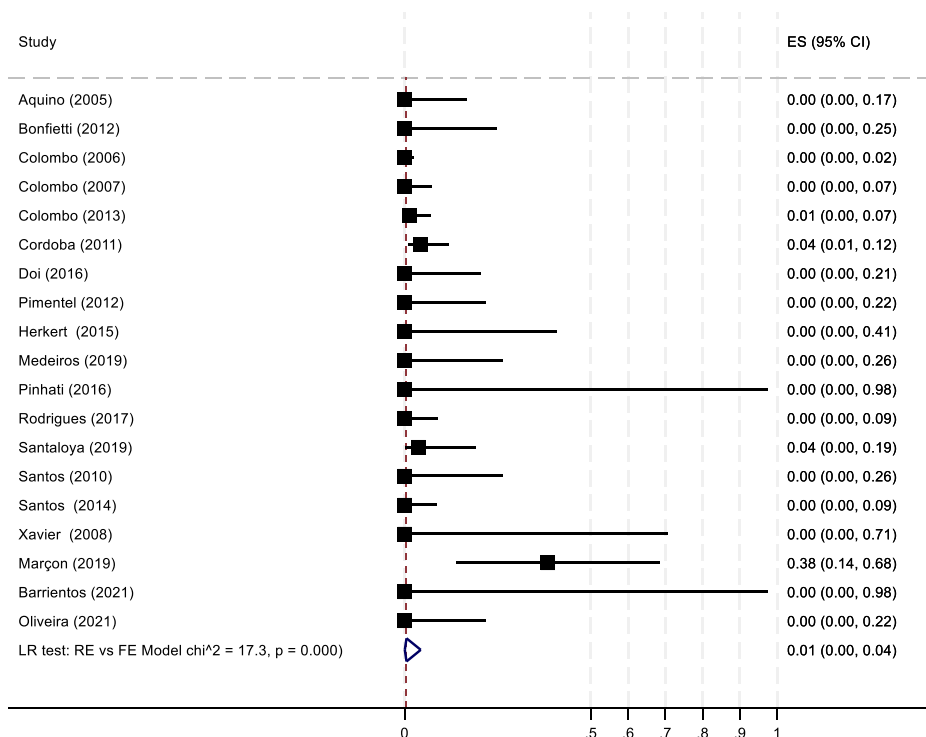


Figura 48. Forest plot da resistência de *Candida tropicalis* frente ao antifúngico fluconazol em 19 estudos de candidemia realizados na América Latina.

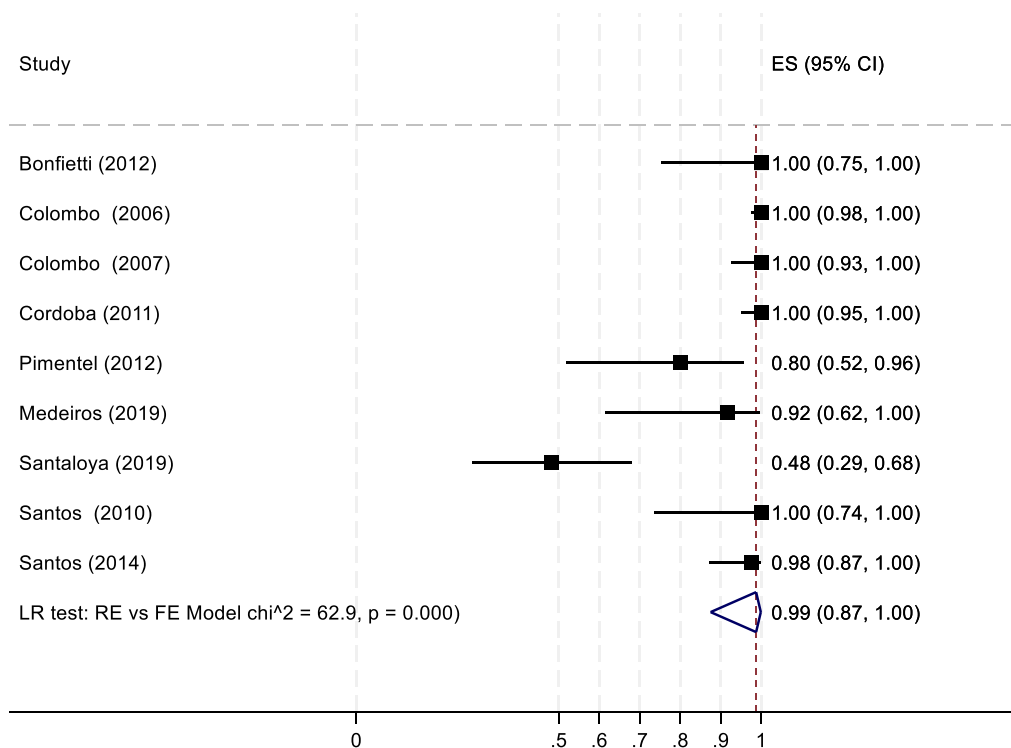


Figura 49. Forest plot da sensibilidade de *Candida tropicalis* frente ao antifúngico itraconazol em nove estudos de candidemia realizados na América Latina.

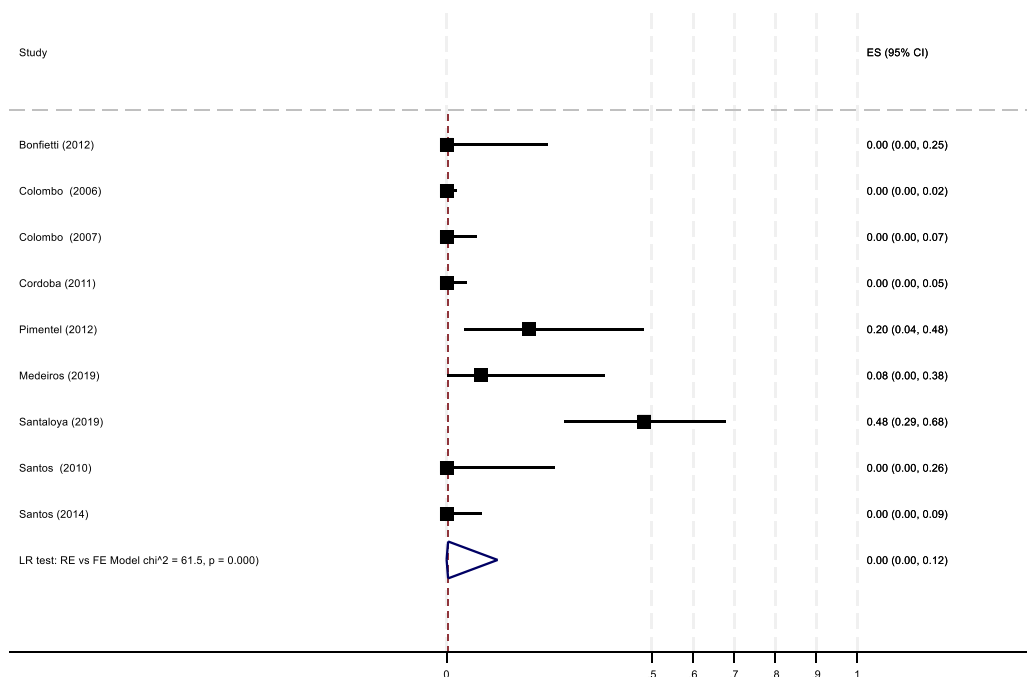


Figura 50. Forest plot da sensibilidade dose dependente de *Candida tropicalis* frente ao antifúngico itraconazol em nove estudos de candidemia realizados na América Latina.

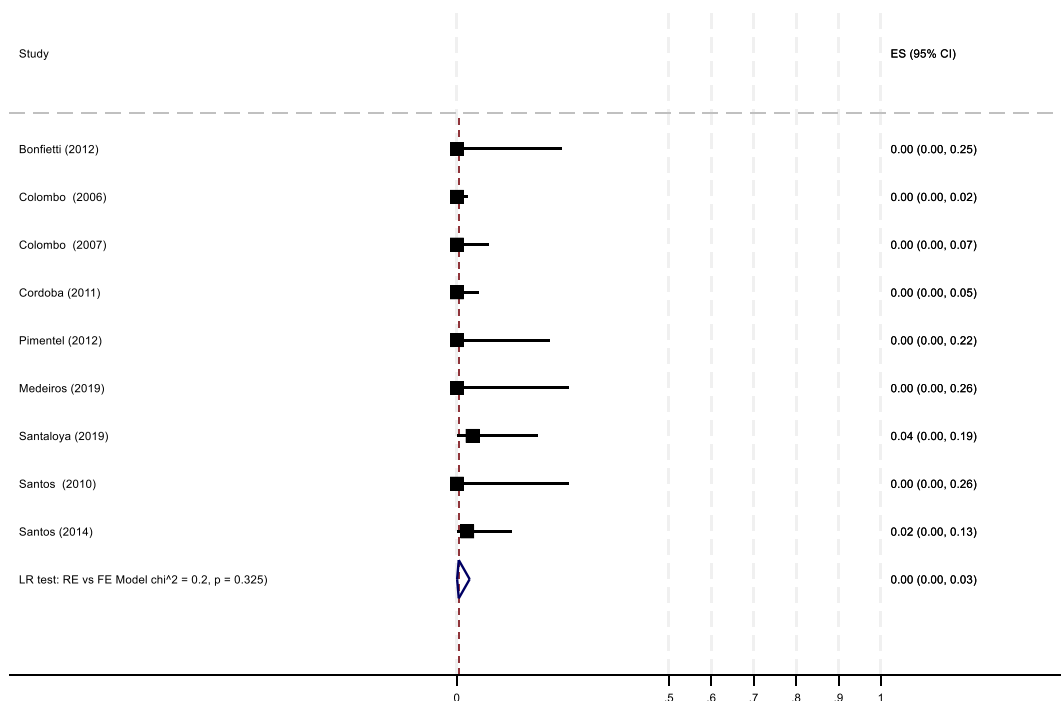


Figura 51. Forest plot da resistência de *Candida tropicalis* frente ao antifúngico itraconazol em nove estudos de candidemia realizados na América Latina.

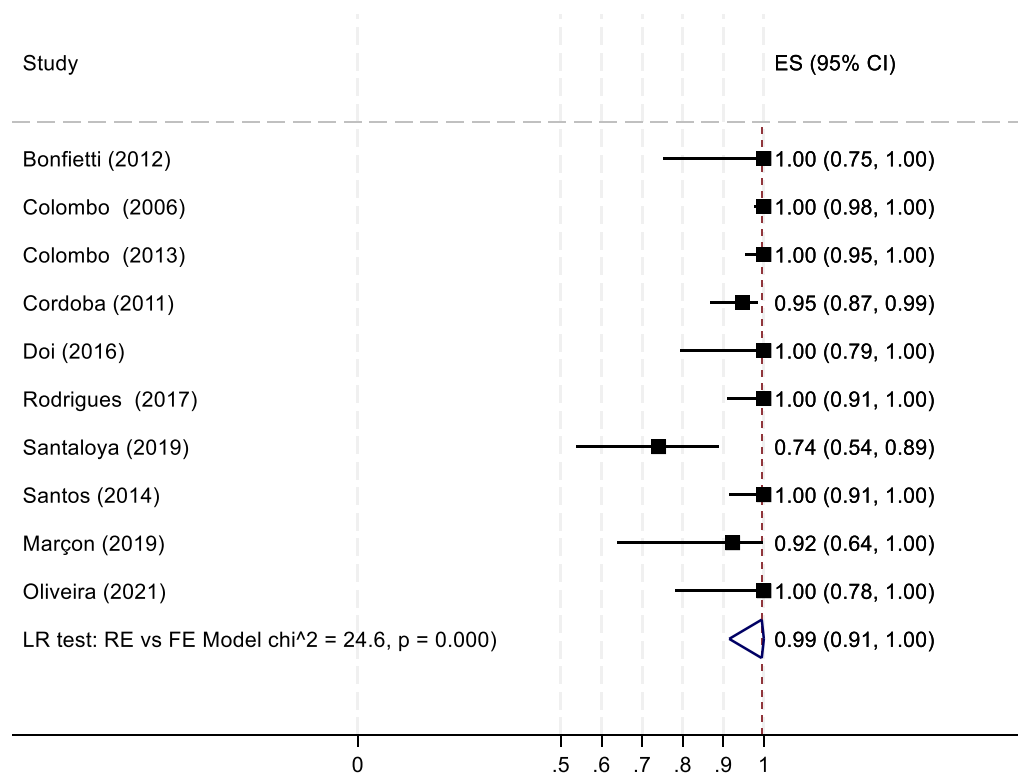


Figura 52. Forest plot da sensibilidade de *Candida tropicalis* frente ao antifúngico voriconazol em 10 estudos de candidemia realizados na América Latina

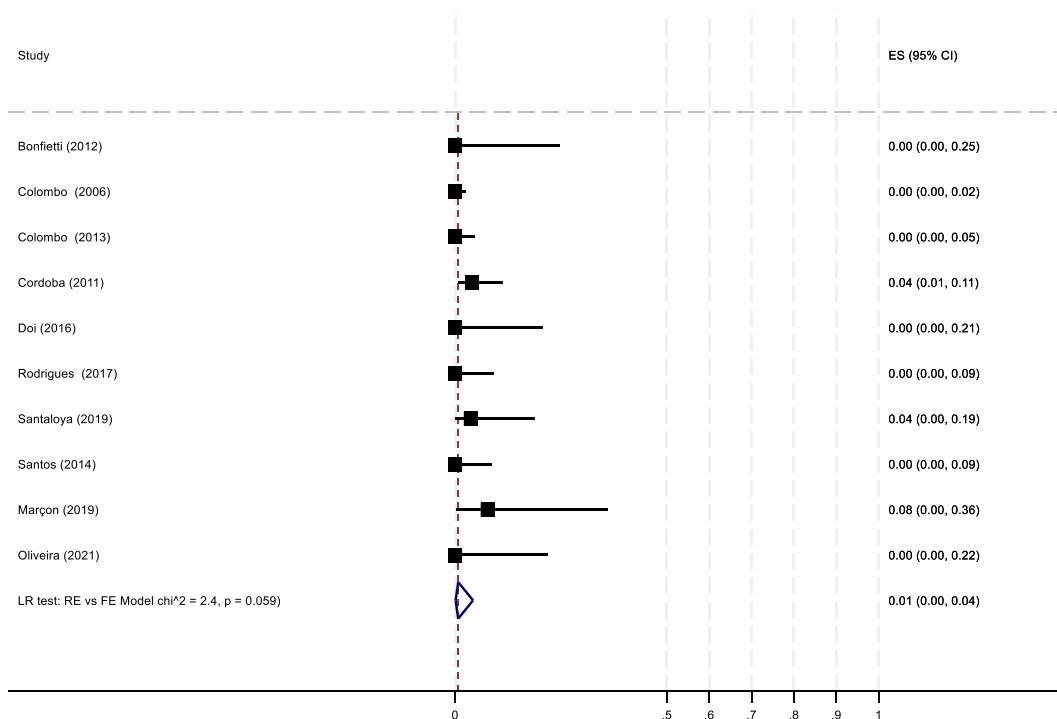


Figura 53. Forest plot da resistência de *Candida tropicalis* frente ao antifúngico voriconazol em 10 estudos de candidemia realizados na América Latina.

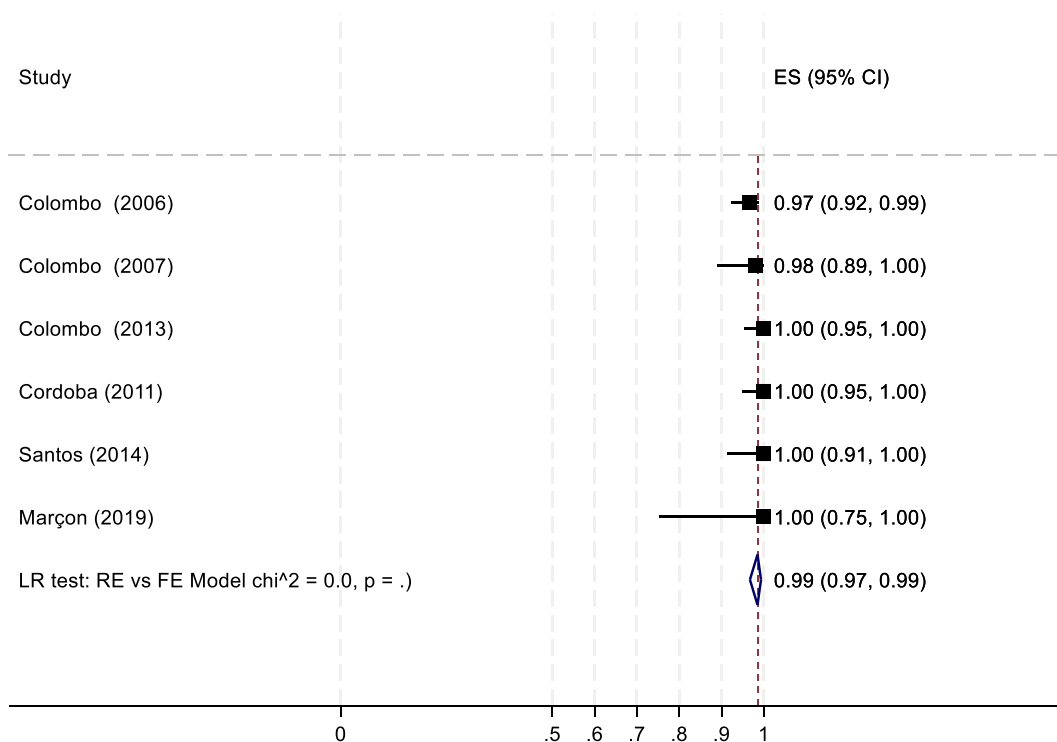


Figura 54. Forest plot da sensibilidade de *Candida tropicalis* frente ao antifúngico 5-fluorocitosina em seis estudos de candidemia realizados na América Latina.

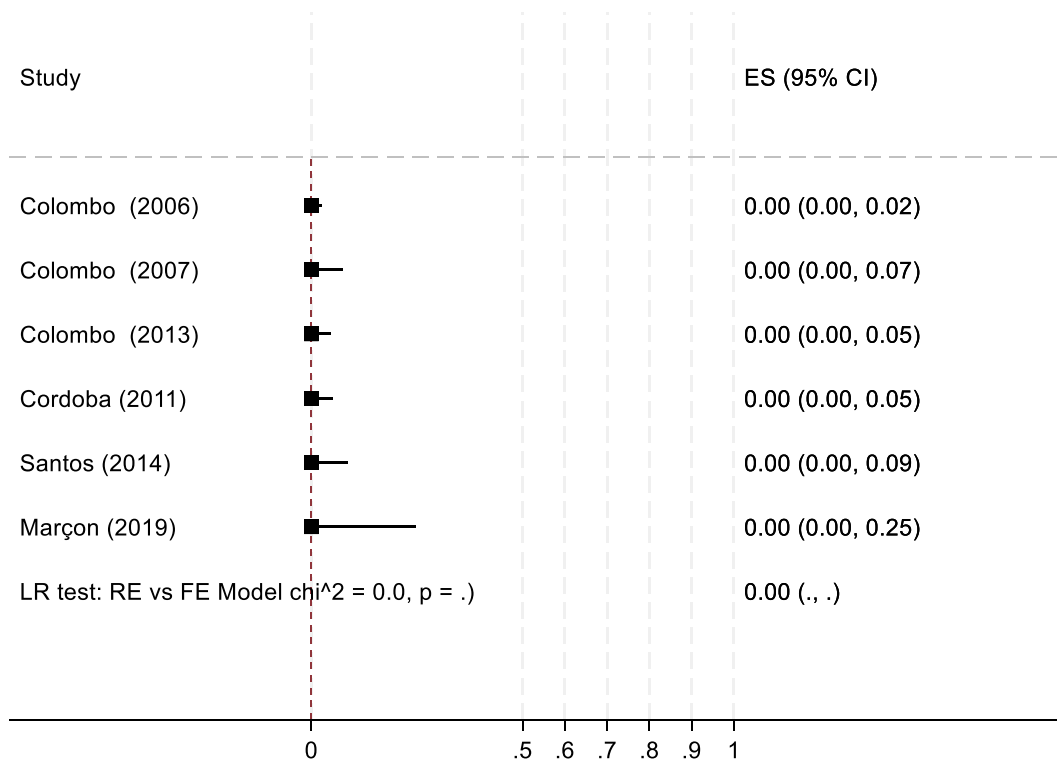


Figura 55. Forest plot da sensibilidade dose dependente de *Candida tropicalis* frente ao antifúngico 5-fluorocitosina em seis estudos de candidemia realizados na América Latina.

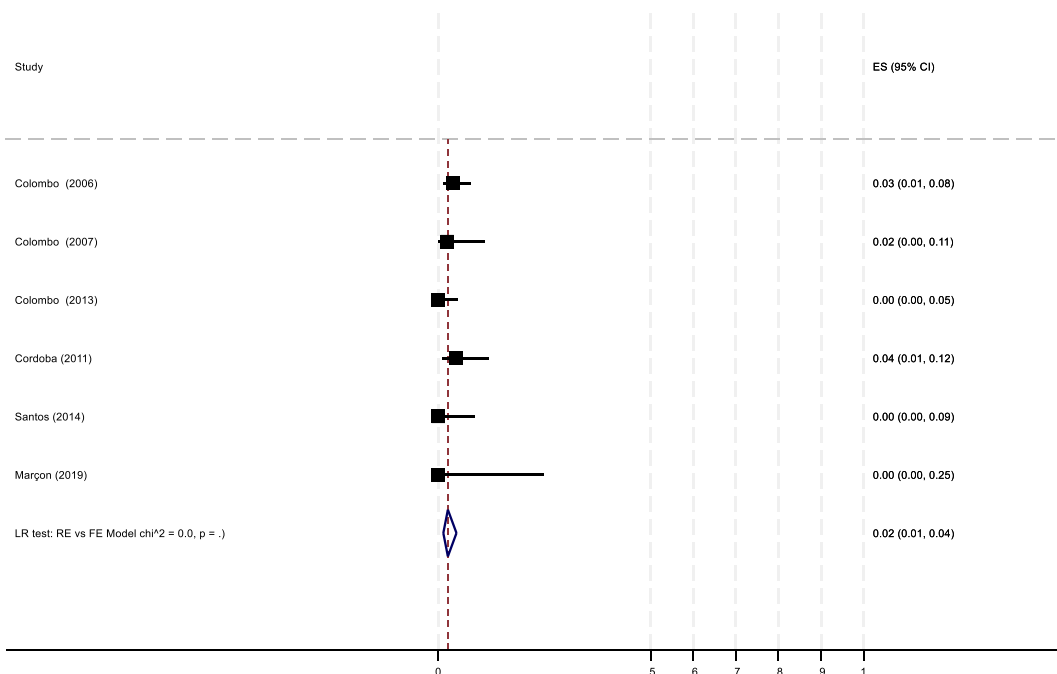


Figura 56. Forest plot da resistência de *Candida tropicalis* frente ao antifúngico 5-fluorocitosina em seis estudos de candidemia realizados na América Latina.

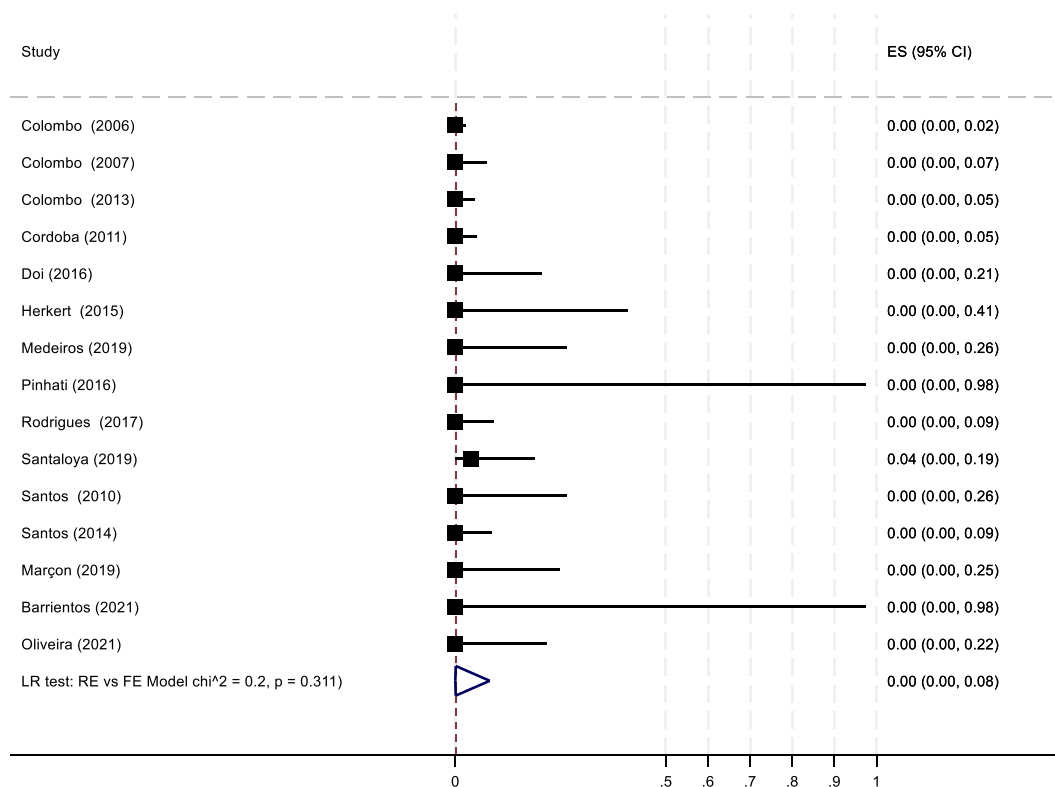


Figura 57. Forest plot da sensibilidade de *Candida tropicalis* frente ao antifúngico anfotericina-B em 15 estudos de candidemia realizados na América Latina.

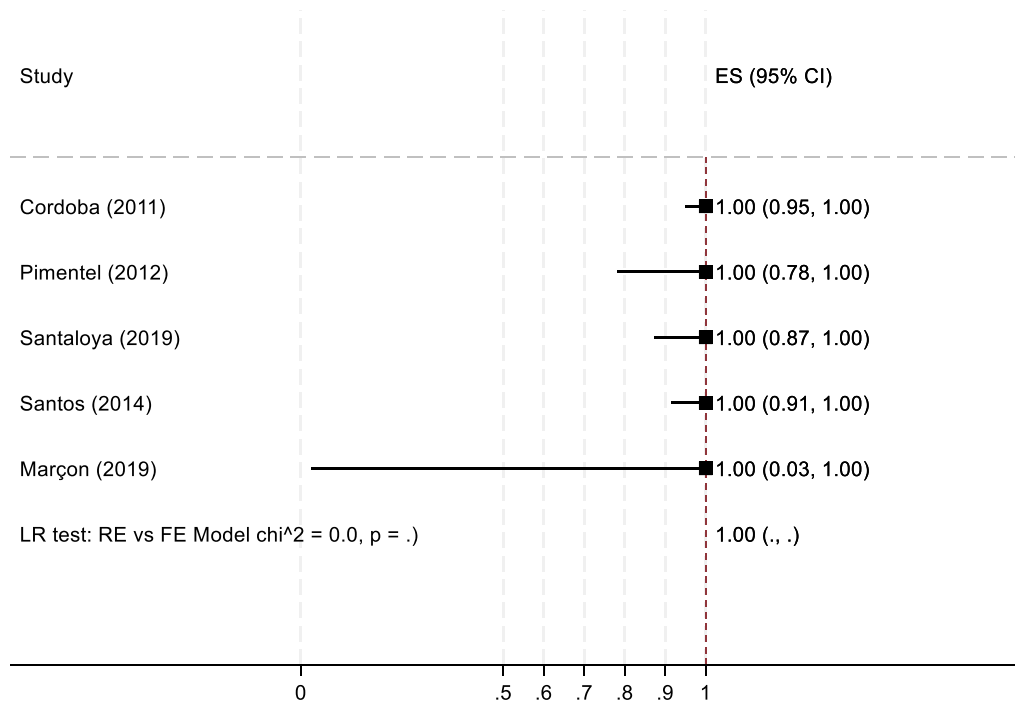


Figura 58. Forest plot da sensibilidade de *Candida tropicalis* frente ao antifúngico caspofungina em cinco estudos de candidemia realizados na América Latina.

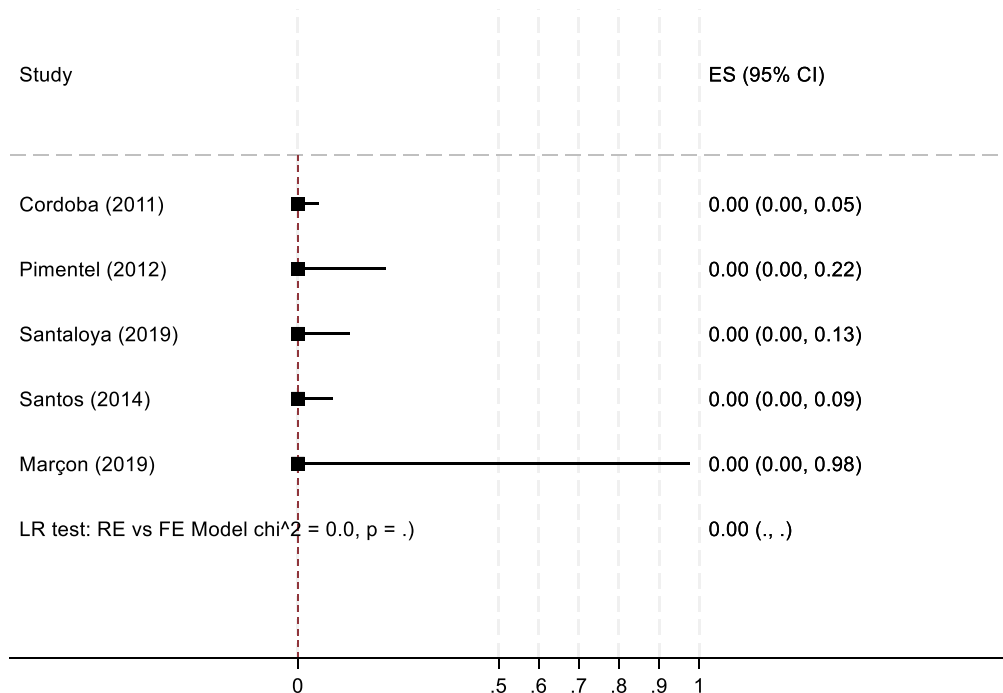


Figura 59. Forest plot da sensibilidade dose dependente de *Candida tropicalis* frente ao antifúngico caspofungina em cinco estudos de candidemia realizados na América Latina.

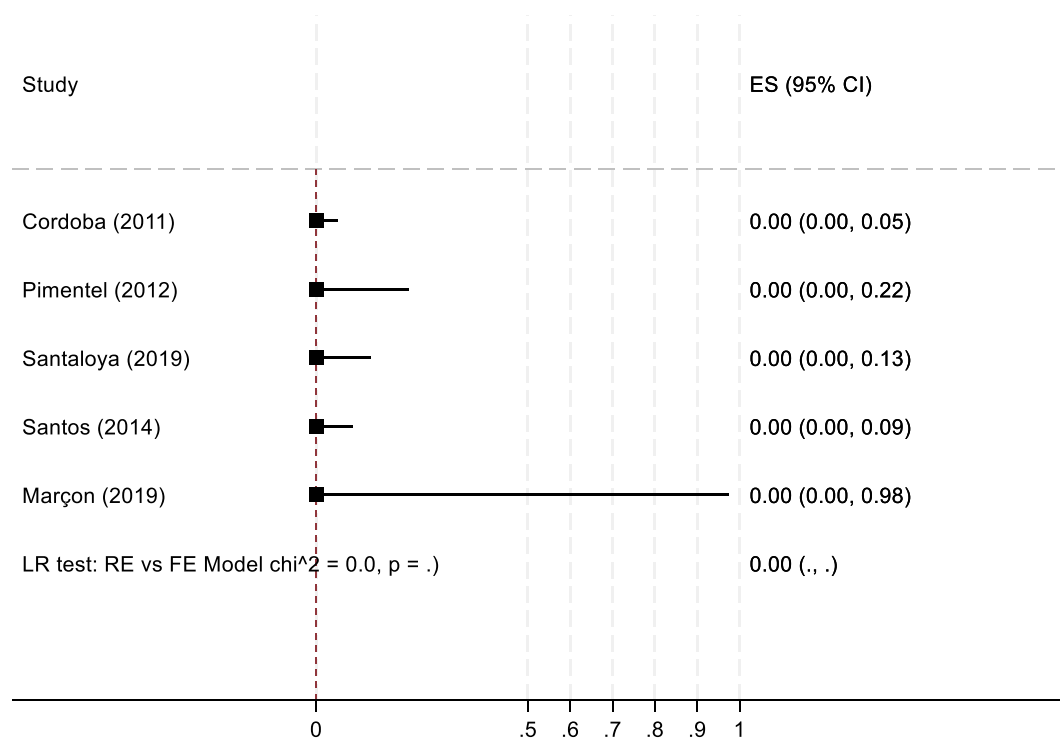


Figura 60. Forest plot da resistência de *Candida tropicalis* frente ao antifúngico caspofungina em cinco estudos de candidemia realizados na América Latina.

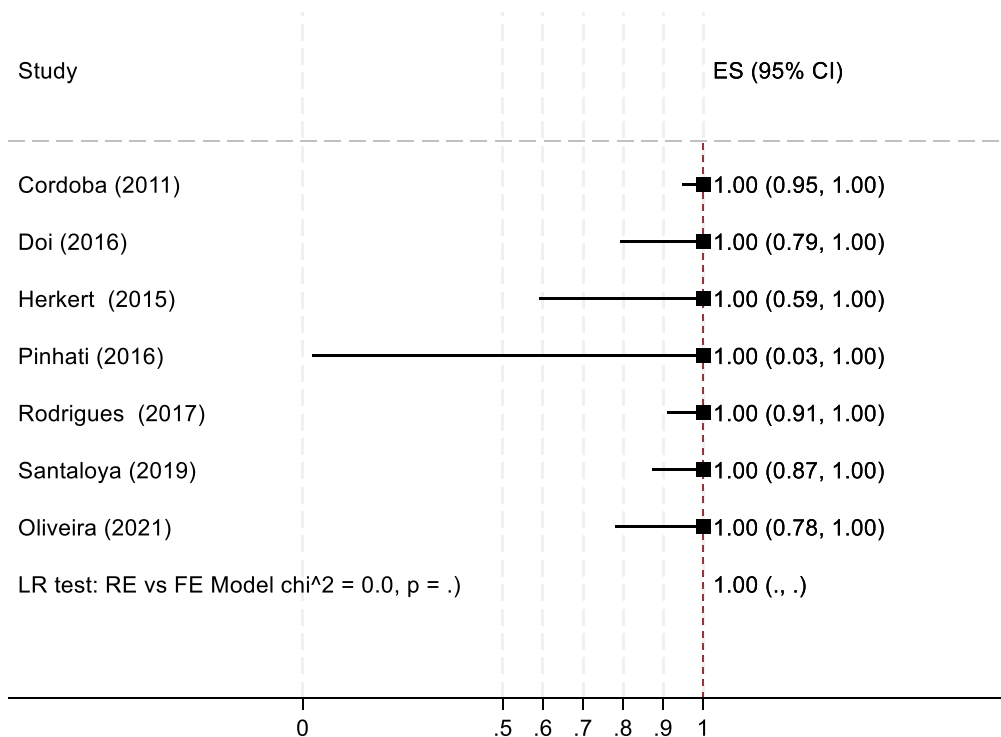


Figura 61. Forest plot da sensibilidade de *Candida tropicalis* frente ao antifúngico anidulafungina em sete estudos de candidemia realizados na América Latina.

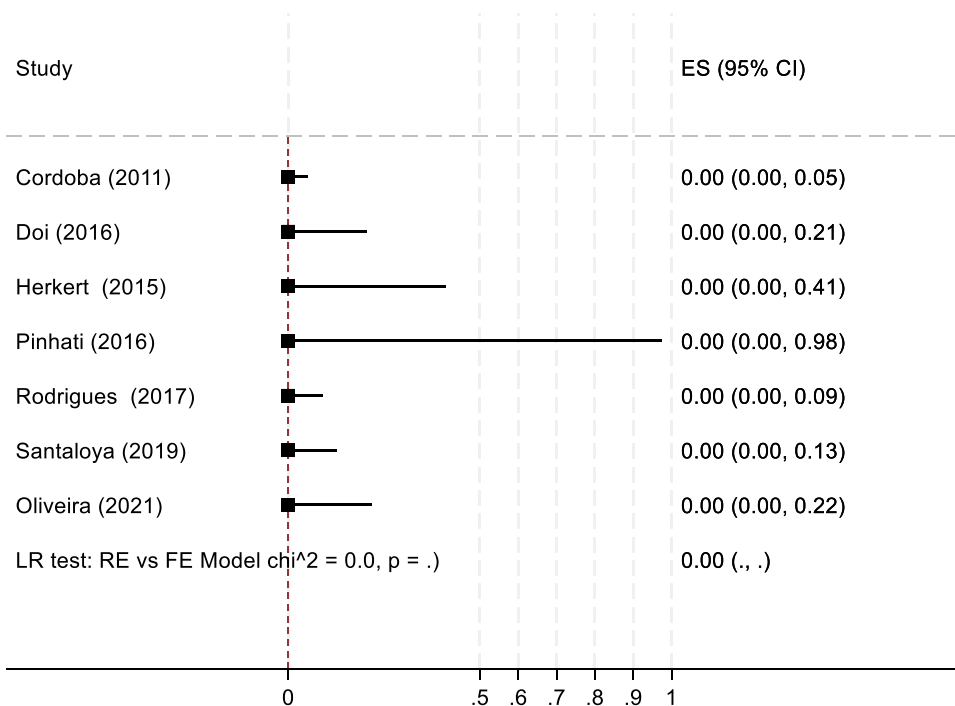


Figura 62. Forest plot da sensibilidade dose dependente de *Candida tropicalis* frente ao antifúngico anidulafungina em sete estudos de candidemia realizados na América Latina.

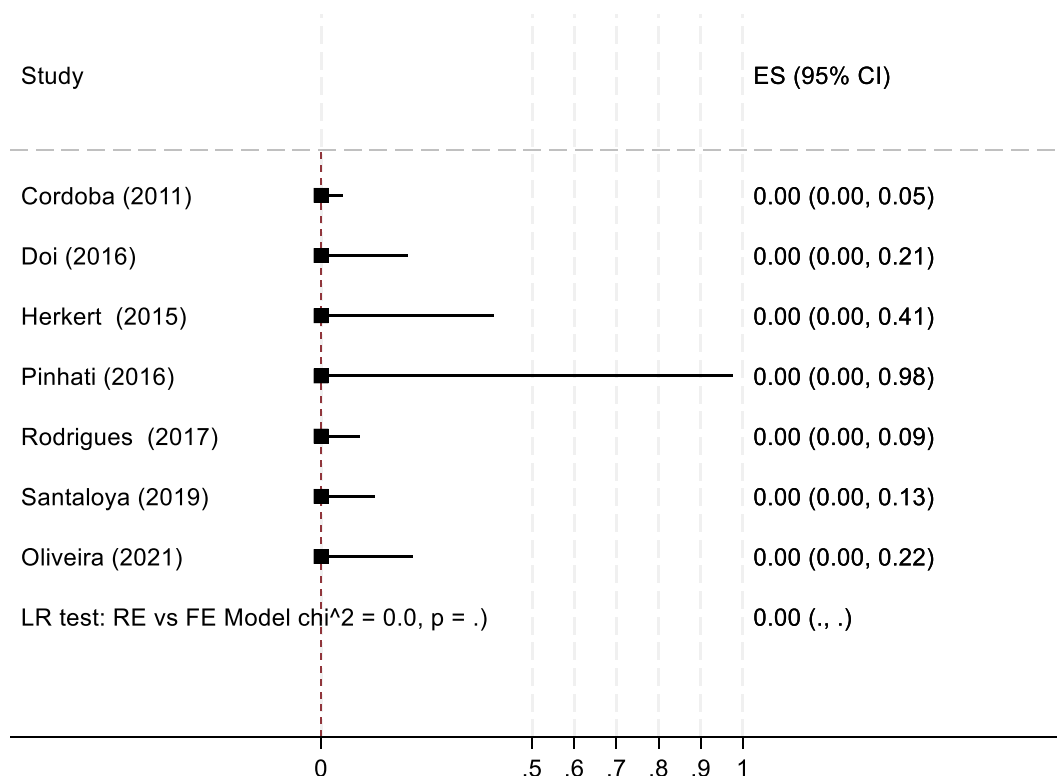


Figura 63. Forest plot da resistência de *Candida tropicalis* frente ao antifúngico anidulafungina em sete estudos de candidemia realizados na América Latina.

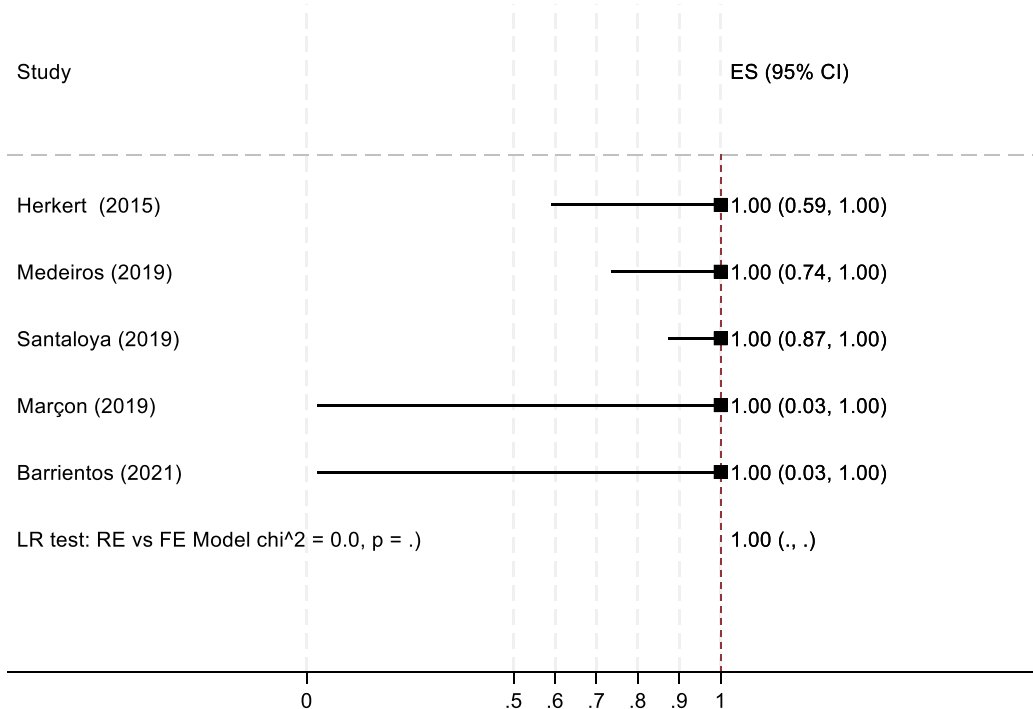


Figura 64. Forest plot da sensibilidade de *Candida tropicalis* frente ao antifúngico micafungina em cinco estudos de candidemia realizados na América Latina.

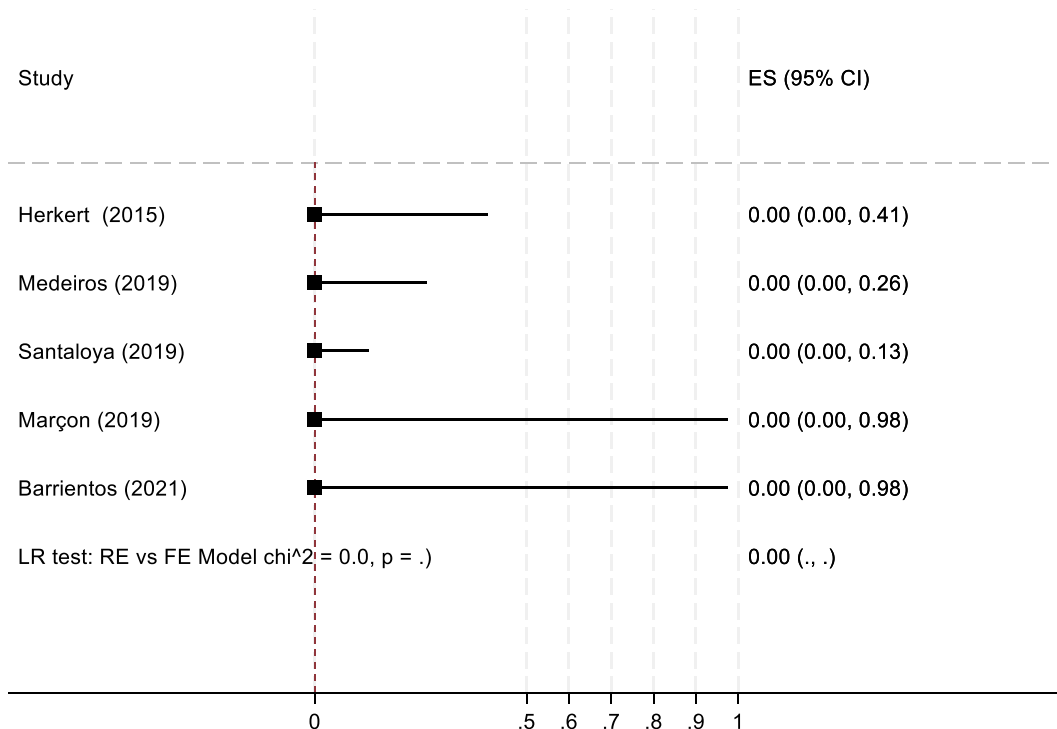


Figura 65. Forest plot da sensibilidade dose dependente de *Candida tropicalis* frente ao antifúngico micafungina em cinco estudos de candidemia realizados na América Latina.

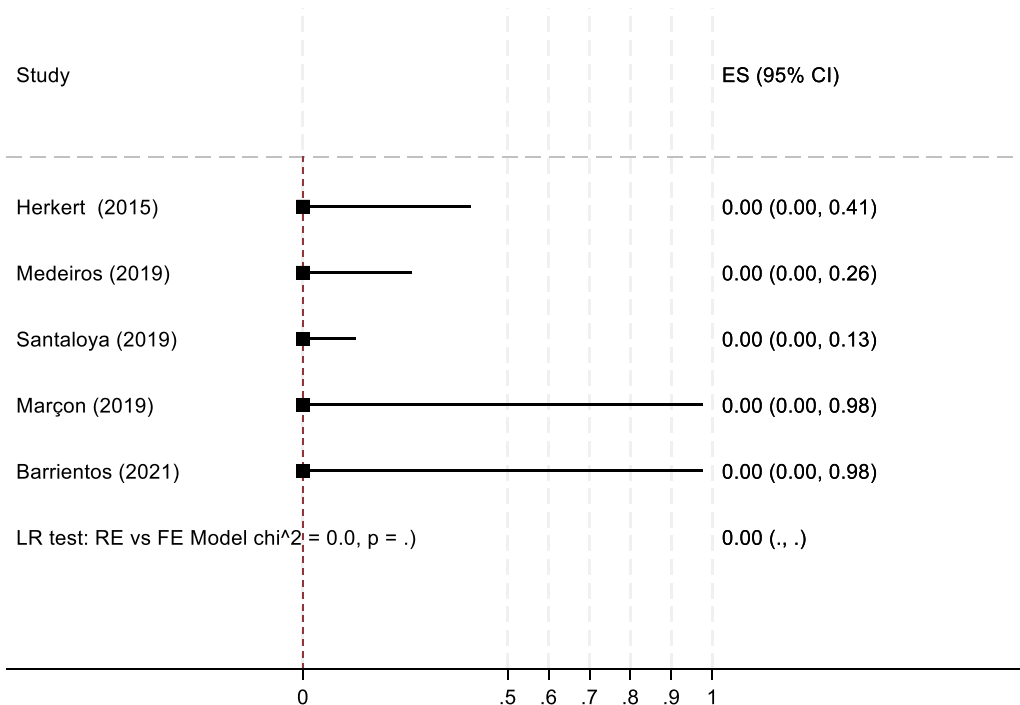


Figura 66. Forest plot da resistência de *Candida tropicalis* frente ao antifúngico micafungina em cinco estudos de candidemia realizados na América Latina.

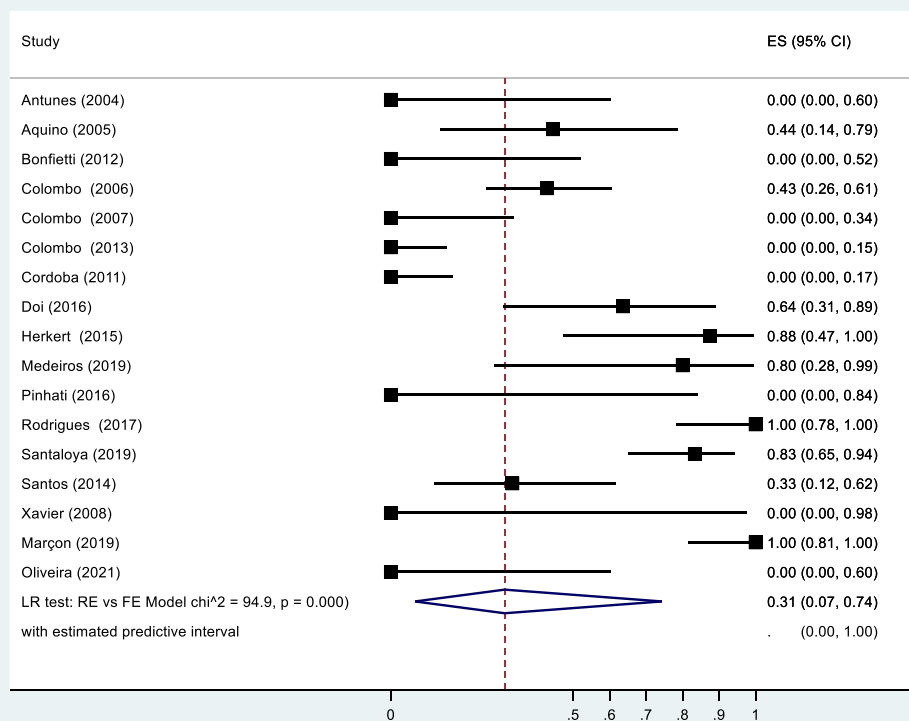


Figura 67. Forest plot da sensibilidade dose dependente de *Candida glabrata* frente ao antifúngico fluconazol em 17 estudos de candidemia realizados na América Latina.

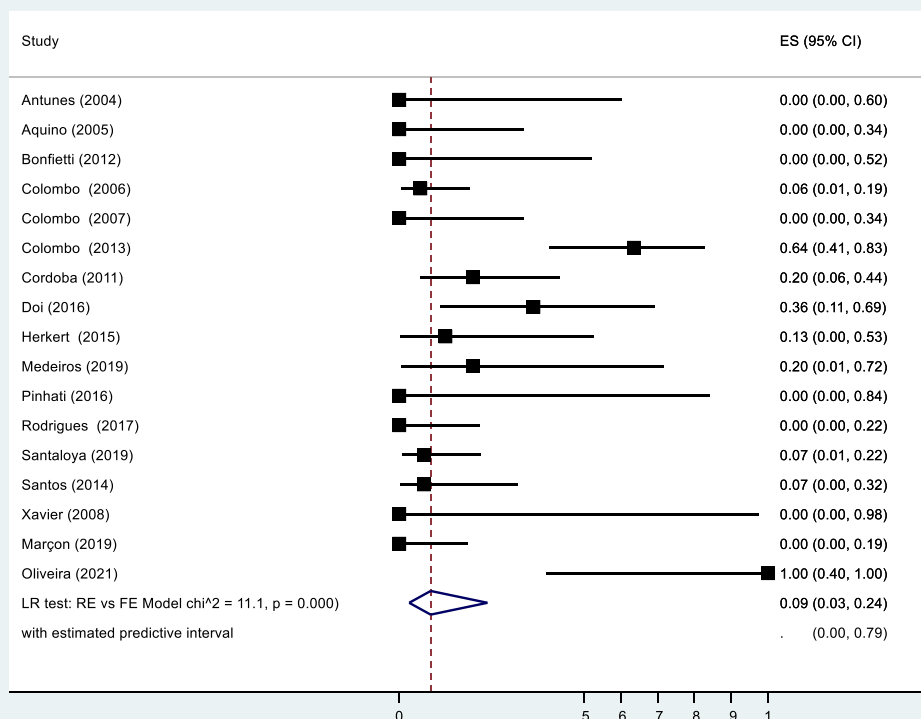


Figura 68. Forest plot da resistência de *Candida glabrata* frente ao antifúngico fluconazol em 17 estudos de candidemia realizados na América Latina.

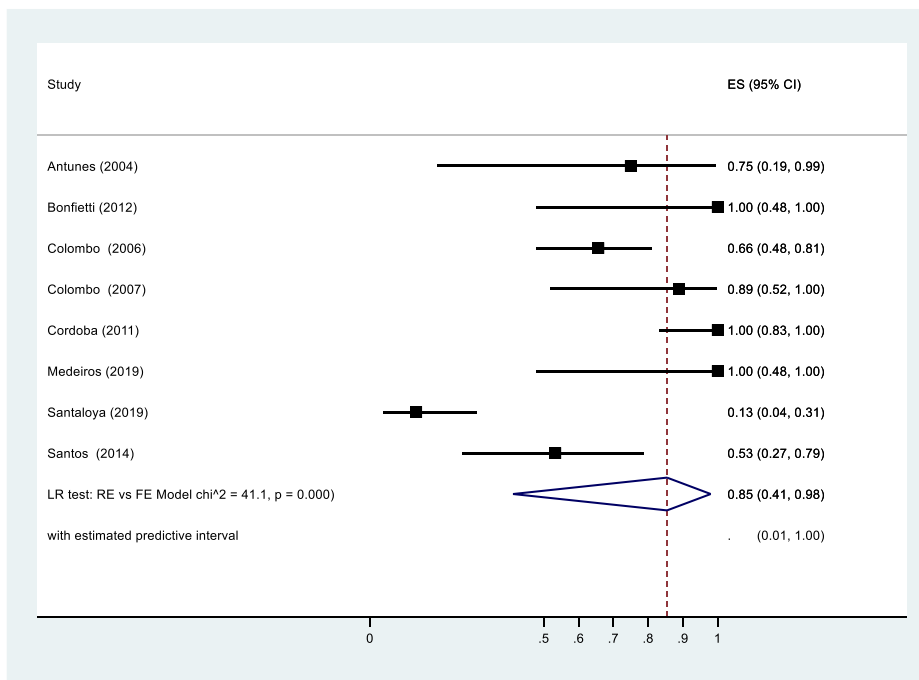


Figura 69. Forest plot da sensibilidade de *Candida glabrata* frente ao antifúngico itraconazol em oito estudos de candidemia realizados na América Latina.

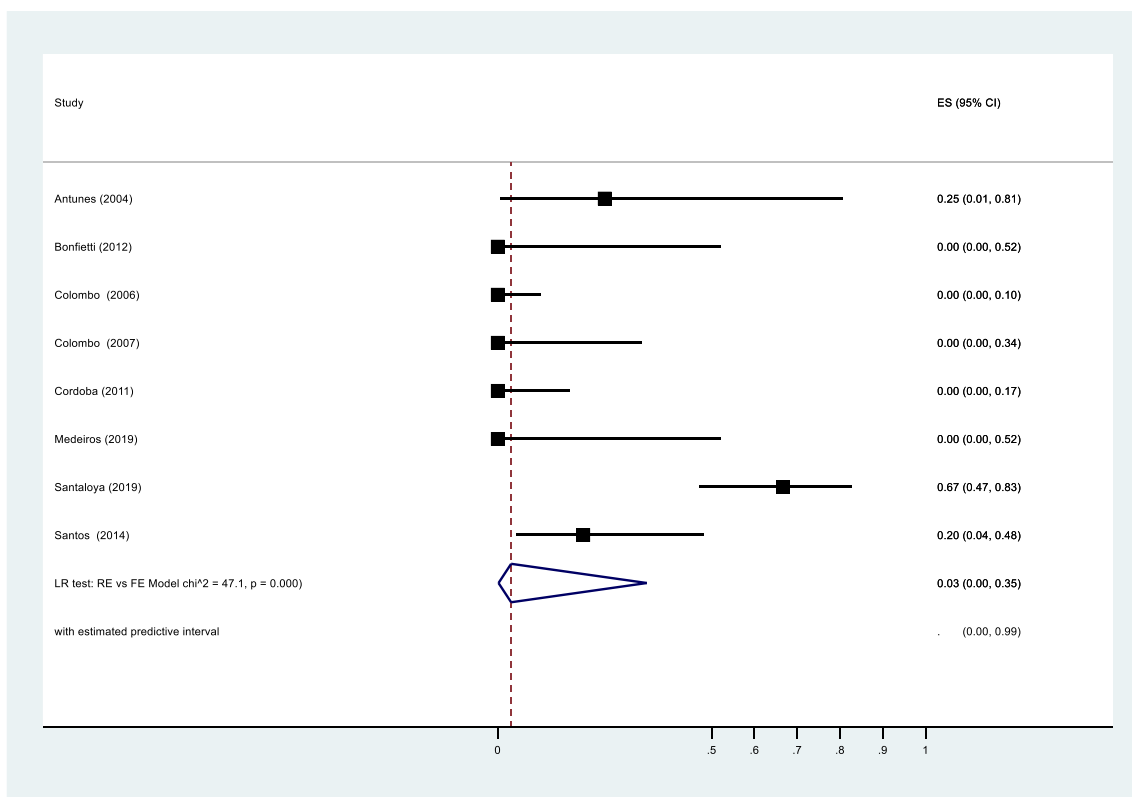


Figura 70. Forest plot da sensibilidade dose dependente de *Candida glabrata* frente ao antifúngico itraconazol em oito estudos de candidemia realizados na América Latina.

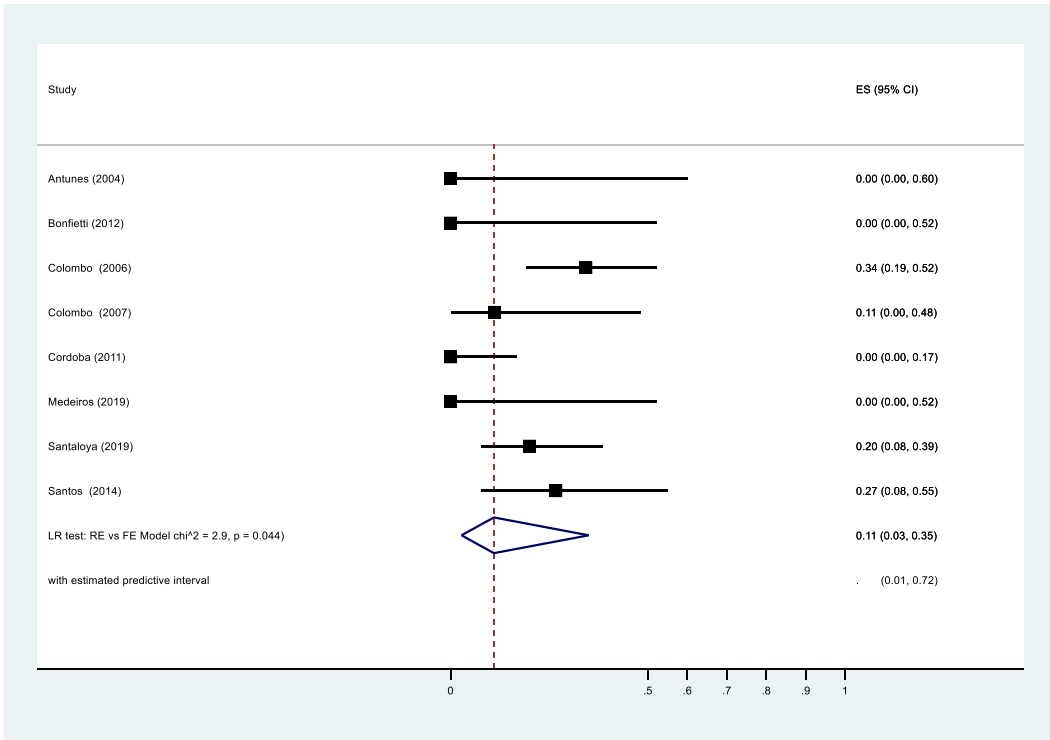


Figura 71. Forest plot da resistência de *Candida glabrata* frente ao antifúngico itraconazol em oito estudos de candidemia realizados na América Latina.

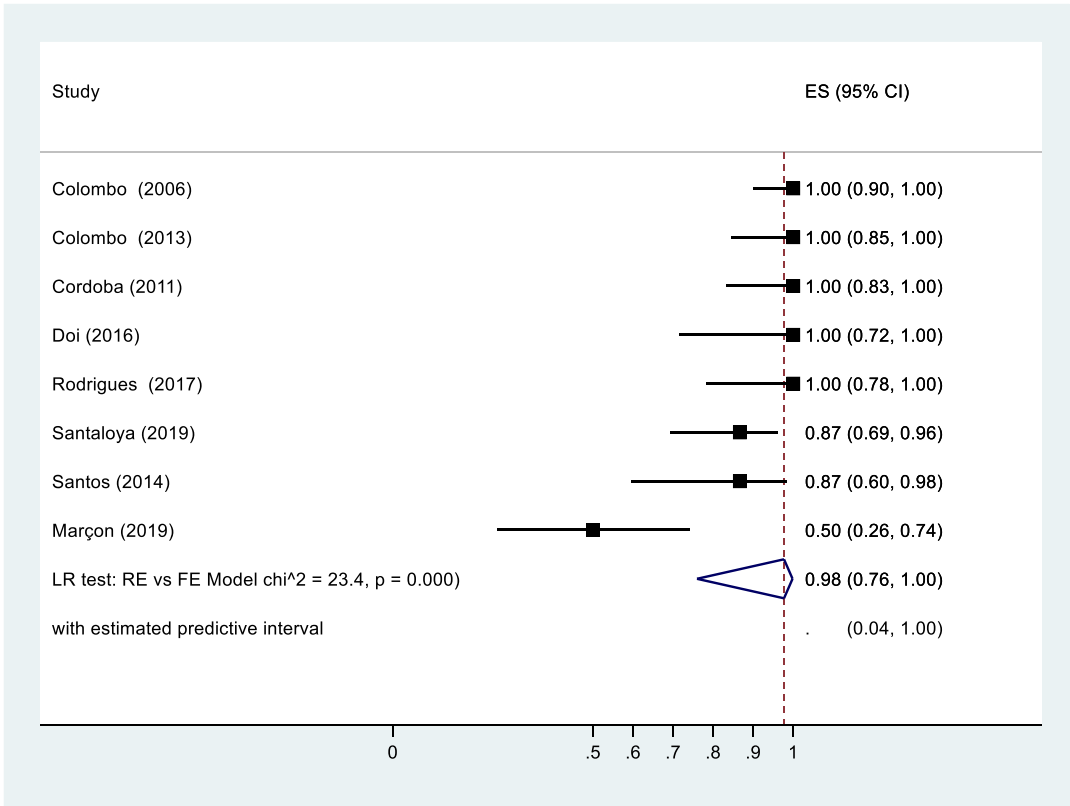


Figura 72. Forest plot da sensibilidade de *Candida glabrata* frente ao antifúngico voriconazol em oito estudos de candidemia realizados na América Latina.

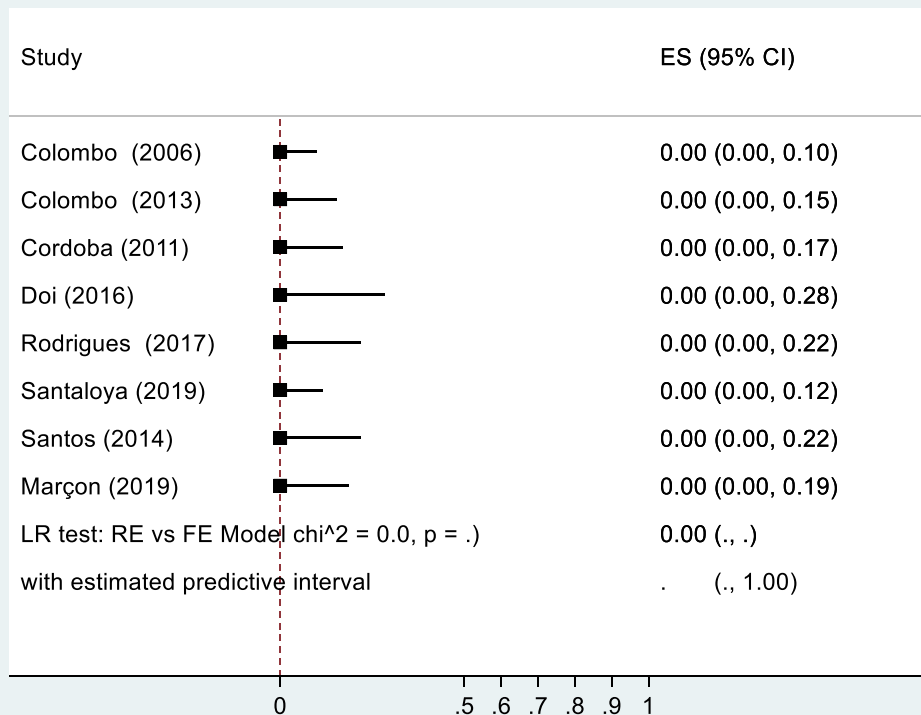


Figura 73. Forest plot da sensibilidade dose dependente de *Candida glabrata* frente ao antifúngico voriconazol em oito estudos de candidemia realizados na América Latina.

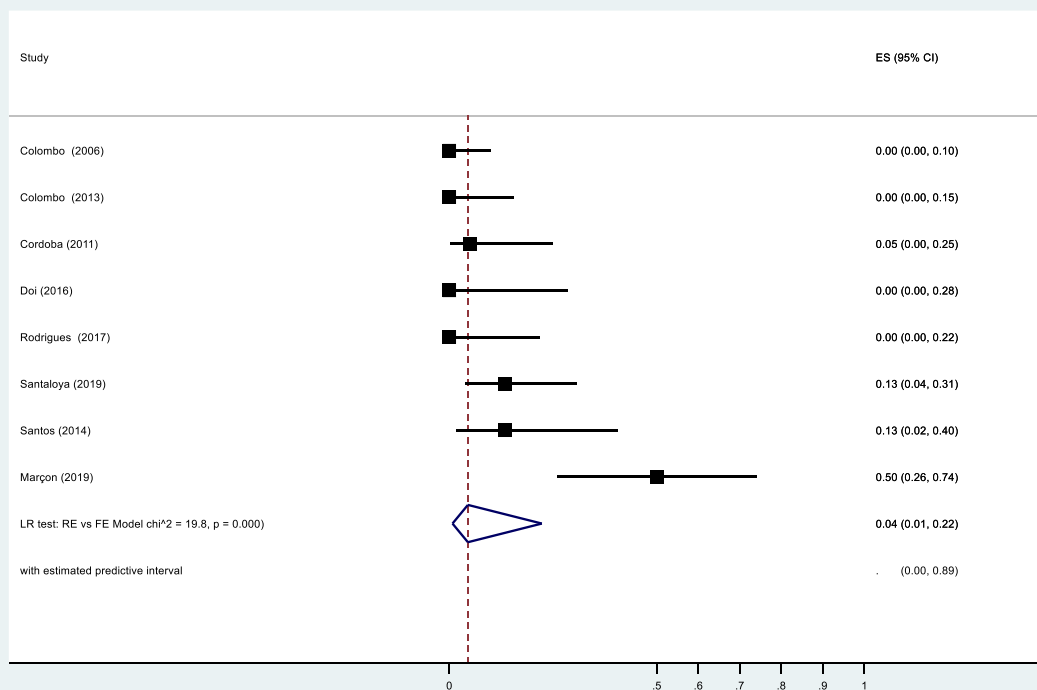


Figura 74. Forest plot da resistência de *Candida glabrata* frente ao antifúngico voriconazol em oito estudos de candidemia realizados na América Latina.

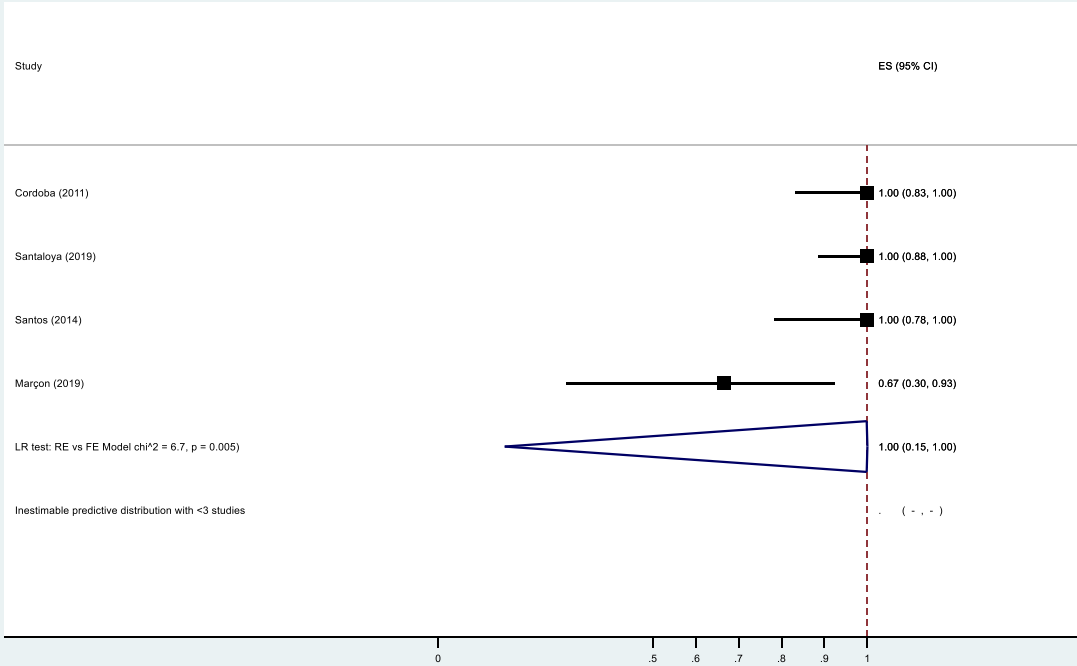


Figura 75. Forest plot da sensibilidade de *Candida glabrata* frente ao antifúngico caspofungina em quatro estudos de candidemia realizados na América Latina.

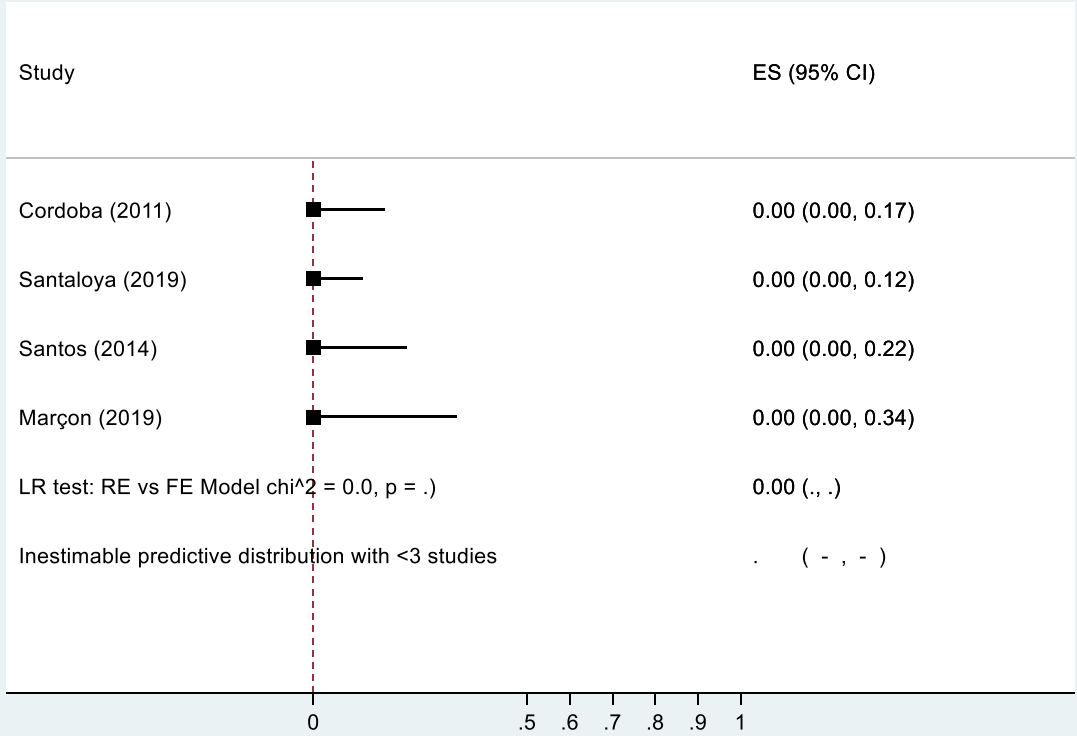


Figura 76. Forest plot da sensibilidade dose dependente de *Candida glabrata* frente ao antifúngico caspofungina em quatro estudos de candidemia realizados na América Latina.

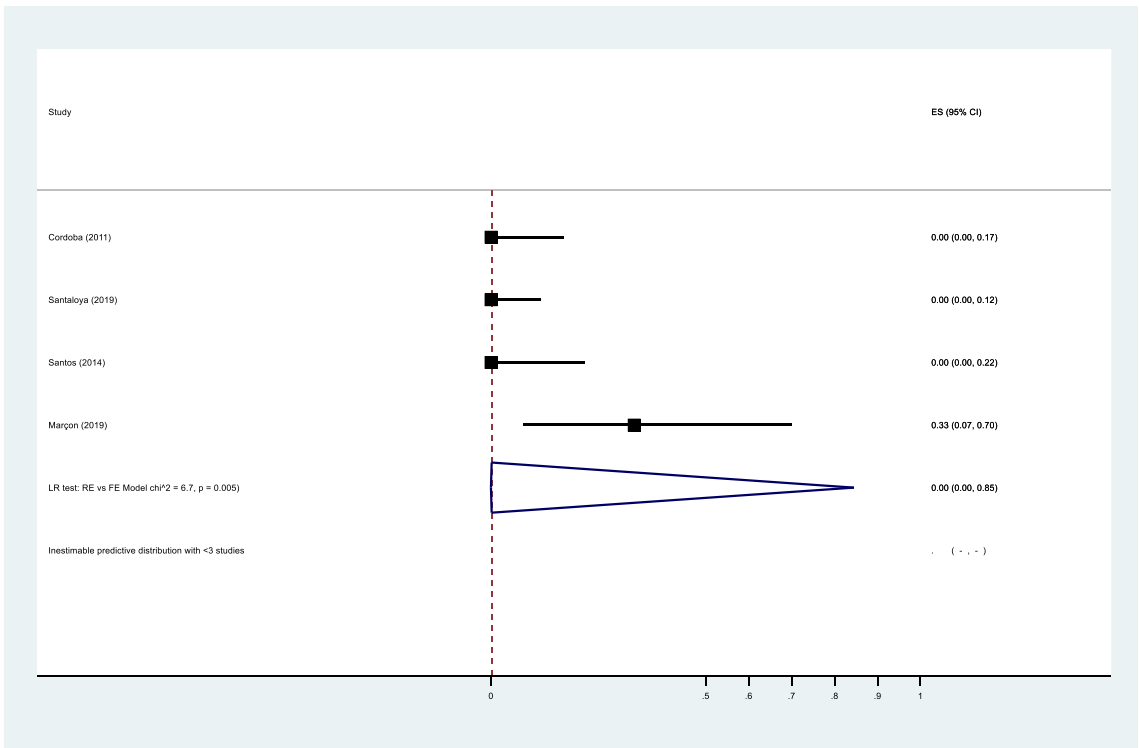


Figura 77. Forest plot da resistência de *Candida glabrata* frente ao antifúngico caspofungina em quatro estudos de candidemia realizados na América Latina.

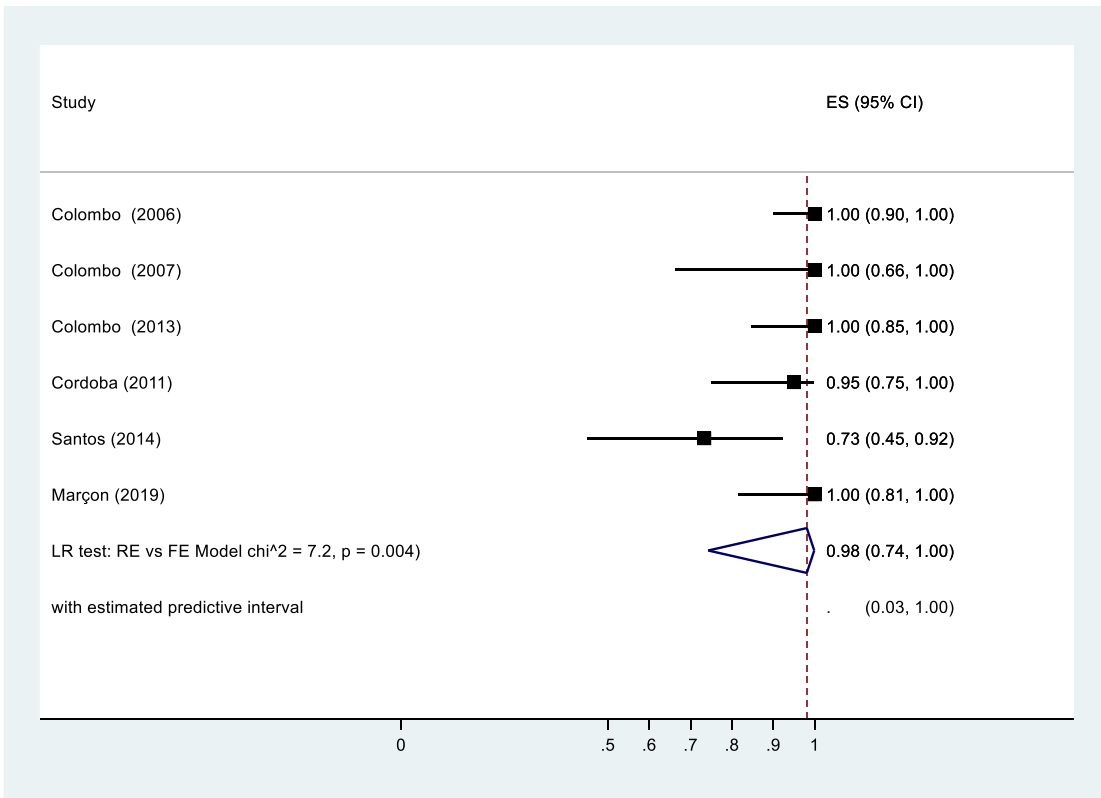


Figura 78. Forest plot da sensibilidade de *Candida glabrata* frente ao antifúngico 5-fluorocitosina em seis estudos de candidemia realizados na América Latina.

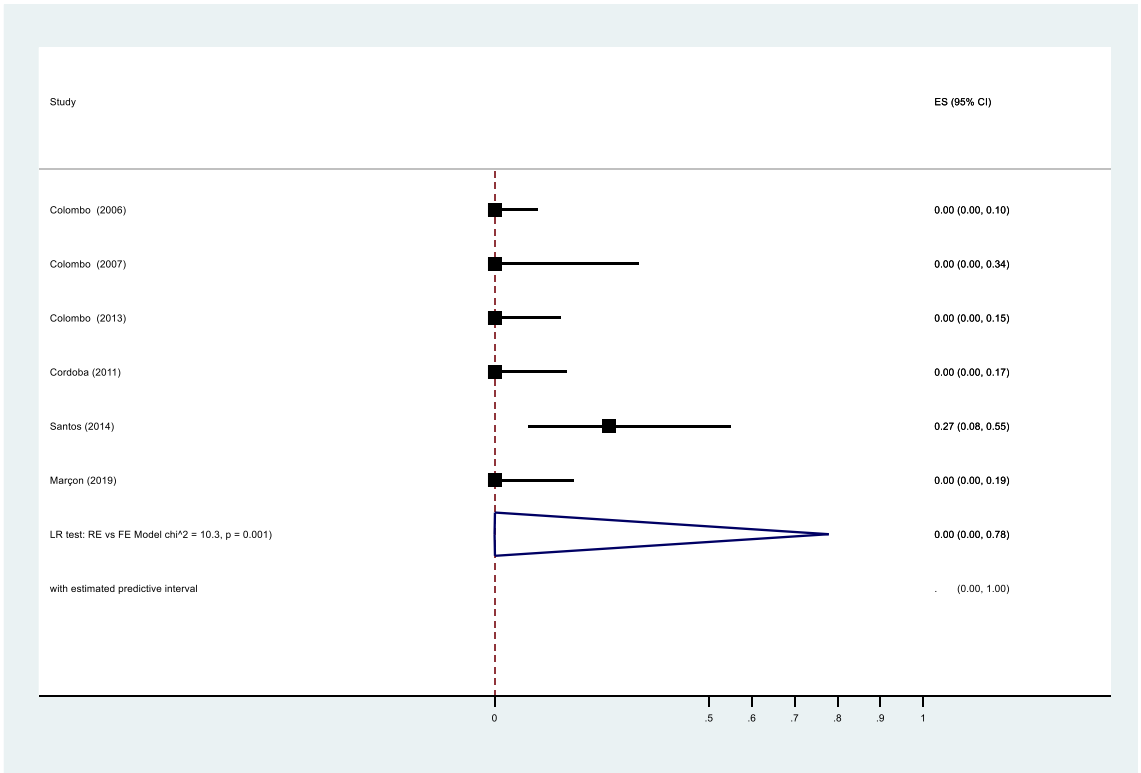


Figura 79. Forest plot da sensibilidade dose dependente de *Candida glabrata* frente ao antifúngico 5-fluorocitosina em seis estudos de candidemia realizados na América Latina.

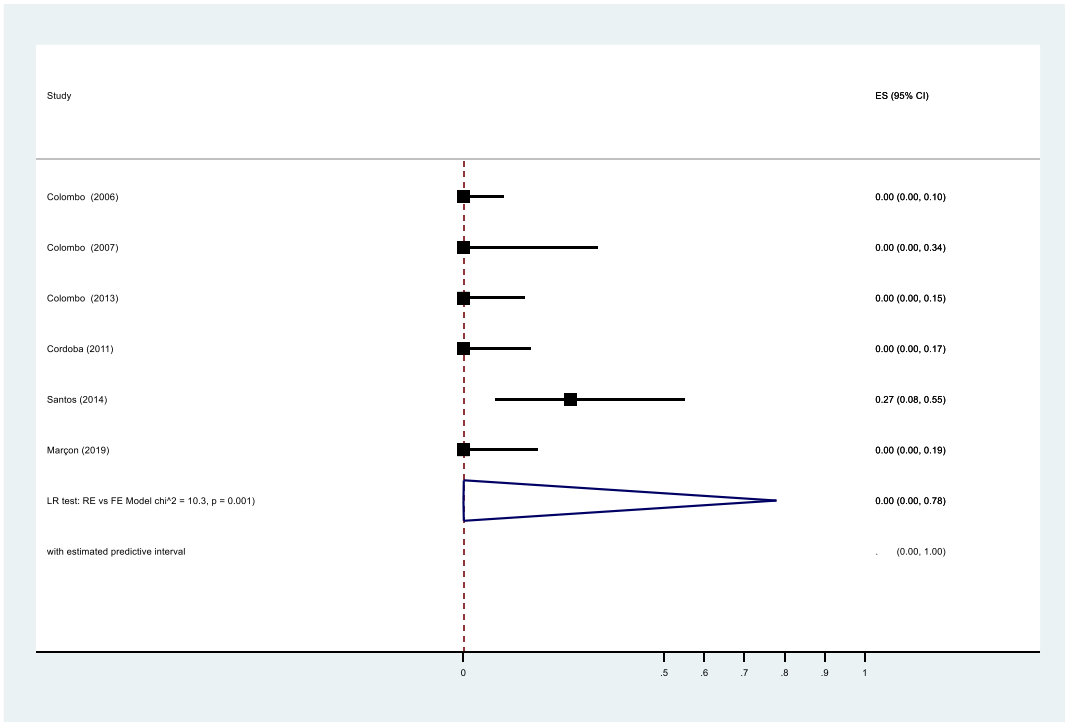


Figura 80. Forest plot da resistência de *Candida glabrata* frente ao antifúngico 5-fluorocitosina em seis estudos de candidemia realizados na América Latina.

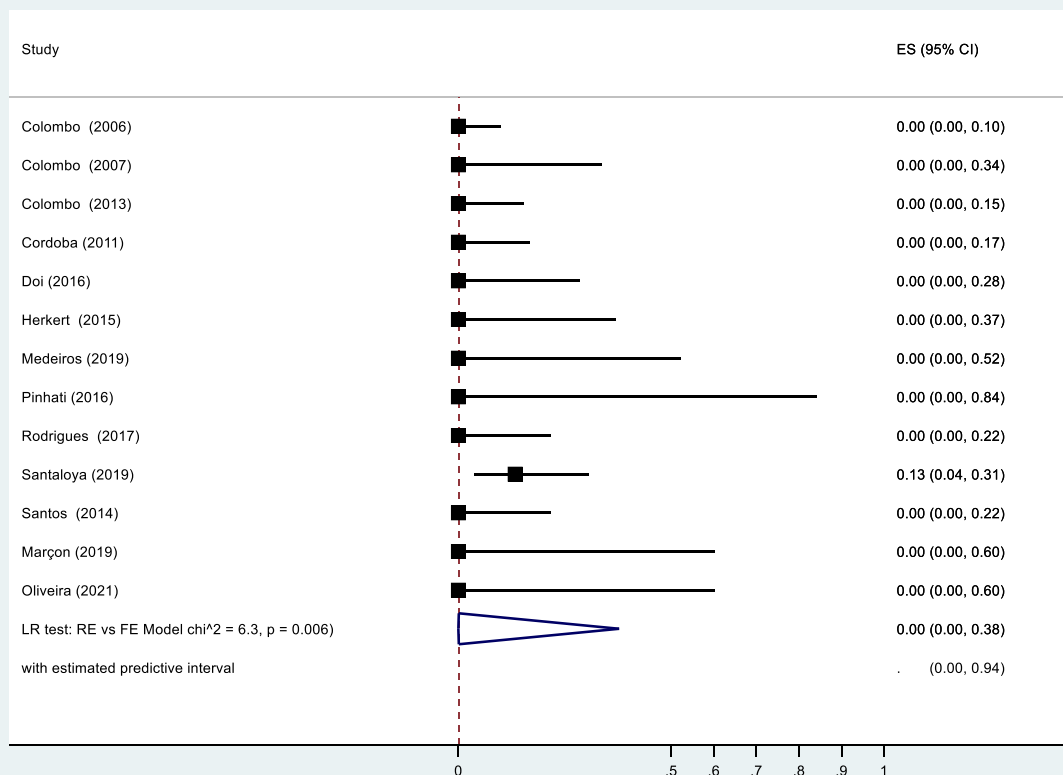


Figura 81. Forest plot da resistência de *Candida glabrata* frente ao antifúngico anidulafungina em 13 estudos de candidemia realizados na América Latina..

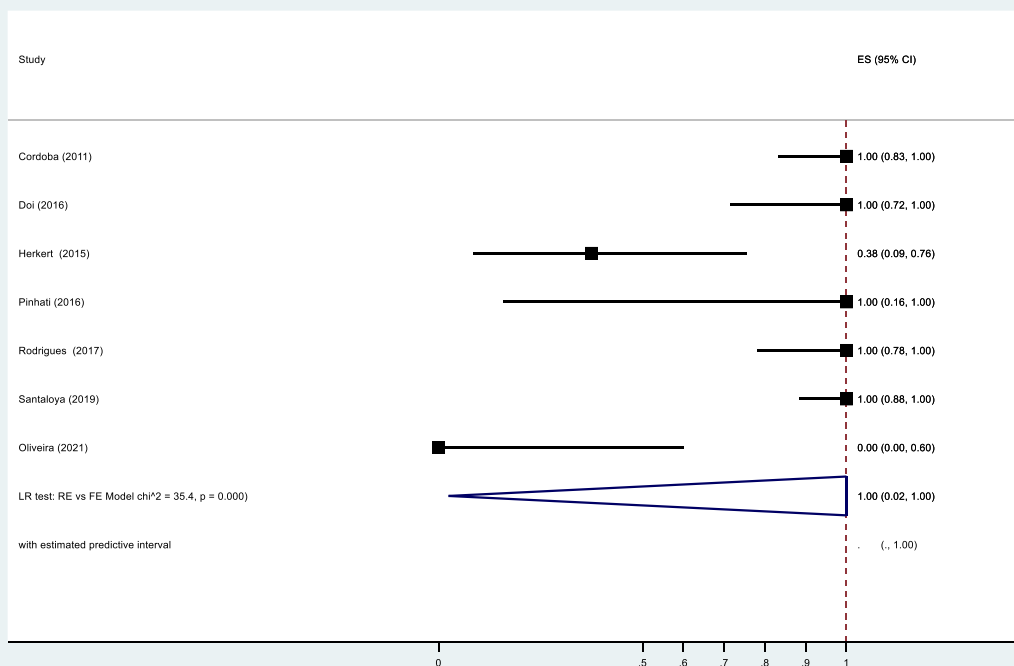


Figura 82. Forest plot da sensibilidade de *Candida glabrata* frente ao antifúngico anidulafungina em seis estudos de candidemia realizados na América Latina.

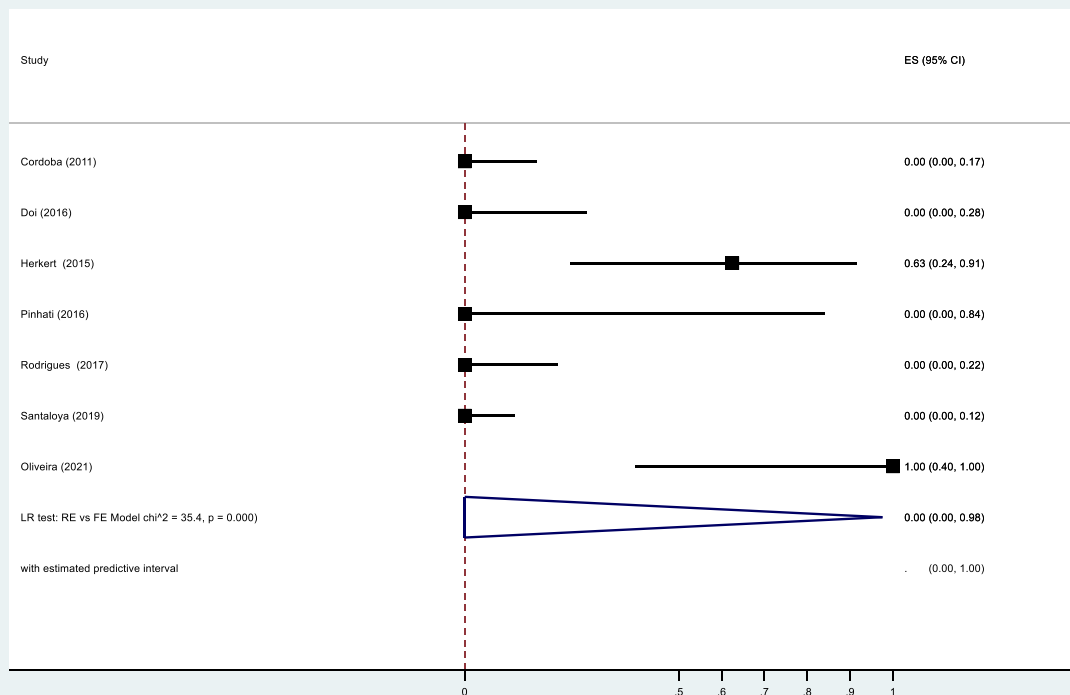


Figura 83. Forest plot da sensibilidade dose dependente de *Candida glabrata* frente ao antifúngico anidulafungina em seis estudos de candidemia realizados na América Latina.

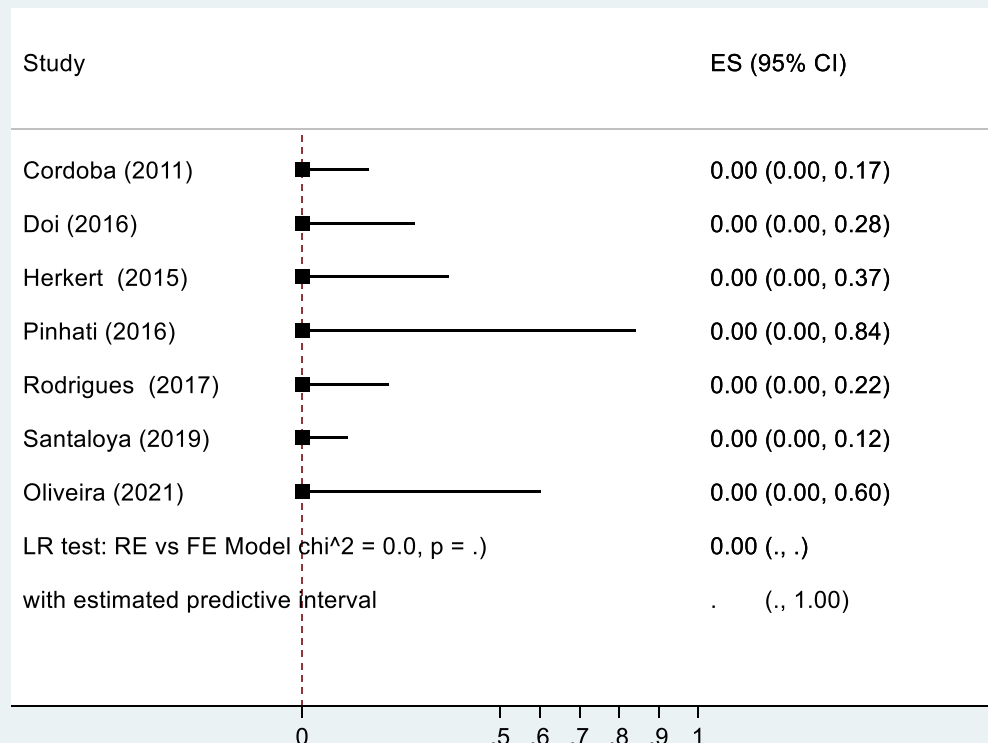


Figura 84. Forest plot da resistência de *Candida glabrata* frente ao antifúngico anidulafungina em seis estudos de candidemia realizados na América Latina.

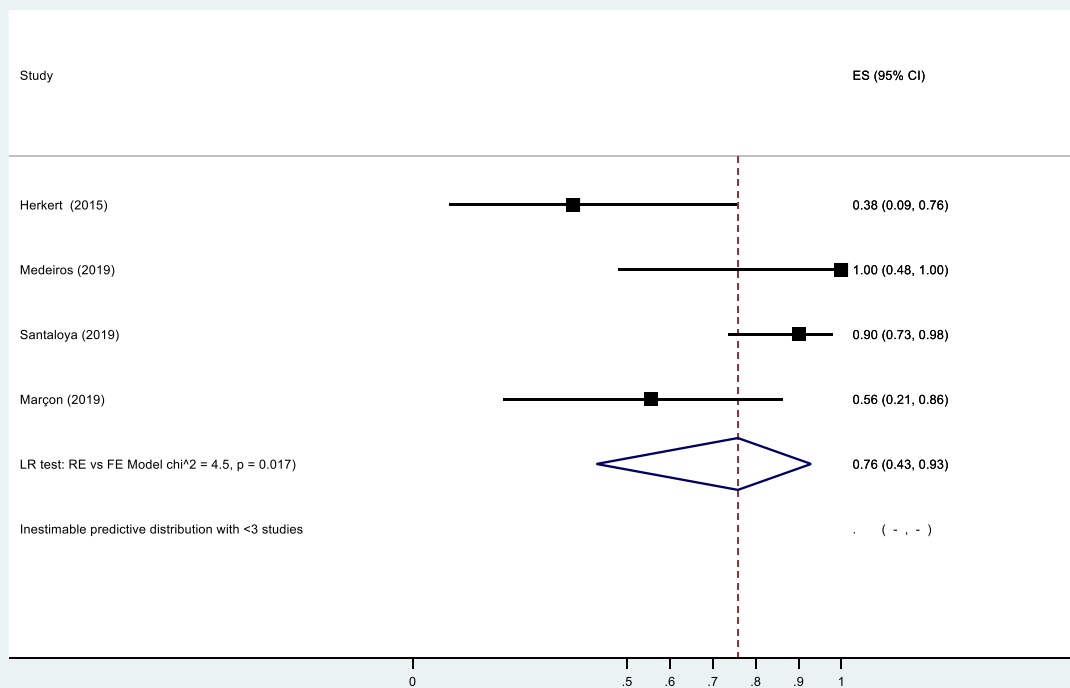


Figura 85. Forest plot da sensibilidade de *Candida glabrata* frente ao antifúngico micafungina em quatro estudos de candidemia realizados na América Latina.

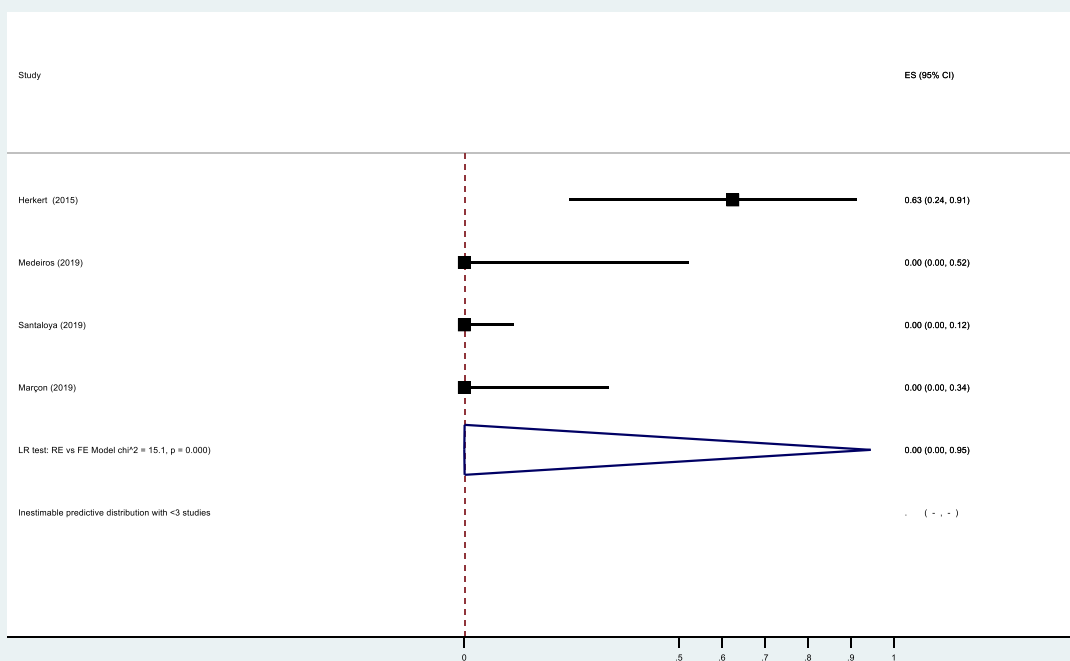


Figura 86. Forest plot da sensibilidade dose dependente de *Candida glabrata* frente ao antifúngico micafungina em quatro estudos de candidemia realizados na América Latina.

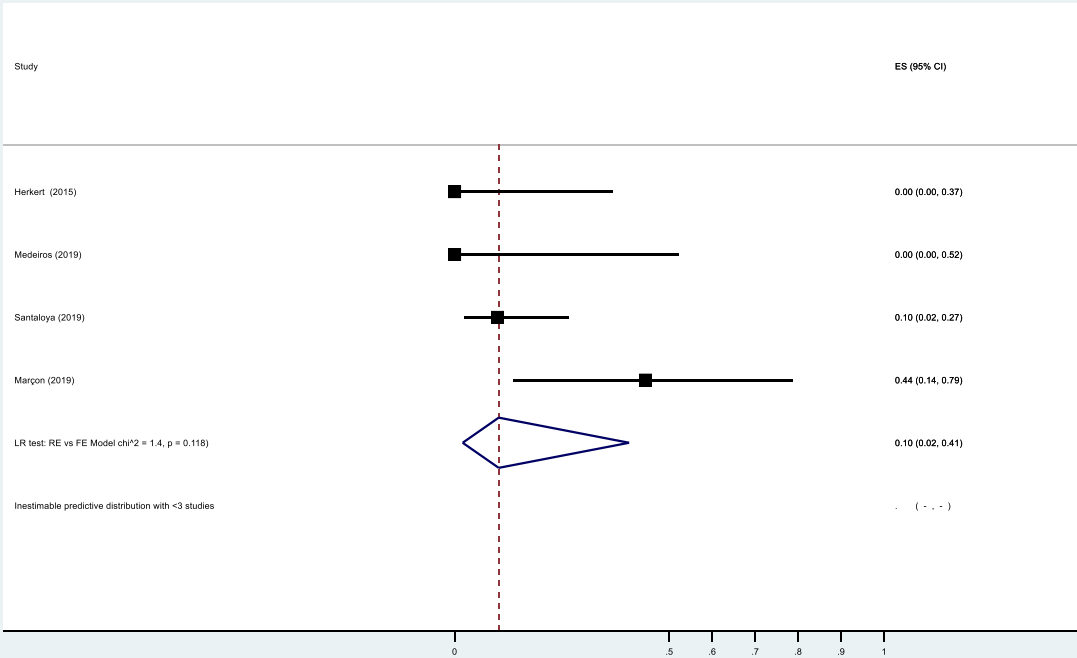


Figura 87. Forest plot da resistência de *Candida glabrata* frente ao antifúngico micafungina em quatro estudos de candidemia realizados na América Latina.

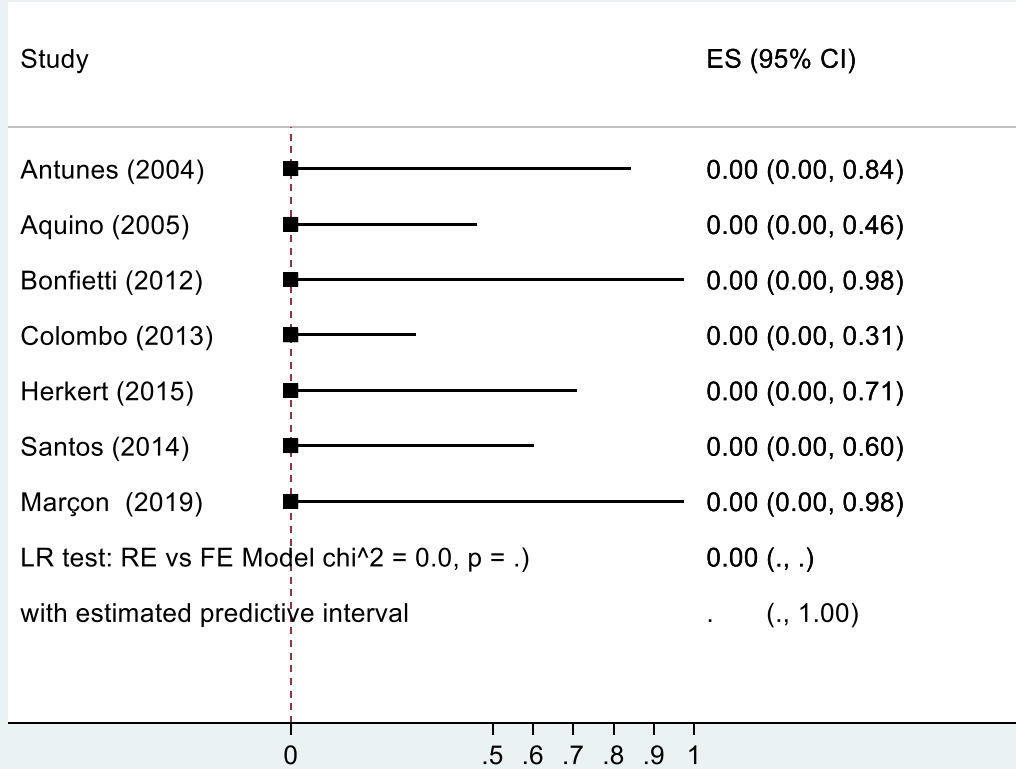


Figura 88. Forest plot da sensibilidade de *Candida krusei* frente ao antifúngico fluconazol em sete estudos de candidemia realizados na América Latina.

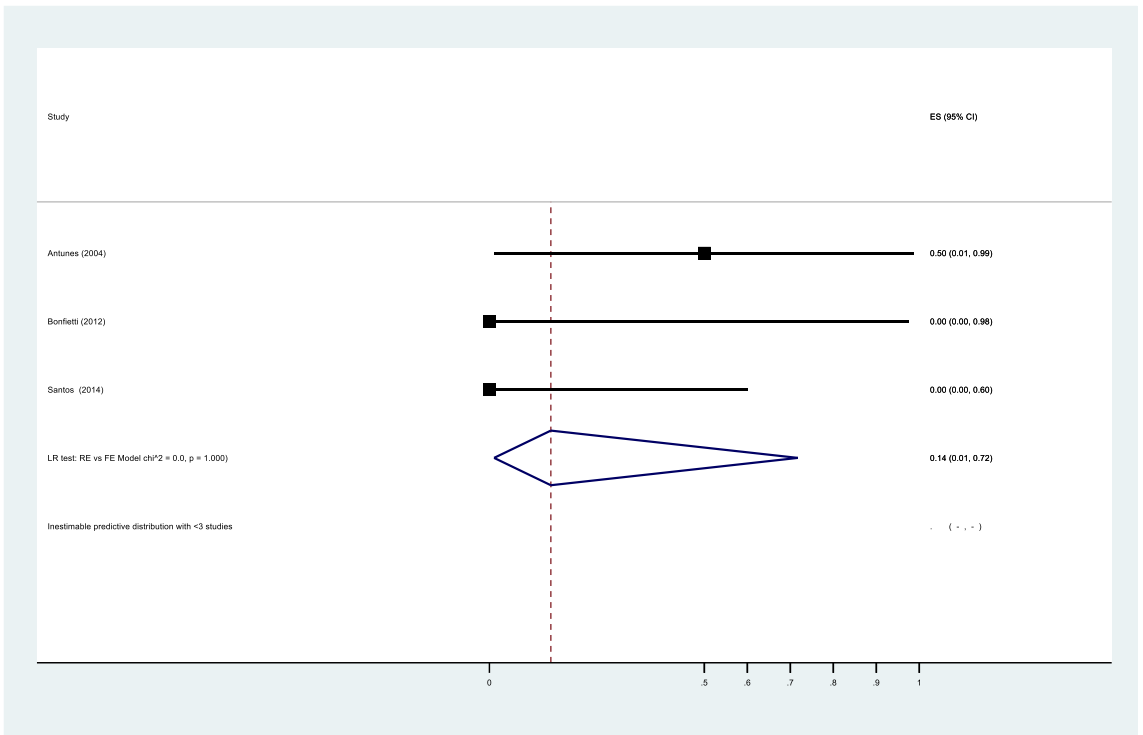


Figura 89. Forest plot da sensibilidade de *Candida krusei* frente ao antifúngico itraconazol em três estudos de candidemia realizados na América Latina.

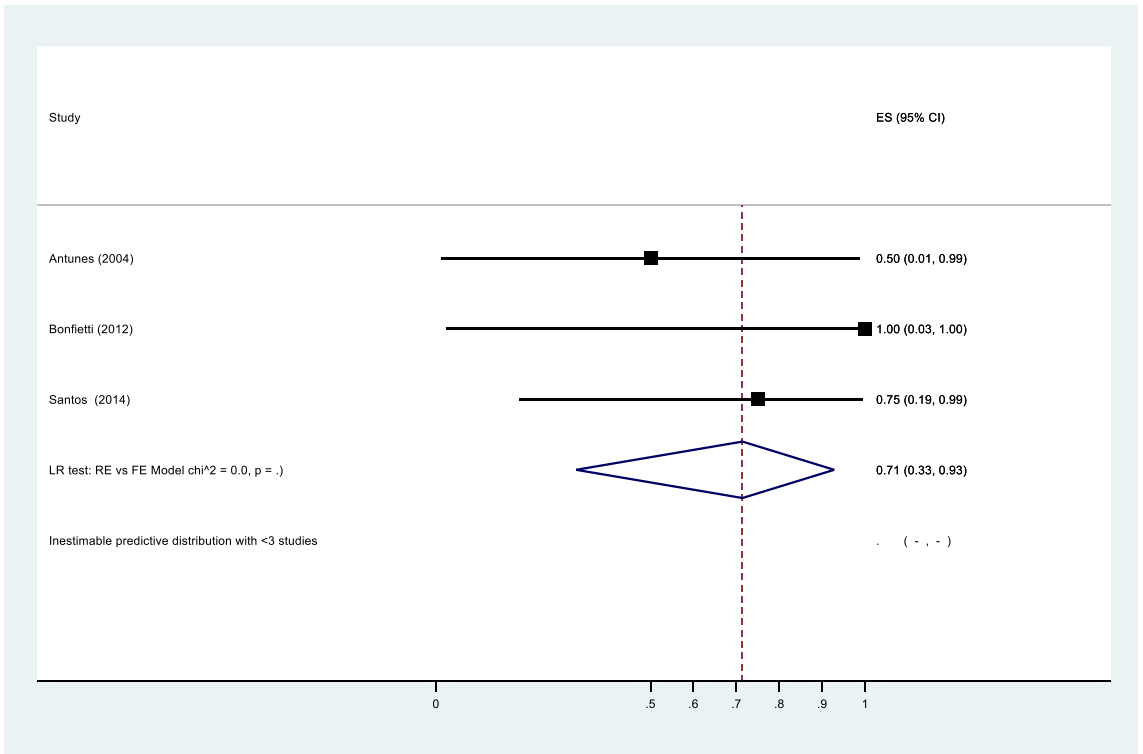


Figura 90. Forest plot da sensibilidade dose dependente de *Candida krusei* frente ao antifúngico itraconazol em três estudos de candidemia realizados na América Latina.

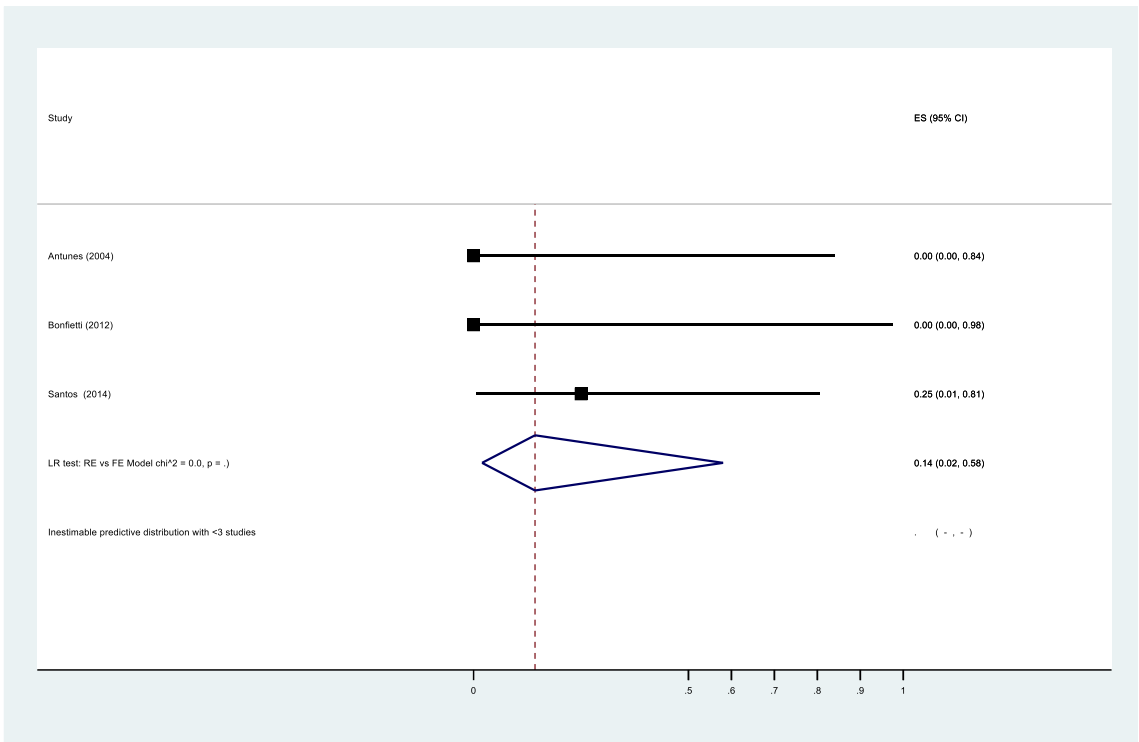


Figura 91. Forest plot da resistência de *Candida krusei* frente ao antifúngico itraconazol em três estudos de candidemia realizados na América Latina.

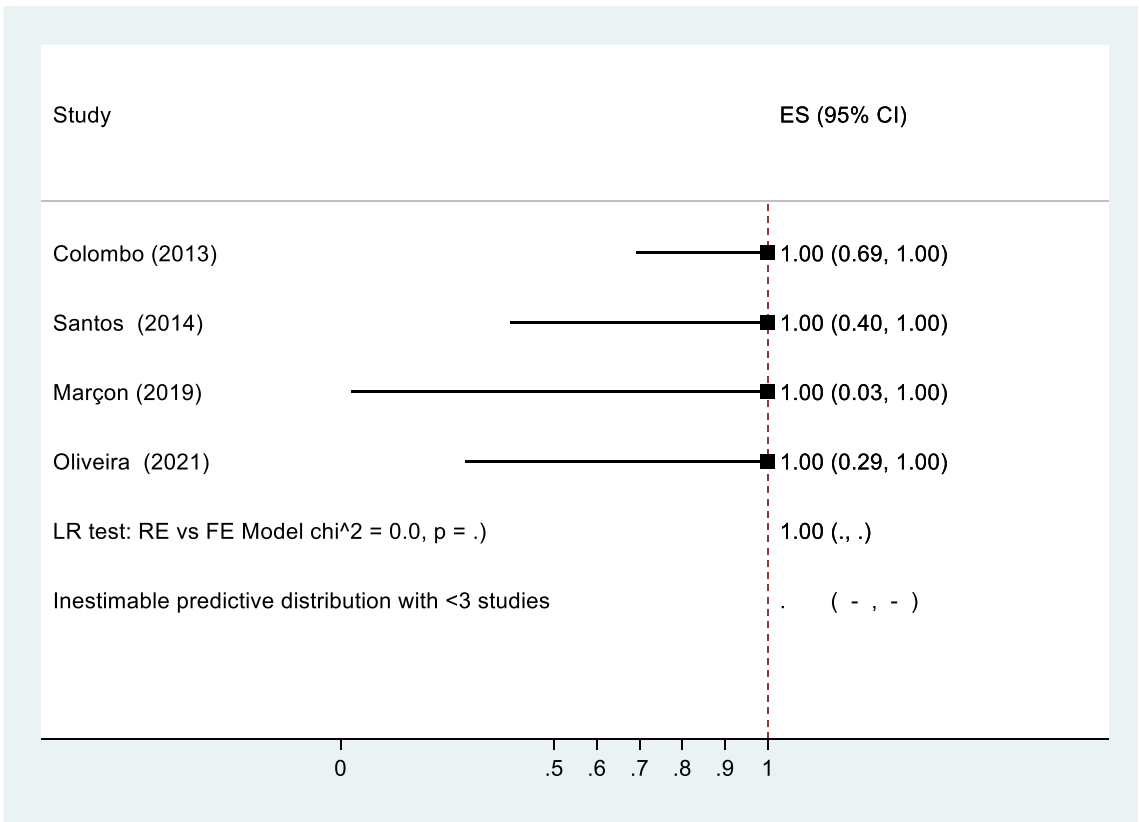


Figura 92. Forest plot da sensibilidade de *Candida krusei* frente ao antifúngico voriconazol em quatro estudos de candidemia realizados na América Latina.

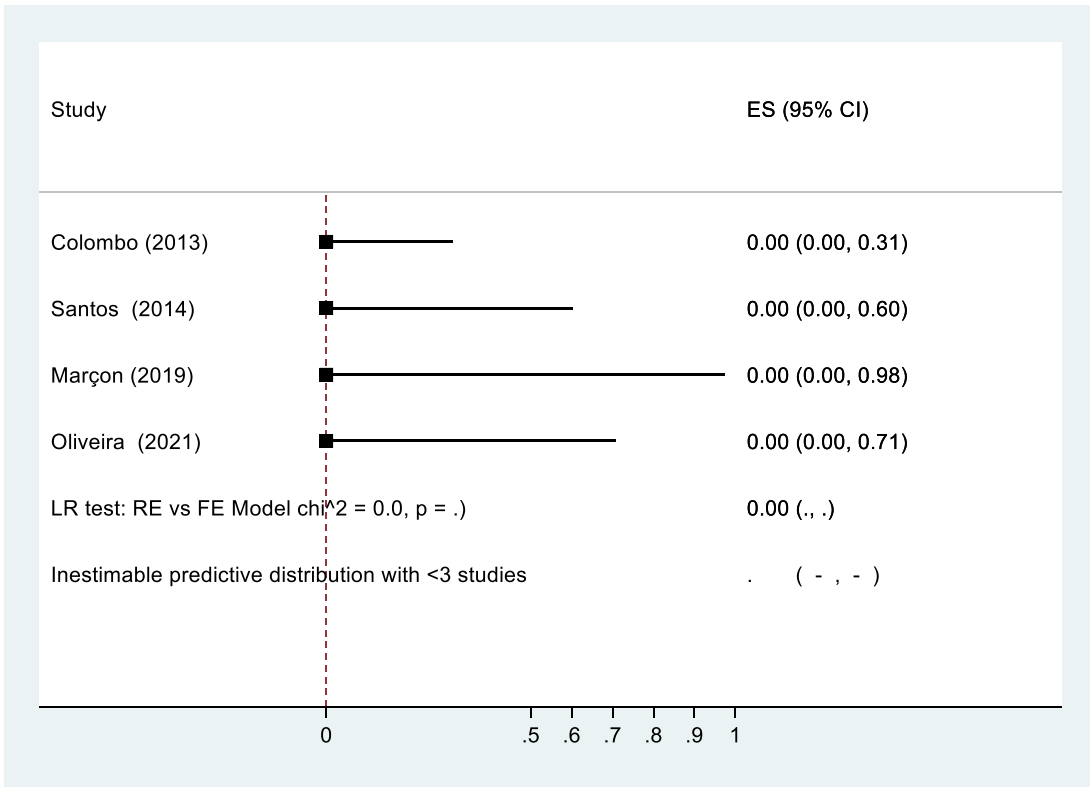


Figura 93. Forest plot da sensibilidade dose dependente de *Candida krusei* frente ao antifúngico voriconazol em quatro estudos de candidemia realizados na América Latina.

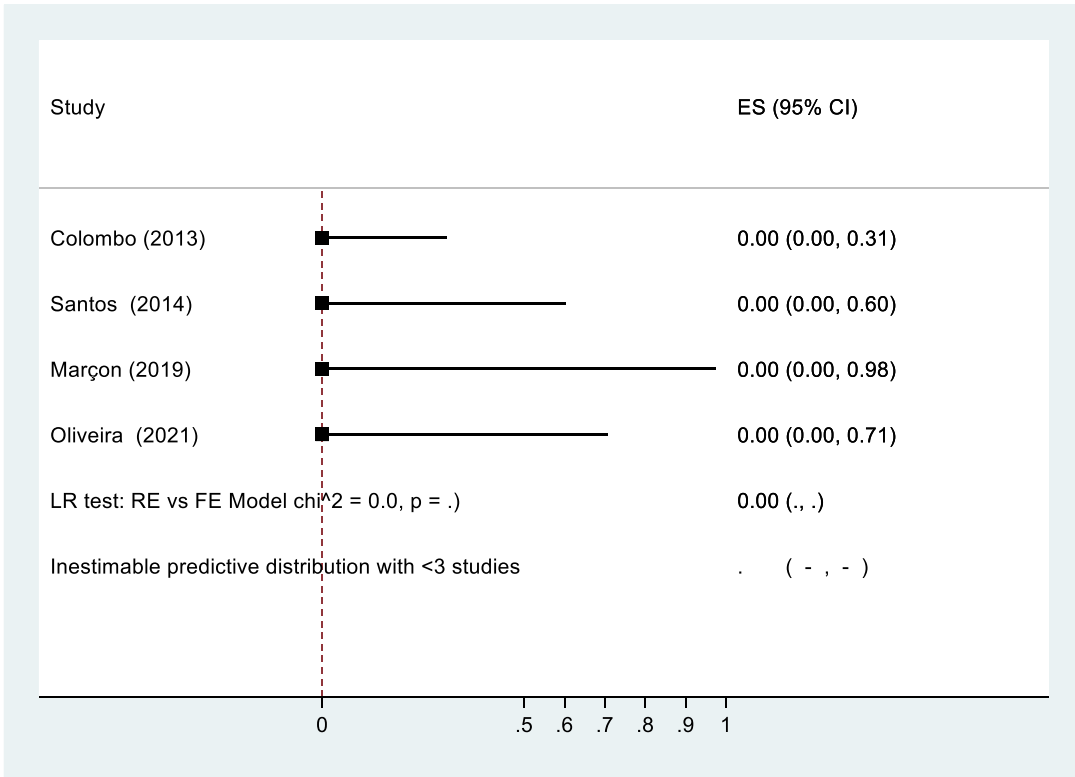


Figura 94. Forest plot da resistência de *Candida krusei* frente ao antifúngico voriconazol em quatro estudos de candidemia realizados na América Latina.

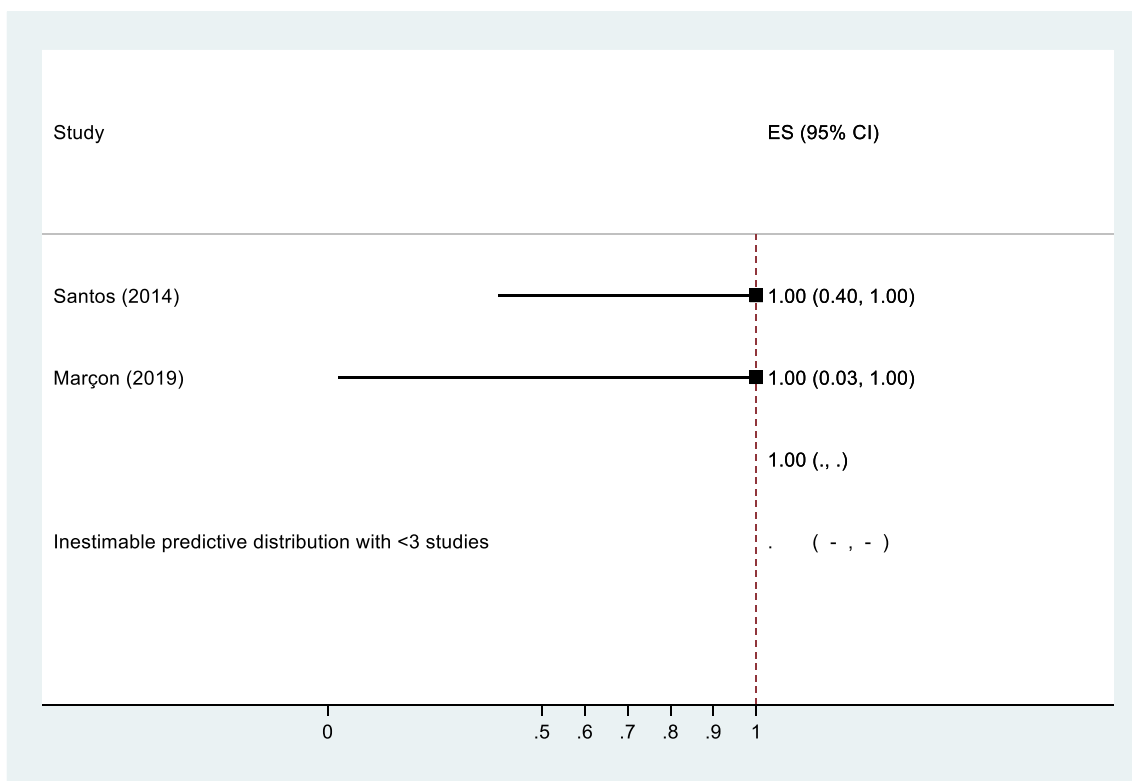


Figura 95. Forest plot da sensibilidade de *Candida krusei* frente ao antifúngico caspofungina em dois estudos de candidemia realizados na América Latina.

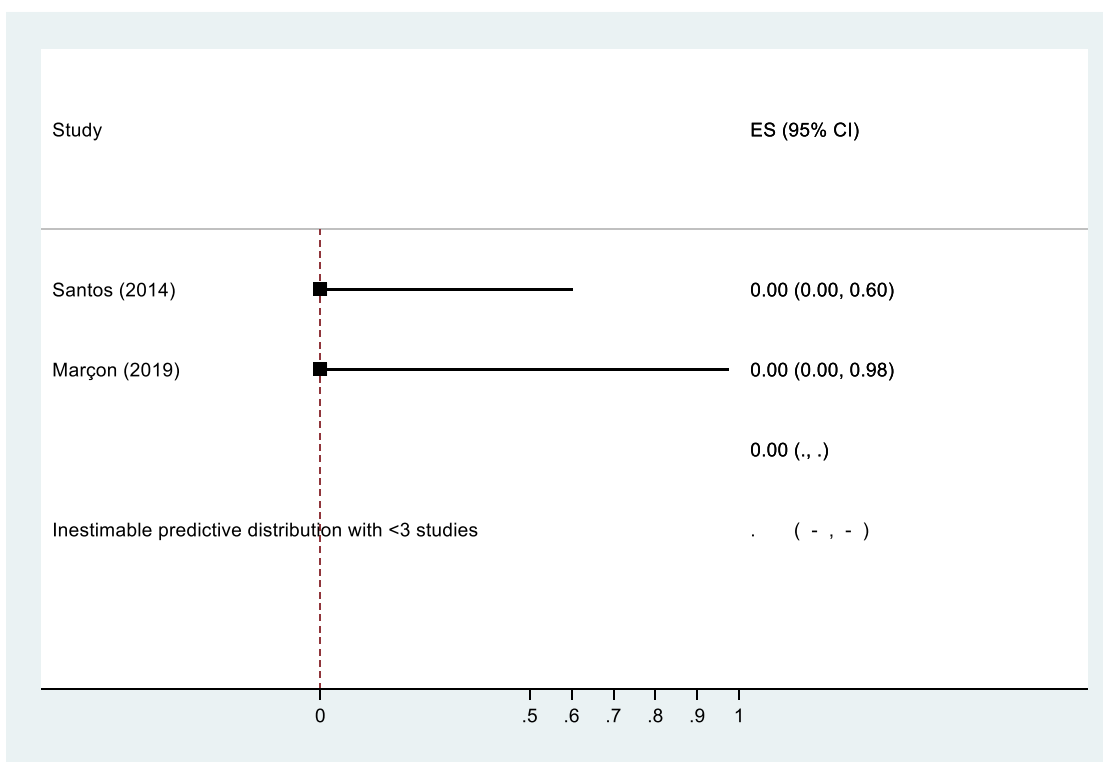


Figura 96. Forest plot da sensibilidade dose dependente de *Candida krusei* frente ao antifúngico caspofungina em dois estudos de candidemia realizados na América Latina.

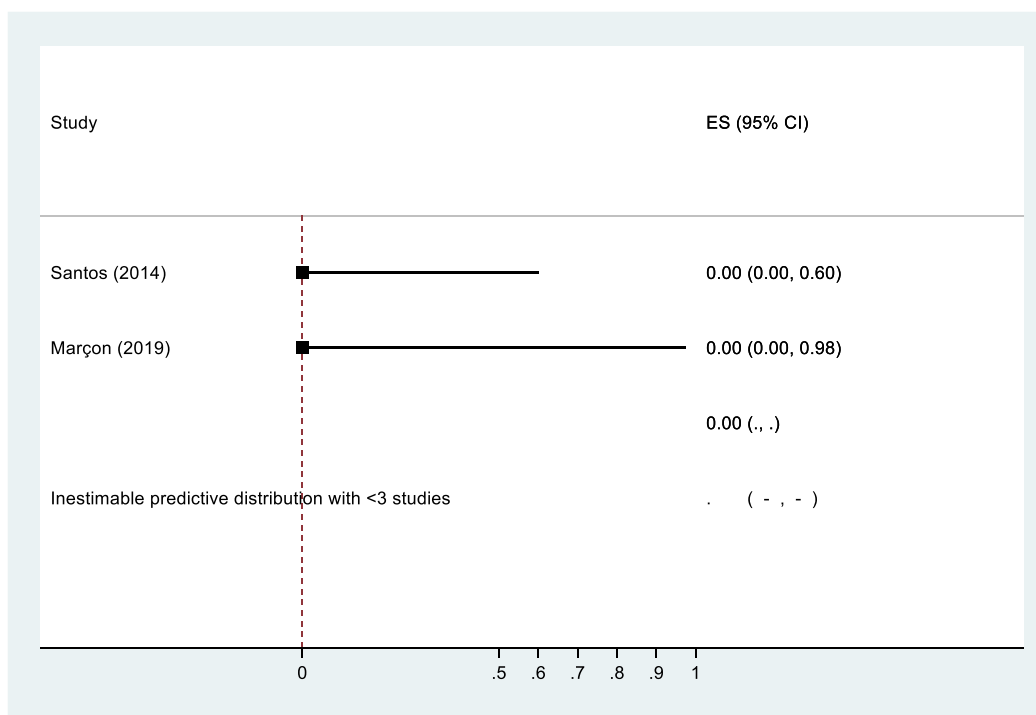


Figura 97. Forest plot da resistência de *Candida krusei* frente ao antifúngico caspofungina em dois estudos de candidemia realizados na América Latina.

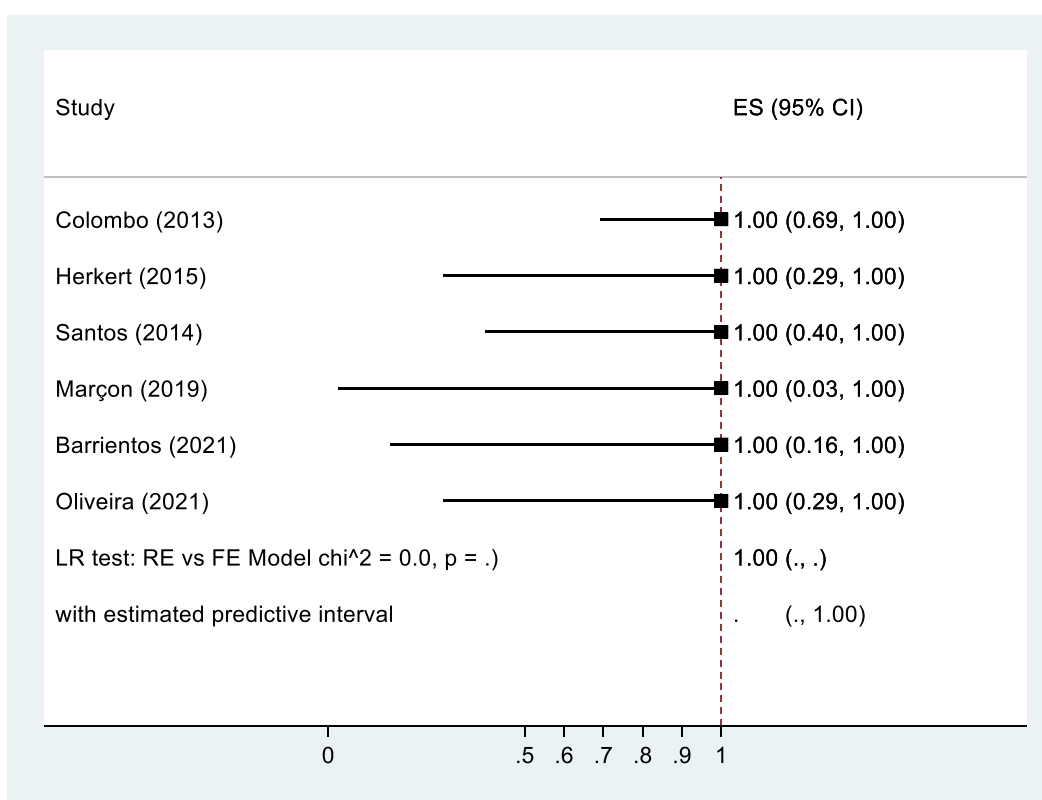


Figura 98. Forest plot da sensibilidade de *Candida krusei* frente ao antifúngico anfotericina B em seis estudos de candidemia realizados na América Latina.

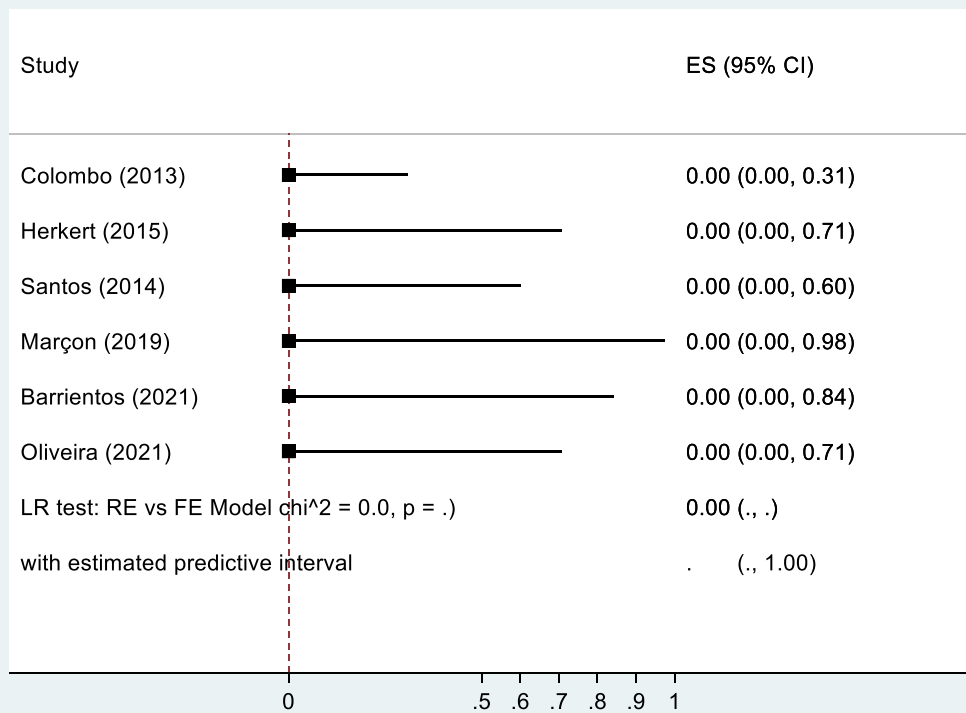


Figura 99. Forest plot da sensibilidade dose dependente de *Candida krusei* frente ao antifúngico anidotericina B em seis estudos de candidemia realizados na América Latina.

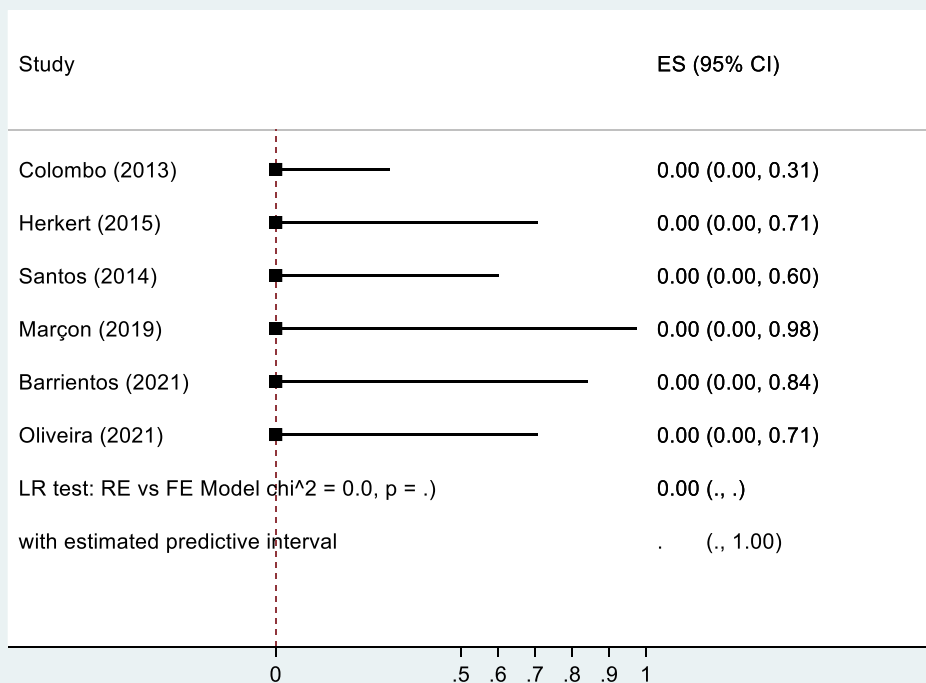


Figura 100. Forest plot da resistência de *Candida krusei* frente ao antifúngico anidotericina B em seis estudos de candidemia realizados na América Latina.

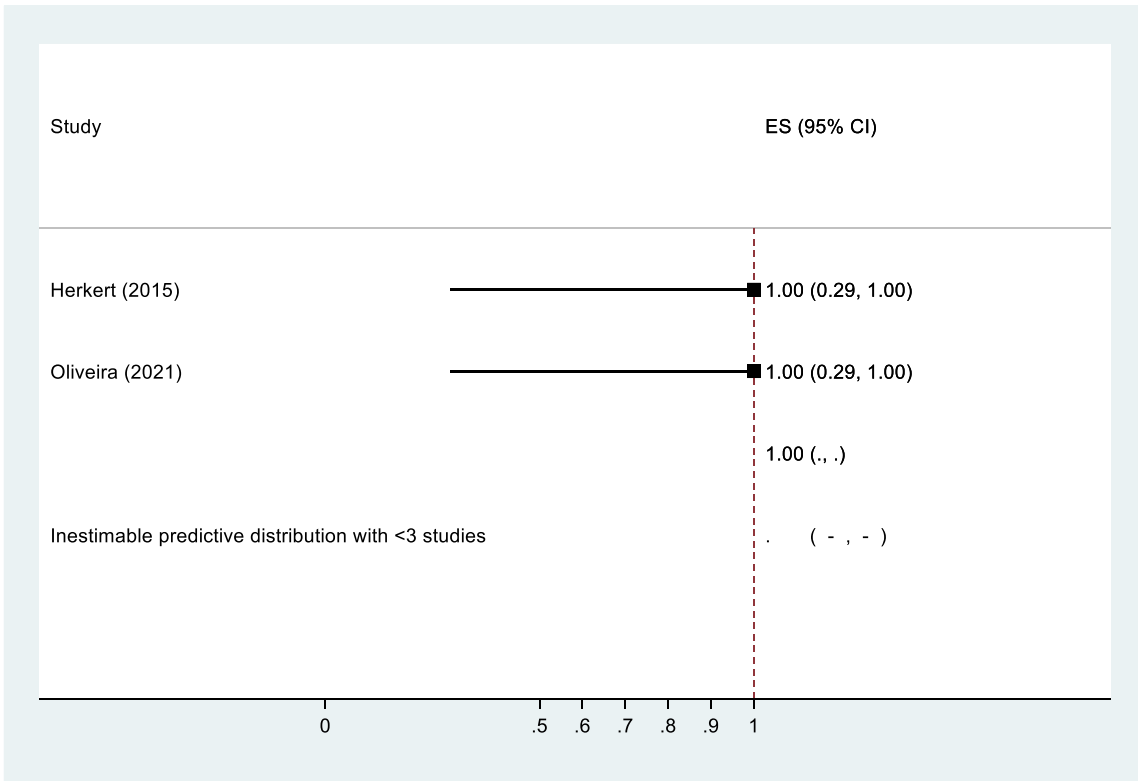


Figura 101. Forest plot da sensibilidade de *Candida krusei* frente ao antifúngico anidulafungina em dois estudos de candidemia realizados na América Latina.

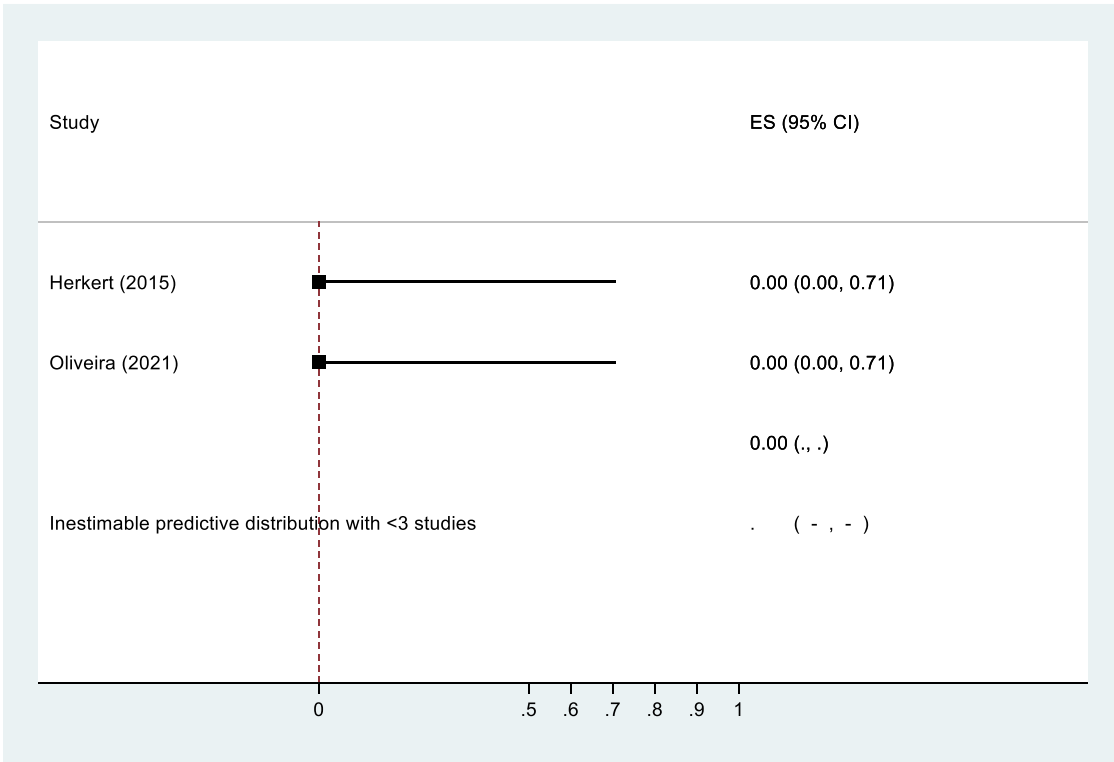


Figura 102. Forest plot da sensibilidade dose dependente de *Candida krusei* frente ao antifúngico anidulafungina em dois estudos de candidemia realizados na América Latina.

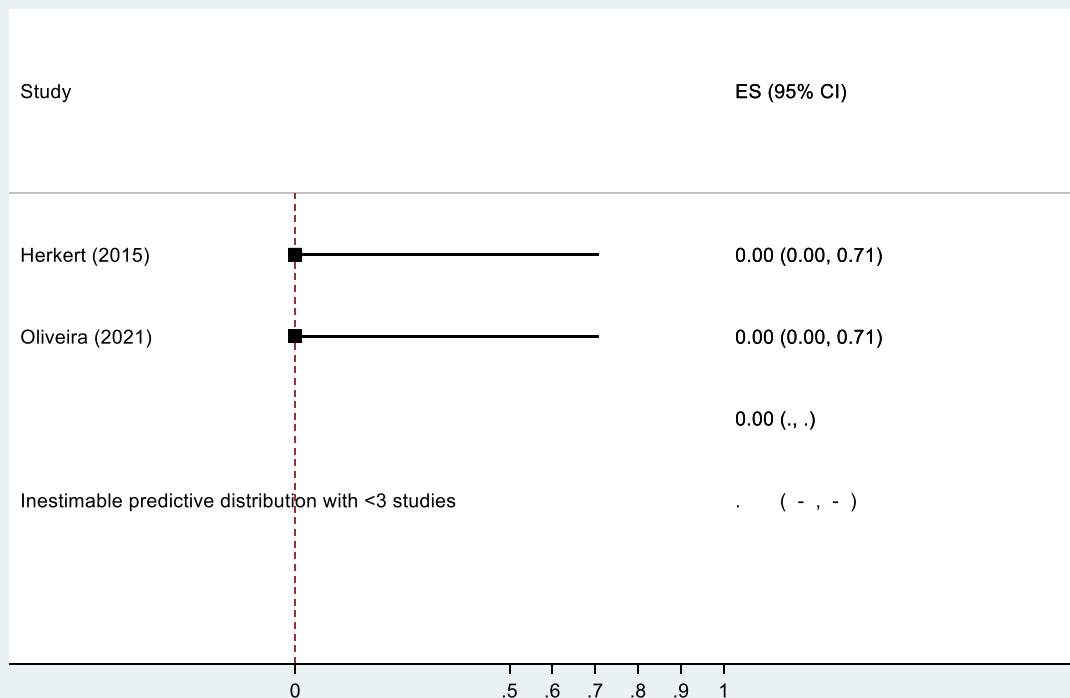


Figura 103. Forest plot da resistência de *Candida krusei* frente ao antifúngico anidulafungina em dois estudos de candidemia realizados na América Latina.

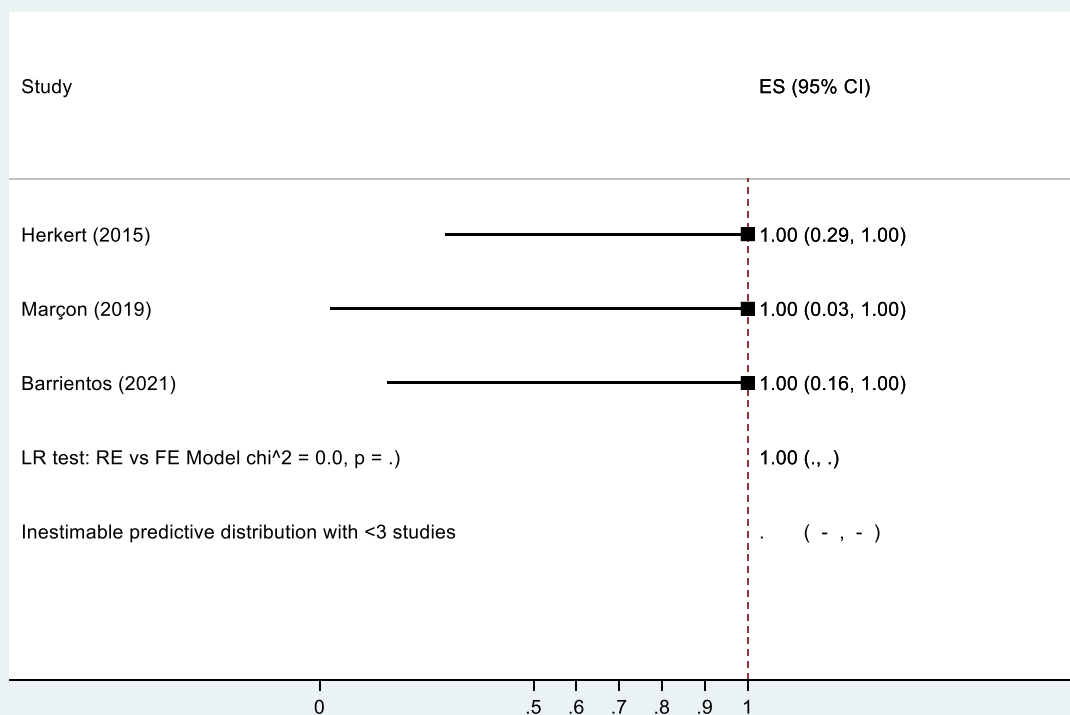


Figura 104. Forest plot da sensibilidade de *Candida krusei* frente ao antifúngico micafungina em três estudos de candidemia realizados na América Latina.

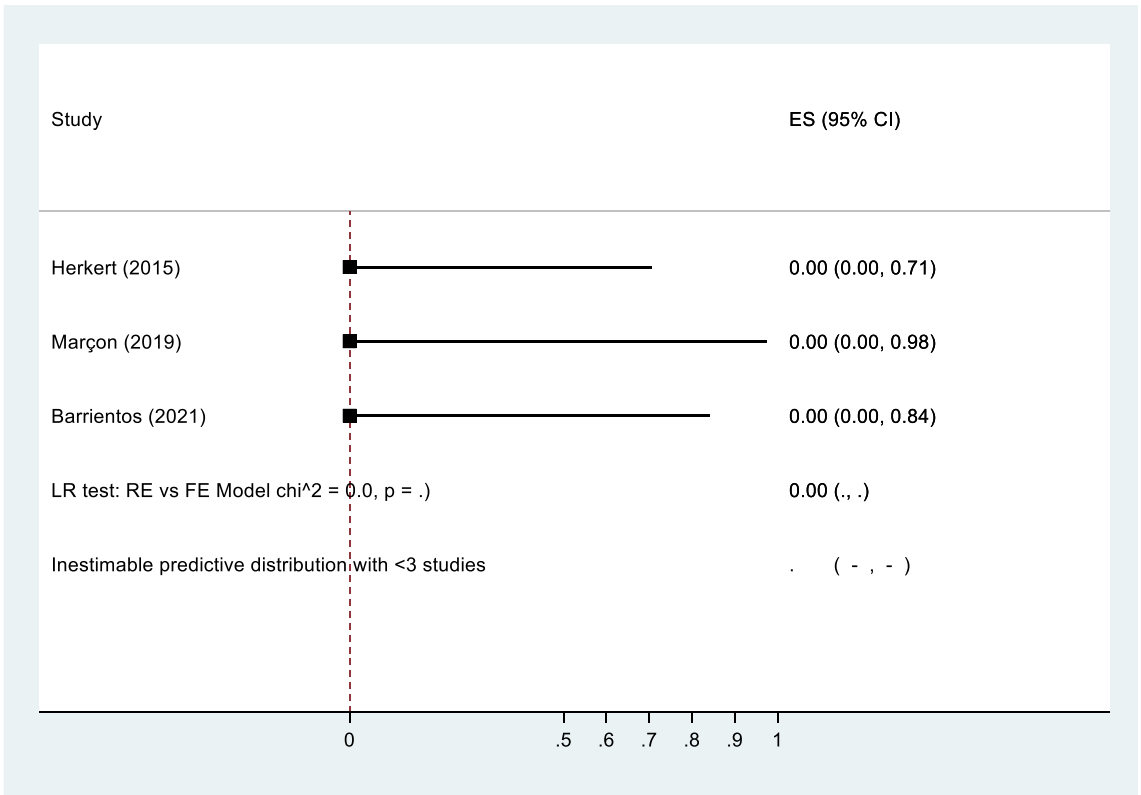


Figura 105. Forest plot da sensibilidade dose dependente de *Candida krusei* frente ao antifúngico micafungina em três estudos de candidemia realizados na América Latina.

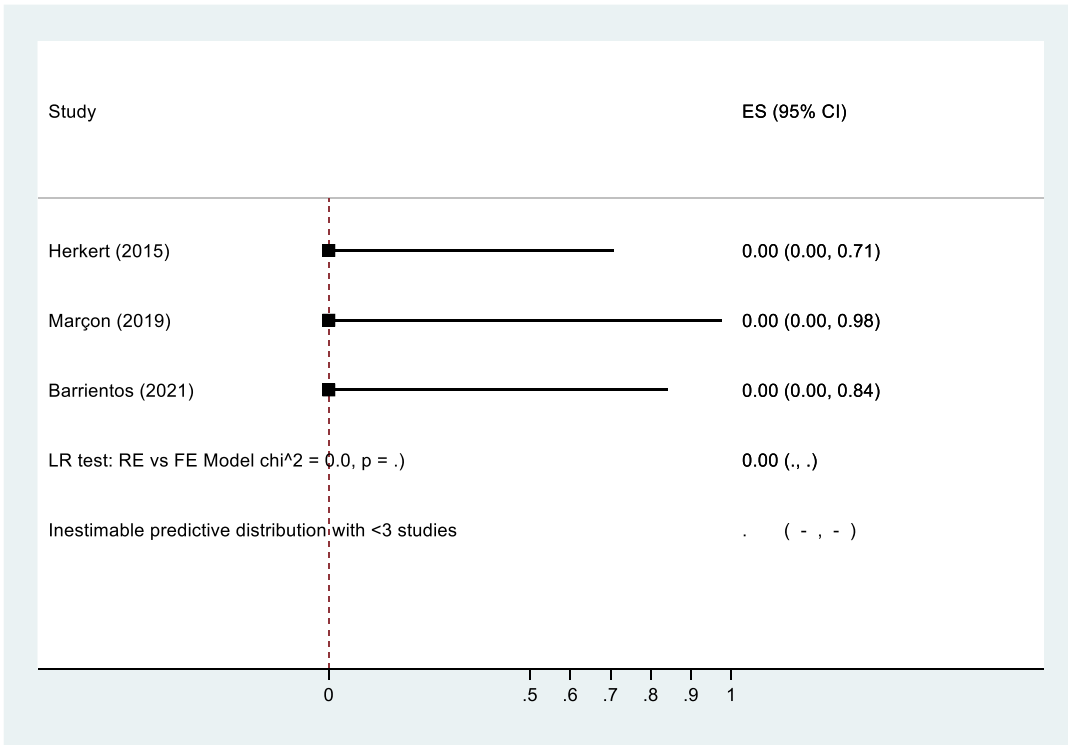


Figura 106. Forest plot da resistência de *Candida krusei* frente ao antifúngico micafungina em três estudos de candidemia realizados na América Latina.

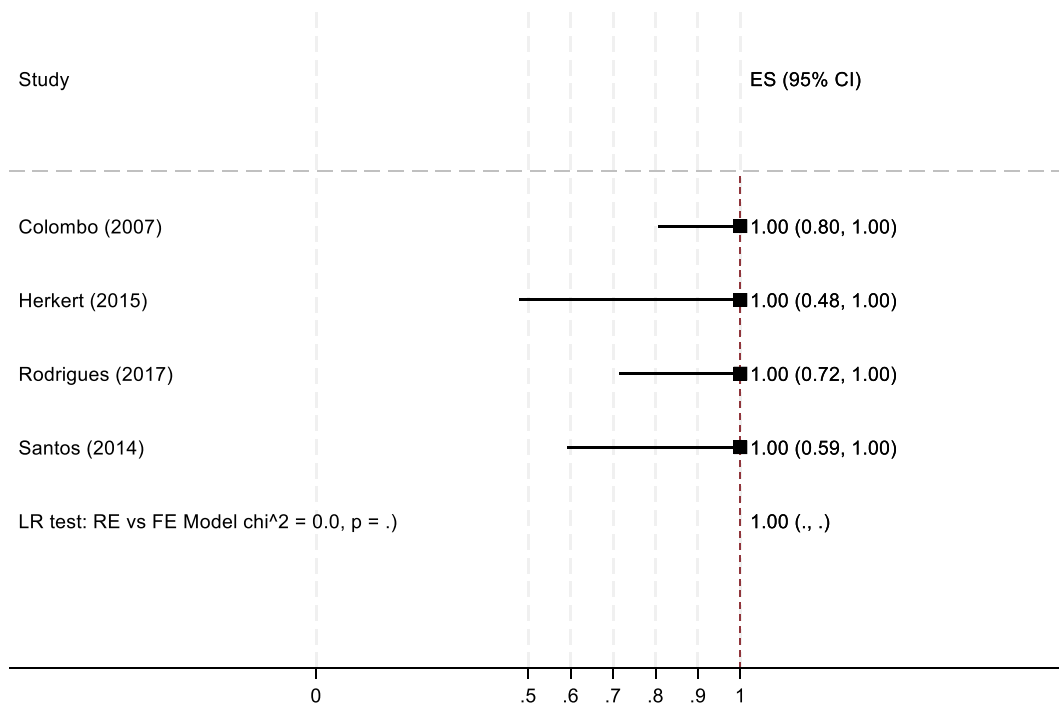


Figura 107. Forest plot da sensibilidade de *Candida guilliermondii* frente ao antifúngico fluconazol em quatro estudos de candidemia realizados na América Latina

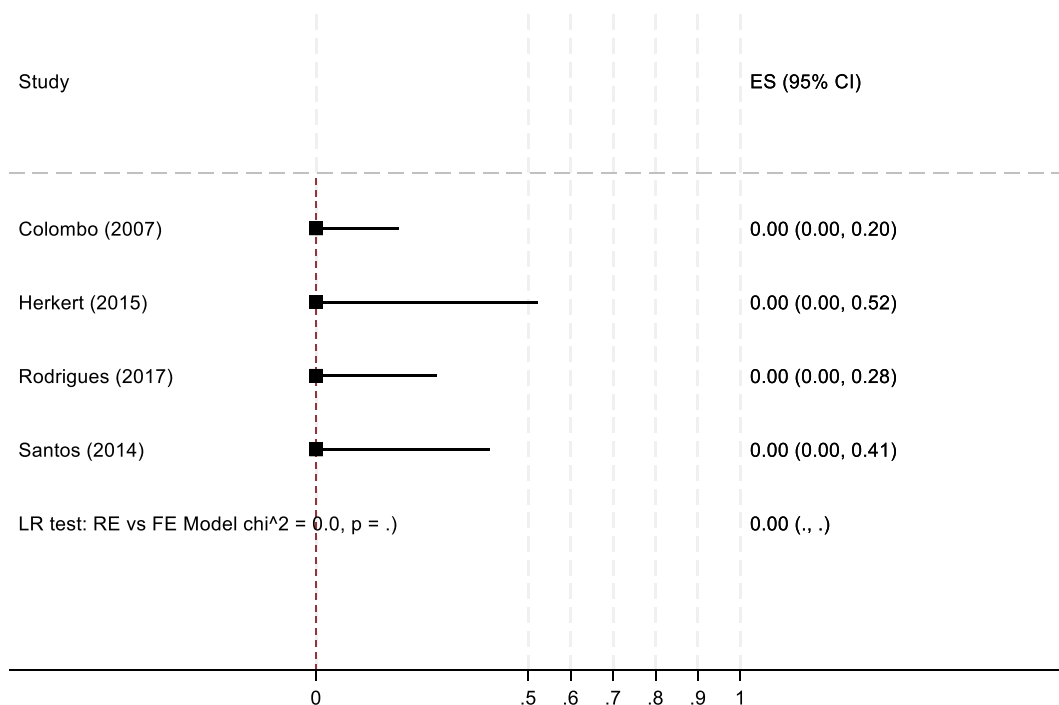


Figura 108. Forest plot da sensibilidade dose dependente de *Candida guilliermondii* frente ao antifúngico fluconazol em quatro estudos de candidemia realizados na América Latina.

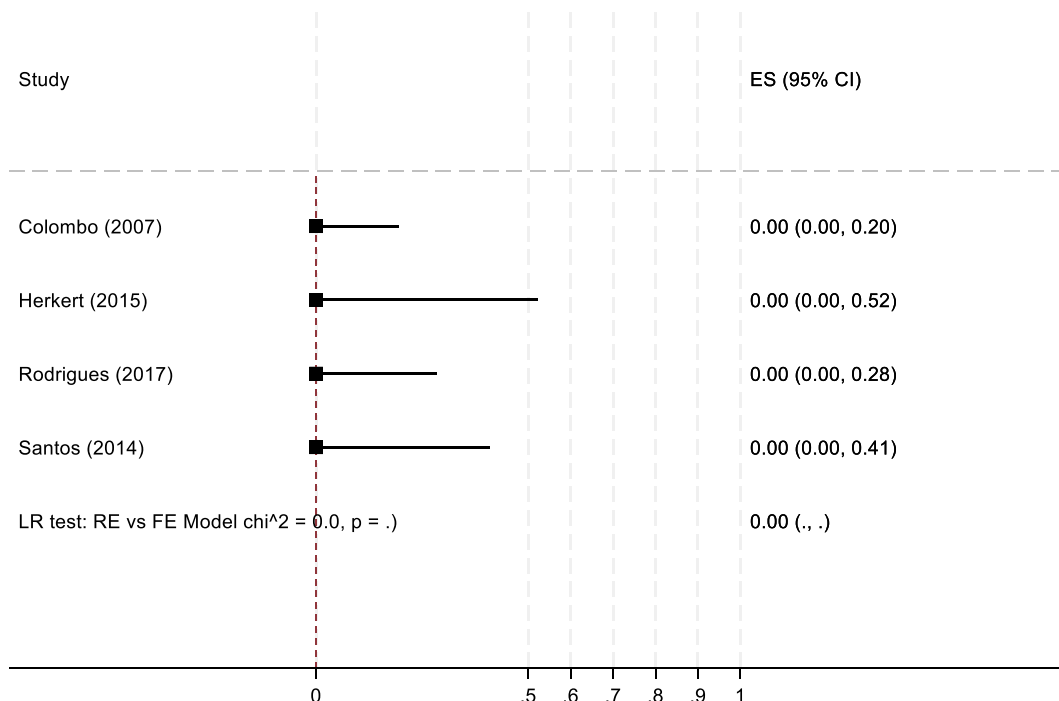


Figura 109. Forest plot da resistência de *Candida guilliermondii* frente ao antifúngico fluconazol em quatro estudos de candidemia realizados na América Latina.

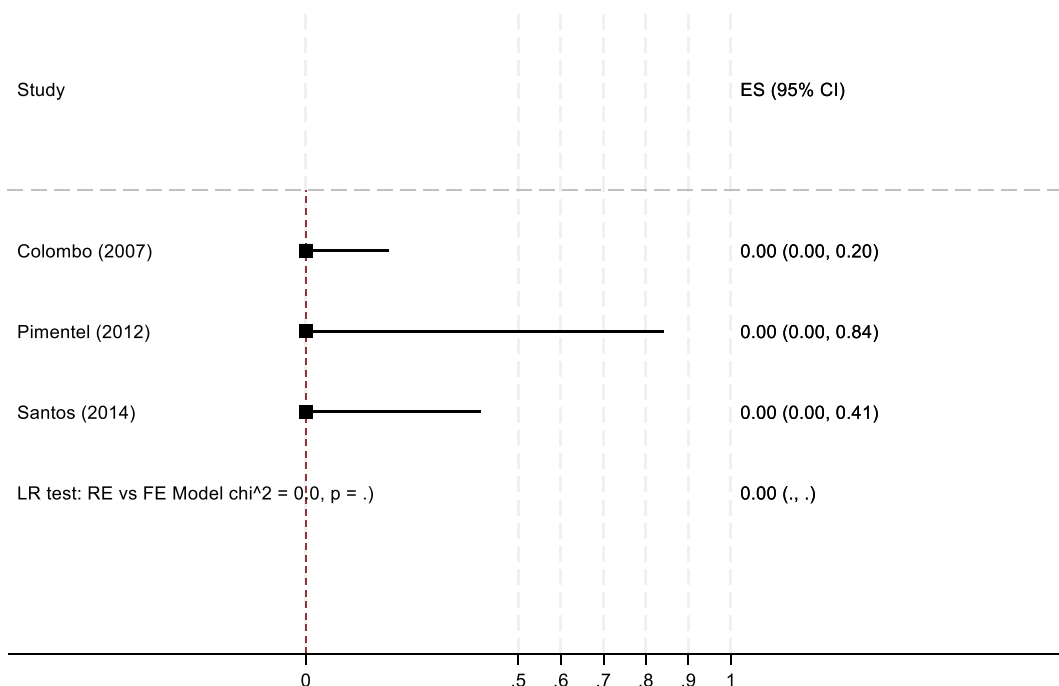


Figura 110. Forest plot da resistência de *Candida guilliermondii* frente ao antifúngico itraconazol em três estudos de candidemia realizados na América Latina.

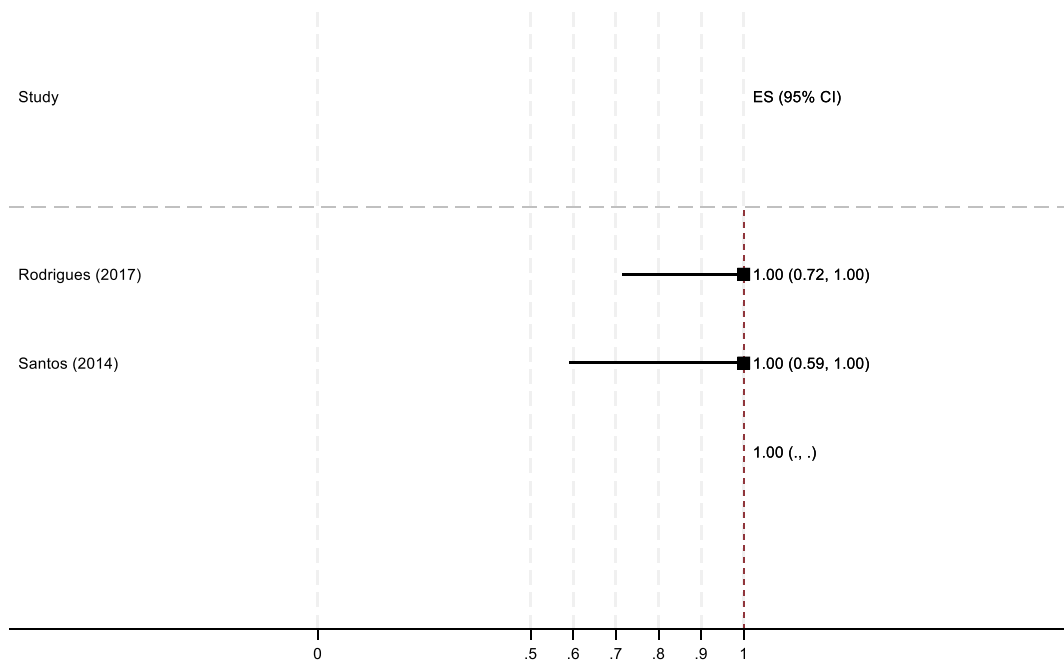


Figura 111. Forest plot da sensibilidade de *Candida guilliermondii* frente ao antifúngico voriconazol em dois estudos de candidemia realizados na América Latina.

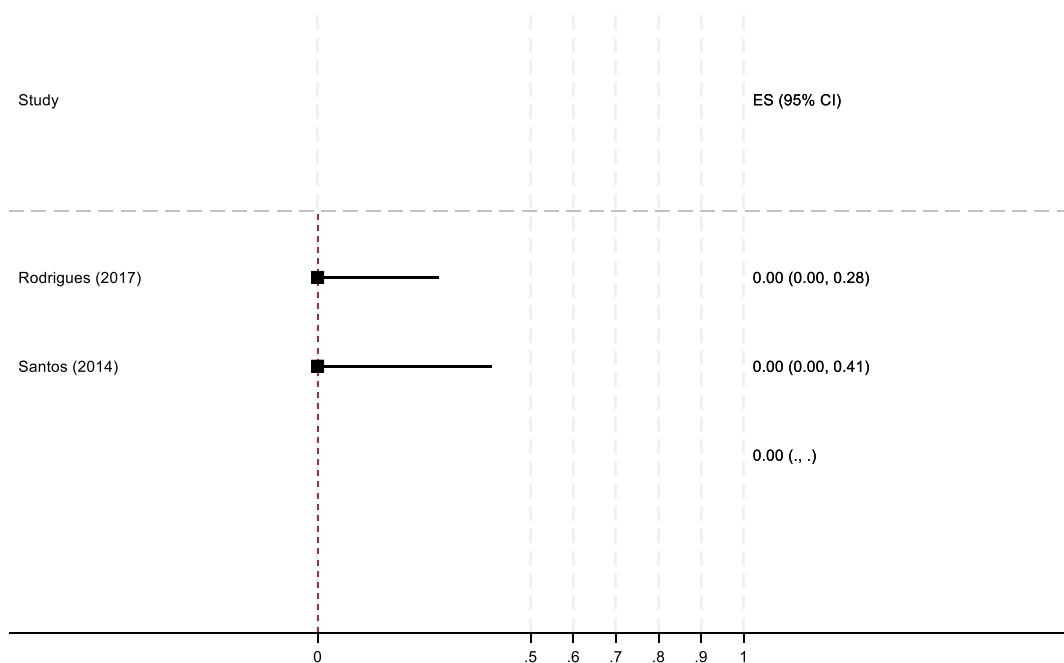


Figura 112. Forest plot da sensibilidade dose dependente de *Candida guilliermondii* frente ao antifúngico voriconazol em dois estudos de candidemia realizados na América Latina.

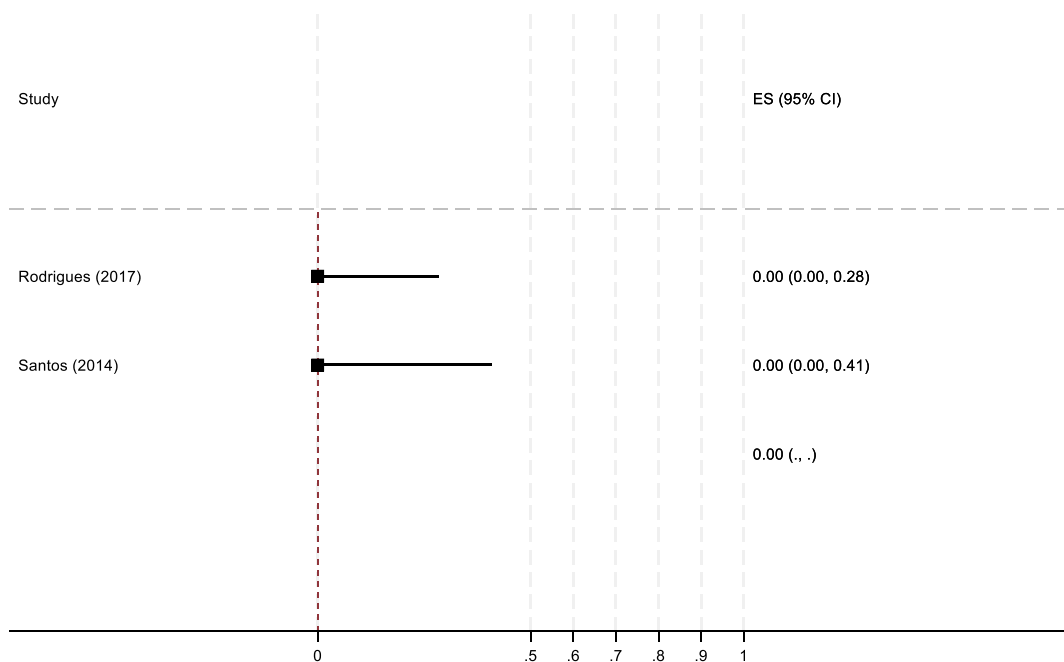


Figura 113. Forest plot da resistência de *Candida guilliermondii* frente ao antifúngico voriconazol em dois estudos de candidemia realizados na América Latina.

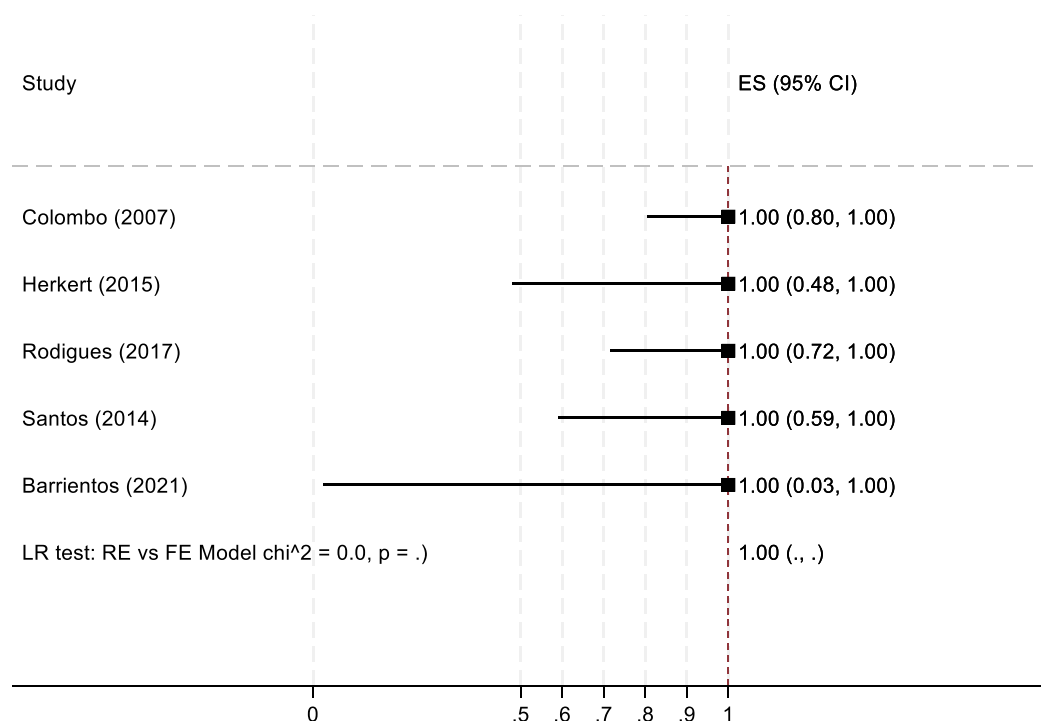


Figura 114. Forest plot da sensibilidade de *Candida guilliermondii* frente ao antifúngico anfotericina-B em cinco estudos de candidemia realizados na América Latina.

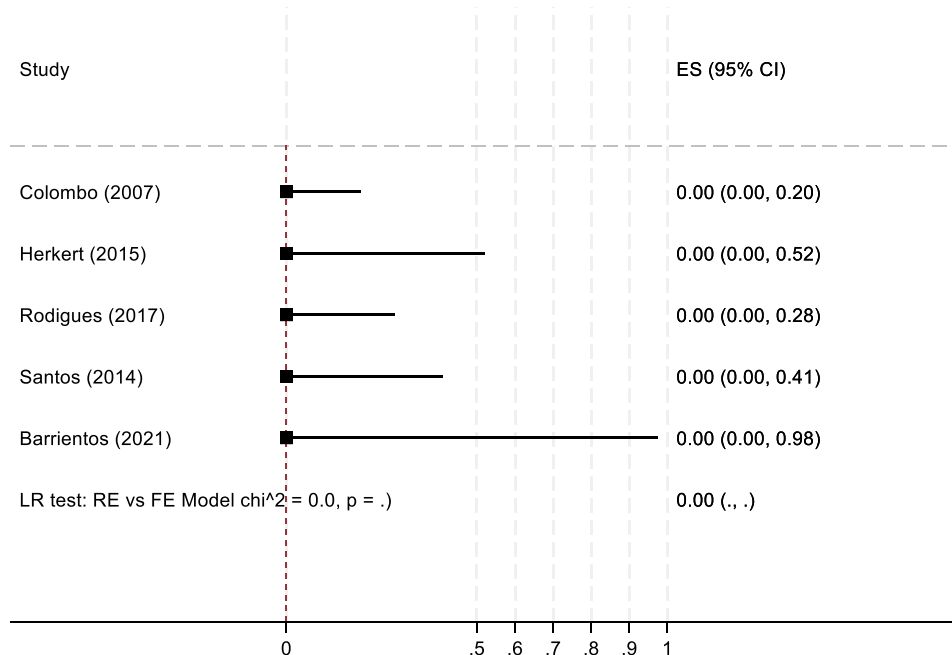


Figura 115. Forest plot da sensibilidade dose dependente de *Candida guilliermondii* frente ao antifúngico anidoterina-B em cinco estudos de candidemia realizados na América Latina.

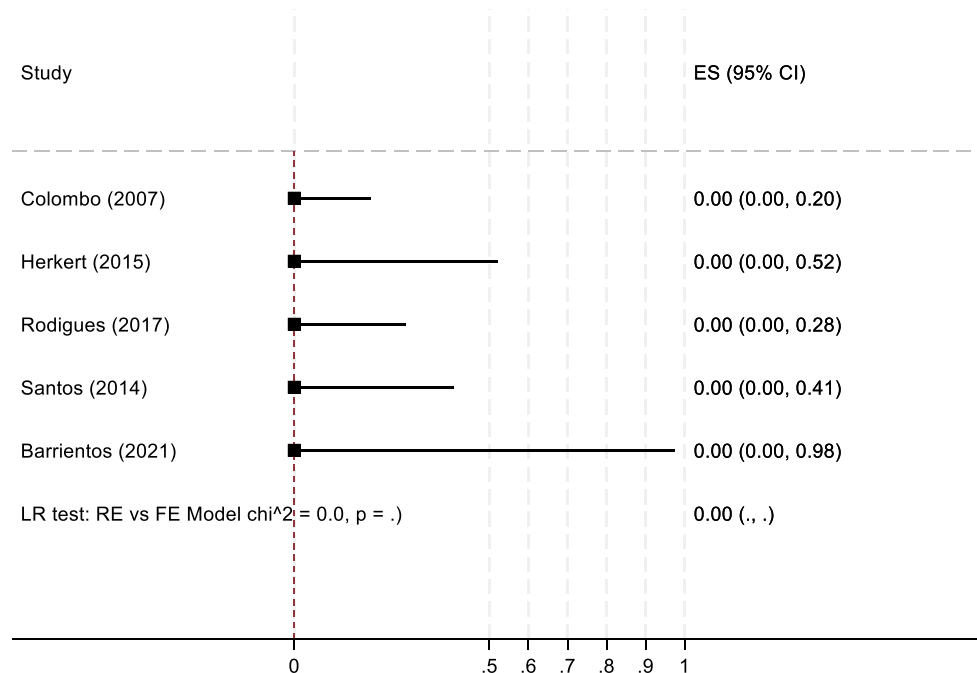


Figura 116. Forest plot da resistência de *Candida guilliermondii* frente ao antifúngico anidoterina-B em cinco estudos de candidemia realizados na América Latina.

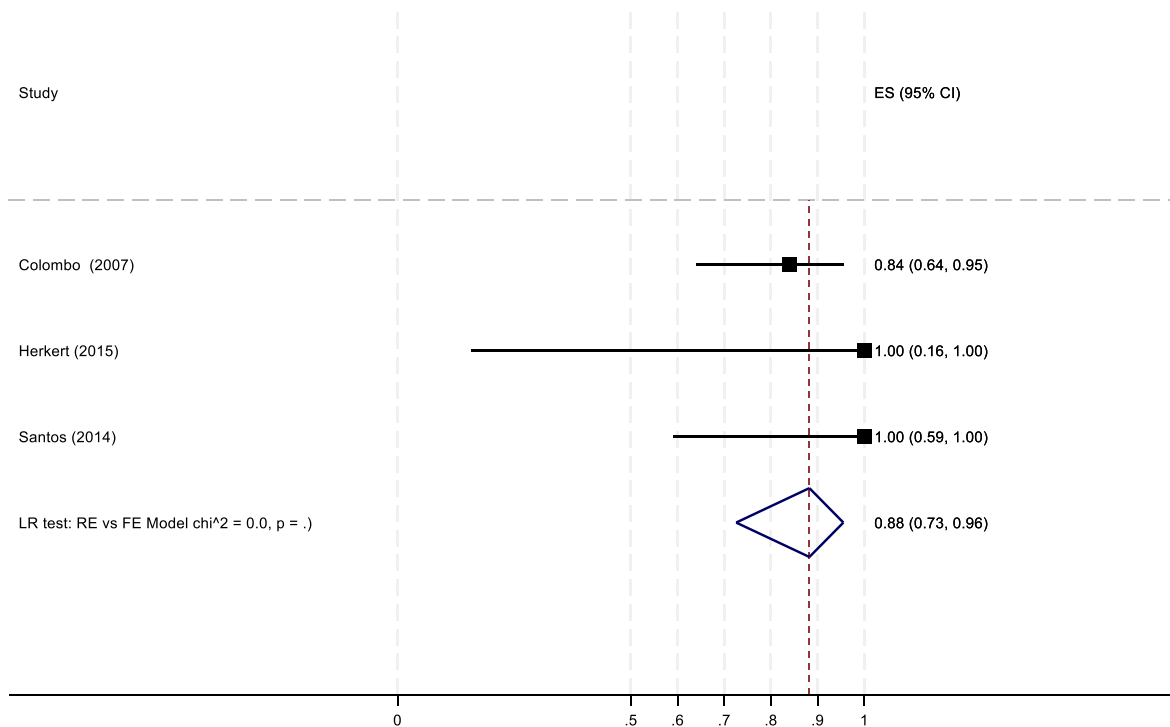


Figura 117. Forest plot da sensibilidade de *Candida lusitanae* frente ao antifúngico fluconazol em três estudos de candidemia realizados na América Latina.

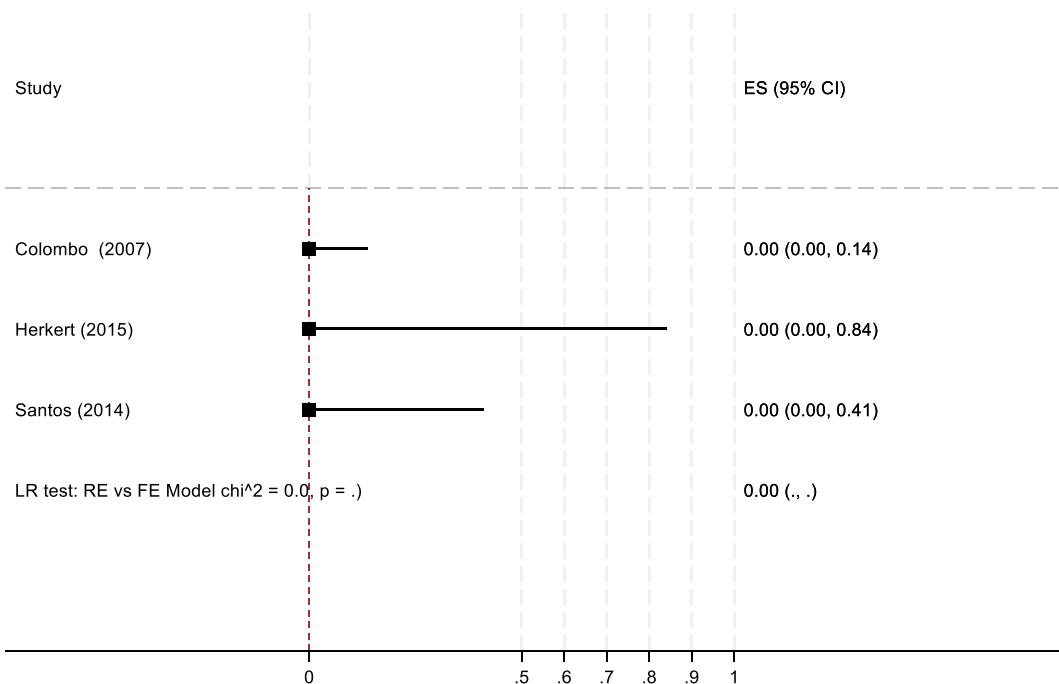


Figura 118. Forest plot da sensibilidade dose dependente de *Candida lusitanae* frente ao antifúngico fluconazol em três estudos de candidemia realizados na América Latina.

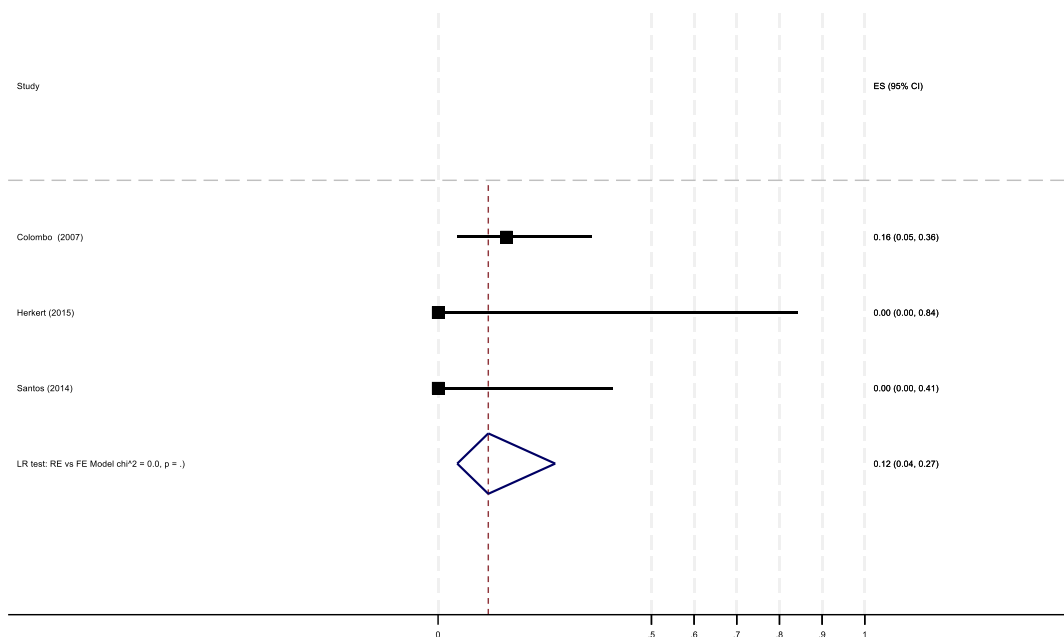


Figura 119. Forest plot da resistência de *Candida lusitanae* frente ao antifúngico fluconazol em três estudos de candidemia realizados na América Latina.

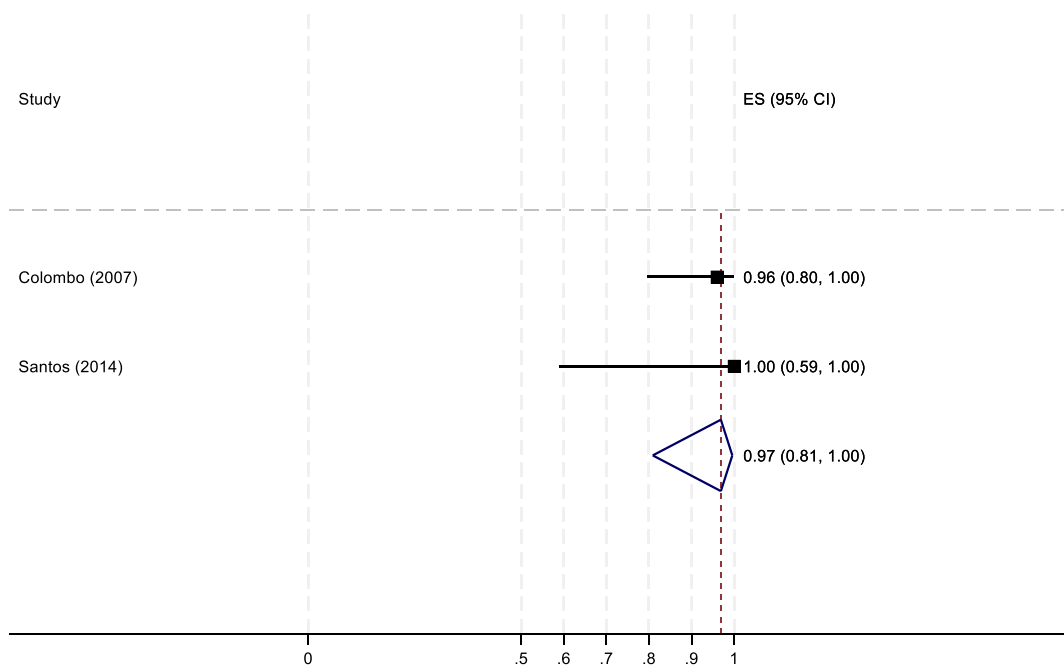


Figura 120. Forest plot da sensibilidade de *Candida lusitanae* frente ao antifúngico itraconazol em dois estudos de candidemia realizados na América Latina.

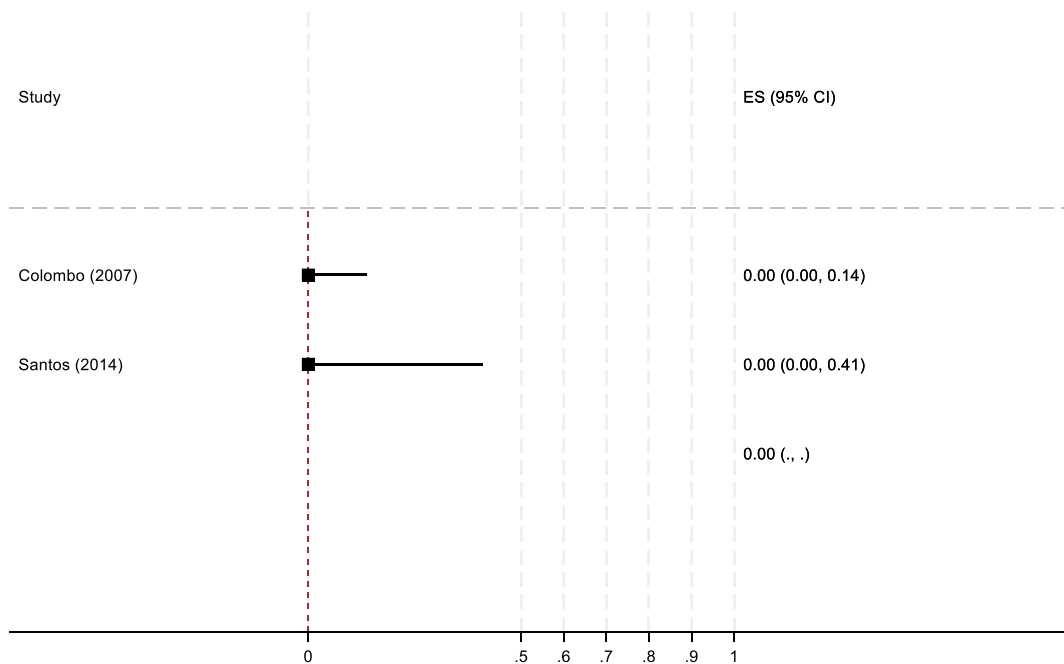


Figura 121. Forest plot da sensibilidade dose dependente de *Candida lusitanae* frente ao antifúngico itraconazol em dois estudos de candidemia realizados na América Latina.

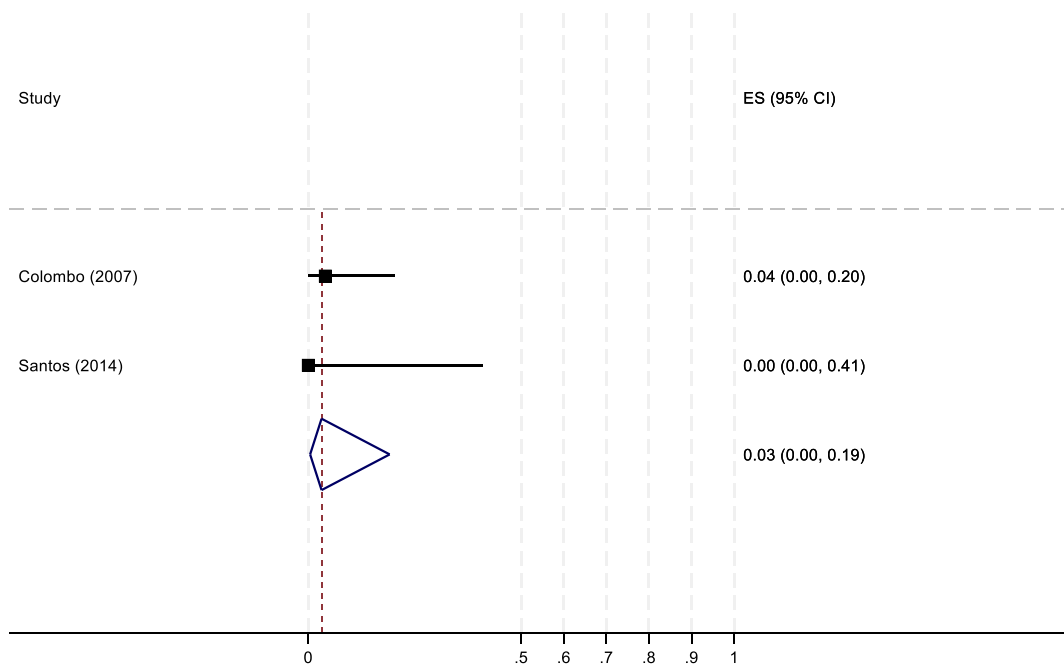


Figura 122. Forest plot da resistência de *Candida lusitanae* frente ao antifúngico itraconazol em dois estudos de candidemia realizados na América Latina.

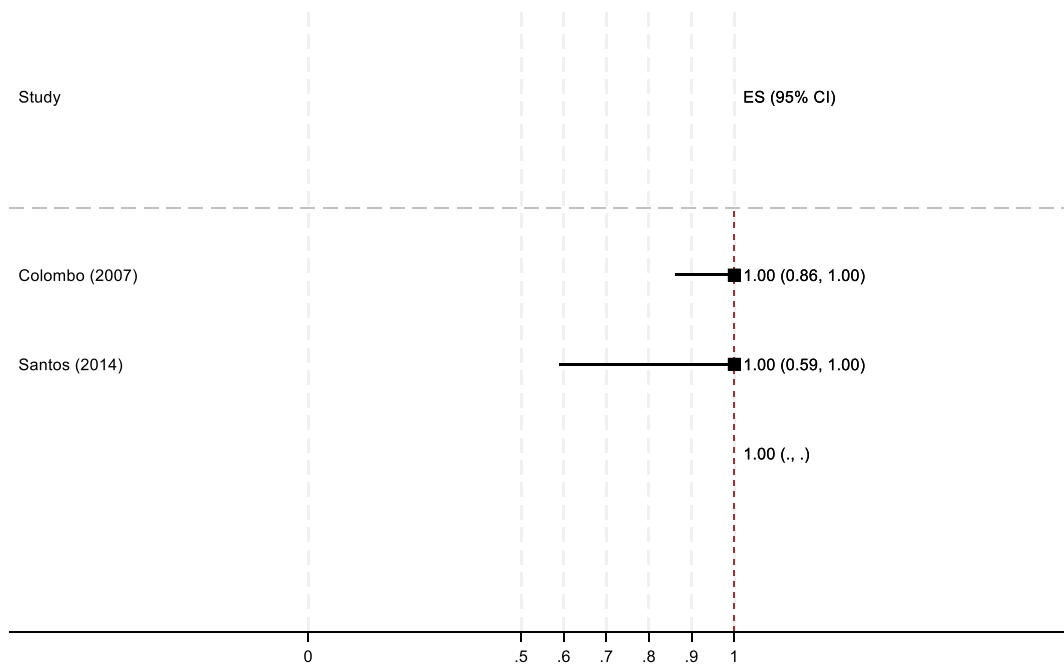


Figura 123. Forest plot da sensibilidade de *Candida lusitanae* frente ao antifúngico 5-fluorocitosina em dois estudos de candidemia realizados na América Latina.

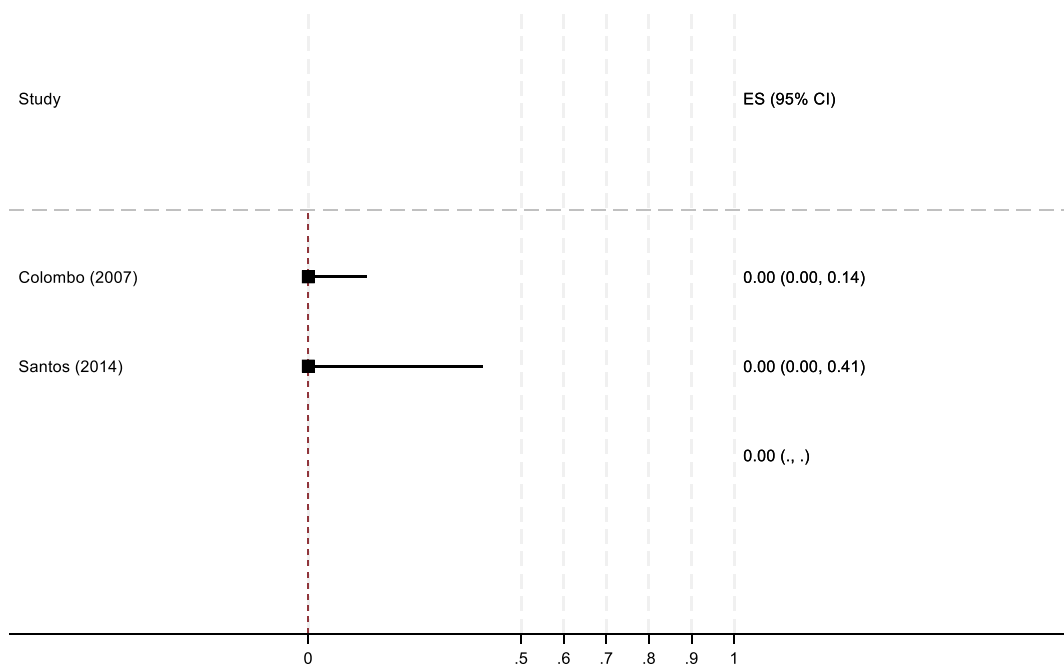


Figura 124. Forest plot da sensibilidade dose dependente de *Candida lusitanae* frente ao antifúngico 5-fluorocitosina em dois estudos de candidemia realizados na América Latina.

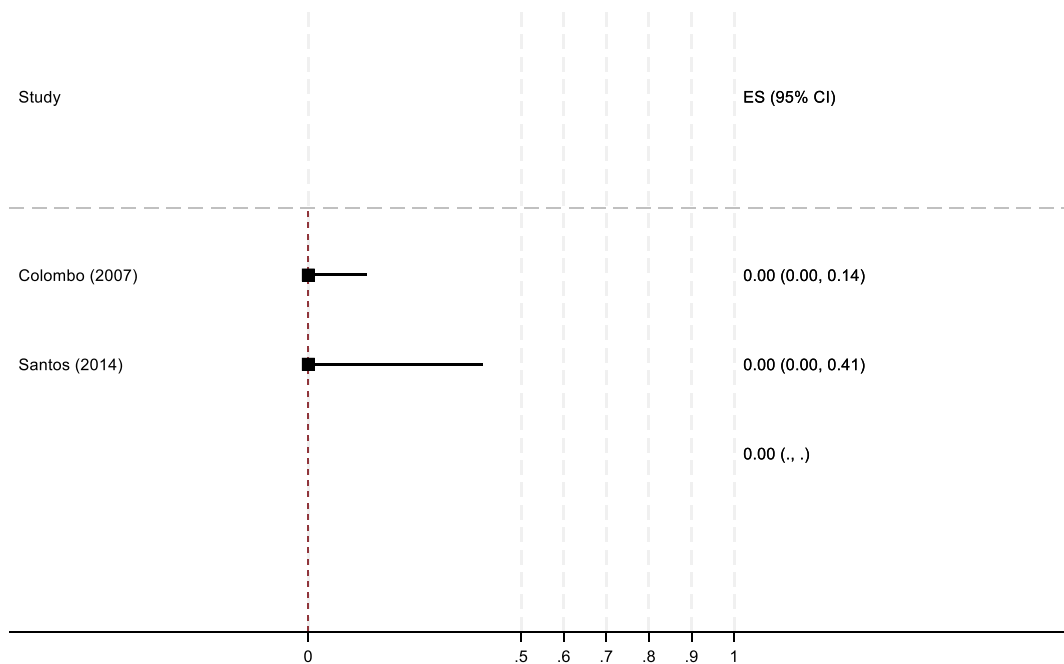


Figura 125. Forest plot da resistência de *Candida lusitanae* frente ao antifúngico 5-fluorocitosina em dois estudos de candidemia realizados na América Latina.

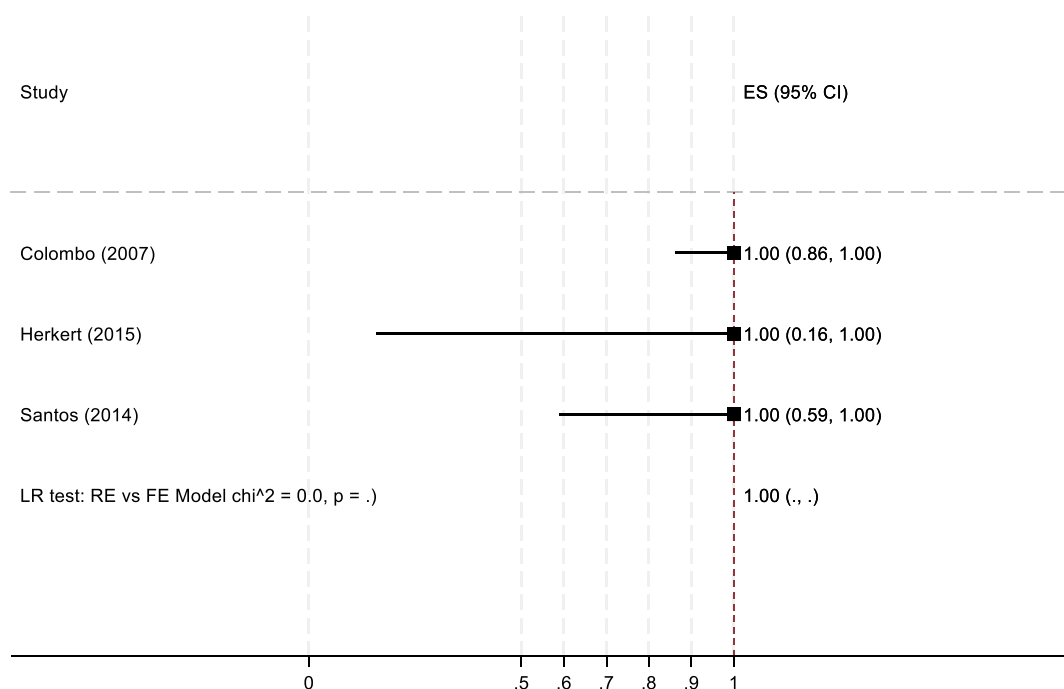


Figura 126. Forest plot da sensibilidade de *Candida lusitanae* frente ao antifúngico anfotericina-B em três estudos de candidemia realizados na América Latina.

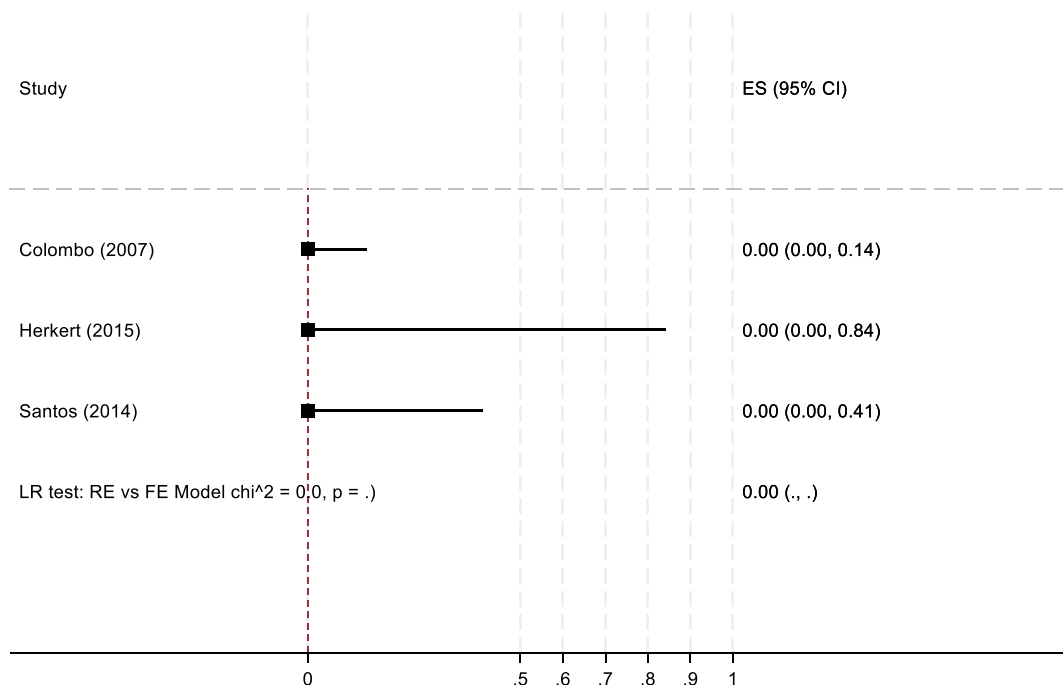


Figura 127. Forest plot da sensibilidade dose depende de *Candida lusitanae* frente ao antifúngico anfotericina-B em três estudos de candidemia realizados na América Latina.

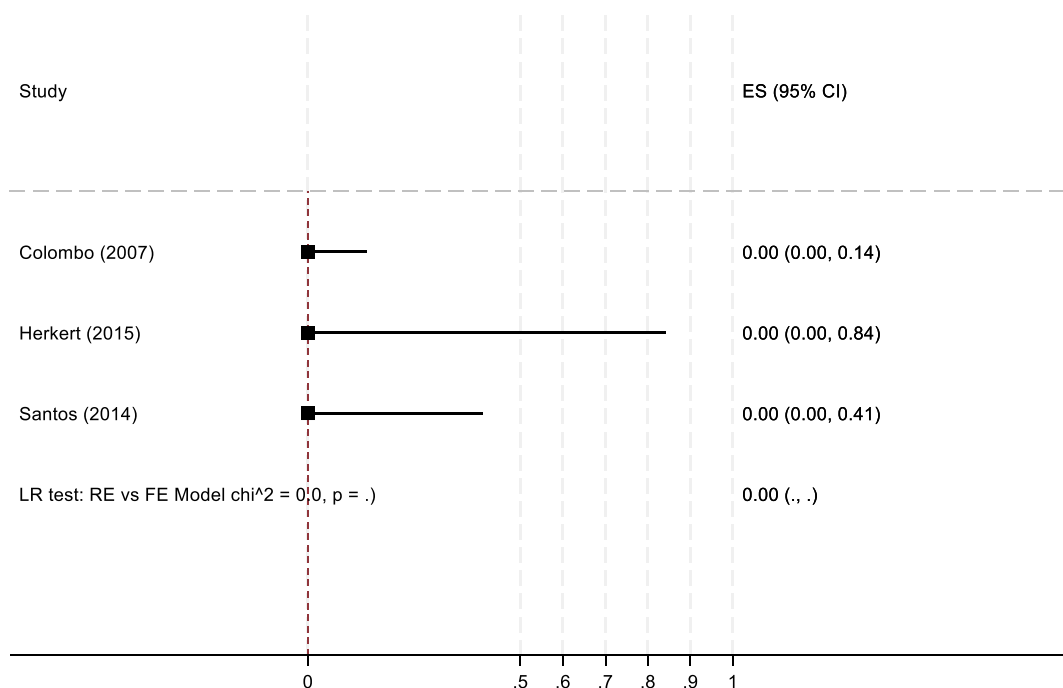


Figura 128. Forest plot da resistência de *Candida lusitanae* frente ao antifúngico anfotericina-B em três estudos de candidemia realizados na América Latina.

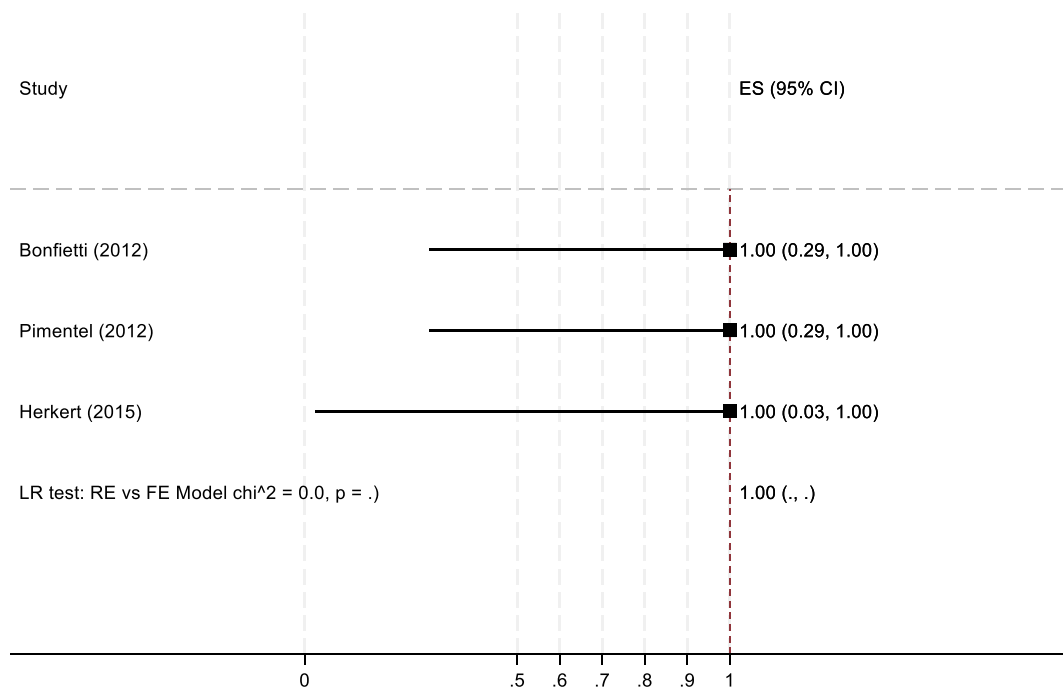


Figura 129. Forest plot da sensibilidade de *Candida orthopsilosis* frente ao antifúngico fluconazol em três estudos de candidemia realizados na América Latina.

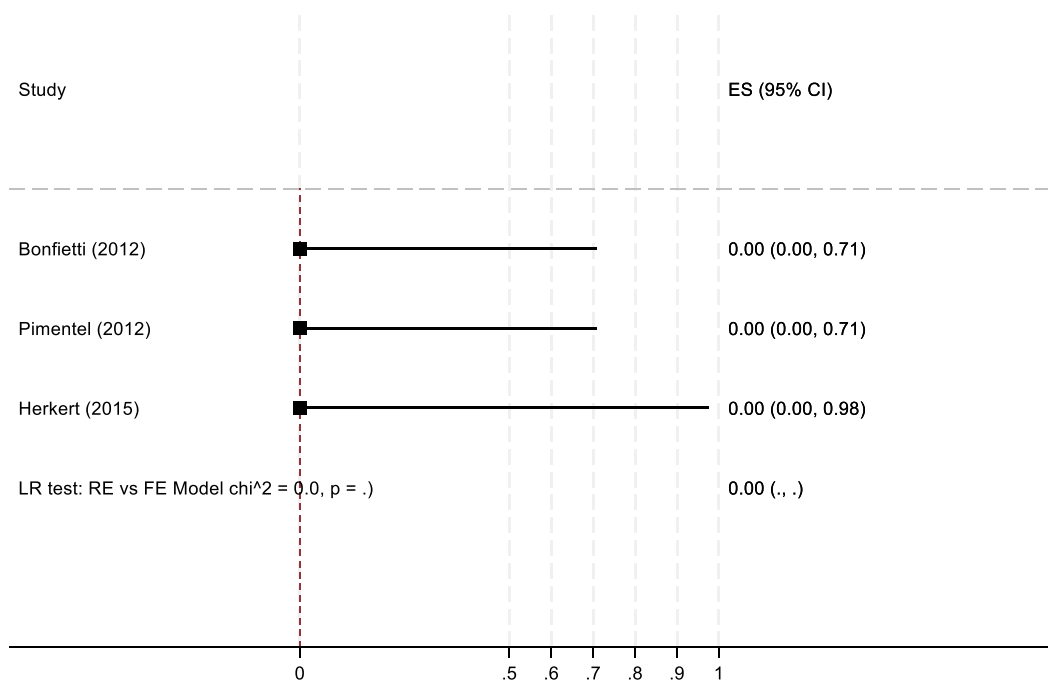


Figura 130. Forest plot da sensibilidade dose dependente de *Candida orthopsilosis* frente ao antifúngico fluconazol em três estudos de candidemia realizados na América Latina.

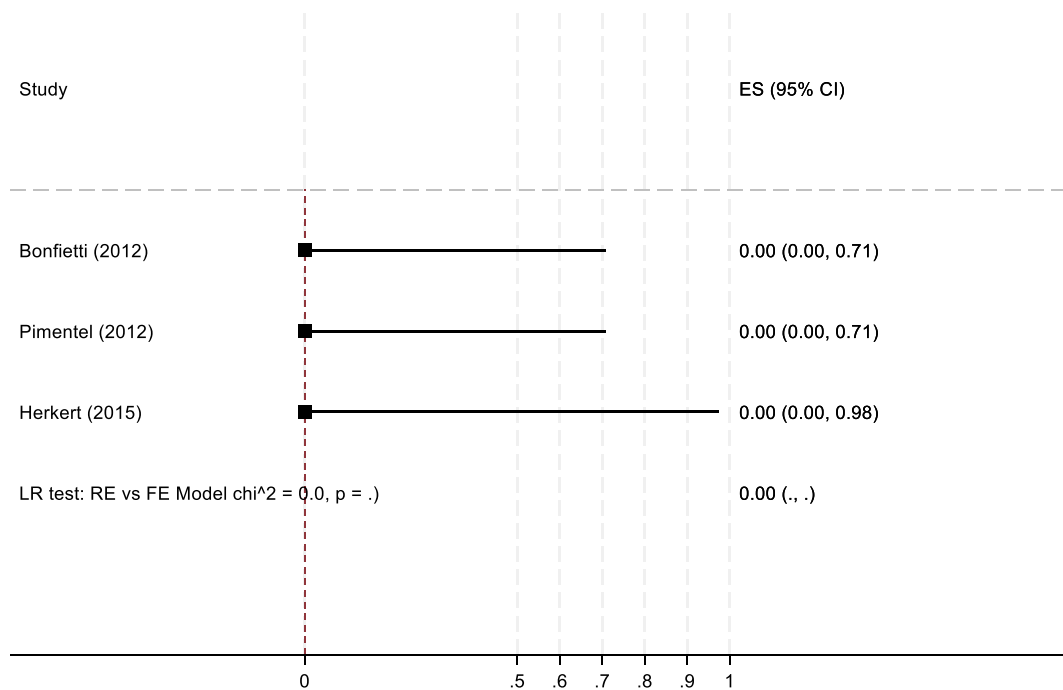


Figura 131. Forest plot da resistência de *Candida orthopsilosis* frente ao antifúngico fluconazol em três estudos de candidemia realizados na América Latina.

Anexo IV

Quadro 1. Lista dos 42 estudos após leitura na íntegra.

Autor	Ano	Razão
Alencar et al	2017	Estudo apenas com o Complexo <i>Candida parapsilosis</i>
Almeida et al	2012	Não diferenciou <i>C. albicans</i> de não- <i>C. albicans</i>
Barberino et al	2006	Algumas espécies de <i>Candida</i> não identificadas.
Bonfietti et al	2011	Dissertação – artigo publicado
Couto et al	2011	Número de <i>Candida</i> spp. menor que 10.
Da Silva et al	2019	Não diferenciou <i>C. albicans</i> de não- <i>C. albicans</i>
Decia et al	2017	Número de <i>Candida</i> spp. menor que 10.
Eubanks et al	1993	Estudo EUA
Gauna et al	2013	Número de <i>Candida</i> spp. menor que 10.
Gilberto Gill	2015	Não descreve <i>Candida</i> de acordo com o local de isolamento
Maldonado et al	2014	Não descreve <i>Candida</i> de acordo com o local de isolamento
Marreto et al	2014	Estudo apenas com o Complexo <i>Candida parapsilosis</i>
Mattei et al	2013	Estudo com apenas <i>C. albicans</i>
Moreno et al	2017	Estudo apenas com o Complexo <i>Candida parapsilosis</i>
Mujica et al	2004	Não descreve <i>Candida</i> spp. de acordo com o local de isolamento

Nucci et al	2013	Latin America result set
Oliveira et al	2015	Algumas espécies não foram foram identificadas
Pasqualotto et al	2005	Isolados não foram bem identificados
Rodero et al	1999	Estudo com apenas <i>C. albicans</i>
Ruiz et al	2013	Estudo apenas com o Complexo <i>Candida parapsilosis</i>
Santolaya et al	2014	Latin America result set
Sedano-Rojas et al	2010	<i>Candida</i> isolada de cateter
Silva et al	2019	Não houve diferenciação de <i>C. albicans</i> vs não- <i>C. albicans</i>
Trabasso et al	2015	Estudo apenas com o Complexo <i>Candida parapsilosis</i>
Tuchia de Tai	2012	Não descreveu o total de isolados
Gupta et al	2015	Estudo indiano
Vasconcellos et al	2014	Algumas espécies de <i>Candida</i> não foram identificadas
Barahona-Correa	2018	Isolados não foram bem descritos
Yamamoto et al	2012	Não descreveu o local de isolamento da <i>Candida</i>
Chaves et al	2020	Apenas estudo com o Complexo <i>Meyerozyma guilliermondii</i>
Dantas et al 2021	2021	Estudo de autópsia
Marques et al	2020	Isolados não foram bem descritos
Moncada et al	2020	Não descreveu o local de isolamento da <i>Candida</i>
Fagnani et al	2012	Isolados não foram bem descritos
Rojas et al	2011	Catheter tip <i>Candida</i> isolation
Silva et al	2019	Não houve diferenciação de <i>C. albicans</i> vs não- <i>C.</i>

		<i>albicans</i>
Paganini et al	2002	Estudo de caso-controle
Breda et al	2018	Divergência no número total de <i>Candida</i>
Rodrigues et al	2019	Não descreveu o local de isolamento da <i>Candida</i>
Rosanova et al	2018	Não descreveu o local de isolamento da <i>Candida</i>
Velasco et al	2006	Isolados não foram bem descritos
Pinhati et al	2016	Estudo apenas com o Complexo <i>Candida parapsilosis</i>

Apêndice

Estratégias de busca utilizadas na revisão sistemática sobre candidemias em países da América Latina.

Search	Query	Records retrieved
BVS	#1 MH:"Candidemia" OR MH:C01.150.703.160.175.500\$ OR MH:C01.150.703.492.500.500\$ OR MH:C01.757.360.150\$ OR MH:C23.550.470.790.500.360.150\$ OR MH:"Candidíase Invasiva" OR MH:C01.150.703.160.175% OR C01.150.703.492.500\$ #2 MH: "Prevalência" OR MH: E05.318.308.985.525.750\$ OR N01.224.935.597.750\$ OR N06.850.505.400.975.525.750\$ OR N06.850.520.308.985.525.750\$ OR SP5.001.032.063\$ OR MH: "Estudos Transversais" OR MH: E05.318.372.500.875\$ OR N05.715.360.330.500.875\$ OR N06.850.520.450.500.875\$ OR SP5.001.012.033.034\$ OR SP5.001.012.038.049.040\$ OR MH: "Estudos de Coortes" OR MH: E05.318.372.500.750\$ OR N05.715.360.330.500.750\$ OR N06.850.520.450.500.750\$ OR SP5.001.012.038.049.035\$ OR MH: "Estudos de Coortes" OR MH: E05.318.372.500.750\$ OR N05.715.360.330.500.750\$ OR N06.850.520.450.500.750\$ OR SP5.001.012.038.049.035\$	146
PUBMED	#1 "Candidemia"[Mesh] OR (Candidiasis) OR (Fungemia) OR (Candidiases) #2 "Candidiasis, Invasive"[Mesh] OR (Candidiases, Invasive) OR (Invasive Candidiases) OR (Invasive Candidiasis) OR (Candidoses) OR (Candidosis) #3 "Prevalence"[Mesh] # 4 "Incidence"[Mesh] #5 "Cross-Sectional Studies"[Mesh] OR (Cross Sectional Studies) OR (Cross-Sectional Study) OR (Prevalence Studies) OR (Prevalence Study) OR (Studies, Prevalence) OR (Study, Prevalence) OR (Disease Frequency Surveys) OR (Disease Frequency Survey) OR (Survey, Disease Frequency) #6 "Cohort Studies"[Mesh] OR (Studies, Cohort) OR (Study, Cohort) OR (Analysis, Cohort) OR (Cohort Analysis) OR (Analyses, Cohort) OR (Cohort Analyses) OR (Incidence Studies) OR (Incidence Study) OR (Studies, Incidence) OR (Study, Incidence) #7 "Incidence"[Mesh] (#1 OR #2) AND #3 OR #4 OR#5 OR #6: FILTRO HUMANS=	7264

EMBASE	#1 'candidemia'/exp OR 'Candida fungaemia' OR 'Candida fungemia' OR 'Candida sepsis' OR 'candidaemia' #2 'invasive candidiasis'/exp OR 'acute disseminated candidiasis' OR 'candidiasis, invasive' OR 'disseminated candidiasis' OR 'hematogenous candidiasis' OR 'systemic candidiasis' #3 'prevalence'/exp OR 'prevalence study' #4 'cross-sectional study'/exp OR 'cross-sectional design' OR 'cross-sectional research' OR 'cross-sectional studies' #5 'cohort analysis'/exp OR 'analysis, cohort' OR 'cohort studies' OR 'cohort study' OR 'cohort' #6 'frequency'/exp #7 'incidence'/exp OR 'incidence rate' OR 'rate, incidence'	953
Total with duplicates		8363
Total without duplicates		8072

