

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BÁSICAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS:
FARMACOLOGIA E TERAPÊUTICA

SARAH KESSLER QUADROS DOS SANTOS

**SUSCETIBILIDADE DE *CANDIDA* SPP. ISOLADOS DA CAVIDADE BUCAL
DE HUMANOS A ANTIFÚNGICOS – UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DE ESTUDOS
OBSERVACIONAIS**

PORTO ALEGRE

2021

SARAH KESSLER QUADROS DOS SANTOS

**SUSCETIBILIDADE DE *CANDIDA* SPP. ISOLADOS DA CAVIDADE BUCAL
DE HUMANOS A ANTIFÚNGICOS – UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DE ESTUDOS
OBSERVACIONAIS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas: Farmacologia e Terapêutica do Instituto de Ciências Básicas da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de mestra em Farmacologia e Terapêutica.

Prof. Dr. Francisco Montagner.

PORTO ALEGRE

2021

CIP - Catalogação na Publicação

Santos, Sarah Kessler Quadros dos
Suscetibilidade de Candida spp. isolados da
cavidade bucal de humanos a antifúngicos - uma revisão
sistemática de estudos observacionais / Sarah Kessler
Quadros dos Santos. -- 2021.
65 f.
Orientador: Francisco Montagner.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Instituto de Ciências Básicas da
Saúde, Programa de Pós-Graduação em Ciências
Biológicas: Farmacologia e Terapêutica, Porto Alegre,
BR-RS, 2021.

1. Resistência Fúngica. 2. Cavidade Bucal. 3.
Candida albicans. 4. Antifúngicos. I. Montagner,
Francisco, orient. II. Título.

SARAH KESSLER QUADROS DOS SANTOS

SUSCETIBILIDADE DE *CANDIDA* SPP. ISOLADOS DA CAVIDADE BUCAL DE
HUMANOS A ANTIFÚNGICOS – UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DE ESTUDOS
OBSERVACIONAIS

Trabalho de Dissertação de Mestrado apresentado ao Instituto de Ciências Básicas da Saúde da
Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de
Mestre em Ciências Biológicas: Farmacologia e Terapêutica.

Aprovado em: ____ de _____ de _____.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Alexandre Meneghello Fuentesfria – UFRGS

Prof. Dr. Régis Adriel Zanette – UFRGS

Prof. Dr. Vinícius Coelho Carrard - UFRGS

Prof. Dr. Francisco Montagner – UFRGS (orientador)

DEDICATÓRIA

Aprendi com os meus pais que para ser um bom profissional é necessário agir de acordo com os princípios, com a verdade e com a ética. Consolidados esses valores, a determinação, a persistência e o foco são características essenciais, que permitem que os nossos objetivos se concretizem.

O curso de mestrado era um sonho para mim e o modelo familiar sempre me deu base para as certezas em relação ao meu futuro profissional. Por isso, dedico esse trabalho a minha família. O incentivo pode ser muito importante, mas o exemplo de meus pais, certamente, guiou minha intenção de cursar o mestrado e me forneceu força para dar o melhor de mim durante todo o processo.

Ademais, dedico a minha sogra, Marlene Dalla Palma do Nascimento (*in memoriam*), que foi o grande incentivo para a escolha e desenvolvimento do tema. Entendendo a importância do conteúdo dessa dissertação e seu impacto na vida dos pacientes que possuem comorbidades sistêmicas associadas a quadros de candidíase bucal, meu grande objetivo é que esse trabalho possa auxiliar os profissionais a escolherem a melhor terapia medicamentosa, melhorando a qualidade de vida desses pacientes.

AGRADECIMENTOS

Meus primeiros agradecimentos são para a pessoa que mais esteve envolvida comigo nesse processo: meu orientador, Prof. Dr. Francisco Montagner. Agradeço por ter me acolhido, por ter embarcado na troca de temas de trabalho e por ter me incluído em tantos projetos importantes que proporcionaram crescimento e amadurecimento. Sua figura é de um professor humano, gentil, muito capaz e responsável. Essas características estão presentes em todos os projetos que se envolve. E isso certamente serviu como grande exemplo para a professora que eu desejo me tornar um dia.

Às professoras Dra. Pauline M. Lang e Dra. Tatiane S. Dal Pizzol que se empenharam muito na execução desse trabalho de dissertação junto conosco.

Aos professores que se dispuseram a compor a banca examinadora do exame de qualificação, que trouxeram apontamentos muito pertinentes para que esse trabalho fosse delineado. Suas observações foram muito importantes para mim! Aproveito para agradecer antecipadamente os professores que estarão na banca no dia da defesa, que certamente terão participação fundamental para a publicação do artigo científico.

Agradeço, também, a todos os professores com os quais pude aprender nas disciplinas que cursei. Meu objetivo era, justamente, aprender além da odontologia, pois sempre vi o paciente como um ser humano que precisa ser cuidado como tal. Orgulho-me muito de ter passado nas disciplinas de cada um de vocês e levar o nome da UFRGS por onde vou.

Aos alunos da graduação, com os quais eu tive o grande privilégio de dividir conhecimento, participar de trabalhos e desenvolver amizade. Aos alunos da pós-graduação do ICBS e da Faculdade de Odontologia, obrigada pela troca e pelas amizades também. Apesar de estarmos distantes fisicamente, foi muito bom compartilhar momentos com vocês.

E por último, mas não menos importante, agradeço muito a minha família, que sempre foi minha base, meu exemplo e meu apoio durante esse processo. Aos meus pais, muito obrigada por estarem presentes desde o início dessa jornada, sem medir esforços para a minha realização profissional. A minha irmã e melhor amiga Hannah, obrigada pela companhia nos dias de estudo e pela ajuda e carinho nos momentos mais difíceis! E ao meu noivo Tobias, que passou por muitas fases ao meu lado durante o curso de mestrado, sempre me incentivando, dando suporte e dividindo a vida comigo. Eu amo muito vocês!

EPÍGRAFE

“Substitua a frase “viva cada dia como se fosse o último” por “execute cada ato da sua vida como se fosse o último”. Enquanto a primeira é um convite ao imediatismo, a segunda é um convite à excelência em tudo que você faz”.

(Bruno Perini)

RESUMO

O objetivo dessa dissertação foi avaliar o perfil de suscetibilidade de *Candida* spp. isolados da cavidade bucal de humanos frente a agentes antifúngicos. Para tal, foi realizada uma revisão sistemática da literatura e metanálise. Estudos observacionais que coletaram amostras da cavidade bucal de humanos, isolaram fungos do gênero *Candida* e da espécie *albicans* e realizaram testes de suscetibilidade a agentes antifúngicos foram incluídos. Foram excluídas revisões descritivas de literatura, cartas ao editor, estudos *in situ*, estudos em modelo animal, estudos realizados com dentes extraídos ou com amostras provenientes de próteses removíveis. Além disso, os autores de estudos que não puderam ser lidos na íntegra foram contactados e, na impossibilidade de obtenção do texto completo, foram excluídos. Não foi aplicada restrição de idioma. A busca de dados foi realizada nas bases de dados MEDLINE (via motor de busca PUBMED), Embase, CINAHL, Dentistry and Oral Sciences, Central, Scopus e LILACS, e em fontes de literatura cinzenta. Foram empregados termos livres e termos indexados (MESH/TextWord), de acordo com cada base de dados. A seleção inicial dos artigos ocorreu pelo título, seguido da avaliação do resumo. Aqueles que se apresentaram em condições de inclusão foram lidos na íntegra e os dados, extraídos. As análises foram feitas por dois examinadores independentes, e em caso de dúvidas, um terceiro examinador avaliou os artigos. A análise descritiva de cada estudo foi realizada e os dados, compilados em tabelas. A metanálise foi conduzida para avaliação da resistência aos antifúngicos, desconsiderando as comorbidades sistêmicas. Adicionalmente, realizou-se a metanálise dos grupos com comorbidades sistêmica para desfecho da resistência aos mesmos antifúngicos. As menores taxas de resistência verificadas na análise dos antifúngicos testados, desconsiderando-se as condições sistêmicas, são para anfotericina B, seguido de nistatina, flucitosina e caspofungina. Em contraste, as maiores taxas de resistência foram de miconazol e econazol. Observou-se alto grau de heterogeneidade e baixa resistência, de maneira geral, para todas as avaliações, exceto para o grupo “várias comorbidades associadas”, que apresentou taxas de resistência altas. Conclui-se, portanto, que a maior parte dos fármacos já disponíveis são eficazes no tratamento de lesões bucais causadas por *C. albicans*.

DESCRITORES

Candida albicans. Cavidade bucal. Antifúngicos. Comorbidades sistêmicas. Resistência. Suscetibilidade

ABSTRACT

This study aimed to assess the susceptibility profile of human oral isolates *Candida* spp. against antifungal agents through a systematic literature review and meta-analysis. Observational studies in which *Candida albicans* strains were collected from humans' oral cavity and tested to their susceptibility tests to antifungal agents were included. Descriptive literature reviews, letters to the editor, *in situ* studies, animal model studies, studies performed with extracted teeth, or samples from removable dentures were excluded. In addition, the authors of studies that could not be thoroughly read were contacted. If it was impossible to obtain the full text, they were excluded. No language restriction was applied. The data search was performed in the MEDLINE (via the PubMed search engine), Embase, CINAHL, Dentistry and Oral Sciences, Central, Scopus, and LILACS databases. The gray literature was revised. Free terms and indexed terms (MESH/TextWord) were used, according to each database. The initial selection of articles took place by title, followed by the evaluation of the abstract. Those who presented themselves in conditions of inclusion were read in full and the data extracted. Two independent examiners performed analyzes, and in case of doubt, a third examiner evaluated the articles. Descriptive analysis of each study was performed, and data was compiled in tables. A meta-analysis was conducted to assess resistance to antifungal agents, disregarding systemic comorbidities. Additionally, a meta-analysis of groups with systemic comorbidities was performed for the outcome of resistance to the same antifungal agents. The lowest resistance rates verified in the analysis of tested antifungal agents, without considering the systemic conditions, were detected for amphotericin B, followed by nystatin, flucytosine, and caspofungin. The highest resistance rates were from miconazole and econazole. There was a high degree of heterogeneity and low resistance, in general, for all assessments, except for the group "several associated comorbidities". Therefore, it is concluded that most of the available drugs are effective in treating oral lesions caused by *C. albicans*.

DESCRIPTORS

Candida albicans. Oral cavity. Antifungals. Systemic comorbidities. Resistance. Susceptibility

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 – Fatores predisponentes para o desenvolvimento de <i>Candida</i>	12
--	----

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA	10
2 OBJETIVOS	19
2.1 Objetivo Geral	19
2.2 Objetivos Específicos	19
3 ARTIGO CIENTÍFICO	20
4 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS	38
5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	40
6 ANEXOS	
6.1 Anexo 1	47
6.2 Anexo 2	48
6.3 Anexo 3	49
6.4 Anexo 4	50

1 INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA

A cavidade bucal abriga uma microbiota única e abundante, que pode contribuir tanto para a saúde quanto para doença (1). Esse local possui a segunda maior diversidade de microrganismos do corpo humano (após o trato gastrointestinal) e hospeda um complexo ecossistema em função dos diferentes nichos que possui e das mudanças que ocorrem com o tempo (2). A composição da microbiota varia em diferentes locais da cavidade bucal (3). A língua, os dentes, a mucosa, o palato e a gengiva mostraram, através de abordagem de cultura e molecular, abrigar microbiotas distintas (4). Assim, ambientes bucais podem ser heterogêneos nas propriedades físico-químicas e, portanto, hospedar diferentes grupos de bactérias. Kleinberg e Jenkins (5), em 1964, mediram o fluxo salivar e pH em diferentes partes do dente e mostraram diferenças significativas nos valores de pH entre os dentes e entre as superfícies de um mesmo dente, inclusive. Esse estudo mostrou que a cavidade bucal possui múltiplos micronichos onde não apenas o pH, mas também o oxigênio, a temperatura, ou o potencial de oxirredução, entre outros, podem influenciar na colonização dos microrganismos e no risco de doenças (6), (7).

Candida spp. representam os patógenos mais comuns causadores de infecções fúngicas e foram associados com o aumento de infecções hospitalares em pacientes imunocomprometidos, severamente doentes e pós-cirúrgicos (8). Dentro do gênero *Candida*, a espécie *albicans* é a mais prevalente na cavidade bucal (9). Esse microrganismo possui capacidade de infectar nichos distintos, devido a fatores de virulência e de aptidão que incluem a transição morfológica entre leveduras e formas hifais, a expressão de adesinas na superfície celular, o trigmotropismo, a formação de biofilmes, a troca fenotípica e a secreção de enzimas hidrolíticas, a rápida adaptação às flutuações no pH ambiental, a flexibilidade metabólica, a fácil aquisição de nutrientes e a boa resposta ao estresse (10), (11), (12).

O sítio primário de *C. albicans* é considerado o dorso da língua. Outros locais, como mucosa e superfícies dentárias cobertas por placas, são colonizados secundariamente (13), (14). As manifestações clínicas da candidíase bucal variam da pseudomembranosa (que é caracterizada por placas brancas na mucosa e vermelhidão generalizada do tecido, através das lesões erosivas e leucoplásicas) à hiperplásica, (caracterizada por alterações crônicas e discretas lesões tipo placa ou nodulares em áreas comissurais). Além dessas, podem surgir alterações como queilite angular, glossite mediana-romboide e estomatite protética. Devido a danos na

superfície da mucosa, os pacientes geralmente se queixam de disgeusia, queimação, sensibilidade e disfagia (15), (16).

A apresentação clínica da candidíase bucal é a de lesões com aspecto cremoso, de coloração branca e que ocorrem em forma de placas ao longo da superfície da mucosa. Se é realizada uma tentativa de raspagem dessa superfície branca, pode ocorrer sangramento. Isso ocorre porque essas placas são pseudomembranas (*Candida*, células epiteliais descamadas, leucócitos, bactérias, queratina, tecido necrótico e detritos líquidos) (17).

ALTERAÇÕES LOCAIS E SISTÊMICAS RELACIONADAS À CANDIDÍASE

Algumas alterações locais e sistêmicas tornam os pacientes mais propensos ao desenvolvimento de candidíase bucal (16). O uso de próteses removíveis, por exemplo, é um fator local que proporciona ocorrência significativamente maior de candidíase. Essa descoberta levou alguns autores a sugerirem que a estomatite é supostamente induzida por *Candida* (18). Sabe-se que essa doença afeta aproximadamente dois terços dos usuários de próteses removíveis e suas complicações são sangramento, dor e desconforto. Isso inviabiliza o uso da prótese, comprometendo diretamente a saúde e a qualidade de vida desses indivíduos (19), (20).

A hipossalivação é outro fator local predisponente à instalação da candidíase bucal. A saliva é enriquecida com proteínas antimicrobianas que ajudam na limitação da ligação de *C. albicans* ao epitélio bucal, mantendo seu estado comensal (21). Portanto, reduções quantitativas e qualitativas na saliva são fatores comuns para seu desenvolvimento (22). A incidência de hipofunção salivar está aumentando devido ao envelhecimento da população e ao aumento da polifarmácia. Além disso, estados imunológicos enfraquecidos (por exemplo, HIV) e algumas terapias, como quimioterapia e radioterapia de cabeça e pescoço, resultam em insulto profundo às glândulas salivares e contribuem para o desenvolvimento dessa patologia (23), (24), (25). A terapia tópica ou sistêmica com corticosteroide também pode predispor ao desenvolvimento de candidíase bucal como consequência da supressão da imunidade celular (25).

A **Figura 1** ilustra os fatores de virulência de *Candida* e os fatores predisponentes do indivíduo.

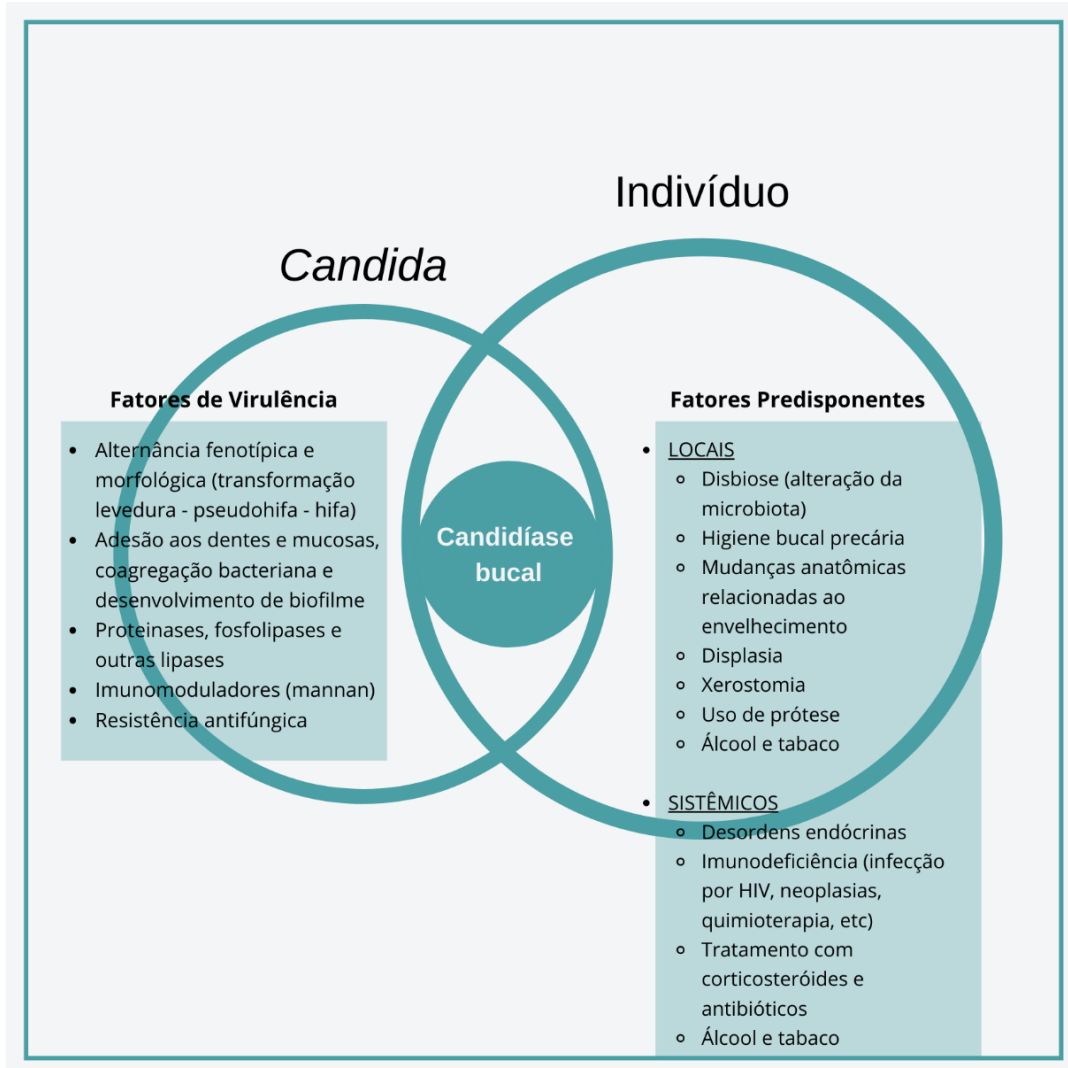


Figura 1. Adaptado de Quindós et al., 2019. “Therapeutic tools for oral candidiasis: Current and new antifungal drugs”. (Fonte: Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2019 1 de março; 24 (2): e172-e180).

Pacientes idosos demonstraram ter níveis de atividade significativamente mais baixos de defesas inatas salivares protetoras (26). Além disso, no outro extremo de idade, bebês correm um risco aumentado para o desenvolvimento de candidíase bucal (25), (27).

O uso de antibacterianos de amplo espectro é responsável pela esmagadora maioria dos casos agudos de candidíase bucal. A disbiose pode alterar a flora bucal local, criando um ambiente favorável para a proliferação de *Candida* (25), (28).

Candida é a responsável em 96% de 97% dos casos infecção fúngica induzida por quimioterapia para tratamento do câncer. Das mais de 80 espécies desse gênero, *C. albicans* é a mais comum. Torna-se patógena quando os mecanismos de defesa do hospedeiro são interrompidos por mecanismos citotóxicos, imunossupressores ou mielossupressores (29).

A malignidade é uma das principais comorbidades subjacentes de pacientes com candidemia. Para pacientes com câncer, a candidíase está associada a uma alta taxa de mortalidade, o que resulta em custos substanciais com a saúde e prolongada permanência hospitalar (30), (31). A literatura mostrou que, apesar da introdução de novos agentes antifúngicos, a candidíase em pacientes com neoplasias continua sendo uma doença grave, com taxa de mortalidade de 31 a 68% (29).

Alberth e colaboradores demonstraram, em 2006, que as infecções fúngicas são muito frequentes nas crianças portadoras de câncer, especialmente em paciente com episódios severos de neutropenia. De 45 amostras analisadas durante os episódios de neutropenia, 38 possuíam microrganismos patógenos. *C. albicans* foi detectada em 33 dessas amostras (32).

O transplante de órgãos está associado a diferentes efeitos e a imunossupressão leva ao aumento das taxas de infecção. As infecções por *Candida* são particularmente prevalentes após o transplante de órgãos (33). A candidíase bucal pode predispor esses pacientes à candidíase esofágica, uma forma invasiva e com morbidade significativa (34), (35). Em estudo, Dongari-Bagtzoglou e colaboradores demonstraram que esses pacientes possuem uma prevalência consideravelmente maior a desenvolverem candidíase bucal do que os pacientes pertencentes ao grupo controle e que essa condição é a infecção bucal mais frequente em indivíduos transplantados, com uma prevalência variando entre 7,7% e 46,7% (36).

Alhussaini *et al.* afirmaram que infecções bucais compõem as maiores complicações médicas relacionadas a pacientes dialíticos. Em seu estudo de 2016, identificaram 4 espécies de *Candida* (*C. albicans*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* e *C. tropicalis*). Dos 56 casos estudados, 22 (40%) foram positivos para *Candida* e aproximadamente 45% desses representavam *C. albicans* (37). Esses resultados foram corroborados em estudos prévios (38).

A candidíase orofaríngea é um dos primeiros sinais clínicos da *AIDS*. Sua incidência é de 50% a 95% dos indivíduos HIV positivos (39). Goulart e colaboradores, em 2018, observaram que *C. albicans* foi a espécie predominante nesse grupo de pacientes, enquanto *C. glabrata* foi a espécie não-*albicans* mais comum. *C. albicans* possui prevalência que varia de 70 a 82,1%. Já *C. glabrata* emergiu como um patógeno significativo, principalmente na mucosa bucal, como um agente co-infectante associado a *C. albicans* ou como uma única espécie isolada em lesões bucais. As infecções orofaríngeas associadas a *C. glabrata* tendem a ser mais graves e refratárias ao tratamento em comparação com a candidíase causada apenas por *C. albicans* (40).

Pacientes com diabetes *mellitus* são mais suscetíveis a infecções. Acredita-se que, nesses pacientes, os microrganismos encontrem condições favoráveis para a colonização. O gênero *Candida* possui alta densidade de colonização bucal nesses pacientes. Estudos comprovam que a incidência de candidíase bucal é mais comum em pacientes diabéticos do que em não diabéticos (41), (42).

Pode-se citar, também, os estados de desnutrição, má absorção e transtorno alimentar como fatores predisponentes ao surgimento de candidíase bucal. Especificamente, diz-se que uma dieta rica em carboidratos contribui para o seu desenvolvimento. As seguintes deficiências também foram atribuídas a esse risco aumentado: ferro, zinco, magnésio, selênio, ácido fólico e vitaminas (A, B6, B12 e C) (25).

Todos os fatores acima citados são considerados predisponentes para o estabelecimento da candidíase bucal. Achados demonstram que a incidência de *C. albicans* aumenta na medida que o funcionamento do sistema imune decai (16).

TERAPIA ANTIFÚNGICA PARA A CANDIDÍASE BUCAL

O tratamento da candidíase bucal é baseado em três importantes fatores: diagnóstico correto e precoce, correlação dos fatores predisponentes e/ou doenças subjacentes e administração do antifúngico mais adequado. A promoção de uma boa higiene bucal e o exame bucal periódico são fundamentais para prevenir a infecção e facilitar o tratamento, caso ocorram. A escolha do antifúngico deve levar em consideração o estado imunológico do paciente, as características específicas da candidíase bucal (apresentação clínica, etiologia, suscetibilidade a antifúngicos, localização, disseminação) e as características farmacológicas dos antifúngicos disponíveis (administração, metabolismo, eliminação, interações com outros fármacos e toxicidade) (43).

As classes de antifúngicos incluem: polienos, azóis, alilaminas, flucitosina e equinocandinas (44), (45). Os azóis (por exemplo: fluconazol, voriconazol e posaconazol) e alilaminas (por exemplo: terbinafina) inibem a biossíntese de ergosterol, enquanto os polienos (por exemplo: anfotericina B) ligam-se ao ergosterol na membrana plasmática, onde formam grandes poros que interrompem a função celular. A flucitosina (5-fluorocitosina) inibe o metabolismo da pirimidina e a síntese de DNA. As equinocandinas (caspofungina, anidulafungina e micafungina), por sua vez, são agentes ativos na parede celular que inibem a

biossíntese de β -1,3- D- glucano, um importante componente estrutural da parede celular fúngica (46), (47).

Os antifúngicos mais comumente administrados no tratamento das estomatites protéticas são a anfotericina B, a nistatina, o fluconazol, o cetoconazol, o miconazol, o itraconazol, o clotrimazol e a clorexidina (48).

Dois importantes itens para se considerar no momento do estabelecimento da terapia antifúngica que terão grande influência no sucesso do tratamento são os efeitos adversos e a resistência aos fármacos disponíveis. Alguns antifúngicos possuem altos níveis de toxicidade, especialmente a nível hepático. O cetoconazol, por exemplo, tornou-se o medicamento padrão usado para tratar candidíase e infecções causadas por fungos dimórficos. No entanto, está associado a uma toxicidade hepática significativa (49). Greenblatt *et al.* demonstraram que aproximadamente 1 em 500 pacientes corriam risco de lesão hepática após a administração de cetoconazol (50).

A Resistência a Múltiplas Drogas é outra complicação grave. As espécies de *Candida* desenvolveram uma infinidade de mecanismos para sobreviver à exposição aos antifúngicos e algumas delas incluem uma super expressão ou mutações de genes. Assim, a identificação de *Candida* até o nível das espécies, juntamente com o conhecimento da suscetibilidade/resistência a antifúngicos se torna essencial para o tratamento (51). Para superar a resistência micótica, pode-se lançar mão da associação de fármacos antifúngicos. Além disso, a descoberta de novos medicamentos e o emprego de substâncias naturais pode auxiliar nesse processo (52), (53), (54).

MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIFÚNGICA

Ao contrário dos ensaios antibacterianos, métodos padronizados para testar os agentes antifúngicos geralmente não estão disponíveis na maioria dos laboratórios microbiológicos. Devido ao aumento das taxas de infecção por fungos em pacientes imunocomprometidos, uma rotina rápida e confiável foi criada a fim de padronizar os métodos para teste de suscetibilidade *in vitro* de substâncias antifúngicas (55).

Atualmente, existem dois padrões para teste de suscetibilidade à microdiluição em caldo (BMD) de *Candida* e fungos filamentosos: os métodos do Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) e os métodos do Comitê Europeu de Teste de Suscetibilidade Antimicrobiana (EUCAST) (56).

O Método de Difusão por Discos consiste na inoculação do fungo, retirado com swab do meio inócuo (0,5 McFarland) e, posteriormente, aplicado em meio de cultura (Ágar Mueller-Hinton, suplementado com 2% glicose e 0,5 µg/ml de azul de metileno). Após esse procedimento, discos contendo antifúngicos são dispostos no mesmo meio. A incubação permanece a 35°C de temperatura. Os resultados são apresentados de acordo com o diâmetro dos halos de inibição, representados no contorno desses discos, geralmente medidos após 24-48 horas, e categorizados de acordo com as tabelas da CLSI (Clinical & Laboratory Standards Institute). O protocolo utilizado para avaliação de leveduras é M27-A3 e para fungos filamentosos é M38-A2 (57).

O *E-Test*® possui alto custo, porém é de fácil execução e fornece a concentração inibitória mínima (CIM). É uma combinação dos métodos de diluição e difusão. Sua leitura é difícil para os compostos azólicos, devido ao fenômeno do “*trailling*” (que consiste em um crescimento fúngico reduzido, mas persistente, acima da CIM para alguns derivados azólicos. Esse crescimento surge nas primeiras 24-48 horas de incubação, criando a impressão, equivocadamente, de que a levedura é suscetível. Posteriormente, torna-se resistente) (58), (59). O método é realizado através da colocação de uma fita, que possui uma concentração crescente do antifúngico, no meio de cultura. Quanto maior a concentração, maior a inibição do fungo. No ponto onde os halos terminam, é onde a CIM ocorre (55).

O método considerado “padrão ouro” é o de Microdiluição em Caldo. Nesse teste, preconiza-se a diluição do antifúngico em caldo (ágar RPMI) em placas. Inicia-se com a preparação do inóculo (CLSI: M27-S4 ou M38-A3) e, após, pipeta-se o fungo nas diferentes concentrações de antifúngicos, dispostos em colunas. A técnica de Macrodiluição em Caldo possui o mesmo protocolo, porém é realizada em tubos (38).

Embora o teste de suscetibilidade *in vitro* seja frequentemente utilizado para selecionar agentes antimicrobianos com probabilidade de serem clinicamente ativos para uma determinada infecção, talvez sua função mais importante seja a detecção de resistência, ou seja, determinar quais agentes não funcionarão (56).

MECANISMOS DE RESISTÊNCIA DE *C. albicans*

A resistência antifúngica pode ser definida como resistência microbiológica ou clínica, ou ainda como uma combinação de ambas. A primeira é a falta de suscetibilidade do microrganismo a um antimicrobiano (60). Ocorre quando o crescimento do organismo patógeno

é inibido por uma concentração de agente antimicrobiano superior à faixa observada para cepas de tipo selvagem (56).

A resistência clínica, por sua vez, consiste na situação em que o organismo infectante é inibido por uma concentração de um agente antimicrobiano que está associada a uma alta probabilidade de falha terapêutica. Trata-se de uma infecção persistente, apesar do paciente receber terapia antifúngica adequada (61). Por definição, a resistência está presente quando os isolados não são inibidos pelas concentrações geralmente alcançáveis do agente com esquemas de dosagem normais e/ou quando eles demonstram MICs que caem na faixa onde mecanismos específicos de resistência microbiana são prováveis (56).

Os azóis são amplamente utilizados na terapia antifúngica. Apesar disso, com frequência, apresentam mecanismos de resistência descritos na literatura, são eles: ativação de bombas de efluxo; mutação de gene *ERG-11*; desregulação da expressão de gene *ERG-11* e alteração da via de biossíntese do ergosterol (61), (60).

A ativação das bombas de efluxo é caracterizada pela expulsão do fármaco para fora da célula fúngica. Isso diminui sua concentração intracelular e o resultado é a menor quantidade de fármaco no local de ação (56). Dois sistemas de efluxo estão envolvidos na remoção de azóis do citoplasma: superfamília ATP-Binding Cassette (ABC) e Major Facilitator Superfamily (MFS). A resistência aos azóis ocorre quando há superexpressão desses genes que codificam essas proteínas de transporte (61), (60). Quando se pensa em *C. albicans*, CDR1 e CDR2 são os dois principais genes transportadores ABC envolvidos na resistência aos azóis (60), (62).

A Mutação do Gene *ERG-11* resulta em uma afinidade reduzida ou na incapacidade do fármaco se ligar à enzima lanosterol 14 α -demetilase em leveduras, que é a enzima alvo dos azóis. (60), (56). *C. albicans* é uma levedura e entra nesse processo de mutação ou, até, de superexpressão do gene em questão. A superexpressão causa um aumento na quantidade do alvo e requer mais fármaco antifúngico para a inibição, contribuindo para a resistência. Essa situação caracteriza o terceiro mecanismo de resistência citado acima: A desregulação do gene *ERG-11* (51).

A exposição aos azóis resulta na diminuição do ergosterol da membrana fúngica e no acúmulo do inibidor de crescimento fúngico 14 α -metil-3,6-diol. A mutação no gene *ERG3* impede o 14 α -metil-3,6-diol da formação do 14 α -metil-fecosterol e acumula precursores que podem substituir o ergosterol celular. Esses dois fatores contribuem para o desenvolvimento da resistência em *Candida* spp. (60), (61).

Todos os mecanismos podem levar à resistência adquirida de espécies de *Candida* a antifúngicos azólicos. Porém, a mais comum é a indução das bombas de efluxo codificadas pelos genes *MDR* ou *CDR* e a aquisição de mutações pontuais no gene que codifica a enzima alvo (*ERG-11*) (56).

O uso disseminado de antifúngicos apresenta graves consequências para a terapêutica devido ao surgimento de cepas resistentes e, portanto, a falhas no tratamento (60). A resistência antifúngica está associada a CIM elevadas, desfechos clínicos mais desfavoráveis e infecções invasivas durante o tratamento antifúngico e a profilaxia.

Candida albicans é um microrganismo comensal que reside na cavidade bucal de indivíduos saudáveis. Alguns fatores predisponentes podem acentuar sua proliferação, desenvolvendo quadros patológicos, que debilitam demasiadamente o paciente. Para a instalação da terapêutica adequada, é necessário rastrear as taxas de resistência frente aos antifúngicos disponíveis. Para tanto, o estudo se propõe a verificar, através de revisão sistemática e metanálise, a prevalência de resistência de fungos *Candida albicans* isolados na cavidade bucal frente aos antifúngicos atualmente disponíveis.

2 OBJETIVOS

O objetivo do estudo é realizar uma revisão sistemática a respeito da prevalência de resistência em cepas de *Candida albicans* isoladas da cavidade bucal aos antifúngicos.

Os objetivos específicos são:

- a) Determinar grupos de análise quanto a fatores sistêmicos e locais que modulam a infecção e padrões de resistência em cepas de *C. albicans* isoladas da cavidade bucal;
- b) Determinar a influência das comorbidades sistêmicas nas taxas de resistência de isolados de *C. albicans* da cavidade bucal de humanos;
- c) Determinar quais os testes laboratoriais empregados para a avaliação de resistência de isolados de *C. albicans* da cavidade bucal (*E-test*®, disco-difusão, micro e macrodiluição, *Sensititre YeastOne* e *FungiTest*);
- d) Determinar as taxas de resistência laboratorial de isolados de *C. albicans* da cavidade bucal a agentes antifúngicos.

3 ARTIGO CIENTÍFICO

Review

Resistance profiles to antifungal agents in *Candida albicans* isolated from human oral cavity: systematic review and meta-analysis

Sarah Kessler Q. Santos^a, Pauline M. Lang^b, Tatiane S. Dal Pizzol^c, Francisco Montagner^{a,*}

^a *Post-graduation Program in Biological Sciences Pharmacology and Therapeutics, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil*

^b *Brazilian Army, Cruz Alta, RS, Brazil.*

^c *Post-Graduation Program in Epidemiology, Faculty of Medicine, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil*

Palavras-chave:

Antifungal agent

Susceptibility

Candidiasis

Oral Candidosis

Meta-analysis

Autor Correspondente:

Prof. Dr. Francisco Montagner

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Odontologia

Rua Ramiro Barcelos 2492 - Bairro Santana

CEP 90035-003, Porto Alegre, RS, Brasil.

E-mail: francisco.montagner@ufrgs.br

Telefone: (51) 3308 5430

RESUMO

O objetivo dessa Revisão Sistemática foi avaliar o perfil de suscetibilidade de *Candida* spp. isolados da cavidade bucal de humanos frente a agentes antifúngicos. Para tal, foi realizada uma revisão sistemática da literatura e metanálise. Estudos observacionais que coletaram amostras da cavidade bucal de humanos, isolaram fungos do gênero *Candida* e da espécie *albicans* e realizaram testes de suscetibilidade a agentes antifúngicos, por meio de métodos *E-test*®, disco-difusão, micro e macrodiluição, *Sensititre YeastOne* e *FungiTest* foram incluídos no estudo. Foram excluídas revisões descritivas de literatura, cartas ao editor, estudos *in situ*, estudos em modelo animal, estudos realizados com dentes extraídos ou com amostras provenientes de próteses removíveis. Além disso, os autores de estudos que não puderam ser lidos na íntegra foram contactados e, na impossibilidade de obtenção do texto completo, foram excluídos. Não foi aplicada restrição de idioma. A busca de dados foi realizada nas bases de dados *MEDLINE* (via motor de busca *PubMed*), *Embase*, *CINAHL*, *Dentistry and Oral Sciences*, *Central*, *Scopus* e *LILACS*, e em fontes de literatura cinzenta. Foram empregados termos livres e termos indexados (*MESH/TextWord*), de acordo com cada base de dados. A seleção inicial dos artigos ocorreu pelo título, seguido da avaliação do resumo. Aqueles que se apresentaram em condições de inclusão foram lidos na íntegra e os dados, extraídos. As análises foram feitas por dois examinadores independentes, e em caso de dúvidas, um terceiro examinador avaliou os artigos.

A análise descritiva de cada estudo foi realizada e os dados, compilados em tabelas. A metanálise foi conduzida para avaliação da resistência aos antifúngicos, desconsiderando as comorbidades sistêmicas. Adicionalmente, realizou-se a metanálise dos grupos com comorbidades sistêmica para desfecho da resistência aos mesmos antifúngicos. As menores taxas de resistência verificadas na análise dos antifúngicos testados, desconsiderando-se as condições sistêmicas, são para anfotericina B, seguido de nistatina, flucitosina e caspofungina. Em contraste, as maiores taxas de resistência foram de miconazol e econazol. Observou-se alto grau de heterogeneidade e baixa resistência, de maneira geral, para todas as avaliações, exceto para o grupo “várias comorbidades associadas”, que apresentou taxas de resistência altas. Conclui-se, portanto, que a maior parte dos fármacos já disponíveis são eficazes no tratamento de lesões bucais causadas por *C. albicans*.

DESCRITORES: *Candida albicans*. Cavidade bucal. Antifúngicos. Comorbidades sistêmicas. Resistência.

1. INTRODUÇÃO

A cavidade bucal abriga a segunda microbiota mais abundante, após o trato gastrointestinal (2). *Candida* spp. é um dos microrganismos que está nesse complexo ecossistema e representa os patógenos mais comuns causadores de infecções fúngicas. Esse patógeno é associado ao aumento de infecções hospitalares em pacientes imunocomprometidos, severamente doentes e pós-cirúrgicos (8). A candidíase bucal é uma das infecções fúngicas comuns. As lesões são causadas, na maioria das vezes, pela levedura *Candida albicans* (63). *Candida* é um microrganismo oportunista, que tem seu crescimento aumentado na presença de determinados fatores locais e/ou sistêmicos (64). A incidência desse microrganismo aumenta na medida que o funcionamento do sistema imune decai (16). Portanto, indivíduos que apresentam má higiene bucal, xerostomia, próteses removíveis, infecção por vírus HIV e/ou que são expostos à radioterapia de cabeça e pescoço são mais propensos ao desenvolvimento de candidíase bucal.

Além desses fatores predisponentes, Quindós e colaboradores, em 2019, relataram a disbiose, a higiene bucal precária, as mudanças anatômicas relacionadas ao envelhecimento, a displasia, o hábito do fumo e o consumo excessivo de álcool, as desordens endócrinas, a imunodeficiência de maneira geral (proveniente não apenas do HIV, mas também da quimioterapia e das neoplasias) e o tratamento com corticosteróides como potenciais facilitadores para a instalação desse microrganismo. Pode-se citar também os estados de desnutrição, má absorção e transtorno alimentar como fatores predisponentes ao surgimento de candidíase bucal. Especificamente, diz-se que uma dieta rica em carboidratos contribui para o seu desenvolvimento. As seguintes deficiências também foram atribuídas a esse risco aumentado: ferro, zinco, magnésio, selênio, ácido fólico e vitaminas (A, B6, B12 e C) (43).

Para o tratamento, é necessário identificar inicialmente a existência dos fatores predisponentes e, se existentes, tratá-los. Após essa primeira abordagem, deve-se levar em consideração o estado imunológico do paciente, as características específicas da candidíase bucal (apresentação clínica, etiologia, suscetibilidade a antifúngicos, localização, disseminação) e as características farmacológicas dos antifúngicos disponíveis (administração, metabolismo, eliminação, interações com outros fármacos e toxicidade) (43). O tratamento tópico é a terapia de primeira linha para os casos leves, que geralmente respondem bem a essa abordagem (nistatina ou miconazol) (65). Para os casos em que há disseminação fúngica ou resistência ao tratamento tópico, a terapia sistêmica deve ser considerada (uma das alternativas terapêuticas mais utilizadas é o fluconazol (200mg, 1 vez/dia no 1º dia seguido de 100mg/dia nos dias seguintes por 10-14 dias) (66). Uma revisão sistemática e metanálise publicada em 2021, conduzida por Fang e colaboradores, concluiu que itraconazol (cápsulas ou solução oral), miconazol (tablete e gel oral), clotrimazol, fluconazol, cetoconazol, nistatina e anfotericina B podem reduzir significativamente a taxa micológica, quando comparados ao grupo placebo. Em adição, observaram que o fluconazol apresentou melhores resultados quando comparados aos outros antifúngicos testados (67).

Apesar da ampla disponibilidade de fármacos para o tratamento da candidíase bucal, sabe-se que as taxas de resistência devem ser analisadas antes da definição do tratamento. A resistência pode ser definida como resistência microbiológica (falta de suscetibilidade do microrganismo a um antimicrobiano) ou clínica (situação em que o organismo infectante é inibido por uma concentração de um agente antimicrobiano que está associada a uma alta probabilidade de falha terapêutica, ou seja, uma infecção persistente, apesar do paciente receber terapia antifúngica adequada), ou ainda como uma combinação de ambas (56), (61). Especialmente para os compostos azólicos, há um grande relato de resistência na literatura. Ela pode se apresentar através dos seguintes mecanismos: ativação de bombas de efluxo; mutação de gene *ERG-11*; desregulação da expressão de gene *ERG-11* e alteração da via de biossíntese do ergosterol (61), (60). Outro importante fator a ser analisado é o cenário da pandemia de *COVID-19*, que impacta diretamente no surgimento das superinfecções. Como as infecções fúngicas invasivas estão associadas ao aumento da mortalidade nos casos de coronavírus nos pacientes que não recebem tratamento antifúngico em comparação àqueles que o recebem (68), o diagnóstico e o tratamento imediatos são essenciais para o sucesso clínico. Apesar disso, as espécies não-albicans parecem compor o quadro de microrganismos mais frequentemente envolvidos nos casos de superinfecção (69). Devido a importância do conhecimento

farmacológico na escolha dos antifúngicos para o sucesso do tratamento da candidíase bucal, o objetivo dessa revisão sistemática e metanálise foi retratar a o perfil de resistência dos isolados de *C. albicans* da cavidade bucal de humanos frente aos antifúngicos estudados.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

2.1. Pacientes, exposição, comparação e resultado (pergunta PECO)

Uma revisão sistemática foi conduzida utilizando os itens previstos no checklist do consorte PRISMA 2020 (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis*) (70). Esse protocolo foi registrado na base de dados PROSPERO (Protocolo número CRD42020208245). A pergunta a ser respondida foi formulada de acordo com a estratégia PECO “Qual é a taxa de resistência a agentes antifúngicos em estudos que isolaram fungos do gênero *Candida* da cavidade bucal de humanos?”. Os dados foram coletados no dia 21 de abril de 2020.

2.2. Critérios de Elegibilidade

Foram incluídos estudos observacionais que coletaram amostras da cavidade bucal de humanos, que isolaram fungos *Candida albicans* (houve mudança no protocolo PROSPERO: no registro consta gênero *Candida*) e que realizaram testes de suscetibilidade aos agentes antifúngicos nistatina, anfotericina b, fluconazol, cetoconazol, miconazol e/ou itraconazol, entre outros (também houve mudança no protocolo após o registro no PROSPERO: ampliou-se a análise dos antifúngicos de acordo com os achados dos estudos revisados) por meio de métodos *E-Test*®, disco-difusão e/ou micro e macrodiluição (também houve mudança no protocolo após o registro no PROSPERO: ampliou-se a análise dos testes laboratoriais de acordo com os achados dos estudos revisados). Foram excluídas revisões descritivas de literatura, cartas ao editor, estudos *in situ*, estudos em modelo animal ou estudos realizados com dentes extraídos ou amostras provenientes de próteses removíveis. Além disso, autores de estudos que não puderam ser lidos na íntegra foram contactados e, na impossibilidade de obtenção do texto completo, foram excluídos.

2.3. Estratégia de busca e fontes de informação

A busca eletrônica foi realizada nas bases de dados MEDLINE (via motor de busca *PubMed*), *Embase*, *CINAHL*, *Dentistry and Oral Sciences*, *Central*, *Scopus*, *LILACS* e na literatura cinzenta. Não foram aplicados filtros de idiomas. A **Figura 1** ilustra a estratégia de busca adotada para a base de dados *MEDLINE*, via motor de busca *PubMed*. Essa estratégia também foi empregada para as outras bases de dados. Foram empregados termos livres e termos indexados (*MESH/TextWord*) de acordo com cada base de dados. As estratégias de buscas para as outras plataformas encontram-se no material suplementar desse estudo.

PUBMED	<pre> ((((antifungal agentes [tw]) OR antifungal agents[MeSH Terms] OR antifungal agents[Text Word] OR antifungal therapy [tw] OR antifungal therapy[MeSH Terms] OR antifungal therapy[Text Word] OR nystatin OR nystatin[Text Word] OR nystatin[MeSH Terms] OR amphotericin OR amphotericin[Text Word] OR amphotericin[MeSH Terms] OR fluconazole OR fluconazole[MeSH Terms] OR fluconazole[Text Word] OR ketoconazole OR ketoconazole[Text Word] OR ketoconazole[MeSH Terms] OR miconazole OR miconazole[Text Word] OR miconazole[MeSH Terms] OR itraconazole OR itraconazole[MeSH Terms] OR itraconazole[Text Word] OR clotrimazole OR clotrimazole[MeSH Terms] OR clotrimazole[Text Word])) AND (((oral cavity [tw]) OR oral cavity[Text Word]) OR mouth OR mouth[Text Word] OR mouth[MeSH Terms] OR palate OR palate[MeSH Terms] OR palate[Text Word] OR tongue OR tongue[MeSH Terms] OR tongue[Text Word])) AND ((candida) OR candida[Text Word] OR candida[MeSH Terms] OR oral candidosis [tw] OR oral candidosis[MeSH Terms] OR oral candidosis[Text Word] OR oral candidiasis [tw] OR oral candidiasis[Text Word] OR oral candidiasis[MeSH Terms])) AND Humans[Mesh])) NOT (animals NOT humans) </pre>
--------	---

Figura 1. Estratégia de busca adotada para o estudo, apresentando as palavras-chave *MeSH* e os termos para atividade antifúngica e resistência de *Candida* spp. Da cavidade bucal de humanos.

2.4. Seleção dos estudos e extração de dados

O programa Zotero 5.0.87. foi empregado para o gerenciamento e a organização dos bancos de dados produzidos a partir da busca nas respectivas bases de dados. A seleção inicial identificou a existência de duplicidade nos títulos selecionados pela estratégia apresentada. Os títulos duplicados foram excluídos da análise.

Na Etapa 1, dois revisores independentes (FM e SKQS) selecionaram os artigos com base no título e, em caso de dúvida quanto à inclusão ou não do artigo, o resumo foi lido. Em caso de discordância, um terceiro examinador (TSDP) definiu ou não pela inclusão do artigo.

Na Etapa 2, todos os artigos selecionados na etapa 1 foram inspecionados para verificar se atendiam aos critérios de inclusão estabelecidos no protocolo. Aqueles que não atenderam, foram excluídos.

Na Etapa 3, todos os artigos não excluídos após a etapa 2 foram avaliados quanto à qualidade do estudo e foi realizada a extração de dados. Todo o processo de seleção foi realizado sempre de forma independente por 2 avaliadores (SKQS e PML). Divergências entre os avaliadores foram esclarecidas por um terceiro avaliador (TSDP), de forma independente, para decidir se o artigo seria incluído ou não na revisão e prosseguir às etapas seguintes. Foram

registrados os motivos para a exclusão dos estudos, na Etapa 2. Os dados extraídos (título do artigo, autor e ano de publicação, objetivo, número de participantes do estudo, exposição prévia a agente antifúngico ou antibacteriano, idade média de participantes do estudo, presença e tipo de doença de base ou comorbidade sistêmica, presença ou tipo de doença local, uso de prótese removível, sítio de coleta, estimativa para cálculo do tamanho amostral, número de isolados de *C. albicans*, método empregado para determinar a suscetibilidade aos agentes antifúngicos, método empregado para determinar a identificação de *C. albicans*, agentes antifúngicos testados e valor absoluto e relativo de cepas resistentes a cada agente antifúngico) foram compilados em planilha. Os dados foram individualmente extraídos pelos dois avaliadores (PML e SKQS). Discordâncias foram resolvidas por um terceiro avaliador (TSP ou FM).

O percentual de cepas resistentes foi calculado para todos os antifúngicos testados em cada estudo. Os grupos de microrganismos com perfil intermediário de suscetibilidade foram considerados suscetíveis.

2.5. Metanálise

As metanálises foram realizadas através do programa *RStudio* (Version 1.4.1717 © 2009-2021), usando os pacotes *meta* e *metafor*. As análises foram realizadas com o modelo de efeitos aleatórios. A estimativa da taxa de resistência combinada à *Candida albicans* foi apresentada como uma porcentagem (número de cepas resistentes/total de cepas testadas) * 100) com intervalos de confiança de 95%. Foi utilizado o modelo linear misto generalizado para as proporções (*Generalised Linear Mixed Model (GLMM)*), de acordo com Schwarzer *et al.* (2019) (71) e o método de máxima verossimilhança como estimador de variância.

O desfecho das taxas de resistência foi descrito para cada antifúngico e apresentado através de *Forest Plot*. O grau de heterogeneidade foi analisado pelos testes estatísticos I^2 e τ^2 . Foi realizada, adicionalmente, a análise de subgrupo de acordo com as comorbidades sistêmicas (leucemia linfocítica aguda, diabetes, câncer de cabeça e pescoço, HIV/AIDS, câncer, mais de uma comorbidade associada, distúrbios renais, imunocomprometimento, infecção da cavidade bucal e do trato respiratório, transplante de órgãos, candidemia).

Todos os estudos foram incluídos na metanálise, exceto os subgrupos que apresentaram apenas um estudo por comorbidade (infecção da cavidade bucal e trato respiratório, leucemia linfocítica aguda e imunocomprometimento) e os casos em que o antifúngico foi avaliado

apenas uma vez no quesito resistência (Iuliconazol, Ianoconazol, a combinação de fluconazol e itraconazol, e a combinação de miconazol, itraconazol, cetoconazol e fluconazol).

2.6 Análise da qualidade de risco de viés do estudo

A qualidade de risco de viés não foi aplicada pois não foi localizado um instrumento de avaliação para esse tipo de estudo, visto que o mesmo considera como desfecho resultados de análises laboratoriais com testes padronizados, em *Candida albicans* provenientes da cavidade bucal de seres humanos.

3. RESULTADOS

Os resultados da estratégia de busca estão apresentados na **Figura 2**. O resultado final da pesquisa na *Central*, *CINAHL*, *Dentistry and Oral Sciences*, *Embase*, *LILACS*, *PubMed* e *Scopus* rendeu 92, 61, 178, 1399, 240, 785, 1031 estudos, respectivamente. Nenhum estudo encontrado na literatura cinzenta foi incluído. Alguns estudos foram compartilhados em mais de um banco de dados, totalizando 390 duplicatas. Implementando os critérios de inclusão e exclusão, 2713 artigos foram excluídos no momento da avaliação do título/resumo e 158 artigos foram excluídos, quando lidos na íntegra. Os estudos excluídos nessa etapa foram aqueles que não testaram a resistência/suscetibilidade de *C. albicans*; que não dividiram os sítios de coleta de *C. albicans*; que testaram apenas extratos naturais; cujas amostras de *C. albicans* foram extraídas de próteses dentárias; cujos isolados de *C. albicans* não eram provenientes da cavidade bucal; que tiveram apenas 01 cepa de *C. albicans* testada; que não houve definição do número de cepas de *C. albicans*; cujas amostras de *C. albicans* foram obtidas de abscessos dentários ou de canais radiculares; que avaliaram o efeito anticariogênico dos fármacos testados; que não reportaram as taxas de resistência de *C. albicans*; que uniram as cepas resistentes de *C. albicans* com as intermediárias; que não dividiram os grupos de pacientes saudáveis e com comorbidades sistêmicas; que testaram doses subterapêuticas dos antifúngicos; que selecionaram por conveniência algumas das cepas de *C. albicans* para outros testes laboratoriais que não suscetibilidade, de acordo com o objetivo do estudo; que não apresentaram os resultados de forma clara e que uniram as cepas de *C. albicans* que estavam em associação a outras espécies.

Os autores foram contatados em dois momentos do delineamento do estudo. Dos artigos que não foram obtidos na íntegra, o contato de 33 autores correspondentes foi registrado por meio de buscas ativas na internet. Destes, obteve-se resposta de apenas 2 autores. Quando houve dúvida quanto ao método de identificação empregado para *Candida albicans* nos estudos, enviou-se e-mail a 8 pesquisadores, sendo que apenas 3 responderam ao questionamento. No total, 88 artigos foram incluídos para análise da resistência. Para a metanálise, foram divididos os grupos de cada estudo, conforme as comorbidades analisadas, quando havia grupo controle.

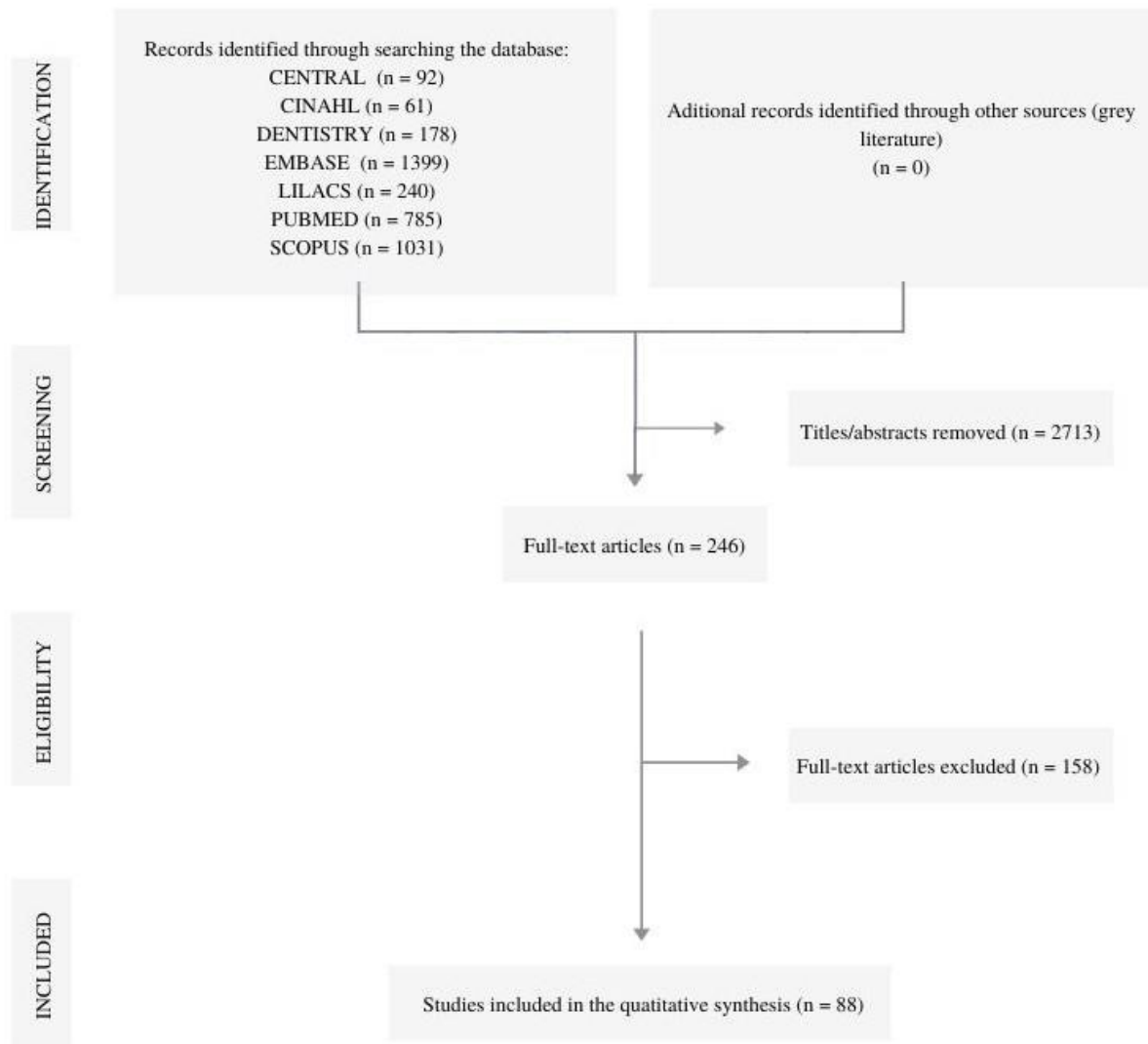


Figura 2. Diagrama PRISMA da estratégia de busca desenvolvida para identificar os estudos relacionados a resistência de *C. albicans* isolados da cavidade bucal de humanos a antifúngicos.

Dos estudos incluídos de acordo com os critérios de elegibilidade citados acima, majoritariamente, verificou-se a localidade do Brasil (29 estudos), seguido de Irã (06 estudos) e Estados Unidos (04 estudos). Em relação ao ano de publicação, houve uma grande variação

nos achados (1984 a 2020), observando-se uma predominância de estudos no ano de 2018 (10 estudos).

De todos os estudos analisados, 27 tiveram suas análises extraídas de pacientes sem comorbidades sistêmicas e 90, com comorbidades sistêmicas associadas. É importante ressaltar que um estudo pode ter sido relatado mais de uma vez, quando avaliou um grupo controle e um grupo com comorbidades, ou quando instituiu diferentes terapias para grupos distintos.

Os antifúngicos testados apareceram na seguinte sequência fluconazol (101 estudos), anfotericina B (56 estudos), cetoconazol (38 estudos), voriconazol (24 estudos), flucitosina (18 estudos), nistatina (17 estudos), miconazol (12 estudos), clotrimazol (10 estudos), caspofungina (07 estudos), posaconazol (05 estudos), econazol (04 estudos), anidulafungina (03 estudos), micafungina (03 estudos), terbinafina (02 estudos), luliconazol (01 estudo), lanconazol (01 estudo). Também foram analisadas as combinações entre os fármacos miconazol e itraconazol (02 estudos), fluconazol e itraconazol (01 estudo) e miconazol, itraconazol, cetoconazol e fluconazol (01 estudo).

Em relação aos testes de suscetibilidade fúngica mais frequentemente testados, 76 foram micro ou macrodiluição, 15 foram *E-test*® e 14 foram disco-difusão, de maneira isolada. Alguns estudos empregaram mais de um método de análise (02 estudos), mas de forma isolada, isto é, determinados antifúngicos foram testados sob um método e outros antifúngicos, por outro. Aqueles estudos que utilizaram mais de um teste de suscetibilidade para as mesmas cepas e que não obtiveram concordância/retrato de concordância de resultados, foram excluídos. Ainda apareceram testes alternativos, como *Sensititre YeastOne* e *FungiTest* (01 estudo para cada).

As taxas de resistência geral de *Candida albicans* frente aos antifúngicos estudados estão representadas na **Tabela 1**. De modo geral, observa-se um alto grau de heterogeneidade (representado por I^2). As menores taxas de resistência verificadas na análise dos antifúngicos testados, desconsiderando-se as condições sistêmicas, são para anfotericina B, seguido de nistatina, flucitosina e caspofungina. Em contraste, as maiores taxas de resistência foram de miconazol e econazol.

Antifúngal	N Studies	N	n	Resistance	I ²	τ ²	p
NIS	17	670	36	0.16% [0.00; 5.81]	0%	13.6136	0.99
ECO	4	112	37	28.56% [7.39; 66.72]	85%	2.3739	<0.01
MCZ	12	436	33	3.26% [0.57; 16.68]	74%	6.3333	<0.01
FLZ	101	5539	385	2.10% [1.09; 3.98]	77%	8.7842	<0.01
KTZ	38	1840	124	2.75% [1.14; 6.48]	72%	4.6009	<0.01
CLO	10	182	20	2.20% [0.16; 23.17]	6%	7.9144	0.38
5-FLU	18	793	27	0.45% [0.05; 4.04]	48%	5.9107	0.01
ANFB	56	2660	143	0.00% [0; 0.04]	42%	134.7723	<0.01
VCZ	24	1575	47	1.10% [0.29; 4.12]	60%	5.4426	<0.01
PSZ	5	293	5	1.71% [0.71; 4.03]	0%	0	1.00
CASP	7	505	20	0.47% [0.01; 13.47]	47%	5.8724	0.08
ANI	3	124	2	1.11% [0.07; 16.20]	0%	1.4631	1.00
TER	2	93	21	2.99% [0; 100.00]	0%	56.5406	1.00
MICA	3	81	1	1.23% [0.17; 8.24]	0%	0	1.00
MCZ+ITZ	2	60	4	2.89% [0.05; 65.47]	0%	4.7963	1.00

Tabela 1. Taxa de resistência de *C. albicans* observada de acordo os antifúngicos testados.

As taxas de resistência de *Candida albicans* frente aos antifúngicos conforme a presença ou ausência de comorbidades sistêmicas, encontram-se na **Tabela 2**. Também pode-se observar heterogeneidade alta (representado por I²) nestas análises.

No grupo “HIV”, as menores taxas de resistência podem ser observadas para anfotericina b, caspofungina e nistatina, seguido de cetoconazol. As maiores taxas de resistência para esse mesmo grupo foram de itraconazol e fluconazol. No grupo “diabetes”, o antifúngico com menor resistência foi flucitosina e o de maior resistência, itraconazol. No grupo “câncer de cabeça e pescoço”, menor resistência foi encontrada para anfotericina B e maior resistência para fluconazol. No grupo “câncer várias localidades”, menor resistência observada para anfotericina b, nistatina e caspofungina e maior resistência observada para econazol e miconazol. No grupo “transplante de órgãos”, apenas 03 antifúngicos foram avaliados. Menor resistência para anfotericina B e micafungina e maior resistência para fluconazol. No grupo distúrbios renais, não houve relato de resistência a nenhum dos antifúngicos testados (anfotericina b, fluconazol, itraconazol e voriconazol). No grupo “candidemia”, não foi constatada resistência ao fluconazol e houve cepas resistentes ao voriconazol. No grupo “diversas comorbidades”, encontrou-se altas taxas de resistência para todos os antifúngicos testados: cetoconazol, fluconazol e itraconazol, nessa ordem, apresentaram taxa crescente de resistência. Finalmente, no grupo “sem comorbidades sistêmicas relacionadas”, as taxas de resistência foram baixas. As menores taxas foram encontradas em anfotericina b, flucitosina e fluconazol e as maiores em cetoconazol e na combinação de miconazol e itraconazol.

Comorbity	Antifungal	N Studies	N	n	Resistance	I ²	τ ²	p
HIV/AIDS	ANF B	20	1223	11	0.00% [0.00; 85.15]	0%	180.6217	1.00
	CASP	2	85	0	0.00% [0.00; 100.00]	0%	0	1.00
	CLO	5	74	6	2.52% [0.10; 39.96]	51%	5.2927	0.08
	5-FLU	5	101	12	4.63% [0.52; 31.04]	35%	3.5848	0.19
	FLZ	46	3306	261	4.73% [2.39; 9.14]	84%	4.4997	<0.01
	ITZ	24	1784	182	5.81% [2.25; 14.19]	90%	4.9123	<0.01
	KTZ	15	866	39	1.01% [0.15; 6.39]	41%	6.0092	0.05
	MCZ	3	156	7	3.48% [0.08; 62.30]	90%	8.0815	<0.01
	NIS	5	98	0	0.00% [0; 100.00]	0%	0	1.00
VCZ	7	718	27	1.73% [0.11; 22.75]	84%	9.9744	<0.01	
DIABETES	ANF B	5	222	47	9.24% [0.03; 96.83]	91%	33.1888	<0.01
	5-FLU	2	68	0	0.00% [0; 100.00]	0%	0	1.00
	FLZ	6	257	47	1.77% [0.01; 78.47]	87%	28.8675	<0.01
	ITZ	2	140	32	27.77% [2.04; 87.65]	98%	4.2468	<0.01
	KTZ	4	208	26	10.69% [2.98; 31.82]	91%	1.6104	<0.01
	VCZ	2	140	7	1.30% [0.01; 76.08]	0%	9.6590	1.00
HEAD/NECK CANCER	ANF B	2	46	0	0.00% [0; 100.00]	0%	0	1.00
	FLZ	5	138	15	7.13% [1.78; 24.57]	58%	1.3716	0.05
	ITZ	3	69	4	4.64% [0.54; 30.49]	0%	0.3034	1.00
	KTZ	2	28	0	0.00% [0; 100.00]	0%	0	1.00
CANCER (DIFFERENT BODY SITES)	ANF B	7	436	29	0.00% [0; 100.00]	0%	81.0583	1.00
	CASP	2	282	20	7.54% [2.50; 20.58]	91%	0.5780	<0.01
	CLO	3	72	0	0.00% [0; 100.00]	0%	0	1.00
	ECO	3	72	36	48.52 [28.84; 68.66]	74%	0.3686	0.02
	5-FLU	4	272	2	0.74% [0.18; 289]	0%	0	1.00
	FLZ	6	474	23	2.73% [0.63; 11.09]	71%	2.0630	<0.01
	ITZ	4	377	17	2.46% [0.31; 16.74]	87%	3.2100	<0.01
	KTZ	3	304	32	7.87% [0.72; 50.03]	94%	4.3457	<0.01
	MCZ	3	72	16	14.94% [2.50; 54.61]	0%	1.8996	0.56
NIS	5	321	0	0.00% [0; 100.00]	0%	0	1.00	
ORGAN TRANSPLANTATION	ANF B	2	56	0	0.00% [0; 100.00]	0%	0	1.00
	FLZ	2	56	4	7.14% [2.71; 17.54]	0%	0	0.94
	MICA	2	56	0	0.00% [0; 100.00]	0%	0	1.00
KIDNEY DISORDERS	ANF B	2	39	0	0.00% [0; 100.00]	0%	0	1.00
	FLZ	3	40	0	0.00% [0; 100.00]	0%	0	1.00
	ITZ	2	11	1	0.00% [0; 99.93]	0%	19740.5627	1.00
	VCZ	2	30	0	0.00% [0; 100.00]	0%	0	1.00
CANDIDEMIA	FLZ	2	84	0	0.00% [0; 100.00]	0%	0	1.00
	VCZ	2	84	1	1.19% [0.17; 7.97]	0%	0	1.00
SEVERAL COMORBITIES	FLZ	2	175	7	66.12% [0.01; 100.00]	0%	33.2995	1.00
	ITZ	2	175	12	71.34% [0.12; 99.98]	0%	20.2927	1.00
	KTZ	3	201	17	34.13% [1.40; 94.97]	0%	7.9121	0.48
NO SYSTEMIC COMORBITIES RELATED	ANF B	15	555	36	0.02% [0.00; 94.49]	60%	22.0512	<0.01
	5-FLU	7	213	0	0.00% [0; 100.00]	0%	0	1.00
	FLZ	27	937	22	0.50% [0.00; 1.86]	67%	0.0189	<0.01
	ITZ	14	517	28	2.39% [0.39; 13.29]	30%	6.8277	0.13
	KTZ	10	223	10	2.67% [0.68; 9.91]	33%	1.7015	0.15
	MCZ	3	135	3	2.22% [0.72; 6.66]	0%	0	0.87
	NIS	4	155	19	2.47% [0.14; 32.07]	0%	4.3668	0.82
	PZS	3	151	2	1.32% [0.33; 5.14]	0%	0	1.00
MCZ + ITZ	2	60	4	2.89% [0.05; 65.47]	0%	4.7963	1.00	

Tabela 2. Taxa de resistência de *C. albicans* observada de acordo com as comorbidades sistêmicas.

As figuras das metanálises para todos os antifúngicos estudados e para todas as comorbidades associadas estão apresentadas na íntegra, como material suplementar a este artigo.

4. DISCUSSÃO

O tratamento da candidíase bucal envolve a abordagem dos fatores predisponentes, da severidade do quadro clínico e suas complicações sistêmicas, além do conhecimento farmacológico dos antifúngicos disponíveis para definição do tipo de terapia a ser instituída, se tópica ou sistêmica (43). Para tal, é necessário que se monitore o perfil de suscetibilidade dos isolados frente aos antifúngicos disponíveis e que esses resultados sejam compilados em estudos de revisão sistemática e metanálise. Assim, o presente estudo propõe determinar as taxas de resistência de *Candida albicans* relatadas em estudos observacionais que isolaram tais microrganismos da cavidade bucal de humanos e os testaram frente a agentes antifúngicos por métodos laboratoriais. Considerou-se também a presença de condição sistêmica que pudesse modular esse efeito. Os tratamentos tópicos e sistêmicos foram avaliados sem distinção, para que houvesse clareza nos resultados de resistência.

Considerando-se o volume de dados obtidos na literatura após a estratégia de busca original, optou-se por avaliar a suscetibilidade da espécie *Candida albicans*, e não de todas as espécies, conforme previsto no protocolo inicial, registrado na base *PROSPERO*. As espécies de *Candida* exibem vários graus de suscetibilidade aos agentes antifúngicos mais comumente aplicados na clínica. Por exemplo, enquanto *C. krusei* é intrinsecamente resistente ao fluconazol, *C. glabrata* exibe suscetibilidade dose-dependente reduzida em comparação com outras espécies de *Candida* (72). Ainda assim, *Candida albicans* responde pela maioria dos isolados em infecções fúngicas na cavidade bucal. Em 2016, Hertel e colaboradores conduziram um estudo com o objetivo de identificar pacientes com candidíase bucal e os fatores que contribuem para a resistência aos medicamentos disponíveis. Das 958 amostras coletadas de pacientes, *C. albicans* foi a espécie mais encontrada, representando 76,8% dos isolados (73). Um trabalho clássico, de 1985, delineado por Wright e seus colegas, corrobora essa afirmação através de seus resultados. *C. albicans* foi clara e significativamente o microrganismo com maior densidade de colonização quando comparado a outras espécies isoladas no estudo (entre elas, estão: *C. glabrata*, *C. samata*, *C. parapilosis*, *C. krusei*, *C. tropicalis*, entre outras) (74). Lewis e Williams, em 2017, também confirmaram que *C. albicans* é o patógeno mais

frequentemente isolado da cavidade bucal de humanos, correspondendo a 80% das amostras e o mais identificado tanto em casos de saúde como doença (75).

Os fatores de virulência de *C. albicans* incluem a transição morfológica entre as formas de levedura e hifas, a expressão de adesinas e invasinas na superfície celular, o tigmotropismo, a formação de biofilmes, a troca fenotípica e a secreção de enzimas hidrolíticas. Além disso, a adaptação rápida às flutuações no pH ambiental, a flexibilidade metabólica, os sistemas de aquisição de nutrientes poderosos e a boa capacidade de resposta ao estresse tornam esse microrganismo capaz de infectar nichos bem diversificados (10), incluindo mas não se limitando a trato gastrointestinal, trato reprodutivo feminino, cavidade bucal e pele (76). Ou seja, *C. albicans* é uma espécie altamente adaptável, capaz de causar infecção em vários sítios anatômicos (25). De todos os fatores de virulência de *C. albicans*, a filamentação (transição morfológica) tem recebido atenção especial e sido o foco de diversas pesquisas (77). No presente estudo, os resultados para a busca de fontes relacionadas à *C. albicans* forneceram um total de 2713 estudos para análise preliminar (título/resumo), dado que corrobora a relevância do estudo de seus mecanismos de virulência. Embora seja imprescindível a expansão da pesquisa para outras espécies de *Candida*, o volume de dados produzidos poderia dificultar a interpretação dos mesmos, visto que diversas espécies do gênero *Candida* podem ser encontrados na cavidade bucal, que seriam testados frente a vários antifúngicos (19 no total, incluindo as combinações de antifúngicos) em pacientes com/sem comorbidades associadas (11 no total). Portanto, estudos futuros serão conduzidos para a análise de tais informações.

O método de microdiluição é considerado padrão-ouro para avaliação da suscetibilidade fúngica (78). Na presente revisão sistemática, não houve um padrão quanto aos métodos de avaliação da suscetibilidade adotados. Foram avaliados micro ou macrodiluição, *E-test*®, disco-difusão, *Sensititre YeastOne* e *FungiTest*, além da comparação de testes entre si. Silva e colaboradores, em 2002, compararam os métodos de macrodiluição em caldo e *E-test*®, por meio da determinação das concentrações inibitórias mínimas (CIMs) de quatro agentes antifúngicos para 59 isolados clínicos da cavidade bucal de pacientes portadores de *AIDS*, com diagnóstico inicial de candidíase. Os autores observaram concordância entre os métodos para *C. albicans*, diferentemente de outras espécies avaliadas no estudo, que apresentaram concordância menor, tais como itraconazol para *C. krusei* (66,7%) e fluconazol, cetoconazol e anfotericina B para *C. tropicalis* (75%) (55). O *E-test*® vem sendo sugerido como alternativa ao método estabelecido pelo *Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)*, devido à praticidade de execução do teste quando comparado à diluição em caldo. Wanger *et al.*, em

1995 comprovaram que o *Etest*® é equivalente ao método proposto pelo *CLSI* para teste de suscetibilidade de leveduras e superior em sua capacidade de detectar resistência à anfotericina B (79). Júnior e colaboradores, em 2012, compararam o método de disco-difusão com o método proposto pelo *CLSI* e observaram que, mesmo com um número limitado de cepas, a concordância entre as metodologias foi maior que 97%. Para os autores, o método de disco-difusão pode ser aplicado na rotina laboratorial, pois possui baixo custo, é um método de mais fácil realização do que testes de macro e microdiluição, apesar de não fornecer os valores individualizados de CIM para cada cepa (80). Os antifúngicos miconazol e cetoconazol não apresentam pontos de corte definidos para *Candida albicans*, portanto os estudos que avaliam tais fármacos trazem seus resultados definidos a partir de pontos de corte adotados em estudos epidemiológicos. Assim, como estudos que utilizaram diferentes métodos para análise de suscetibilidade foram incluídos, considerou-se como desfecho a frequência numérica relativa à resistência, conforme relatado pelos pesquisadores, não sendo avaliados dados brutos de CIM para cada cepa.

Há que se considerar aspectos que limitam a extração de dados para a revisão sistemática e sua posterior inclusão em meta-análise. Silva *et al.* (2002) compararam os métodos *E-test*® e microdiluição em caldo para testar a suscetibilidade de isolados bucais de *C. albicans* frente a diversos antifúngicos. Considerou-se apenas os resultados de resistência de itraconazol para inclusão na metanálise, pois houve concordância nos dois testes. Fluconazol apresentou diferenças de resultados para as mesmas cepas testadas nos dois testes e, portanto, foi excluído. Os dados referentes à resistência para anfotericina B e cetoconazol não eram claramente apresentados, gerando dúvidas. Kostiala e Kostiala (1984) investigaram a resistência de *C. albicans* isolados da cavidade bucal frente aos antifúngicos anfotericina B, nistatina, clotrimazol, cetoconazol, miconazol e econazol por meio de microdiluição em caldo. Os autores também realizaram testes de suscetibilidade de um mesmo isolado à flucitosina por meio de microdiluição e disco-difusão. Como não foi possível certificar se houve uma possível duplicidade de resultados, optou-se pela exclusão dos dados para esse antifúngico da metanálise.

A qualidade dos estudos incluídos não foi avaliada, pois não há um instrumento validado que permita avaliar a qualidade de estudos observacionais que considerem aspectos específicos que envolvam estudos com componentes clínicos e laboratoriais, especialmente em microbiologia. Segundo o *STROBE*, documento que oferece uma recomendação sobre como relatar estudos observacionais de forma adequada, é importante que haja um cálculo do tamanho

amostral, na metodologia. Infelizmente esse dado não foi relatado na maior parte dos artigos incluídos, visto que as análises eram provenientes de coletas laboratoriais. Além disso, o *STROBE* recomenda que haja descrição das características dos participantes (demográfica, clínicas e/ou sociais). Esse item também não foi observado em diversos estudos incluídos na revisão sistemática e metanálise. Alguns estudos apenas relataram que as amostras eram provenientes da cavidade bucal de humanos, sem especificar nenhuma característica dos participantes (81).

A candidíase bucal se dá por uma diminuição da imunidade do hospedeiro e sabe-se que *C. albicans*, por ser uma espécie fúngica muito abundante na cavidade bucal, está mais frequentemente relacionada à candidíase bucal, fato que sustentou o motivo de excluir outras espécies. Em uma revisão de literatura publicada em 2020, Bhattacharya e colaboradores discutiram os mecanismos moleculares de ação de alguns antifúngicos e os mecanismos de resistência de *Candida*. Em relação aos antifúngicos estudados, os autores elucidaram duas importantes classes utilizadas para o tratamento da candidíase: azóis e polienos. Os azóis são os mais frequentemente aplicados no tratamento de infecções por *Candida*. Possuem como alvo a enzima 14 α -desmetilase (*Erg11p*), importante na biossíntese de ergosterol, que é o principal componente de esterol das membranas celulares dos fungos. Os polienos também tem como alvo o ergosterol na membrana plasmática e são fungicidas. Os autores relatam que a resistência aos azóis é um problema emergente que causa falhas terapêuticas, causados por diferentes mecanismos, tais como: super expressão de transportadores de membranas, alteração de biossíntese do ergosterol, alteração da importação do ergosterol, plasticidade genômica e importação alterada de azol. Ainda comentam a respeito da resistência a outras drogas (82).

Prasad e colaboradores, em 2019, ainda relataram outros mecanismos de resistência de *C. albicans* que, segundo os autores, são novas estratégias de sobrevivência desenvolvidas pelo microrganismo, que estão sendo descobertas nos últimos anos. Em sua revisão de literatura, relatam que os microrganismos evoluíram para responder a diversos estresses ambientais (térmico, oxidativo, osmótico, mudanças no pH e limitação de nutrientes) (83). A frequência com que a resistência é adquirida varia de acordo com a classe de antifúngico. Por exemplo, Vincent *et al*, em 2013, relataram que a resistência aos polienos é extremamente rara devido às consequências de aptidão associadas ao desenvolvimento de resistência (84). Em contraste, Anderson, em 2005, afirmou que a resistência aos azólicos é muito mais prevalente devido à sua natureza fungistática, que resulta em forte seletividade sobre as populações sobreviventes (85). No presente estudo, quando desconsiderado as condições sistêmicas, anfotericina B e

nistatina apresentaram as menores taxas de resistência. Esse resultado corrobora com o estudo de Vincent e colaboradores, visto que ambos são da classe dos polienos. Em contraste, as maiores taxas de resistência encontradas são justamente do grupo dos azóis (econazol e miconazol), o que também vai de encontro ao estudo de Anderson. Apesar disso, o fato de o econazol ter apresentado altas taxas de resistência não tem grande implicância clínica, pois esse fármaco não é frequentemente aplicado no tratamento da candidíase bucal e sim para a terapêutica de distúrbios dermatológicos (86). Em compensação, o miconazol é frequentemente aplicado no tratamento tópico da candidíase bucal (16). Vasquez e Sobel, em 2012, afirmaram que esse fármaco tem sido empregado no tratamento das infecções fúngicas superficiais de maneira segura e efetiva há aproximadamente 40 anos (87).

Ainda em relação aos antifúngicos testados, é importante ressaltar que a flucitosina não está presente nos protocolos de tratamento para candidíase bucal, o que torna seus dados relacionados à resistência irrelevantes para aplicação clínica. Outro importante aspecto a ser considerado é que a anfotericina B, apesar de ter sido o antifúngico que apresentou as menores taxas de resistência, possui a sua via de administração intravenosa. Ou seja, é utilizada apenas para os casos de candidíase disseminada e não para as situações em que a infecção é delimitada apenas à cavidade bucal.

Independente da classe aplicada no tratamento da candidíase, o conhecimento dos mecanismos de resistência aos antifúngicos e o seu entendimento como um problema evolutivo é necessário para combater a resistência e acelerar o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas (88).

No presente estudo, as taxas de resistência também foram calculadas por meio de subgrupos, o que não havia sido relatado na literatura anteriormente. Tais subgrupos foram constituídos a partir de relatos das condições sistêmicas que acometeram os pacientes dos quais foram obtidos os isolados. A literatura sugere que a candidíase bucal está associada ao uso de próteses removíveis, sustentada por uma gama de fatores, tais como: má higiene, idade avançada, polimedicação e baixa imunidade do hospedeiro (89), (90). Esse não é um fator sistêmico e sim local. Os dados a respeito do uso de próteses removíveis foram coletados e compilados em tabelas, porém não foram um fator de inclusão ou de exclusão. Optou-se por limitar a revisão bibliográfica a estudos que coletaram amostras da cavidade bucal, excluindo aqueles que possuíam isolados provenientes de próteses removíveis. Há uma possível mudança fenotípica de *C. albicans* devido à limitações nutricionais e especialmente à formação de

biofilmes (91), (92). Além disso, a higiene da prótese com escova de dentes mostra-se eficaz na redução da inflamação palatina, na prevenção e na redução da infecção por *Candida* (93).

Quanto aos fatores sistêmicos, Samaranayake e colaboradores, em 1989, indicaram que a associação de candidíase bucal com a *AIDS* é relatada antes mesmo da primeira manifestação de *AIDS* no paciente (94). Garcia-Cuesta e colaboradores, em 2014, relataram como fatores sistêmicos predisponentes distúrbios hormonais, imunológicos e endócrinos, desordens psicológicas, xerostomia, terapia medicamentosa e consumo de álcool (95). Thompson *et al.* ainda afirmam que a candidíase bucal é uma das complicações clínicas mais comuns nos pacientes portadores de HIV, podendo ser observada em até 90% dos pacientes que possuem essa situação sistêmica (96).

Quindós e colaboradores, em 2019, também afirmaram que a colonização de *Candida* ocorre desde o nascimento e é maior nas idades extremas (bebês, crianças e idosos). Em adultos, a colonização é favorecida pelo uso de próteses removíveis, nas quais se formam biofilmes de difícil erradicação, ou pela presença de alterações bucais, como xerostomia, leucoplasia, líquen etc. Confirmam também que se observa maior colonização nos pacientes que receberam determinados medicamentos, tais como antibióticos, corticóides ou quimioterapia, ou em pacientes diabéticos, em pacientes hospitalizados e em pessoas infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) (43).

As condições sistêmicas, portanto, têm ligação direta com a proliferação de *Candida* e com o desenvolvimento de candidíase. Essa situação ocorre pois *Candida* é um microrganismo oportunista (64). No presente estudo, foram avaliadas diversas comorbidades. O subgrupo que apresentou maiores taxas de resistência foi, justamente, aquele em que se relatou “diversas comorbidades associadas”. No grupo “sem comorbidades relatadas”, por outro lado, as taxas de resistências foram baixas. Dentro dos outros subgrupos avaliados, o que apresentou maiores taxas de resistência foi “câncer em várias localidades” frente ao econazol. Fazer uma comparação exata entre as comorbidades não é possível, pois não houve uma padronização entre os antifúngicos avaliados nos estudos. Portanto, a presença de comorbidades sistêmicas concomitantes parece um importante fator a ser considerado quando da avaliação de resistência aos antifúngicos nos pacientes.

5. CONCLUSÃO

O tratamento da candidíase bucal envolve múltiplos fatores, como a abordagem dos fatores predisponentes, a severidade do quadro e o conhecimento das taxas de resistência dos

antifúngicos disponíveis. Através dessa revisão sistemática, pode-se observar que a maior parte dos fármacos já disponíveis são eficazes no tratamento de lesões bucais causadas por *C. albicans*. Pode-se sugerir que a nistatina seja o tratamento tópico de escolha, quando desconsideradas as comorbidades sistêmicas, pois foi o antifúngico com as menores taxas de resistência. Para os casos de candidíase disseminada e/ou nos quais o tratamento tópico não se mostre eficaz, por outro lado, anfotericina B poderia ser sugerido como o antifúngico a ser utilizado pela via intravenosa. Entretanto, a presença de comorbidades sistêmicas concomitantes parece um importante fator a ser considerado quando da avaliação de resistência aos antifúngicos. O subgrupo que apresentou as maiores taxas de resistência, independente do antifúngico testado, foi o que englobava pacientes com diversas questões de saúde associadas. Para esses casos, a associação de antifúngicos pode ser considerada. Dentre os testes realizados para avaliação da resistência, o de microdiluição (padrão ouro) foi o que apresentou número mais expressivo de estudos, confirmando sua importância a nível laboratorial. A compilação e a análise dos dados da literatura por meio de metanálise permite que os profissionais da área da saúde escolham medicamentos com base em evidências científicas fortes, contribuindo para a qualidade de vida dos pacientes por meio de tratamentos mais eficazes, visto que muitos deles possuem comorbidades sistêmicas que já os debilitam demasiadamente. Apesar disso, cabe ao profissional prescritor avaliar cada caso individualmente. As orientações referentes a terapia medicamentosa sugeridas no presente estudo são baseadas apenas em aspectos microbiológicos (desfechos relacionados à resistência) e não consideram outros importantes aspectos individuais, que precisam ser considerados no momento da tomada de decisão de uma prescrição.

4 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

A candidíase bucal é um quadro patológico que afeta indivíduos que geralmente possuem fatores locais e/ou sistêmicos que predisõem a instalação da doença. Dentre os

microrganismos causadores, *Candida albicans* é o mais prevalente. Para a escolha da terapêutica medicamentosa adequada, a avaliação dos perfis de resistência frente aos antifúngicos disponíveis é um fator importante a ser avaliado. Apesar de as manifestações bucais geralmente não serem invasivas, as lesões causadas por essa enfermidade podem causar dor, disfagia e disgeusia em pacientes que, algumas vezes, já se encontram debilitados devido à complicação sistêmica de base. Portanto, o estudo se propôs a compilar e a analisar os dados da literatura por meio de metanálise, a fim de permitir que os profissionais da área da saúde escolham antifúngicos com base em evidências científicas fortes, contribuindo para a qualidade de vida dos pacientes por meio de tratamentos mais eficazes. Os resultados permitem observar que a maior parte dos fármacos já disponíveis são eficazes no tratamento de lesões bucais causadas por *C. albicans*. A presença de comorbidades sistêmicas concomitantes parece um importante fator a ser considerado quando da avaliação de resistência aos antifúngicos nos pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lange K, Buerger M, Stallmach A, Bruns T. Effects of Antibiotics on Gut Microbiota. Dig Dis Basel Switz. 2016;34(3):260–8.

2. Krom BP, Kidwai S, Ten Cate JM. *Candida* and other fungal species: forgotten players of healthy oral microbiota. *J Dent Res.* maio de 2014;93(5):445–51.
3. Composition of the adult digestive tract bacterial microbiome based on seven mouth surfaces, tonsils, throat and stool samples | *Genome Biology* | Full Text [Internet]. [citado 23 de fevereiro de 2021]. Disponível em: <https://genomebiology.biomedcentral.com/articles/10.1186/gb-2012-13-6-r42>
4. Aas JA, Paster BJ, Stokes LN, Olsen I, Dewhirst FE. Defining the normal bacterial flora of the oral cavity. *J Clin Microbiol.* novembro de 2005;43(11):5721–32.
5. Kleinberg I, Jenkins GN. The pH of dental plaques in the different areas of the mouth before and after meals and their relationship to the pH and rate of flow of resting saliva. *Arch Oral Biol.* 1º de setembro de 1964;9(5):493–516.
6. Fejerskov O, Nyvad B, Larsen MJ. Human experimental caries models: intra-oral environmental variability. *Adv Dent Res.* julho de 1994;8(2):134–43.
7. Simón-Soro A, Tomás I, Cabrera-Rubio R, Catalan MD, Nyvad B, Mira A. Microbial geography of the oral cavity. *J Dent Res.* julho de 2013;92(7):616–21.
8. Cha R, Sobel JD. Fluconazole for the treatment of candidiasis: 15 years experience. *Expert Rev Anti Infect Ther.* junho de 2004;2(3):357–66.
9. Simões RJ, Fonseca P, Figueiral MH. Infecções por *Candida* spp na Cavidade Oral. *Odontol Clínico-Científica Online.* março de 2013;12(1):19–22.
10. Mayer FL, Wilson D, Hube B. *Candida albicans* pathogenicity mechanisms. *Virulence.* 15 de fevereiro de 2013;4(2):119–28.
11. Nett JE, Andes DR. Antifungal Agents: Spectrum of Activity, Pharmacology, and Clinical Indications. *Infect Dis Clin North Am.* março de 2016;30(1):51–83.
12. Wall G, Montelongo-Jauregui D, Vidal Bonifacio B, Lopez-Ribot JL, Uppuluri P. *Candida albicans* biofilm growth and dispersal: contributions to pathogenesis. *Curr Opin Microbiol.* dezembro de 2019;52:1–6.
13. Arendorf TM, Walker DM. The prevalence and intra-oral distribution of *Candida albicans* in man. *Arch Oral Biol.* 1980;25(1):1–10.
14. Koc M, Aktas E. Prophylactic Treatment of Mycotic Mucositis in Radiotherapy of Patients with Head and Neck Cancers. *Jpn J Clin Oncol.* 1º de fevereiro de 2003;33(2):57–60.
15. Samaranayake LP. Superficial oral fungal infections. *Curr Opin Dent.* agosto de 1991;1(4):415–22.
16. Zhang L-W, Fu J-Y, Hua H, Yan Z-M. Efficacy and safety of miconazole for oral candidiasis: a systematic review and meta-analysis. *Oral Dis.* abril de 2016;22(3):185–95.
17. Garber GE. Treatment of oral *Candida* mucositis infections. *Drugs.* maio de 1994;47(5):734–40.

18. Bergendal T, Holmberg K, Nord CE. Yeast colonization in the oral cavity and feces in patients with denture stomatitis. *Acta Odontol Scand.* 1979;37(1):37–45.
19. Avaliação das Condições e Satisfação com as Próteses em Idosos da Região Central do Estado de São Paulo (Brasil) [Internet]. *Periodikos.* [citado 24 de fevereiro de 2021]. Disponível em: <http://www.revodontolunesp.com.br/article/5880179b7f8c9d0a098b47fb>
20. BIANCHI CMP de C, BIANCHI HA, TADANO T, de PAULA CR, HOFFMANN-SANTOS HD, LEITE DP, et al. FACTORS RELATED TO ORAL CANDIDIASIS IN ELDERLY USERS AND NON-USERS OF REMOVABLE DENTAL PROSTHESES. *Rev Inst Med Trop São Paulo* [Internet]. 22 de março de 2016 [citado 11 de junho de 2020];58. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4804554/>
21. Salvatori O, Puri S, Tati S, Edgerton M. Innate Immunity and Saliva in *Candida albicans*-mediated Oral Diseases. *J Dent Res.* abril de 2016;95(4):365–71.
22. Vila T, Rizk AM, Sultan AS, Jabra-Rizk MA. The power of saliva: Antimicrobial and beyond. *PLoS Pathog.* novembro de 2019;15(11):e1008058.
23. Sroussi HY, Epstein JB, Bensadoun R-J, Saunders DP, Lalla RV, Migliorati CA, et al. Common oral complications of head and neck cancer radiation therapy: mucositis, infections, saliva change, fibrosis, sensory dysfunctions, dental caries, periodontal disease, and osteoradionecrosis. *Cancer Med.* dezembro de 2017;6(12):2918–31.
24. Khan SA, Fidel PL, Thunayyan AA, Varlotta S, Meiller TF, Jabra-Rizk MA. Impaired Histatin-5 Levels and Salivary Antimicrobial Activity against *C. albicans* in HIV Infected Individuals. *J AIDS Clin Res.* 5 de março de 2013;4(193).
25. Vila T, Sultan AS, Montelongo-Jauregui D, Jabra-Rizk MA. Oral Candidiasis: A Disease of Opportunity. *J Fungi* [Internet]. 16 de janeiro de 2020 [citado 11 de junho de 2020];6(1). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7151112/>
26. Gasparoto TH, de Oliveira CE, Vieira NA, Porto VC, Gasparoto CT, Campanelli AP, et al. The pattern recognition receptors expressed on neutrophils and the associated cytokine profile from different aged patients with *Candida*-related denture stomatitis. *Exp Gerontol.* setembro de 2012;47(9):741–8.
27. Samaranyake LP, Keung Leung W, Jin L. Oral mucosal fungal infections. *Periodontol* 2000. fevereiro de 2009;49:39–59.
28. Tejani S, Sultan A, Stojanov I, Woo S-B. Candidal carriage predicts candidiasis during topical immunosuppressive therapy: a preliminary retrospective cohort study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* outubro de 2016;122(4):448–54.
29. Wu P-F, Liu W-L, Hsieh M-H, Hii I-M, Lee Y-L, Lin Y-T, et al. Epidemiology and antifungal susceptibility of candidemia isolates of non-*albicans* *Candida* species from cancer patients. *Emerg Microbes Infect.* outubro de 2017;6(10):e87.
30. Tortorano AM, Kibbler C, Peman J, Bernhardt H, Klingspor L, Grillot R. *Candidaemia* in Europe: epidemiology and resistance. *Int J Antimicrob Agents.* maio de 2006;27(5):359–66.

31. Wey SB, Mori M, Pfaller MA, Woolson RF, Wenzel RP. Hospital-acquired candidemia. The attributable mortality and excess length of stay. *Arch Intern Med.* dezembro de 1988;148(12):2642–5.
32. Alberth M, Majoros L, Kovalecz G, Borbás E, Szegedi I, J Márton I, et al. Significance of oral *Candida* infections in children with cancer. *Pathol Oncol Res POR.* 2006;12(4):237–41.
33. Vallejo GH, Romero CJ, de Vicente JC. Incidence and risk factors for cancer after liver transplantation. *Crit Rev Oncol Hematol.* outubro de 2005;56(1):87–99.
34. Patterson JE. Epidemiology of fungal infections in solid organ transplant patients. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc.* dezembro de 1999;1(4):229–36.
35. López-Pintor RM, Hernández G, de Arriba L, de Andrés A. Oral candidiasis in patients with renal transplants. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* maio de 2013;18(3):e381–7.
36. Dongari-Bagtzoglou A, Dwivedi P, Ioannidou E, Shaqman M, Hull D, Burleson J. Oral *Candida* infection and colonization in solid organ transplant recipients. *Oral Microbiol Immunol.* junho de 2009;24(3):249–54.
37. Alhussaini MS. Prevalence of Bacteria and *Candida* Oral Colonization Infections among Dialyzed Patients. *Biosci Biotechnol Res Asia.* 25 de junho de 2016;13(2):845–57.
38. Lecciones JA, Lee JW, Navarro EE, Witebsky FG, Marshall D, Steinberg SM, et al. Vascular catheter-associated fungemia in patients with cancer: analysis of 155 episodes. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* abril de 1992;14(4):875–83.
39. Fidel PL. *Candida*-host interactions in HIV disease: implications for oropharyngeal candidiasis. *Adv Dent Res.* abril de 2011;23(1):45–9.
40. Goulart LS, de Souza WWR, Vieira CA, de Lima JS, de Olinda RA, de Araújo C. Oral colonization by *Candida* species in HIV-positive patients: association and antifungal susceptibility study. *Einstein [Internet].* 1º de agosto de 2018 [citado 11 de junho de 2020];16(3). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6080703/>
41. Singh A, Verma R, Murari A, Agrawal A. Oral candidiasis: An overview. *J Oral Maxillofac Pathol JOMFP.* setembro de 2014;18(Suppl 1):S81-85.
42. Hedayati MT, Tavakoli M, Zakavi F, Shokohi T, Mofarrah R, Ansari S, et al. In vitro antifungal susceptibility of *Candida* species isolated from diabetic patients. *Rev Soc Bras Med Trop.* agosto de 2018;51(4):542–5.
43. Quindós G, Gil-Alonso S, Marcos-Arias C, Sevillano E, Mateo E, Jauregizar N, et al. Therapeutic tools for oral candidiasis: Current and new antifungal drugs. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* março de 2019;24(2):e172–80.
44. Groll AH, Piscitelli SC, Walsh TJ. Clinical pharmacology of systemic antifungal agents: a comprehensive review of agents in clinical use, current investigational compounds, and putative targets for antifungal drug development. *Adv Pharmacol San Diego Calif.* 1998;44:343–500.

45. Kathiravan MK, Salake AB, Chothe AS, Dudhe PB, Watode RP, Mukta MS, et al. The biology and chemistry of antifungal agents: a review. *Bioorg Med Chem*. 1º de outubro de 2012;20(19):5678–98.
46. Antonovics J, Abbate JL, Baker CH, Daley D, Hood ME, Jenkins CE, et al. Evolution by any other name: antibiotic resistance and avoidance of the E-word. *PLoS Biol*. fevereiro de 2007;5(2):e30.
47. Cowen LE. The evolution of fungal drug resistance: modulating the trajectory from genotype to phenotype. *Nat Rev Microbiol*. março de 2008;6(3):187–98.
48. Martins KV, Gontijo SM de L. Treatment of denture stomatitis: literature review. *Revistas*. 2017;74(3):undefined-undefined.
49. Chang Y-L, Yu S-J, Heitman J, Wellington M, Chen Y-L. New facets of antifungal therapy. *Virulence*. 7 de novembro de 2016;8(2):222–36.
50. Greenblatt HK, Greenblatt DJ. Liver injury associated with ketoconazole: review of the published evidence. *J Clin Pharmacol*. dezembro de 2014;54(12):1321–9.
51. Ungureanu A, Gaman AE, Turculeanu A, Mitroi M, Drocas AI, Dobritoiu M, et al. Incidence and Antifungal Susceptibility of *Candida Albicans* Infections. *Curr Health Sci J*. junho de 2016;42(2):164–8.
52. Van Daele R, Spriet I, Wauters J, Maertens J, Mercier T, Van Hecke S, et al. Antifungal drugs: What brings the future? *Med Mycol*. 1º de junho de 2019;57(Supplement_3):S328–43.
53. Perlin DS, Rautemaa-Richardson R, Alastruey-Izquierdo A. The global problem of antifungal resistance: prevalence, mechanisms, and management. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(12):e383–92.
54. Zida A, Bamba S, Yacouba A, Ouedraogo-Traore R, Guiguemdé RT. Anti-*Candida albicans* natural products, sources of new antifungal drugs: A review. *J Mycol Medicale*. março de 2017;27(1):1–19.
55. Silva M do RR, Costa MR, Miranda ATB, Fernandes O de FL, Costa CR, Paula CR de. Evaluation of Etest and macrodilution broth method for antifungal susceptibility testing of *Candida* sp strains isolated from oral cavities of AIDS patients. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 2002;44(3):121–5.
56. Pfaller MA. Antifungal Drug Resistance: Mechanisms, Epidemiology, and Consequences for Treatment. *Am J Med*. 1º de janeiro de 2012;125(1):S3–13.
57. Diogo HC, Melhem M, Sarpieri A, Pires MC. Avaliação do método de disco-difusão para determinação da eficácia da terbinafina in vitro em agentes de micoses superficiais e subcutâneas. *An Bras Dermatol*. junho de 2010;85(3):324–30.
58. de Souza JH, Bleich A, Tartari C, Loth EA, Sippert EÂ, de R, et al. ISOLADAS DE PACIENTES HOSPITALIZADOS. 2010;4.

59. Coenye T, De Vos M, Vandenbosch D, Nelis H. Factors influencing the trailing endpoint observed in *Candida albicans* susceptibility testing using the CLSI procedure. *Clin Microbiol Infect.* 1º de maio de 2008;14(5):495–7.
60. Fuentefria AM, Pippi B, Lana DFD, Donato KK, Andrade SF de. Antifungals discovery: an insight into new strategies to combat antifungal resistance. *Lett Appl Microbiol.* 2018;66(1):2–13.
61. Tobudic S, Kratzer C, Presterl E. Azole-resistant *Candida* spp. – emerging pathogens? *Mycoses.* 2012;55(s1):24–32.
62. Sanglard D. Emerging Threats in Antifungal-Resistant Fungal Pathogens. *Front Med [Internet].* 15 de março de 2016 [citado 10 de fevereiro de 2021];3. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4791369/>
63. Terézhalmy GT, Huber MA. Oropharyngeal Candidiasis: Etiology, Epidemiology, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Treatment. 2011;16.
64. Mayor AM, Gómez MA, Ríos-Olivares E, Hunter-Mellado RF. AIDS defining neoplasms prevalence in a cohort of HIV infected patients, before and after highly active antiretroviral therapy. *Ethn Dis.* 2008;18(2 0 2):S2-189–94.
65. Scully C, Gorsky M, Lozada-Nur F. The diagnosis and management of recurrent aphthous stomatitis: a consensus approach. *J Am Dent Assoc* 1939. fevereiro de 2003;134(2):200–7.
66. *estomatologia_resumo_clinico_candidiase_TSRS.pdf [Internet].* [citado 17 de janeiro de 2022]. Disponível em: https://www.ufrgs.br/tsrs/telessauders/documentos/protocolos_resumos/estomatologia_resumo_clinico_candidiase_TSRS.pdf
67. Fang J, Huang B, Ding Z. Efficacy of antifungal drugs in the treatment of oral candidiasis: A Bayesian network meta-analysis. *J Prosthet Dent.* fevereiro de 2021;125(2):257–65.
68. White PL, Dhillon R, Cordey A, Hughes H, Faggian F, Soni S, et al. A national strategy to diagnose COVID-19 associated invasive fungal disease in the ICU. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 29 de agosto de 2020;ciaa1298.
69. Arastehfar A, Daneshnia F, Farahyar S, Fang W, Salimi M, Salehi M, et al. Incidence and spectrum of yeast species isolated from the oral cavity of Iranian patients suffering from hematological malignancies. *J Oral Microbiol.* 2019;11(1):1601061.
70. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 29 de março de 2021;n71.
71. Schwarzer G, Chemaitelly H, Abu-Raddad LJ, Rücker G. Seriously misleading results using inverse of Freeman-Tukey double arcsine transformation in meta-analysis of single proportions. *Res Synth Methods.* setembro de 2019;10(3):476–83.
72. Playford EG, Marriott D, Nguyen Q, Chen S, Ellis D, Slavin M, et al. Candidemia in nonneutropenic critically ill patients: risk factors for non-*albicans* *Candida* spp. *Crit Care Med.* julho de 2008;36(7):2034–9.

73. Hertel M, Schmidt-Westhausen AM, Strietzel F-P. Local, systemic, demographic, and health-related factors influencing pathogenic yeast spectrum and antifungal drug administration frequency in oral candidiasis: a retrospective study. *Clin Oral Investig*. setembro de 2016;20(7):1477–86.
74. Wright PS, Clark P, Hardie JM. The prevalence and significance of yeasts in persons wearing complete dentures with soft-lining materials. *J Dent Res*. fevereiro de 1985;64(2):122–5.
75. Lewis M a. O, Williams DW. Diagnosis and management of oral candidosis. *Br Dent J*. 10 de novembro de 2017;223(9):675–81.
76. Gulati M, Nobile CJ. *Candida albicans* biofilms: development, regulation, and molecular mechanisms. *Microbes Infect Inst Pasteur*. maio de 2016;18(5):310.
77. Lo H-J, Köhler JR, DiDomenico B, Loebenberg D, Cacciapuoti A, Fink GR. Nonfilamentous *C. albicans* Mutants Are Avirulent. *Cell*. setembro de 1997;90(5):939–49.
78. Demitto F de O, Amaral RCR do, Biasi RP, Guilhermetti E, Svidzinski TIE, Baeza LC. Suscetibilidade a antifúngicos in vitro de *Candida* spp. em pacientes do Hospital Universitário Regional de Maringá-PR. *J Bras Patol E Med Lab*. outubro de 2012;48:315–22.
79. Wanger A, Mills K, Nelson PW, Rex JH. Comparison of Etest and National Committee for Clinical Laboratory Standards broth macrodilution method for antifungal susceptibility testing: enhanced ability to detect amphotericin B-resistant *Candida* isolates. *Antimicrob Agents Chemother*. novembro de 1995;39(11):2520–2.
80. Júnior AA de V, Menezes EA, Cunha FA, Cunha M da C dos SO, Braz BHL, Capelo LG, et al. Comparação entre microdiluição e disco difusão para o teste de susceptibilidade aos antifúngicos contra *Candida* spp. *Semina Ciênc Biológicas E Saúde*. 30 de julho de 2012;33(1):135–42.
81. Malta M, Cardoso LO, Bastos FI, Magnanini MMF, Silva CMFP da. Iniciativa STROBE: subsídios para a comunicação de estudos observacionais. *Rev Saúde Pública*. junho de 2010;44:559–65.
82. Bhattacharya S, Sae-Tia S, Fries BC. Candidiasis and Mechanisms of Antifungal Resistance. *Antibiotics*. 9 de junho de 2020;9(6):312.
83. Prasad R, Nair R, Banerjee A. Emerging Mechanisms of Drug Resistance in *Candida albicans*. *Prog Mol Subcell Biol*. 2019;58:135–53.
84. Vincent BM, Lancaster AK, Scherz-Shouval R, Whitesell L, Lindquist S. Fitness Trade-offs Restrict the Evolution of Resistance to Amphotericin B. *PLOS Biol*. 29 de outubro de 2013;11(10):e1001692.
85. Anderson JB. Evolution of antifungal-drug resistance: mechanisms and pathogen fitness. *Nat Rev Microbiol*. julho de 2005;3(7):547–56.
86. Firooz A, Nafisi S, Maibach HI. Novel drug delivery strategies for improving econazole antifungal action. *Int J Pharm*. 10 de novembro de 2015;495(1):599–607.

87. Vazquez JA, Sobel JD. Miconazole mucoadhesive tablets: a novel delivery system. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* maio de 2012;54(10):1480–4.
88. Robbins N, Caplan T, Cowen LE. Molecular Evolution of Antifungal Drug Resistance. *Annu Rev Microbiol.* 8 de setembro de 2017;71:753–75.
89. Moskona D, Kaplan I. Oral lesions in elderly denture wearers. *Clin Prev Dent.* outubro de 1992;14(5):11–4.
90. Girard B, Landry RG, Giasson L. [Denture stomatitis: etiology and clinical considerations]. *J Can Dent Assoc.* outubro de 1996;62(10):808–12.
91. Chandra J, Mukherjee PK, Leidich SD, Faddoul FF, Hoyer LL, Douglas LJ, et al. Antifungal resistance of candidal biofilms formed on denture acrylic in vitro. *J Dent Res.* março de 2001;80(3):903–8.
92. Baillie GS, Douglas LJ. Effect of Growth Rate on Resistance of *Candida albicans* Biofilms to Antifungal Agents. *Antimicrob Agents Chemother.* 1º de agosto de 1998;42(8):1900–5.
93. de Souza RF, Khiyani MF, Chaves CAL, Feine J, Barbeau J, Fuentes R, et al. Improving practice guidelines for the treatment of denture-related erythematous stomatitis: a study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 5 de maio de 2017;18:211.
94. Samaranayake LP, Holmstrup P. Oral candidiasis and human immunodeficiency virus infection. *J Oral Pathol Med Off Publ Int Assoc Oral Pathol Am Acad Oral Pathol.* dezembro de 1989;18(10):554–64.
95. Garcia-Cuesta C, Sarrion-Pérez M-G, Bagán JV. Current treatment of oral candidiasis: A literature review. *J Clin Exp Dent.* dezembro de 2014;6(5):e576-582.
96. Thompson GR, Patel PK, Kirkpatrick WR, Westbrook SD, Berg D, Erlandsen J, et al. Oropharyngeal candidiasis in the era of antiretroviral therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* abril de 2010;109(4):488–95.

ANEXO 1 – Documento de Aprovação da COMPESQ-ICBS.

Sistema Pesquisa - Pesquisador: Francisco Montagner	
Dados Gerais:	
Projeto Nº:	39523
Título:	SUSCETIBILIDADE DE CANDIDA SPP ISOLADOS DA CAVIDADE BUCAL DE HUMANOS A ANTIMICROBIANOS: UMA REVISAO SISTEMATICA DE ESTUDOS OBSERVACIONAIS
Área de conhecimento:	Odontologia
Início:	01/08/2020
Previsão de conclusão:	01/12/2021
Situação:	Projeto em Andamento
Origem:	Instituto de Ciências Básicas da Saúde Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas: Farmacologia e Terapêutica
Local de Realização:	não informado
Objetivo:	Projeto Isolado com linha temática: Farmacologia dos Antimicrobianos
Objetivo:	Idioma: A busca de dados foi realizada nas bases de dados PUBMED, EMBASE, CINAHL, Dentistry and Oral Sciences, CENTRAL, SCOPUS e LILACS, e em fontes de literatura cinzenta. Foram empregados termos livres e termos indexados (MESH/Textword) de acordo com cada base de dados. A seleção inicial dos artigos ocorrerá pelo título, seguido de avaliação do resumo. Aqueles que se apresentarem em condições de inclusão serão lidos na íntegra e os dados, extraídos. As análises serão feitas por dois examinadores independentes, e em caso de dúvidas, um terceiro examinador avaliará os artigos. Será realizada análise descritiva de cada estudo e, se possível, serão conduzidas meta-análises.
Palavras Chave:	ANTIFUNGICOS CAVIDADE BUCAL FUNGOS RESISTÊNCIA
Equipe UFRGS:	Nome: FRANCISCO MONTAGNER Coordenador - Início: 01/08/2020 Previsão de término: 01/12/2021 Nome: Sarah Kessler Quadros dos Santos Ensinio: mestrado - Início: 01/08/2020 Previsão de término: 01/12/2021 Nome: TATIANE DA SILVA DAL PIZZOL Pesquisador - Início: 01/08/2020 Previsão de término: 01/12/2021
Equipe Externa:	Nome: Paulina Mastella Lang Pesquisador desde 01/08/2020
Comissão de Pesquisa de Ciências Básicas da Saúde - Aprovado em 15/07/2020	Clique aqui para visualizar o parecer.

Register your review now

Edit your details

You have 1 records

My other records

These are records that have either been published or rejected and are not currently being worked on.

ID	Title	Status	Last edited
CRD420208245	Susceptibility of <i>Candida ssp.</i> isolated from human oral cavity - a systematic review of observational studies <i>To enable PROSPERO to focus on COVID-19 registrations during the 2020 pandemic, this registration record was automatically published exactly as submitted. The PROSPERO team has not checked eligibility.</i>	Registered	01/11/2020

ANEXO 3 – ESTRATÉGIAS DE BUSCA NAS BASES DE DADOS.

Base de Dados	Estratégia de Busca
PUBMED	(((((antifungal agentes [tw]) OR antifungal agents[MeSH Terms] OR antifungal agents[Text Word] OR antifungal therapy [tw] OR antifungal therapy[MeSH Terms] OR antifungal therapy[Text Word] OR nystatin OR nystatin[Text Word] OR nystatin[MeSH Terms] OR amphotericin OR amphotericin[Text Word] OR amphotericin[MeSH Terms] OR fluconazole OR fluconazole[MeSH Terms] OR fluconazole[Text Word] OR ketoconazole OR ketoconazole[Text Word] OR ketoconazole[MeSH Terms] OR miconazole OR miconazole[Text Word] OR miconazole[MeSH Terms] OR itraconazole OR itraconazole[MeSH Terms] OR itraconazole[Text Word] OR clotrimazole OR clotrimazole[MeSH Terms] OR clotrimazole[Text Word])) AND (((oral cavity [tw]) OR oral cavity[Text Word] OR mouth OR mouth[Text Word] OR mouth[MeSH Terms] OR palate OR palate[MeSH Terms] OR palate[Text Word] OR tongue OR tongue[MeSH Terms] OR tongue[Text Word])) AND ((candida OR candida[Text Word] OR candida[MeSH Terms] OR oral candidosis [tw] OR oral candidosis[MeSH Terms] OR oral candidosis[Text Word] OR oral candidiasis [tw] OR oral candidiasis[Text Word] OR oral candidiasis[MeSH Terms]))) AND Humans[Mesh])) NOT (animals NOT humans)
EMBASE	(antifungal agent/exp OR 'antifungal agent' OR 'antifungal agent':ti,ab,kw OR 'antifungal therapy':ti,ab,kw OR 'antifungal therapy'/exp OR 'antifungal therapy' OR 'nystatin'/exp OR 'nystatin' OR nystatin:ti,ab,kw OR 'amphotericin'/exp OR 'amphotericin' OR amphotericin:ti,ab,kw OR 'fluconazole'/exp OR 'fluconazole' OR 'fluconazole':ti,ab,kw OR 'ketoconazole'/exp OR 'ketoconazole' OR 'ketoconazole':ti,ab,kw OR 'miconazole'/exp OR 'miconazole' OR 'miconazole':ti,ab,kw OR 'itraconazole'/exp OR 'itraconazole' OR 'itraconazole':ti,ab,kw OR 'clotrimazole'/exp OR 'clotrimazole' OR 'clotrimazole':ti,ab,kw) AND ('oral cavity':ti,ab,kw OR 'mouth'/exp OR 'mouth' OR 'palate'/exp OR 'palate' OR 'tongue'/exp OR 'tongue') AND ('oral candidosis':ti,ab,kw OR 'oral candidosis' OR 'oral candidiasis' OR 'oral candidiasis':ti,ab,kw OR 'thrush'/exp OR 'thrush' OR 'candida'/exp OR candida:ti,ab,kw) AND [embase]/lim AND ('human'/exp OR 'human') NOT (('animal'/exp OR 'animal') NOT ('human'/exp OR 'human'))
CINAHL	
DENTISTRY AND ORAL SCIENCES	(nystatin OR amphotericin OR fluconazole OR ketoconazole OR miconazole OR itraconazole OR clotrimazole OR ("antifungal agent") OR ("antifungal agents") OR ("antifungal therapy") OR ("antifungal therapies")) AND ((mouth OR tongue OR palate OR ("oral cavity")) AND ((("oral candidiasis") OR ("oral candidosis") OR thrush OR candida))
Base de Dados	Estratégia de Busca
CENTRAL	(((((antifungal agentes [tw]) OR antifungal agents[MeSH Terms] OR antifungal agents[Text Word] OR antifungal therapy [tw] OR antifungal therapy[MeSH Terms] OR antifungal therapy[Text Word] OR nystatin OR nystatin[Text Word] OR nystatin[MeSH Terms] OR amphotericin OR amphotericin[Text Word] OR amphotericin[MeSH Terms] OR fluconazole OR fluconazole[MeSH Terms] OR fluconazole[Text Word] OR ketoconazole OR ketoconazole[Text Word] OR ketoconazole[MeSH Terms] OR miconazole OR miconazole[Text Word] OR miconazole[MeSH Terms] OR itraconazole OR itraconazole[MeSH Terms] OR itraconazole[Text Word] OR clotrimazole OR clotrimazole[MeSH Terms] OR clotrimazole[Text Word])) AND (((oral cavity [tw]) OR oral cavity[Text Word] OR mouth OR mouth[Text Word] OR mouth[MeSH Terms] OR palate OR palate[MeSH Terms] OR palate[Text Word] OR tongue OR tongue[MeSH Terms] OR tongue[Text Word])) AND ((candida OR candida[Text Word] OR candida[MeSH Terms] OR oral candidosis [tw] OR oral candidosis[MeSH Terms] OR oral candidosis[Text Word] OR oral candidiasis [tw] OR oral candidiasis[Text Word] OR oral candidiasis[MeSH Terms]))) AND Humans[Mesh])) NOT (animals NOT humans)
SCOPUS	(((((TITLE-ABS-KEY ("oral cavity")) OR (ALL ("oral cavity")) OR (ALL (mouth)) OR (TITLE-ABS-KEY ("mouth")) OR (TITLE-ABS-KEY ("palate")) OR (ALL ("palate")) OR (ALL ("tongue")) OR (TITLE-ABS-KEY ("tongue")))) AND ((TITLE-ABS-KEY ("candida")) OR (ALL ("candida")) OR (ALL ("oral candidosis")) OR (TITLE-ABS-KEY ("oral candidosis")) OR (TITLE-ABS-KEY ("candidiasis")) OR (ALL ("candidiasis")) OR (ALL ("thrush")) OR (TITLE-ABS-KEY ("thrush")))) AND ((TITLE-ABS-KEY (antifungal AND agentes)) OR (ALL ("antifungal agentes")) OR (ALL ("antifungal therapy")) OR (TITLE-ABS-KEY ("antifungal therapy")) OR (TITLE-ABS-KEY ("nystatin")) OR (ALL ("nystatin")) OR (ALL ("amphotericin")) OR (TITLE-ABS-KEY ("amphotericin")) OR (TITLE-ABS-KEY ("fluconazole")) OR (ALL ("fluconazole")) OR (ALL ("ketoconazole")) OR (TITLE-ABS-KEY ("ketoconazole")) OR (TITLE-ABS-KEY ("miconazole")) OR (ALL ("miconazole")) OR (ALL ("itraconazole")) OR (TITLE-ABS-KEY ("itraconazole")) OR (TITLE-ABS-KEY ("clotrimazole")) OR (ALL ("clotrimazole")))) AND ((ALL ("humans")) AND NOT (ALL ("animals") NOT ALL ("humans")))) AND (not INDEX (medline))
LILACS	tw:(("oral cavity" OR "cavidade oral" OR mouth OR boca OR palate OR palato OR tongue)) AND (tw:(("oral candidiasis" OR "candidiase bucal" OR "oral candidosis" OR candida))) AND (tw:(("antifungal agents" OR antifungicos OR "antifungal therapy" OR "terapia antifungica" OR nystatin OR nistatina OR amphotericin OR anfotericina OR fluconazole OR fluconazol OR ketoconazole OR cetoconazol OR miconazole OR miconazol OR itraconazole OR itraconazol OR clotrimazole OR clotrimazol)))

ANEXO 4 – TABELA DE EXTRAÇÃO DE DADOS.

Autor	Título	<i>C. albicans</i>	Antifúngicos testados	Teste de Suscetibilidade	Antimicrobiano Prévio	Prótese Dentária Removível	Doença Sistêmica de Base	Idade (tamanho amostral)	Teste para avaliação de <i>Candida albicans</i>
1. ALBERTH <i>et al.</i> , 2006	Significance of Oral <i>Candida</i> Infections in Children with Cancer	33 isolados	fluconazol anfotericina b	<i>E-test</i> ®	Alguns pacientes utilizaram antibioticoterapia. Utilizaram fluconazol e Anfotericina B.	NI	Crianças com câncer recentemente diagnosticado (leucemia linfoblástica aguda, e tumores sólidos)	2-24 anos – Idade média = 8.9 anos (n = 30)	CHROMagar <i>Candida</i> ™ + API ID32C
2. ALHUSSAINI, 2016	Prevalence of Bacteria an <i>Candida</i> Oral Colonization Infections Among Dialyzed Patients	10 isolados	anfotericina b cetoconazol itraconazol fluconazol	Disco-difusão	NI	NI	Pacientes portadores de doenças renais	40-75 anos – Idade média = 57.2 +- 5.1 anos (n = 56)	Teste de tubo germinativo + produção de clamidósporos, hifas e pseudo-hifas. A formação de ascósporos e hidrólise de ureia também foram testadas para as cepas isoladas para confirmar o identificação.
3. ANIL <i>et al.</i> , 2014	Sub-inhibitory concentrations of antifungals suppress hemolysin activity of oral <i>Candida albicans</i> and <i>Candida tropicalis</i> isolates from HIV-infected individuals	10 isolados	nistatina anfotericina b fluconazol	<i>E-test</i> ® Microdiluição em caldo	NI	NI	HIV/AIDS	NI	CHROMagar <i>Candida</i> ™ + API-20C AUX
4. ASLANI <i>et al.</i> , 2018	Identification of uncommon oral yeasts from cancer patients by MALDI-TOF mass spectrometry	82 isolados	fluconazol anfotericina b caspofungina anidulafungina	Microdiluição em caldo	NI	NI	Câncer (linfoma, Câncer colorretal, de pulmão de estômago de mama e tumores sólidos, passando por radioterapia	17-88 anos - Idade média = 53 anos (n = 350)	CHROMagar <i>Candida</i> ™ + teste de tubo germinativo + formação de pseudo-hifas + produção de clamidósporos e testes de assimilação de carboidratos (ID

									Kit 32 C)	
5.	ASLANI <i>et al.</i> , 2018	Molecular identification and antifungal susceptibility testing of <i>Candida</i> species isolated from dental plaques	37 isolados	caspofungina anidulafungina anfotericina b miconazol itraconazol luliconazol voriconazol	Microdiluição em caldo	NI	NI	Pacientes imunocomprometidos com placa dental	NI	CHROMagarCandida™ + PCR-RFLP
6.	ASTVAD <i>et al.</i> , 2015	Oropharyngeal Candidiasis in Palliative Care Patients in Denmark	35 isolados	fluconazol miconazol voriconazol itraconazol anfotericina b	<i>E-test</i> ®	Alguns pacientes podem ter passado por terapia antifúngica	NI	Pacientes sem distúrbios psiquiátricos, mas com distúrbios sistêmicos	NI (n = 54)	CHROMagarCandida™ + morfologia microscópica em ágar fubá de milho e arroz e ágar Tween + crescimento a 35 e 43°C + testes rápidos para identificação de <i>Candida dubliniensis</i> e <i>C. glabrata</i> + perfil de assimilação por meio de sistema comercial
7.	BAGG <i>et al.</i> , 2003	High prevalence of non-albicans yeasts and detection of anti-fungal resistance in the oral flora of patients with advanced cancer	95 isolados	fluconazol itraconazol	Microdiluição	46 receberam tratamento antifúngico no mês anterior ao estudo: 9 por via sistêmica e 34 por via tópica	124 utilizaram prótese	Câncer em estágio avançado	25-99 anos – idade média 67.9 (n = 207)	CHROMagarCandida™ + teste de tubo germinativo + API ID 32 + PCR
8.	BALL <i>et al.</i> , 1998	Fluconazole sensitivities of <i>Candida</i> species isolated from the mouths of terminally ill cancer patients	15 isolados	fluconazol	<i>E-test</i> ®	Alguns pacientes fizeram uso de antifúngico nos 03 meses anteriores ao estudo. Porém, os dados de apenas 06 pacientes foram disponibilizados	39 utilizaram prótese	Câncer em estágio terminal	33-86 anos – idade média = 68 anos (n = 30)	Teste de tubo germinativo + API 32C
9.	BARCHIESI <i>et al.</i> , 1994	In Vitro Activity of Itraconazole against Fluconazole-Susceptible and -Resistant <i>Candida albicans</i> Isolates	100 isolados	fluconazol itraconazol	Macrodiluição em caldo	NI	NI	HIV/AIDS	NI	NI

	from Cavities of Patients Infected with Human Immunodeficiency Virus								
10. BARCHIESI <i>et al.</i> , 1998	Fluconazole susceptibility and strain variation of <i>Candida albicans</i> isolates from HIV-infected patients with oropharyngeal candidosis	609 isolados	fluconazol	Microdiluição em caldo	Receberam terapia antifúngica com fluconazol 100mg/dia	NI	HIV/AIDS	Idade média = 36.4 +- 9.0 anos (n = 45)	Teste de tubo germinativo + morfologia microscópica em ágar fubá para blastoconídios, pseudo-hifas e hifas verdadeiras + produção de clamidósporo + API 20 C
11. BARCHIESI <i>et al.</i> , 2002	Point prevalence, microbiology and fluconazole susceptibility patterns of yeast isolates colonizing the oral cavities of HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy	63 isolados	fluconazol	Microdiluição em caldo	Não receberam terapia antifúngica tópica ou sistêmica nos 06 meses antecedentes	Não utilizavam prótese dentária	HIV/AIDS	Idade média = 37 anos (não colonizados) 38 anos (colonizados) (n = 102)	Teste de tubo germinativo + morfologia microscópica em ágar fubá para blastoconídios, pseudo-hifas e hifas verdadeiras + produção de clamidósporos + API 20 C
12. BELAZI <i>et al.</i> , 2004	Oral <i>Candida</i> isolates in Patients undergoing radiotherapy for head and neck cancer: prevalence,azole susceptibility profiles and response to antifungal treatment	23 isolados	fluconazol itraconazol voriconazol	<i>E-test</i> ® Microdiluição em Caldo	NI	Alguns pacientes faziam uso de prótese dentária (NI o número)	Câncer de cabeça e pescoço (recebendo radioterapia)	39-73 anos – Idade média = 56.8 anos (n = 39)	CHROMagar <i>Candida</i> ™ + API 32ID
13. BHUYAN <i>et al.</i> , 2018	<i>Candida</i> Species Diversity in Oral Cavity of Type 2 Diabetic Patients and their In vitro Antifungal Susceptibility	46 isolados (10 – pacientes saudáveis 36 – pacientes diabéticos)	anfotericina clotrimazol fluconazol itraconazol cetoconazol nistatina voriconazol	Disco-difusão	Não receberam terapia antibiótica nos 15 dias antecedentes e com corticosteróide prévio (NI o tempo)	NI	Diabetes Tipo II	42-83 anos (n = 200)	Teste de tubo germinativo + produção de clamidósporos + morfologia microscópica em ágar de farelo de milho (Técnica de Placa Dalmau) + CHROMagar <i>Candida</i> ™

14.	BOERLIN <i>et al.</i> , 1996	Typing <i>Candida albicans</i> Oral Isolates from Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients by Multilocus Enzyme Electrophoresis and DNA Fingerprinting	189 isolados	fluconazol	Disco-difusão	NI	NI	HIV/AIDS E GRUPO CONTROLE	(n = 69)	Teste de tubo germinativo + albicans ID
15.	BOSCO <i>et al.</i> , 2003	Yeasts from the oral cavity of children with AIDS: exoenzyme production and antifungal resistance	26 isolados	anfotericina b flucitosina cetoconazol fluconazol itraconazol	<i>E-test</i> ®	Receberam terapia antirretroviral	NI	HIV/AIDS	2-6 anos (n = 60)	Teste de tubo germinativo + formação de clamidoconídios + aspectos micromorfológicos + assimilação de carbono e nitrogênio + fermentação de açúcar
16.	BREMENKAMP <i>et al.</i> , 2011	Prevalence and antifungal resistance profile of <i>Candida</i> spp. oral isolates from patients with type 1 and 2 diabetes mellitus	281 isolados	anfotericina b fluconazol flucitosina cetoconazol	Microdiluição	Não utilizaram antibióticos, esteróides, medicamentos que pudessem interferir no fluxo ou composição salivar ou soluções antissépticas nos 06 meses prévios à pesquisa	Alguns pacientes utilizaram prótese	Diabetes tipo I e II e pacientes saudáveis	I: 9-27 anos II: compatíveis a gênero e idade do I III: 37-78 anos IV: compatíveis a gênero e idade do II (n = 162)	Teste de tubo germinativo + morfologia da colônia + microcultura em ágar de farinha de milho suplementado com Tween 80 + PCR
17.	BREVUS <i>et al.</i> , 2008	Estomatitis Subprótesis: Estudio Clínico y Microbiológico de <i>Candida</i>	30 isolados	nistatina fluconazol	Disco-Difusão	Não utilizaram tratamento antimicrobiano (antibacteriano ou antifúngico)	Usavam prótese total	Sem doenças sistêmicas	(n = 100)	CHROMagar <i>Candida</i> ™
18.	BULACIO <i>et al.</i> , 2012	Oral infections caused by yeasts in patients with head and neck cancer undergoing therapy. Identification of the yeasts and evaluation of their	22 isolados	miconazol cetoconazol terbinafina fluconazol	Microdiluição em caldo Disco- Difusão	NI	NI	Câncer de cabeça e pescoço	(n = 60)	CHROMagar <i>Candida</i> ™ + API C 32 ID

	antifungal susceptibility								
19. CARVALINHO <i>et al.</i> , 2012	Susceptibilities of <i>Candida albicans</i> Mouth isolates to antifungals agents, essential oils and mouth rinses	40 isolados	miconazol fluconazol cetoconazol anfotericina b nistatina	Disco-difusão	NI	NI	NI (usuários de aparelho ortodôntico)	(n = 25)	CHROMagar <i>Candida</i> TM + teste de tubo germinativo + macro e micromorfologia + fermentação de D-glicose + assimilação de carboidratos + formação de hifas / produção de pseudo-hifas + clamidósporos
20. CASTILLO-MARTÍNEZ <i>et al.</i> , 2018	Factores relacionados a candidiasis oral em niños y adolescentes com VIH, caracterización de espécies y susceptibilidade antifúngica	4 isolados	flucitosina anfotericina b fluconazol itraconazol voriconazol	Microdiluição em caldo	NI	NI	HIV/AIDS	Idade média = 8.8 anos (n = 30)	Rapid Yeast ID
21. CASTRO <i>et al.</i> , 2013	Pseudomembranous Candidiasis in HIV/AIDS Patients in Cali, Colombia	55 isolados	fluconazol itraconazol	<i>E-test</i> [®]	Alguns pacientes passaram por terapia antifúngica prévia (n=9) terapia antirretroviral (n=13)	NI	HIV/AIDS	Idade média = 37 +-10 anos (n = 71)	CHROMagar <i>Candida</i> TM API 20C AUX + teste fenotípico que incluiu a formação do tubo germinativo, produção de clamidósporos em ágar Tween 80 de fubá de milho
22. COSTA <i>et al.</i> , 1999	Antifungal susceptibility of <i>Candida albicans</i> isolated from oral mucosa of patients with cancer	40 isolados	cetoconazol miconazol anfotericina b fluconazol itraconazol	Diluição em caldo	Não usaram antifúngico	NI	Câncer de cabeça e pescoço (20 – radioterapia / 20 – s/ radioterapia)	NI (n = 40)	Teste de tubo germinativo + produção de clamidósporos
23. COSTA <i>et al.</i> , 2006	Species Distribution and antifungal susceptibility profile of oral <i>Candida</i> isolates from HIV-infected patients in	31 isolados	anfotericina b voriconazol fluconazol	Microdiluição em Caldo	Alguns pacientes passaram por terapia a antirretroviral (n=77)	NI	HIV/AIDS	(n = 99)	API 20C + CHROMagar <i>Candida</i> TM + teste de tubo germinativo + produção de clamidósporos em ágar de fubá suplementado com 1% de tween-80

	the antiretroviral therapy era								
24. DA COSTA <i>et al.</i> , 2000	Antifungal Susceptibility of oral strains of <i>Candida albicans</i> from AINDS patients	10 isolados	anfotericina b cetoconazol fuconazol miconazol	Microdiluição em Caldo	Não receberam tratamento prévio com antifúngicos	NI	HIV	NI	Teste de tubo germinativo + produção de clamidósporos
25. DALAZEN <i>et al.</i> , 2011	Comparação do perfil de suscetibilidade entre isolados clínicos de <i>Candida</i> spp. orais e vulvovaginais no Sul do Brasil	14 isolados	anfotericina b fluconazol miconazol	Diluição em caldo	NI	NI	Diabéticos	>60 anos (n = 30)	Sistema bioquímico Vitek 2D associado ao uso do CHROMagar <i>Candida</i> TM
26. DASSANAYAKE <i>et al.</i> , 2002	Molecular heterogeneity of fluconazol-resistant and -susceptible oral <i>Candida albicans</i> isolates within a single geographic locale	20 isolados	fluconazol	<i>E-test</i> ®	Sem história de uso de Fluconazol	NI	Candidíase sintomática	NI	Teste de tubo germinativo + produção de clamidósporos + <i>Candida</i> identification kit (API system)
27. DAVIES <i>et al.</i> , 2002	Resistance among yeasts isolated from the oral cavities of patients with advanced cancer	49 isolados	fluconazol itraconazol cetoconazol nistatina anfotericina b	<i>E-test</i> ® (Anfotericina B) Microdiluição em caldo (Fluconazol, Itraconazol, Cetoconazol e Nistatina)	NI	NI	Câncer em estágio avançado	(n = 70)	NI
28. DE-LA-TORRE <i>et al.</i> , 2017	In Vitro Antifungal Susceptibility of Oral <i>Candida</i> Isolates from Patients Suffering from Caries and Chronic Periodontitis	75 isolados	anfotericina b fluconazol itraconazol miconazol nistatina posaconazol voriconazol	Microdiluição em caldo	NI	NI	NI (cárie e doença periodontal crônica)	(n = 61)	PCR
29. FERNÁNDEZ ANDREU <i>et al.</i> , 2007	Sensibilidad in vitro de cepas de <i>Candida</i> frente a	131 isolados	anfotericina b fluconazol	Microdiluição em caldo	NI	NI	HIV/AIDS	NI	NI

	fluconazol y anfotericina								
30. FIELD <i>et al.</i> , 1996	Fluconazole therapy of oropharyngeal candidiasis in a patient with multiple endocrine failure does not correlate with <i>Candida albicans</i> susceptibility to fluconazole in vitro	5 isolados	fluconazol cetoconazol itraconazol	Macrodiluição em caldo	Utilizaram terapia antifúngica (miconazol tópico, cetoconazol, nistatina, fluconazol, miconazol)	NI	Hipoparatiroidismo, doença de Addison, diabetes e anemia	23 anos (n = 1)	API®/ID32
31. FRANKER <i>et al.</i> , 1990	Characterization of the myclofora from oral mucosal surfaces of some HIV-infected patients	21 isolados	clotrimazol nistatina	Disco-difusão	Passaram por terapia antifúngica (n=16)	NI	HIV/AIDS	(n = 54)	API 20C + teste de tubo germinativo
32. FREITAS <i>et al.</i> , 2015	Antifungal susceptibility in vitro determined by E-test for <i>Candida</i> obtained from the oral cavity of irradiated an edelry individuals	26 isolados	fluconazol itraconazol cetoconazol anfotericina b flucitossina	<i>E-test</i> ®	Não usavam antifúngicos e substâncias antimicrobianas de amplo espectro e nem estavam passando por quimioterapia	Não possuíam reabilitações protéticas, mas eram total ou parcialmente edêntulos	Câncer de cabeça e pescoço	Idade média: G1: 61.4 anos G2: 66.35 anos G3: 73.69 anos (n = 67)	Critérios morfológicos + assimilação de carboidratos usando o API 20 C AUXR teste de identificação + PCR Quando foi necessário diferenciar <i>C. albicans</i> e <i>C. dubliniensis</i> de outras espécies, o crescimento foi avaliado em diferentes temperaturas.
33. FURLANETO-MAIA <i>et al.</i> , 2008	In Vitro Evaluation of Putative Virulence Attributes of Oral Isolates of <i>Candida</i> spp. Obtained from Edelry Healthy Individuals	2 isolados	fluconazol	Microdiluição em caldo	NI	NI	Idosos	Idade média = 71.9 anos (n = 27)	CHROMagar <i>Candida</i> ™
34. FURLLETTI <i>et al.</i> , 2008	Susceptibility of <i>Candida</i> spp. oral isolates for azolic antifungals and amphotericin B	105 isolados	fluconazol cetoconazol itraconazol anfotericina b	Diluição em Caldo	NI	NI	NI	(n = 19)	CHROMagar <i>Candida</i> ™ + API 20 system® kit + microcultura

35. GODOY <i>et al.</i> , 2012	Colonization of the oral cavity by yeasts in patients with chronic renal failure undergoing hemodialysis	49 isolados	fluconazol nistatina voriconazol anfotericina b caspofungina	Microdiluição em caldo	Não utilizaram terapia antimicrobiana	Pacientes colonizados (n=48) Pacientes não colonizados (n=46)	Doença renal crônica e hemodiálise	26-84 anos – Idade média dos pacientes colonizados = 52,4 anos (n=146/57 utilizado para amostras)	CHROMagar <i>Candida</i> TM + microcultura em ágar de fubá + Tween 80 1% + teste de tubo germinativo + fermentação de carbono e nitrogênio
36. GOULART <i>et al.</i> , 2018	Oral colonization by <i>Candida</i> Species in HIV-positive patients: association an antifungal susceptibility study	81 isolados	fluconazol cetoconazol itraconazol	Microdiluição em Caldo	A maior parte dos pacientes receberam terapia antirretroviral (n=193)	NI	HIV/AIDS	>18 anos Idade média = 42.1 anos (n = 197)	CHROMagar <i>Candida</i> TM + PCR
37. GUTIÉRREZ <i>et al.</i> , 2007	Sensibilidad a fluconazol y voriconazol de aislamientos de <i>Candida</i> spp., obtenidos de mucosa oral de pacientes con sida	35 isolados	fluconazol voriconazol	Disco-difusão	NI	NI	HIV/AIDS	23 – 56 anos – Idade média = 40.5 anos (n=54)	CHROMagar <i>Candida</i> [®] + API 20 AUX
38. HEALD <i>et al.</i> , 1996	Oropharyngeal yeast flora and fluconazole resistance in HIV-infected patients receiving long-term continuous versus intermitente fluconazole therapy	34 isolados	fluconazol	Macrodiluição em caldo	Receberam terapia antifúngica nos 06 meses anteriores	NI	HIV/AIDS	(n = 32)	Teste de tubo germinativo + assimilação de carboidratos e fermentação + resultados de estudos morfológicos de <i>Dalmau</i> , se necessário
39. HEDAYATI <i>et al.</i> , 2018	In vitro antifungal susceptibility of <i>Candida</i> species isolated from diabetic patients	104 isolados	itraconazol voriconazol posaconazol lanoconazol anfotericina b caspofungina fluconazol cetoconazol	Microdiluição em caldo	NI	NI	Diabetes	30-90 anos Idade média = 56.83 anos (n = 300)	PCR-RFLP
40. HUNTER <i>et al.</i> , 1998	Fluconazole-resistant <i>Candida</i> species in the flora of fluconazole-exposed patients	71 isolados	fluconazol	Disco-difusão	48 pacientes estavam fazendo uso de fluconazol prévio ao estudo. Outros	NI	HIV/AIDS	NI (n = 89)	Teste de tubo germinativo + API 20 C

					antifúngicos utilizados foram: clotrimazol, (08 pacientes), nistatina (03 pacientes) e itraconazol (06 pacientes)				
41. IMBERT-BERNARD <i>et al.</i> , 1994	Relationship between Fluconazole Sensitivity of <i>Candida albicans</i> Isolates from HIV Positive Patients and Sorotype Adherence and CD4+ Lymphocyte Count	46 isolados	fluconazol	Macrodiluição em caldo	Receberam terapia antifúngica prévia com Fluconazol	NI	HIV/AIDS	(n = 18)	Testes fisiológicos e morfológicos convencionais
42. JENSEN <i>et al.</i> , 2016	Posttreatment antifungal resistance among colonizing <i>Candida</i> isolates in candidemia patients: Results from a systematic multicenter study	84 isolados	fluconazol voriconazol anidulafungina micafungina	<i>E-test</i> ®	Foram previamente tratados com antifúngicos	NI	Candidemia	Fluconazol (n = 109) Voriconazol (n = 5) Equinocandina (n = 95) TOTAL: (n = 114)	CHROMagarCandida™ + (MALDI-TOF MS) análise complementada com assimilação de carbono com tiras ATB ou sequenciamento de DNA com espaçador transcrito interno (ITS), quando necessário
43. JOHNSON <i>et al.</i> , 1995	Emergence of azole drug resistance in <i>Candida</i> species from HIV-infected patients receiving prolonged fluconazole therapy for oral candidosis	170 isolados	fluconazol cetoconazol	Microdiluição em caldo	Grupo II (11 pacientes) receberam tratamento com fluconazol prévio por curto período e Grupo III (22 pacientes) receberam tratamento com fluconazol prévio por longo período	NI	HIV/AIDS	(n = 54)	Teste de tubo germinativo
44. JUNQUEIRA <i>et al.</i> , 2012	Oral colonization by yeasts in HIV-positive patients in Brazil	33 isolados	nistatina fluconazol anfotericina b	Microdiluição em caldo	NI	NI	HIV/AIDS	29-43 anos Idade média = 43 anos (n = 60)	Teste de tubo germinativo + produção de clamidósporos e hifas em

									ágar de milho + sistema API20C + PCR
45. KAMÍNSKA <i>et al.</i> , 2019	Antifungal drug resistance profiles of <i>C. albicans</i> strains isolated from the oral cavity of children and adolescents	79 isolados	anfotericina b flucitosina miconazol cetoconazol itraconazol fluconazol	Diluição em caldo	NI	NI	-	Neonatos – 18 anos (n = 376)	NI
46. KHEDEI <i>et al.</i> , 2018	Iranian HIV/AIDS patients with oropharyngeal candidiasis: identification, prevalence and antifungal susceptibility of <i>Candida</i> species	54 isolados	anfotericina b caspofungina itraconazol fluconazol voriconazol	Microdiluição em caldo	Passaram por terapia antifúngica (n = 29) Passaram por terapia antiviral (n = 123)	Utilizavam prótese (n = 45)	HIV/AIDS	16-66 anos Idade média = 38.55 anos +- 9.15 anos (n = 150)	CHROMagarCandida™ + PCR
47. KOSTIALA E KOSTIALA, 1984	Susceptibility of fungi in mouthrinse specimens from patients with hematological malignancies	21 isolados	anfotericina b clotrimazol cetoconazol	Disco-difusão Diluição em caldo	Receberam terapia antifúngica tópica por 14 dias prévios	NI	Doenças hematológicas malignas	(n = 53)	NI
48. KUMAR <i>et al.</i> , 2015	Diversity and antifungal resistance patterns of prevalent opportunistic pathogenic yeasts colonizing the oral cavities of asymptomatic human immunodeficiency virus-infected individuals, and their relation to CD4 + counts	51 isolados	fluconazol voriconazol cetoconazol anfotericina b	<i>E-test</i> ®	Não passaram por terapia antifúngica nos 06 meses prévios	Não utilizava, prótese removível	HIV/AIDS e pacientes saudáveis	(n = 200)	Morfologia no esfregaço de Gram + características culturais no DAS + ágar de farinha de milho com 1% Tween 80, ágar cromo (cor, textura, etc.) + teste do tubo germinativo + assimilação de carboidrato + teste de fermentação + Vitek-2 YST system. + Tween 80
49. KWAGNIESKA <i>et al.</i> , 1999	Macrodilution NCCLS method in the evaluation of <i>Candida</i> strain ketoconazole susceptibility	81 isolados	cetoconazol	Macrodiluição	NI	NI	I: doenças oncológicas commanifestações orais II: doença de “bullous” e de tecido	(n = 103)	teste de tubo germinativo + Rice ágar Tween (R.A.T.) + API 20C + API 20C AUX

	isolated from patients with an increased risk for fungal infections						conjuntivo sem manifestações orais		
50. LEMOS <i>et al.</i> , 2009	Susceptibility testing of <i>Candida albicans</i> isolated from oropharyngeal mucosa of HIV+ patients to fluconazole, amphotericin b and caspofungin. Killing kinetics of caspofungin and amphotericin b against fluconazole resistant and susceptible isolates	31 isolados	fluconazol anfotericina b caspofungina	Microdiluição	NI	NI	HIV/AIDS	NI	NI
51. LI <i>et al.</i> , 2013	Asymptomatic oral yeast carriage and antifungal susceptibility profile of HIV-infected patients in Kunming, Yunnan Province of China	263 isolados (HIV) 131 isolados (não HIV)	fluconazol itraconazol voriconazol anfotericina b	Microdiluição em caldo	Não passaram por terapia antimicrobiana pelos 06 meses prévios	NI	HIV/AIDS	Idade média = HIV: 37.7 anos Não-HIV: 39.3 anos (n = 604)	CHROMagarCandida™+ API 20C AUX
52. LYON <i>et al.</i> , 2007	Antifungal susceptibility profile of <i>Candida</i> spp. oral isolates obtained from denture wearers	71 isolados	fluconazol itraconazol voriconazol anfotericina b flucitosina terbinafina	Microdiluição em caldo	Não estavam utilizando terapia antifúngica	Utilizavam próteses totais (n = 112)	NI	(n = 215)	Zimograma, + auxanograma + teste de tubo de germinativo + crescimento a 45°C + microcultivo
53. MADIYAL <i>et al.</i> , 2016	Clinical and Microbiological Profile of <i>Candida</i> Isolates from Oral Candidiasis in Patients Undergoing Radiotherapy for Head and Neck Malignancy	47 isolados	fluconazol nistatina anfotericina b	Microdiluição em caldo	Não passaram por terapia antifúngica (tópica ou sistêmica)	NI	Câncer de cabeça e pescoço e radioterapia	29-86 anos – Idade média = 55 anos (n=100)	CHROMagarCandida™ + técnica de placa <i>Dalmau</i> + teste do tubo germinativo

54. MAHMOUDBADI <i>et al.</i> , 2014	Biofilm Formation and Susceptibility to Amphotericin B and Fluconazole in <i>Candida albicans</i>	30 isolados	fluconazol anfotericina b	Microdiluição em caldo	NI	NI	NI	NI	CHROMagarCandida™ + formação de clamidoconídios em ágar de fubá de milho
55. MARTINS <i>et al.</i> , 1997	Point prevalence of Oropharyngeal carriage of fluconazole-resistant <i>Candida</i> in human immunodeficiency virus-infected patients	62 isolados	fluconazol	Microdiluição em caldo	Utilizaram antifúngico prévio (n = 17) ou utilizaram no momento do estudo (n = 23)	NI	HIV/AIDS	(n = 128)	Teste do tubo germinativo + teste bioquímico padrão com o Sistema API 20 C + Sistema RAPID Yeast Plus
56. McCOLLOUGH <i>et al.</i> , 1995	A longitudinal study of the change in resistance patterns and genetic relationship of oral <i>Candida albicans</i> from HIV-infected patients	10 isolados	anfotericina b flucitosina cetoconazol	Disco-difusão	Receberam terapia antifúngica (Fluconazol)	NI	HIV/AIDS	(n = 5)	Teste do tubo germinativo + produção de clamidósporos em ágar de fubá (Tween 80) + assimilação de carbono pelo API 20C AUX
57. MELO <i>et al.</i> , 2004	Oral <i>Candida</i> flora from Brazilian human immunodeficiency virus-infected patients in the highly active antiretroviral therapy era	126 isolados	anfotericina b fluconazol miconazol itraconazol	Microdiluição em caldo	Alguns pacientes HIV + foram tratados com antifúngico	NI	HIV/AIDS	HIV+: Idade média = 35.2 anos Saudáveis: Idade média = 47.7anos (n = 204)	Suplemento de ágar de farinha de milho com Tween 80 a 1%, para formação de clamidósporos + teste de tubo germinativo + CHROMagarCandida™ + Ubiquinona + análises de genética
58. MENON <i>et al.</i> , 2001	Efficacy of fluconazole and itraconazole in the treatment of oral candidiasis in HIV patients	34 isolados	fluconazol itraconazol	Macrodiluição em ágar	NI	NI	HIV/AIDS	(n = 46)	Morfologia da colônia em ágar de fubá + formação de tubo germinativo + fermentação de açúcar + testes de assimilação
59. MIGLIORATI <i>et al.</i> , 2004	Oropharyngeal candidiasis in HIV-infected patients under treatment with protease inhibitors	11 isolados	anfotericina b flucitosina cetoconazol fluconazol itraconazol	<i>E-test</i> ®	Passaram por terapia antifúngica (n = 13)	NI	HIV/AIDS	26-57 anos Idade média = 35 anos (n= 19)	Teste do tubo germinativo + produção de hifas e clamidoconídios + assimilação e fermentação de carbono e nitrogênio

60.	MILAN <i>et al.</i> , 1998	Azole Resistance among Oral Candida Species Isolates from AIDS Patients under Ketoconazol Exposure	85 isolados	fluconazol itraconazol cetoconazol	Microdiluição	Receberem antirretrovirais e antifúngico	NI	HIV/AIDS	>18 anos – idade média 37 anos (n = 132)	Teste de tubo germinativo + fermentação carboidrato e produção de urease + assimilação de nitrato e formação de ascósporos
61.	MILAN <i>et al.</i> , 2001	Oral colonization by <i>Candida</i> spp. among AIDS household contacts	29 isolados	fluconazol cetoconazol itraconazol	Microdiluição em caldo	Não passaram por terapia antimicrobiana	NI	HIV/AIDS	Contatos de familiares: 25=59 anos - Idade média = 42 anos Grupo controle: 18=60 anos - Idade média = 31 anos (n = 167)	Teste de tubo germinativo Tween 80 agar, + fermentação e assimilação de carboidratos + produção de urease + assimilação de nitrato + formação de ascósporos.
62.	MONTEIRO <i>et al.</i> , 2019	Candida on oral cavity of pediatric individuals with ALL and its susceptibility to nystatin and amphotericin B	11 isolados	nistatina anfotericina b	Microdiluição	NI	NI	Leucemia Linfocítica Aguda	1-19 anos (n = 40)	CHROMagarCandida™ + PCR
63.	MULU <i>et al.</i> , 2013	Frequent detection of 'azole' resistant <i>Candida</i> species among late presenting AIDS patients in northwest Ethiopia	137 isolados	fluconazol cetoconazol itraconazol anfotericina b flucitosina micafungina	Microdiluição em caldo	NI	NI	HIV/AIDS	16-50 anos Idade média = 32.5 +- 8.5 anos (n = 221)	CHROMagarCandida™ + API 20C AUX
64.	ORO <i>et al.</i> , 2015	Antifungal activity of natural compounds against <i>Candida</i> species isolated from HIV-positive patients	22 isolados	fluconazol anfotericina b c. zeylanicum m. alternifolia mel	Macrodiluição em caldo	NI	NI	HIV/AIDS	NI	Teste de tubo germinativo
65.	PEREIRA <i>et al.</i> , 2010	Enzymatic Activity, Sensitivity to Antifungal Drugs and Baccharis dracunculifolia Essential Oil by <i>Candida</i>	19 isolados	anfotericina b fluconazol	Microdiluição em caldo	NI	NI	Crianças passando pela fase de aleitamento materno e suas mães	NI	NI

	Strains Isolated from the Oral Cavities of Breastfeeding Infants and in Their Mothers' Mouths and Nipples								
66. PINTO <i>et al.</i> , 2008	Correlation between enzyme production, germ tube formation and susceptibility to fluconazole in <i>Candida</i> species isolated from patients with denture-related stomatitis and control individuals	174 isolados	fluconazol	<i>E-test</i> ®	NI	Utilizavam prótese dentária	Estomatite protética (n = 70) Pacientes saudáveis (n = 70)	(n = 140)	Testes morfológicos + produção de tubos germinativos e clamidósporos + testes bioquímicos (incluindo assimilação de carboidratos usando kits de identificação ID32C) + CHROMagarCandida™
67. PIZZO <i>et al.</i> , 2002	Genotyping and antifungal susceptibility of human subgingival <i>Candida albicans</i> isolates	38 isolados	fluconazol itraconazol posaconazol anfotericina b	Microdiuilição em caldo	Não passaram por terapia antimicrobiana (antibacteriano ou antifúngico) nos 06 meses prévios	Não utilizavam prótese removível	HIV/AIDS	27-44 anos (n = 9)	CHROMagarCandida™+ Teste do tubo germinativo + produção de clamidospóros+ + assimilação de carboidratos (API 20C AUX) + crescimento a 45°C
68. PUEBLA <i>et al.</i> , 2012 -	<i>In vitro</i> susceptibility of <i>Candida</i> spp. isolated from the oral cavity of HIV / AIDS patients to itraconazole, clotrimazole and ketoconazole	132 isolados	itraconazol cetoconazol clotrimazol	Microdiluição em Caldo	Não receberam tratamento prévio com antifúngicos	NI	HIV/AIDS	(n = 137)	API 20C
69. RESENDE <i>et al.</i> , 2006	Prevalence and antifungal susceptibility of yeasts obtained from the oral cavity of elderly individuals	47 isolados	anfotericina b itraconazol fluconazol flucitosina	Microdiluição em caldo	Não passaram por terapia medicamentosa (antibacteriano e antifúngico) nos últimos 06 meses	63 era usuários de próteses	Idosos	60-90 anos (n = 136)	Teste de tubo germinativo + crescimento a 45°C + perfis morfológicos e bioquímicos, de acordo com as técnicas descritas em Kurtzman e Fell

70. RIBEIRO <i>et al.</i> , 2006	Phenotypic aspects of oral strains of <i>Candida albicans</i> in children with down's syndrome	35 isolados	anfotericina b flucitosina itraconazol fluconazol	Microdiluição em caldo	NI	NI	Crianças com Síndrome de Down e crianças saudáveis	(n = 90)	Formação de tubos geminativos em Soro fetal bovino até 2h + ocorrência de clamidoconídios em Ágar Corn-Meal + Tween 80 + testes bioquímicos auxanograma + zimograma
71. SABADIN <i>et al.</i> , 2020	Oral colonization by <i>Candida</i> spp. in liver transplant patients: Molecular identification, antifungal susceptibility testing and associated factors	56 isolados	anfotericina b micafungina fluconazol	Microdiluição em caldo	Não fizeram uso de terapia antifúngica	NI	Transplante de fígado	21-78 anos Idade média = 58.4 anos (n = 97)	CHROMagarCandida™ + PCR
72. SALEHI <i>et al.</i> , 2018	Effect of saccharomyces boulardii extract on SAP2 gene expression and antifungal susceptibility of <i>Candida albicans</i>	14 isolados	fluconazol cetoconazol itraconazol clotrimazol nistatina anfotericina b	Disco-difusão	NI	NI	HIV/AIDS	NI	NI
73. SÁNCHEZ-VARGAS <i>et al.</i> , 2005	Oral <i>Candida</i> isolates colonizing or infecting human immunodeficiency virus-infected and healthy persons in Mexico	136 isolados	anfotericina b miconazol cetoconazol itraconazol fluconazol	FungiTest	Não passaram por terapia antifúngica nos 06 meses prévios	NI	HIV/AIDS e pacientes saudáveis	Adultos HIV +: 22-65 anos – Idade média = 36.4 anos Adultos saudáveis: 42-89 anos – Idade média: 64.4 anos Crianças HIV +: 1-13 anos – Idade média = 5.18 anos Crianças saudáveis 1-13 anos – Idade média = 6,93 anos (n = 312)	Teste de tubo germinativo + morfologia microscópica em farelo de milho ágar-Tween 80 + assimilação de carboidratos pelo sistema API 20 C

74. SANT'ANA <i>et al.</i> , 2002	Multicenter Brazilian Study of Oral Candida Species Isolated from Aids Patients	130 isolados	fluconazol itraconazol cetoconazol	Microdiluição em caldo	NI	NI	HIV/AIDS	Idade média – 34 anos (n = 130)	CHROMagarCandida™ + assimilação e fermentação de carboidrato de ágar Tween 80 com farinha de milho. Se necessário, os também foram verificados a redução de urease, a assimilação de nitrato e a formação de ascósporos
75. SANTA ANNA <i>et al.</i> , 2010	Susceptibilidade à nistatina de isolados orais de <i>Candida</i> e sua correlação com a resposta ao tratamento	56 isolados	nistatina clotrimazol itraconazol cetoconazol	Microdiluição em caldo	NI	NI	HIV/AIDS	(n = 97)	Teste de tubo germinativo + API 20
76. SCHELENZ <i>et al.</i> , 2010	Epidemiology of oral yeast colonization and infection in patients with hematological malignancies, head neck and solid tumor	197 isolados	anfotericina b fluconazol itraconazol cetoconazol flucitosina voriconazol casposfungina	Microdiluição em caldo Disco-difusão	NI	NI	Câncer de cabeça e pescoço ou tumores sólidos	18-90 anos Idade média – 61 anos (n = 400)	CHROMagarCandida™ + API 20C AUX
77. SCHOFFS <i>et al.</i> , 1997	Isolation of <i>Candida</i> species on media with and without added fluconazole reveals high variability in relative growth susceptibility phenotypes	53 isolados	fluconazol itraconazol	Microdiuluição em caldo	Passaram por terapia antifúngica (n = 22) Passaram por terapia antimicrobiana (n = 7)	Utilizavam prótese removível (n = 39)	HIV/AIDS	HIV +: Idade média = 38.5 anos HIV - = 27.3 anos (n = 260)	CHROMagarCandida™ + teste de tubo germinativo + produção de clamidósporos + atividade de P-glucosidase e por impressão digital de DNA
78. SCHOOFs <i>et al.</i> , 1998	Cross-sectional study of oral <i>Candida</i> carriage in a human immunodeficiency vírus (HIV)-seropositive population:	79 isolados (HIV+) 44 isolados (HIV-)	fluconazol itraconazol	Microdiluição em caldo	Usaram antibiótico (n = 63) Utilizaram antifúngicos - grupo dos azóis (n = 16) - Fluconazol	Utilizavam prótese dentária (n = 13)	HIV/AIDS e pacientes saudáveis	Idade média = 38.5 anos (n = 260)	Teste de tubo germinativo + produção de clamidósporos + atividade de P-glucosidase e por impressão digital de DNA

	predisposing factors, epidemiology and antifungal susceptibility				(n = 71) - Itraconazol (n = 22)				
79. SILVA <i>et al.</i> , 2002	Evaluation of <i>E-test</i> ® and macrodilution broth method for antifungal susceptibility testing of <i>Candida</i> sp strains isolated from oral cavities of AIDS patients	52 isolados	anfotericina b cetoconazol itraconazol fluconazol	Microdiluição em caldo <i>E-test</i> ®	NI	NI	HIV/AIDS	(n = 86)	NI
80. SIMÕES-SILVA <i>et al.</i> , 2017	Oral yeast colonization and fungal infections in peritoneal dialysis patients: A pilot study	4 isolados	itraconazol pozaconazol anidulafungina voriconazol fluconazol anfotericina b flucitosina caspofungina micafungina	Microdiluição em caldo	NI	NI	Diálise	PD: Idade média = 46.8 +-9.7 anos (n=21) Grupo controle: Idade média = 43.2 +- 11.9 anos (n = 27)	CHROMagarCandida™ + PCR
81. SPALANZANI <i>et al.</i> , 2018	Clinical and laboratorial features of oral candidiasis in HIV-positive patients	300 isolados	fluconazol itraconazol voriconazol anfotericina b	Microdiluição em caldo	NI	NI	HIV/AIDS	24-76 anos Idade média = 42.3 anos (n = 60)	PCR multiplex + duplex PCR+ PCR seguido pelo polimorfismo de comprimento de fragmento de restrição
82. TAKASUKA <i>et al.</i> , 1998	Variation in morphotype, karyotype and DNA type of fluconazole resistant <i>Candida albicans</i> from an AIDS patient	18 isolados	fluconazol	Macrodiluição em caldo	Faziam uso de antifúngico antes do estudo (Fluconazol)	NI	HIV/AIDS	(n = 1)	Germ Tube Test (GTT)
83. TAPIA <i>et al.</i> , 2003	Susceptibilidad antifúngica de <i>Candida albicans</i> recuperadas de pacientes con SIDA y candidiasis orofaríngea y	20 isolados	fluconazol anfotericina b	<i>E-test</i> ®	NI	NI	HIV/AIDS	(n = 20)	Teste de tubo germinativo + ágar cromogênico

	esofágica. Experiencia con Etest								
84. TAPIA <i>et al.</i> , 2018	Microbiological characterisation of the colonisation by <i>Candida</i> sp in patients with orthodontic fixed appliances and evaluation of host responses in saliva	5 isolados	fluconazol andidulafungina caspofungina flucitosina posaconazol voriconazol fluconazol anfotericina b	YeastOne	Não passaram por terapia antibacteriana, antifúngica ou com esteróides nos 06 meses prévios e durante o estudo	NI	Aparelho Ortodôntico	Idade média = 20.6 +-7.1 anos (n = 90)	MALDI-TOF-MS + métodos RAPD
85. TERÇAS <i>et al.</i> , 2017	Antifungal Drug Susceptibility of <i>Candida</i> Species Isolated from HIV-Positive Patients Recruited at a Public Hospital in São Luís do Maranhão, Brazil	29 isolados	fluconazol voriconazol flucitosina anfotericina b	<i>E-test</i> ® Vitek-2	52,2% receberam terapia antifúngica – 75% desses receberam fluconazol e nistatina e 8.3% fluconazol, nistatina e anfotericina B	NI	HIV/AIDS	> 18 anos 19-61 anos (n = 52)	CHROMagarCandida™ + Biomerieux Vitek-2
86. WU <i>et al.</i> , 2014	Prevalent Drug Resistance Among Oral Yeasts from Asymptomatic Patients in Hainan, China	170 isolados	anfotericina b fluconazol itraconazol cetoconazol flucitosina	Disco-difusão	A maioria dos pacientes nunca havia usado antifúngicos durante a vida toda	NI	Problemas pulmonares, cardiovasculares, gastrointestinais e linfáticos.	5-97 anos (n = 451)	PCR
87. YANG <i>et al.</i> , 2006	Molecular epidemiology of long-term colonization of <i>Candida albicans</i> strains from HIV-infected patients	21 isolados	fluconazol	Microdiluição em caldo	Receberam antifúngico (paciente 2 e 3) Recebiam terapia antirretroviral	NI	HIV/AIDS	37, 29 e 45 anos (n = 3)	CHROMagarCandida™
88. YANG <i>et al.</i> , 2011	Characterization of yeasts colonizing in healthy individuals	30 isolados	anfotericina b fluconazol voriconazol	Diluição em caldo	Não utilizaram antifúngicos ou antibacterianos	NI	Pacientes saudáveis	18-60 anos Idade média = 33.9 anos (n = 323)	ID 32C + VITEK Yeast Biochemical Card