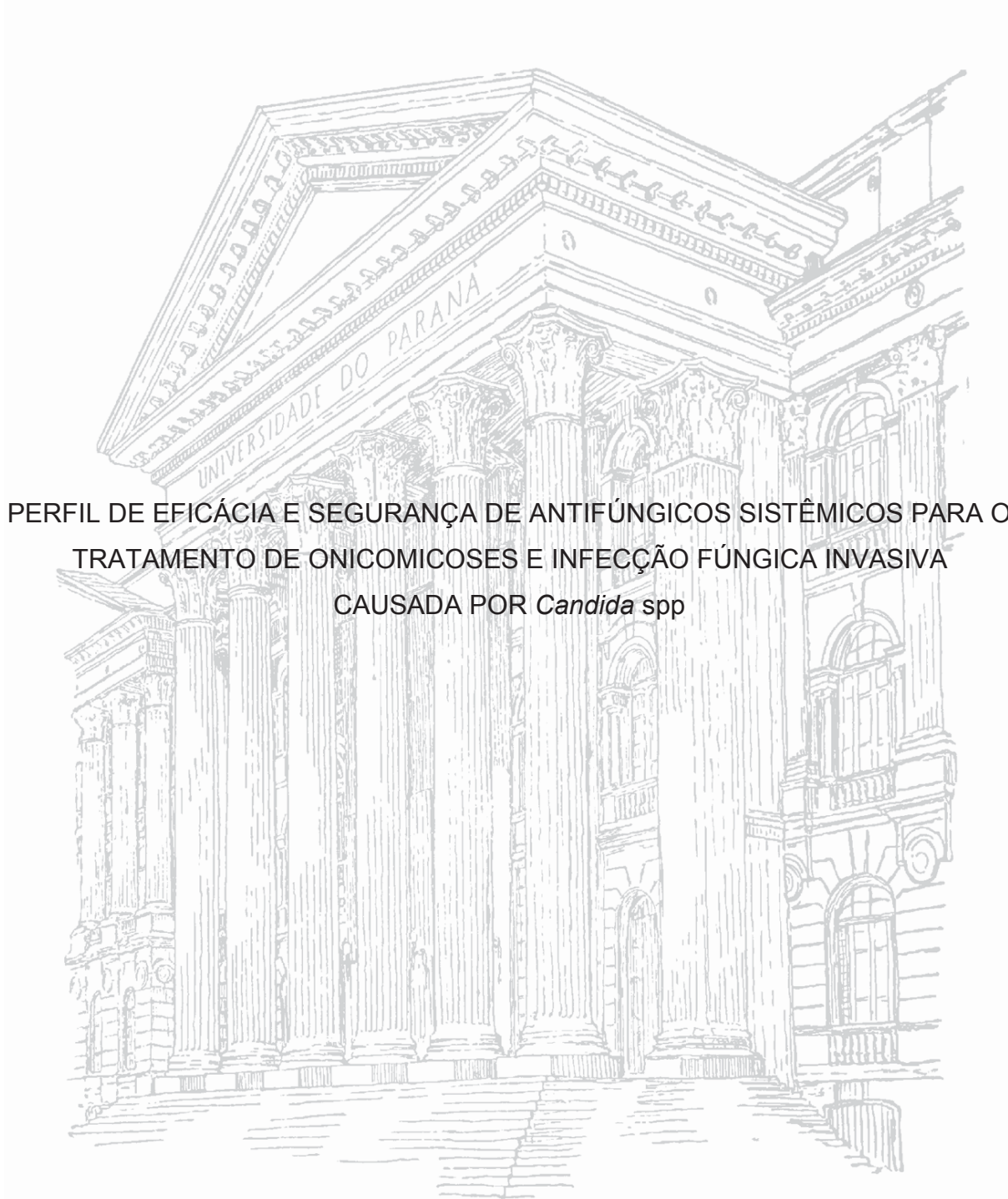


UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

ERIC LUIZ DOMINGOS



PERFIL DE EFICÁCIA E SEGURANÇA DE ANTIFÚNGICOS SISTÊMICOS PARA O
TRATAMENTO DE ONICOMICOSSES E INFECÇÃO FÚNGICA INVASIVA
CAUSADA POR *Candida* spp

CURITIBA

2021

ERIC LUIZ DOMINGOS

PERFIL DE EFICÁCIA E SEGURANÇA DE ANTIFÚNGICOS SISTÊMICOS PARA O
TRATAMENTO DE ONICOMICOSSES E INFECÇÃO FÚNGICA INVASIVA
CAUSADA POR *Candida* spp

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, do Departamento de Farmácia, Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. Roberto Pontarolo

Coorientadora: Dra. Fernanda Stumpf Tonin

CURITIBA

2021

Domingos, Eric Luiz

Perfil de eficácia e segurança de antifúngicos sistêmicos para o tratamento de onicomicoses e infecção fúngica invasiva causada por *Candida* spp [recurso eletrônico] / Eric Luiz Domingos – Curitiba, 2021.

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas. Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, 2021.

Orientador: Prof. Dr.Roberto Pontarolo
Coorientadora: Dra. Fernanda Stumpf Tonin

1. Candidemia. 2. Onicomicose. 3. Antifúngicos. 4. Revisão sistemática. 5. Meta-análise em rede. I. Pontarolo, Roberto. II. Tonin, Fernanda Stumpf. III. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.

CDD 579.5



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS - 40001016042P8

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da Dissertação de Mestrado de **ERIC LUIZ DOMINGOS** intitulada: **PERFIL DE EFICÁCIA E SEGURANÇA DE ANTIFÚNGICOS SISTÊMICOS PARA O TRATAMENTO DE ONICOMICOSSES E INFECÇÃO FÚNGICA INVASIVA CAUSADA POR *Candida spp.***, sob orientação do Prof. Dr. ROBERTO PONTAROLO, que após terem inquirido o aluno e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 31 de agosto de 2021.

Assinatura Eletrônica

06/09/2021 15:21:46.0

ROBERTO PONTAROLO

Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica

08/09/2021 10:41:18.0

LETÍCIA PAULA LEONART GARMATTER

Avaliador Externo (Pós-DOC/UFPR)

Assinatura Eletrônica

06/09/2021 16:12:30.0

MARIANA MILLAN FACHI

Avaliador Externo (HOSPITAL PEQUENO PRINCIPE)

Avenida Prefeito Lothário Meissner, 632 - CURITIBA - Paraná - Brasil
CEP 80210-170 - Tel: (41) 3360-4098 - E-mail:
cfufpr@gmail.com

Documento assinado eletronicamente de acordo com o disposto na legislação federal Decreto 8539 de 08 de outubro de 2015. Gerado e autenticado pelo SIGA-UFPR, com a seguinte identificação única: 109289. Para autenticar este documento/assinatura, acesse <https://www.prppg.ufpr.br/siga/visitante/autenticacaoassinaturas.jsp> e insira o código 109289

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus, que me permitiu chegar até aqui. A Ele sou grato por sempre estar ao meu lado, pela vida, saúde, alegria e esperança para que eu possa lutar para conquistar os meus sonhos, pelas portas que tem me aberto e por me proporcionar condições, força, determinação, paciência e coragem para enfrentar as dificuldades vivenciadas até o momento. Ao único e sábio Deus toda honra e toda glória sejam dadas.

Aos meus pais, Ione e José, exemplos de heróis, que me criaram com honra e dignidade e me ensinaram a sempre buscar algo melhor, pelo amor, apoio e confiança. Também à toda minha família, pelo grande apoio e exemplo de superação, amor, compreensão e carinho.

Aos meus amigos de longa data e aqueles que foram se achegando durante essa caminhada, pelas boas conversas, risadas, saídas, orações feitas ao meu favor e por sempre me compreender, ajudar e me dar forças nas horas difíceis.

Não posso deixar de agradecer a minha noiva e futura esposa, Daiane, por toda paciência, auxílio, amor e por compreender os longos momentos de ausência e por apoiar as minhas decisões.

À minha coorientadora, Fernanda Tonin, pela oportunidade, dedicação, paciência, estímulo, pelo conhecimento profissional e pessoal que me proporcionou. Ao meu orientador, professor Roberto Pontarolo, por ter acreditado em mim e no meu trabalho, pelo exemplo profissional e científico, pela garra, esforço e pela oportunidade que me concedeu.

Não posso esquecer de agradecer os meus grandes amigos e colegas do CEB, que sempre me apoiaram, aconselharam, ajudaram e ensinaram, de alguma maneira, colaborando para o surgimento desse trabalho.

E a todos aqueles que, de alguma maneira (indireta ou direta) colaboraram para a finalização desse trabalho.

“Ciência não é opinião, é método!”
(infectologista Luana Araújo, 2021)

*Bem-aventurado aquele que acha sabedoria, e o que adquire conhecimento;
Porque melhor é a sua bagagem, do que a prata ou o ouro mais fino.*
(Provérbios, 3:13-14)

RESUMO

Algumas espécies de fungos são patogênicas ao ser humano, sendo responsáveis por causar infecções superficiais e invasivas. Devido à variabilidade de doenças fúngicas provocadas por agentes com características distintas (p. ex. local de colonização, perfil de resistência), medicamentos das mais diferentes classes e apresentações farmacêuticas têm sido continuamente desenvolvidos. Avaliações críticas do perfil de eficácia e segurança destes tratamentos são essenciais para guiar tomadas de decisão em saúde. Assim, o objetivo geral deste trabalho foi sintetizar evidências dos efeitos dos antifúngicos de uso sistêmico para o tratamento de algumas infecções. Inicialmente, conduziu-se uma revisão sistemática com meta-análise em rede para identificar o antifúngico de uso oral com maior probabilidade de ser eficaz e seguro contra onicomicoses das unhas dos pés (CAPÍTULO 2). Em seguida, foi realizada outra revisão sistemática com meta-análise em rede e análise de decisão multicritério para avaliar comparativamente a eficácia e segurança de antifúngicos em infecções invasivas causadas por *Candida* spp. (candidemia e candidíase invasiva) (CAPÍTULO 3). Buscas por ensaios clínicos randomizados (ECR) foram conduzidas nas bases de dados *PubMed* e *Scopus* e complementadas por buscas manuais. Meta-análises em rede do tipo Bayesiana foram construídas (Addis v.1.17.6), com resultados reportados como *odds ratio* (OR) e intervalo de credibilidade (ICr) de 95%. Análises do tipo *surface under the cumulative ranking analysis* (SUCRA) e análise de aceitabilidade multicritério estocástica (SMAA), para determinar a razão de risco-benefício (RB), também foram realizadas. Os achados da primeira revisão sistemática apontam que o albaconazol 400 mg (OR 0.02 [95% ICr 0.01-0.07] *versus* placebo), seguido de posaconazol (200-400 mg) e terbinafina (250-350 mg) foram mais eficazes para o tratamento de onicomicose (SUCRA>75%) (n=40 ECR). Já para a segunda meta-análise, a caspofungina (50-150 mg), rezafungina (200-400 mg) e micafungina (100-150 mg) foram consideradas terapias mais promissoras, levando em conta as taxas mais altas de respostas clínicas e micológicas (SUCRA >60%), para tratamento da candidemia (n=13 ECR). O perfil dos azólicos de última geração (albaconazol, posaconazol) para infecções fúngicas superficiais, bem como os efeitos da rezafungina para infecções invasivas devem ser melhor investigados em ECR bem desenhados. Equinocandinas (caspofungina e micafungina) devem ser listadas como tratamentos de primeira linha para candidíase invasiva. Sendo assim, as revisões sistemáticas com meta-análises possibilitaram avaliar de maneira global e comparativa o perfil de eficácia e segurança dos agentes antifúngicos disponíveis para manejo de onicomicoses em unhas dos pés e de candidemia, apresentando os fármacos mais promissores no tratamento dessas patologias.

Palavras-chave: candidemia; onicomicose; antifúngicos; revisão sistemática, meta-análise em rede.

ABSTRACT

Some species of fungi are pathogenic to humans, being responsible for causing superficial and invasive infections. Due to the variability of fungal diseases caused by agents with different characteristics (eg colonization site, resistance profile), drugs of the most different classes and pharmaceutical presentations have been continuously developed. Critical assessments of the efficacy and safety profile of these treatments are essential to guide health decision-making. Thus, the general objective of this work was to synthesize evidence of the effects of systemic antifungal agents for the treatment of some infections. Initially, a systematic review with network meta-analysis was conducted to identify the oral antifungal agent most likely to be effective and safe against toenail onychomycosis (CHAPTER 2). Then, another systematic review with network meta-analysis and multicriteria decision analysis was performed to comparatively evaluate the efficacy and safety of antifungal agents in invasive infections caused by *Candida* spp. (candidemia and invasive candidiasis) (CHAPTER 3). Randomized clinical trial (RCT) searches were conducted in the PubMed and Scopus databases and supplemented by manual searches. Bayesian-type network meta-analyses were constructed (Addis v.1.17.6), with results reported as an odds ratio (OR) and 95% credibility interval (CrI). Surface under the cumulative ranking analysis (SUCRA) and stochastic multicriteria acceptability analysis (SMAA) to determine the Risk-Benefit Ratio (RB) were also performed. The findings of the first systematic review indicate that albaconazole 400 mg (OR 0.02 [95% CrI 0.01-0.07] versus placebo), followed by posaconazole (200-400 mg) and terbinafine (250-350 mg) were more effective for the treatment of onychomycosis (SUCRA>75%) (n=40 RCT). For the second meta-analysis, caspofungin (50-150 mg), rezafungin (200-400 mg) and micafungin (100-150 mg) were considered the most promising therapies, considering the higher rates of clinical and mycological responses (SUCRA >60%), for the treatment of candidemia (n=13 RCT). The profile of next-generation azoles (albaconazole, posaconazole) for superficial fungal infections, as well as the effects of rezafungin for invasive infections, should be further investigated in well-designed RCTs. Echinocandins (caspofungin and micafungin) should be listed as first-line treatments for invasive candidiasis. Therefore, systematic reviews with meta-analyses made it possible to assess the efficacy and safety profile of the antifungal agents available globally and comparatively for the management of onychomycosis in toenails and candidemia, presenting the most promising drugs in the treatment of these pathologies.

Keywords: candidemia; onychomycosis; systemic antifungal agents; systematic review; network meta-analysis.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

5-FC	5-fluorocitosina
5-FU	5-fluorouracil
AMB	Anfotericina B
ANI	Anidulafungina
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATS	Avaliação de tecnologias em saúde
AUC:MIC	Razão entre a área sob a curva e a concentração inibitória mínima
CAS	Caspofungina
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
ECR	Ensaio clínico randomizado
FDA	do inglês <i>Food and Drug Administration</i>
FLU	Fluconazol
GRADE	do inglês <i>Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation</i>
ICr	Intervalo de credibilidade
IFI	Infecção fúngica invasiva
IFS	Infecção fúngica superficial
IQR	Intervalo interquartil
ISA	Isavuconazol
Kg	Quilogramas
KOH	Hidróxido de potássio
L-AMB	Anfotericina B lipossomal
MCDA	do inglês <i>Multicriteria decision analysis</i>
mg	Miligramas
MIC	Micafungina
NMA	do inglês <i>Network meta-analysis</i>
OR	do inglês <i>odds ratio</i>
PAS	do inglês <i>periodic acid-Schiff</i>
PCR	do inglês <i>polymerase chain reaction</i>
PLA	Placebo
PMA	do inglês <i>Pairwise meta-analysis</i>
PRISMA	do inglês <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
RB	Risco-benefício
RoB	do inglês <i>Risk of bias</i>
RS	Revisão sistemática
RT-PCR	do inglês <i>reverse transcription polymerase chain reaction</i>
RZF	Rezafungina
SBE	Saúde baseada em evidências
SMAA	do inglês <i>stochastic multicriteria acceptability analysis</i>
SUCRA	do inglês <i>surface under the cumulative ranking analysis</i>

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - ILUSTRAÇÃO ESQUEMÁTICA DOS MECANISMOS E LOCAIS DE AÇÃO DOS PRINCIPAIS ANTIFÚNGICOS DE USO ORAL.....	23
FIGURA 2 - ESTRUTURA QUÍMICA DOS ANTIFÚNGICOS DE USO ORAL	24
FIGURA 3 - NOVO MODELO DA PIRÂMIDE DE NÍVEIS DE EVIDÊNCIA.....	31
FIGURA 4 - ILUSTRAÇÃO DO FLUXO PARA REALIZAÇÃO DE REVISÕES SISTEMÁTICAS, SUGERIDO PELA COCHRANE COLLABORATION'S	32
FIGURA 5 - REPRESENTAÇÃO GRÁFICA DOS RESULTADOS DE UMA META-ANÁLISE CONVENCIONAL, USANDO GRÁFICOS DE FLORESTA (<i>FOREST PLOT</i>), DEMONSTRANDO A DIFERENÇA DIRETA ENTRE OS ESTUDOS E FORNECENDO A ESTIMATIVA DE RESULTADO GERAL	34
FIGURA 6 - REPRESENTAÇÃO GRÁFICA DOS RESULTADOS DE UMA REDE DE COMPARAÇÕES	36
FIGURA 7 - REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DA ANATOMIA UNGUEAL.....	41
FIGURA 8 - ILUSTRAÇÃO DA UNHA DO HÁLUX COM ONICOMICOSE	42
FIGURA 9 - PROCESSO PARA A CONDUÇÃO DE REVISÃO SISTEMÁTICA DE ESTUDOS PRIMÁRIOS.....	45
FIGURA 10 - FLUXOGRAMA DA REVISÃO SISTEMÁTICA PARA ONICOMICOSSES	50
FIGURA 11 - DISTRIBUIÇÃO DOS PAÍSES PARTICIPANTES DOS ECRS PELOS CONTINENTES.....	51
FIGURA 12 - RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS DA REVISÃO SISTEMÁTICA	58
FIGURA 13 - RISCO DE VIÉS POR ESTUDO INCLUÍDO.....	59
FIGURA 14 - REPRESENTAÇÃO GRÁFICA DAS REDES DE COMPARAÇÃO DOS ANTIFÚNGICOS POR DESFECHOS DE EFICÁCIA.....	61
FIGURA 15 - REPRESENTAÇÃO GRÁFICA DAS REDES DE COMPARAÇÃO DOS ANTIFÚNGICOS POR DESFECHOS DE SEGURANÇA. Erro! Indicador não definido.	
FIGURA 16 - ANÁLISE DA SUPERFÍCIE SOB A CURVA DE CLASSIFICAÇÃO CUMULATIVA (“SURFACE UNDER THE CUMULATIVE RANKING CURVE” - SUCRA) PARA CURA MICOLÓGICA.....	64

FIGURA 17 - ANÁLISE DA SUPERFÍCIE SOB A CURVA DE CLASSIFICAÇÃO CUMULATIVA (“SURFACE UNDER THE CUMULATIVE RANKING CURVE” - SUCRA) PARA CURA CLÍNICA.....	66
FIGURA 18 - ANÁLISE DA SUPERFÍCIE SOB A CURVA DE CLASSIFICAÇÃO CUMULATIVA (“SURFACE UNDER THE CUMULATIVE RANKING CURVE” - SUCRA) PARA RESPOSTA GERAL AO TRATAMENTO.....	66
FIGURA 19 - ANÁLISE DA SUPERFÍCIE SOB A CURVA DE CLASSIFICAÇÃO CUMULATIVA (“SURFACE UNDER THE CUMULATIVE RANKING CURVE” - SUCRA) POR DESFECHO DE SEGURANÇA	68
FIGURA 20 - CORRELAÇÃO ENTRE PRINCIPAIS RESULTADOS DE SUCRA PARA EFICÁCIA E SEGURANÇA, SENDO AVALIADO CURA MICOLÓGICA E DESCONTINUAÇÃO POR EFEITO ADVERSO, RESPECTIVAMENTE	70
FIGURA 21 - PROCESSO PATOGÊNICO DA CANDIDÍASE INVASIVA	78
FIGURA 22 - FLUXOGRAMA DA REVISÃO SISTEMÁTICA CANDIDEMIA.....	85
Figura 23 - PREVALÊNCIA DAS ESPÉCIES DE CANDIDA IDENTIFICADAS EM PACIENTES COM IFI CAUSADA POR ESSE FUNGO.	88
FIGURA 24 - RISCO DE VIÉS POR DESFECHO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS DA REVISÃO SISTEMÁTICA.....	89
FIGURA 25 - RISCO DE VIÉS DE CADA ESTUDO INCLUÍDO NA REVISÃO SISTEMÁTICA	89
FIGURA 26 - REDES DE COMPARAÇÕES DE TRATAMENTO PARA CADA DESFECHO	90
FIGURA 27 - FIGURA 27: ANÁLISE DA SUPERFÍCIE SOB A CURVA DE CLASSIFICAÇÃO CUMULATIVA (“SURFACE UNDER THE CUMULATIVE RANKING CURVE” - SUCRA) POR DESFECHO.....	92
FIGURA 28 - RESULTADOS DE CONSISTÊNCIA DE MÚLTIPLAS ANÁLISES DE COMPARAÇÃO DE TRATAMENTO PARA FUNÇÃO HEPÁTICA ANORMAL.....	93
FIGURA 29 - ANÁLISE DA SUPERFÍCIE SOB A CURVA DE CLASSIFICAÇÃO CUMULATIVA (“SURFACE UNDER THE CUMULATIVE RANKING CURVE” - SUCRA) POR DESFECHO PARA A ANÁLISE DE SENSIBILIDADE	94
FIGURA 30 - REDES DE COMPARAÇÕES DE TRATAMENTO PARA CADA DESFECHO EMPREGADO NA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE	94
FIGURA 31 - ACEITABILIDADE DE CLASSIFICAÇÃO DO SMAA – AUSÊNCIA DE PREFERÊNCIAS ORDINAIS	96

FIGURA 32 - ACEITABILIDADE DE CLASSIFICAÇÃO DO SMAA – COM PREFERÊNCIAS ORDINAIS	96
FIGURA 33 - ACEITABILIDADE DE CLASSIFICAÇÃO DO SMAA – AUSÊNCIA DE PREFERÊNCIAS ORDINAIS	97
FIGURA 34 - ACEITABILIDADE DE CLASSIFICAÇÃO DO SMAA – COM PREFERÊNCIAS ORDINAIS	97

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - DADOS E CARACTERÍSTICAS BASAIS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS	52
TABELA 2 - COMPARAÇÃO ENTRE VALORES DE SUCRA PARA CADA DESFECHO, QUE VARIAM ENTRE 0% E 100%.	69
TABELA 3 - CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA	87
TABELA 4 - COMPARAÇÃO ENTRE VALORES DE SUCRA PARA CADA DESFECHO, QUE VARIAM ENTRE 0% E 100%.	91

SUMÁRIO

1.1	INTRODUÇÃO	16
1.2	OBJETIVO	18
1.2.1	Objetivo geral	18
1.2.2	Objetivos específicos.....	18
1.3	REVISÃO DA LITERATURA	19
1.3.1	Infecções Fúngicas.....	19
1.3.2	Abordagem Terapêutica	22
1.3.2.1	Polienos.....	24
1.3.2.2	Azóis.....	25
1.3.2.3	Alilaminas	26
1.3.2.4	Equinocandinas.....	26
1.3.2.5	Pirimidina Fluorada.....	27
1.3.2.6	Griseofulvina.....	28
1.3.3	Saúde baseada em evidência	28
1.3.4	Revisão sistemática.....	29
1.3.5	Meta-análise	33
1.3.5.1	Meta-análise em rede (<i>network meta-analysis</i> – NMA).....	35
1.3.5.2	Análise de decisão multicritério	38
	CAPÍTULO 1: EFICÁCIA E SEGURANÇA DE ANTIFÚNGICOS DE USO ORAL PARA TRATAMENTO DE ONICOMICOSSES: REVISÃO SISTEMÁTICA COM META-ANÁLISE EM REDE	40
2.1	INTRODUÇÃO	41
2.1.1	Onicomicose.....	41
2.2	MÉTODOS	45
2.2.1	Revisão sistemática de estudos primários.....	45
2.2.2	Critérios de elegibilidade	46
2.2.3	Buscas e seleção de estudos	47
2.2.4	Síntese de dados e avaliação da qualidade	47
2.2.5	Meta-análise em rede.....	48
2.3	RESULTADOS	50
2.3.1	Revisão sistemática de estudos primários.....	50
2.3.2	Avaliação da qualidade metodológica	58

2.3.3	Meta-análises	60
2.4	DISCUSSÃO	71
2.5	CONCLUSÃO	74
CAPÍTULO 2: EFICÁCIA E SEGURANÇA DE ANTIFÚNGICOS DE USO SISTÊMICO PARA TRATAMENTO DE INFECÇÃO FÚNGICA INVASIVA CAUSADA POR <i>Candida</i> spp: REVISÃO SISTEMÁTICA COM META-ANÁLISE EM REDE E ANÁLISE DE DECISÃO MULTICRITÉRIO		75
3.1	CANDIDÍASE INVASIVA OU CANDIDEMIA	76
3.2	MÉTODOS	80
3.2.1	Revisão sistemática.....	80
3.2.2	Critérios de elegibilidade	80
3.2.3	Buscas e seleção de estudos	81
3.2.4	Síntese de dados e avaliação da qualidade	82
3.2.5	Meta-análise em rede.....	83
3.2.6	Análise de decisão multicritério	83
3.3	RESULTADOS	85
3.3.1	Revisão sistemática de estudos primários.....	85
3.3.2	Avaliação da qualidade metodológica	88
3.3.3	Meta-análises	90
3.3.3.1	Meta-análises em rede	90
3.3.3.2	Análise de decisão multicritério	95
3.4	DISCUSSÃO	98
3.5	CONCLUSÃO	103
CONSIDERAÇÕES FINAIS		104
REFERÊNCIAS.....		105
APÊNDICE 1		120
APÊNDICE 2		142

1.1 INTRODUÇÃO

Os fungos são organismos uni ou multicelulares, sem mobilidade, presentes no meio ambiente em abundância, e que proporcionam benefícios para o ser humano, à medida que são utilizados nas indústrias de alimentos, produtos químicos e medicamentos. Entretanto, existem espécies que são patógenas ao ser humano, podendo provocar diversos tipos de infecções¹.

As infecções fúngicas, também conhecidas como micoses, são divididas em duas classes principais: infecções fúngicas superficiais (IFS) e infecções fúngicas invasivas (IFI)², conhecidas também como sistêmicas, profundas ou disseminadas. As IFS tem índices mais elevados em países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento, sendo essas limitadas à pele, unhas e cabelos³. Por serem mais superficiais e visíveis, as IFS causam impacto negativo na qualidade de vida dos indivíduos, sendo potencial fonte de constrangimento e de inibição de execução de tarefas. O tratamento para esse tipo de infecção é longo e visa eliminar completamente o microrganismo infectante, favorecendo o processo de restauração das estruturas superficiais ao seu estado natural⁴.

Já as IFI afetam as camadas mais profundas da pele ou disseminam-se em órgãos sólidos ou na corrente sanguínea³. Nos últimos anos, notou-se um aumento significativo da incidência de infecções fúngicas associadas aos cuidados de saúde, provavelmente resultante dos avanços nas terapias médicas e cirúrgicas. O elevado tempo de internamento em unidades de terapia intensiva e o uso extensivo de modalidades de tratamento mais agressivos, como transplante de células-tronco, quimioterapia, transplante de órgãos sólidos e novos imunomoduladores, tem aumentado o número de indivíduos imunocomprometidos com risco de contrair IFI⁵. A prevenção e tratamento de IFI se dá pelo uso de medicamentos da classe dos antifúngicos. A escolha da terapia deve levar em consideração as características da infecção e aspectos farmacológicos e microbiológicos de cada agente antifúngico, afim de proporcionar ao paciente uma melhor eficácia com reduzida toxicidade⁶.

Os antifúngicos são a terapia de escolha para prevenção e tratamento de infecções fúngicas. Entretanto, atualmente, inúmeros são os fármacos desta classe, com diferentes mecanismos de ação e espectro, disponíveis no mercado. Até 2017, mais de 14 agentes antifúngicos individuais (sem mencionar as diferentes formulações ou associações terapêuticas) estavam aprovados pela agência norte-

americana FDA (*Food and Drug Administration*)^{7, 8}. No Brasil, de acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), existem ao menos 13 antifúngicos disponíveis no mercado, nas mais diferentes formas farmacêuticas e usos⁹. A maioria dos agentes antifúngicos interfere na biossíntese ou integridade do ergosterol, o principal esterol da membrana celular do fungo, alterando as funções essenciais da membrana celular fúngica; outros causam ruptura da parede celular do fungo. Com base nestes mecanismos de ação, os principais agentes podem ser agrupados em: polienos (alteram a permeabilidade e função de transporte da membrana celular fúngica); azóis (inibem a enzima responsável por converter lanosterol em ergosterol); alilaminas (inibem a enzima responsável por converter esqualeno em lanosterol); equinocandinas (afetam a síntese de D-glucano); e outros agentes, incluindo griseofulvina e flucitosina^{10, 11}.

Tendo em vista as diferentes opções terapêuticas e seus respectivos mecanismos de ação, a escolha por um agente antifúngico para o tratamento de uma infecção fúngica específica é dificultada. Esse contexto torna necessário, inicialmente, a obtenção de evidências atualizadas e robustas, através de métodos sistemáticos e reprodutíveis da saúde baseada em evidências (ex. sínteses de dados através de revisões sistemáticas com meta-análises), que permitam decisões mais assertivas junto a cada contexto clínico, buscando sempre maximizar a eficácia do tratamento e segurança, e reduzir custos (otimizar o acesso).

Assim, levando em conta a alta incidência e mortalidade de IFI, o elevado tempo de tratamento para IFS, e sabendo do arsenal de medicamentos disponíveis no mercado, justifica-se a síntese das evidências sobre o perfil de eficácia e segurança dessas terapias, permitindo embasamento para a tomadas de decisão em saúde para cada cenário.

1.2 OBJETIVO

1.2.1 OBJETIVO GERAL

Sintetizar evidências sobre o perfil de eficácia e segurança dos antifúngicos de uso sistêmico para o tratamento de infecções fúngicas superficiais nas unhas dos pés (onicomicoses) e para o tratamento de infecções fúngicas invasivas causadas por *Candida* spp.

1.2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a. Localizar e selecionar ensaios clínicos randomizados que avaliaram o perfil clínico dos antifúngicos sistêmicos disponíveis para tratamento de onicomicoses;
- b. Avaliar comparativamente as evidências de eficácia e segurança dos tratamentos de via oral para onicomicose e delimitar os benefícios e riscos dos tratamentos;
- c. Localizar e selecionar ensaios clínicos randomizados que avaliaram o perfil clínico dos antifúngicos sistêmicos (classes dos polienos, azóis e equinocandinas) disponíveis para tratamento de infecções fúngicas invasivas causadas por *Candida* spp;
- d. Avaliar comparativamente as evidências de eficácia, segurança e delimitar os benefícios e riscos destes fármacos para infecções fúngicas invasivas.

1.3 REVISÃO DA LITERATURA

1.3.1 INFECÇÕES FÚNGICAS

Fungos são organismos que exercem papéis vitais nos diferentes ecossistemas, exibindo pluralidade em questões morfológicas, gênicas, no estilo de vida e padrões de desenvolvimento¹². Segundo Bueno et al. (2014)¹³, essa palavra é utilizada para englobar uma grande variedade de formas e tipos de organismos celulares, cenocíticos, esféricos, filamentosos, simples, complexos, móveis ou não, parasitas ou que vivem em associação, saprofíticos, microscópicos e macroscópicos, que dificultam qualquer esforço de designar uma descrição.

Na tentativa de descrevê-los, é possível afirmar que os fungos são organismos eucariotos, heterotróficos, providos por um só núcleo (como as leveduras) ou multinucleados (como os fungos filamentosos), com parede celular quitinosa e cuja função principal é a decomposição de matéria orgânica¹⁴. Esses organismos estão presentes no meio ambiente em abundância ou podem conviver com os seres humanos, fazendo parte da flora natural do corpo, sem causar danos à saúde¹⁵.

Como grande parte das células eucariotas, os fungos são compostos principalmente por água, carboidratos, proteínas e lipídios. Existem três formas morfológicas básicas: leveduras unicelulares, hifas filamentosas e organismos flagelados. Devido à sua variabilidade morfológica, os fungos apresentam grandes diferenças em tamanho, estrutura e atividade metabólica, formando diferentes tipos de colônias e complexos corpos de frutificação^{12, 13}.

Estima-se que o número total de espécies de fungos existentes a nível mundial esteja entre 2,2 e 3,8 milhões, dentre essas aproximadamente 100 mil possuem classificação e nomenclatura, sendo que só no ano de 2017 foram descritas 2.189 novas espécies¹⁶⁻¹⁸.

Entretanto, muitas espécies de fungos são patogênicas para os seres vivos no geral. Nos seres humanos, as infecções causadas por esses organismos geralmente se iniciam no pulmão, pele ou unhas. Diferente das infecções causadas por bactérias, o mecanismo da patogênese dos fungos não está

completamente elucidado, sendo bastante complexo e dependente de alguns fatores, como a espécie dos fungos, o local de infecção e o estado imune do indivíduo³. Apesar do conhecimento sobre os fatores de virulência fúngicos ainda ser escasso, sabe-se que a variabilidade fenotípica, a aderência nos tecidos do hospedeiro e a produção de toxinas e enzimas têm papel importante nesse processo. Enzimas hidrolíticas, por exemplo, produzidas por alguns fungos patogênicos, causam danos celulares ao hospedeiro, permitindo que o microrganismo se espalhe com mais facilidade¹⁴.

A partir dos anos 1970, notou-se um aumento considerável na ocorrência de infecções fúngicas em seres humanos, sendo as infecções hospitalares e em indivíduos com o sistema imunológico comprometido aquelas com maior incidência¹⁹. Um dos fatores que contribuiu para essa elevação de casos foi o uso descontrolado de antibióticos de amplo espectro, que destruiu parte da flora bacteriana que impede a infecção oportunista por microrganismo como os fungos. Outras causas incluem a propagação do vírus de imunodeficiência humana, o uso de tratamentos imunossupressores, transplantes de medula ou de órgãos sólidos. Além disso, As pessoas idosas, os diabéticos, as mulheres grávidas e as vítimas de queimadura também apresentam maior risco de adquirir infecções fúngicas^{5, 20}.

Associa-se aos humanos três tipos de doenças causadas por elementos fúngicos ou aos produtos metabólicos produzidos por eles, que são: alérgicas, tóxicas e infecciosas. A doença alérgica é causada pela sensibilização do indivíduo com antígenos fúngicos existentes no ar. Já a tóxica pode ser causada pela ingestão de alimentos contaminados com microrganismos produtores de microtoxinas ou fungos macroscópicos venenosos²¹. A doença infecciosa é aquela em que hospedeiro apresenta especificidade de agir com o patógeno primário ou oportunista. Elas são divididas em infecções fúngicas superficiais de pele e mucosas, e infecções fúngicas invasivas, também chamadas de profundas, sistêmicas ou disseminadas, tal como candidemia e aspergilose invasiva. As IFS não requerem que o indivíduo tenha fatores sistêmicos que o predisponha a isso, enquanto as profundas e infecções sistêmicas são muito comuns em indivíduos imunocomprometidos ou pacientes muito debilitados²².

As micoses superficiais são infecções causadas por fungos que usam queratina, resíduos epiteliais ou sebáceos como alimento e, assim, atacam a pele,

cabelos e unhas, geralmente causando injurias descamativas com bordas delimitadas e eritematosas²³. Essas micoses são estabelecidas como infecções nas quais um patógeno está restrito ao tecido mais externo, com pouca ou nenhuma reação tecidual e formam o grupo mais numeroso e disseminado de todas as infecções fúngicas²⁴⁻²⁶. Independente do fato de que essas infecções raramente são capazes de causar danos graves ou fatais aos pacientes, elas são importantes por causa da sua distribuição mundial, frequência, transmissão interpessoal e morbidade. Ademais, infecções particularmente graves ou refratárias ao tratamento podem ser a primeira indicação de imunodeficiência não identificada anteriormente²⁷. Acredita-se que as micoses superficiais afetem cerca de 20% a 25% da população mundial, e a incidência continua a aumentar. Elas são predominantemente causadas por fungos filamentosos (dermatófitos) e leveduras (como *Candida* spp e *Malassezia* spp.), sendo que esses patógenos podem ser provenientes da microbiota natural do indivíduo, do solo ou de animais, variando de acordo com a região demográfica. Devido às condições que favorecem o desequilíbrio da colonização, como calor, umidade e baixa imunidade, esses fungos se desenvolvem em excesso causando infecções^{23, 26-29}.

Por sua vez, as IFI representam uma das principais causas de morbidade e mortalidade em pessoas que possuem o sistema imunológico comprometido, ou seja, indivíduos que possuem mecanismos de defesa debilitados diante a apresentação de um antígeno, especialmente aqueles que apresentam neoplasias hematológicas, os que passaram por transplantes de células hematopoiéticas e de órgãos sólidos ou por indivíduos portadores do vírus da imunodeficiência humana^{30,31}. A taxa de mortalidade relacionada à IFI pode ultrapassar os 50% em algumas populações de pacientes, dependendo do patógeno e da condição clínica ou doença subjacente do paciente. *Candida albicans* e *Aspergillus fumigatus* são as espécies de fungos que mais causam as infecções oportunistas no mundo. A mortalidade relacionada à candidemia varia de 20% a 54%, e pode chegar a quase 90% para a aspergilose invasiva^{15,31}. Esses tipos de infecção são considerados emergências médicas, principalmente na ausência de tratamento adequado ou se esse demorar a ser iniciado. Em indivíduos imunocomprometidos, a terapia antifúngica não é totalmente eficiente,

sendo a terapia combinada com imunossupressores necessária para alcançar um bom resultado^{32,33}.

Os organismos causadores de IFI podem ser divididos em dois grupos distintos: os oportunistas (p. ex. *Aspergillus* spp. e *Candida* spp.), e os fungos patogênicos (dimórficos, ou seja, capazes de modificar a sua estrutura para se adaptar as condições do hospedeiro) que são capazes de invadir e se desenvolver nos tecidos de um hospedeiro normal sem tendência a desenvolver infecção^{22,34}. Comparado com fungos dimórficos, os fungos oportunistas consistem de organismos menos virulentos e menos adaptados, que são apenas capazes de invadir os tecidos de um hospedeiro com o sistema imune deprimido. Mesmo que novas espécies de fungos estejam sendo identificadas como causadores da doença em pacientes imunocomprometidos, cinco delas ainda são responsáveis pela maioria das infecções invasivas relatadas: aspergilose, candidíase, criptococose, mucormicose e pneumocistose, sendo as três primeiras mais prevalentes. Um estudo que associa transplantes de órgãos sólidos e células hematopoéticas com as IFIs aponta registros de ocorrência de candidíase, aspergilose e criptocose em cerca de 50%, 19% e 8% dos pacientes, respectivamente^{22,35}.

1.3.2 ABORDAGEM TERAPÊUTICA

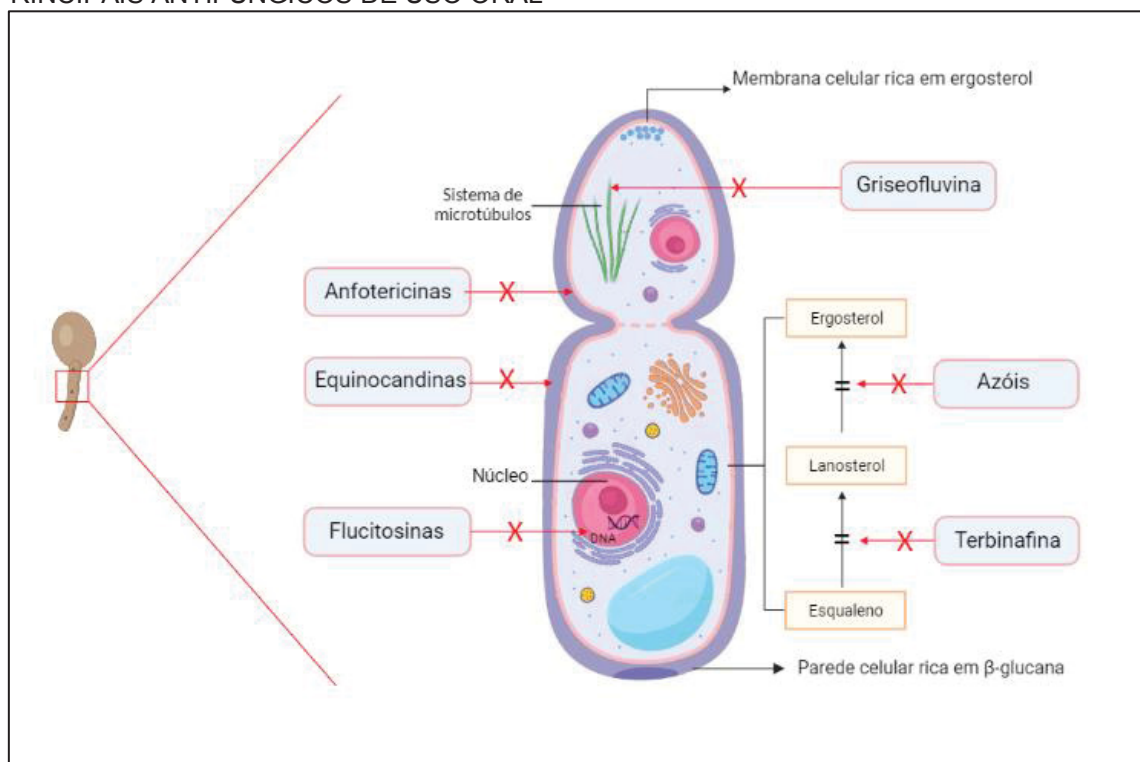
Os medicamentos da classe dos antifúngicos são a terapia de escolha para prevenção e tratamento de infecções fúngicas. Entretanto, o desenvolvimento desses fármacos tem sido um desafio devido à grande semelhança da estrutura e dos alvos metabólicos das células fúngicas quando comparados com as humanas. A escolha de uma molécula seletiva que atinja apenas os fungos e não afete negativamente as células do hospedeiro é muitas vezes dificultada porque os fungos utilizam os mesmos mecanismos de síntese de proteínas e ácidos nucleicos. Assim, isso resulta, clinicamente, uma margem terapêutica muito estreita^{3,6}.

Em casos de micoses, para um correto tratamento, deve-se considerar os seguintes aspectos: tipo de micose e o agente etiológico, o estado clínico do paciente e os antifúngicos existentes. Sobre os antifúngicos, deve-se analisar o

mecanismo de ação, o espectro, as vias de administração e os efeitos colaterais¹⁹. Segundo Allevalo et al. (2007)³⁶, o antifúngico sistêmico ideal é aquele que apresenta amplo espectro de ação, ação fungicida em baixas concentrações, estabilidade química, e que seja administrável tanto por via oral quanto parenteral, não tóxico, com boa farmacocinética, efetivo em indivíduos com o sistema imune comprometido e de baixo custo econômico.

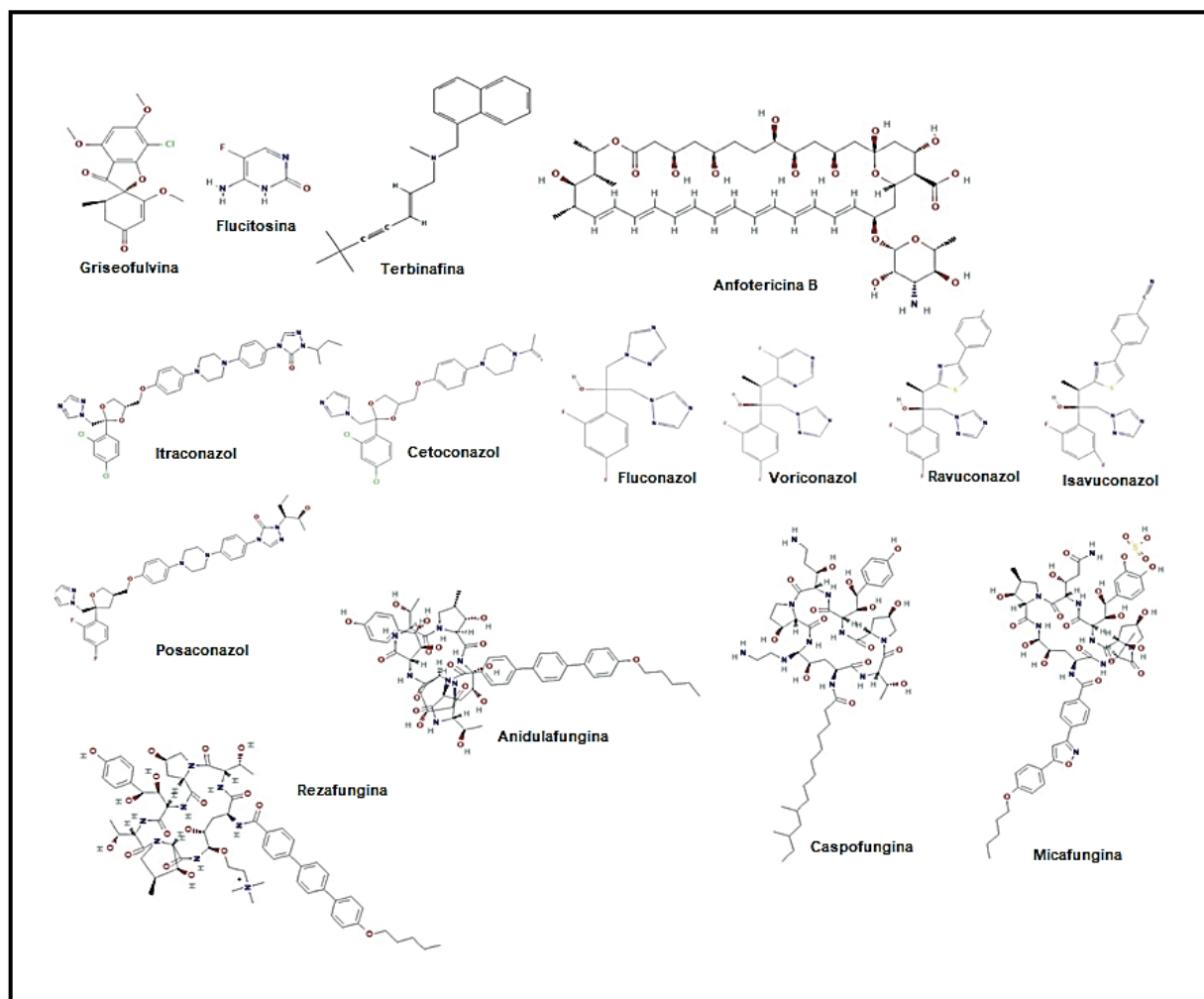
A maioria dos antifúngicos interfere na biossíntese ou integridade do ergosterol, o principal esteroide da membrana celular do fungo (conforme ilustrado na FIGURA 1). No entanto, outros antifúngicos são capazes de causar a ruptura da parede celular do patógeno. Com base em seu mecanismo de ação, os principais agentes podem ser agrupados em cinco classes: polienos; azóis; alilaminas; equinocandinas; e outros agentes, incluindo griseofulvina e flucitosina^{11,37}. A FIGURA 2 ilustra a estrutura química dos principais antifúngicos de uso oral/sistêmico.

FIGURA 1 - ILUSTRAÇÃO ESQUEMÁTICA DOS MECANISMOS E LOCAIS DE AÇÃO DOS PRINCIPAIS ANTIFÚNGICOS DE USO ORAL



Fonte: O Autor (2021).

FIGURA 2 - ESTRUTURA QUÍMICA DOS ANTIFÚNGICOS DE USO ORAL



FONTE: Adaptado de Kim et. al (2021).

1.3.2.1 Polienos

Os polienos são moléculas com alto peso molecular e com considerável quantidade de insaturações, o que confere a eles maior atividade antifúngica. Contudo, grande parte das substâncias pertencentes a essa classe não atendem aos critérios de um antifúngico ideal, pois possuem baixa solubilidade em água, são consideravelmente tóxicos e apresentam baixa disponibilidade no trato digestivo. Logo, permanecem nessa classe como opções terapêuticas apenas as diferentes apresentações da anfotericina B e a nistatina^{6,37}.

Os polienos possuem ação fungicida por alterarem a permeabilidade da membrana celular fúngica e as funções de transporte. Essa ação resulta da alta

afinidade destes fármacos com o ergosterol, formando canais na membrana que permitem a perda de proteínas, eletrólitos e carboidratos, e conseqüentemente, levando ao desequilíbrio e morte celular^{20,36}.

A anfotericina B é sintetizada naturalmente pela bactéria *Streptomyces nodosus* e foi descoberta em meados da década de 1950^{3,6}. Devido à sua baixa solubilidade em água e baixa disponibilidade no trato gastrointestinal, foram desenvolvidas algumas formulações para facilitar sua administração sem interferir no mecanismo de ação: anfotericina B deoxicolato, anfotericina B complexo lipídico, anfotericina B lipossomal e anfotericina B em dispersão coloidal^{6,38}.

O efeito adverso mais comum e mais grave relacionado a anfotericina B é a nefrotoxicidade. Pacientes que fazem o uso desse fármaco também podem apresentar hipocalcemia, hipomagnesemia, alterações na função hepática, trombocitopenia e anafilaxia²⁰.

1.3.2.2 Azóis

A classe dos antifúngicos azólicos é composta totalmente de moléculas sintéticas e são classificados de acordo com o número de átomos de nitrogênio no anel heterocíclico aromático com cinco membros em imidazólicos e triazólicos, tendo dois e três átomos de nitrogênio no anel, respectivamente³⁹.

Segundo Ruiz-Camps e Cuenca-Estrella (2009)⁶, os azóis são considerados um dos principais avanços na terapêutica antimicótica, pois possuem amplo espectro de atividade e uma redução considerável das reações adversas provocadas por outros antifúngicos descobertos anteriormente.

A maioria dos fármacos que possui o imidazol em sua estrutura são de uso tópico, com exceção do cetoconazol, que também possui apresentação para uso oral e pode ser usado para o tratamento de IFI. Os fármacos triazólicos são divididos em duas gerações, sendo a primeira aprovada durante a década de 1990 e inclui o fluconazol e o itraconazol. Já o voriconazol e o posaconazol são fármacos da segunda geração, que foi disponibilizada no mercado no início dos anos 2000. O isavuconazol possui um largo espectro de ação e é o mais recente triazólico, aprovado pela agência regulamentadora dos Estados Unidos da América (*Food and Drug Administration – FDA*) em 2015³.

Esses são os antifúngicos mais amplamente usados. Todos os ázóis tem atividade fungistática e alguns são fungicidas. O mecanismo de ação é baseado na interação do antifúngico com a enzima esterol-14- α -desmetilase do citocromo P450, levando a inibição reversiva. O ergosterol é o principal componente da membrana celular fúngica e atua como um biorregulador da fluidez, assimetria e integridade da membrana. Essa inibição prejudica a síntese de ergosterol, componente principal da membrana citoplasmática fúngica, diminuindo a integridade da membrana e alterando a permeabilidade e fluidez da mesma^{15,39-41}.

1.3.2.3 Alilaminas

A classe das alilaminas foi descoberta por acaso, durante a pesquisa para a síntese de novos medicamentos para o sistema nervoso central. Uma reação inesperada rendeu um produto com uma nova estrutura química. Quando avaliado *in vitro*, em ensaios de rotina para triagem biológica, este composto, mais tarde denominado naftifina, demonstrou possuir excelente atividade antifúngica. O nome dessa classe é baseado na presença de uma função alilamina terciária na sua estrutura molecular⁴².

A terbinafina, pertencente a classe das alilaminas, é um antifúngico lipofílico que inibe a esqualeno epoxidase, impedindo a conversão de lanosterol em ergosterol e favorecendo o acúmulo de esqualeno. Assim, seu mecanismo de ação consiste na perda da integridade da membrana celular. Ainda, este fármaco tem registro de boa atividade para fungos dermatófitos e filamentosos^{27,37,43}.

1.3.2.4 Equinocandinas

As equinocandinas são moléculas constituídas por uma estrutura lipopeptídica, com elevado peso molecular, que ultrapassa 1200 Da. São compostos semissintéticos, pois são produzidos através da fermentação realizada por alguns fungos e, após a obtenção, são modificados em laboratório^{44,45}.

A primeira molécula isolada foi a anidulafungina, em 1974. Após outras investigações, em 1984 foi descoberta a caspofungina, seguida da micafungina e rezafungina, que foi a última a ser sintetizada^{44,46-48}. Devido ao seu elevado

tamanho molecular, os fármacos desse grupo não são bem absorvidos quando usados por via oral, por esse motivo só existe apresentação de uso parenteral. A distribuição e a metabolização é diferente para cada molécula⁶.

Como dito anteriormente, são produtos derivados do metabolismo fúngico que possuem ação fungicida. Elas afetam e inibem a enzima 1,3-betaglucano sintetase, responsável pela síntese do D-glucano, um polissacarídeo que compõe a parede da célula fúngica. Com isso, há o rompimento da parede, perda de estabilidade osmótica, lise e morte celular^{11,44,45,49}.

Estes compostos não afetam as células dos mamíferos, pois não possuem a enzima para ser inibida, e são considerados fármacos muito seguros na prática clínica. Contudo, podem causar efeitos adversos como irritação no local da infusão, febre, cefaleia, flebite, erupção cutânea e elevação das enzimas hepáticas³⁶.

Esses fármacos podem ser aplicados para o tratamento das infecções causadas por todas as espécies do gênero *Candida*, tem atividade comprovada para *Aspergillus* e atividade limitada para outros fungos dimórficos^{10,44,47}.

1.3.2.5 Pirimidina Fluorada

A flucitosina, também conhecida como 5-fluorocitosina (5-FC), é uma pirimidina fluorada sintética que atualmente é indicada como tratamento adjuvante de IFIs causadas por cepas sensíveis de *Cryptococcus* spp. ou *Candida* spp e atua como antimetabólito, inibindo reações essenciais por competição^{36,39}.

Fungos que possuem o transportador de membrana conhecido como citosina permease, responsável pelo transporte de hipoxantina, citosina e adenina, conseguem internalizar a 5-FC dentro da célula fúngica^{11, 39}.

A 5-FC é um pró-fármaco e tem atividade antifúngica por meio da conversão, que ocorre através da rápida desaminação causada pela enzima citosina desaminase, produzindo 5-fluorouracil (5-FU) no interior da célula fúngica, sendo essa a substância ativa. A 5-FU age por dois mecanismos distintos. O primeiro mecanismo envolve a fosforilação gradual da 5-FU em 5-fluorouridina mono, di e trifosfato, respectivamente. A 5-fluorouridina trifosfato é incorporada ao RNA, dificultando o processo de síntese proteica. O segundo mecanismo envolve

a enzima uridina monofosfato fosforilase que converte a 5-FU em 5-fluorodesoxiuridina monofosfato, que é um inibidor específico da timidilato sintase dos fungos, responsável pela síntese da timidina, impedindo a síntese do DNA e a divisão celular^{11,39,50}.

1.3.2.6 Griseofulvina

O primeiro registro da Griseofulvina foi datado de 1938, sendo isolado a partir de uma cultura de *Penicillium griseofulvina*. É considerada a primeira substância química com atividade inibitória seletiva contra fungos. O mecanismo preciso para esse medicamento ainda é incerto, mas acredita-se que ela seja um inibidor mitótico, interagindo com a b-tubulina, diminuindo a produção de microtúbulos intracelulares, e interfira na síntese de ácido nucleico e proteínas^{27,51}. A toxicidade seletiva para fungos é considerada moderada e seu espectro de ação é restrito principalmente para os fungos dermatófitos^{11,41}.

1.3.3 SAÚDE BASEADA EM EVIDÊNCIA

A saúde baseada em evidências (SBE), tradicionalmente conhecida como medicina baseada em evidências (MBE), é fruto da combinação entre métodos estatísticos e pesquisa clínica. É considerada uma ferramenta que promove o uso consciente, ponderado e categórico das melhores e mais atuais evidências na tomada de decisões sobre o cuidado de pacientes^{53,54}. Em outras palavras, é um modelo crítico, delimitado por especialidades e que deve ser adaptado periodicamente, de acordo com a evolução e surgimento de novas evidências, para que possam ser aplicados na prática clínica, por meio de pesquisas sistemáticas.

A SBE se tornou algo necessário e serve como direcionamento para desenvolvimento de novas políticas públicas para o manejo clínico de múltiplas patologias. A utilização dessa ferramenta permite que, em razão da escassez de recursos financeiros, a utilização de intervenções terapêuticas sem evidências de benefícios, comprovadamente ineficazes ou danosas, seja absolutamente injustificável^{55, 56}.

Também é válido ressaltar que a SBE permite a atualização, aprendizado e contextualização dos profissionais da saúde e consideração das evidências de acordo com a qualidade metodológica⁵⁷. Essa estratégia leva em conta a constante atualização e inserção de novas informações na literatura. Sendo assim, por meio de dados epidemiológicos, médicos, tecnológicos e estatísticos, o objetivo final é apresentar informações que auxiliem o profissional da saúde a tomar decisões focadas no paciente ou em políticas públicas de saúde. Essa prática proporciona ganhos para o paciente, aumentando os bons resultados em saúde e reduzindo custos com terapêuticas inefetivas⁵⁸.

Para que essa prática seja adotada, é necessário realizar uma pesquisa ou levantamento sistemático, com finalidade de reunir evidências e categorizá-las por meio de ferramentas epidemiológicas e estatísticas. Uma das metodologias empregadas para essa síntese de evidências é a revisão sistemática, que pode, quando inclui dados quantitativos, ser seguida por validação analítica por meio de meta-análises. As revisões sistemáticas têm por finalidade, reportar de forma sintética, informações robustas e com qualidade metodológica^{59,60}.

Nos últimos anos, a SBE vem sendo amplamente empregada em saúde pública e é usada como componente essencial para a avaliação de tecnologias em saúde (ATS). A ATS visa então somar atribuições e conhecimentos de diferentes áreas para diminuir ou solucionar problemas na área de saúde por meio de diferentes intervenções e suas utilidades (profilaxia, triagem, diagnóstico, tratamento ou reabilitação). Portanto, a ATS exerce uma função importante na utilização e incorporação de processos de tecnologia em saúde pública ou até mesmo individualizada⁵³.

1.3.4 REVISÃO SISTEMÁTICA

Na área da saúde, um único estudo clínico não consegue revelar ou descartar com segurança uma branda diferença de efeitos entre dois ou mais tratamentos e comparar os dados com outros estudos já pré-existentes⁶¹. E o progressivo número de estudos publicados todos os anos gera um grande desafio aos profissionais e pesquisadores desse ramo, pois dificulta a constante atualização do conhecimento. Ademais, é importante que os profissionais tenham

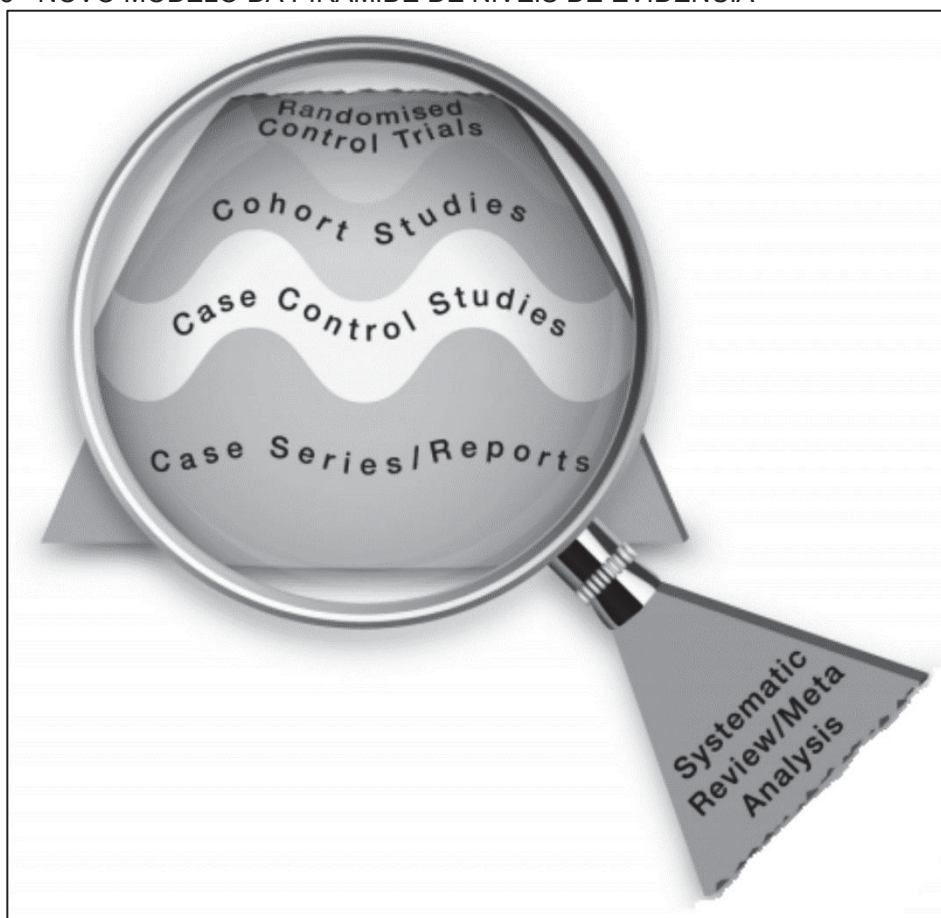
aptidões para discernir, avaliar, compreender e colocar em prática os resultados dessas publicações. Com isso, estudos secundários do tipo revisão sistemática têm sido conduzidos com maior frequência, para identificar, avaliar e sintetizar de maneira rigorosa as informações disponíveis na literatura e apresentá-las de forma mais acessível aos leitores^{62,63}.

A revisão sistemática é um método de pesquisa, considerado como secundário, que utiliza estudos primários, já publicados, como fonte de dados sobre um tema estabelecido, buscando responder uma pergunta de pesquisa específica. As revisões sistemáticas são desenvolvidas para serem metódicas, compreensíveis e aptas a serem replicadas^{64,65}. Essa metodologia pode ser aplicada a qualquer questão científica de pesquisa, seja na área de etiologia, diagnóstico, prognóstico ou terapêutica (profilaxia ou tratamento)⁶⁶.

Os demais tipos de revisão diferem dessa forma, pois tendem a ser amplos, subjetivos, abordam informações gerais sobre o tema pré-determinado, incluem a opinião do próprio autor no texto e estão propensas ao erro^{64,67}. A revisão sistemática é uma maneira rigorosa de sintetizar as evidências científicas disponíveis, utilizando uma metodologia com questões bem traçadas e técnicas para identificar e analisar conteúdos relevantes, seguida pela organização e análise dos dados que serão incluídos na revisão. Ela permite limitar o viés dos estudos existentes e melhora a credibilidade e a precisão das recomendações⁶⁸.

O *Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE), com uma boa visão, sugeriu um modelo representativo, por meio de uma pirâmide de nível de evidências, que as hierarquizava e colocava a revisão sistemática (com ou sem meta-análise) como melhor nível de evidência para tomadas de decisões^{62,69}. Mas pensando de outra maneira, Murad et al. (2016)⁷⁰ sugeriu uma modificação na forma de olhar e desenhar essa ilustração, mostrando que esses tipos de estudo são ferramentas que focam na avaliação, síntese, qualidade e aplicabilidade das demais evidências (ver FIGURA 3).

FIGURA 3 - NOVO MODELO DA PIRÂMIDE DE NÍVEIS DE EVIDÊNCIA



FONTE: Adaptado de Murad et. al (2016).⁷⁰

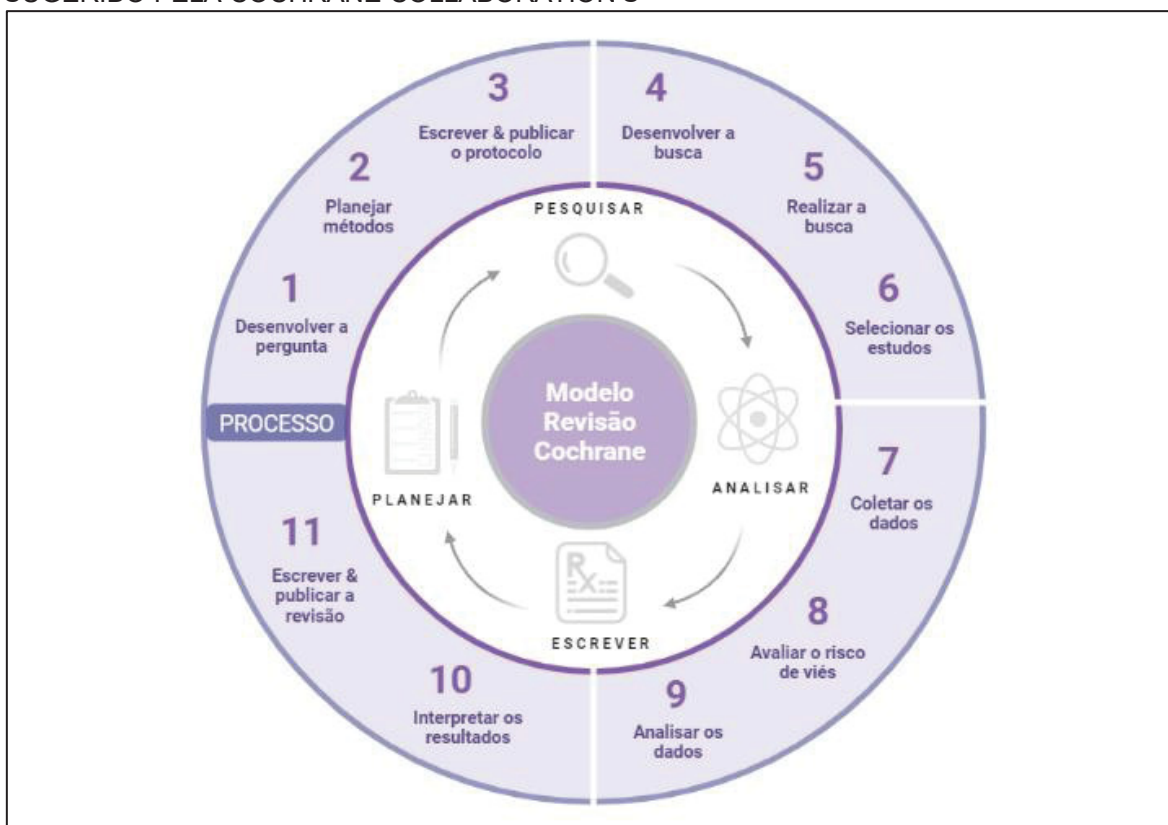
NOTA: *Randomized control trials*: ensaios clínicos randomizados; *Cohort studies*: estudos de coorte; *Case control studies*: estudos observacionais controlados; *Case series/reports*: reporte ou série de casos.

Os passos para conduzir uma revisão sistemática são bem definidos e são baseados em um processo bastante rigoroso. Os principais passos preconizados pelo manual da *Cochrane*⁷¹ são (conforme ilustrado na FIGURA 4):

- a) Formular a questão que norteará a pesquisa e definir os critérios de elegibilidade dos estudos que serão incluídos no estudo, através do acrônimo PICOS (População, Intervenção, Comparador, desfechos [*Desfechos*] e tipo de estudo [*Tipo de estudo*]).
- b) Escrever e publicar o protocolo da revisão na plataforma PROSPERO.
- c) Desenvolver uma estratégia de busca objetiva e realizar a busca em bases de dados.

- d) Realizar a triagem e leitura da íntegra dos estudos, a fim de selecionar apenas os que atendem aos critérios de elegibilidade.
- e) Extrair os dados e avaliar o risco de viés (análise de qualidade) dos estudos incluídos.
- f) Analisar os dados e conduzir as análises estatísticas.
- g) Avaliar a qualidade do próprio estudo e tabular os resultados resumidamente em tabelas.
- h) Interpretar os dados e concluir o estudo.

FIGURA 4 - ILUSTRAÇÃO DO FLUXO PARA REALIZAÇÃO DE REVISÕES SISTEMÁTICAS, SUGERIDO PELA COCHRANE COLLABORATION'S⁶⁹



FONTE: O Autor (2021).

A qualidade de um estudo clínico reporta a dimensão em que o estudo desvaloriza o viés e potencializa os resultados obtidos. Todos os ensaios clínicos randomizados (ECR) que são elegíveis para a revisão sistemática (RS) precisam ter sua qualidade metodológica avaliada individualmente⁷¹.

Para a análise dos dados extraídos e reporte dos resultados é necessário considerar criteriosamente se é adequado combinar os resultados numéricos de

todos ou apenas de algumas evidências e se uma metodologia estatística pode ser aplicada. Várias revisões sistemáticas incluem meta-análise, que consiste em uma análise estatística oportuna para combinar os dados de todos os estudos considerados elegíveis, gerando uma estimativa mais precisa dos efeitos. Também permite investigar a credibilidade das informações publicadas e investigar as diferenças entre as publicações^{61,72}.

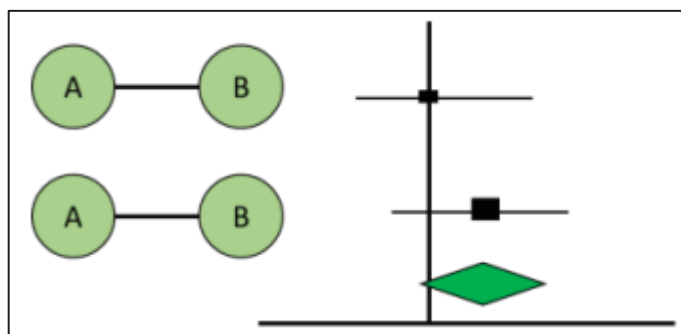
1.3.5 META-ANÁLISE

Meta-análise é definida como um conjunto de procedimentos estatísticos usados para combinar os dados extraídos de vários estudos que abordam a mesma questão de pesquisa. O primeiro registro de combinar informações de várias fontes foi feito no início do século passado, porém sem ter uma abordagem padronizada. No entanto, somente na metade final da década de 1970 a metodologia foi desenvolvida e formalizada. Atualmente, as meta-análises são usadas apenas para analisar estatisticamente os dados oriundos de uma revisão sistemática^{66,73,74}. Justifica-se a aplicação desta metodologia, pois ela pode ser usada para aumentar o poder do estudo, melhorar a precisão, responder perguntas não realizadas em estudos individuais e resolver controvérsias ou apresentar novas hipóteses^{72,75}.

Se a revisão sistemática, por meio da síntese dos estudos considerados elegíveis, apresentar dados quantitativos suficientes e apropriados, uma meta-análise pode ser aplicada. Nessa metodologia, no âmbito clínico-epidemiológico, é necessário determinar se os dados são dicotômicos ou contínuos. No caso de variáveis dicotômicas, um ou mais resultados na forma de medidas de efeito podem ser combinados na mesma escala, usando um conjunto de métricas, como razão de chances (“*Odds Ratio*” – OR), risco relativo (“*Relative Risk*” – RR), números necessários para tratar (“*Number Needed to Treat*” – NNT) diferença de risco e taxas de incidência. Os dados contínuos podem ser combinados em diferença padronizada de médias (“*Standardized means differences*”) e média de grupos^{73,76,77}.

Nos métodos meta-analíticos tradicionais (“*pairwise meta-analysis*” – PMA ou “*meta-analysis head-to-head*”), as medidas de efeito são inseridas em um modelo estatístico a fim de avaliar os efeitos gerais e a heterogeneidade nos resultados. A maneira ilustrativa de reportar esses resultados é por meio de gráficos de floresta (“*forest plot*”), que apontam a comparação direta entre uma intervenção e um grupo controle. Esse tipo de gráfico é usado para representar as medidas de efeito de cada estudo e seus intervalos de confiança (FIGURA 5). Seus resultados representam uma medida de efeito final com um intervalo de confiança de 95% (“*confidence interval*” – IC 95%), sobre a relação dos dois comparadores^{73,77,78}.

FIGURA 5 - REPRESENTAÇÃO GRÁFICA DOS RESULTADOS DE UMA META-ANÁLISE CONVENCIONAL, USANDO GRÁFICOS DE FLORESTA (*FOREST PLOT*), DEMONSTRANDO A DIFERENÇA DIRETA ENTRE OS ESTUDOS E FORNECENDO A ESTIMATIVA DE RESULTADO GERAL



FONTE: Adaptado de Tonin et. al (2017).⁷⁷

Para a análise meta-analítica, à randomização dos estudos é mantida, porém ela não se estende ao conjunto de estudos incluídos. Com isso, é possível perceber que existem diferenças sistemáticas nas características ou distribuição de dados entre os registros. Se essas propriedades influenciam nos efeitos, há heterogeneidade entre os estudos, mostrando que apenas a correlação entre eles não é válida e confiável⁷⁹. Dessa maneira é de extrema importância avaliar a heterogeneidade existente entre os estudos compilados, a qual pode ser de natureza metodológica e clínica, reduzindo o viés e garantindo a qualidade dos resultados⁸⁰.

A heterogeneidade é definida como a extensão em que o verdadeiro valor do parâmetro do estudo varia entre os estudos. Para quantificar a heterogeneidade, estatisticamente significativa, entre os estudos pode ser

aplicado o índice I-quadrado (I^2). O I^2 pode variar de 0 a 100%, sendo que valores de 0 – 25% são consideradas taxas de baixa heterogeneidade, valores de 26 – 50% heterogeneidade moderada e para valores acima de 50% considera-se que há heterogeneidade substancial⁸¹.

1.3.5.1 Meta-análise em rede (*network meta-analysis* – NMA)

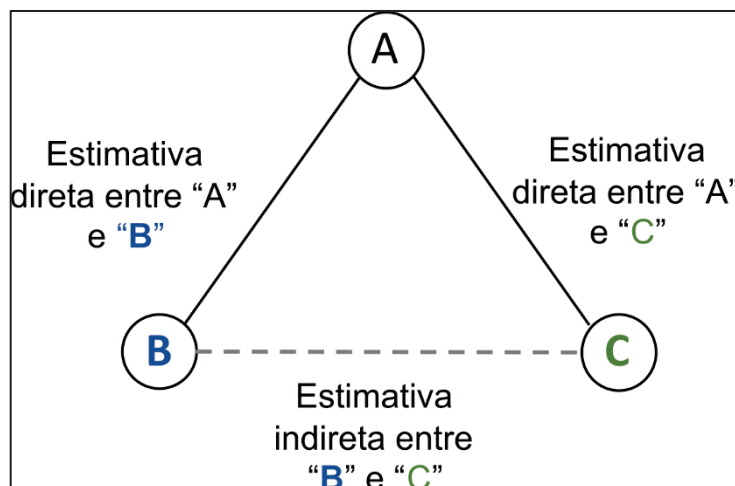
Geralmente uma revisão sistemática apresenta comparações entre uma intervenção experimental e um grupo comparador aplicado para um desfecho específico e em uma população específica, previamente definida. Porém, com o avanço de pesquisas tecnológicas e científicas, é visto que existem várias intervenções disponíveis para um mesmo desfecho⁸². Na ausência, e impossibilidade de realização de ensaios comparativos (evidências diretas) entre as diversas intervenções, a meta-análise em rede (*network meta-analysis* – NMA) permite que essas comparações sejam feitas de maneira indireta. A NMA foi desenvolvida com a finalidade de calcular o tamanho do efeito comparativo de vários tratamentos^{77,81,83}, associando as estimativas diretas (disponíveis na literatura) com os dados de comparações indiretas (calculados a partir das evidências de um comparador comum), em uma única análise, resultando em estimativas refinadas (OR ou RR), consequência de uma base de evidências maior^{79,84}.

Em casos de estudos que sintetizam a informação de vários tratamentos para examinar a eficácia relativa, as NMAs acabam sendo mais úteis que as PMA, pois permitem analisar e avaliar as diferentes intervenções por meio de sua classificação^{81,85}. As vantagens da NMA aumentaram a popularidade do método na pesquisa de eficácia comparativa, sendo ela considerada uma extensão a PMA^{79,86}.

Qualquer conjunto de estudos que vincula três ou mais intervenções por meio de comparações diretas forma uma rede de intervenções. Em uma rede de intervenções, pode haver várias maneiras de fazer comparações indiretas entre as intervenções. Ou seja, se dois estudos que comparam diretamente os tratamentos A – B e B – C forem incluídos na análise quantitativa, sendo que B é

o comparador comum, é possível estimar o efeito indireto na comparação entre A e C (ilustrado na FIGURA 6)^{77,82}.

FIGURA 6 - REPRESENTAÇÃO GRÁFICA DOS RESULTADOS DE UMA REDE DE COMPARAÇÕES



FONTE: O Autor (2021).

A representação gráfica desse modelo é por meio de um gráfico ou diagrama em rede, que é composto por nós (que representam as intervenções) e linhas (que mostram as comparações diretas entre as intervenções). A área do nó é proporcional a quantidade de dados avaliados para cada intervenção, já a espessura da linha varia de acordo como número de estudos diretos relacionados as intervenções ligadas^{77,82}. Por exemplo, loop fechado refere-se a uma parte da rede onde todas as intervenções estão diretamente conectadas formando uma geometria fechada (por exemplo, triângulo, quadrado). Nesse caso, existem evidências diretas e indiretas. Por outro lado, os loops abertos ou não fechados são referidos como conexões incompletas na rede (pontas soltas)⁸¹.

A maioria das NMAs usam o método Bayesiano para apontar as afirmações sobre o conjunto de dados apresentado. O método Bayesiano é uma abordagem probabilística, onde a probabilidade de que a hipótese de pesquisa seja verdadeira pode ser alterada dependendo das informações anteriores e relatam estimativas pontuais como um intervalo de credibilidade (ICr) em geral de 95% e não intervalo de confiança^{81,83}.

Com o método Bayesiano, é difícil calcular as medidas de efeito em NMA de maneira convencional, pois a distribuição dos dados não segue uma

distribuição usada em inferências estatísticas comuns. Nesse caso, emprega-se o método de Markov Chain Monte Carlo, que permite calcular a área sob a curva da distribuição inversamente. O modelo de Markov Chain emprega algoritmos randômicos que simulam a distribuição de cada parâmetro em função dos demais⁸³. Uma vantagem da abordagem Bayesiana é que ela tem uma maneira simples de fazer previsões e inclui a possibilidade de incorporar diferentes fontes de incerteza, com um modo estatístico mais flexível⁷⁷.

Assumindo que as meta-análises baseadas no método Bayesiano, assim como as demais, estão sujeitas a incertezas metodológicas dos estudos primários, faz-se a necessidade de avaliar a consistência dos dados obtidos⁸⁷. A análise de consistência é a indicação estatística de transitividade, que permite avaliar o quão similares são as evidências, seja de forma direta ou indireta. Essa análise só pode ser avaliada apenas quando há um *loop* na rede de evidências. As comparações indiretas são apresentadas por meio de análises de consistências, que convencionalmente são ilustradas em quadros (contendo linhas e colunas) sendo lidas da esquerda para direita e as medidas de efeito reportadas nas células (onde há o cruzamento da linha com a coluna). Assim como nas meta-análises tradicionais, inconsistência se refere ao grau de discordância entre os efeitos da intervenção específica (e não do estudo específico). A avaliação da inconsistência se dá pelo método *node-splitting*, que analisa a inconsistência de cada nó presente na rede^{72,77,87}.

Os resultados, por sua complexidade, não são fáceis de interpretar e, muitas vezes, podem dificultar a tomada de decisão de quem os vê pela primeira vez. Para que os resultados sejam mais didáticos e consigam atingir o seu objetivo, é necessário que sejam apresentados de forma mais concisa e informativa, complementados com classificação das intervenções analisadas^{86,88}.

No geral, os resultados dos estudos estão sempre associados à incerteza (que pode estar relacionada a fatores fisiológicos, farmacológicos, amostrais, populacionais, estatísticos e outros) e raramente teremos convicção de qual intervenção será melhor. Em vez disso, podemos pensar na probabilidade de que, para um determinado resultado, uma intervenção seja a melhor⁸⁸.

Para essa finalidade, pode-se utilizar ferramentas como “*ranqueogramas*” ou a análise da superfície sob a curva de classificação cumulativa (“*surface under*

the cumulative ranking curve” - SUCRA). SUCRA é uma apresentação numérica, de classificação geral, e apresenta um único número associado a cada tratamento. Os valores de SUCRA variam de 0 a 100%. Quanto mais alto o valor SUCRA, e quanto mais próximo de 100%, maior a probabilidade de que uma terapia esteja no topo ou em uma das primeiras posições^{81,88}.

1.3.5.2 Análise de decisão multicritério

As decisões sobre tecnologias em saúde são complexas e contemplam a comparação de dados de diferentes desfechos, que muitas vezes são conflitantes. Quando as avaliações são feitas por indivíduos diferentes, sem um processo formal e criterioso para avaliar as alternativas apresentadas, o resultado pode variar, ser inconsistente ou apresentar falha ao avaliar a importância de um determinado fator ou critério, afetando então a credibilidade e a legitimidade dos dados reunidos⁸⁹.

A análise de decisão multicritério (do inglês *multicriteria decision analysis* – MCDA) é uma ferramenta estatística que permite integrar e avaliar os resultados mais relevantes, de forma mais estruturada e concisa e em um único modelo, sendo útil em processos de ATS. Essa análise pode ser definida, portanto, como um agrupamento de métodos de base para a tomada de decisão onde dois ou mais parâmetros são analisados simultaneamente e de forma clara^{89,90}. Os resultados da MCDA podem ser aplicados para sustentar diferentes decisões, como: compreender o valor das alternativas para o tratamento de uma patologia, apontar uma classificação entre diferentes terapias ou determinar o efeito categórico de uma recomendação⁸⁹.

A análise de aceitabilidade multicritério estocástica (do inglês *stochastic multicriteria acceptability analysis* - SMAA) é uma extensão da MCDA, que não é baseada apenas na avaliação de critérios, mas em função da utilidade ou valor, sendo definidos de forma consensual entre os tomadores de decisão⁹¹. Essa técnica permite analisar a relação risco-benefício (RB) das intervenções segundo critérios simultâneos, fornecendo dados descritivos dos conjuntos de pesos que sustentam cada alternativa como a preferida. O benefício está relacionado à eficácia de um medicamento e o risco está relacionado à sua segurança. Esses

dados podem ser usados para categorizar as opções de tratamento como mais ou menos aceitáveis e aquelas que não são aceitáveis⁹¹⁻⁹⁴.

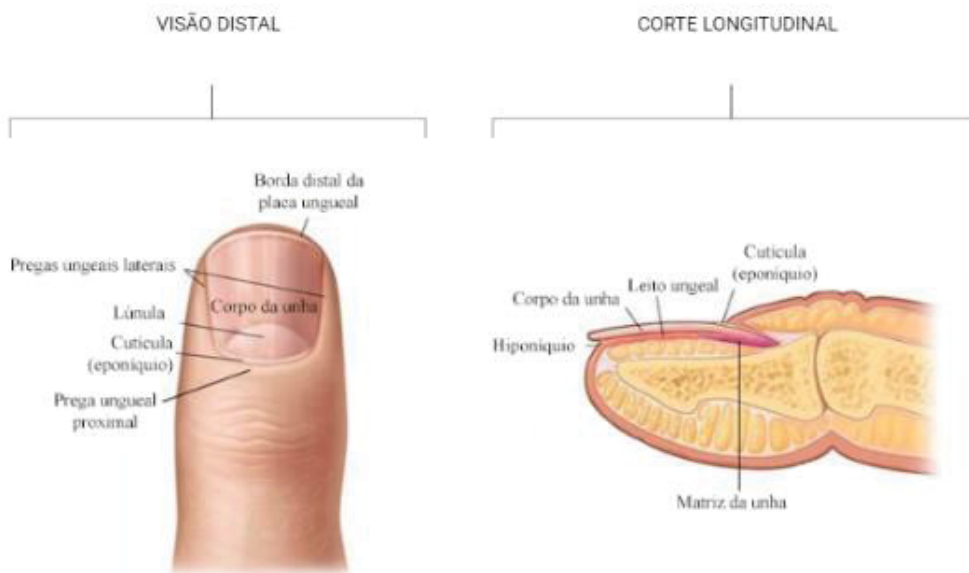
**CAPÍTULO 1: EFICÁCIA E SEGURANÇA DE ANTIFÚNGICOS DE USO
ORAL PARA TRATAMENTO DE ONICOMICOSSES: REVISÃO
SISTEMÁTICA COM META-ANÁLISE EM REDE**

2.1 INTRODUÇÃO

2.1.1 ONICOMICOSE

Onicomicose é a infecção superficial fúngica que acomete as unhas, causando descoloração, espessamento, muitas vezes com descolamento da placa do leito ungueal e possível comprometimento do tecido adjacente (FIGURA 7 reporta as estruturas ungueais e FIGURA 8 a ilustração de uma unha acometida por essa micose superficial). Esses sinais e sintomas podem piorar progressivamente, formando estrias e onicocriptose (unha encravada) ou chegar ao ponto que a unha afetada se desfaça^{51,95,96}. Pessoas com trauma(s) permanente(s) na(s) unha(s), diabetes, psoríase, má circulação periférica, fumantes e imunossuprimidos são mais suscetíveis a desenvolver esse tipo de micose⁹⁷.

FIGURA 7 - REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DA ANATOMIA UNGUEAL



FONTE: Adaptado de Piraccini (2014).⁹⁸

FIGURA 8 - ILUSTRAÇÃO DA UNHA DO HÁLUX COM ONICOMICOSE



FONTE: O Autor (2021).

A onicomicose é frequentemente determinada pela idade do indivíduo, classe social, ocupação profissional, condições de vida e condições climáticas⁹⁹. Estima-se que 5,5% da população mundial possa ter onicomicose, sendo que esse tipo de infecção é responsável por 50% dos registros de doenças nas unhas e 30% de todas as infecções fúngicas superficiais. A variação da taxa de prevalência pode ser correlacionada a localização geográfica, visto que leveduras tem preferência por climas quentes e úmidos, enquanto dermatófitos são comumente encontrados em climas temperados, e as condições imunológicas do indivíduo^{43,98,100}.

Na maioria dos casos (65% em média), esta infecção é causada por fungos dermatófitos antropofílicos, como o *Trichophyton rubrum* e *Trichophyton mentagrophytes* variante interdigitale^{51,99}. Fungos não dermatófitos, como *Scopulariopsis brevicaulis* e *Aspergillus* spp., podem estar envolvidos na onicomicose como patógenos primários ou como agentes contaminantes e patógenos secundários. Estima-se que a taxa de prevalência de onicomicoses

causadas por fungos não dermatófitos (*Fusarium* spp., *Acremonium* spp., *Syncephalastrum* spp., *Alternaria* spp.) esteja entre 10% e 15%. Fungos leveduriformes, como *Candida* spp., ocupam a terceira posição no “ranking” dos registros de casos de onicomicoses^{98,101}.

A produção de enzimas com atividades proteolíticas, queratinolíticas e lipolíticas, pelos fungos, facilitam a degradação da queratina e, a consequente, invasão de todo o leito ungueal. O contato direto do agente causador com a unha é a principal porta de entrada para a instalação da infecção. A unha é extremamente suscetível a infecção fúngica, pois a unidade ungueal não apresenta, de forma eficaz, imunidade mediada por células¹⁰¹.

Esta doença é categorizada com base no local da infecção, efeitos colaterais dos procedimentos de tratamento e sinais clínicos. Com base na origem, a onicomicose pode ser primária ou secundária. Na onicomicose primária, a unha inteira é afetada, enquanto na onicomicose secundária apenas parte da estrutura ungueal é afetada e evolui aos poucos para o restante. As classes básicas neste domínio são conhecidas como onicomicose subungueal distal e lateral (mais comum e ocorre por invasão de fungos na parte distal das unhas, atingindo o leito ungueal), onicomicose subungueal proximal (ocorre quando o fungo invade a matriz através das pregas proximais da unha e a infecção progride distalmente), onicomicose superficial branca (acomete a camada superficial da lâmina ungueal), onicomicose por *Candida* (nesse caso, a *Candida* infecta a lâmina ungueal), onicomicose Endonyx (os fungos invadem a lâmina ungueal através da pele sem afetar o leito ungueal) e onicomicose distrófica total (considerado o estágio final da onicomicose, podendo ser decorrente da falha terapêutica)^{43,98,101}.

Por sua manifestação clínica, causando mudança no estado natural da unha e na coloração (branca ou marrom-amarelada), a qualidade de vida das pessoas afetadas pode ser comprometida, provocando uma possível fonte de constrangimento social ao deixá-las a mostra. As unhas infectadas podem causar dor local ou parestesia, o que, por sua vez, pode limitar a execução de algumas atividades, como caminhar ou calçar sapatos, quando relacionado aos pés, e na produção alimentícia, quando relacionado às mãos^{97,100-102}.

A onicomicose ocorre com mais frequência nos pés, sendo a unha do hálux a mais frequentemente afetada, podendo envolver outras unhas simultaneamente. Devido à localização oculta da infecção, os pacientes podem não falar sobre o assunto com seu médico, pois acreditam que é um problema trivial ou cosmético^{51,98,100}.

Embora o relato do paciente, o exame físico e características clínicas sejam úteis para o diagnóstico da onicomicose, a confirmação laboratorial micológica é necessária para o diagnóstico definitivo, mostrando-se necessário para diferenciar de outras doenças ungueais. A dermatoscopia das unhas é uma ferramenta útil, rápida, não invasiva e altamente eficaz que pode ajudar a diferenciar a onicomicose de outras doenças ungueais^{43,98}.

Dependendo da apresentação clínica, para coletar a amostra é necessário fazer raspagem de unha, da placa ungueal, do leito ungueal e da parte subungueal. O exame micológico é composto por duas partes: exame microscópico direto, com uso de hidróxido de potássio (KOH) 40%, e cultura. O KOH não permite identificar o tipo de fungo causador da infecção na unha e a cultura é considerado o diferencial para diagnóstico específico^{98,101}. Outros exames, como avaliação de corte histopatológico da lamina ungueal aparada com coloração de ácido periódico de Schiff (PAS - do inglês *periodic acid-Schiff*) ou por biologia molecular, como o uso de reação em cadeia da polimerase (PCR – do inglês *polymerase chain reaction*) ou transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase (RT-PCR – do inglês *reverse transcription polymerase chain reaction*)^{97,98,101}.

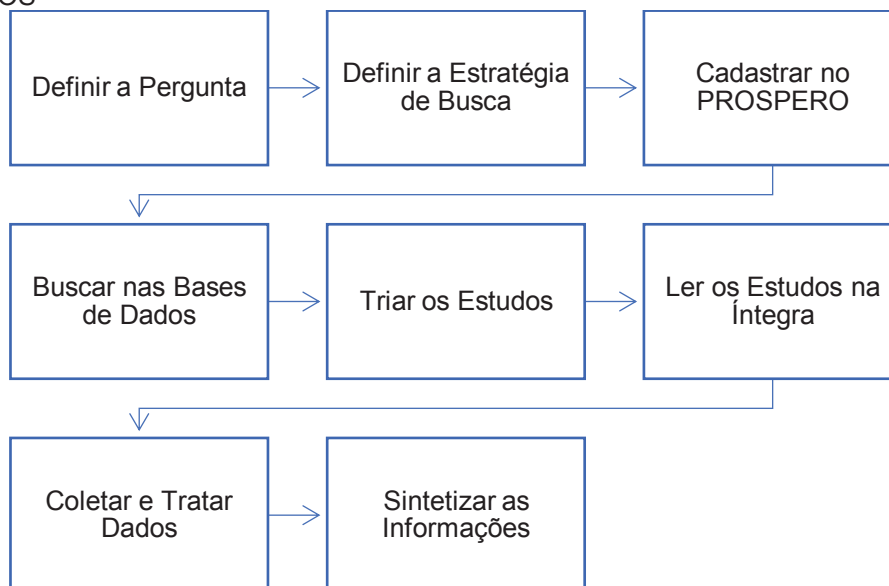
O correto diagnóstico é de extrema importância para a seleção e sucesso do tratamento. Os tratamentos tradicionais para a onicomicose compreendem terapias tópicas, orais, mecânicas ou químicas. O uso tópico de medicamentos não obtém completa cura clínica e micológica. O uso de antifúngicos orais está comumente associado ao longo tempo de manejo e aos efeitos colaterais. No tratamento medicamentoso emprega-se antifúngicos dos grupos dos azóis, alilaminas, amorolfina e griseofulvina^{104,105}.

2.2 MÉTODOS

2.2.1 REVISÃO SISTEMÁTICA DE ESTUDOS PRIMÁRIOS

Essa revisão sistemática foi conduzida de acordo com as diretrizes internacionais do *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*^{69,106} e *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) e sua extensão para NMA^{107,108}. As fases de triagem, leitura na íntegra e extração de dados dos estudos foram executadas por dois revisores de maneira independente (ver FIGURA 9). As discrepâncias durante essas etapas foram discutidas em reuniões de consenso com a intervenção de um terceiro revisor caso necessário. A FIGURA 9 ilustra o esquema para condução da revisão. O protocolo desta revisão está registrado na plataforma PROSPERO (CRD42019147714) e está disponível na Open Science Framework - OSF (DOI 10.17605/OSF.IO/NEHU3).

FIGURA 9 - PROCESSO PARA A CONDUÇÃO DE REVISÃO SISTEMÁTICA DE ESTUDOS PRIMÁRIOS



FONTE: Adaptado de TONIN (2017).¹⁰⁹

Primeiramente definiu-se as perguntas de pesquisa, sendo elas:

- 1) Qual é o antifúngico de uso oral, em monoterapia, mais eficaz para o tratamento de onicomicoses em unhas dos pés?

- 2) Qual é o antifúngico de uso oral, em monoterapia, mais seguro para o tratamento de onicomicoses em unhas dos pés?

Após estabelecer as perguntas, determinaram-se os critérios de inclusão e exclusão dos estudos.

2.2.2 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Os estudos incluídos deveriam englobar os critérios estabelecidos pelo acrônimo PICOS (em português: população, intervenção, comparador (controle), desfechos [*Outcome*] e desenho de estudo [*Study design*]), que está descrito abaixo:

- a) População: pacientes adultos (> 18 anos) com diagnóstico confirmado para onicomicose em uma ou mais unhas do(s) pé(s), tendo ou não comorbidades;
- b) Intervenção: qualquer antifúngico oral, em monoterapia, utilizado em qualquer dose, por no mínimo 12 semanas;
- c) Comparador: placebo, outro antifúngico ou a mesma droga da intervenção em dose diferente, por no mínimo 12 semanas;
- d) Desfechos:
 - a. para desfecho de eficácia foi considerado: (1) a cura micológica confirmada por meio de resultados negativos para presença de fungos através de microscopia direta com KOH, PAS ou ausência de crescimento fúngico em cultura, (2) cura clínica (quando o paciente não apresenta mais sinais clínicos da infecção), (3) resposta geral ao tratamento (com relação a avaliações clínicas e microbiológicas);
 - b. Para desfechos de segurança serão considerados: (1) eventos adversos relacionados ao tratamento, (2) descontinuação por evento adverso ou falha terapêutica.
- e) Desenho de estudo: ensaios clínicos randomizados (ECRs).

Foram excluídos estudos que contenham pacientes diagnosticados com qualquer outra doença ungueal, ensaios clínicos sem comparador (de braço

único), artigos publicados em caracteres não romanos, registros que comparavam ou incluíam drogas em combinação ou em diferentes formas ou apresentações farmacêuticas.

2.2.3 BUSCAS E SELEÇÃO DE ESTUDOS

As buscas para essa revisão sistemática foram realizadas no *PubMed* e *Scopus*, sem limite de tempo e idioma (exceto os que não foram escritos em caracteres não romanos), usando as estratégias desenvolvidas para cada base de dados (disponível no APÊNDICE 1). As estratégias de busca foram desenvolvidas com os seguintes descritores: onicomicose (“*onychomycosis*”, “*mycosis toenail*”, “*funga toenail*”), terapia (“*antifungal*”, “*treatment*”) e ensaio clínico (“*clinical trial*”, “*randomized*”, “*controlled trial*”, “*random allocation*”), utilizando operadores booleanos AND e OR para combiná-los, quando necessário. Foram resgatados os registros publicados até 03 maio de 2019.

Após as buscas, as duplicatas foram removidas e dois revisores independentes realizaram a triagem por meio da leitura de título e resumo dos registros encontrados, sendo que os registros considerados irrelevantes à pesquisa foram excluídos. Os registros que restaram para a próxima etapa foram buscados manualmente em bases de dados, base de registros de ensaios clínicos (clinicaltrials.gov) ou solicitado o registro completo para o autor. Os artigos relevantes, após a triagem, seguiram para a leitura na íntegra para serem avaliados de acordo com os critérios de elegibilidade e os estudos que não se enquadraram foram desconsiderados.

2.2.4 SÍNTESE DE DADOS E AVALIAÇÃO DA QUALIDADE

Uma planilha, formulada e validada pelos revisores foi usada para extrair os dados dos estudos elegíveis. As informações extraídas incluíram: dados do estudo (nomes dos autores, ano de publicação, se há conflito de interesse, desenho de estudo, país, cegamento do estudo); dados basais (terapias envolvidas, posologia, tamanho da amostra, sexo e idade dos pacientes, tempo de diagnóstico, número de unhas infectadas, duração do tratamento e tipo de

fungo que causou a infecção); eficácia e segurança (desfechos clínicos e micológicos, eventos adversos relacionados ao tratamento e descontinuações); informações para avaliação do risco de viés. Dois revisores extraíram os dados independentemente, discrepâncias foram identificadas e resolvidas através de consenso.

A avaliação de qualidade metodológica dos artigos incluídos foi avaliada de acordo com a ferramenta da *Cochrane Collaboration's* para avaliação do risco de viés¹⁰⁶, composta por seis domínios, que possibilitou a avaliar os possíveis vieses de cada publicação incluída.

2.2.5 META-ANÁLISE EM REDE

As NMA foram realizadas para cada resultado de interesse, combinando dados de evidências diretas e indiretas, usando uma estrutura Bayesiana baseada no método de simulação de Markov Chain Monte Carlo¹¹⁰. As análises de consistência foram realizadas comparando a população, intervenção, comparador e desfechos entre os estudos. Um parâmetro de heterogeneidade comum foi assumido para todas as comparações e modelos de consistência foram construídos para cada rede. As medidas de tamanho do efeito foram definidas como OR, expresso com intervalos de credibilidade de 95% (ICr). Ambos os modelos de efeito fixo e aleatório foram testados, aquele com o menor critério de informação de desvio¹⁰⁷ foi selecionado. A convergência foi alcançada com base na inspeção visual dos gráficos de Brooks-Gelman-Rubin e um fator de redução da escala de potencial (PSRF) ($1 < \text{PSRF} \leq 1,05$).

As probabilidades de classificação, por meio de ranqueamento dos agentes antifúngicos, foram calculadas por meio da SUCRA para cada resultado a fim de aumentar a precisão estimada dos tamanhos de efeito relativos das comparações e estabelecer a melhor ou pior terapia. A robustez das redes foi avaliada por meio do modelo “*node-splitting*”, que mostra a inconsistência entre a comparação das evidências diretas e indiretas (valor de $p < 0,05$ revela inconsistência na rede)^{111,112}. Análises de sensibilidade com a retirada hipotética dos estudos foram realizadas quando foram identificadas discrepâncias na rede.

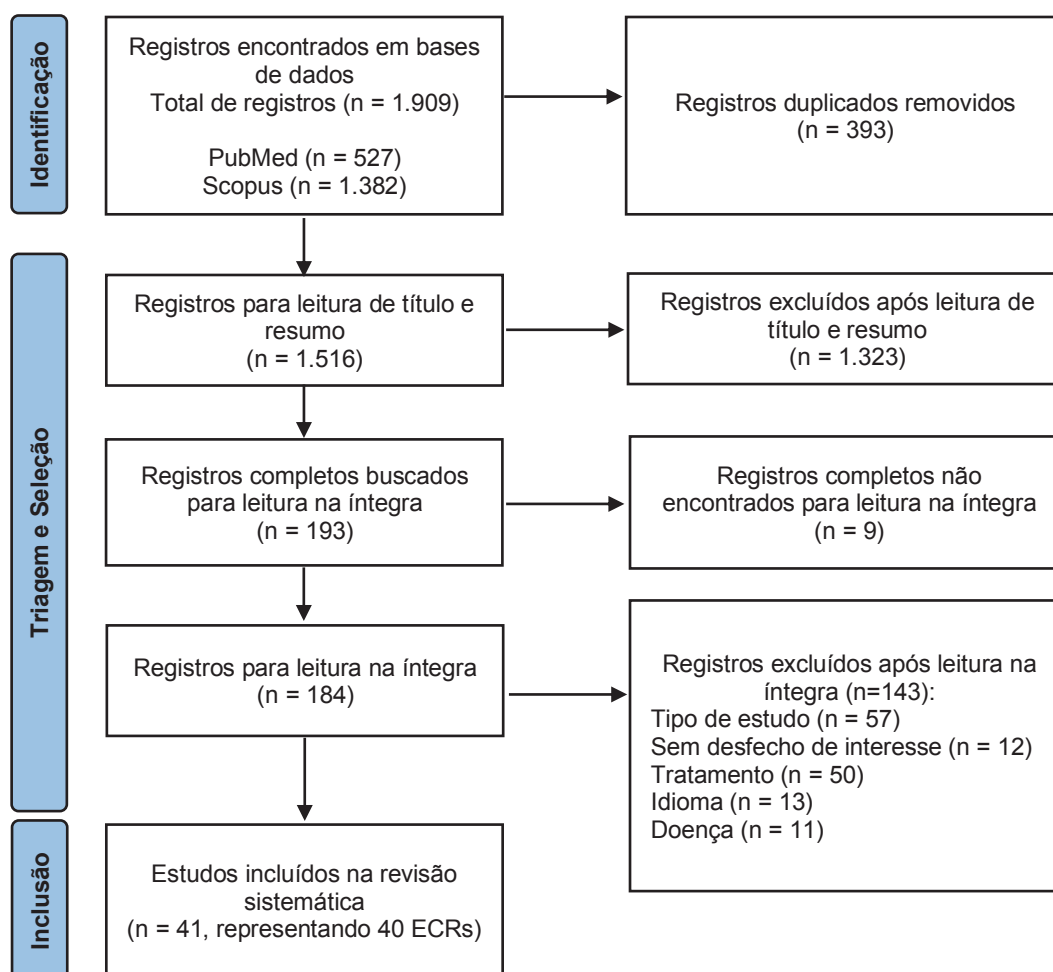
Todas as análises foram realizadas usando o software Addis versão 1.17.6 (*Aggregate Data Drug Information System*; <http://drugis.org/addis>).

2.3 RESULTADOS

2.3.1 REVISÃO SISTEMÁTICA DE ESTUDOS PRIMÁRIOS

Com as estratégias de buscas desenvolvidas para as bases *PubMed* e *Scopus*, reuniu-se 1.909 registros, desses 393 foram excluídos por serem duplicados. A triagem por título e resumo partiu de 1.516 registros dos quais 1.322 foram considerados irrelevantes para pesquisa. Dos 193 artigos que restaram para a fase de leitura na íntegra, 9 textos completos não foram encontrados e 143 não se enquadraram nos critérios de inclusão. Após esta etapa, 41 estudos^{2,113-150} representando 40 ECR foram elegíveis para integrar a revisão sistemática e meta-análise (FIGURA 10). A lista completa de estudos incluídos após a leitura completa do texto está disponível nas Tabelas A1.1 do APÊNDICE 1, respectivamente.

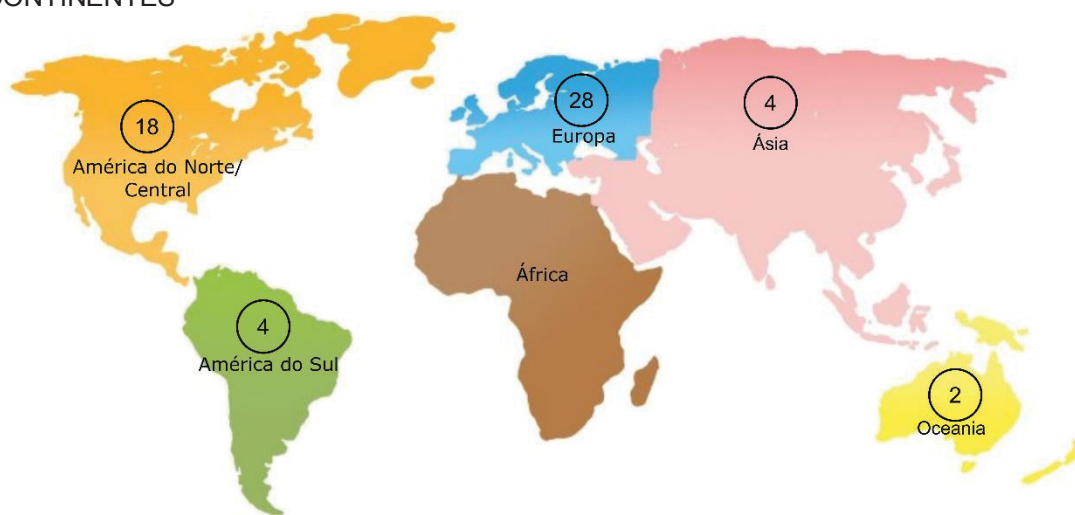
FIGURA 10 - FLUXOGRAMA DA REVISÃO SISTEMÁTICA PARA ONICOMICOSSES



FONTE: O Autor (2021).

Estes 41 artigos reportam dados referentes a 40 ECRs, publicados entre 1992 e 2018, sendo que 78,4% deles foram conduzidos em um único país (os Estados Unidos da América representam a maior parcela de publicações, cerca de 25%). Quando analisado por continentes, países europeus têm maior participação nesses ensaios (50%) (FIGURA 11).

FIGURA 11 - DISTRIBUIÇÃO DOS PAÍSES PARTICIPANTES DOS ECRS PELOS CONTINENTES



FONTE: O Autor (2021).

A duração média dos estudos foi de 13,5 meses (intervalo interquartil [IQR] de 3 a 24 meses). A somatória total de indivíduos abrangidos nessa revisão foi de 9.568 participantes. A maioria dos pacientes era do sexo masculino (65%), com idade mediana de 48,4 anos (IQR 44-50 anos). Apenas dois estudos (5%) reportaram que os pacientes desenvolveram onicomicose causada por leveduras. Os pacientes foram tratados por 6 meses em média (IQR 3-16 meses).

Os antifúngicos avaliados foram albaconazol, cetoconazol, fluconazol, fosravuconazol, griseofulvina, itraconazol, posaconazol, ravuconazol e terbinafina. As doses e regimes posológicos foram considerados flexíveis em todos os estudos, sendo que alguns administraram os medicamentos em pulsos ou ciclos. O placebo foi o comparador direto em apenas 15 ensaios (36,6%), enquanto os comparadores ativos (por exemplo, outras drogas ou doses/regimes posológicos diferentes) foram avaliados em 32 ensaios (78,0%). As principais características dos estudos incluídos são apresentadas na TABELA 1.

TABELA 1 - DADOS E CARACTERÍSTICAS BÁSICAS DOS ESTUDOS INCLUIDOS

Autor, ano	Duplo cegamento	Conflito de interesse	País de publicação	Drogas e concentração por dia	Dosagem	Duração do tratamento (meses)	Pacientes (n)	Idade (anos)*	Homens n (%)
Alpsoy, 1996 ¹¹³	NR	NR	Turquia	Terbinafina 250 mg	250 mg 1 x ao dia	3	30	41 (±NR)	16 (54)
				Terbinafina 500 mg	250 mg 2 x dia	3	30	39 (±NR)	14 (48)
Baran, 1996 ¹¹⁴	Sim	Sim	França	Terbinafina 250 mg	250 mg 1 x ao dia	12	62	47,5 (±NR)	44 (70)
				Griseofulvina 1000 mg	1000 mg 1 x ao dia	12	58	48,2 (±NR)	41 (70)
Brautigam, 1995 ¹¹⁷	Sim	Sim	Alemanha	Terbinafina 250 mg	250 mg 1 x ao dia	3	86	NR	NR
				Itraconazol 200 mg	200 mg 1 x ao dia	3	84	NR	NR
Brautigam, 1996 ¹¹⁸	Sim	NR	Alemanha	Terbinafina	NR	3	95	NR	NR
				Itraconazol	NR	3	98	NR	NR
Brautigam, 1998 ¹¹⁶	Sim	Sim	Alemanha	Terbinafina 250 mg	250 mg 1 x ao dia	3	86	49,4 (±NR)	55 (64)
				Itraconazol 200 mg	200 mg 1 x ao dia	3	84	48,7 (±NR)	53 (63)
Billstein, 1999 ¹¹⁵	Sim	Sim	Estados Unidos da América	Terbinafina 250 mg	250 mg 1 x ao dia	3	29		
				Terbinafina 250 mg	250 mg 1 x ao dia	4	27	42,3 a 46,9	80 (73,4)
				Terbinafina 250 mg	250 mg 1 x ao dia	6	26		
				Placebo	-	6	27		
De Backer, 1998 ¹¹⁹	Sim	Sim	Bélgica	Terbinafina 250 mg	250 mg 1 x ao dia	3	186	NR	NR
				Itraconazol 200 mg	200 mg 1 x ao dia	3	186	NR	NR
Drake, 1997 ¹²⁰	Sim	Sim	Estados Unidos da América e Canadá	Terbinafina 250 mg	250 mg 1 x ao dia	3	142	45 (±1)	71 (50)
				Terbinafina 250 mg	250 mg 1 x ao dia	6	145	45 (±1)	81 (56)
Elewski, 2012 ¹²¹	Não	Sim	Estados Unidos da América	Placebo	-	6	71	45 (±2)	57 (80)
				Posaconazol 100 mg	100 mg 1 x ao dia	6	37	49 (±13,0)	27 (73)
				Posaconazol 200 mg	200 mg 1 x ao dia	6	37	53,6 (±10,8)	31 (84)
				Posaconazol 400 mg	400 mg 1 x ao dia	6	36	49,9 (±13,2)	28 (78)
				Posaconazol 400 mg	400 mg 1 x ao dia	3	36	53,5 (±11,8)	29 (81)
			Terbinafina 250 mg	250 mg 1 x ao dia	3	36	50,1 (±12,2)	29 (81)	
			Placebo	-	6	36	48,4 (±14,8)	29 (81)	

TABELA 1 - DADOS E CARACTERÍSTICAS BÁSICAS DOS ESTUDOS INCLUIDOS (continuação)

Autor, ano	Duplo cegamento	Conflito de interesse	País de publicação	Drogas e concentração por dia	Dosagem	Duração do tratamento (meses)	Pacientes (n)	Idade (anos)*	Homens n (%)
Ellis, 1997 ¹²²	Sim	NR	Austrália	Terbinafina 250 mg	250mg 1 x ao dia	3	NR	NR	NR
				Placebo	1 x ao dia	3	NR	NR	NR
Evans, 1999 ¹²³	Sim	Sim	Finlândia/ Alemanha/ Islândia/ Itália/ Holanda/ Inglaterra	Terbinafina 250 mg	250 mg 1 x ao dia	3	124	50,1 (±12,3)	71 (57,3)
				Terbinafina 250 mg	250 mg 1 x ao dia	4	120	50,9 (±13,1)	68 (56,7)
				Itraconazol 400 mg	400 mg 1 x ao dia por uma semana a cada 4 semanas	3	126	50,7 (±12,6)	72 (57,1)
				Itraconazol 400 mg	400 mg 1 x ao dia por uma semana a cada 4 semanas	4	126	48,6 (±13,1)	77 (61,1)
Faergemann, 1995 ¹²⁴	Sim	NR	Suécia	Terbinafina 250 mg	250mg 1 x ao dia	13	44	46 (±NR)	75
				Griseofulvina 500 mg	500mg 1 x ao dia	13	45	42 (±NR)	71
Finlay, 1994 ¹²⁵	Sim	Sim	Suíça	Terbinafina 250 mg	250mg 1 x ao dia por 4 semanas, seguido por 4 semanas de interrupção	3	43	51,2 (±2,4)	NR
				Terbinafina 250 mg	250mg 1 x ao dia	16	4	52 (±NR)	NR
Goodfield, 1992 ¹²⁶	Sim	Sim	Inglaterra	Terbinafina 500 mg	500mg 1 x ao dia	16	6	44 (±NR)	NR
				Terbinafina 250 mg	250mg 1 x ao dia	3	70	NR	NR
				Placebo	1 x ao dia	3	29	NR	NR
				Griseofulvina 1200 mg	600 mg 2 x dia	12	11	35,6 (25-53)	NR
Gupta, 2001 ¹²⁸	Não	Não	Canadá / Croácia	Cetoconazol 200 mg	200 mg 1 x ao dia	4	12	35,6 (25-53)	NR
				Itraconazol 400 mg	200 mg 2 x dia por uma semana, seguido por 3 semanas de interrupção	12	12	35,6 (25-53)	NR
				Terbinafina 250 mg	250 mg 1 x ao dia	12	12	35,6 (25-53)	NR
				Fluconazol 150 mg	150 mg 1 x ao dia	12	12	35,6 (25-53)	NR

TABELA 1 - DADOS E CARACTERÍSTICAS BÁSICAS DOS ESTUDOS INCLUIDOS (continuação)

Autor, ano	Duplo cegamento	Conflito de interesse	País de publicação	Drogas e concentração por dia	Dosagem	Duração do tratamento (meses)	Pacientes (n)	Idade (anos)*	Homens n (%)
Gupta, 2001 ¹²⁹	Não	Não	Canadá	Terbinafina 250 mg	250 mg 1 x ao dia	4	50	68,0 (±0,9)	28 (56)
				Itraconazol 400 mg	200 mg 2 x dia por uma semana, seguido por 3 semanas de interrupção	3	51	68,8 (±0,8)	24 (47)
Gupta, 2005 ¹³⁰	Sim	Sim	Estados Unidos da América / Canadá / França	Ravuconazol 200 mg	200 mg 1 x ao dia	3	39	NR	NR
				Ravuconazol 100 mg	100 mg 1 x por semana	3	39	NR	NR
				Ravuconazol 400 mg	400 mg 1 x por semana	3	37	NR	NR
				Placebo	-	3	20	NR	NR
Gupta, 2009 ¹³¹	Não	Não	Canadá	Terbinafina 250 mg	250 mg 1 x ao dia	3	32	57 (±1,9)	NR
				Itraconazol 400 mg	200mg 2 x dia por 7 dias, seguido por 21 dias de interrupção	3	30	62,5 (±2,6)	NR
				Itraconazol 200 mg	200 mg 1 x ao dia por 3 meses, seguido de 200 mg 1 x por semana	6	538	49 (±NR)	NR
Haneke, 1998 ¹³²	Sim	Sim	Alemanha / Bélgica	Itraconazol 200 mg	200 mg 1 x ao dia por 3 meses, seguido de placebo 1 x por semana	6	550	49 (±NR)	NR
				Miconazol 2% (creme)	2 x dia por 3 meses, seguido de placebo	6	363	48 (±NR)	NR
Havu, 1997 ¹³³	Sim	NR	Finlândia	Itraconazol 200 mg	200mg 1x ao dia	3	65	45 (±NR)	NR
				Itraconazol 400 mg	400mg 1 x por mês	3	64	41 (±NR)	NR
Havu, 2000 ¹³³	Sim	Sim	Finlândia	Terbinafina 250 mg	250 mg 1 x ao dia	3	48	44,9 (±11,9)	22 (45,8)
				Itraconazol 150 mg	150 mg 1 x por semana	3	45	45,1 (±9,7)	24 (53)
				Itraconazol 150 mg	150 mg 1 x por semana	6	44	48,8 (±10,1)	14 (31,8)

Continua

TABELA 1 - DADOS E CARACTERÍSTICAS BÁSICAS DOS ESTUDOS INCLUIDOS (continuação)

Autor, ano	Duplo cegamento	Conflito de interesse	País de publicação	Drogas e concentração por dia	Dosagem	Duração do tratamento (meses)	Pacientes (n)	Idade (anos)*	Homens n (%)
Hofmann, 1995 ¹³⁴	Sim	Sim	Alemanha	Terbinafina 250 mg	250 mg 1 x ao dia	12	74	51 (±NR)	NR
				Griseofulvina 1000 mg	1000 mg 1 x ao dia	12	72	50 (±NR)	NR
Honeyman, 1997 ¹³⁵	Sim	Sim	Brasil / Argentina / Chile	Terbinafina 250 mg	250 mg 1 x ao dia	16	84	39,8 (±11,4)	NR
				Itraconazol 200 mg	200 mg 1 x ao dia	16	95	40,9 (±11,3)	NR
Jones, 1996 ¹³⁶	Sim	NR	Estados Unidos da América	Itraconazol 100 mg	100 mg 1 x ao dia	3	36	46 (±13)	26 (74)
				Placebo	1 x ao dia	3	37	50 (±11)	24 (73)
Ling, 1998 ²	Sim	Sim	Estados Unidos da América	Fluconazol 450 mg	450 mg 1 x por semana	4	96	NR	NR
				Fluconazol 450 mg	450 mg 1 x por semana	6	94	NR	NR
				Fluconazol 450 mg	450 mg 1 x por semana	9	98	NR	NR
Odom, 1996 ¹³⁷	Sim	Sim	Estados Unidos da América	Placebo	450 mg 1 x por semana	9	96	NR	NR
				Itraconazol 100 mg	100 mg 1 x ao dia	3	NR	NR	NR
				Placebo	100 mg 1 x ao dia	3	NR	NR	NR
Pajaziti, 2015 ¹³⁸	Não	Não	Kosovo / Albânia	Fluconazol 150 mg	150 mg 1 x por semana	12	NR	NR	NR
				Itraconazol 200 mg	200 mg 1 x ao dia	12	NR	NR	NR
				Itraconazol	1 x por semana (dose NR)	12	NR	NR	NR
Ranawaka, 2016 ¹³⁹	Sim	Não	Sri Lanka	Terbinafina 250 mg	250 mg 1 x ao dia	12	NR	NR	NR
				Terbinafina 250 mg + Ciclopirox olamina 8% (tópico)	250 mg 1 x ao dia	12	NR	NR	NR
Ranawaka, 2016 ¹³⁹	Sim	Não	Sri Lanka	Itraconazol 400 mg	400 mg 1 x ao dia por 7 dias por mês	12	43	47,57 (±NR)	13 (30,2)
				Terbinafina 500 mg	500 mg 1 x ao dia por 7 dias por mês	12	47		17 (36,2)

TABELA 1 - DADOS E CARACTERÍSTICAS BÁSICAS DOS ESTUDOS INCLUIDOS (continuação)

Autor, ano	Duplo cegamento	Conflito de interesse	País de publicação	Drogas e concentração por dia	Dosagem	Duração do tratamento (meses)	Pacientes (n)	Idade (anos)*	Homens n (%)
Scher, 1998 ¹⁴⁰	Sim	Sim	Estados Unidos da América	Fluconazol 150 mg	150 mg 1 x por semana	12	89	47,8 (±NR)	NR
				Fluconazol 300 mg	300 mg 1 x por semana	12	88	47,8 (±NR)	NR
				Fluconazol 450 mg	450 mg 1 x por semana	12	92	47,8 (±NR)	NR
			Placebo	-	-	12	92	48,5 (±NR)	NR
Sigurgeirsson, 2006 ¹⁴¹	Sim	Sim	Islândia / Estados Unidos da América	Terbinafina 350 mg	350 mg 1 x ao dia por 2 semanas, seguido de 2 semanas de interrupção - PARTE I	3	1011	50,8 (18-86)	680 (67,3)
				Terbinafina 250 mg	350 mg 1 x por semana por 2 semanas, seguido de 2 semanas de interrupção - PARTE II	3	994	50,8 (18-90)	662 (66,6)
				Terbinafina 250 mg	250 mg - PARTE II	3	NR	NR	NR
Sigurgeirsson, 2002 ¹⁴²	Sim	Sim	Islândia	Terbinafina 250 mg	250 mg 1 x ao dia	3 a 4	74	48 (±NR)	47 (64)
				Itraconazol 400 mg	400 mg 1 x ao dia por 4 dias	3 a 4	77	48 (±NR)	53 (69)
				Albaconazol 100 mg	100 mg 1 x por semana	9	117	46,8 (±12,3)	84 (72)
Sigurgeirsson, 2013 ¹⁵¹	Sim	Sim	Estados Unidos da América / Canadá / Islândia	Albaconazol 200 mg	200 mg 1 x por semana	9	117	49,0 (±11,0)	94 (80)
				Albaconazol 400 mg	400 mg 1 x por semana	9	116	49,3 (±11,4)	88 (76)
				Albaconazol + placebo	400 mg 1 x por semana por 24 semanas, seguido de 12 semanas de placebo	9	117	49,2 (±12,4)	92 (79)
			Placebo	-	-	9	115	48,5 (±12,3)	83 (72)

TABELA 1 - DADOS E CARACTERÍSTICAS BÁSICAS DOS ESTUDOS INCLUIDOS (conclusão)

Autor, ano	Duplo cegamento	Conflito de interesse	País de publicação	Drogas e concentração por dia	Dosagem	Duração do tratamento (meses)	Pacientes (n)	Idade (anos)*	Homens n (%)
Succi, 2013 ¹⁴³	Não	Sim	Brasil	Terbinafina 250 mg	250mg 1 x ao dia por 7 dias por mês	6	18	NR	7(39)
				Terbinafina 500 mg	500 mg 1 x ao dia por 7 dias por mês	6	18	NR	7(39)
Svejagaard, 1997 ¹⁴⁴	Sim	Sim	Dinamarca	Terbinafina 250 mg	250mg 1 x ao dia	3	54	NR	NR
				Placebo	1 x ao dia	3	52	NR	NR
				Terbinafina 250 mg	250 mg 1 x ao dia	4	19	NR	NR
				Terbinafina 500 mg	250 mg 2 x dia	4	20	NR	NR
Tosti, 1996 ¹⁴⁵	Sim	Sim	Itália	Itraconazol 400 mg	400 mg 1 x por semana	4	21	NR	NR
				Terbinafina 250 mg	250 mg 1 x ao dia	6	38	43,4 (±14,9)	34 (89,5)
				Terbinafina 500 mg	250 mg 2 x dia por uma semana a cada 4 semanas	6	38	41,7 (±12,3)	33 (86,8)
Yadav, 2015 ¹⁴⁹	Sim	Não	Índia	Terbinafina 250 mg	250 mg 1 x ao dia	3	153	65,2 (±0,97)	148 (96,7)
				Terbinafina 500 mg	500 mg 1 x ao dia por uma semana por mês	3	153	63,8 (±0,97)	147 (96,1)
Warshaw, 2005 ¹⁴⁶	Sim	Não	Estados Unidos da América	Fosravuconazol 100 mg	100 mg	3	101	61 (23-74)	77 (76,2)
				Placebo	NR	3	52	62,5 (28-74)	33(63,5)
Watanabe, 2018 ¹⁴⁷	Sim	Sim	Japão	Terbinafina 250 mg	250 mg 1 x ao dia	3	59	NR	NR
				Placebo	1 x ao dia	3	59	NR	NR
Watson, 1995 ¹⁴⁸	Sim	NR	Nova Zelândia	Itraconazol 400 mg	200 mg 2 x dia por uma semana per mês	3	37	37,8 (±13,8)	16(43,2)
				Itraconazol 400 mg	200 mg 2 x dia por uma semana per mês	6	23	38,1 (±13,8)	15(65,2)
Zhang, 2018 ¹⁵⁰	Não	Não	China	Itraconazol 200 mg	200 mg 1 x ao dia por uma semana	6	21	39,7 (±13,8)	3(14,3)

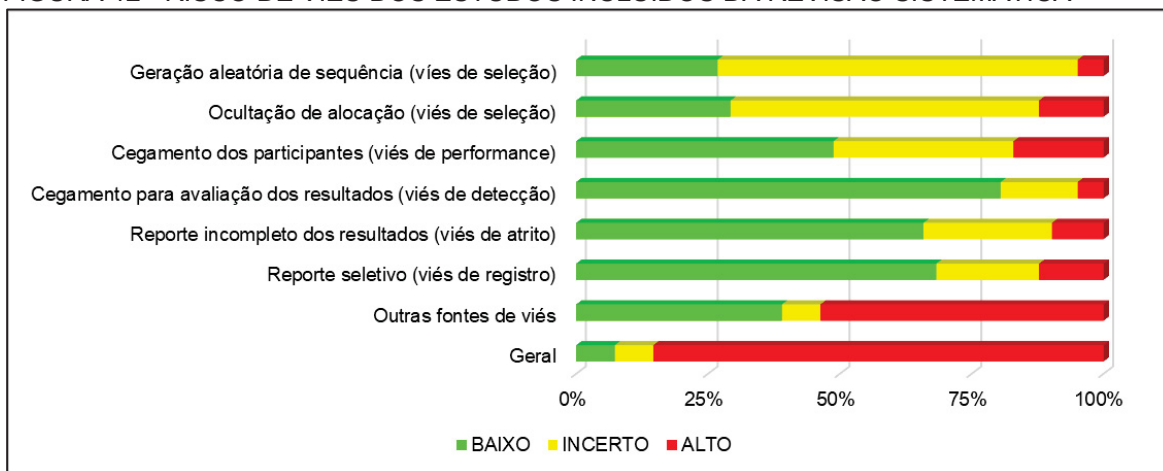
FONTE: O Autor (2021).

NOTA: *Dados expressos em média (± desvio padrão) ou mediana (intervalo interquartil); NR: Não reportado.

2.3.2 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA

A avaliação da qualidade metodológica global apresentou alto risco de viés para a maioria dos estudos (n = 35; 85,3%). A maioria dos ECRs (n = 37; 92,5%) tiveram financiamento, apoio ou declararam conflito de interesse com grandes indústrias farmacêuticas, sendo a Sandoz a mais citada. Mesmo que os estudos tenham sido randomizados, a geração de sequência aleatória não foi citada ou descrita na maioria dos ensaios (70,7%) e a maioria deles não apontaram a ocultação de alocação dos participantes (58,5%). Houve descrição de cegamento dos pacientes em quase metade dos estudos (48,7%). Em geral, para os demais domínios, boa parte dos estudos (80,4%) foram classificados como tendo baixo risco de viés, dada a objetividade dos desfechos avaliados e porque não foram detectados mais problemas nos domínios de atrito e viés de relato (observar FIGURAS 12 e 13).

FIGURA 12 - RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS DA REVISÃO SISTEMÁTICA



FONTE: O Autor (2021).

FIGURA 13 - RISCO DE VIÉS POR ESTUDO INCLUÍDO

	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	G
Ahavu, 1997	?	+	+	+	+	+	?	?
Alpsoy, 1996	?	?	?	+	?	+	+	-
Baran, 1996	?	?	?	+	?	?	-	-
Billstein, 1999	?	?	+	+	-	?	-	-
Bräutigam, 1995	+	+	+	+	+	+	-	-
Bräutigam, 1996	?	?	?	+	?	+	+	-
Brautigam, 1998	?	?	+	+	+	+	-	-
De Backer, 1998	+	+	+	+	+	+	-	-
Drake, 1997	?	?	+	+	+	-	-	-
Elewski, 2012	+	?	-	+	?	?	-	-
Ellis, 1997	?	-	?	+	?	?	?	-
Evans, 1999	+	+	+	+	+	+	-	-
Faergemann, 1995	?	?	+	+	+	+	+	?
Finlay, 1994	?	?	?	+	+	+	-	-
Goodfield, 1992	+	+	-	+	?	-	-	-
Gupta, 2001	?	?	?	?	+	?	+	-
Gupta, 2001	?	?	-	+	+	-	+	-
Gupta, 2005	+	+	+	+	+	+	+	+
Gupta, 2009	?	?	-	+	+	+	+	-
Haneke, 1998	?	?	+	+	?	+	-	-
Havu, 2000	?	?	+	+	+	+	+	-
Hofmann, 1995	?	?	?	?	?	?	-	-
Honeyman, 1997	?	?	?	+	+	?	-	-
Jones, 1996	?	?	?	+	+	+	+	-
Ling, 1998	?	?	+	+	+	+	-	-
Odom, 1996	?	-	?	?	-	-	-	-
Odom, 1996	?	?	?	+	-	-	-	-
Pajaziti, 2015	?	?	?	?	-	-	?	-
Ranawaka, 2016	?	+	+	+	+	+	+	?
Scher, 1998	?	?	+	+	+	+	-	-
Sigurgeirsson, 2002	?	?	+	+	+	+	+	-
Sigurgeirsson, 2006	+	+	+	+	+	+	-	-
Sigurgeirsson, 2013	+	+	+	+	+	+	-	-
Succi, 2013	-	-	-	-	?	+	+	-
Svejgaard, 1997	?	?	?	+	?	-	-	-
Tosti, 1996	-	-	-	?	+	+	-	-
Warshaw, 2005	+	+	+	+	+	+	+	+
Watanabe, 2018	+	+	+	+	+	+	-	-
Watson, 1995	?	?	?	?	+	?	+	-
Yadav, 2015	+	+	+	+	+	+	+	+
Zhang, 2018	?	-	-	-	+	+	+	-

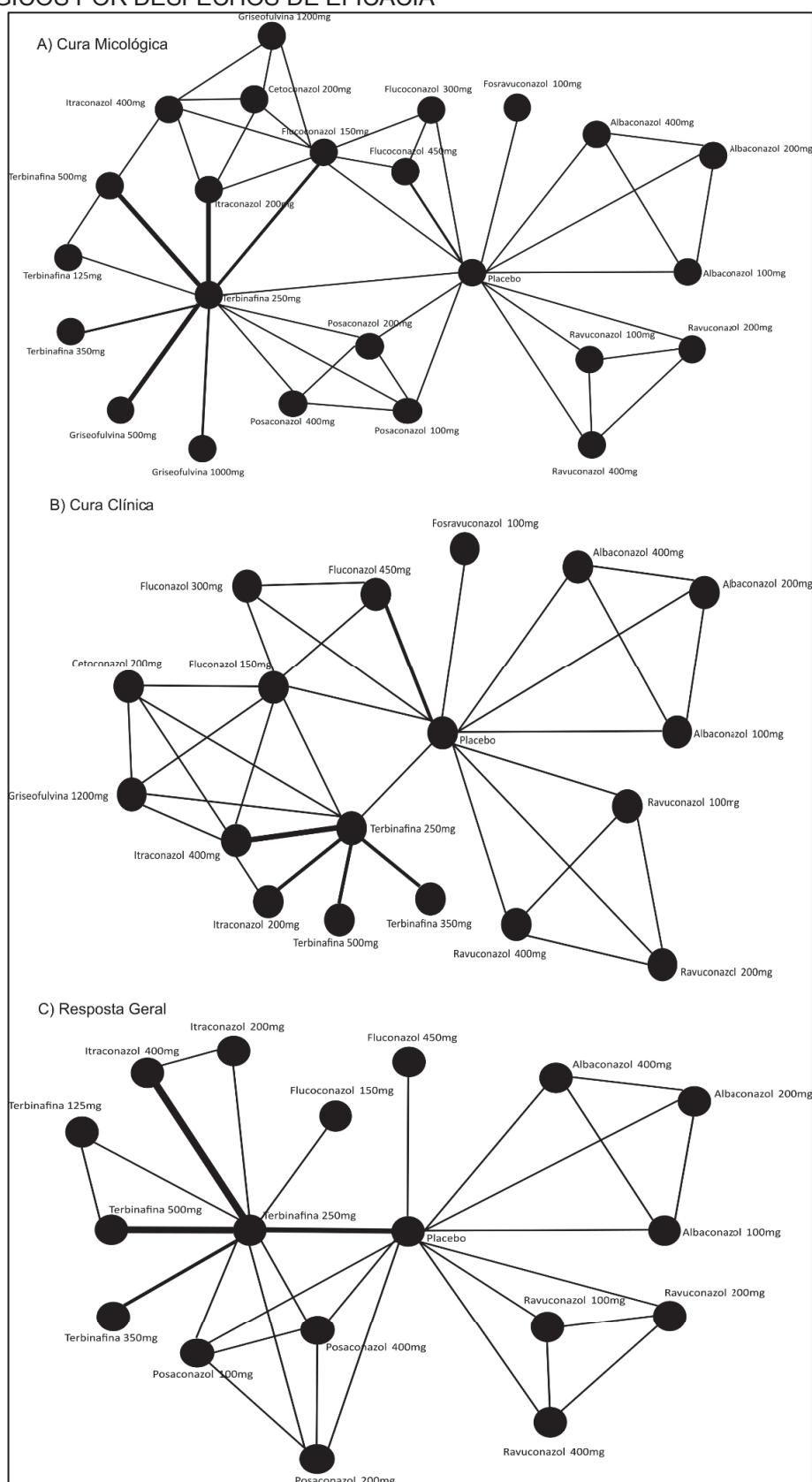
FONTE: O Autor (2021).

NOTA: D1: geração de sequência aleatória; D2: ocultação de alocação; D3: cegamento dos participantes; D4: cegamento para avaliação dos resultados; D5: reporte incompleto de dados; D6: reporte seletivo; D7: outras fontes de viés.

2.3.3 META-ANÁLISES

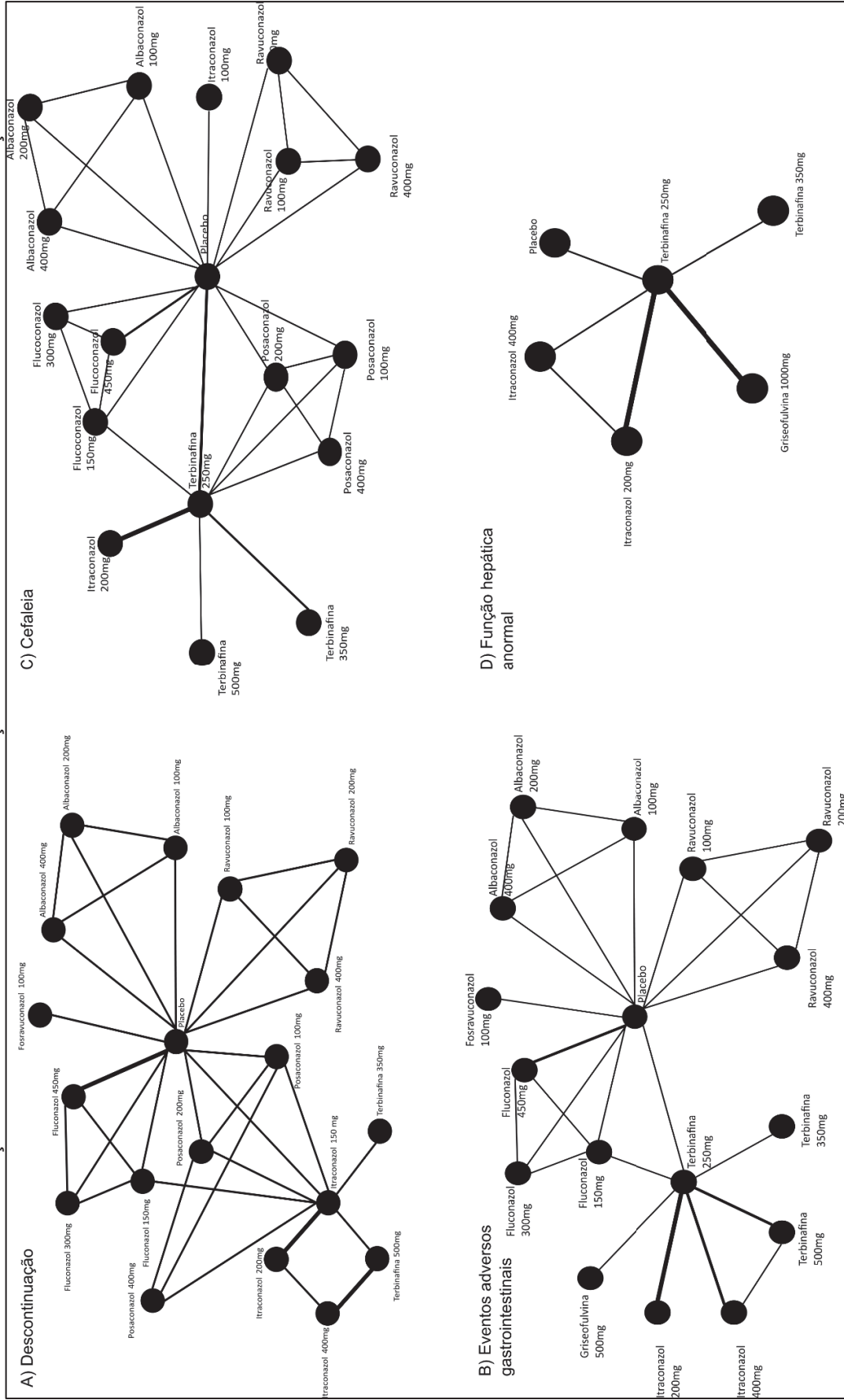
Foram construídas sete meta-análises em rede para os desfechos de: cura micológica, cura clínica (desaparecimento de sinais clínicos), resposta geral ao tratamento (clínico e microbiológico), descontinuação do tratamento por surgimento de eventos adversos, eventos adversos gastrointestinais, cefaleia e função hepática anormal (ver FIGURAS 14 e 15). Todas as redes foram consideradas robustas, sem discrepância significativa entre evidências diretas e indiretas para todos os pares de tratamentos (ver TABELA A1.2 no APENDICE 1).

FIGURA 14 - REPRESENTAÇÃO GRÁFICA DAS REDES DE COMPARAÇÃO DOS ANTIFÚNGICOS POR DESFECHOS DE EFICÁCIA



FONTE: O Autor (2021).

FIGURA 15- REPRESENTAÇÃO GRÁFICA DAS REDES DE COMPARAÇÃO DOS ANTIFÚNGICOS POR DESFECHOS DE SEGURANÇA

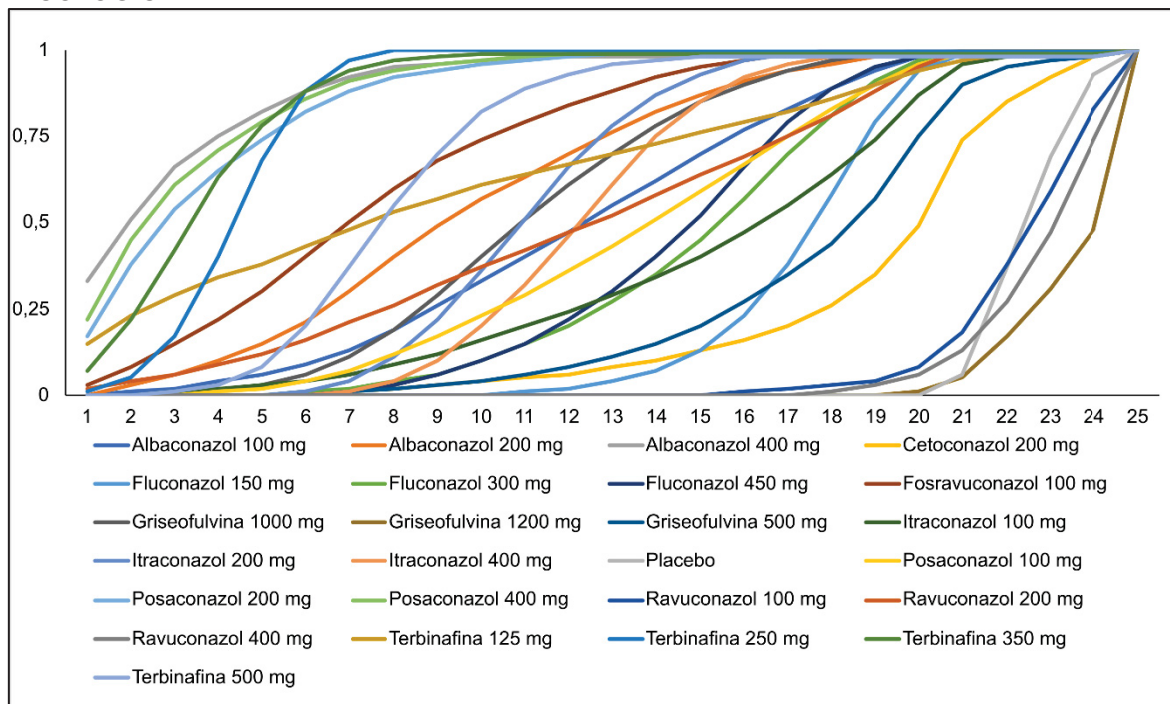


FONTE: O Autor (2021).

Para o desfecho principal de eficácia (cura micológica), 37 ECR (n = 7.823 pacientes) forneceram dados quantitativos para a comparação meta-analítica (FIGURA 14A). Os antifúngicos avaliados foram albaconazol (100 mg, 200 mg e 400 mg), fluconazol (150 mg, 300 mg, 450 mg), fosravuconazol (100 mg), griseofulvina (500 mg, 1000 mg, 1200 mg), itraconazol (100 mg, 200 mg e 400 mg por pulso), cetoconazol (200 mg), posaconazol (100 mg, 200 mg e 400 mg), ravuconazol (100 mg, 200 mg e 400 mg), terbinafina (125 mg, 250 mg, 350 mg e 500 mg por pulso) e placebo, totalizando 24 tratamentos mais o placebo.

Quando comparados ao placebo, grande parte dos tratamentos foram considerados significativamente mais eficazes, exceto a griseofulvina 1200 mg (com 4% de probabilidade, ocupando a última colocação na análise de SUCRA para esse desfecho), precedido por ravuconazol 400 mg e 100 mg (7% e 9%, respectivamente no SUCRA). O albaconazol 400 mg foi considerado a melhor terapia para cura micológica (com probabilidade de 89,5% no SUCRA) com um valor de OR 0,02 [95% ICr 0,01-0,07] em comparação com placebo. Diferentes doses de posaconazol (200 e 400 mg) também apresentaram bom perfil de eficácia, com OR em comparação com placebo de 0,03 [95% ICr 0,01-0,09] e 0,02 [95% ICr 0,01-0,08], respectivamente. Resultados semelhantes também foram encontrados para terbinafina 250 mg e terbinafina 350 mg (OR 0,03 [95% ICr 0,02-0,06] e OR 0,03 [95% ICr 0,01-0,07] em comparação com placebo, respectivamente). No geral, todas as terapias acima mencionadas foram significativamente mais eficazes do que cetoconazol, fluconazol, griseofulvina, itraconazol e ravuconazol (FIGURA 16 e FIGURA A1.1 do APÊNDICE 1).

FIGURA 16 - ANÁLISE DA SUPERFÍCIE SOB A CURVA DE CLASSIFICAÇÃO CUMULATIVA (“SURFACE UNDER THE CUMULATIVE RANKING CURVE” - SUCRA) PARA CURA MICOLÓGICA



FONTE: O Autor (2021).

No desfecho secundário de cura clínica (FIGURA 14B), 16 ensaios forneceram dados para a formação da rede, totalizando 5.672 participantes. Foram avaliados 17 tratamentos mais o placebo, sendo eles: albaconazol (100 mg, 200 mg e 400 mg), cetoconazol (200 mg), fluconazol (150 mg, 300 mg, 450 mg), fosravuconazol (100 mg), Griseofulvina (1200 mg), itraconazol (200 mg e 400 mg por pulso), ravuconazol (100 mg, 200 mg e 400 mg), terbinafina (250 mg, 350 mg e 500 mg por pulso) e placebo.

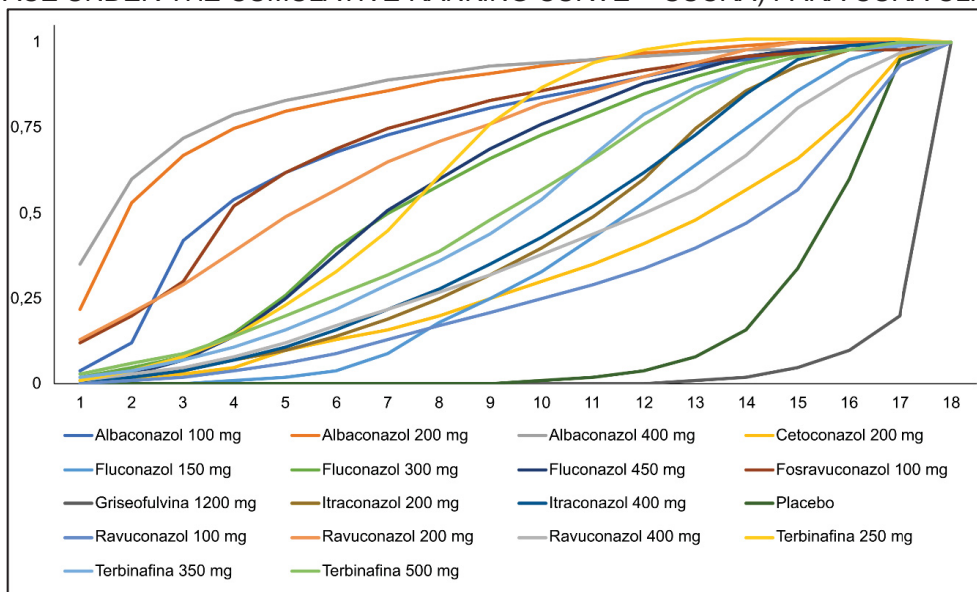
Considerando o outro desfecho secundário avaliado (resposta geral ao tratamento), 19 ECR (n = 5.476) viabilizaram a formação de rede para esse desfecho (FIGURA 14C), sendo considerados os seguintes antifúngicos: albaconazol (100 mg, 200 mg e 400 mg), fluconazol (150 mg e 450 mg), itraconazol (200 mg e 400 mg por pulso), posaconazol (100 mg, 200 mg e 400 mg), ravuconazol (100 mg, 200 mg e 400 mg), terbinafina (125 mg, 250 mg, 350 mg e 500 mg por pulso) e placebo.

Quando comparados ao placebo, apenas o albaconazol (em suas diferentes concentrações, o fluconazol 450mg e o fosravuconazol 100mg

apresentaram ser significativamente mais eficazes que os demais antifúngicos para a cura clínica. Novamente, o albaconazol de 400mg foi considerado a melhor terapia (com SUCRA de 86% de probabilidade) com OR 0,00 [95% ICr 0,00 - 0,22], seguido pelas demais concentrações (SUCRA 84% para 200 mg e 72% para 100 mg). Pelo ranqueamento, a griseofulvina (quando comparada ao placebo e a outros tratamentos) é apontada como medicamento com menor eficácia para o tratamento de onicomicose (com 2% de probabilidade, ocupando a última posição da análise de SUCRA).

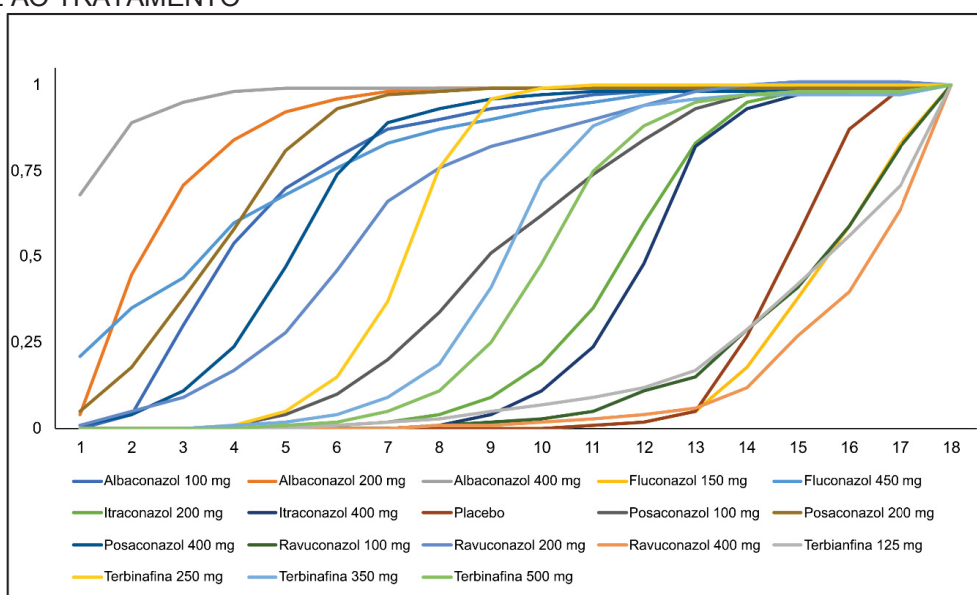
Para resposta geral, quando os antifúngicos são comparados com o placebo, todos apresentam resposta significativamente positiva, com exceção do ravuconazol 400 mg (sendo o último colocado no ranqueamento obtido por SUCRA, com 9% de probabilidade) precedido por fluconazol 150 mg, ravuconazol 100 mg e terbinafina 125 mg (com 12%, 15% e 15% de probabilidade, respectivamente). Mais uma vez o albaconazol 400 mg, seguido pelo albaconazol 200 mg apresentam-se como a possível melhor opção de tratamento (ocupam a primeira e segunda colocação na análise de SUCRA, com 96% e 87% de probabilidade, respectivamente) com OR 0,04 [95% ICr 0,00 – 0,18] e OR 0,02 [95% ICr 0,00 – 0,09], respectivamente. O posaconazol, nas doses de 200 mg e 400 mg, e o fluconazol 450mg também apresentaram bom perfil de eficácia (com SUCRA 81%, 72% e 79%, respectivamente).

FIGURA 17 - ANÁLISE DA SUPERFÍCIE SOB A CURVA DE CLASSIFICAÇÃO CUMULATIVA ("SURFACE UNDER THE CUMULATIVE RANKING CURVE" - SUCRA) PARA CURA CLÍNICA



FONTE: O Autor (2021).

FIGURA 18 - ANÁLISE DA SUPERFÍCIE SOB A CURVA DE CLASSIFICAÇÃO CUMULATIVA ("SURFACE UNDER THE CUMULATIVE RANKING CURVE" - SUCRA) PARA RESPOSTA GERAL AO TRATAMENTO



FONTE: O Autor (2021).

A rede de descontinuação devido a eventos adversos (FIGURA 15A) englobou 15 ECRs (n = 4.407 pacientes) com 18 tratamentos (albaconazol 100 mg, 200 mg e 400 mg; fluconazol 150 mg, 300 mg e 450 mg; fosravuconazol 100 mg; itraconazol 200 mg e 400 mg; posaconazol 100 mg, 200 mg e 400 mg;

ravuconazol 100 mg, 200 mg e 400 mg; terbinafina 250 mg, 350 mg e 500 mg) e placebo. Apesar de não encontrar diferenças significativas entre as intervenções, a SUCRA demonstrou que fosravuconazol 100 mg potencialmente leva a mais descontinuação do tratamento (valores em torno de 91%). Itraconazol 400 mg foi menos associado a este desfecho (cerca de 25%) (FIGURA 19a).

Os desfechos secundários de segurança forneceram dados para 3 redes de comparação, sendo elas para cefaleia (13 ECRs; n = 4.491), eventos adversos gastrointestinais (19 ECRs; n = 5.024) e alteração de função hepática (8 ECRs; n = 3.149). Mesmo com número considerável de participantes nas diferentes redes, não foram encontradas diferenças significativas entre as intervenções. Na TABELA 2 é possível observar os dados de probabilidade por meio da SUCRA para cada um dos desfechos analisados.

Quando avaliado os eventos adversos gastrointestinais, o itraconazol 400 mg e terbinafina 350 mg foram menos associados a esses eventos (SUCRA em torno de 19% e 21%, respectivamente), enquanto albaconazol 400 mg e fosravuconazol 100 mg apresentaram maiores probabilidades de causar efeitos gastrointestinais (89% e 88%, respectivamente). Para cefaleia, o ravuconazol 100 mg apresentou menor probabilidade de causar dor de cabeça (7%), enquanto posaconazol 100 mg e terbinafina 250 mg apresentaram a maior probabilidade de causar este evento (81% e 75%, respectivamente). Já para alteração da função hepática, o itraconazol 200 mg foi mais associado a este evento (80%), enquanto terbinafina 250 mg pode ser considerada a mais segura (18%).

TABELA 2 - COMPARAÇÃO ENTRE VALORES DE SUCRA PARA CADA DESFECHO, QUE VARIAM ENTRE 0% E 100%.

	Cura Micológica	Cura Clínica	Resposta Geral ao Tratamento	Descontinuação por Evento Adverso	Eventos Adversos Gástricos	Cefaleia	Função Hepática Anormal
Albaconazol 100 mg	51%	72%	76%	62%	74%	65%	-
Albaconazol 200 mg	62%	84%	87%	44%	50%	56%	-
Albaconazol 400 mg	89%	86%	96%	54%	89%	29%	-
Cetoconazol 200 mg	23%	32%	-	-	-	-	-
Fluconazol 150 mg	30%	36%	12%	35%	65%	68%	-
Fluconazol 300 mg	40%	58%	-	65%	35%	56%	-
Fluconazol 450 mg	42%	59%	79%	42%	60%	70%	-
Fosravuconazol 100 mg	71%	72%	-	91%	88%	-	-
Griseofulvina 500 mg	29%	-	-	-	60%	-	54%
Griseofulvina 1000 mg	56%	-	-	-	-	-	-
Griseofulvina 1200 mg	4%	2%	-	-	-	-	-
Itraconazol 100 mg	38%	-	-	-	-	-	-
Itraconazol 200 mg	56%	42%	36%	45%	26%	35%	80%
Itraconazol 400 mg	51%	43%	33%	25%	19%	71%	56%
Placebo	9%	13%	16%	46%	58%	41%	54%
Posaconazol 100 mg	46%	-	49%	41%	-	81%	-
Posaconazol 200 mg	87%	-	81%	42%	-	34%	-
Posaconazol 400 mg	89%	-	72%	85%	-	36%	-
Ravuconazol 100 mg	9%	28%	15%	32%	36%	7%	-
Ravuconazol 200 mg	52%	69%	65%	52%	39%	26%	-
Ravuconazol 400 mg	7%	38%	9%	31%	57%	27%	-
Terbinafina 125 mg	66%	-	15%	-	-	-	-
Terbinafina 250 mg	83%	62%	61%	36%	40%	75%	39%
Terbinafina 350 mg	85%	50%	48%	55%	21%	70%	18%
Terbinafina 500 mg	68%	51%	44%	31%	28%	49%	-

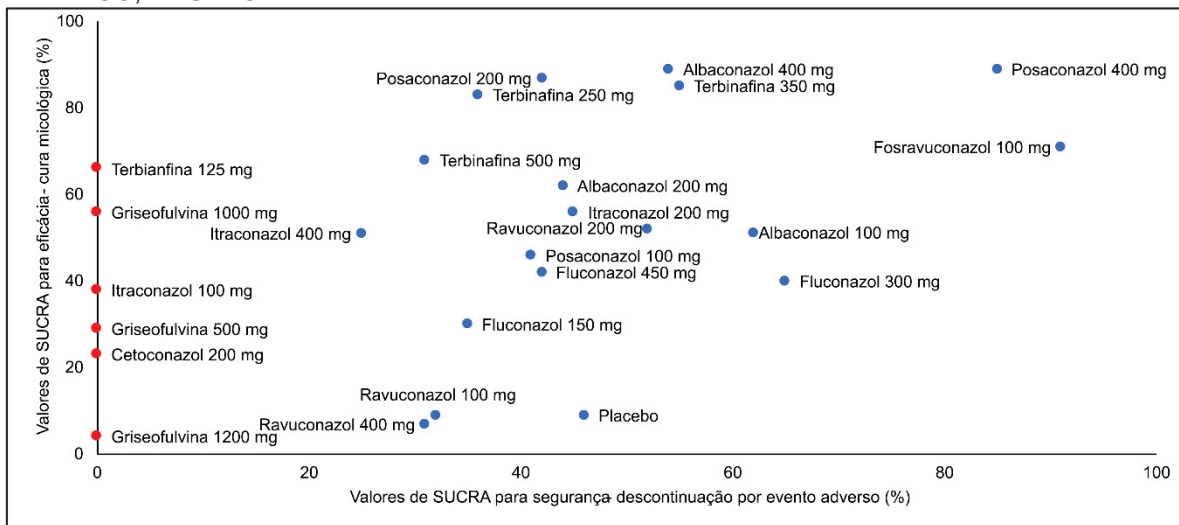
Provavelmente menos eficaz e seguro

Provavelmente mais eficaz e seguro

FONTE: O Autor (2021).

A FIGURA 20 correlaciona graficamente os resultados da SUCRA os principais desfechos de eficácia e segurança (cura micológica e descontinuação devido a eventos adversos), o que permite uma divisão hipotética entre os tratamentos de acordo com seu perfil. No geral, albaconazol 400 mg, posaconazol 200 mg e terbinafina (250 mg, 350 mg) apresentam altas taxas de eficácia (mais de 70% de probabilidade de serem os melhores tratamentos em SUCRA) e taxas relativamente baixas de descontinuação (probabilidades inferiores a 55%). Apesar de ter eficácia moderada-alta, doses mais altas de posaconazol (400 mg) e fosravuconazol 100 mg levam a mais interrupção do tratamento. Drogas como ravuconazol, cetoconazol, griseofulvina apresentam baixas taxas de eficácia, enquanto itraconazol e fluconazol têm eficácia moderada e segurança.

FIGURA 20 - CORRELAÇÃO ENTRE PRINCIPAIS RESULTADOS DE SUCRA PARA EFICÁCIA E SEGURANÇA, SENDO AVALIADO CURA MICOLÓGICA E DESCONTINUAÇÃO POR EFEITO ADVERSO, RESPECTIVAMENTE



FONTE: O Autor (2021).

NOTA: Os antifúngicos posicionados mais para canto superior esquerdo são considerados mais eficazes e seguros do que os outros tratamentos. Não foi possível correlacionar (os citados em vermelho), por ausência de dados de segurança, os seguintes fármacos: terbinafina 125mg, griseofulvina 1000mg, itraconazol 100mg, griseofulvina 500mg, cetoconazol 200mg e griseofulvina 1200mg.

2.4 DISCUSSÃO

Esse estudo possibilitou atualizar e sintetizar evidências sobre a eficácia e segurança de nove antifúngicos de uso oral, em diferentes doses, empregados no tratamento da onicomicose da unha do pé, por meio de uma revisão sistemática com meta-análises em rede de mais de 35 ECRs. Uma recente meta-análise em rede conduzida por Gupta et al.¹⁵², incluindo 26 estudos, avaliou monoterapias orais e tópicos para onicomicoses (não especificando se nos pés ou nas mãos). Os autores mostraram que os efeitos relativos para a cura micológica favoreceram o uso de terbinafina oral contínua de 250 mg ou itraconazol 200 mg. A evidência foi classificada como de qualidade moderada-alta. No entanto, os autores não consideraram, nas análises, os novos antifúngicos de uso oral, mais especificamente os triazóis. Além disso, artigos publicados em outros idiomas além do inglês, e ECRs com múltiplos braços ou desenho transversal foram excluídos da rede, o que pode impedir conclusões adicionais sobre o perfil comparativo de terapias antifúngicas orais.

Outras revisões sistemáticas e meta-análises apontam que a administração de terbinafina 250 mg^{153,154} e itraconazol (200 mg ou 400 mg – em terapia de pulso), por pelo menos 3 meses, são significativamente superiores ao placebo e outras drogas, principalmente quando comparado a tratamentos tópicos^{155,156}. As diretrizes de tratamento estão de acordo com as evidências acima mencionadas, pois recomendam a terbinafina e o itraconazol (drogas disponíveis na Europa, no Brasil e nos Estados Unidos da América desde o final dos anos 90) como tratamentos orais de primeira linha para onicomicose¹⁵⁷⁻¹⁵⁹.

As análises realizadas nesse trabalho confirmam esses achados, e ainda demonstram que os novos azóis, como albaconazol 400 mg (ainda não autorizado por uma agência reguladora) e posaconazol 200 mg (aprovado pela agência reguladora de medicamentos e alimentos dos EUA - *Food and Drug Administration* - FDA em 2006 e registado na ANVISA desde 2011), foram as terapias significativamente mais eficazes, quando considera-se a cura micológica como resultado primário e também para os desfechos secundários, portanto, também poderiam ser consideradas como opções de primeira ou segunda linha para tratamento de onicomicose das unhas dos pés.

Os azóis de segunda geração têm atividade antifúngica de amplo espectro, tanto para infecções superficiais quanto invasivas, atuando como inibidores reversíveis da enzima conversora de lanosterol em ergosterol, no citocromo P450⁴⁰. O albaconazol possui boas propriedades farmacocinéticas, com ótima biodisponibilidade e longa meia-vida que permite a administração mais espaçada (posologia semanal)^{151,160}. Isso eleva a chance de adesão ao tratamento por parte do paciente, especialmente quando os medicamentos precisam ser usados por um longo período. Os efeitos do albaconazol são dose-dependentes, como demonstrado na meta-análise em rede, onde foram obtidas maiores taxas de cura com doses maiores de albaconazol.

Quanto à segurança, é possível afirmar que o albaconazol tem maior probabilidade de causar eventos adversos a nível gastrointestinal, como náuseas, vômito e diarreia. No entanto, parece que este antifúngico é bem tolerado, com eventos adversos relacionados ao tratamento ocorrendo em menos de 3% dos pacientes, todos com gravidade leve-moderada¹⁵¹. Já o posaconazol 200 e 400 mg está significativamente associado à cura completa em tratamentos de longo prazo (mais de 48 semanas) quando comparado à terbinafina¹²¹, no entanto, doses mais altas foram mais relacionadas à descontinuação devido a eventos adversos, o que, na prática, pode impedir o uso ampliado dessa terapia.

Em nossas análises, descobrimos que o risco de eventos adversos e descontinuação de medicamentos foi globalmente semelhante entre os tratamentos. Os eventos adversos mais comuns (dor de cabeça, efeitos adversos gastrointestinais e alteração da função hepática) foram mais relacionados a alguns azóis. O monitoramento da função hepática, através do doseamento de enzimas hepáticas, especialmente quando se utiliza de itraconazol, é recomendado em pacientes com hepatopatias ou alterações enzimáticas pré-existentes, naqueles que recebem terapia contínua por mais de um mês ou quando medicamentos com efeitos hepatotóxicos são administrados simultaneamente^{157,159}.

Demonstramos que o fluconazol, em diferentes concentrações, tem eficácia e segurança intermediárias e, portanto, pode ser indicado aos pacientes que desejam otimizar a tolerabilidade, como tratamento de terceira linha, ou para pacientes com baixo poder econômico. Nas diretrizes, o fluconazol não é recomendado para o tratamento da onicomicose, mas é frequentemente prescrito para tratar infecções

fúngicas de unha e unha do pé, tipicamente em regimes de 150 a 450 mg por pelo menos 6 meses^{155,157}.

A meta-análise em rede demonstrou que agentes como ravuconazol, griseofulvina e cetoconazol não levaram à cura micológica significativa quando comparados a outras terapias ou placebo. Entretanto, a griseofulvina possui recomendação para uso do tratamento de onicomicose e é o único antifúngico indicado para crianças. Esse medicamento tem várias limitações, como baixas taxas de cura, longa duração do tratamento e risco de maior interação medicamentosa¹⁵⁴. Em alguns países (por exemplo, Estados Unidos da América e Europa), o cetoconazol foi removido do mercado para o tratamento de IFS devido ao seu baixo perfil de segurança.

Fosravuconazol, o princípio ativo do ravuconazol, foi aprovado no Japão em 2018 (pmd.go.jp) para o tratamento da onicomicose. Embora tenha um perfil de eficácia promissor (quando comparado com outras terapias), é relacionado a maiores taxas de descontinuação devido a eventos adversos, o que pode reduzir sua indicação na prática clínica.

As taxas de falha no tratamento com medicamentos antifúngicos padrão variam de 25% a 40%, e têm sido atribuídas, entre outras, à baixa adesão do paciente ao tratamento, baixa biodisponibilidade e longo período de tratamento (pois demoram a perceber uma redução das manchas ou melhora no aspecto estático das unhas, isso devido à baixa concentração dos fármacos no local de ação)¹⁶¹. A melhor estratégia para o controle das micoses de unha inclui um diagnóstico rápido e correto da infecção e das comorbidades, juntamente com a indicação de terapia adequada, com uso preferencial de medicamentos orais, e educação/orientações de higiene^{95,158,159}.

Em relação aos custos, de acordo com a Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), sabe-se que os tratamentos com os novos azólicos, especificamente o posaconazol, pode variar entre R\$ 2.566,82 a R\$ 3.208,52 por mês, enquanto o uso do fluconazol tem custo médio mensal de R\$ 278,20 (dado atualizado em 27/07/21)¹⁶². Isso demonstra que é possível que pacientes em níveis socioeconômicos mais baixos tenham dificuldades de acesso às terapias mais eficazes. Logo, as expectativas dos pacientes devem ser equilibradas entre eficácia, custos de terapia e baixos ou nenhum evento adverso.

2.5 CONCLUSÃO

Visto que a interrupção do tratamento é comum, a indicação de terapias em pulso ou medicamentos com longa meia-vida (que permite posologia mais espaçada), podem ser alternativas promissoras. Sugerimos que o albaconazol e o posaconazol sejam mais estudados com relação aos eventos adversos (p. ex. cefaleia), em estudos clínicos bem desenhados e em comparação com as terapias consideradas de primeira linha atualmente. A terbinafina e o itraconazol permanecem como abordagens eficazes para o manejo clínico da onicomicose. Pacientes que possuem alguma restrição ou comorbidade que impeça o uso dos medicamentos considerados como primeira linha ou que buscam apresentar menos eventos adversos podem usar o fluconazol. O uso de ravuconazol, cetoconazol ou griseofulvina dificilmente é justificado dada a expressiva falta de eficácia ou altas taxas de eventos adversos relacionados à medicação, que levam à descontinuação do tratamento.

CAPÍTULO 2: EFICÁCIA E SEGURANÇA DE ANTIFÚNGICOS DE USO SISTÊMICO PARA TRATAMENTO DE INFECÇÃO FÚNGICA INVASIVA CAUSADA POR *Candida spp*: REVISÃO SISTEMÁTICA COM META-ANÁLISE EM REDE E ANÁLISE DE DECISÃO MULTICRITÉRIO

3.1 CANDIDÍASE INVASIVA OU CANDIDEMIA

Candidíase é um termo clínico abrangente, que geralmente é atribuído a infecções superficiais cutâneas ou mucosas, acometendo pessoas de qualquer gênero e idade. Quando esse termo é usado para infecções profundas ou invasivas, geralmente ocorrem no contexto de pessoas portadoras de fatores de risco previamente identificados, como o uso de antimicrobianos de amplo-espectro, cateter venoso central, longo tempo de permanência em um leito de unidade de terapia intensiva, cirurgia invasiva, diálises e nutrição parenteral. A resposta imune do indivíduo é o fator determinante para distinguir qual tipo de infecção esse fungo desenvolverá^{163,164}.

A candidemia ou candidíase invasiva é uma infecção fúngica séria, oportunista e, na maioria das vezes, ligada diretamente a cuidados de saúde, que podem ser causadas por diferentes espécies de *Candida* spp (as mais conhecidas são *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* e *C. krusei*)^{5,165,166}. A candidíase invasiva é uma infecção emergente intimamente ligada aos avanços das tecnologias médicas e é amplamente reconhecida como uma das principais causas de morbidade e mortalidade no ambiente hospitalar, sendo considerada um problema de saúde pública^{163,167,168}.

A infecção invasiva pode ser caracterizada pelo aumento desordenado da colonização de uma ou mais espécies de *Candida*, somando-se a deficiência ou falha imunológica do hospedeiro^{166,169}. Não existem sinais ou sintomas clínicos específicos para a candidíase invasiva, pois esta patologia causa distúrbio com inúmeras manifestações clínicas, que podem ser confundidas com outras doenças infecciosas mais prevalentes. Só se tem a suspeita de que os pacientes contraíram essa infecção quando eles possuem elevados fatores de risco e não respondem ao tratamento com antibióticos para os sinais e sintomas apresentados^{33,163}.

Essa doença pode atingir qualquer órgão devido as diferentes características das diferentes espécies de *Candida*, relacionados muitas vezes ao potencial invasivo, virulência e susceptibilidade antifúngica. No geral, é mais comum encontrar casos de infecção invasiva causada por *Candida albicans*, podendo ter variação de espécies de acordo com a região geográfica^{163,170}. Mesmo que a *C. albicans* seja o microrganismo mais prevalente, nos últimos anos observou-se o crescimento nos diagnósticos de candidemia ocasionadas por outras espécies. A incidência de

espécies de *Candida* não-albicans que causam IFI pode estar ligada a fatores regionais, como padrão do consumo de drogas antifúngicas, fatores de risco individuais ou surtos num ambiente de saúde¹⁷¹.

Segundo estimativas, a candidíase invasiva afeta cerca de 250.000 pessoas por ano em todo o mundo, causando aproximadamente 50.000 mortes¹⁶⁵. A incidência da candidemia varia bastante de acordo com a região demográfica, a epidemiologia do local, idade, sexo e outros fatores¹⁶³. Fatores como a diferença na resposta do indivíduo frente a infecção, a capacidade da reconstituição após uma quimioterapia e comorbidades associadas impactam nas taxas de morbidade e mortalidade¹⁷².

Pappas et al. (2018)¹⁶³ trouxe em seu estudo que cerca de 22% das infecções hematológicas, desenvolvidas em ambientes de cuidados de saúde (hospitais, clínicas, centros de tratamento renal) registradas nos Estados Unidos da América foram causados por *Candida* spp.

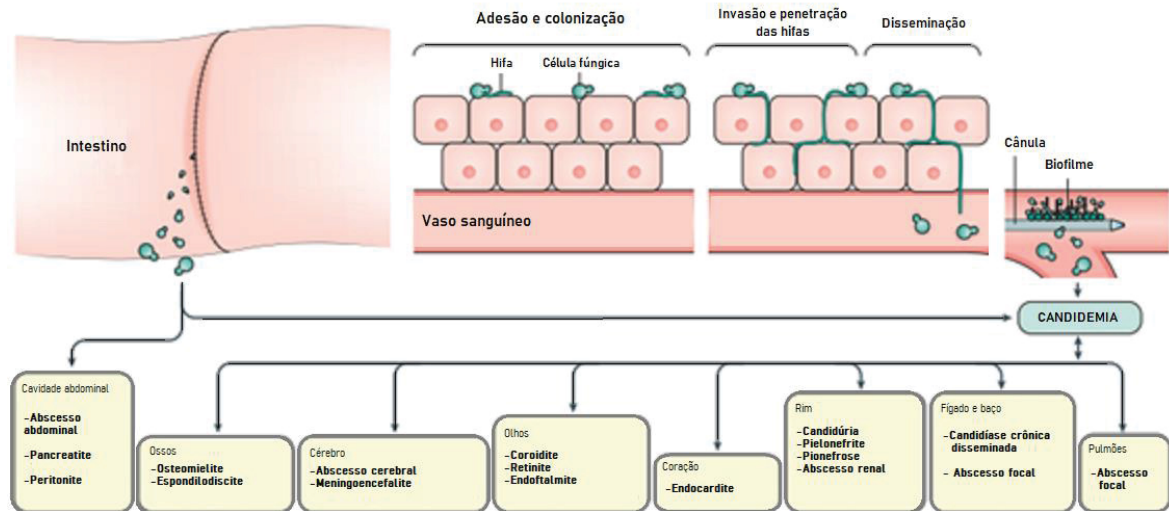
Um trabalho realizado em um hospital infantil de Curitiba, Paraná, demonstrou que a incidência dessa infecção é de 1,13 casos a cada 1000 pacientes, com taxa de mortalidade de 14%. Nesse mesmo trabalho, os autores demonstram que 58,4% dos pacientes encontravam-se internados na Unidade de Terapia Intensiva (UTI), sendo que parte deles passaram por cirurgias, outra metade estava respirando através de aparelhos e todos os pacientes estavam com cateter venoso central¹⁷².

As formas clínicas mais conhecidas da candidíase invasiva são: a candidíase focal, que pode causar endofolite, infecção osteoarticular, meningite, endocardite, pneumonia e outras manifestações; e a candidíase disseminada, sendo essa subdividida em quatro grupos: disseminada aguda, de órgãos profundos, relacionada a uso de cateter e disseminada crônica¹⁶⁴.

Esse microrganismo faz parte da flora microbiana do ser humano (encontrada em até 60% de humanos saudáveis) e pode não causar nenhum dano à saúde se o indivíduo não apresentar fatores de risco. Sabe-se que as espécies de fungos invadem a corrente sanguínea por meio de translocação ou por vazamento da anastomose, após uma laparotomia. Em pacientes com cateteres externos, a infecção pode se originar pela migração do fungo por uma perfuração no intestino ou pela colonização no cateter, sendo liberados na corrente sanguínea. Uma vez no

sangue, os fungos podem ser disseminados, causando infecções nos pulmões, fígado, baço, rins, ossos ou olhos¹⁶⁵, conforme ilustrado na FIGURA 21.

FIGURA 21 - PROCESSO PATOGENÉTICO DA CANDIDÍASE INVASIVA



FONTE: Adaptado de Pappas et al. (2018).¹⁶³

O diagnóstico pode ser feito pela detecção do patógeno de maneira direta, pelo cultivo e microscopia de amostras, e indireta, que é baseada na pesquisa de biomarcadores e marcadores sorológicos, como detecção de manana, 1,3- β -D-glucano (BDG), anticorpos antimanana e anticorpos para tubo germinativo da *Candida albicans*, PCR e painel de nanodiagnóstico T2-candida para a identificação do agente¹⁶⁵. As técnicas de laboratório que não requerem o crescimento do organismo em cultura ou identificação em tecido (por exemplo, detecção de anticorpo fúngico, antígeno e ácido nucleico) desempenham um papel importante na tomada de decisão clínica relacionada ao IFI. Infelizmente, os testes mais avançados ainda não estão amplamente disponíveis e não possuem utilização adequada¹⁷³.

Os custos para tratamentos de pacientes com IFI são elevados, sendo uma carga importante para os sistemas de saúde mundialmente. Em um estudo realizado em 2018, foi relatado que, nos Estados Unidos da América, o custo de um único paciente que desenvolve IFI por *Candida* spp é de aproximadamente US\$ 40.000,00¹⁶³. Além disso, Benedict et al. (2018)¹⁷⁴ mensurou que houve 26.735 internamentos no ano de 2017 nos EUA, custando US\$ 1,4 bilhões, sem levar em conta os demais

testes, procedimentos médicos e tratamento inadequado antes do diagnóstico fúngico ser confirmado.

O diagnóstico precoce é essencial para o sucesso da recuperação dos pacientes. Além do mais, é necessário que seja feito o controle da fonte e início precoce do tratamento com terapia antifúngica sistêmica eficaz, pois é fundamental para o sucesso do processo de cura de pacientes com candidíase invasiva^{165,167,170}. Dados indicam mortalidade significativamente maior em pacientes com candidíase que iniciaram a terapia antifúngica inadequada ou de maneira tardia e/ou quando o controle da fonte não foi alcançado rapidamente¹⁷⁵⁻¹⁷⁷.

3.2 MÉTODOS

3.2.1 REVISÃO SISTEMÁTICA

Essa revisão sistemática foi conduzida de acordo com as diretrizes internacionais do “*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”^{69, 106} e “*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*” (PRISMA) e extensão para NMA^{107,108}. As fases de triagem, leitura na íntegra e extração de dados dos estudos foram executadas por dois revisores de maneira independente. As discrepâncias durante essas etapas foram discutidas em reuniões de consenso com a intervenção de um terceiro revisor caso necessário. A FIGURA 9 ilustra o esquema para condução da revisão. O protocolo desta revisão está publicado na plataforma PROSPERO (CRD42020149264) e disponível em OSF (DOI 10.17605/OSF.IO/YD3R4).

Primariamente, realizou-se uma breve pesquisa em uma base de dados com o tema, com intuito de verificar se há ou não estudos iguais ao que foi desenvolvido. Com isso, foi possível definir as perguntas de pesquisa:

- 1) Qual é o fármaco mais eficaz para o tratamento de infecções fúngicas invasivas causadas por *Candida* spp.?
- 2) Qual é o fármaco mais seguro para o tratamento de infecções fúngicas invasivas causadas por *Candida* spp.?

Após estabelecer as perguntas, determinaram-se os critérios de inclusão e exclusão dos estudos.

3.2.2 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Para a definição dos critérios de elegibilidade, a pergunta de pesquisa foi submetida ao acrônimo PICOS (em português: população, intervenção, comparador (controle), desfechos [*outcome*] e desenho de estudo [*Study design*]), que está descrito abaixo:

- a) População: Pacientes adultos (> 16 anos) diagnosticados com candidíase invasiva, candidemia ou candidíase disseminada;

- b) Intervenção: Qualquer antifúngico de uso sistêmico para o tratamento de infecção fúngica invasiva causada por *Candida* spp. utilizados em qualquer dose ou regime posológico;
- c) Comparador: Qualquer outro antifúngico de uso sistêmico, em dose diferente da intervenção, ou placebo;
- d) Desfechos: Para desfechos de eficácia foram considerados: (I) a erradicação micológica e cura clínica ou melhoria, (II) ausência de infecção fúngica recorrente ou emergente. Para desfechos de segurança foram considerados: (I) eventos adversos relacionados ao tratamento, (II) morte, (III) retirada (descontinuação por evento adverso ou falha terapêutica) e (IV) resistência;
- e) Desenho de estudo: foram incluídos ensaios clínicos randomizados (ECRs).

Foram excluídos os estudos que continham:

- a) Pacientes diagnosticados com qualquer outro tipo de candidíase ou infecções fúngicas;
- b) Ensaios clínicos de braço único ou com foco em outros tratamentos;
- c) Estudos observacionais, revisões narrativas, sistemáticas, de farmacocinética, de diagnóstico, editoriais, resumos publicados em congresso, cartas ao editor e outros que não se encaixam nos critérios de inclusão.
- d) Estudos que comparam diferentes intervenções de antifúngicos de uso sistêmico, fitoterápicos ou outras terapias.

3.2.3 BUSCAS E SELEÇÃO DE ESTUDOS

As buscas para essa revisão sistemática foram realizadas no *PubMed* e *Scopus*, sem limite de tempo e idioma (exceto os que não foram escritos em caracteres não romanos), usando as estratégias desenvolvidas para cada base de dados (disponível no APÊNDICE 2). As estratégias de busca foram desenvolvidas com os seguintes descritores: candidíase invasiva (*candidemia*, “*invasive candidiasis*”, “*invasive candida*”, *candidiasis*, “*candida infection**”), agentes

antifúngicos (“*antifungal agentes*”, *antifungal**), equinocandinas (*echinocandin**, *anidulafungin*, *caspofungin* e *miconazole*), azólicos e triazólicos (*triazol**, *azol**, *fluconazole*, *itraconazole*, *ketoconazole*, *voriconazole*, *isavuconazole*, *posaconazole*), macrolídios e ensaios clínicos randomizados (“*clinical trial**”, *random**, “*random allocation*”). Estes termos foram combinados com os operadores booleanos AND e OR, quando necessário. Foram resgatados os registros publicados até 23 maio de 2021.

Após as buscas, as duplicatas foram removidas e dois revisores independentes realizaram a triagem por meio da leitura de título e resumo dos registros encontrados, sendo que os registros considerados irrelevantes à pesquisa foram excluídos. Os registros que restaram para a próxima etapa foram buscados manualmente em bases de dados, base de registros de ensaios clínicos (clinicaltrials.gov) ou solicitado o registro completo para o autor. Os artigos relevantes, após a triagem, seguiram para a leitura na íntegra para serem avaliados de acordo com os critérios de elegibilidade e os estudos que não se enquadraram foram desconsiderados.

3.2.4 SÍNTESE DE DADOS E AVALIAÇÃO DA QUALIDADE

Uma planilha formulada e validada pelos revisores foi usada para extrair os dados dos estudos elegíveis. As informações extraídas incluíram: dados do estudo (nomes dos autores, ano de publicação, se há conflito de interesse, desenho de estudo, país, cegamento do estudo); dados basais (terapias envolvidas, posologia, tamanho da amostra, sexo e idade dos pacientes, duração do estudo e condição clínica dos pacientes); eficácia e segurança (desfechos clínicos e micológicos, eventos adversos relacionados ao tratamento, morte, descontinuações e resistência); informações para avaliação do risco de viés. Dois revisores extraíram os dados independentemente, discrepâncias foram identificadas e resolvidas através de consenso.

A qualidade metodológica dos artigos incluídos foi avaliada de acordo com a ferramenta revisada da Colaboração *Cochrane* para avaliar o risco de viés em estudos randomizados (RoB 2) e a escala de *Jadad*^{69,178}. As respostas obtidas através dessa avaliação não são usadas como critério de exclusão, mas foram consideradas para interpretação dos resultados. A ferramenta RoB 2.0 foi aplicada

considerando o desfecho primário de resposta ao tratamento reportado pelos estudos.

3.2.5 META-ANÁLISE EM REDE

As NMA foram realizadas para cada resultado de interesse, combinando dados de evidências diretas e indiretas, usando uma estrutura Bayesiana baseada no método de simulação de Markov Chain Monte Carlo¹¹⁰. As análises de consistência foram realizadas comparando a população, intervenção, comparador e desfechos entre os estudos. Um parâmetro de heterogeneidade comum foi assumido para todas as comparações e modelos de consistência foram construídos para cada rede. As medidas de tamanho do efeito foram definidas como *odds ratio* (OR), expresso com intervalos de credibilidade de 95% (ICr). Ambos os modelos de efeito fixo e aleatório foram testados, aquele com o menor critério de informação de desvio¹⁰⁷ foi selecionado. A convergência foi alcançada com base na inspeção visual dos gráficos de Brooks-Gelman-Rubin e um fator de redução da escala de potencial (PSRF) ($1 < \text{PSRF} \leq 1,05$).

As probabilidades de classificação, por meio de ranqueamento dos agentes antifúngicos, foram calculadas por meio da SUCRA para cada resultado a fim de aumentar a precisão estimada dos tamanhos de efeito relativos das comparações e estabelecer a melhor ou pior terapia. A robustez das redes foi avaliada por meio do modelo “*node-splitting*”, que mostra a inconsistência entre a comparação das evidências diretas e indiretas (valor de $p < 0,05$ revela inconsistência na rede)^{111,112}. Análises de sensibilidade com a retirada hipotética dos estudos foram realizadas quando foram identificadas discrepâncias na rede. Todas as análises foram realizadas usando o software Addis versão 1.17.6 (*Aggregate Data Drug Information System*; <http://drugis.org/addis>).

3.2.6 ANÁLISE DE DECISÃO MULTICRITÉRIO

O modelo SMAA foi utilizado para determinar a razão de risco-benefício (RB) de agentes antifúngicos no tratamento de candidíase invasiva ou candidemia usando evidências da NMA de ensaios clínicos com preferências desconhecidas ou parcialmente conhecidas. Dois critérios de benefício (ou seja, resposta geral ao

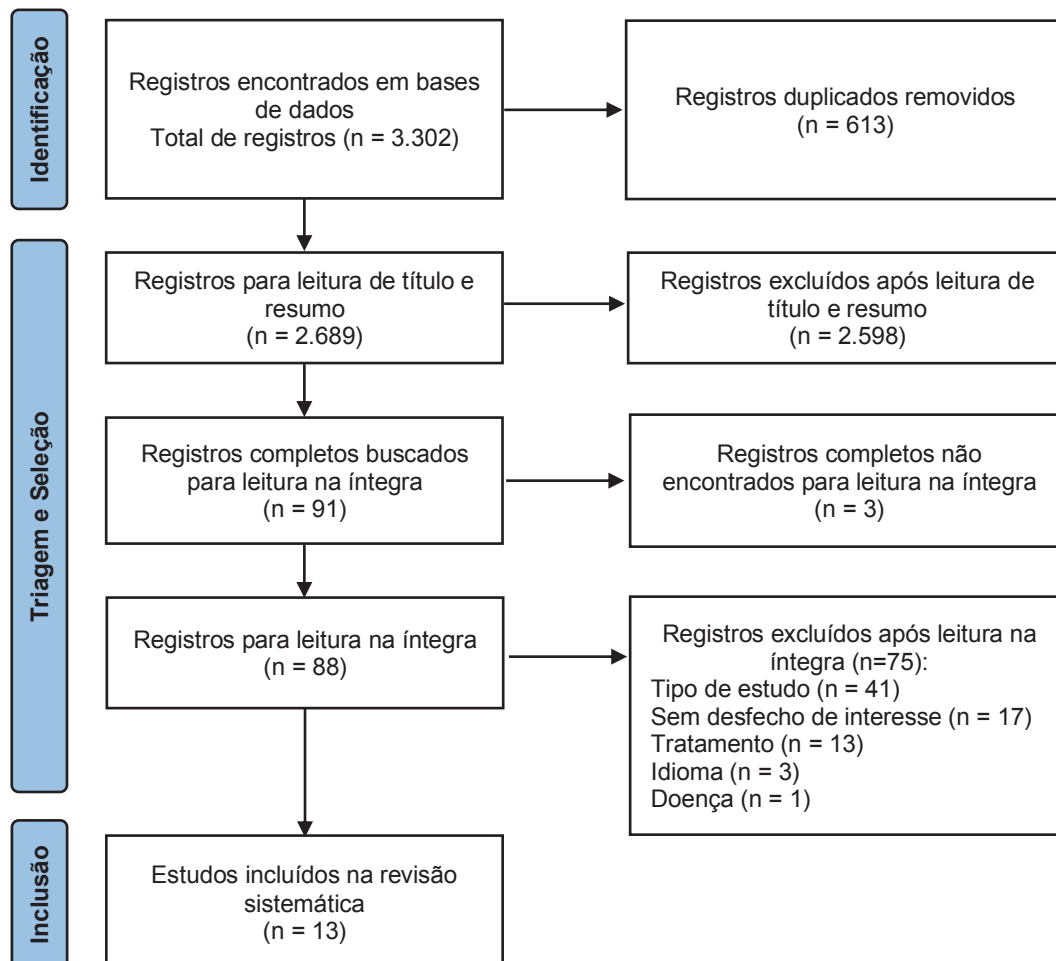
tratamento e recorrência) e um critério de risco (ou seja, descontinuação do tratamento) foram inicialmente considerados (cenário I). Um modelo contendo todas as terapias foi construído com preferências ausentes (ou seja, sem uma ordem de importância previamente estabelecida para os três desfechos) para fornecer uma breve visão geral das evidências. Diferentes modelos considerando a ordem preferencial de ocorrência destes desfechos também foram construídos como parte das análises de sensibilidade. A caspofungina 150 mg (por ser o fármaco mais recomendado pelas diretrizes clínicas^{103,179-183} e o mais encontrado nos ECRs) foi considerada a terapia de base para a construção dos diferentes modelos. Outros cenários, considerando diferentes critérios de risco (alteração da função hepática; cenário II), foram realizados. Os modelos foram gerados usando iterações de Monte Carlo (Addis versão 1.17.6)¹¹¹.

3.3 RESULTADOS

3.3.1 REVISÃO SISTEMÁTICA DE ESTUDOS PRIMÁRIOS

Aplicando as estratégias de busca definidas para cada uma das bases de dados escolhidas (APÊNDICE 2), foram identificados 3.302 registros, sendo que 613 registros foram considerados duplicados. A triagem por título e resumo foi realizada com 2.689 registros, dos quais 2.598 foram excluídos durante o processo de triagem de títulos e resumos, restando 91 estudos selecionados para a etapa posterior (leitura na íntegra). Após essa etapa, três registros não foram encontrados na íntegra e 74 estudos foram excluídos após a avaliação de texto integral, restando 13 registros referentes aos ECR¹⁸⁴⁻¹⁹⁶ elegíveis para extração e análise de dados (ver FIGURA 22). A lista completa de estudos incluídos e excluídos após a leitura completa do texto está disponível nas Tabelas A2.1 e A2.2 do APÊNDICE 2, respectivamente.

FIGURA 22 - FLUXOGRAMA DA REVISÃO SISTEMÁTICA CANDIDEMIA



O estudo de Dupont et al. (2009)¹⁸⁷ foi dividido em duas partes para a coleta de dados e análise, uma vez que faz a comparação de duas terapias em dois grupos diferentes de pacientes, sendo eles divididos em pacientes internados em UTI e pacientes internados em leitos convencionais.

Os 13 ECRs foram publicados entre 1996 e 2020, sendo a maioria deles (69,2%) projetados como estudos multicêntricos internacionais realizados em vários países. A duração mediana dos estudos foi de 18,2 meses (intervalo interquartil [IQR] de 5 a 44 meses). O número total de indivíduos abrangidos nesse estudo foi de 3.632 participantes. A maioria dos pacientes era do sexo masculino (57%), com idade mediana de 63,4 anos (IQR 16-97 anos). Quase todos os ensaios compararam diretamente terapias ativas e apenas um estudo teve placebo como principal comparador. As principais características dos estudos incluídos são apresentadas na TABELA 2.

Os antifúngicos avaliados foram anidulafungina (2 estudos), caspofungina (5 estudos), anfotericina-B convencional (3 estudos), anfotericina-B lipossomal (3 estudos), fluconazol (4 estudos), flucitosina (1 estudo), isavuconazol (1 estudo), micafungina (5 estudos) e rezafungina (1 estudo) em diferentes doses e regimes. Todas essas drogas foram administradas por via intravenosa.

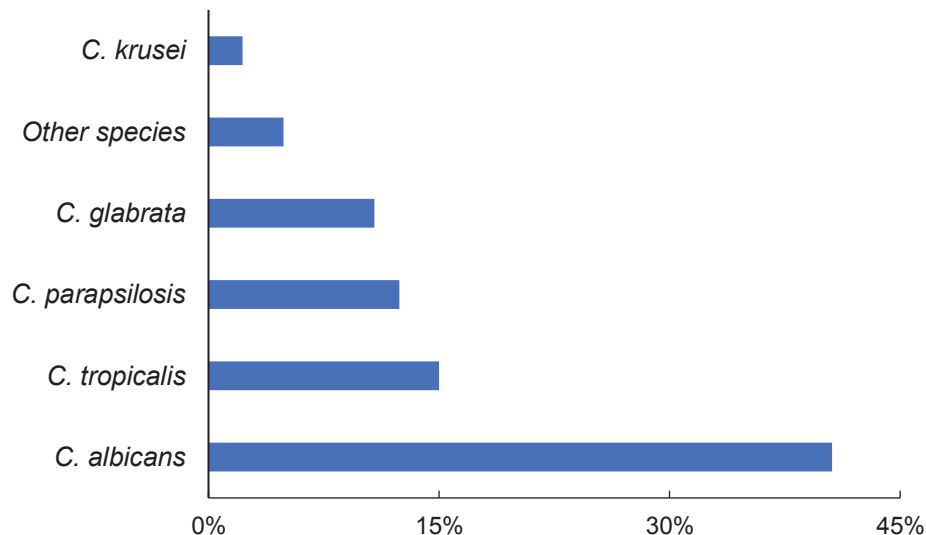
Alguns pacientes diagnosticados com candidíase invasiva apresentaram exposição prévia a fatores de risco, como o uso de antibióticos (n = 1.437; 39,6%) ou uso de cateter venoso central (n = 1.853; 51%). As comorbidades mais relatadas foram neutropenia (n = 611; 16,8%), câncer em órgãos sólidos (n = 556; 15,3%) e diabetes (n = 502; 13,8%). No geral, 2.391 pacientes (65,8%) foram diagnosticados com candidemia. As espécies mais comuns que causam IFI foram *C. albicans* (cerca de 41%), seguida por *C. tropicalis* (15%), *C. parapsilosis* (cerca de 12%), *C. glabrata* (11%) e *C. krusei* (<5%) (FIGURA 23).

TABELA 3 - CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUIDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA
 FONTE: O Autor (2021).

Autor	Tipo de Estudo	País	Drogas	Dose (mg/dia)	N	Idade média	Duração média do tratamento (dias)	Gênero masculino n (%)	Jadad
ABELE-HORN, 1996 ¹⁸⁴	ECR	Alemanha	FLU AMB/5-FL	200 1,0-1,5 ^A /2500	36 36	58,3 59,7	14,9 (± 8,9) 15,4 (± 9,4)	26 (72,2) 25 (69,4)	2 2
ANAISSE, 1996 ¹⁸⁵	ECR	EUA	FLU AMB	400 250	75 67	62,0 58,0	11,0 (± NR) 11,0 (± NR)	46 (61,0) 42 (63,0)	2
BETTS, 2009 ¹⁸⁶	ECR	Multicêntrico	CAS CAS	50 150	104 100	56,0 57,8	14,5 (1-49) 14,2 (1-51)	54 (51,9) 60 (60,0)	3
DUPONT, 2009 ¹⁸⁷	ECR	Multicêntrico	MIC L-AMB	100 3 ^A	127 136	53,1 52,4	NR NR	79 (62,2) 79 (58,1)	3
KNITSCH, 2015 ¹⁸⁸	ECR	Multicêntrico	MIC 2 L-AMB	100 3 ^A	120 110	53,7 53,4	NR NR	76 (63,3) 68 (61,8)	3
KRAUSE, 2004 ¹⁸⁹	ECR fase 2	EUA	PLA MIC	NA 100	127 125	63,0 61,6	NR NR	42 (33,1) 53 (42,7)	2
KULLBERG, 2019 ¹⁹⁰	ECR fase 3	Multicêntrico	ANI ANI ANI	50 75 100	42 40 41	52,0 54,0 59,0	NR NR NR	13 (33,0) 21 (53,0) 18 (45,0)	5
KUSE, 2007 ¹⁹¹	ECR fase 3	Multicêntrico	ISA CAS MIC L-AMB	200 50 100 3 ^A	221 219 264 267	58,0 57,9 54,5 56,0	11,0 (1-56) 12,0 (1-56) 15,0 (± NR) 15,0 (± NR)	143 (64,7) 126 (57,6) 165 (63,0) 160 (60,0)	5
MORA-DUARTE, 2002 ¹⁹²	ECR	Multicêntrico	CAS AMB	50 0,6-0,7 ^A	114 125	56,0 55,0	12,1 (1-28) 11,7 (1-28)	56 (51,4) 69 (60,0)	4
PAPPAS, 2007 ¹⁹³	ECR fase 3	Multicêntrico	MIC MIC CAS	100 150 50	191 199 188	56,6 55,4 55,8	14,0 14,0 14,0	107 (56,0) 117 (58,8) 112 (59,6)	3
PHILLIPS, 1997 ¹⁹⁴	ECR	Canadá	FLU AMB	400 0,6-0,7 ^A	53 53	65,0 58,0	21,0 15,0	26 (52,0) 32 (60,5)	3
REBOLI, 2007 ¹⁹⁵	ECR	Canadá e EUA	ANI FLU	100 400	127 118	57,0 59,2	13,5 12,1	65 (51,0) 60 (51,0)	4
THOMPSON, 2020 ¹⁹⁶	ECR fase 2	Multicêntrico	CAS RZF RZF	50 400 ^B 200 ^B	81 57 69	59,0 60,0 59,0	NR NR NR	44 (54,3) 36 (63,2) 38 (55,1)	4

NOTA: 5-FL: flucitosina; AMB: anfotericina B convencional; ANI: anidulafungina; CAS: caspofungina; FLU: fluconazol; ISA: isavuconazol; L-AMB: anfotericina B lipossomal; MIC: micafungina; PLA: placebo; RZF: rezafungina; NR: não relatado. A: dose relatada como mg/kg/dia; B: dose relatada como mg/semana.

Figura 23 - PREVALÊNCIA DAS ESPÉCIES DE CANDIDA IDENTIFICADAS EM PACIENTES COM IFI CAUSADA POR ESSE FUNGO.

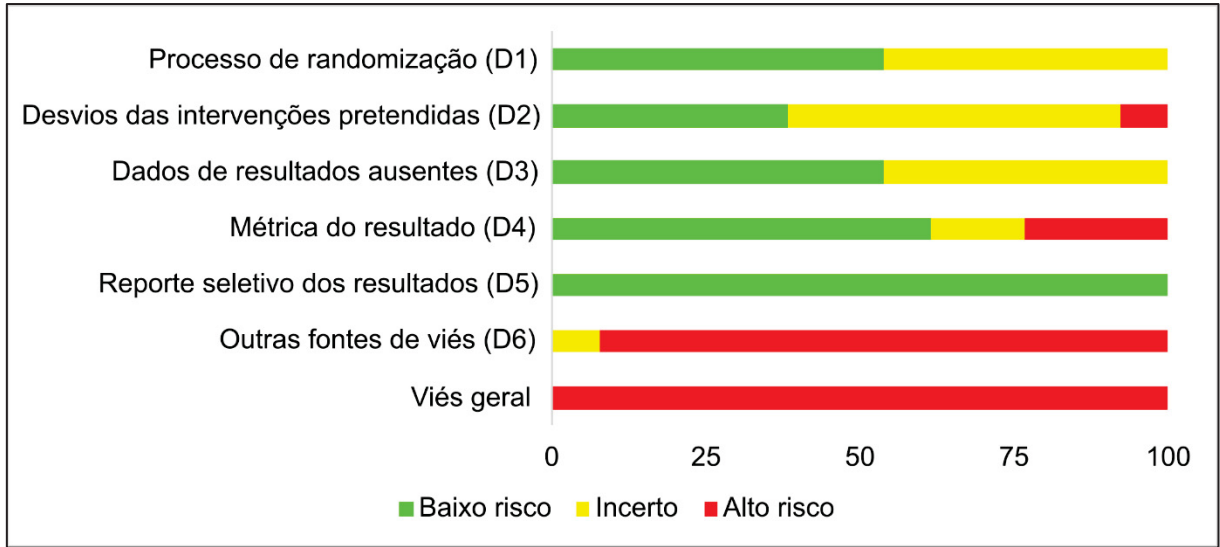


FONTE: O Autor (2021).

3.3.2 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA

A qualidade metodológica global dos estudos foi julgada moderada com pontuação média de Jadad de 3,31 (IQR 2-5), com apenas três estudos (23,1%) apontando pontuação igual a 2. Considerando o desfecho primário de resposta ao tratamento reportado pelos estudos, todos os ensaios foram randomizados, apesar de que poucos descreveram corretamente o processo de randomização, e apresentaram a descrição das perdas ou exclusão dos participantes do estudo. Um estudo foi desenhado como ensaio clínico aberto e foi julgado com alto risco de viés para o domínio da cegamento dos participantes e dos responsáveis pela administração e coleta de resultados. Sete ensaios (53,8%) não deixaram claro o processo de cegamento. Poucas preocupações foram observadas para os domínios de dados de resultados incompletos e relatórios seletivos. Quase todos os ensaios (n=12; 92,3%) foram classificados como tendo alto risco de viés (outro domínio de viés) devido ao financiamento de empresas farmacêuticas ou à presença de conflito de interesses.

FIGURA 24 - RISCO DE VIÉS POR DESFECHO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS DA REVISÃO SISTEMÁTICA



FONTE: O Autor (2021).

FIGURA 25 - RISCO DE VIÉS DE CADA ESTUDO INCLUÍDO NA REVISÃO SISTEMÁTICA

Estudo	D1	D2	D3	D4	D5	D6	Geral
ABELE-HORN, 1996	?	-	?	-	+	?	-
ANAISSIE, 1996	?	?	?	-	+	-	-
BETTS, 2009	+	+	?	+	+	-	-
DUPONT, 2009	?	?	+	+	+	-	-
KNITSCH, 2015	?	?	?	?	+	-	-
KRAUSE, 2004	?	?	+	?	+	-	-
KULLBERG, 2019	+	?	?	+	+	-	-
KUSE, 2007	+	+	+	+	+	-	-
MORA-DUARTE, 2002	+	+	+	+	+	-	-
PAPPAS, 2007	+	+	+	+	+	-	-
PHILLIPS, 1997	?	?	+	+	+	-	-
REBOLI, 2007	+	?	?	-	+	-	-
THOMPSON III, 2020	+	+	+	+	+	-	-

FONTE: O Autor (2021).

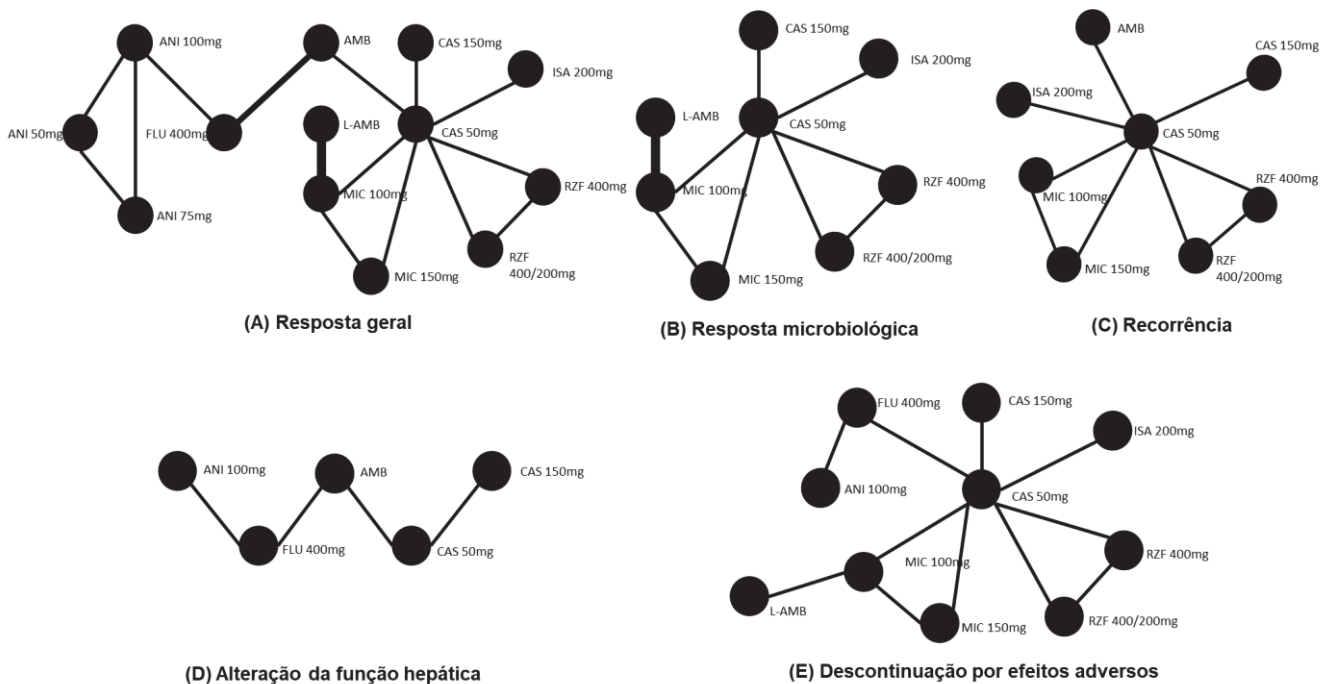
NOTA: D1: processo de randomização; D2: desvios dos resultados pretendidos; D3: resultados ou dados ausentes; D4: métrica do resultado; D5: reporte seletivo dos resultados; D6: outras fontes de viés. Desfecho primário: resposta geral ao tratamento

3.3.3 META-ANÁLISES

3.3.3.1 Meta-análises em rede

Foi possível construir cinco meta-análises de rede para os desfechos de: resposta geral ao tratamento (clínico e microbiológico), resposta microbiológica, recorrência, descontinuação do tratamento devido a eventos adversos e função hepática anormal (evento adverso mais relatado) (FIGURA 26). Todas as redes foram consideradas robustas, sem discrepância significativa entre evidências diretas e indiretas para todos os pares de tratamentos (ver no APÊNDICE 2).

FIGURA 26 - REDES DE COMPARAÇÕES DE TRATAMENTO PARA CADA DESFECHO



FONTE: O Autor (2021).

NOTA: AMB: anfotericina B convencional; ANI: anidulafungina; CAS: caspofungina; FLU: fluconazol; ISA: isavuconazol; L-AMB: anfotericina B lipossomal; MIC: micafungina; RZF: rezafungina

A resposta geral ao tratamento (tanto clínica quanto microbiológica) foi relatada por 11 ensaios (n=3.295 pacientes), possibilitando a comparação de 13 tratamentos: anfotericina-B convencional (0,6-0,7 mg/kg), anfotericina-B lipossomal (3 mg/kg), anidulafungina (50 mg, 75 mg e 100 mg), caspofungina (50 mg e 150 mg), fluconazol (400 mg), isavuconazol (200 mg), micafungina (100 mg e 150 mg) e rezafungina (200 mg e 400 mg/semana). O resultado da resposta microbiológica foi

avaliado por cinco ensaios (n=1.898) que incluíram os tratamentos caspofungina (50 mg e 150 mg), isavuconazol (200 mg), anfotericina-B lipossomal (3 mg/kg), micafungina (100 mg) e rezafungina (200 mg/semana e 400 mg/semana). O artigo da Dupont⁴² relatou dados separados para pacientes internados na unidade de terapia intensiva e para os internados na enfermaria comum.

Embora não tenham sido encontradas diferenças significativas entre as terapias nas análises de consistência desses desfechos (ver análises completas no APÊNDICE 2 – FIGURA A2.1 E A2.2), a análise de SUCRA (QUADRO 2) demonstrou a caspofungina (150 mg) como a terapia mais promissora tanto para respostas gerais (clínicas e microbiológicas) quanto microbiológicas com probabilidades de 72% e 75%, respectivamente, seguido por rezafungina 400 mg na primeira semana mais 200 mg nas semanas seguintes (65% e 54%, respectivamente) e micafungina 100 mg (65% e 75%, respectivamente). O fluconazol (400 mg) foi classificado como a última opção para resposta global (17% em SUCRA), enquanto o isavuconazol (200 mg) apresentou à pior resposta microbiológica (8%) (FIGURA 27).

TABELA 4 - COMPARAÇÃO ENTRE VALORES DE SUCRA PARA CADA DESFECHO, QUE VARIAM ENTRE 0% E 100%.

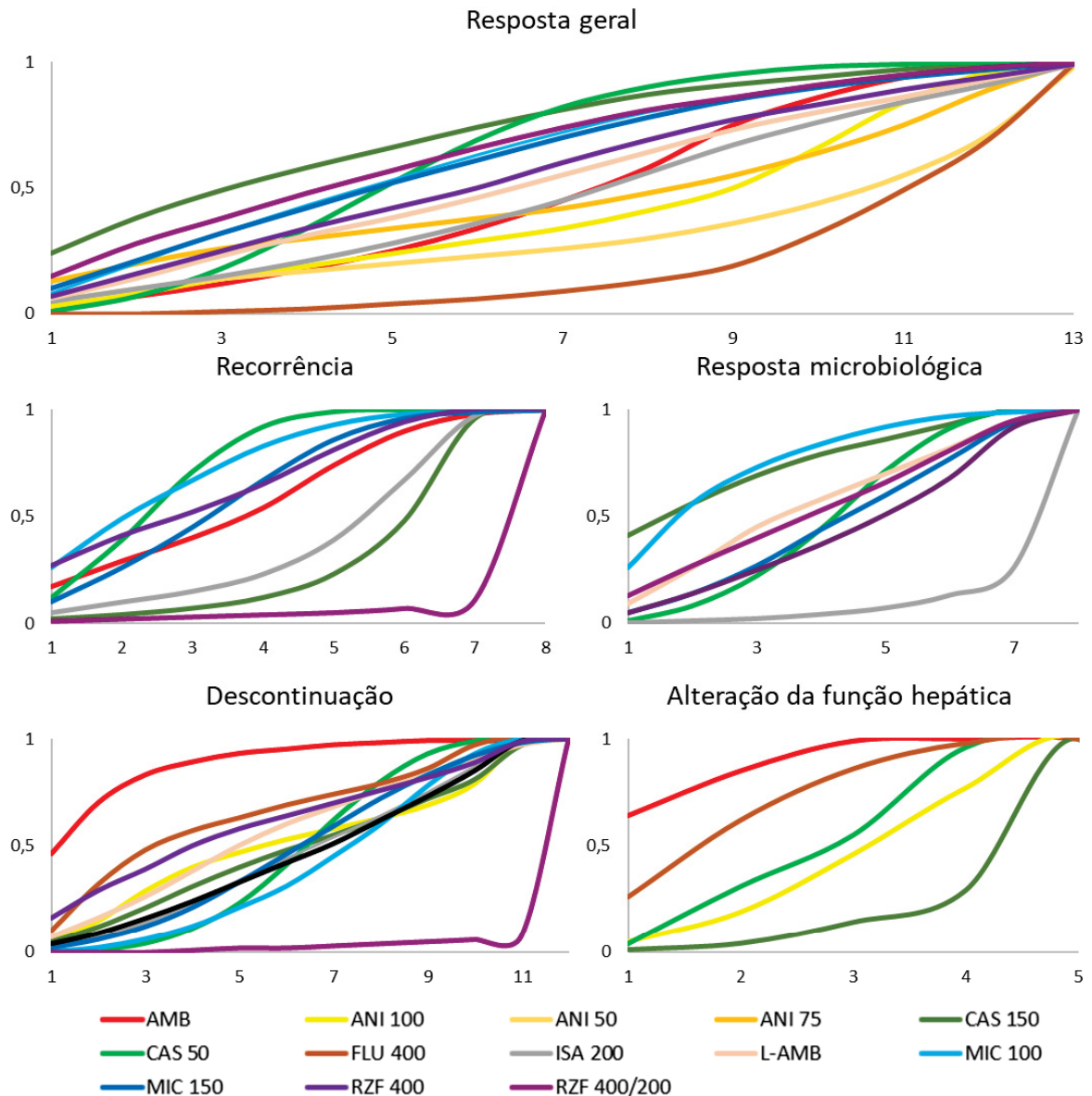
	Resposta geral	Resposta microbiológica	Recorrência	Descontinuação	Alteração da função hepática
AMB	46%	-	57%	88%	87%
ANI 50 mg	29%	-	-	-	-
ANI 75 mg	45%	-	-	-	-
ANI 100 mg	39%	-	-	51%	37%
CAS 50 mg	62%	48%	73%	47%	46%
CAS 150 mg	72%	75%	27%	48%	12%
FLU 400 mg	17%	-	-	65%	68%
ISA 200 mg	45%	8%	37%	46%	-
L-AMB	51%	55%	-	56%	-
MIC 100 mg	62%	75%	74%	41%	-
MIC 150 mg	61%	46%	61%	48%	-
RZF 400 mg	54%	42%	66%	61%	-
RZF 400/200 mg	65%	54%	5%	3%	-

Provavelmente menos eficaz e seguro Provavelmente mais eficaz e seguro

FONTE: O Autor (2021).

NOTA: AMB: anfotericina B convencional; ANI: anidulafungina; CAS: caspofungina; FLU: fluconazol; ISA: isavuconazol; L-AMB: anfotericina B lipossomal; MIC: micafungina; RZF: rezafungina

FIGURA 27 - FIGURA 27: ANÁLISE DA SUPERFÍCIE SOB A CURVA DE CLASSIFICAÇÃO CUMULATIVA (“SURFACE UNDER THE CUMULATIVE RANKING CURVE” - SUCRA) POR DESFECHO



FONTE: O Autor (2021).

NOTA: AMB: anfotericina B convencional; ANI: anidulafungina; CAS: caspofungina; FLU: fluconazol; ISA: isavuconazol; L-AMB: anfotericina B lipossomal; MIC: micafungina; RZF: rezafungina

As meta-análises em rede de recorrência da doença (quatro estudos; seis tratamentos avaliados) e descontinuação devido a eventos adversos (oito estudos incluídos; nove tratamentos) também não apresentaram diferenças estatísticas entre as terapias. Doses mais baixas de micafungina (100 mg) e caspofungina (50 mg) provavelmente foram mais relacionadas a recorrências (valores SUCRA de 74% e 73%, respectivamente), enquanto doses mais altas de rezafungina (400 mg na

primeira semana mais 200 mg nas semanas seguintes) e caspofungina (150 mg) foram as opções mais seguras (5% e 27% de chance de recorrência). A anfotericina-B convencional e fluconazol (400 mg) foram altamente associadas à descontinuação (88% e 65%, respectivamente), enquanto rezafungina foi a alternativa mais tolerável (3%).

Para a rede de incidência do evento adverso da função hepática anormal (quatro estudos; cinco tratamentos), a anfotericina convencional B (0,6-0,7 mg/kg) foi significativamente mais relacionada à incidência deste evento quando comparada com a caspofungina 150 mg (OR 0,08 [95% ICr 0,00-0,95]). Não foram encontradas diferenças estatísticas entre as demais terapias nas análises de consistência (FIGURA 28). A análise de SUCRA demonstrou que a anfotericina-B convencional e fluconazol (400 mg) apresentaram as maiores probabilidades de causar função hepática anormal (87% e 68%, respectivamente), enquanto a caspofungina 150 mg foi a alternativa mais segura (FIGURA 27).

A correlação entre o resultado da resposta geral ao tratamento e a descontinuação devido a eventos adversos são mostradas na FIGURA 28. No geral, a caspofungina, micafungina e rezafungina estão relacionados tanto à melhor eficácia (>60%) e um perfil de segurança intermediário (descontinuação abaixo de 45%). Embora tenham eficácia moderada-alta (cerca de 50%), regimes contendo anfotericina levaram a mais descontinuação devido a eventos adversos. Drogas como anidulafungina e isavuconazol parecem ter eficácia moderada e um perfil de segurança bom. O fluconazol apresentou baixas taxas de eficácia e foi menos tolerável pelos pacientes.

FIGURA 28 - RESULTADOS DE CONSISTÊNCIA DE MÚLTIPLAS ANÁLISES DE COMPARAÇÃO DE TRATAMENTO PARA FUNÇÃO HEPÁTICA ANORMAL

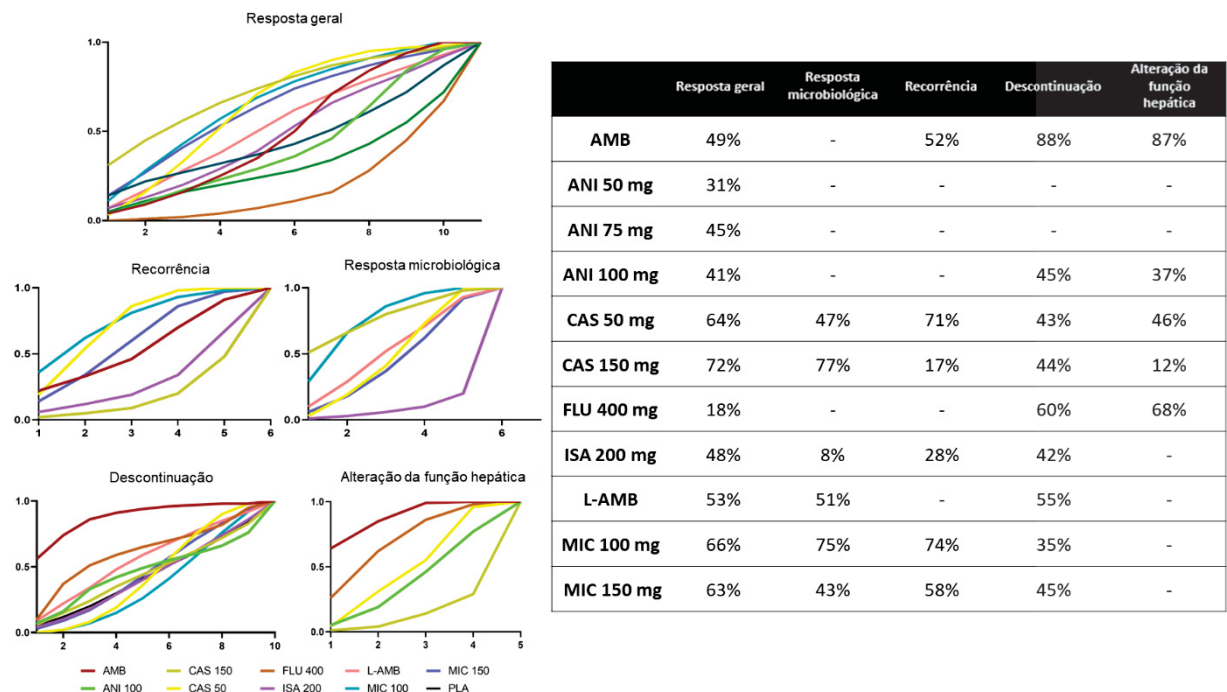
AMB 0.6-0.7 mg/Kg	0,26 (0,01, 4,32)	<u>0,08 (0,00, 0,95)</u>	0,32 (0,07, 1,42)	0,56 (0,04, 5,94)
	ANI 100mg	0,30 (0,01, 16,07)	1,24 (0,05, 35,28)	2,19 (0,46, 9,92)
		CAS 150mg	4,12 (0,55, 49,28)	7,35 (0,20, 296,94)
			CAS 50mg	1,80 (0,09, 28,71)
				FLU 400mg

FONTE: O Autor (2021).

NOTA: As intervenções são relatadas em ordem alfabética. As comparações entre as intervenções devem ser lidas da esquerda para a direita. A estimativa (OR com 95% ICr) para cada comparação está na célula em comum, onde há intersecção entre a intervenção relacionada a linha e a intervenção relacionada a coluna. Para todas as comparações, valores de OR menores que 1 favorecem a intervenção relacionada a linha. Valores de OR maiores que 1 favorecem a intervenção relacionada a coluna. Os resultados significativos estão em negrito e sublinhados. AMB: anfotericina B convencional; ANI: anidulafungina; CAS: caspofungina; FLU: fluconazol.

As análises de sensibilidade das redes, com a hipotética remoção da terapia mais recente (ou seja, rezafungina), que ainda não foi aprovada para uso geral pelas agências reguladoras, são ilustradas nas FIGURAS 29 e 30. Os resultados gerais são semelhantes às análises originais e destacam a caspofungina 150 mg como a droga mais promissora com respostas gerais e microbiológicas favoráveis (72% e 77% na SUCRA), baixas taxas de recidiva (17%) e poucos eventos adversos na função hepática (12%).

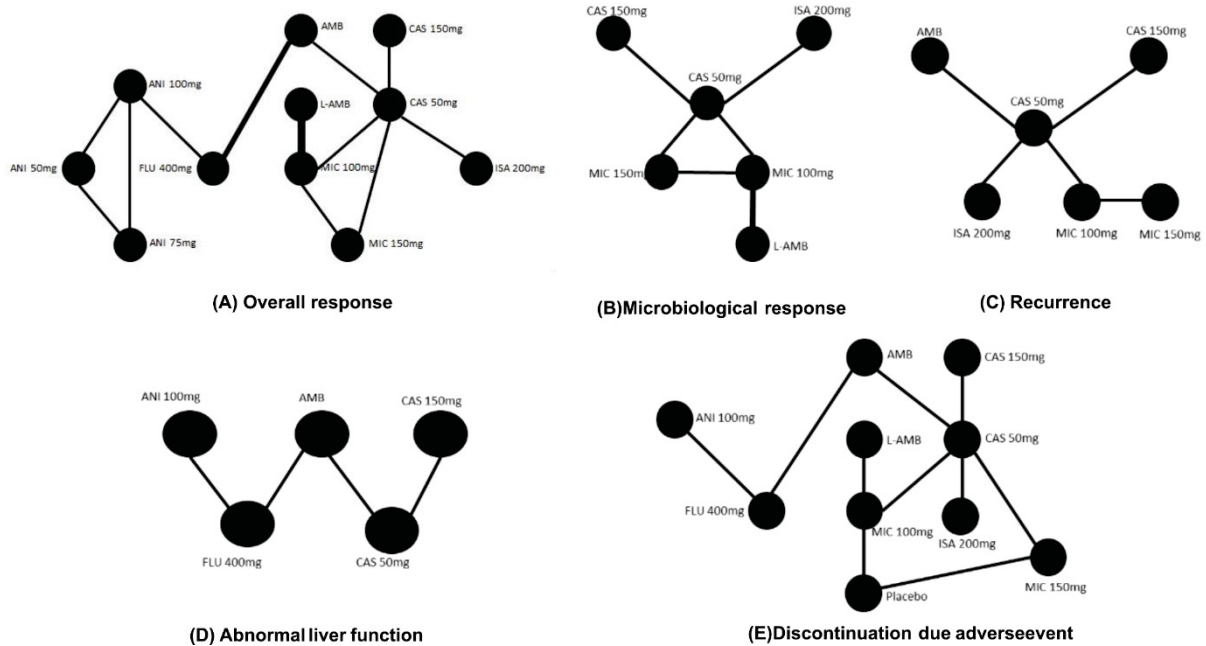
FIGURA 29 - ANÁLISE DA SUPERFÍCIE SOB A CURVA DE CLASSIFICAÇÃO CUMULATIVA ("SURFACE UNDER THE CUMULATIVE RANKING CURVE" - SUCRA) POR DESFECHO PARA A ANÁLISE DE SENSIBILIDADE



FONTE: O Autor (2021).

NOTA: AMB: anfotericina B convencional; ANI: anidulafungina; CAS: caspofungina; FLU: fluconazol; ISA: isavuconazol; L-AMB: anfotericina B lipossomal; MIC: micafungina

FIGURA 30 - REDES DE COMPARAÇÕES DE TRATAMENTO PARA CADA DESFECHO EMPREGADO NA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE



FONTE: O Autor (2021).

NOTA: AMB: anfotericina B convencional; ANI: anidulafungina; CAS: caspofungina; FLU: fluconazol; ISA: isavuconazol; L-AMB: anfotericina B lipossomal; MIC: micafungina

3.3.3.2 Análise de decisão multicritério

Os resultados do SMAA foram análogos às análises de sensibilidade, incluindo apenas medicamentos aprovados por agências reguladoras atualmente. A classificação de aceitabilidade do cenário I (resposta geral ao tratamento, recorrência e descontinuação relacionada à medicação com preferências ausentes; caspofungina 150 mg como linha de base) é mostrada nas FIGURAS 31 e 32 (com seis opções terapêuticas). Esse cenário favoreceu a caspofungina de 150 mg (relação risco-benefício [RB] de 60%). A anfotericina B convencional permaneceu como última classificada, com a pior razão RB. Ao realizar análises de sensibilidade, definindo as preferências ordinais dos três critérios (resposta geral ao tratamento como primeiro desfecho crítico, seguida de recorrência e descontinuação), a caspofungina 150 mg permaneceu a melhor opção (52%), seguida por micafungina 150 mg e caspofungina 50 mg (20% e 30% respectivamente). A anfotericina B convencional permaneceu como a pior alternativa.

FIGURA 31 - ACEITABILIDADE DE CLASSIFICAÇÃO DO SMAA – AUSÊNCIA DE PREFERÊNCIAS ORDINAIS

	Nível 1	Nível 2	Nível 3	Nível 4	Nível 5	Nível 6
AMB 0,6-0,7 mg/Kg	3%	7%	9%	11%	16%	54%
CAS 150mg	60%	17%	9%	6%	5%	2%
CAS 50mg	3%	16%	29%	30%	18%	4%
ISA 200mg	13%	25%	15%	14%	19%	14%
MIC 100mg	9%	16%	18%	20%	21%	15%
MIC 150mg	11%	19%	20%	19%	20%	11%

FONTE: O Autor (2021).

NOTA: Cada intervenção tem uma probabilidade de ser o melhor tratamento (Nível 1) ou o pior tratamento (Nível 6) considerando seus benefícios gerais (resposta geral ao tratamento e recorrência) e risco (descontinuação). Caspofungina 150 mg foi usada como linha de base. AMB: anfotericina B convencional; CAS: caspofungina; ISA: isavuconazol; MIC: micafungina.

FIGURA 32 - ACEITABILIDADE DE CLASSIFICAÇÃO DO SMAA – COM PREFERÊNCIAS ORDINAIS

	Nível 1	Nível 2	Nível 3	Nível 4	Nível 5	Nível 6
AMB 0.6-0.7 mg/Kg	6%	10%	11%	14%	21%	39%
CAS 150mg	52%	18%	10%	8%	7%	5%
CAS 50mg	4%	18%	30%	29%	16%	3%
ISA 200mg	13%	17%	13%	14%	19%	24%
MIC 100mg	11%	18%	18%	17%	20%	16%
MIC 150mg	13%	20%	19%	18%	18%	13%

FONTE: O Autor (2021).

Nota: Cada intervenção tem uma probabilidade de ser o melhor tratamento (Nível 1) ou o pior tratamento (Nível 6) considerando seus benefícios gerais (resposta geral ao tratamento e recorrência) e risco (descontinuação). Caspofungina 150 mg foi usada como linha de base. AMB: anfotericina B convencional; CAS: caspofungina; ISA: isavuconazol; MIC: micafungina.

Cinco regimes terapêuticos foram incluídos no cenário II do SMAA (resposta geral ao tratamento e função hepática anormal; ver FIGURAS 33 e 34). Tanto para as preferências ausentes quanto para a ordinal, a caspofungina 150 mg permaneceu como a melhor alternativa (razão RB de 69% e 60%, respectivamente), seguido por caspofungina 50 mg (53% e 51%, respectivamente). O fluconazol de 400 mg foi classificado como a pior opção (relação RB de 53% e 61%, respectivamente).

FIGURA 33 - ACEITABILIDADE DE CLASSIFICAÇÃO DO SMAA – AUSÊNCIA DE PREFERÊNCIAS ORDINAIS

	Nível 1	Nível 2	Nível 3	Nível 4	Nível 5
AMB 0.6-0.7 mg/Kg	3%	8%	35%	28%	26%
ANI 100mg	14%	17%	28%	27%	14%
CAS 150mg	69%	17%	7%	4%	3%
CAS 50mg	14%	53%	20%	10%	4%
FLU 400mg	1%	18%	11%	32%	53%

FONTE: O Autor (2021).

NOTA: Cada intervenção tem probabilidade de ser considerada como melhor tratamento (Nível 1) ou o pior tratamento (Nível 5), considerando seus benefícios gerais (resposta geral ao tratamento) e risco (função hepática anormal). Caspofungina 150 mg foi usada como linha de base. AMB: anfotericina B convencional; ANI: anidulafungina; CAS: caspofungina; FLU: fluconazol.

FIGURA 34 - ACEITABILIDADE DE CLASSIFICAÇÃO DO SMAA – COM PREFERÊNCIAS ORDINAIS

	Nível 1	Nível 2	Nível 3	Nível 4	Nível 5
AMB 0.6-0.7 mg/Kg	5%	12%	44%	28%	11%
ANI 100mg	15%	13%	22%	32%	18%
CAS 150mg	60%	20%	9%	6%	5%
CAS 50mg	19%	51%	18%	8%	5%
FLU 400mg	1%	4%	7%	28%	61%

FONTE: O Autor (2021).

NOTA: Cada intervenção tem probabilidade de ser considerada como melhor tratamento (Nível 1) ou o pior tratamento (Nível 5), considerando seus benefícios gerais (resposta geral ao tratamento) e risco (função hepática anormal). Caspofungina 150 mg foi usada como linha de base. AMB: anfotericina B convencional; ANI: anidulafungina; CAS: caspofungina; FLU: fluconazol.

3.4 DISCUSSÃO

Esta revisão sistemática com meta-análises em rede e análises de aceitabilidade multicritério estocástica sintetizou as evidências disponíveis sobre perfil de eficácia e segurança de oito terapias em diferentes concentrações e regimes posológicos (resultando em 13 abordagens terapêuticas) usadas no manejo de candidíase invasiva e candidemia. As espécies de *Candida* são a quarta causa mais comum de infecções adquiridas em hospitais, especialmente em pacientes internados em UTI. *Candida* spp. podem colonizar, invadir e se espalhar pelos órgãos de um paciente sem causar sinais e sintomas específicos que possam estar relacionados à infecção. Consequentemente, as infecções invasivas são responsáveis por prolongar o tempo médio de internação e estão associadas a uma taxa de mortalidade de mais de 50%¹⁹⁷⁻¹⁹⁹.

Foi possível verificar que a maioria dos pacientes foi infectada por *C. albicans*, seguida pelas espécies *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata* e *C. krusei*, o que está de acordo com relatos anteriores sobre a ampla distribuição e emergência de cepas de *Candida*. Além disso, uma meta-análise recente indicou que pacientes com sepse, em estado grave, que são infectados por *Candida* são mais propensos a desenvolver candidíase invasiva com maior severidade, estimada por OR 3,32 (95% ICr 1,68-6,58) em comparação com pacientes não colonizados²⁰⁰. Nesse contexto, o rápido diagnóstico de infecção causada por *Candida* e a correta identificação da espécie são de extrema importância para a escolha da terapia e para a previsão do potencial risco de desenvolvimento de resistência antifúngica.

Embora várias publicações científicas abordem a eficácia comparativa dos antifúngicos como tratamento profilático primário em bebês prematuros ou neonatos com infecções invasivas^{31,201,202} ou em pacientes imunossuprimidos (por exemplo, doença hematológica, câncer)²⁰³⁻²⁰⁵, a evidência sintetizada sobre o efeito clínico desses medicamentos para o tratamento de infecções invasivas por *Candida* ainda é conflitante. A revisão sistemática com meta-análise pareada publicada por Osa et al. (2020)²⁰⁶ comparou apenas a classe de azólicos vs. anfotericina B convencional (apenas 3 ensaios incluídos) para candidemia e mostrou a superioridade deste último sobre os azólicos em termos de eficácia, mas com maior risco de causar distúrbios renais. Tashiro et al. (2020)²⁰⁷ comparou diretamente a classe de equinocandinas com não-equinocandinas (n = 5 ensaios) e concluiu que as

equinocandinas estavam mais associadas a um melhor sucesso clínico do que os azólicos (Razão de Risco [RR] 1,20 [95% ICr 1,08-1,34] $p = 0,001$), enquanto não foram observadas diferenças significativas entre equinocandinas e polienos. Em relação aos eventos adversos, não houve diferença significativa entre os grupos de tratamento. Para crianças e neonatos com candidíase invasiva, no estudo de Chen et al. (2019)²⁰⁸, não foram encontradas diferenças significativas no uso de equinocandinas ou anfotericina B ($n = 5$ ensaios) em relação às taxas de resposta clínica (OR 1,38 [95% ICr 0,68-2,80]). No entanto, o risco de descontinuar o tratamento devido a efeitos adversos foi significativamente menor no grupo das equinocandinas do que no grupo da anfotericina B (OR 0,30 [95% ICr 0,12-0,76])²⁰⁸.

Nesse estudo, produziu-se diferentes redes de comparações de tratamento antifúngico ($n = 13$ ensaios incluídos), contabilizando diferentes concentrações de medicamentos e regimes posológicos. Esta visão geral mais ampla do efeito de todas as alternativas disponíveis pode orientar decisões clínicas mais assertivas e o início de outros ensaios clínicos bem planejados para candidíase invasiva e candidemia. Embora não tenham sido encontradas diferenças estatísticas entre os tratamentos, a classe das equinocandinas se destaca pela combinação de eficácia e tolerabilidade ligeiramente maiores, o que está de acordo com as meta-análises pareadas de Tashiro et al. e Chen et al.^{207,208}. As diretrizes clínicas internacionais, assim como a brasileira, também recomendam o uso de equinocandinas para o manejo de diferentes infecções fúngicas invasivas^{166,181,182,209}. Isso pode ser devido ao amplo espectro de ação das equinocandinas contra a maioria das espécies de *Candida*, com concentrações inibitórias mínimas mais baixas (MIC) e resistência quando comparada a outras classes²¹⁰⁻²¹².

A caspofungina 150 mg foi classificada como a opção aprovada e mais promissora do mercado para o tratamento de IFI causada por *Candida* spp. com maiores probabilidades (SUCRA 72%) de levar a respostas clínicas e microbiológicas e com baixas taxas de descontinuação (SUCRA em torno de 48% de probabilidade). O RB na SMAA (cenário I) foi de 60%. Ao lado dessa alternativa, encontramos doses mais baixas de caspofungina (50 mg) e ambas as doses de micafungina de 50 e 150 mg (probabilidades SUCRA de cerca de 60% para eficácia e 40% para segurança). Embora a Diretriz de Prática Clínica para o Manejo da Candidíase da *Infection Disease Society of America* (ISDA) de 2016¹⁶⁶ e outras diretrizes¹⁷⁹⁻¹⁸² afirmem que as equinocandinas são igualmente eficazes para o

tratamento de IFI, demonstramos pequenas diferenças em seu perfil que pode impactar nas decisões clínicas. A anidulafungina mostrou uma resposta inferior em comparação com as outras drogas da classe, com probabilidades de levar a uma resposta global inferior a 45%. Isso pode ser justificado pela diferença na razão entre a área sob a curva e a concentração inibitória mínima (AUC:MIC) e o volume de distribuição [VD]²¹³ dessas drogas^{211,214,215}.

Também identificamos a rezafungina, uma nova droga, que está em desenvolvimento (ou seja, atualmente não aprovado pelas agências reguladoras), da classe das equinocandinas que pode ser administrada uma vez por semana, como uma alternativa potencial para o tratamento de IFI. Estudos recentes mostram que a rezafungina tem uma estabilidade e solubilidade excepcionais e uma meia-vida notavelmente longa, permitindo a exposição inicial ao medicamento com posologia semanal. Este medicamento tem se mostrado compatível a outras equinocandinas, com atividade contra *Candida* spp. e *Aspergillus* spp. incluindo subconjuntos de isolados de *Candida auris* resistentes a equinocandina e *Aspergillus* resistentes a azol. Os ensaios clínicos de fase III ainda precisam ser realizados para confirmar esses achados e permitir a implementação da rezafungina na prática clínica^{46,48,216}.

A literatura científica mostra que, para uma verdadeira eficácia do tratamento, com a redução da carga micológica como resultado, as diferentes doses de equinocandinas devem atingir o limite AUC:MIC de 3000²¹⁵. Isso provavelmente não é alcançado com as concentrações atuais de anidulafungina usadas nos estudos incluídos nesta revisão. Bader et al. (2018)²¹⁴ demonstraram em um estudo com pacientes simulados que, após a administração diária de 100 mg de anidulafungina para o tratamento da candidemia causada por *C. glabrata*, a relação AUC:MIC do fármaco livre no plasma era inferior ao limite mínimo exigido para atingir o alvo terapêutico. Os valores de VD da anidulafungina também nos permitiram supor que o fármaco tem menor concentração plasmática e, conseqüentemente, menor disponibilidade no local de ação²¹⁷. Assim, a farmacocinética e a farmacodinâmica antifúngica têm papel fundamental nas decisões terapêuticas, favorecendo melhoras clínicas e microbiológicas mais rápidas ao mesmo tempo minimizando o risco de eventos adversos²¹⁸⁻²²⁰.

O agente antifúngico "ideal" deve ter um amplo espectro de ação, apresentar ação fungicida em baixas concentrações e ter farmacocinética e farmacodinâmica favoráveis, bem como um perfil de segurança aceitável (por exemplo, sem

toxicidade, efeitos colaterais, resistência)^{221,222}. As equinocandinas têm atividade fungicida contra a maioria das espécies de *Candida*¹⁶⁶, apresentam menores índices de descontinuação (probabilidade de 42,5% [IQR 35 - 45%]) e menos eventos adversos, sendo que, quando presentes, a maioria deles são considerados leves (por exemplo, febre, náuseas, vômitos, alterações nas enzimas hepáticas, tonturas, taquicardia). Além disso, as equinocandinas são mais ativas e eficazes que os azóis nos casos de infecções por *Candida* associadas ao uso frequente de cateteres venosos, que favorecem a entrada de fungos e a formação de biofilmes^{211,223,224}.

Semelhante ao que foi demonstrado pela comparação direta de Osa et al. (2020)²⁰⁶ e por estudos anteriores sobre o perfil das formulações de anfotericina B^{225,226}, confirmamos que a anfotericina B convencional foi associada a taxas de descontinuação mais altas e outros eventos adversos, como função hepática anormal. Esta formulação tem baixa solubilidade e alta toxicidade, sendo o seu uso evitado na prática atual. Em vez disso, as formulações lipídicas ou a infusão de anfotericina B com intralipídeo são recomendadas como alternativas mais seguras^{225, 226}. Tanto a anfotericina B lipossomal quanto os azóis demonstraram um perfil intermediário nas meta-análises em rede (probabilidades de eficácia e segurança em torno de 50%). A eficácia intermediária do fluconazol e do isavuconazol foi diretamente associada à dose usada nos ensaios clínicos incluídos. De acordo com Garey et al. (2007)²²⁷ e Chen et al. (2014)¹⁸⁰, a dose de 400 mg/dia de fluconazol pode ser insuficiente para atingir a meta da relação AUC:MIC, necessária para a melhora dos sinais clínicos e erradicação micológica em exames laboratoriais. No entanto, como algumas espécies de *Candida* desenvolveram resistência ao fluconazol, o tratamento com esta droga pode ser um desafio no manejo de IFIs¹⁶⁶. Nesse caso, a anfotericina B lipossomal ou outros azóis podem ser uma alternativa às terapias específicas para algumas espécies, principalmente contra IFIs causadas por *C. glabrata* e *C. parapsilosis*²²⁸. Esses medicamentos podem ser classificados como 'terapias de segunda linha' para candidíase invasiva, especialmente em casos de resistência prévia a antifúngicos e casos de hipersensibilidade a outros medicamentos.

Em relação aos custos, de acordo com a Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), sabe-se que os tratamentos considerados de primeira linha, disponíveis no mercado brasileiro, como a micafungina e a caspofungina pode variar entre R\$ 157,10 a R\$ 4.587,34 por dose (de acordo com as concentrações

disponíveis)¹⁶². Esses valores de preço médio demonstram que há uma alta variação entre os antifúngicos de uso sistêmico, considerados ideais para o tratamento de IFI causada por *Candida* spp. Essa variação pode influenciar na escolha dos gestores em saúde (tanto no âmbito público quanto privado) por medicamentos com eficácia reduzida ou menos seguros. Avaliações econômicas devem ser realizadas para fortalecer as evidências sobre os benefícios desses medicamentos e orientar o processo de tomada de decisão.

3.5 CONCLUSÃO

Considerando os resultados das meta-análises em rede, as equinocandinas demonstraram ser promissoras como tratamento de primeira linha para candidíase invasiva seguindo uma ordem de prioridade de caspofungina, micafungina e finalmente anidulafungina. A rezafungina, uma nova equinocandina em desenvolvimento, representa um potencial opção que deve ser melhor investigado em estudos clínicos randomizados futuros. Azóis e anfotericina B lipossomal podem ser usados como tratamentos de segunda linha em caso de resistência fúngica. Avaliações econômicas devem ser realizadas para fortalecer as evidências sobre os benefícios desses medicamentos e orientar o processo de tomada de decisão.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As revisões sistemáticas com meta-análises possibilitaram avaliar de maneira global e comparativa o perfil de eficácia e segurança dos agentes antifúngicos disponíveis para manejo de onicomicoses em unhas dos pés (em indivíduos adultos, com idade igual ou superior a 18 anos) e de candidemia (em pacientes adultos com mais de 16 anos). Os resultados encontrados têm potencial para guiar as escolhas de tratamento por parte dos profissionais de saúde junto a cada paciente (de maneira individualizada) e para condução de novos estudos na área. As tomadas de decisão devem considerar, para além das evidências do perfil de cada terapia, o histórico clínico e condições socioeconômicas de cada paciente. As vantagens e desvantagens clínicas de cada tratamento apresentadas aqui devem permitir a execução de novos estudos clínicos mais robustos e avaliações de custo.

Como limitações gerais dos estudos realizados na presente dissertação, é possível que exista algum viés nos resultados causado pelo pequeno número de estudos e pacientes incluídos em algumas meta-análises em rede; isso dificultou a execução de análises estatísticas adicionais. Além disso, a baixa qualidade metodológica de alguns ensaios clínicos e a variação entre os desfechos de eficácia e segurança restringiram o desenvolvimento de outras redes de análise. Nesse trabalho, analisou-se alguns dos desfechos mais comuns e reportados; no entanto, esses ainda podem variar entre pacientes. Semelhante a outros métodos, a meta-análise de rede não está livre de limitações. A validade desta técnica depende, entre outros fatores, da distribuição dos efeitos dos tratamentos entre as comparações. Os ensaios randomizados incluídos diferiam, de alguma forma, em termos de tamanho amostral, risco de viés e validade externa, o que deve ser considerado com cautela quando da interpretação dos dados. Análises SUCRA devem ser interpretadas sempre junto com as demais evidências de consistência das redes.

Recomenda-se que novos ensaios clínicos randomizados, com metodologia robusta e bem delimitada sejam conduzidos para ambas as patologias, visando comparar a eficácia e segurança de terapias recentes com as que, hoje, são consideradas de primeira linha. É necessário o reporte padronizado de desfechos padronizados, possibilitando a comparação entre ensaios. Estudos de avaliação econômica e de custo efetividade são necessários para avaliar o acesso destas novas terapias.

REFERÊNCIAS

1. Guarner J.Brandt ME. Histopathologic diagnosis of fungal infections in the 21st century. *Clinical microbiology reviews*. 2011; 24 (2):247-80.
2. Ling MR, Swinyer LJ, Jarratt MT, Falo L, Monroe EW, Tharp M, et al. Once-weekly fluconazole (450 mg) for 4, 6, or 9 months of treatment for distal subungual onychomycosis of the toenail. *J Am Acad Dermatol*. 1998; 38 (6 Pt 2):S95-102.
3. Zheng YZ.Wang S. Advances in antifungal drug measurement by liquid chromatography-mass spectrometry. *Clinica Chimica Acta*. 2019; 491:132-45.
4. Gonçalves de Araújo AJ, Bastos OMP, Jeunon Souza MA.Carvalhoes de Oliveira J. Occurrence of onychomycosis among patients attended in dermatology offices in the city of Rio de Janeiro, Brazil. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2003; 78 (3):299-308.
5. Suleyman G.Alangaden GJ. Nosocomial Fungal Infections: Epidemiology, Infection Control, and Prevention. *Infectious Disease Clinics of North America*. 2016; 30 (4):1023-52.
6. Ruiz-Camps I.Cuenca-Estrella M. Antifungals for systemic use. *Enfermedades Infecciosas y Microbiologia Clinica*. 2009; 27 (6):353-62.
7. CDER. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs Washington: DCUS Food and Drug Administration; 2021 [Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/>].
8. Wall G.Lopez-Ribot JL. Current Antimycotics, New Prospects, and Future Approaches to Antifungal Therapy. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*. 2020; 9 (8).
9. Brasil.ANVISA. Consultas - Medicamentos Brasília: ANVISA; 2021 [Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?classeTerapeutica=0710082>].
10. Chen SCA, Slavin MA.Sorrell TC. Echinocandin Antifungal Drugs in Fungal Infections. *Drugs*. 2011; 71 (1):11-41.
11. Odds FC, Brown AJ.Gow NA. Antifungal agents: mechanisms of action. *Trends in microbiology*. 2003; 11 (6):272-9.
12. Li Y, Steenwyk JL, Chang Y, Wang Y, James TY, Stajich JE, et al. A genome-scale phylogeny of the kingdom Fungi. *Current Biology*. 2021; 31 (8):1653-65.e5.
13. Bueno DJ.Silva JO. FUNGI | The Fungal Hypha. In: Batt CA, Tortorello ML, editors. *Encyclopedia of Food Microbiology (Second Edition)*. Oxford: Academic Press; 2014. p. 11-9.
14. Gompertz OF, Gambale W, Paula CR.Correa B. Características gerais dos fungos. In: Alterthum F, Trabulsi LR, Martinez MB, Campos LC, Gompertz OF, Racz ML, editors. 5 ed. São Paulo: Atheneu; 2008. p. 479-.
15. Bergold AM.Georgiadis S. Novidades em fármacos antifúngicos: uma revisão. *Visão Acadêmica*. 2004; 5 (2).
16. Gaya E, Kooji P, Dentinger B, Grigoriev IV, Nagy L, Stajich J, et al. Fungal tree of life. In: Willis KJ, editor. 1 ed. Londres: Royal Botanic Gardens, Kew.; 2018. p. 92-.
17. Li D-W. Introduction: Advances and Predicament. In: Li D-W, editor. *Fungal Biology*. 1 ed. Cham: Springer International Publishing; 2016. p. 651-.

18. Niskanen T, Douglas B, Kirk P, Crous P, Lucking R, Matheny PB, et al. New discoveries: Species of fungi described in 2017. In: Willis KJ, editor. 1 ed. Londres: Royal Botanic Gardens, Kew; 2018. p. 92-.
19. Tortora GJ, Funke BR, Case CL. Microbiologia. 10 ed. Porto Alegre: Artmed; 2012. 934- p.
20. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Rang & Dale: Farmacologia. 7 ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2011. 786- p.
21. Gompertz OF, Gambale W, Paula CR, Correa B, Rivera ING. Características Gerais das Micoses. In: Alterthum F, Trabulsi LR, Martinez MB, Camplos LC, Gompertz OF, Racz ML, editors. 5 ed. São Paulo: Atheneu; 2008. p. 493-9.
22. Rautemaa-Richardson R, Richardson MD. Systemic fungal infections. *Medicine*. 2017; 45 (12):757-62.
23. Rocha LF, Bittencourt FM, Hernandez KM, Gonçalves SMB, Rodrigues CMG, Bergamo VZ, et al. Epidemiological profile of cutaneous superficial mycoses in South, Brazil. *Scientific Electronic Archives*. 2018; 11 (2):133 - 7.
24. Havlickova B, Czaika VA, Friedrich M. Epidemiological trends in skin mycoses worldwide. *Mycoses*. 2008; 51 Suppl 4:2-15.
25. Hay R. Superficial fungal infections. *Medicine*. 2013; 41 (12):716-8.
26. Schwartz RA. Superficial fungal infections. *Lancet (London, England)*. 2004; 364 (9440):1173-82.
27. Kelly BP. Superficial fungal infections. *Pediatrics in review*. 2012; 33 (4):e22-37.
28. Ameen M. Epidemiology of superficial fungal infections. *Clinics in dermatology*. 2010; 28 (2):197-201.
29. Shen JJ, Jemec GBE, Arendrup MC, Saunte DML. Photodynamic therapy treatment of superficial fungal infections: A systematic review. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. 2020; 31:101774.
30. Bongomin F, Gago S, Oladele RO, Denning DW. Global and Multi-National Prevalence of Fungal Diseases-Estimate Precision. *Journal of fungi (Basel, Switzerland)*. 2017; 3 (4).
31. Leonart LP, Tonin FS, Ferreira VL, Tavares da Silva Penteado S, de Araújo Motta F, Pontarolo R. Fluconazole Doses Used for Prophylaxis of Invasive Fungal Infection in Neonatal Intensive Care Units: A Network Meta-Analysis. *Journal of Pediatrics*. 2017; 185:129-35.e6.
32. Lionakis MS, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Breakthrough Invasive Mold Infections in the Hematology Patient: Current Concepts and Future Directions. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2018; 67 (10):1621-30.
33. Terrero-Salcedo D, Powers-Fletcher MV. Updates in Laboratory Diagnostics for Invasive Fungal Infections. *Journal of clinical microbiology*. 2020; 58 (6).
34. Cornely OA, Hoenigl M, Lass-Flörl C, Chen SC, Kontoyiannis DP, Morrissey CO, et al. Defining breakthrough invasive fungal infection-Position paper of the mycoses study group education and research consortium and the European Confederation of Medical Mycology. *Mycoses*. 2019; 62 (9):716-29.
35. Pappas Peter G, Alexander Barbara D, Andes David R, Hadley S, Kauffman Carol A, Freifeld A, et al. Invasive Fungal Infections among Organ Transplant Recipients: Results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET). *Clinical Infectious Diseases*. 2010; 50 (8):1101-11.

36. Angel M, Allevato J, Negroni R, Galimberti R, Ayer A, Allevato MA, et al. Educación continua Antifúngicos: Ayer, hoy y mañana. Actualizaciones Terapéuticas Dermatológicas. 2007; 30.
37. Chen SC.Sorrell TC. Antifungal agents. The Medical journal of Australia. 2007; 187 (7):404-9.
38. Catalán M.Montejo JC. Antifúngicos sistémicos. Farmacodinamia y farmacocinética. Revista Iberoamericana de Micología. 2006; 23 (1):39-49.
39. Oak ASW, Baddley JW.Elewski BE. Systemic Antifungals. In: Yamauchi PS, editor. Biologic and Systemic Agents in Dermatology: Springer International Publishing; 2018. p. 425-50.
40. Allen D, Wilson D, Drew R.Perfect J. Azole antifungals: 35 years of invasive fungal infection management. Expert review of anti-infective therapy. 2015; 13 (6):787-98.
41. Kathiravan MK, Salake AB, Chothe AS, Dudhe PB, Watode RP, Mukta MS, et al. The biology and chemistry of antifungal agents: A review. Bioorganic & Medicinal Chemistry. 2012; 20 (19):5678-98.
42. Birnbaum JE. Pharmacology of the allylamines. Journal of the American Academy of Dermatology. 1990; 23 (4, Part 2):782-5.
43. Aggarwal R, Targotra M, Kumar B, Sahoo PK.Chauhan MK. Treatment and management strategies of onychomycosis. Journal de mycologie medicale. 2020; 30 (2):100949.
44. Cortes JA.Russi JA. Equinocandinas. Revista Chilena de Infectologia. 2011; 28 (6):529-36.
45. Perea JRA. Equinocandinas: aspectos aplicados de la farmacología. Revista Iberoamericana de Micología. 2016; 33 (3):140-4.
46. Colombo RE.Vazquez JA. An evaluation of ibrexafungerp for the treatment of invasive candidiasis: the evidence to date. Expert Opinion on Pharmacotherapy. 2021; 22 (7):797-807.
47. Denning DW. Echinocandin antifungal drugs. The Lancet. 2003; 362 (9390):1142-51.
48. Ham YY, Lewis JS.Thompson GR. Rezafungin: a novel antifungal for the treatment of invasive candidiasis. Future Microbiology. 2021; 16 (1):27-36.
49. Houšť J, Spížek J.Havlíček V. Antifungal Drugs. Metabolites. 2020; 10 (3).
50. Graninger W, Diab-Elschahawi M.Presterl E. Antifungal Agents. Cham: Springer International Publishing; 2019. p. 31-42.
51. Aggarwal R, Targotra M, Sahoo PK.Chauhan MK. Onychomycosis: Novel strategies for treatment. Journal of Drug Delivery Science and Technology. 2020; 57:101774.
52. Fisher BT, Zaoutis T, Dvorak CC, Nieder M, Zerr D, Wingard JR, et al. Effect of Caspofungin vs Fluconazole Prophylaxis on Invasive Fungal Disease Among Children and Young Adults With Acute Myeloid Leukemia: A Randomized Clinical Trial. Jama. 2019; 322 (17):1673-81.
53. Atallah ÁN. Evidence-based medicine. Sao Paulo Medical Journal. 2018; 136 (2):99-100.
54. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB.Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. BMJ (Clinical research ed). 1996; 312 (7023):71-2.

55. Bocchi EA, Marin Neto JA. Application of the principles of evidence-based medicine in programs to assess high-cost procedures and medications. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2001; 76 (4):343-6.
56. Swanson JA, Schmitz D, Chung KC. How to practice evidence-based medicine. *Plastic and reconstructive surgery*. 2010; 126 (1):286-94.
57. Myung E, Murta GA. SAÚDE BASEADA EM EVIDÊNCIA APLICADA À SAÚDE DO TRABALHADOR E AMBIENTAL. *Revista Brasileira de Medicina do Trabalho*. 2018; 16 (0):40-.
58. Novaes HM, Soárez PC. Health technology assessment (HTA) organizations: dimensions of the institutional and political framework. *Cadernos de saúde pública*. 2016; 32(Suppl 2 (Suppl 2):e00022315.
59. Akobeng AK. Principles of evidence based medicine. *Archives of disease in childhood*. 2005; 90 (8):837-40.
60. Lopes AA. Medicina Baseada em Evidências: a arte de aplicar o conhecimento científico na prática clínica. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2000; 46.
61. Brasil, Saúde Md, Secretaria de Ciência TeIe.Tecnologia DdCe. Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Revisão Sistemática e Metanálise de Ensaio Clínicos Randomizados Brasília - Brasil: Ministério da Saúde; 2012 [Available from: <http://digital.bibliotecaorl.org.br/handle/forl/412>].
62. Chandler J, Cumpston M, Thomas J, Higgins JP, Deeks JJ, Clarke MJ. Introduction | Cochrane Training. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al., editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. 6.2: Cochrane; 2021.
63. Riera R, Abreu MMd, Ciconelli RM. Revisões Sistemáticas e Metanálises na Reumatologia Systematic Review and Meta-analyses Rheumatology. 2006.
64. Galvão TF, Pereira MG. Systematic reviews of the literature: steps for preparation. *Epidemiol Serv Saúde*. 2014; 23 (1):183-4.
65. Sampaio RF, Mancini MC. Estudos de revisão sistemática: um guia para síntese criteriosa da evidência científica. *Revista Brasileira de Fisioterapia*. 2007; 11 (1):83-9.
66. Delgado-Rodríguez M, Sillero-Arenas M. Systematic review and meta-analysis. *Medicina intensiva*. 2018; 42 (7):444-53.
67. Lalkhen AG, McCluskey A. Statistics V: Introduction to clinical trials and systematic reviews. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain*. 2008; 8 (4):143-6.
68. Roever L. Compreendendo os estudos de revisão sistemática. *Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica*. 2017; 15 (2):127-57.
69. Higgins JPT, Thomas J. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Chandler J, Cumpston, M., Li, T., Page, M., Welch, V., editor: Cochrane; 2020.
70. Murad MH, Asi N, Alsawas M, Alahdab F. New evidence pyramid. *Evidence-based medicine*. 2016; 21 (4):125-7.
71. Lasserson TJ, Thomas T, Higgins JPT. Chapter 1: Starting a review | Cochrane Training. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al., editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. 6.2: Cochrane; 2021.
72. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Chapter 10: Analysing data and undertaking meta-analyses | Cochrane Training. In: Higgins JPT, Thomas J,

Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al., editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. 6.2: Cochrane; 2021.

73. Gurevitch J, Koricheva J, Nakagawa S, Stewart G. Meta-analysis and the science of research synthesis. *Nature*. 2018; 555 (7695):175-82.

74. Nakagawa S, Santos ESA. Methodological issues and advances in biological meta-analysis. *Evolutionary Ecology*. 2012; 26 (5):1253-74.

75. Jackson D, Turner R. Power analysis for random-effects meta-analysis. *Research Synthesis Methods*. 2017; 8 (3):290-302.

76. Nakagawa S, Noble DWA, Senior AM, Lagisz M. Meta-evaluation of meta-analysis: ten appraisal questions for biologists. *BMC Biology*. 2017; 15 (1):18.

77. Tonin FS, Rotta I, Mendes AM, Pontarolo R. Network meta-analysis: a technique to gather evidence from direct and indirect comparisons. *Pharm Pract (Granada)*. 2017; 15 (1):943-.

78. Leucht S, Kissling W, Davis JM. How to read and understand and use systematic reviews and meta-analyses. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2009; 119 (6):443-50.

79. Jansen JP, Naci H. Is network meta-analysis as valid as standard pairwise meta-analysis? It all depends on the distribution of effect modifiers. *BMC Medicine*. 2013; 11 (1):159.

80. Rodrigues CL, Ziegelmann PL. *Metanálise: Um Guia Prático*. *Clinical and Biomedical Research*. 2010; 30 (4).

81. Xu Y, Amiche MA, Tadrous M. Network meta-analysis: an introduction for pharmacists. *International journal of clinical pharmacy*. 2018; 40 (5):942-7.

82. Chaimani A, Caldwell DM, Tianjing L, Higgins JPT, Salanti G. Chapter 11: Undertaking network meta-analyses | *Cochrane Training*. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al., editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. 6.2: Cochrane; 2021.

83. Shim SR, Kim SJ, Lee J, Rücker G. Network meta-analysis: application and practice using R software. *Epidemiology and health*. 2019; 41:e2019013.

84. Zafari Z, Thorlund K, FitzGerald JM, Marra CA, Sadatsafavi M. Network vs. Pairwise Meta-Analyses: A Case Study of the Impact of an Evidence-Synthesis Paradigm on Value of Information Outcomes. *PharmacoEconomics*. 2014; 32 (10):995-1004.

85. Higgins JPT, Jackson D, Barrett JK, Lu G, Ades AE, White IR. Consistency and inconsistency in network meta-analysis: concepts and models for multi-arm studies. *Research synthesis methods*. 2012; 3 (2):98-110.

86. Chaimani A, Higgins JPT, Mavridis D, Spyridonos P, Salanti G. Graphical Tools for Network Meta-Analysis in STATA. *PloS one*. 2013; 8 (10):e76654.

87. Cipriani A, Higgins JP, Geddes JR, Salanti G. Conceptual and technical challenges in network meta-analysis. *Annals of internal medicine*. 2013; 159 (2):130-7.

88. Mbuagbaw L, Rochweg B, Jaeschke R, Heels-Andsell D, Alhazzani W, Thabane L, et al. Approaches to interpreting and choosing the best treatments in network meta-analyses. *Systematic Reviews*. 2017; 6 (1):79.

89. Thokala P, Devlin N, Marsh K, Baltussen R, Boysen M, Kalo Z, et al. Multiple Criteria Decision Analysis for Health Care Decision Making: An Introduction: Report 1 of the ISPOR MCDA Emerging Good Practices Task Force. *Value in Health*. 2016; 19 (1):1-13.

90. Campolina AG, Soárez PC, Amaral FVD, Abe JM. [Multi-criteria decision analysis for health technology resource allocation and assessment: so far and so near?]. *Cadernos de saude publica*. 2017; 33 (10):e00045517.
91. García-Cáceres RG. Stochastic Multicriteria Acceptability Analysis – Matching (SMAA-M). *Operations Research Perspectives*. 2020; 7:100145.
92. Lahdelma R, Salminen P. SMAA-2: Stochastic Multicriteria Acceptability Analysis for Group Decision Making. *Operations Research*. 2001; 49.
93. Tervonen T, van Valkenhoef G, Buskens E, Hillege HL, Postmus D. A stochastic multicriteria model for evidence-based decision making in drug benefit-risk analysis. *Statistics in Medicine*. 2011; 30 (12):1419-28.
94. van Valkenhoef G, Tervonen T, Zhao J, de Brock B, Hillege HL, Postmus D. Multicriteria benefit–risk assessment using network meta-analysis. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2012; 65 (4):394-403.
95. Lipner SR, Scher RK. Onychomycosis: Clinical overview and diagnosis. *J Am Acad Dermatol*. 2019; 80 (4):835-51.
96. Vasconcellos C, Pereira C, Souza M, Pelegrini A, Freitas R, Takahashi J. Identification of fungi species in onychomycosis of institutionalized elderly. *Anais brasileiros de dermatologia*. 2013; 88.
97. Gupta AK, Stec N, Summerbell RC, Shear NH, Piguet V, Tosti A, et al. Onychomycosis: a review. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2020; 34 (9):1972-90.
98. Piraccini BM, Alessandrini A. Onychomycosis: A Review. *Journal of fungi (Basel, Switzerland)*. 2015; 1 (1):30-43.
99. Dubljanin E, Džamić A, Vujčić I, Grujičić S, Arsenijević VA, Mitrović S, et al. Epidemiology of onychomycosis in Serbia: a laboratory-based survey and risk factor identification. *Mycoses*. 2017; 60 (1):25-32.
100. Gupta AK, Foley KA, Versteeg SG. Lasers for Onychomycosis. *Journal of cutaneous medicine and surgery*. 2017; 21 (2):114-6.
101. Leung AKC, Lam JM, Leong KF, Hon KL, Barankin B, Leung AAM, et al. Onychomycosis: An Updated Review. *Recent patents on inflammation & allergy drug discovery*. 2020; 14 (1):32-45.
102. Drake LA, Scher RK, Smith EB, Faich GA, Smith SL, Hong JJ, et al. Effect of onychomycosis on quality of life. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1998; 38 (5):702-4.
103. Kohno S, Tamura K, Niki Y, Izumikawa K, Oka S, Ogawa K, et al. Executive Summary of Japanese Domestic Guidelines for Management of Deep-seated Mycosis 2014. *Medical Mycology Journal*. 2016; 57 (4):E117-E63.
104. Gupta AK, Stec N. Recent advances in therapies for onychomycosis and its management. *F1000Res*. 2019; 8:F1000 Faculty Rev-968.
105. Montoya AM, Luna-Rodríguez CE, Bonifaz A, Treviño-Rangel RdJ, Rojas OC, González GM. Physiological characterization and molecular identification of some rare yeast species causing onychomycosis. *Journal of Medical Mycology*. 2021; 31 (2):101121.
106. Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. 5.1.0 ed. Barcelona: The Cochrane Collaboration; 2011. 639- p.
107. Hutton B, Salanti G, Caldwell DM, Chaimani A, Schmid CH, Cameron C, et al. The PRISMA extension statement for reporting of systematic reviews incorporating network meta-analyses of health care interventions: checklist and explanations. *Annals of internal medicine*. 2015; 162 (11):777-84.

108. Moher D, Tetzlaff J, Tricco AC, Sampson M, Altman DG. Epidemiology and Reporting Characteristics of Systematic Reviews. *PLOS Medicine*. 2007; 4 (3):e78.
109. Tonin FS, Rotta I, Mendes AM, Pontarolo R. Network meta-analysis: a technique to gather evidence from direct and indirect comparisons. *Pharm Pract (Granada)*. 2017; 15 (1):943.
110. Timsit JF, Azoulay E, Schwebel C, Charles PE, Cornet M, Souweine B, et al. Empirical Micafungin Treatment and Survival Without Invasive Fungal Infection in Adults With ICU-Acquired Sepsis, Candida Colonization, and Multiple Organ Failure: The EMPIRICUS Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2016; 316 (15):1555-64.
111. Valkenhoef G, Tervonen T, Zwinkels T, Brock B, Hillege H. ADDIS: A decision support system for evidence-based medicine. *Decision Support Systems*. 2013; 55:459–75.
112. Veroniki AA, Vasiliadis HS, Higgins JPT, Salanti G. Evaluation of inconsistency in networks of interventions. *Int J Epidemiol*. 2013; 42 (1):332-45.
113. Alpsy E, Yilmaz E, Basaran E. Intermittent therapy with terbinafine for dermatophyte toe-onychomycosis: a new approach. *The Journal of dermatology*. 1996; 23 (4):259-62.
114. Baran R, Belaich S, Beylot C, Bonnetblanc JM, Cribier B, Daniel F, et al. Comparative multicentre double-blind study of terbinafine (250 mg per day) versus griseofulvin (1 g per day) in the treatment of dermatophyte onychomycosis. *J DERMATOL TREAT*. 1997; 8 (2):93-7.
115. Billstein S, Kianifard F, Justice A. Terbinafine vs. placebo for onychomycosis in black patients. *International journal of dermatology*. 1999; 38 (5):377-9.
116. Brautigam M. Terbinafine versus itraconazole: a controlled clinical comparison in onychomycosis of the toenails. *J Am Acad Dermatol*. 1998; 38 (5 Pt 3):S53-6.
117. Brautigam M, Nolting S, Schopf RE, Weidinger G. Randomised double blind comparison of terbinafine and itraconazole for treatment of toenail tinea infection. Seventh Lamisil German Onychomycosis Study Group. *BMJ (Clinical research ed)*. 1995; 311 (7010):919-22.
118. Brautigam M, Nolting S, Schopf RE, Weidinger G. German randomized double-blind multicentre comparison of terbinafine and itraconazole for the treatment of toenail tinea infection. *Br J Dermatol*. 1996; 134 Suppl 46:18-21: discussion 38.
119. De Backer M, De Vroey C, Lesaffre E, Scheys I, De Keyser P. Twelve weeks of continuous oral therapy for toenail onychomycosis caused by dermatophytes: a double-blind comparative trial of terbinafine 250 mg/day versus itraconazole 200 mg/day. *J Am Acad Dermatol*. 1998; 38 (5 Pt 3):S57-63.
120. Drake LA, Shear NH, Arlette JP, Cloutier R, Danby FW, Elewski BE, et al. Oral terbinafine in the treatment of toenail onychomycosis: North American multicenter trial. *J Am Acad Dermatol*. 1997; 37 (5 Pt 1):740-5.
121. Elewski B, Pollak R, Ashton S, Rich P, Schlessinger J, Tavakkol A. A randomized, placebo- and active-controlled, parallel-group, multicentre, investigator-blinded study of four treatment regimens of posaconazole in adults with toenail onychomycosis. *Br J Dermatol*. 2012; 166 (2):389-98.

122. Ellis DH, Marley JE, Watson AB, Williams TG. Significance of non-dermatophyte moulds and yeasts in onychomycosis. *Dermatology (Basel, Switzerland)*. 1997; 194 Suppl 1:40-2.
123. Evans EG, Sigurgeirsson B. Double blind, randomised study of continuous terbinafine compared with intermittent itraconazole in treatment of toenail onychomycosis. The LION Study Group. *BMJ (Clinical research ed)*. 1999; 318 (7190):1031-5.
124. Faergemann J, Anderson C, Hersle K, Hradil E, Nordin P, Kaaman T, et al. Double-blind, parallel-group comparison of terbinafine and griseofulvin in the treatment of toenail onychomycosis. *J Am Acad Dermatol*. 1995; 32 (5 Pt 1):750-3.
125. Finlay A, Thomas R, Dykes P, Smith S, Jones T. Descriptive correlations between various doses of oral terbinafine and concentrations in nail. *J DERMATOL TREAT*. 1994; 5 (4):193-7.
126. Goodfield MJ. Short-duration therapy with terbinafine for dermatophyte onychomycosis: a multicentre trial. *Br J Dermatol*. 1992; 126 Suppl 39:33-5.
127. Goodfield MJ, Andrew L, Evans EG. Short term treatment of dermatophyte onychomycosis with terbinafine. *BMJ (Clinical research ed)*. 1992; 304 (6835):1151-4.
128. Gupta AK, Gregurek-Novak T. Efficacy of itraconazole, terbinafine, fluconazole, griseofulvin and ketoconazole in the treatment of *Scopulariopsis brevicaulis* causing onychomycosis of the toes. *Dermatology (Basel, Switzerland)*. 2001; 202 (3):235-8.
129. Gupta AK, Konnikov N, Lynde CW. Single-blind, randomized, prospective study on terbinafine and itraconazole for treatment of dermatophyte toenail onychomycosis in the elderly. *J Am Acad Dermatol*. 2001; 44 (3):479-84.
130. Gupta AK, Leonardi C, Stoltz RR, Pierce PF, Conetta B. A phase I/II randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study evaluating the efficacy, safety and pharmacokinetics of ravuconazole in the treatment of onychomycosis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2005; 19 (4):437-43.
131. Gupta AK, Lynch LE, Kogan N, Cooper EA. The use of an intermittent terbinafine regimen for the treatment of dermatophyte toenail onychomycosis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2009; 23 (3):256-62.
132. Haneke E, Tajerbashi M, De Doncker P, Heremans A. Itraconazole in the treatment of onychomycosis: a double-blind comparison with miconazole. *Dermatology (Basel, Switzerland)*. 1998; 196 (3):323-9.
133. Havu V, Heikkila H, Kuokkanen K, Nuutinen M, Rantanen T, Saari S, et al. A double-blind, randomized study to compare the efficacy and safety of terbinafine (Lamisil) with fluconazole (Diflucan) in the treatment of onychomycosis. *Br J Dermatol*. 2000; 142 (1):97-102.
134. Hofmann H, Brautigam M, Weidinger G, Zaun H. Treatment of toenail onychomycosis. A randomized, double-blind study with terbinafine and griseofulvin. LAGOS II Study Group. *Archives of dermatology*. 1995; 131 (8):919-22.
135. Honeyman JF, Talarico Filho S, Arruda LHF, Pereira Jr AC, Santamaría JR, Souza EM, et al. Itraconazole versus terbinafine (LAMISIL®): Which is better for the treatment of onychomycosis? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 1997; 9 (3):215-21.

136. Jones HE, Zaias N. Double-blind, randomized comparison of itraconazole capsules and placebo in onychomycosis of toenail. *International journal of dermatology*. 1996; 35 (8):589-90.
137. Odom R, Daniel CR, Aly R. A double-blind, randomized comparison of itraconazole capsules and placebo in the treatment of onychomycosis of the toenail. *J Am Acad Dermatol*. 1996; 35 (1):110-1.
138. Pajaziti L, Vasili E. Treatment of Onychomycosis - a Clinical Study. *Medical archives (Sarajevo, Bosnia and Herzegovina)*. 2015; 69 (3):173-6.
139. Ranawaka RR, Nagahawatte A, Gunasekara TA, Weerakoon HS, de Silva SH. Randomized, double-blind, comparative study on efficacy and safety of itraconazole pulse therapy and terbinafine pulse therapy on nondermatophyte mold onychomycosis: A study with 90 patients. *The Journal of dermatological treatment*. 2016; 27 (4):364-72.
140. Scher RK, Breneman D, Rich P, Savin RC, Feingold DS, Konnikov N, et al. Once-weekly fluconazole (150, 300, or 450 mg) in the treatment of distal subungual onychomycosis of the toenail. *J Am Acad Dermatol*. 1998; 38 (6 Pt 2):S77-86.
141. Sigurgeirsson B, Elewski BE, Rich PA, Opper C, Cai B, Nyirady J, et al. Intermittent versus continuous terbinafine in the treatment of toenail onychomycosis: a randomized, double-blind comparison. *The Journal of dermatological treatment*. 2006; 17 (1):38-44.
142. Sigurgeirsson B, Olafsson JH, Steinsson JB, Paul C, Billstein S, Evans EG. Long-term effectiveness of treatment with terbinafine vs itraconazole in onychomycosis: a 5-year blinded prospective follow-up study. *Archives of dermatology*. 2002; 138 (3):353-7.
143. Succi IB, Bernardes-Engemann AR, Orofino-Costa R. Intermittent therapy with terbinafine and nail abrasion for dermatophyte toe onychomycosis: a pilot study. *Mycoses*. 2013; 56 (3):327-32.
144. Svejgaard EL, Brandrup F, Kragballe K, Larsen PO, Veien NK, Holst M, et al. Oral terbinafine in toenail dermatophytosis. A double-blind, placebo-controlled multicenter study with 12 months' follow-up. *Acta dermato-venereologica*. 1997; 77 (1):66-9.
145. Tosti A, Piraccini BM, Stinchi C, Venturo N, Bardazzi F, Colombo MD. Treatment of dermatophyte nail infections: an open randomized study comparing intermittent terbinafine therapy with continuous terbinafine treatment and intermittent itraconazole therapy. *J Am Acad Dermatol*. 1996; 34 (4):595-600.
146. Warshaw EM, Fett DD, Bloomfield HE, Grill JP, Nelson DB, Quintero V, et al. Pulse versus continuous terbinafine for onychomycosis: a randomized, double-blind, controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2005; 53 (4):578-84.
147. Watanabe S, Tsubouchi I, Okubo A. Efficacy and safety of fosravuconazole L-lysine ethanolate, a novel oral triazole antifungal agent, for the treatment of onychomycosis: A multicenter, double-blind, randomized phase III study. *The Journal of dermatology*. 2018; 45 (10):1151-9.
148. Watson A, Marley J, Ellis D, Williams T. Terbinafine in onychomycosis of the toenail: a novel treatment protocol. *J Am Acad Dermatol*. 1995; 33 (5 Pt 1):775-9.
149. Yadav P, Singal A, Pandhi D, Das S. Comparative efficacy of continuous and pulse dose terbinafine regimens in toenail dermatophytosis: A randomized double-blind trial. *Indian journal of dermatology, venereology and leprology*. 2015; 81 (4):363-9.

150. Zhang L, Xu H, Shi Y, Yu J, Tao Y, Li X. An exploration of the optimum dosage and number of cycles of itraconazole pulse therapy for severe onychomycosis. *Mycoses*. 2018; 61 (10):736-42.
151. Sigurgeirsson B, van Rossem K, Malahias S, Raterink K. A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, dose-ranging study to investigate the efficacy and safety of 4 dose regimens of oral albaconazole in patients with distal subungual onychomycosis. *J Am Acad Dermatol*. 2013; 69 (3):416-25.
152. Gupta AK, Foley KA, Mays RR, Shear NH, Piguet V. Monotherapy for toenail onychomycosis: a systematic review and network meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2020; 182 (2):287-99.
153. Crawford F, Young P, Godfrey C, Bell-Syer SE, Hart R, Brunt E, et al. Oral treatments for toenail onychomycosis: a systematic review. *Archives of dermatology*. 2002; 138 (6):811-6.
154. Kreijkamp-Kaspers S, Hawke K, Guo L, Kerin G, Bell-Syer SE, Magin P, et al. Oral antifungal medication for toenail onychomycosis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2017; 7:CD010031.
155. Gupta AK, Daigle D, Foley KA. Network Meta-Analysis of Onychomycosis Treatments. *Skin appendage disorders*. 2015; 1 (2):74-81.
156. Gupta AK, Daigle D, Paquet M. Therapies for onychomycosis a systematic review and network meta-analysis of mycological cure. *Journal of the American Podiatric Medical Association*. 2015; 105 (4):357-66.
157. Ameen M, Lear JT, Madan V, Mohd Mustapa MF, Richardson M. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of onychomycosis 2014. *Br J Dermatol*. 2014; 171 (5):937-58.
158. Lipner SR, Scher RK. Onychomycosis: Treatment and prevention of recurrence. *J Am Acad Dermatol*. 2019; 80 (4):853-67.
159. Westerberg DP, Voyack MJ. Onychomycosis: Current trends in diagnosis and treatment. *American family physician*. 2013; 88 (11):762-70.
160. Dietz AJ, Barnard JC, van Rossem K. A randomized, double-blind, multiple-dose, placebo-controlled, dose escalation study with a 3-cohort parallel group design to investigate the tolerability and pharmacokinetics of albaconazole in healthy subjects. *Clinical pharmacology in drug development*. 2014; 3 (1):25-33.
161. Hay RJ. The future of onychomycosis therapy may involve a combination of approaches. *Br J Dermatol*. 2001; 145:3-8.
162. Brasil. ANVISA. Listas de preços de medicamentos Brasília: ANVISA; 2021 [Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmmed/precos>].
163. Pappas PG, Lionakis MS, Cavling Arendrup M, Ostrosky-Zeichner L, Jan Kullberg B. Invasive candidiasis. 2018.
164. Silva RFe. Capítulo 8 - Infecções fúngicas em imunocomprometidos. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2010; 36 (1):142-7.
165. Kullberg BJ, Arendrup MC. Invasive Candidiasis. *The New England journal of medicine*. 2015; 373 (15):1445-56.
166. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*. 2016; 62 (4):e1-e50.

167. Cleveland AA, Harrison LH, Farley MM, Hollick R, Stein B, Chiller TM, et al. Declining incidence of candidemia and the shifting epidemiology of *Candida* resistance in two US metropolitan areas, 2008-2013: results from population-based surveillance. *PloS one*. 2015; 10 (3):e0120452.
168. Magill SS, Edwards JR, Bamberg W, Beldavs ZG, Dumyati G, Kainer MA, et al. Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections. *The New England journal of medicine*. 2014; 370 (13):1198-208.
169. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2004; 39 (3):309-17.
170. McCarty TP, Pappas PG. Invasive Candidiasis. *Infect Dis Clin North Am*. 2016; 30 (1):103-24.
171. Pfaller MA, Moet GJ, Messer SA, Jones RN, Castanheira M. Geographic variations in species distribution and echinocandin and azole antifungal resistance rates among *Candida* bloodstream infection isolates: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2008 to 2009). *Journal of clinical microbiology*. 2011; 49 (1):396-9.
172. Souza Rodrigues L, Araujo Motta F, Luiz Picharski G, Muniz Vasconcelos T, Campos Riccieri M, Maria Dalla-Costa L. Invasive candidiasis Risk factor for mortality in a pediatric tertiary care hospital in south of Brazil. 2019.
173. Clancy CJ, Nguyen MH. Diagnosing Invasive Candidiasis. *Journal of clinical microbiology*. 2018; 56 (5).
174. Benedict K, Jackson BR, Chiller T, Beer KD. Estimation of Direct Healthcare Costs of Fungal Diseases in the United States. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2019; 68 (11):1791-7.
175. Bienvenu AL, Pradat P, Guerin C, Aubrun F, Fellahi JL, Friggeri A, et al. Evaluation of first-line therapies for the treatment of candidemia in ICU patients: A propensity score analysis. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2020; 93:15-21.
176. Kollef M, Micek S, Hampton N, Doherty JA, Kumar A. Septic shock attributed to *Candida* infection: importance of empiric therapy and source control. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2012; 54 (12):1739-46.
177. Vergidis P, Clancy CJ, Shields RK, Park SY, Wildfeuer BN, Simmons RL, et al. Intra-Abdominal Candidiasis: The Importance of Early Source Control and Antifungal Treatment. *PloS one*. 2016; 11 (4):e0153247.
178. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Controlled clinical trials*. 1996; 17 (1):1-12.
179. Bow EJ, Evans G, Fuller J, Laverdière M, Rotstein C, Rennie R, et al. Canadian clinical practice guidelines for invasive candidiasis in adults. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2010; 21 (4):e122-e50.
180. Chen SC, Sorrell TC, Chang CC, Paige EK, Bryant PA, Slavin MA. Consensus guidelines for the treatment of yeast infections in the haematology,

oncology and intensive care setting, 2014. *Internal medicine journal*. 2014; 44 (12b):1315-32.

181. Colombo AL, Guimarães T, Camargo LF, Richtmann R, Queiroz-Telles F, Salles MJ, et al. Brazilian guidelines for the management of candidiasis - a joint meeting report of three medical societies: Sociedade Brasileira de Infectologia, Sociedade Paulista de Infectologia and Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. *The Brazilian journal of infectious diseases : an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases*. 2013; 17 (3):283-312.

182. Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, Garbino J, Kullberg BJ, Lortholary O, et al. ESCMID* *This guideline was presented in part at ECCMID 2011. *European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases. guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: non-neutropenic adult patients*. *Clinical Microbiology and Infection*. 2012; 18:19-37.

183. Kung H-C, Huang P-Y, Chen W-T, Ko B-S, Chen Y-C, Chang S-C, et al. 2016 guidelines for the use of antifungal agents in patients with invasive fungal diseases in Taiwan. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2018; 51 (1):1-17.

184. Abele-Horn M, Kopp A, Sternberg U, Ohly A, Dauber A, Russwurm W, et al. A randomized study comparing fluconazole with amphotericin B/5-flucytosine for the treatment of systemic Candida infections in intensive care patients. *Infection*. 1996; 24 (6):426-32.

185. Anaissie EJ, Darouiche RO, Abi-Said D, Uzun O, Mera J, Gentry LO, et al. Management of invasive candidal infections: results of a prospective, randomized, multicenter study of fluconazole versus amphotericin B and review of the literature. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 1996; 23 (5):964-72.

186. Betts RF, Nucci M, Talwar D, Gareca M, Queiroz-Telles F, Bedimo RJ, et al. A Multicenter, double-blind trial of a high-dose caspofungin treatment regimen versus a standard caspofungin treatment regimen for adult patients with invasive candidiasis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2009; 48 (12):1676-84.

187. Dupont BF, Lortholary O, Ostrosky-Zeichner L, Stucker F, Yeldandi V. Treatment of candidemia and invasive candidiasis in the intensive care unit: post hoc analysis of a randomized, controlled trial comparing micafungin and liposomal amphotericin B. *Critical care (London, England)*. 2009; 13 (5):R159.

188. Knitsch W, Vincent JL, Utzolino S, Francois B, Dinya T, Dimopoulos G, et al. A randomized, placebo-controlled trial of preemptive antifungal therapy for the prevention of invasive candidiasis following gastrointestinal surgery for intra-abdominal infections. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2015; 61 (11):1671-8.

189. Krause DS, Reinhardt J, Vazquez JA, Reboli A, Goldstein BP, Wible M, et al. Phase 2, randomized, dose-ranging study evaluating the safety and efficacy of anidulafungin in invasive candidiasis and candidemia. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2004; 48 (6):2021-4.

190. Kullberg BJ, Viscoli C, Pappas PG, Vazquez J, Ostrosky-Zeichner L, Rotstein C, et al. Isavuconazole Versus Caspofungin in the Treatment of Candidemia and Other Invasive Candida Infections: The ACTIVE Trial. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2019; 68 (12):1981-9.

191. Kuse ER, Chetchotisakd P, da Cunha CA, Ruhnke M, Barrios C, Raghunadharao D, et al. Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial. *Lancet (London, England)*. 2007; 369 (9572):1519-27.
192. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, Colombo AL, Thompson-Moya L, Smietana J, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *The New England journal of medicine*. 2002; 347 (25):2020-9.
193. Pappas PG, Rotstein CM, Betts RF, Nucci M, Talwar D, De Waele JJ, et al. Micafungin versus caspofungin for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2007; 45 (7):883-93.
194. Phillips P, Shafran S, Garber G, Rotstein C, Smaill F, Fong I, et al. Multicenter randomized trial of fluconazole versus amphotericin B for treatment of candidemia in non-neutropenic patients. Canadian Candidemia Study Group. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology*. 1997; 16 (5):337-45.
195. Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, Chapman SW, Kett DH, Kumar D, et al. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *The New England journal of medicine*. 2007; 356 (24):2472-82.
196. Thompson GR, Soriano A, Skoutelis A, Vazquez JA, Honore PM, Horcajada JP, et al. Rezafungin versus Caspofungin in a Phase 2, Randomized, Double-Blind Study for the Treatment of Candidemia and Invasive Candidiasis- The STRIVE Trial. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2020.
197. Thomaz DY, Melhem MdSC, de Almeida Júnior JN, Benard G, Del Negro GMB. Lack of efficacy of echinocandins against high metabolic activity biofilms of *Candida parapsilosis* clinical isolates. *Brazilian Journal of Microbiology*. 2020; 51 (3):1129-33.
198. Vazquez JA, Miceli MH, Alangaden G. Invasive fungal infections in transplant recipients. *Ther Adv Infect Dis*. 2013; 1 (3):85-105.
199. Yapar N. Epidemiology and risk factors for invasive candidiasis. *Therapeutics and clinical risk management*. 2014; 10:95-105.
200. Alenazy H, Alghamdi A, Pinto R, Daneman N. *Candida* colonization as a predictor of invasive candidiasis in non-neutropenic ICU patients with sepsis: A systematic review and meta-analysis. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2021; 102:357-62.
201. Austin N, Cleminson J, Darlow BA, McGuire W. Prophylactic oral/topical non-absorbed antifungal agents to prevent invasive fungal infection in very low birth weight infants. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2015; 2015 (10):Cd003478.
202. Wang XL, Ma Y, Wang SH, Dong WB, Lei XP. A meta-analysis of fluconazole for the prevention of invasive fungal infection in preterm infants. *American journal of translational research*. 2021; 13 (2):434-47.
203. Lee CH, Lin C, Ho CL, Lin JC. Primary Fungal Prophylaxis in Hematological Malignancy: a Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2018; 62 (8).
204. Leonart LP, Tonin FS, Ferreira VL, Penteado STS, Wiens A, Motta FA, et al. A network meta-analysis of primary prophylaxis for invasive fungal infection in

haematological patients. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. 2017; 42 (5):530-8.

205. Zhao YJ, Khoo AL, Tan G, Teng M, Tee C, Tan BH, et al. Network Meta-analysis and Pharmacoeconomic Evaluation of Fluconazole, Itraconazole, Posaconazole, and Voriconazole in Invasive Fungal Infection Prophylaxis. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2016; 60 (1):376-86.

206. Osa S, Tashiro S, Igarashi Y, Watabe Y, Liu X, Enoki Y, et al. Azoles versus conventional amphotericin B for the treatment of candidemia: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of infection and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy*. 2020; 26 (11):1232-6.

207. Tashiro S, Osa S, Igarashi Y, Watabe Y, Liu X, Enoki Y, et al. Echinocandins versus non-echinocandins for the treatment of invasive candidiasis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of infection and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy*. 2020; 26 (11):1164-76.

208. Chen YH, Cheng IL, Lai CC, Tang HJ. Echinocandins vs. amphotericin B against invasive candidiasis in children and neonates: A meta-analysis of randomized controlled trials. *International journal of antimicrobial agents*. 2019; 53 (6):789-94.

209. Ullmann AJ, Cornely OA, Donnelly JP, Akova M, Arendrup MC, Arikan-Akdagli S, et al. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: developing European guidelines in clinical microbiology and infectious diseases. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2012; 18 Suppl 7:1-8.

210. Cornely OA, Marty FM, Stucker F, Pappas PG, Ullmann AJ. Efficacy and safety of micafungin for treatment of serious *Candida* infections in patients with or without malignant disease. *Mycoses*. 2011; 54 (6):e838-47.

211. Kofla G, Ruhnke M. Pharmacology and metabolism of anidulafungin, caspofungin and micafungin in the treatment of invasive candidosis: review of the literature. *European journal of medical research*. 2011; 16 (4):159-66.

212. Suh JW, Kim SB, Yoon YK, Sohn JW, Kim MJ, Kim JH. Anidulafungin Versus Micafungin in the Treatment of Candidemia in Adult Patients. *Mycopathologia*. 2020; 185 (4):653-64.

213. Roilides E, Farmaki E, Evdoridou J, Francesconi A, Kasai M, Filioti J, et al. *Candida tropicalis* in a neonatal intensive care unit: epidemiologic and molecular analysis of an outbreak of infection with an uncommon neonatal pathogen. *Journal of clinical microbiology*. 2003; 41 (2):735-41.

214. Bader JC, Bhavnani SM, Andes DR, Ambrose PG. We can do better: a fresh look at echinocandin dosing. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2018; 73 (suppl_1):i44-i50.

215. Cota JM, Giancola SE, Benavides TM, Wiederhold NP. Implications of Evolving and Emerging Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Research for Triazoles and Echinocandins. *Current Fungal Infection Reports*. 2020; 14 (3):258-67.

216. Miesel L, Lin K-Y, Ong V. Rezafungin treatment in mouse models of invasive candidiasis and aspergillosis: Insights on the PK/PD pharmacometrics of rezafungin efficacy. *Pharmacology Research & Perspectives*. 2019; 7 (6):e00546.

217. Yeoh SF, Lee TJ, Chew KL, Lin S, Yeo D, Setia S. Echinocandins for management of invasive candidiasis in patients with liver disease and liver transplantation. *Infect Drug Resist*. 2018; 11:805-19.
218. Bellmann R, Smuszkiewicz P. Pharmacokinetics of antifungal drugs: practical implications for optimized treatment of patients. *Infection*. 2017; 45 (6):737-79.
219. Lepak AJ, Andes DR. Antifungal pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2014; 5 (5):a019653-a.
220. Padoin C, Lanternier F, Lortholary O, Jullien V. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antifungal drugs in children. *International Journal of Pharmacokinetics*. 2018; 3 (1):39-56.
221. Imataki O, Yamaguchi K, Uemura M, Fukuoka N. Voriconazole concentration is inversely correlated with corticosteroid usage in immunocompromised patients. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society*. 2018; 20 (4):e12886.
222. Wong SSW, Samaranayake LP, Seneviratne CJ. In pursuit of the ideal antifungal agent for *Candida* infections: high-throughput screening of small molecules. *Drug discovery today*. 2014; 19 (11):1721-30.
223. Cateau E, Rodier MH, Imbert C. In vitro efficacies of caspofungin or micafungin catheter lock solutions on *Candida albicans* biofilm growth. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2008; 62 (1):153-5.
224. Coste AT, Kritikos A, Li J, Khanna N, Goldenberger D, Garzoni C, et al. Emerging echinocandin-resistant *Candida albicans* and *glabrata* in Switzerland. *Infection*. 2020; 48 (5):761-6.
225. Steimbach LM, Tonin FS, Virtuoso S, Borba HH, Sanches AC, Wiens A, et al. Efficacy and safety of amphotericin B lipid-based formulations-A systematic review and meta-analysis. *Mycoses*. 2017; 60 (3):146-54.
226. Tonin FS, Steimbach LM, Borba HH, Sanches AC, Wiens A, Pontarolo R, et al. Efficacy and safety of amphotericin B formulations: a network meta-analysis and a multicriteria decision analysis. *The Journal of pharmacy and pharmacology*. 2017; 69 (12):1672-83.
227. Garey KW, Pai MP, Suda KJ, Turpin RS, Rege MD, Mingo DE, et al. Inadequacy of fluconazole dosing in patients with candidemia based on Infectious Diseases Society of America (IDSA) guidelines. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2007; 16 (8):919-27.
228. Wang Y, McGuire TM, Hollingworth SA, Dong Y, Van Driel ML. Antifungal agents for invasive candidiasis in non-neutropenic critically ill adults: What do the guidelines recommend? *International Journal of Infectious Diseases*. 2019; 89:137-45.

APÊNDICE 1

Estratégias de buscas referente ao CAPÍTULO 2

PubMed – 03/05/2019 = 527

#1 (onychomycos*[TIAB] OR Onychomycosis[MH] OR (dermatomycos*[TIAB] AND nail*[TIAB]) OR "tinea unguium"[TIAB] OR "tinea ungeal"[TIAB] OR "fungal nail"[TIAB] OR "nail fungus"[TIAB] OR "toenail fungus"[TIAB] OR "fungal toenail"[TIAB] OR (ringworm[TIAB] AND nail*[TIAB]) OR ((dermatosis[TIAB] AND (fungal[TIAB] OR fungus[TIAB]) AND nail*[TIAB])) OR "mycotic toenail"[TIAB])

AND

#2 ((clinical[TIAB] AND trial[TIAB]) OR clinical trials as topic[MH] OR clinical trial[PT] OR random*[TIAB] OR random allocation[MH])

SCOPUS – 23/05/2021 = 1.382

TITLE-ABS-KEY (onychomycosis OR onychomycoses OR "tinea unguium" OR "tinea ungeal" OR "fungal nail" OR "nail fungus")

AND

TITLE-ABS-KEY ((clinical AND trial) OR (clinical AND study) OR randomized OR "controlled trial")

AND

TITLE-ABS-KEY (antifungal* OR therapy OR treatment)

NOT

TITLE-ABS-KEY (animal* OR rat OR mouse OR mice OR "in vitro" OR "in vivo")

LIMIT-TO (DOCTYPE, "re")

TABELA A1.1. Estudos excluídos após a leitura na íntegra (com justificativa).

Autores	Título	Ano	Critério de exclusão
Ankani BTS	A comparative study of itraconazol and terbinafina in the treatment of onychomycosis	2015	Pacientes
Arca E, Tastan HB, Akar A, Kurumlu Z, Gur AR	An open, randomized, comparative study of oral fluconazol, itraconazol and terbinafina therapy in onychomycosis	2002	Pacientes
Arenas R, Arce M, Leyva J	Dermatophytic onychomycosis. An open, comparative, and randomized study between bifonazol-urea ointment with a mono-pulse of itraconazol or terbinafina	1999	Intervenção
Arenas R, Dominguez-Cherit J, Fernandez LM	Open randomized comparison of itraconazol versus terbinafina in onychomycosis	1995	Desfecho
Assaf RR, Elewski BE	Intermittent fluconazol dosing in patients with onychomycosis: Results of a pilot study	1996	Tipo de estudo
Auvinen T, Tiihonen R, Soini M, Wangell M, Sipponen A, Jokinen JJ	Efficacy of topical resin lacquer, amorolfina and oral terbinafina for treating toenail onychomycosis: a prospective, randomized, controlled, investigator-blinded, parallel-group clinical trial	2015	Tratamento tópico
Avner S, Nir N, Baruch K, Henri T	Two novel itraconazol pulse therapies for onychomycosis: a 2-year follow-up	2006	Tipo de estudo
Avner S, Nir N, Henri T	Combination of oral terbinafina and topical ciclopirox compared to oral terbinafina for the treatment of onychomycosis	2005	Intervenção
Bahadir S, Inaloz HS, Alpay K, Agaoglu C, Cimsit G, Parlak P	Continuous terbinafina or pulse itraconazol: a comparative study on onychomycosis	2000	Tipo de estudo
Baran E, Wasik F, Hryncowicz A, et al.	Evaluation of the efficacy and tolerance of Lamisil (Sandoz) versus griseofulvina in the management of onychomycosis	1994	Escrito em caracteres não romanos

Baran R	Topical amorolfina for 15 months combined with 12 weeks of oral terbinafina, a cost-effective treatment for onychomycosis	2001	Intervenção
Baran R, Feuilhade M, Combemale P, et al.	A randomized trial of amorolfina 5% solution nail lacquer combined with oral terbinafina compared with terbinafina alone in the treatment of dermatophytic toenail onychomycoses affecting the matrix region	2000	Intervenção
Baran R, Sigurgeirsson B, de Berker D, et al.	A multicentre, randomized, controlled study of the efficacy, safety, and cost-effectiveness of a combination therapy with amorolfina nail lacquer and oral terbinafina compared with oral terbinafina alone for the treatment of onychomycosis with matrix involvement	2007	Intervenção
Baran R, Tosti A, Hartmane I, et al.	An innovative water-soluble biopolymer improves efficacy of ciclopirox nail lacquer in the management of onychomycosis	2009	Tratamento tópico
Bhatia N	Managing Assessments and Expectations: Patient Responses Following Therapy With Efinaconazol Topical Solution, 10%	2015	Análise de ECR
Bonifaz A, Guzman A, Garcia C, Sosa J, Saul A	Efficacy and safety of bifonazol urea in the two-phase treatment of onychomycosis	1995	Tipo de estudo
Brautigam M, Weidinger G, Nolting S	Successful treatment of toenail mycosis with terbinafina and itraconazol gives long term benefits	1998	Tipo de estudo
Chen J, Liao W, Wen H, Wu J, Yao Z	A comparison among four regimens of itraconazol treatment in onychomycosis	1999	Pacientes
Chen X, Hiruma M, Shiraki Y, Ogawa H	Combination therapy of once-weekly fluconazol (100, 150, or 300 mg) with topical application of Cetoconazol cream in the treatment of onychomycosis	2004	Tipo de estudo
Cook-Bolden FE, Lin T	Efinaconazol solution 10% for treatment of toenail	2017	Tratamento tópico

	onychomycosis in Latino patients		
Cox FW, Stiller RL, South DA, Stevens DA	Oral Cetoconazol for dermatophyte infections	1982	Tipo de estudo
Cullen SI, Cullen MK	Cetoconazol and griseofulvina in the treatment of toenail dermatophyte onychomycosis	1987	Não encontrado para leitura na íntegra
Cursi ÍB, Silva RT, Succi IB, Bernardes-Engemann AR, Orofino-Costa R	Onychomycosis Due to Neoscytalidium Treated with Oral Terbinafina, Ciclopirox Nail Lacquer and Nail Abrasion: A Pilot Study of 25 Patients	2013	Tipo de estudo
De Backer M, De Keyser P, De Vroey C, Lesaffre E	A 12-week treatment for dermatophyte toe onychomycosis: terbinafina 250 mg/day vs. itraconazol 200 mg/day--a double-blind comparative trial	1996	Desfecho
De Cuyper C	Long-term evaluation of terbinafina 250 and 500 mg daily in a 16-week oral treatment for toenail onychomycosis	1996	Tipo de estudo
De Doncker P, Pierard GE	Acquired nail beading in patients receiving itraconazol—an indicator of faster nail growth? A study using optical profilometry	1994	Tipo de estudo
De Doncker PR, Scher RK, Baran RL, et al.	Itraconazol therapy is effective for pedal onychomycosis caused by some nondermatophyte molds and in mixed infection with dermatophytes and molds: a multicenter study with 36 patients	1997	Tipo de estudo
Degreef H, del Palacio A, Mygind S, Ginter G, Pinto Soares A, Zuluaga de Cadena A	Randomized double-blind comparison of short-term itraconazol and terbinafina therapy for toenail onychomycosis	1999	Tipo de estudo
Demirçay Z, Gürbüz O, Khalilazar R	Long-term outcome of terbinafina and itraconazol in the treatment of onychomycosis	2001	Escrito em caracteres não romanos

Dietz AJ, Barnard JC, van Rossem K	A randomized, double-blind, multiple-dose, placebo-controlled, dose escalation study with a 3-cohort parallel group design to investigate the tolerability and pharmacokinetics of albaconazol in healthy subjects	2014	Doença
Dominicus R, Weidner C, Tate H, Kroon há	Open-label study of the efficacy and safety of Tratamento tópico with TDT 067 (terbinafina in Transfersome(R)) in patients with onychomycosis	2012	Tipo de estudo
Dourmishev L, Bardarov E, Dourmishev A, et al.	Fluconazol in the treatment of onychomycosis	2006	Tipo de estudo
Drake L, Babel D, Stewart DM, et al.	Once-weekly fluconazol (150, 300, or 450 mg) in the treatment of distal subungual onychomycosis of the fingernail	1998	População
Eertmans F, Doss N, Rossel B, Adriaens E	Daily Application of an Aqueous, Acidifying, Peelable Nail Polish versus Weekly Amorolfina for Topical Onychomycosis Treatment: A Prospective, Randomized, Blinded Trial	2018	Intervenção
Elewski BE, Aly R, Baldwin SL, et al.	Efficacy and safety of tavaborole topical solution, 5%, a novel boron-based antifungal agent, for the treatment of toenail onychomycosis: Results from 2 randomized phase-III studies	2015	Tratamento tópico
Elewski BE, El Charif M, Cooper KD, Ghannoum M, Birnbaum JE	Reactivity to trichophylin antigen in patients with onychomycosis: effect of terbinafina	2002	Desfecho
Elewski BE, Ghannoum MA, Maysen P, et al.	Efficacy, safety, and tolerability of topical terbinafina nail solution in patients with mild-to-moderate toenail onychomycosis: results from three randomized studies using double-blind vehicle-controlled and open-label active-controlled designs	2013	Tratamento tópico

Elewski BE, Rich P, Pollak R, et al.	Efinaconazol 10% solution in the treatment of toenail onychomycosis: Two phase III multicenter, randomized, double-blind studies	2013	Tratamento tópico
Elewski BE, Cantrell W, Lin T	Is Severity of Disease a Prognostic Factor for Cure Following Treatment of Onychomycosis?	2018	Tipo de estudo
EI-Komy MH	Nailfold fluconazol fluid injection for fingernail onychomycosis	2006	Tipo de estudo
Emokpare NA	Clinical trial of clotrimazol in dermatomycoses	1977	Não encontrado para leitura na íntegra
Emtestam L, Kaaman T, Rensfeldt K	Treatment of distal subungual onychomycosis with a topical preparation of urea, propylene glycol and lactic acid: results of a 24-week, double-blind, placebo-controlled study	2012	Tipo de estudo
Escalante K, Martínez E, Torres-Guerrero E, Arroyo S, Arenas R	Onychomycosis with dermatophytoma. A comparison among the results of treatments with oral terbinafina, topical 40% urea in monotherapy and combination therapy	2013	Intervenção
Friedman-Birnbaum R, Cohen A, Shemer A, Bitterman O, Bergman R, Stettendorf S	Treatment of onychomycosis: a randomized, double-blind comparison study with topical bifonazol-urea ointment alone and in combination with short-duration oral griseofulvina	1997	Tratamento tópico
Ghannoum M, Isham N, Henry W, Kroon HA, Yurdakul S	Evaluation of the morphological effects of TDT 067 (terbinafina in Transfersome) and conventional terbinafina on dermatophyte hyphae in vitro and in vivo	2012	Tipo de estudo
Gonzalez Franco O	Tioconazol solution 28%. Clinical study of the treatment of localized fungi in the nails (onychomycosis)	1989	Tratamento tópico
Goodfield M, Evans E	Terbinafina in the treatment of onychomycosis	1992	Tipo de estudo
Grover C, Bansal S, Nanda S, Reddy BS, Kumar V	Combination of surgical avulsion and topical therapy for single nail onychomycosis: a randomized controlled trial	2007	Intervenção

Gupta AK	Ciclopirox topical solution, 8% combined with oral terbinafina to treat onychomycosis: a randomized, evaluator-blinded study	2005	Intervenção
Gupta AK, Cooper EA, Paquet M	Recurrences of dermatophyte toenail onychomycosis during long-term follow-up after successful treatments with mono- and combined therapy of terbinafina and itraconazol	2013	Tipo de estudo
Gupta AK, De Doncker P, Haneke E	Itraconazol pulse therapy for the treatment of Candida onychomycosis	2001	Tipo de estudo
Gupta AK, Del Rosso JQ	An evaluation of intermittent therapies used to treat onychomycosis and other dermatomycoses with the oral antifungal agents	2000	Tipo de estudo
Gupta AK, Fleckman P, Baran R	Ciclopirox nail lacquer topical solution 8% in the treatment of toenail onychomycosis	2000	Tratamento tópico
Gupta AK, Gover MD, Lynde CW	Pulse itraconazol vs. continuous terbinafina for the treatment of dermatophyte toenail onychomycosis in patients with diabetes mellitus	2006	População
Gupta AK, Gregurek-Novak T, Konnikov N, Lynde CW, Hofstader S, Summerbell RC	Itraconazol and terbinafina treatment of some nondermatophyte molds causing onychomycosis of the toes and a review of the literature	2001	Tipo de estudo
Gupta AK, Hall S, Zane LT, Lipner SR, Rich P	Evaluation of the efficacy and safety of tavaborole topical solution, 5%, in the treatment of onychomycosis of the toenail in adults: a pooled analysis of an 8-week, post-study follow-up from two randomized phase 3 studies	2018	Tratamento tópico
Gupta AK, Korotzer A	Tratamento tópico de Onychomycosis and Clinically Meaningful Outcomes	2016	Análise de ECR

Gupta AK, Lynde CW, Konnikov N	Single-blind, randomized, prospective study of sequential itraconazol and terbinafina pulse compared with terbinafina pulse for the treatment of toenail onychomycosis	2001	Intervenção
Gupta AK, Maddin S, Arlette J, Giroux JM, Shear NH	Itraconazol pulse therapy is effective in dermatophyte onychomycosis of the toenail: A double-blind placebo-controlled study	2000	Intervenção
Haneke E	The use of itraconazol in onychomycosis	1996	Tipo de estudo
Haneke E, Abeck D, Ring J	Safety and efficacy of intermittent therapy with itraconazol in finger- and toenail onychomycosis: a multicentre trial	1998	Desfecho
Haneke E, Tausch I, Brautigam M, Weidinger G, Weizel D	Short-duration treatment of fingernail dermatophytosis: a randomized, double-blind study with terbinafina and griseofulvina. LAGOS III Study Group	1995	População
Hay RJ, Clayton YM, Griffiths WAD, Dowd PM	A comparative double blind study of Cetoconazol and griseofulvina in dermatophytosis	1985	Tipo de estudo
Hay RJ, Clayton YM, Moore MK	A comparison of tioconazol 28% nail solution versus base as an adjunct to oral griseofulvina in patients with onychomycosis	1987	Intervenção
Heikkila H, Stubb S	Long-term results in patients with onychomycosis treated with terbinafina or itraconazol	2002	Tipo de estudo
Higashi N	[Treatment of tinea unguium with terbinafina: an open study comparing twelve weeks and twenty-four weeks of continuous terbinafina therapy, and determination of terbinafina level in the target nails]	2001	Escrito em caracteres não romanos

Hogan DJ	Short-duration treatment of fingernail dermatophytosis: a randomized, double-blind study with terbinafina and griseofulvina	1995	População
Hryniewicz-Gwozdz A, Plomer-Niezgoda E, Kalinowska K, Czarnecka A, Maj J, Jagielski T	Efficacy of fluconazol at a 400 mg weekly dose for the treatment of onychomycosis	2015	Tipo de estudo
Hu Y, Yang LJ, Wei L, et al.	[Study on the compliance and safety of the oral antifungal agents for the treatment of onychomycosis]	2005	Escrito em caracteres não romanos
Iida T, Nishiyama C, Yamaguchi ZI, Suzuki H	Long-term post-treatment follow-up of onychomycosis patients treated with terbinafina	2001	Escrito em caracteres não romanos
Iorizzo M, Hartmane I, Derveniece A, Mikazans I	Ciclopirox 8% HPCH Nail Lacquer in the Treatment of Mild-to-Moderate Onychomycosis: A Randomized, Double-Blind Amorolfina Controlled Study Using a Blinded Evaluator	2016	Tratamento tópico
Jain S, Sehgal VN	Intraconazol: An effective oral antifungal for onychomycosis	2001	Tipo de estudo
Jaiswal A, Sharma RP, Garg AP	An open randomized comparative study to test the efficacy and safety of oral terbinafina pulse as a monotherapy and in combination with topical ciclopirox olamine 8% or topical amorolfina hydrochloride 5% in the treatment of onychomycosis	2007	Intervenção
Jellinek NJ, Korotzer A	Prognostic Factors for Complete Cure Following Treatment of Mild and Moderate Toenail Onychomycosis With Efinaconazol Topical Solution 10	2015	Análise de ECR
Jiménez-Faraj JE, Torres-Oviedo JN, Fiores-Acosta ME, et al.	Comparison of therapy with 1% bifonazol plus 40% urea, monotherapy with 40% urea and placebo on patients with onychomycosis	2018	Tratamento tópico

Kamalam A, Thambiah AS	Clotrimazol and Econazol in Dermatophytoses	1980	Tipo de estudo
Kejda J	Itraconazol pulse therapy vs continuous terbinafina dosing for toenail onychomycosis	1999	Não encontrado para leitura na íntegra
Kim HC, Jung KB, Shin DH, Choi JS, Kim KH	Comparison of compliance and cure rate of systemic antifungal therapy vs. combination therapy with systemic and topical agent in toenail onychomycosis	2002	Tipo de estudo
Kiyamov FA, Karimova MA, Pavlova Kh L	Comparative efficacies of griseofulvina and nisoral therapy of patients with onychomycoses	1991	Escrito em caracteres não romanos
Korting HC, Schafer-Korting M, Zienicke H, Georgii A, Ollert MW	Treatment of tinea unguium with medium and high doses of ultramicronsize griseofulvina compared with that with itraconazol	1993	Desfecho
Köse O	A new therapy approachment with terbinafina in toenail onychomycosis	2000	Escrito em caracteres não romanos
Krasaeath R, Elizondo J	Topical Antifungals for Treatment of Onychomycosis	2016	Tipo de estudo
La Placa Jr M, Stinchi C, Venturo N, Morelli R, Tosti A	Terbinafina vs griseofulvina in the treatment of onychomycosis due to dermatophytes	1994	Não encontrado para leitura na íntegra
Lahfa M, Bulai-Livideanu C, Baran R, et al.	Efficacy, safety, and tolerability of an optimized avulsion technique with onyster(R) (40% urea ointment with plastic dressing) ointment compared to bifonazol-urea ointment for removal of the clinically infected nail in toenail onychomycosis: a randomized evaluator-blinded controlled study	2013	Intervenção
Lauharanta J	Comparative efficacy and safety of amorolfina nail lacquer 2% versus 5% once weekly	1992	Tratamento tópico

Lebwohl MG, Daniel CR, Leyden J, et al.	Efficacy and safety of terbinafina for nondermatophyte and mixed nondermatophyte and dermatophyte toenail onychomycosis	2001	Doença
Lecha M	Amorolfina and itraconazol combination for severe toenail onychomycosis: results of an open randomized trial in Spain	2001	Intervenção
Lecha M, Alsina M, Torres Rodriguez JM, De Erenchun FR, Mirada A, Rossi AB	An open-label, multicenter study of the combination of amorolfina nail lacquer and oral itraconazol compared with oral itraconazol alone in the treatment of severe toenail onychomycosis	2002	Intervenção
Lee KH, Chun SI, Cho BK, et al.	Efficacy of oral terbinafina in the treatment of onychomycosis	1993	Escrito em caracteres não romanos
Lee KH, Kim YS, Kim MS, Chung HS, Park K	Study of the efficacy and tolerability of oral terbinafina in the treatment of onychomycosis in renal transplant patients	1996	População
Maddin S, Quiring J, Bulger L	Randomized, placebo-controlled, phase 3 study of itraconazol for the treatment of onychomycosis	2013	Não encontrado para leitura na íntegra
Markinson B, Caldwell B	Efinaconazol Topical Solution, 10% Efficacy in Patients with Onychomycosis and Coexisting Tinea Pedis	2015	Tratamento tópico
Mathur SM, Agarwal RK	Clinical trial of 'Jadit' in superficial mycoses	1973	Tipo de estudo
Mensing H, Polak-Wyss A, Splanemann V	Determination of the subungual antifungal activity of amorolfina after 1 month's treatment in patients with onychomycosis: comparison of two nail lacquer formulations	1992	Intervenção
Mishra M, Panda P, Tripathy S, Sengupta S, Mishra K	An open randomized comparative study of oral itraconazol pulse and terbinafina pulse in the treatment of onychomycosis	2005	Pacientes

Monti D, Herranz U, Dal Bo L, Subissi A	Nail penetration and predicted mycological efficacy of an innovative hydro-soluble ciclopirox nail lacquer vs. a standard amorolfina lacquer in healthy subjects	2013	Doença
Nakano M, Aoki Y, Yamaguchi H	[Drug properties of fosravuconazol L-lysine ethanolate (NAILIN(R)) Capsules 100 mg), a new oral azol therapeutic for onychomycosis: an analysis based on non-clinical and clinical trial data]	2019	Escrito em caracteres não romanos
Nakano N, Hiruma M, Shiraki Y, Chen X, Porgpermdée S, Ikeda S	Combination of pulse therapy with terbinafina tablets and topical terbinafina cream for the treatment of dermatophyte onychomycosis: a pilot study	2006	Tipo de estudo
Odum RB, Aly R, Scher RK, et al.	A multicenter, placebo-controlled, double-blind study of intermittent therapy with itraconazol for the treatment of onychomycosis of the fingernail	1997	População
Parekh M, Ramaiah G, Pashilkar P, Ramanujam R, Johnston P, Ilag LL	A pilot single centre, double blind, placebo controlled, randomized, parallel study of Calmagen(R) dermatological cream and lotion for the Treatment tópico of tinea and onychomycosis	2017	Intervenção
Paul C, Coustou D, Lahfa M, et al.	A multicenter, randomized, open-label, controlled study comparing the efficacy, safety, and cost-effectiveness of a sequential therapy with RV4104A ointment, ciclopiroxolamine cream and ciclopirox film-forming solution with amorolfina nail lacquer alone in dermatophytic onychomycosis	2013	Tratamento tópico
Piepponen T, Blomqvist K, Brandt H, et al.	Efficacy and safety of itraconazol in the long-term treatment of onychomycosis	1992	Desfecho
Piraccini BM, Tosti A	Ciclopirox Hydroxypropyl Chitosan: Efficacy in Mild-to-Moderate Onychomycosis	2018	Tratamento tópico

Pollak R, Billstein as	Efficacy of terbinafina for toenail onychomycosis. A multicenter trial of various treatment durations	2001	Tipo de estudo
Pollak RA, Ilie C	Long-Term Follow-up of Onychomycosis Patients Treated With Efinaconazol	2017	Intervenção
Queiroz-Telles F, Ribeiro Santos L, Santamaria JR, et al.	Treatment of dermatophytic onichomycosis: A comparative study between daily and intermittent itraconazol administration	1997	Análise de ECR
Reinel D	Tratamento tópico de onychomycosis with amorolfina 5% nail lacquer: comparative efficacy and tolerability of once and twice weekly use	1992	Tratamento tópico
Reinel D, Clarke C	Comparative efficacy and safety of amorolfina nail lacquer 5% in onychomycosis, once-weekly versus twice-weekly	1992	Tratamento tópico
Rich P	Efinaconazol topical solution, 10%: the benefits of treating onychomycosis early	2015	Análise de ECR
Rigopoulos D, Katoulis AC, Ioannides D, et al.	A randomized trial of amorolfina 5% solution nail lacquer in association with itraconazol pulse therapy compared with itraconazol alone in the treatment of Candida fingernail onychomycosis	2003	Intervenção
Roberts D, Richardson M, Dwyer P, Donegan R	Terbinafina in chronic paronychia and candida onychomycosis	1992	Doença
Robles Soto ME	Clinical study with 28% solution of tioconazol in treatment of onychomycosis	1987	Tratamento tópico
Rodriguez DA	Efinaconazol Topical Solution, 10%, for the Treatment of Mild and Moderate Toenail Onychomycosis	2015	Tratamento tópico
Ruping KW, Haas PJ	[Treatment onychomycoses--bifonazol nail set in comparison with urea with ciclopiroxolamine formulation]	1993	Intervenção

Ruping KW, Haas PJ	Treatment of onychomycosis - Bifonazol nail set in comparison with ciclopiroxolamine urea mixture	1993	Intervenção
Safer LF	Randomized double-blind comparison of short-term itraconazol and terbinafina therapy for toenail onychomycosis	2000	Tipo de estudo
Savin R, Atton AV	Efficacy of terbinafina 1% cream in the treatment of moccasin-type tinea pedis: Results of placebo-controlled multicenter trials	1994	Tratamento tópico
Savin RC	Oral terbinafina versus griseofulvina in the treatment of moccasin-type tinea pedis	1990	Intervenção
Schalka S, Nunes S, Gomes Neto A	Comparative clinical evaluation of efficacy and safety of a formulation containing ciclopirox 8% in the form of a therapeutic nail lacquer in two different posologies for the treatment of onychomycosis of the toes	2012	Tratamento tópico
Schaller M, Braunsdorf C, Mailander-Sanchez D, Jackel A, Muller J, Borelli C	Comparison of user-friendliness and treatment cost of Loceryl(R) vs. Ciclopoli(R)--a patient's perspective	2015	Tipo de estudo
Schaller M, Sigurgeirsson B, Sarkany M	Patient-reported outcomes from two randomised studies comparing once-weekly application of amorolfina 5% nail lacquer to other methods of Tratamento tópico in distal and lateral subungual onychomycosis	2017	Desfecho
Shemer A, Bergman R, Cohen A, Friedman-Birnbaum R	[Treatment of onychomycosis using 40% urea with 1% bifonazol]	1992	Intervenção
Shemer A, Nathansohn N, Kaplan B, Gilat D, Newman N, Trau H	Open randomized comparison of different itraconazol regimens for the treatment of onychomycosis	1999	Desfecho
Shemer A, Weiss G, Trau H	Oral terbinafina in the treatment of onychomycosis: a comparison of continuous and extended-pause regimens	2002	Tipo de estudo

Sikder AU, Mamun SA, Chowdhury AH, Khan RM, Hoque MM	Study of oral itraconazol and terbinafina pulse therapy in onychomycosis	2006	Não encontrado para leitura na íntegra
Sigurgeirsson B	Prognostic factors for cure following treatment of onychomycosis	2010	Tipo de estudo
Sigurgeirsson B, Billstein S, Rantanen T, et al.	L.I.ON. Study: efficacy and tolerability of continuous terbinafina (Lamisil) compared to intermittent itraconazol in the treatment of toenail onychomycosis. Lamisil vs. Itraconazol in Onychomycosis	1999	Intervenção
Takemura T, Hara H	Study of efficacy and safety of oral antifungal drugs for onychomycosis - Comparison of three therapies: Itraconazol pulse therapy, itraconazol continuous therapy and terbinafina continuous therapy	2007	Escrito em caracteres não romanos
Tarassenko GN, Patronov IV, Tarassenko Iu G	[A clinical trial and the prospects for the Orungal therapy of onychomycoses]	1999	Escrito em caracteres não romanos
Tausch I, Brautigam M, Weidinger G, Jones TC	Evaluation of 6 weeks treatment of terbinafina in tinea unguium in a double-blind trial comparing 6 and 12 weeks therapy. The Lagos V Study Group	1997	Intervenção
Terragni L, Caputo R	Efficacy and tolerability of Kevis Nails associated with an antimycotic product in the treatment of onychomycosis. A double-blind evaluation versus placebo + antimycotic product	1993	Não encontrado para leitura na íntegra
Tietz HJ, Hay R, Querner S, Delcker A, Kurka P, Merk HF	Efficacy of 4 weeks topical bifonazol treatment for onychomycosis after nail ablation with 40% urea: a double-blind, randomized, placebo-controlled multicenter study	2013	Tratamento tópico

Toledo-Bahena ME, Bucko A, Ocampo-Candiani J, et al.	The efficacy and safety of tavaborole, a novel, boron-based pharmaceutical agent: phase 2 studies conducted for the Treatment tónico of toenail onychomycosis	2014	Análise de ECR
Torres-Rodriguez JM, Madrenys-Brunet N, Urrea-Arbelaez A, Lopez-Jodra O	[Oral terbinafina for the tinea unguium of the toenails. Efficacy between 12 and 24 weeks of treatment.]	1998	Tipo de estudo
Tosti A, Elewski BE	Treatment of onychomycosis with efinaconazol 10% topical solution and quality of life	2014	Desfecho
Tschen EH, Bucko AD, Oizumi N, Kawabata H, Olin JT, Pillai R	Efinaconazol solution in the treatment of toenail onychomycosis: a phase 2, multicenter, randomized, double-blind study	2013	Tratamento tópico
van der Schroeffer JG, Cirkel PK, Crijns MB, et al.	A randomized treatment duration-finding study of terbinafina in onychomycosis	1992	Desfecho
Vlahovic TC, Joseph WS	Efinaconazol topical, 10% for the treatment of toenail onychomycosis in patients with diabetes	2014	População
Walsoe I, Stangerup M, Sveigaard E	Itraconazol in onychomycosis. Open and double-blind studies	1990	Tipo de estudo
Warrick D, Church L	Continuous terbinafina versus intermittent itraconazol for toenail onychomycosis	1999	Não encontrado para leitura na íntegra
Warshaw EM, Carver SM, Zielke GR, Ahmed DD	Intermittent terbinafina for toenail onychomycosis: is it effective? Results of a randomized pilot trial	2001	Tipo de estudo
Warshaw EM, Nelson D, Carver SM, et al.	A pilot evaluation of pulse itraconazol vs. terbinafina for treatment of Candida toenail onychomycosis	2005	Tipo de estudo
Watanabe S	[Optimal dosages and cycles of itraconazol pulse therapy for onychomycosis]	2004	Escrito em caracteres não romanos
Watanabe S, Igarashi A, Katoh T, Matsuda T, Yamada K, Nishimoto K	Efficacy and safety of efinaconazol shown in Japanese patients with onychomycosis in the phase III global clinical trial	2015	Escrito em caracteres não romanos

Watanabe S, Kishida H, Okubo A	Efficacy and safety of luliconazol 5% nail solution for the treatment of onychomycosis: A multicenter, double-blind, randomized phase III study	2017	Tratamento tópico
Weuta H	[Clotrimazol cream and solution--clinical assessment in an open trial]	1972	Tipo de estudo
Willemssen M	New therapeutic concepts in onychomycosis	1992	Tipo de estudo
Won CH, Lee J, Li K, et al.	The long term efficacy and relapse rate of itraconazol pulse therapy versus terbinafina continuous therapy for toenail onychomycosis - A 96-week follow-up study	2007	Escrito em caracteres não romanos
Zaias N, Drachman D	A method for the determination of drug effectiveness in onychomycosis. Trials with Cetoconazol and griseofulvina ultramicrosized	1983	Tipo de estudo
Zafar Sadeque JBM, Rahmatullah H, Latif Khan A	A comparison of the efficacy of oral griseofulvina, fluconazol and terbinafina in the treatment of onychomycosis	1996	Não encontrado para leitura na íntegra
NR	Tavaborole topical solution (Kerydin) for onychomycosis	2015	Tipo de estudo
NR	A multicenter randomized study on the optimal treatment period for terbinafina at 125 mg/day in toenail onychomycosis: Correlation between the rate of negative conversion of viable fungi and concentration of terbinafina in the nail	2005	Escrito em caracteres não romanos

TABELA A1.2: Análise de *node-split*

Comparação	Efeito Direto	Efeito Indireto	Geral	P-valor
Cura Micológica				
Fluconazol 150 mg, Fluconazol 450 mg	0.37 (-0.71, 1.48)	0.34 (-1.18, 1.96)	0.39 (-0.52, 1.29)	0.99
Fluconazol 150 mg, Itraconazol 200 mg	0.64 (-1.21, 2.67)	0.89 (-0.04, 1.84)	0.83 (0.00, 1.71)	0.81
Fluconazol 150 mg, Itraconazol 400 mg	16.79 (2.48, 57.60)	0.47 (-0.41, 1.36)	0.71 (-0.13, 1.59)	0.06
Fluconazol 150 mg, Placebo	-1.80 (-3.06, -0.71)	-1.57 (-2.57, -0.62)	-1.66 (-2.46, -0.90)	0.76
Fluconazol 150 mg, Terbinafina 250 mg	1.56 (0.54, 2.70)	1.88 (0.96, 2.90)	1.73 (1.01, 2.49)	0.65
Itraconazol 200 mg, Itraconazol 400 mg	-0.23 (-1.23, 0.79)	-0.10 (-0.81, 0.70)	-0.13 (-0.70, 0.45)	0.83
Itraconazol 200 mg, Terbinafina 250 mg	0.83 (0.30, 1.34)	1.16 (0.18, 2.15)	0.90 (0.42, 1.36)	0.53
Itraconazol 400 mg, Terbinafina 250 mg	1.18 (0.62, 1.73)	0.73 (-0.12, 1.50)	1.03 (0.55, 1.49)	0.32
Itraconazol 400 mg, Terbinafina 500 mg	0.11 (-0.99, 1.25)	0.75 (-0.07, 1.56)	0.52 (-0.17, 1.17)	0.36
Placebo, Terbinafina 250 mg	3.35 (2.66, 4.08)	3.65 (2.21, 5.05)	3.40 (2.84, 4.03)	0.70
Terbinafina 250 mg, Terbinafina 500 mg	-0.43 (-1.03, 0.16)	-0.98 (-2.55, 0.63)	-0.51 (-1.08, 0.06)	0.51
Descontinuação por efeitos adversos				
Fluconazol 150 mg, Fluconazol 450 mg	0.39 (-1.36, 1.96)	0.36 (-1.97, 2.41)	0.22 (-1.19, 1.70)	0.94
Fluconazol 150 mg, Placebo	0.29 (-1.36, 2.19)	0.30 (-1.79, 2.41)	0.43 (-1.02, 1.84)	0.96
Fluconazol 150 mg, Terbinafina 250 mg	-0.12 (-3.82, 3.74)	0.23 (-2.20, 2.56)	0.02 (-1.73, 2.01)	0.88
Itraconazol 400 mg, Terbinafina 500 mg	-0.63 (-4.29, 2.05)	0.17 (-1.72, 2.06)	0.16 (-1.45, 1.61)	0.60
Placebo, Terbinafina 250 mg	-0.28 (-2.02, 1.36)	-0.42 (-4.22, 3.46)	-0.32 (-1.84, 1.12)	0.95
Eventos Gastrointestinais				
Fluconazol 150 mg, Fluconazol 450 mg	0.37 (-1.24, 1.93)	-1.85 (-5.64, 0.69)	-0.15 (-1.60, 1.25)	0.12
Fluconazol 150 mg, Placebo	-0.38 (-2.27, 1.52)	-0.13 (-1.56, 1.39)	-0.27 (-1.32, 0.87)	0.82
Fluconazol 150 mg, Terbinafina 250 mg	-0.98 (-2.35, 0.33)	-0.07 (-1.90, 2.09)	-0.71 (-1.75, 0.36)	0.43
Itraconazol 400 mg, Terbinafina 250 mg	0.89 (-0.46, 2.42)	-0.80 (-4.40, 2.23)	0.62 (-0.58, 1.93)	0.32
Itraconazol 400 mg, Terbinafina 500 mg	-0.94 (-4.32, 1.95)	0.82 (-0.98, 2.69)	0.33 (-1.28, 1.72)	0.28

Continua

Continuação

Placebo, Terbinafina 250 mg	-0.32 (-1.17, 0.53)	-1.28 (-3.53, 0.83)	-0.44 (-1.26, 0.31)	0.42
Terbinafina 250 mg, Terbinafina 500 mg	-0.13 (-1.32, 1.03)	-1.73 (-5.45, 1.30)	-0.30 (-1.40, 0.66)	0.34
Cefaleia				
Fluconazol 150 mg, Fluconazol 450 mg	-0.20 (-2.03, 1.37)	0.54 (-1.83, 3.26)	0.02 (-1.38, 1.39)	0.58
Fluconazol 150 mg, Placebo	-1.36 (-3.82, 0.51)	-0.53 (-2.33, 0.99)	-0.81 (-2.12, 0.42)	0.49
Fluconazol 150 mg, Terbinafina 250 mg	0.69 (-0.83, 2.27)	-1.07 (-2.99, 1.20)	0.14 (-1.10, 1.43)	0.19
Placebo, Terbinafina 250 mg	0.74 (-0.51, 2.03)	2.24 (-0.12, 4.72)	0.96 (-0.09, 2.15)	0.23
Alteração da Função Hepática				
Itraconazol 200 mg, Itraconazol 400 mg	-0.93 (-3.96, 1.85)	0.25 (-3.07, 3.61)	-0.55 (-2.53, 1.57)	0.59
Itraconazol 200 mg, Terbinafina 250 mg	-0.80 (-2.09, 0.42)	-1.79 (-6.66, 2.37)	-0.86 (-2.14, 0.31)	0.61
Itraconazol 400 mg, Terbinafina 250 mg	-0.77 (-4.11, 1.70)	0.17 (-2.95, 4.20)	-0.33 (-2.41, 1.69)	0.62

Albacanzolol 100 mg	1.42 (0.52, 3.83)	4.68 (1.6, 13.06)	0.29 (0.03, 2.62)	0.51 (0.11, 2.13)	0.71 (0.14, 3.44)	0.75 (0.17, 3.24)	1.93 (0.32, 10.6)	1.18 (0.28, 4.98)	1.05 (0.24, 4.42)	0.87 (0.14, 4.95)	3.88 (0.63, 24.2)	4.25 (0.67, 26.8)	0.99 (0.01, 0.82)	0.98 (0.12, 8.34)	1.86 (0.09, 29.7)	2.94 (0.71, 11.04)	3.43 (0.71, 14.9)	1.76 (0.37, 7.57)
2.30 Albacanzolol 200 mg	0.44, 11.7)	3.27 (1.21, 9.25)	0.20 (0.02, 2.01)	0.36 (0.08, 1.53)	0.50 (0.10, 2.43)	0.53 (0.12, 2.30)	1.33 (0.23, 7.40)	0.83 (0.19, 3.51)	0.73 (0.17, 3.13)	0.60 (0.10, 3.58)	2.73 (0.45, 16.8)	3.01 (0.48, 18.9)	0.96 (0.01, 0.57)	0.68 (0.08, 5.90)	1.30 (0.07, 20.3)	2.03 (0.52, 8.09)	2.39 (0.51, 10.8)	1.22 (0.27, 5.34)
0.79 (0.20, 3.08)	0.34 (0.07, 1.60)	Albacanzolol 400 mg	0.06 (0.01, 0.58)	0.11 (0.02, 0.48)	0.15 (0.03, 0.75)	0.16 (0.04, 0.72)	0.41 (0.07, 2.32)	0.25 (0.05, 1.20)	0.22 (0.05, 0.94)	0.18 (0.03, 1.13)	0.83 (0.13, 5.25)	0.91 (0.14, 5.97)	0.02 (0.00, 0.17)	0.21 (0.03, 1.77)	0.40 (0.02, 6.23)	0.62 (0.15, 2.45)	0.73 (0.15, 3.25)	0.37 (0.08, 1.63)
-	-	-	-	-	-	Cetocanzolol 200 mg	1.76 (0.29, 10.61)	4.11 (0.73, 57.8)	0.16 (0.02, 1.20)	0.33 (0.05, 2.12)	1.30 (1.54, 12.9)	1.48 (1.56, 14.1)	0.31 (0.02, 4.43)	3.28 (0.26, 45.5)	6.26 (0.29, 134.4)	10.00 (1.63, 63.3)	11.83 (1.71, 82.4)	6.12 (0.89, 41.5)
3.12 (0.40, 27.8)	1.42 (0.14, 14.0)	4.09 (0.54, 34.8)	-	Fluconazol 150 mg	1.39 (0.50, 3.85)	1.48 (0.59, 3.63)	3.73 (0.87, 15.9)	2.29 (0.78, 7.00)	2.03 (0.88, 4.89)	1.68 (0.42, 7.11)	7.55 (1.86, 32.8)	8.31 (2.02, 38.2)	0.18 (0.02, 1.16)	1.86 (0.31, 13.0)	3.61 (0.25, 47.0)	5.67 (2.74, 12.1)	6.63 (2.52, 17.8)	3.27 (1.35, 8.0)
1.32 (0.16, 10.0)	0.57 (0.06, 5.7)	1.67 (0.21, 12.5)	-	Fluconazol 300 mg	0.41 (0.08, 1.66)	1.07 (0.39, 2.98)	2.70 (0.5, 13.19)	1.64 (0.44, 6.48)	1.46 (0.46, 4.78)	1.21 (0.26, 6.22)	5.46 (1.14, 28.1)	5.98 (1.23, 33.6)	0.13 (0.02, 1.08)	1.34 (0.20, 10.4)	2.61 (0.15, 38.2)	4.08 (1.43, 12.3)	4.80 (1.39, 17.1)	2.45 (0.73, 8.43)
2.53 (0.40, 18.5)	1.08 (0.14, 9.50)	3.27 (0.52, 24.4)	-	Fluconazol 450 mg	0.80 (0.18, 3.30)	2.00 (0.53, 7.64)	2.52 (0.59, 11.2)	1.55 (0.45, 5.42)	1.36 (0.50, 4.00)	1.13 (0.27, 5.25)	5.12 (1.17, 24.4)	5.29 (1.28, 28.0)	0.12 (0.02, 0.92)	0.27 (0.20, 9.01)	2.41 (0.16, 33.9)	3.83 (1.52, 10.0)	4.52 (1.48, 14.1)	2.30 (0.77, 7.23)
0.21 (0.00, 3.28)	0.10 (0.00, 2.01)	0.28 (0.00, 4.32)	-	Posaconazol 100 mg	0.08 (0.00, 1.03)	0.09 (0.00, 2.28)	0.09 (0.13, 3.00)	0.61 (0.13, 2.34)	0.55 (0.13, 2.34)	0.23 (0.05, 2.25)	2.02 (0.34, 12.6)	2.20 (0.38, 14.5)	0.05 (0.01, 0.43)	0.51 (0.06, 4.36)	0.99 (0.05, 15.6)	1.53 (0.39, 8.07)	1.78 (0.40, 8.07)	0.91 (0.21, 4.11)
-	-	-	-	Grisofulvin a 1000 mg	-	-	-	0.38 (0.08, 1.74)	0.54 (0.13, 2.27)	0.74 (0.17, 3.14)	3.28 (0.78, 15.1)	3.62 (0.83, 17.2)	0.08 (0.01, 0.62)	0.82 (0.13, 5.96)	1.58 (0.11, 20.2)	2.47 (1.11, 5.57)	2.91 (1.03, 8.07)	1.48 (0.56, 3.97)
-	-	-	-	Grisofulvin a 1200 mg	-	-	-	0.31, 16.66)	0.88 (0.36, 2.27)	1.01 (0.17, 3.14)	1.01 (0.17, 3.14)	1.01 (0.17, 3.14)	0.31, 16.66)	0.88 (0.13, 32.6)	1.58 (0.10, 25.4)	2.47 (1.71, 9.46)	2.91 (0.88, 4.55)	1.48 (1.04, 29.2)
-	-	-	-	Grisofulvin a 500 mg	-	-	-	9.26 (0.9, 105.5)	21.25 (3.51, 171)	17.61 (2.11, 96.3)	81.39 (9.02, 908)	87.09 (9.78, 1056)	1.83 (0.13, 32.6)	19.81 (1.65, 346)	1.51 (0.10, 25.4)	58.63 (2.98, 455)	69.82 (10.45, 584)	35.75 (5.41, 292)
2.28 (0.11, 50.2)	0.99 (0.04, 18.5)	3.04 (0.15, 59.2)	-	Itraconazol 100 mg	0.76 (0.05, 8.00)	0.96 (0.11, 26.1)	9.99 (0.27, 383)	1.91 (0.37, 9.7)	1.66 (0.34, 8.29)	1.39 (0.21, 9.42)	6.15 (1.01, 44.5)	6.68 (1.03, 50.1)	0.15 (0.01, 1.43)	1.56 (0.17, 14.2)	0.12 (0.01, 1.30)	4.67 (1.01, 21.9)	5.44 (1.03, 29.7)	2.80 (0.55, 14.4)
4.27 (0.38, 44.4)	1.96 (0.16, 23.0)	5.86 (0.50, 56.2)	-	Itraconazol 200 mg	1.46 (0.15, 10.3)	1.75 (0.40, 29.1)	20.00 (0.97, 238.7)	3.54 (0.26, 19.7)	3.70 (0.50, 15.7)	3.70 (0.20, 2.64)	3.27 (0.99, 12.6)	3.56 (0.95, 14.6)	0.81 (0.01, 0.54)	0.81 (0.14, 5.30)	1.55 (0.12, 18.7)	2.46 (1.52, 3.90)	2.88 (1.31, 6.26)	1.48 (0.72, 3.06)
2.18 (0.48, 10.2)	0.94 (0.17, 5.58)	2.91 (0.66, 12.9)	-	Itraconazol 400 mg	0.65 (0.16, 2.7)	1.68 (0.46, 7.12)	9.14 (0.98, 55.8)	0.89 (0.07, 12.3)	0.46 (0.08, 3.04)	0.86 (2.53, 33.4)	39.85 (12.23, 177)	43.49 (12.23, 177)	0.93 (0.14, 6.05)	9.85 (2.01, 57.2)	0.75 (0.11, 5.26)	29.98 (1.31, 235)	35.23 (15.0, 85.0)	18.13 (7.97, 42.4)
2.74 (0.12, 58.6)	1.26 (0.05, 31.3)	3.58 (0.16, 80.0)	-	Placebo	0.83 (0.05, 1.71)	2.19 (0.12, 3.59)	17.76 (0.35, 41.9)	1.25 (0.01, 43.1)	0.65 (0.02, 10.1)	1.09 (0.01, 0.92)	4.48 (1.26, 16.5)	4.89 (1.33, 19.0)	1.13 (0.13, 9.15)	1.13 (0.13, 9.15)	2.11 (0.13, 31.6)	3.36 (1.01, 11.3)	3.93 (1.02, 15.6)	2.01 (0.55, 7.51)
2.74 (0.04, 12.1)	1.12 (0.02, 55.6)	3.54 (0.04, 164)	-	Posaconazol 100 mg	0.82 (0.02, 39.6)	2.08 (0.06, 158)	15.16 (0.13, 174)	1.07 (0.02, 70.3)	0.59 (0.01, 23.7)	1.14 (0.01, 28.2)	200 mg	1.09 (0.29, 4.20)	1.09 (0.00, 0.21)	0.25 (0.03, 2.05)	0.48 (0.03, 7.3)	0.75 (0.21, 3.31)	0.89 (0.19, 3.27)	0.45 (0.10, 1.70)
0.40 (0.01, 6.95)	0.18 (0.01, 3.07)	0.52 (0.02, 8.49)	-	Posaconazol 200 mg	0.14 (0.01, 1.80)	0.32 (0.02, 5.18)	2.34 (0.05, 19.4)	0.20 (0.00, 3.62)	0.11 (0.00, 1.07)	0.17 (0.01, 1.70)	0.15 (0.01, 1.63)	0.15 (0.01, 1.63)	0.22 (0.03, 1.98)	0.22 (0.03, 1.98)	0.43 (0.02, 6.44)	0.69 (0.18, 2.38)	0.79 (0.19, 3.27)	0.41 (0.10, 1.60)
4.54 (0.13, 36.9)	2.11 (0.06, 15.8)	5.86 (0.18, 46.5)	-	Posaconazol 400 mg	1.58 (0.04, 74.1)	4.35 (0.11, 19.4)	24.73 (0.05, 89.0)	2.00 (0.03, 27.4)	1.05 (0.03, 90.3)	1.53 (0.07, 11.1)	1.82 (0.02, 17.6)	10.81 (0.26, 73.9)	10.65 (1.10 mg)	10.65 (1.10 mg)	0.82 (0.14, 4.29)	32.34 (4.72, 227)	38.03 (4.87, 292)	19.47 (2.68, 153)
1.68 (0.05, 93.5)	0.79 (0.02, 34.4)	2.26 (0.08, 10.4)	-	Posaconazol 800 mg	0.56 (0.02, 12.5)	1.41 (0.04, 32.9)	7.44 (0.02, 30.6)	0.89 (0.02, 30.1)	0.40 (0.01, 10.3)	0.55 (0.03, 27.1)	0.64 (0.01, 61.7)	3.76 (0.09, 47.8)	0.42 (0.01, 4.82)	0.42 (0.01, 4.82)	1.93 (0.07, 39.7)	3.00 (0.49, 16.7)	3.52 (0.52, 21.5)	1.81 (0.28, 11.3)
4.82 (0.11, 64.6)	2.19 (0.05, 17.9)	6.11 (0.16, 66.2)	-	Terbinafina 125 mg	1.58 (0.04, 10.0)	4.26 (0.10, 38.2)	21.65 (0.32, 51.0)	2.24 (0.04, 18.3)	1.21 (0.03, 65.7)	1.74 (0.00, 21.8)	1.87 (0.02, 21.6)	11.39 (0.22, 73.0)	1.03 (0.02, 82.0)	2.23 (0.19, 16.2)	25.70 (0.80, 633)	39.69 (5.51, 311)	46.53 (5.28, 396)	24.15 (3.15, 196)
-	-	-	-	Terbinafina 250 mg	0.08 (0.01, 1.80)	0.19 (0.01, 3.00)	0.09 (0.13, 3.00)	0.61 (0.13, 3.00)	0.55 (0.13, 2.34)	0.23 (0.05, 2.25)	2.02 (0.34, 12.6)	2.20 (0.38, 14.5)	0.05 (0.01, 0.43)	0.51 (0.06, 4.36)	0.99 (0.05, 15.6)	1.53 (0.39, 8.07)	1.78 (0.40, 8.07)	0.91 (0.21, 4.11)
2.91 (0.34, 24.9)	1.27 (0.14, 13.2)	3.91 (0.45, 30.9)	-	Terbinafina 350 mg	0.98 (0.13, 5.65)	2.40 (0.37, 14.6)	12.75 (0.84, 169.2)	1.17 (0.23, 9.59)	0.71 (0.22, 1.89)	1.01 (0.01, 30.6)	1.18 (0.04, 32.0)	6.63 (0.79, 10.8)	6.63 (0.79, 10.8)	1.69 (0.01, 21.4)	0.53 (0.01, 22.1)	1.17 (0.62, 2.24)	1.17 (0.34, 1.07)	0.60 (0.34, 1.07)
1.70 (0.14, 17.7)	0.74 (0.06, 8.46)	2.32 (0.19, 23.2)	-	Terbinafina 500 mg	0.57 (0.05, 4.13)	1.39 (0.14, 10.2)	7.76 (0.35, 73.4)	0.67 (0.09, 7.60)	0.38 (0.08, 1.84)	0.59 (0.00, 15.2)	0.70 (0.02, 18.6)	3.99 (0.35, 78.2)	3.99 (0.35, 78.2)	1.00 (0.01, 12.9)	0.31 (0.01, 14.6)	0.57 (0.19, 1.81)	0.52 (0.22, 2.21)	0.32 (0.11, 1.81)
3.94 (0.35, 46.2)	1.63 (0.15, 24.5)	5.28 (0.44, 59.7)	-	Terbinafina 500 mg	1.10 (0.13, 11.5)	2.86 (0.34, 29.0)	18.58 (0.87, 11.6)	1.50 (0.13, 19.8)	0.85 (0.20, 4.25)	1.38 (0.01, 27.7)	1.57 (0.04, 51.7)	8.42 (0.73, 14.8)	8.42 (0.73, 14.8)	2.05 (0.01, 38.6)	0.67 (0.01, 46.9)	1.23 (0.30, 5.14)	2.13 (0.44, 13.8)	1.86 (0.56, 3.97)

FIGURA A1.1. Resultados das análises consistência de comparação de múltiplos tratamentos para cura micológica (quadrante superior) e descontinuação por efeitos adversos (quadrante inferior). As intervenções são relatadas em ordem alfabética.

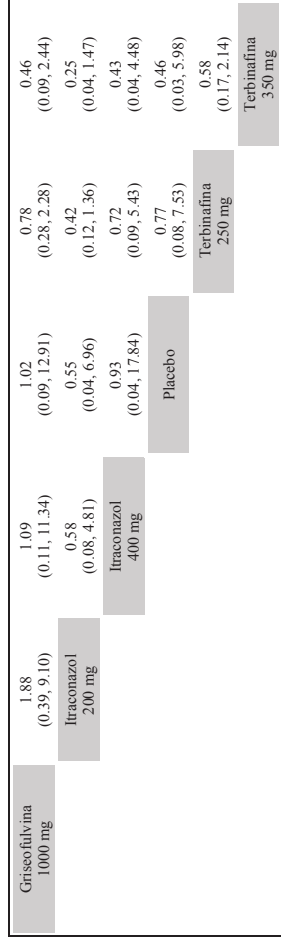


FIGURA A1.3. Resultados das análises consistência de comparação de múltiplos tratamentos para alteração da função hepática. As intervenções são relatadas em ordem alfabética.

APÊNDICE 2

Estratégias de buscas referente ao CAPÍTULO 3

PubMed – 23/05/2021 = 1.467

#1 candidemia[MH] OR candidemia[TIAB] OR “invasive candida”[TIAB] OR candidiasis[TIAB] OR (candida[TIAB] AND infection*[TIAB])

AND

#2 “Antifungal Agents”[MH] OR antifungal*[TIAB] OR Echinocandins[MH] OR echinocandin[TIAB] OR anidulafungin[TIAB] OR caspofungin[TIAB] OR micafungin[TIAB] OR Triazoles[MH] OR azole*[TIAB] OR fluconazole[TIAB] OR voriconazole[TIAB] OR itraconazole[TIAB] OR ketoconazole[TIAB] OR isavuconazole[TIAB] OR ravuconazole[TIAB] OR posaconazole[TIAB] OR Macrolides[MH] OR nystatin[TIAB] OR amphotericin[TIAB] OR flucitosin[TIAB]

AND

#3 (clinical[TIAB] AND trial[TIAB]) OR “clinical trials as topic”[MH] OR “clinical trial”[PT] OR random*[TIAB] OR “random allocation”[MH]

SCOPUS – 23/05/2021 = 1,835

TITLE-ABS (candidemia OR "invasive candida" OR candidiasis) AND TITLE-ABS (echinocandin* OR anidulafungin OR caspofungin OR micafungin OR fluconazole OR voriconazole OR itraconazole OR ketoconazole OR isavuconazole OR ravuconazole OR posaconazole OR macrolides OR nystatin OR amphotericin OR flucitosin) AND TITLE-ABS ((clinical AND trial) OR (clinical AND study) OR random* OR controlled))

TABELA A2.1. Estudos incluídos após leitura na íntegra.

PMID	Autor	Título	Ano
9007589	Abele-Horn, M.; et al.	A randomized study comparing fluconazole with amphotericin B/5-flucytosine for the treatment of systemic <i>Candida</i> infections in intensive care patients	1996
8922787	Anaissie, E. J.; et al.	Management of invasive candidal infections: results of a prospective, randomized, multicenter study of fluconazole versus amphotericin B and review of the literature	1996
19419331	Betts, R. F.; et al.	A Multicenter, double-blind trial of a high-dose caspofungin treatment regimen versus a standard caspofungin treatment regimen for adult patients with invasive candidiasis	2009
19804626	Dupont, B. F.; et al.	Treatment of candidemia and invasive candidiasis in the intensive care unit: post hoc analysis of a randomized, controlled trial comparing micafungin and liposomal amphotericin B	2009
26270686	Knitsch, W.; et al.	A randomized, placebo-controlled trial of preemptive antifungal therapy for the prevention of invasive candidiasis following gastrointestinal surgery for intra-abdominal infections	2015
15155194	Krause, D. S.; et al.	Phase 2, randomized, dose-ranging study evaluating the safety and efficacy of anidulafungin in invasive candidiasis and candidemia	2004
30289478	Kullberg, B. J.; et al.	Isavuconazole Versus Caspofungin in the Treatment of Candidemia and Other Invasive <i>Candida</i> Infections: The ACTIVE Trial	2019
17482982	Kuse, E. R.; et al.	Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial	2007
12490683	Mora-Duarte, J.; et al.	Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis	2002
17806055	Pappas, P. G.; et al.	Micafungin versus caspofungin for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis	2007
9228472	Phillips, P.; et al.	Multicenter randomized trial of fluconazole versus amphotericin B for treatment of candidemia in non-neutropenic patients. Canadian Candidemia Study Group	1997
17568028	Reboli, A. C.; et al.	Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis	2007
32955088	Thompson III, G. R. et al.	Rezafungin Versus Caspofungin in a Phase 2, Randomized, Double-blind Study for the Treatment of Candidemia and Invasive Candidiasis: The STRIVE Trial	2020

TABELA A2.2. Estudos excluídos após a leitura na íntegra (com justificativa).

PMID	Autor	Título	Ano	Critério de exclusão
15230277	NI	Pfizer's Vfend as effective in treating candidemia as two-drug standard of care according to study	2004	Tipo de estudo
16770294	NI	Anidulafungin (Eraxis) for <i>Candida</i> infections	2006	Tipo de estudo
16247615	Andes, D.; Safdar, N.	Efficacy of micafungin for the treatment of candidemia	2005	Tipo de estudo
21803705	Bassetti, M.; et al.	Low dosage liposomal amphotericin B in the treatment of <i>Candida</i> infections in critically ill patients	2011	Tipo de estudo
8156515	Bodey, G. P.; et al.	Antifungal prophylaxis during remission induction therapy for acute leukemia fluconazole versus intravenous amphotericin B	1994	Tipo de estudo
7861833	Carreras, E.; et al.	[Intravenous amphotericin B as prevention of deep mycoses in allogeneic bone marrow transplantation]	1994	Não encontrado para leitura na íntegra
29364548	Chandrasekar, P.; et al.	Efficacy of micafungin for the treatment of invasive candidiasis and candidaemia in patients with neutropenia	2018	Tipo de estudo
10397206	Eggimann, P.; et al.	Fluconazole prophylaxis prevents intra-abdominal candidiasis in high-risk surgical patients	1999	Tipo de estudo
7636280	Ellis, M. E.; et al.	Systemic amphotericin B versus fluconazole in the management of antibiotic resistant neutropenic fever--preliminary observations from a pilot, exploratory study	1995	Desfecho
12447512	Garbino, J.; et al.	Prevention of severe <i>Candida</i> infections in nonneutropenic, high-risk, critically ill patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients treated by selective digestive decontamination	2002	Tratamento
22490643	Giglio, M.; et al.	Oral nystatin prophylaxis in surgical/trauma ICU patients: a randomised clinical trial	2012	Desfecho

1542320	Goodman, J. L.; et al.	A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation	1992	Desfecho
19144094	Hadley, S.; et al.	Desfechos of antifungal prophylaxis in high-risk liver transplant recipients	2009	Desfecho
19731862	Havlicek, K.; et al.	Preemptive antimycotic treatment in critically ill patients in the Czech Republic	2008	Não encontrado para leitura na íntegra
12847386	Jacobs, S.; et al.	Fluconazole improves survival in septic shock: a randomized double-blind prospective study	2003	Desfecho
16243088	Kullberg, B. J.; et al.	Voriconazole versus a regimen of amphotericin B followed by fluconazole for candidaemia in non-neutropenic patients: a randomised non-inferiority trial	2005	Tratamento
17482982	Kuse, E. R.; et al.	Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial	2007	Tipo de estudo
11102422	Laverdiere, M.; et al.	Impact of fluconazole prophylaxis on fungal colonization and infection rates in neutropenic patients. The Canadian Fluconazole Study	2000	Desfecho
9590187	Luke, R. G.; Boyle, J. A.	Renal effects of amphotericin B lipid complex	1998	Desfecho
8769617	Lumbreras, C.; et al.	Randomized trial of fluconazole versus nystatin for the prophylaxis of <i>Candida</i> infection following liver transplantation	1996	Tipo de estudo
5321412	Mach, J.; et al.	[Pulmonary candidiasis]	1965	Escrita em caracteres não romanos
14525770	Marr, K. A.; et al.	Itraconazole versus fluconazole for prevention of fungal infections in patients receiving allogeneic stem cell transplants	2004	Desfecho
10979947	Marr, K. A.; et al.	Prolonged fluconazole prophylaxis is associated with persistent protection against candidiasis-related death in allogeneic marrow transplant recipients: long-term follow-up of a randomized, placebo-controlled trial	2000	Tipo de estudo

7889948	Martino, P.; et al.	Prospective study of <i>Candida</i> colonization, use of empiric amphotericin B and development of invasive mycosis in neutropenic patients	1994	Tipo de estudo
16194888	Martino, R.; et al.	Efficacy and toxicity of intermediate-dose amphotericin B lipid complex as a primary or salvage treatment of fungal infections in patients with hematological malignancies	2005	Desfecho
16377679	Mattiuzzi, G. N.; et al.	Open-label, randomized comparison of itraconazole versus caspofungin for prophylaxis in patients with hematologic malignancies	2006	Tipo de estudo
10064240	Menichetti, F., et al	Itraconazole oral solution as prophylaxis for fungal infections in neutropenic patients with hematologic malignancies: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. GIMEMA Infection Program. Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell' Adulto	1999	Tipo de estudo
6303794	Meunier-Carpentier, F.; et al.	Oral prophylaxis with miconazole or ketoconazole of invasive fungal disease in neutropenic cancer patients	1983	Tratamento
12803046	Mitrokhin, S. D.	[Itraconazole (Orungal) in the treatment of mycotic infections in oncologic patients]	2003	Escrita em caracteres não romanos
21780669	Mitrokhin, S. D.; Sokolov, A. A.	[Modern antifungals in therapy of nosocomial mycosis in oncologic patients]	2011	Escrita em caracteres não romanos
23676114	Mootsikapun, P.; et al.	Intravenous anidulafungin followed optionally by oral voriconazole for the treatment of candidemia in Asian patients: results from an open-label Phase III trial	2013	Tipo de estudo
9037636	Nolla-Salas, J.; et al.	Candidemia in non-neutropenic critically ill patients: analysis of prognostic factors and assessment of systemic antifungal therapy. Study Group of Fungal Infection in the ICU	1997	Tipo de estudo
23710653	Nucci, M.; et al.	An open-label study of anidulafungin for the treatment of candidaemia/invasive candidiasis in Latin America	2014	Tipo de estudo

16751782	Oren, I.; et al.	A prospective randomized trial of itraconazole vs fluconazole for the prevention of fungal infections in patients with acute leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients	2006	Desfecho
24550378	Ostrosky-Zeichner, L.; et al.	MSG-01: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of caspofungin prophylaxis followed by preemptive therapy for invasive candidiasis in high-risk adults in the critical care setting	2014	Desfecho
1588260	Palmblad, J.; et al.	Oral ketoconazole prophylaxis for <i>Candida</i> infections during induction therapy for acute leukaemia in adults: more bacteraemias	1992	Tipo de estudio
27394404	Park, S.; et al.	Randomized trial of micafungin versus fluconazole as prophylaxis against invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients	2016	Desfecho
12019407	Pelz, R. K.; et al.	Enteral fluconazole is well absorbed in critically ill surgical patients	2002	Desfecho
16766594	Penack, O.; et al.	Low-dose liposomal amphotericin B in the prevention of invasive fungal infections in patients with prolonged neutropenia: results from a randomized, single-center trial	2006	Desfecho
16251335	Pfaller, M. A.; et al.	Effectiveness of anidulafungin in eradicating <i>Candida</i> species in invasive candidiasis	2005	Desfecho
7935701	Rex, J. H.; et al.	A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia. Candidemia Study Group and the National Institute	1994	Tipo de estudio
12746765	Rex, J. H.; et al.	A randomized and blinded multicenter trial of high-dose fluconazole plus placebo versus fluconazole plus amphotericin B as therapy for candidemia and its consequences in nonneutropenic subjects	2003	Tratamiento
22404732	Ruhnke, M.; et al.	Anidulafungin for the treatment of candidaemia/invasive candidiasis in selected critically ill patients	2012	Tipo de estudio

7561177	Schaffner, A.; Schaffner, M.	Effect of prophylactic fluconazole on the frequency of fungal infections, amphotericin B use, and health care costs in patients undergoing intensive chemotherapy for hematologic neoplasias	1995	Tratamento
18626047	Schuster, M. G.; et al.	Empirical fluconazole versus placebo for intensive care unit patients: a randomized trial	2008	Tratamento
3892729	Scrimgeour, E.; Anderson, J. D.	Ketoconazole prophylaxis in patients with solid tumours receiving aggressive immunosuppressive therapy. An open randomized comparison between 200 mg/d and 400 mg/d doses	1985	Não encontrado para leitura na íntegra
22974887	Sganga, G.; et al.	Anidulafungin--a new therapeutic option for <i>Candida</i> infections in liver transplantation	2012	Tipo de estudo
22725946	Shang, W.; et al.	Comparison of micafungin and voriconazole in the treatment of invasive fungal infections in kidney transplant recipients	2012	Tipo de estudo
3905986	Shepp, D. H.; et al.	Comparative trial of ketoconazole and nystatin for prevention of fungal infection in neutropenic patients treated in a protective environment	1985	Tipo de estudo
7769290	Slavin, M. A.; et al.	Efficacy and safety of fluconazole prophylaxis for fungal infections after marrow transplantation--a prospective, randomized, double-blind study	1995	Tipo de estudo
3545141	Slotman, G. J.; Burchard, K. W.	Ketoconazole prevents <i>Candida</i> sepsis in critically ill surgical patients	1987	Tratamento
11737382	Smith, D. E.; et al.	A randomized, double-blind, placebo-controlled study of itraconazole capsules for the prevention of deep fungal infections in immunodeficient patients with HIV infection	2001	Doença
8706484	Sorkine, P.; et al.	Administration of amphotericin B in lipid emulsion decreases nephrotoxicity: results of a prospective, randomized, controlled study in critically ill patients	1996	Tratamento
31304536	Spec, A.; et al.	MSG-10: a Phase 2 study of oral ibrexafungerp (SCY-078) following initial echinocandin therapy in non-neutropenic patients with invasive candidiasis	2019	Tipo de estudo

22358542	Takesue, Y.; et al.	Clinical efficacy and safety of intravenous itraconazole in the management of invasive candidiasis in patients of surgery and critical care	2012	Tipo de estudo
1343806	Tam, J. Y.; et al.	Prophylactic fluconazole and <i>Candida krusei</i> infections	1992	Tipo de estudo
19172498	Tamura, K.; et al.	Efficacy and safety of micafungin, an echinocandin antifungal agent, on invasive fungal infections in patients with hematological disorders	2009	Tipo de estudo
24261608	Timsit, J. F.; et al.	EMPIRICUS micafungin versus placebo during nosocomial sepsis in <i>Candida</i> multi-colonized ICU patients with multiple organ failures: study protocol for a randomized controlled trial	2013	Tipo de estudo
27706483	Timsit, J. F.; et al.	Empirical Micafungin Treatment and Survival Without Invasive Fungal Infection in Adults With ICU-Acquired Sepsis, <i>Candida</i> Colonization, and Multiple Organ Failure: The EMPIRICUS Randomized Clinical Trial	2016	Tratamento
7839427	Tollemar, J.; et al.	Liposomal amphotericin B prevents invasive fungal infections in liver transplant recipients. A randomized, placebo-controlled study	1995	Tipo de estudo
11866717	Van Delden, C.; et al.	Antifungal Prophylaxis in Severely Neutropenic Patients: How Much Fluconazole is Necessary?	1995	Tratamento
17822770	Vehreschild, J. J.; et al.	A double-blind trial on prophylactic voriconazole (VRC) or placebo during induction chemotherapy for acute myelogenous leukaemia (AML)	2007	Desfecho
17210588	Veroux, M.; et al.	Caspofungin in kidney transplant recipients with refractory invasive candidiasis	2007	Tipo de estudo
3664330	Vogler, W. R.; et al.	A randomized trial comparing ketoconazole and nystatin prophylactic therapy in neutropenic patients	1987	Tipo de estudo
8124207	Vreugdenhil, G.; et al.	Efficacy of itraconazole in the prevention of fungal infections among neutropenic patients with hematologic malignancies and intensive chemotherapy. A double blind, placebo controlled study	1993	Tipo de estudo

9636868	Walsh, T. J.; et al.	Amphotericin B lipid complex for invasive fungal infections: analysis of safety and efficacy in 556 cases	1998	Desfecho
20460163	Winston, D. J.; et al.	Efficacy, safety, and breakthrough infections associated with standard long-term posaconazole antifungal prophylaxis in allogeneic stem cell transplantation recipients	2011	Tipo de estudio
8442620	Winston, D. J.; et al.	Fluconazole prophylaxis of fungal infections in patients with acute leukemia. Results of a randomized placebo-controlled, double-blind, multicenter trial	1993	Tipo de estudio
11014720	Winston, D. J.; et al.	A multicenter, randomized trial of fluconazole versus amphotericin B for empiric antifungal therapy of febrile neutropenic patients with cancer	2000	Tipo de estudio
10577295	Winston, D. J.; et al.	Prophylactic fluconazole in liver transplant recipients. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial	1999	Tipo de estudio
10615231	Young, G. A.; et al.	A double-blind comparison of fluconazole and nystatin in the prevention of candidiasis in patients with leukaemia. Antifungal Prophylaxis Study Group	1999	Tratamiento
NA	Calvo A, M.	A randomized, blinded, multicenter trial of lipid-associated amphotericin B alone versus in combination with an antibody-based inhibitor of heat shock protein 90 in patients with invasive candidiasis	2006	Tratamiento
NA	Jakab, K.; et al.	Amphotericin-resistant invasive hepatosplenic candidiasis controlled by fluconazole	1990	Tipo de estudio
NA	Noskin, G. A.; et al.	Amphotericin B colloidal dispersion for treatment of candidemia in immunocompromised patients	1998	Tipo de estudio
NA	Ostrosky-Zeichner, L.; et al.	Erratum: International, open-label, noncomparative, clinical trial of micafungin alone and in combination for treatment of newly diagnosed and refractory candidemia	2006	Tipo de estudio
NA	Pelz, R.; et al.	A double blind placebo controlled trial of prophylactic fluconazole to prevent <i>Candida</i> infections in critically ill surgical patients	1999	Tratamiento

NA	Puig-Asensio, M.; et al.	Propensity score analysis of the role of initial antifungal therapy in the outcome of <i>Candida glabrata</i> bloodstream infections	2016	Tipo de estudio
NA	Sganga, G.; et al.	Anidulafungin - A new therapeutic option for <i>Candida</i> infections in liver transplantation	2012	Tipo de estudio

AMB 0.6-0.7	0,70 (0,03, 12,05)	0,44 (0,01, 20,81)	0,79 (0,01, 38,34)	2,44 (0,09, 76,56)	1,70 (0,17, 18,06)	0,34 (0,04, 1,70)	1,05 (0,04, 28,03)	1,28 (0,04, 45,06)	1,72 (0,06, 50,84)	1,71 (0,06, 49,42)	1,43 (0,05, 41,62)	1,95 (0,07, 55,62)
9,36 (0,10, 1801,45)	ANI 100 mg	0,62 (0,04, 9,97)	1,10 (0,07, 19,70)	3,43 (0,05, 480,51)	2,40 (0,07, 145,13)	0,47 (0,04, 5,56)	1,48 (0,02, 185,12)	1,84 (0,02, 240,51)	2,48 (0,03, 304,74)	2,43 (0,04, 298,74)	2,02 (0,03, 252,19)	2,84 (0,04, 299,36)
-	-	ANI 50 mg	1,80 (0,11, 33,11)	5,59 (0,04, 1532,86)	3,94 (0,04, 574,26)	0,76 (0,02, 32,16)	2,45 (0,02, 702,72)	2,94 (0,02, 923,62)	3,96 (0,03, 1083,82)	3,98 (0,03, 970,62)	3,19 (0,02, 787,20)	4,46 (0,03, 1076,08)
-	-	-	ANI 75 mg	3,00 (0,02, 980,38)	2,14 (0,02, 348,91)	0,42 (0,01, 17,74)	1,33 (0,01, 464,16)	1,65 (0,01, 547,75)	2,20 (0,01, 625,94)	2,20 (0,01, 681,40)	1,74 (0,01, 552,17)	2,46 (0,01, 646,54)
11,75 (0,10, 1345,94)	1,27 (0,00, 850,14)	-	-	CAS 150 mg	CAS 150 mg	0,71 (0,06, 7,39)	0,43 (0,01, 12,15)	0,54 (0,01, 20,25)	0,73 (0,02, 21,21)	0,71 (0,02, 21,80)	0,59 (0,02, 16,12)	0,80 (0,03, 22,16)
12,76 (0,57, 273,75)	1,38 (0,00, 306,71)	-	-	1,10 (0,03, 38,96)	CAS 50 mg	0,20 (0,01, 2,81)	0,62 (0,06, 6,29)	0,76 (0,05, 11,47)	1,03 (0,10, 10,71)	1,02 (0,10, 11,00)	0,83 (0,08, 9,77)	1,14 (0,10, 12,30)
4,32 (0,13, 963,04)	0,47 (0,03, 9,49)	-	-	0,36 (0,00, 282,17)	0,34 (0,00, 64,49)	FLU 400 mg	3,10 (0,10, 190,48)	3,79 (0,09, 268,58)	5,20 (0,14, 310,10)	5,09 (0,15, 318,32)	4,17 (0,12, 261,50)	5,84 (0,16, 307,11)
13,41 (0,19, 909,63)	1,44 (0,00, 909,63)	-	-	1,16 (0,01, 127,73)	1,05 (0,06, 21,60)	3,10 (0,01, 901,72)	ISA 200 mg	1,23 (0,03, 39,51)	1,65 (0,06, 41,48)	1,64 (0,06, 48,29)	1,35 (0,05, 36,88)	1,86 (0,07, 49,35)
8,54 (0,05, 1414,70)	0,90 (0,00, 826,50)	-	-	0,69 (0,00, 181,76)	0,65 (0,01, 42,63)	1,92 (0,00, 854,84)	0,61 (0,00, 96,83)	L-AMB 3	1,33 (0,34, 5,37)	1,34 (0,09, 20,96)	1,09 (0,03, 40,72)	1,51 (0,04, 54,43)
16,22 (0,21, 997,15)	1,75 (0,00, 814,09)	-	-	1,34 (0,01, 154,67)	1,27 (0,07, 23,91)	3,72 (0,01, 803,32)	1,20 (0,02, 71,79)	1,93 (0,12, 37,82)	MIC 100 mg	1,01 (0,10, 10,60)	0,81 (0,03, 24,69)	1,11 (0,04, 33,74)
12,43 (0,18, 913,99)	1,31 (0,00, 636,68)	-	-	1,01 (0,01, 108,16)	0,97 (0,05, 18,10)	2,86 (0,01, 676,42)	0,90 (0,02, 56,65)	1,48 (0,02, 94,61)	MIC 150 mg	-	0,80 (0,03, 25,32)	1,13 (0,04, 30,88)
14,24 (0,08, 2380,27)	1,46 (0,00, 1360,49)	-	-	1,18 (0,01, 303,49)	1,09 (0,02, 64,51)	3,09 (0,00, 1397,08)	1,04 (0,01, 172,09)	1,67 (0,03, 105,77)	0,86 (0,04, 15,77)	1,13 (0,02, 64,28)	-	-
5,50 (0,03, 825,55)	0,54 (0,00, 454,76)	-	-	0,46 (0,00, 94,51)	0,43 (0,01, 20,64)	1,22 (0,00, 479,04)	0,40 (0,00, 55,58)	0,66 (0,00, 175,53)	0,34 (0,00, 45,47)	0,44 (0,00, 60,66)	0,40 (0,00, 98,39)	1,38 (0,12, 15,08)
6,40x10 ¹⁰ (7,78, 5,11x10 ¹¹)	4,92x10 ¹⁰ (0,44, 3,71x10 ¹⁰)	-	-	4,73x10 ⁹ (0,67, 2,19x10 ¹⁰)	4,47x10 ⁹ (0,73, 2,17x10 ¹⁰)	1,19x10 ¹⁰ (1,11, 8,77x10 ¹⁰)	4,21x10 ⁹ (0,70, 2,10x10 ¹⁰)	8,49x10 ⁹ (0,74, 4,14x10 ¹⁰)	3,87x10 ⁹ (0,50, 1,97x10 ¹⁰)	5,02x10 ⁹ (0,62, 2,69x10 ¹⁰)	9,22x10 ⁸ (2,12, 1,52x10 ¹⁰)	RZF 400 mg 15,08 RZF 400/200 mg

FIGURA A2.1. Resultados das análises consistência de comparação de múltiplos tratamentos para a resposta geral (quadrante superior) e descontinuação (quadrante inferior). As intervenções são relacionadas em ordem alfabética.

Nota: AMB: anfotericina B convencional; ANI: anidulafungina; CAS: caspofungina; FLU: fluconazol; ISA: isavuconazol; L-AMB: anfotericina B lipossomal; MIC: micafungina; PLA: placebo; RZF: rezafungina.

AMB 0.6-0.7 mg/Kg	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6,53 (0,10, 704,23)	CAS 150 mg	0,62 (0,17, 2,15)	0,25 (0,04, 1,31)	0,70 (0,10, 4,57)	0,93 (0,16, 5,06)	0,60 (0,10, 3,32)	0,54 (0,10, 3,10)	0,66 (0,11, 3,83)	-
0,58 (0,03, 10,24)	CAS 50 mg	0,41 (0,13, 1,27)	1,13 (0,26, 4,55)	1,51 (0,47, 4,75)	0,97 (0,30, 3,06)	0,89 (0,28, 2,89)	1,07 (0,32, 3,77)	-	-
3,23 (0,05, 294,61)	0,52 (0,00, 50,34)	5,40 (0,29, 220,90)	ISA 200 mg	2,78 (0,44, 16,90)	3,67 (0,74, 18,62)	2,37 (0,47, 12,40)	2,18 (0,44, 11,62)	2,62 (0,52, 14,27)	-
-	-	-	-	L-AMB 3 mg/Kg	1,33 (0,59, 3,05)	0,87 (0,21, 3,64)	0,78 (0,13, 5,12)	0,95 (0,14, 6,53)	-
0,53 (0,01, 22,20)	0,09 (0,00, 3,22)	0,93 (0,10, 8,53)	0,17 (0,00, 6,98)	-	MIC 100 mg	0,65 (0,20, 2,10)	0,59 (0,12, 3,01)	0,72 (0,14, 3,94)	-
0,81 (0,02, 31,80)	0,14 (0,00, 4,70)	1,42 (0,15, 13,98)	0,26 (0,00, 10,90)	-	MIC 150 mg	0,91 (0,18, 4,76)	1,09 (0,20, 6,21)	-	-
0,72 (0,01, 41,77)	0,10 (0,00, 6,99)	1,20 (0,05, 27,10)	0,21 (0,00, 15,10)	-	0,85 (0,02, 35,63)	RZF 400 mg	1,21 (0,35, 4,22)	-	-
6,97x10 ⁶ (0,61, 4,55x10 ²⁷)	1,23x10 ⁶ (0,10, 3,18x10 ²⁶)	1,24x10 ⁷ (1,58, 6,23x10 ²⁷)	1,97x10 ⁶ (0,19, 8,56x10 ²⁶)	-	1,38x10 ⁷ (1,13, 6,48x10 ²⁷)	8,91x10 ⁶ (0,87, 3,74x10 ²⁷)	1,15x10 ⁷ (1,27, 3,18x10 ²⁷)	RZF 400/200 mg	-

FIGURA A2.2. Resultados das análises consistência de comparação de múltiplos tratamentos para a resposta microbiológica (quadrante superior) e recorrência (quadrante inferior). As intervenções são relatadas em ordem alfabética.

Nota: AMB: anfotericina B convencional; CAS: caspofungina; ISA: isavuconazol; L-AMB: anfotericina B lipossomal; MIC: micafungina; RZF: rezafungina