

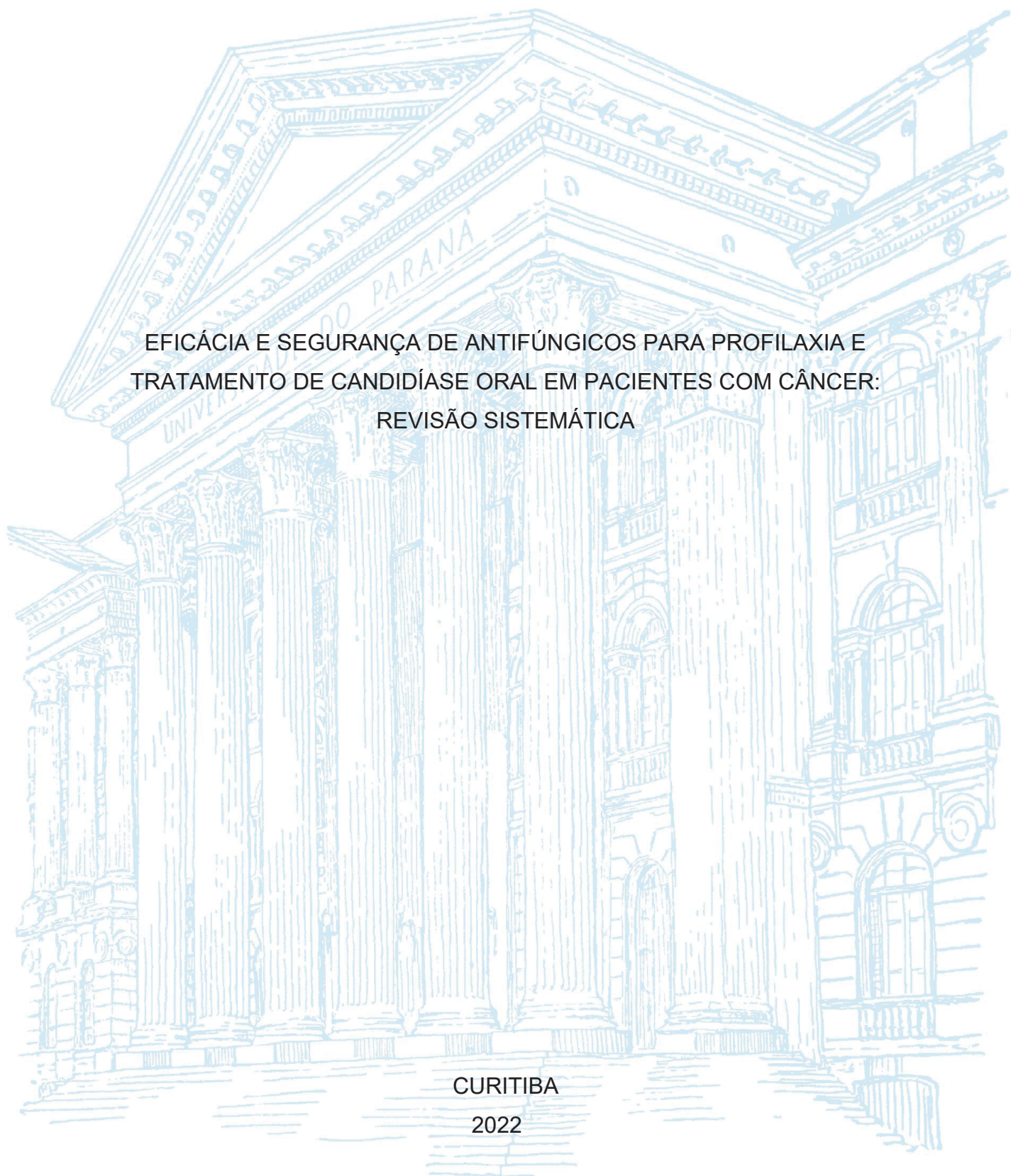
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

MÔNICA YURI SATO

EFICÁCIA E SEGURANÇA DE ANTIFÚNGICOS PARA PROFILAXIA E
TRATAMENTO DE CANDIDÍASE ORAL EM PACIENTES COM CÂNCER:
REVISÃO SISTEMÁTICA

CURITIBA

2022



MÔNICA YURI SATO

EFICÁCIA E SEGURANÇA DE ANTIFÚNGICOS PARA PROFILAXIA E
TRATAMENTO DE CANDIDÍASE ORAL EM PACIENTES COM CÂNCER:
REVISÃO SISTEMÁTICA

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

Orientador: Prof. Dr. Roberto Pontarolo

Coorientadora: Dr(a). Leticia Paula Leonart Garmatter

CURITIBA

2022

Sato, Mônica Yuri

Eficácia e segurança de antifúngicos para profilaxia e tratamento de candidíase oral em pacientes com câncer [recurso eletrônico] : revisão sistemática / Mônica Yuri Sato – Curitiba, 2022.
1 recurso online: PDF.

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas. Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, 2022.

Orientador: Prof. Dr. Roberto Pontarolo
Coorientador: Dra. Leticia Paula Leonart Garmatter

1. Antifúngicos. 2. Candidíase bucal. 3. Revisões sistemáticas como assunto. 4. Metanálise em rede. I. Pontarolo, Roberto. II. Garmatter, Leticia Paula Leonart. III. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.

CDD 615.792



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 **MÔNICA YURI SATO** intitulada: **EFICÁCIA E SEGURANÇA DE ANTIFÚNGICOS PARA PROFILAXIA E TRATAMENTO DE CANDÍDIASE ORAL EM PACIENTES COM CÂNCER: REVISÃO SISTEMÁTICA**, sob orientação do Prof. Dr. ROBERTO PONTAROLO, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua *aprova* no rito de defesa. A outorga do título de mestra 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, 21 de Julho de 2022.

ROBERTO PONTAROLO
Presidente da Banca Examinadora

HELENA HIEMISCH LOBO BORBA

Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

INAJARA ROTTA

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço ao meu orientador professor Dr. Roberto Pontarolo pela oportunidade, orientação e confiança. E a minha coorientadora Dra. Letícia Leonart pela orientação, apoio, paciência e dedicação.

Agradeço a minha mãe Helena, que é minha família, por me proporcionar o melhor acesso à educação que poderia ter em todas as etapas da minha vida, sempre me incentivar a continuar os estudos e confiar na educação como processo essencial do desenvolvimento humano.

Agradeço aos colegas de pós-graduação que de alguma forma contribuíram para a elaboração deste trabalho, seja direta ou indiretamente, e por serem sempre tão solícitos, companheiros e empáticos, embora não tenhamos vivido tantos momentos presenciais, os guardarei no meu coração com muito carinho e como referências de verdadeiros cientistas.

Agradeço a todas as minhas amigas, que sempre me incentivaram, me apoiaram, acreditaram no meu potencial, e especialmente, por estarem presente ao meu lado também nos momentos difíceis desta jornada. As palavras de incentivo e companheirismo foram essenciais para que eu chegasse onde estou hoje.

Agradeço a CAPES pela bolsa de estudo concedida.

E a todos aqueles que, de alguma forma, contribuíram para a finalização deste trabalho.

*“Exú matou um pássaro ontem
com uma pedra que só jogou hoje.”*

Ditado Iorubá.

RESUMO

A *Candida* é um fungo que está presente naturalmente na microbiota da cavidade oral dos seres humanos. Normalmente, convive em relação de comensalismo, sem provocar nenhum dano ao indivíduo. Alguns fatores, como o uso de medicamentos corticoides sistêmicos, imunomoduladores, antibióticos de amplo espectro, quimioterapia, radioterapia, disfunções endócrinas e estados de imunossupressão, como pacientes oncológicos, predispõem o crescimento do micro-organismo, levando à infecção candidíase oral. Atualmente, existem três classes de antifúngicos (polienos, azóis e equinocandinas) com suas respectivas dosagens, formas farmacêuticas e posologias, que podem ser usados na profilaxia e tratamento da infecção. Assim, o objetivo geral deste trabalho foi selecionar e sintetizar evidências na literatura que avaliaram a eficácia e a segurança dos antifúngicos usados no tratamento e profilaxia da candidíase oral em pacientes com câncer. Foi realizada uma revisão sistemática com meta-análise de ensaios clínicos randomizados, recuperados no Pubmed e Scopus. A qualidade metodológica dos estudos foi avaliada por meio da ferramenta Rob 2.0. Os dados extraídos dos estudos incluídos foram compilados em resultados qualitativos e quantitativos, este último por meio de meta-análises. Os antifúngicos foram ranqueados por meio da análise SUCRA (surface under the cumulative ranking curve) para o desfecho de profilaxia. Foi constatado que o clotrimazol foi estatisticamente mais eficaz para profilaxia antifúngica (OR 0,00; ICr 0,00 – 0,46), seguido do fluconazol (OR 0,01; ICr 0,00 – 0,65). O fluconazol apresentou resultados consistentes para tratamento da infecção. Com relação à segurança, os efeitos gastrointestinais foram os mais relatados. A qualidade metodológica dos estudos indicou algumas preocupações quanto ao risco de viés. Devem ser elaborados estudos mais recentes e com intervenções e comparações mais padronizadas para aumentar a robustez de futuras análises. Essa revisão possibilitou analisar possíveis opções terapêuticas para o manejo da candidíase oral em pacientes com câncer, sendo o clotrimazol o mais eficaz para a profilaxia antifúngica e o fluconazol para o tratamento. Ambos são opções terapêuticas seguras com efeitos adversos gastrointestinais os mais comumente relacionados. A abordagem terapêutica é extremamente importante para evitar a infecção fúngica invasiva, que compromete a qualidade de vida e prognóstico dos pacientes.

Palavras-chave: candidíase oral; antifúngicos; revisão sistemática; meta-análise em rede.

ABSTRACT

Candida is a fungus found naturally in the microbiota of the human cavity. Normally, it lives in a commensal relationship, without causing any harm to the individual. Oral candidiasis infection is caused by a number of factors, including the use of systemic corticosteroids, immunomodulators, broad-spectrum antibiotics, chemotherapy, radiotherapy, endocrine disorders, and immunosuppressive states, such as cancer patients. Currently, there are three classes of antifungals (polyenes, azoles and echinocandins) available with their respective dosages, pharmaceutical forms and dosages, which can be used in the prophylaxis and treatment of infection. Thus, the general objective of this work was to select and synthesize evidence in the literature that evaluated the efficacy and safety of antifungals used in the treatment and prophylaxis of oral candidiasis in cancer patients. We performed a systematic review with meta-analysis of randomized clinical trials retrieved from Pubmed and Scopus. The methodological quality of the studies was assessed using the Rob 2.0 tool. The data extracted from the included studies were compiled into qualitative and quantitative results, the were combined through meta-analyses. Antifungals were ranked using SUCRA (surface under the cumulative ranking curve) analysis for the prophylaxis outcome. It was found that clotrimazole was statistically more effective for antifungal prophylaxis (OR 0.00; ICr 0.00 – 0.46), followed by fluconazole (OR 0.01; ICr 0.00 – 0.65). Fluconazole showed consistent results for treating the infection. Regarding safety, gastrointestinal effects were the most reported. The methodological quality of the studies indicated some concerns regarding the risk of bias. More recent studies with more standardized interventions and comparisons should be developed to increase the robustness of future analyses. This review made it possible to analyze possible therapeutic options for the management of oral candidiasis in cancer patients, indicating clotrimazole as the most effective for antifungal prophylaxis and fluconazole for treatment. Both are safe therapeutic options with gastrointestinal adverse effects being the most commonly related. The therapeutic approach is extremely important to avoid invasive fungal infection, which compromises patients' quality of life and prognosis.

Keywords: oral candidiasis, antifungals, systematic review, network meta-analysis.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - CANDIDÍASE ORAL PSEUDOMEMBRANOSA COM PLACAS BRANCAS CONFLUENTES NA LÍNGUA DORSAL	23
FIGURA 2 - CANDIDÍASE ERITEMATOSA DO PALATO DURO EM INDIVÍDUO INFECTADO PELO HIV	24
FIGURA 3 - CANDIDÍASE ORAL ERITEMATOSA CRÔNICA DECORRENTE DO USO DE USO DA PRÓTESE DENTÁRIA	24
FIGURA 4 - CANDIDÍASE ORAL HIPERLÁSICA	25
FIGURA 5 - QUEILITE ANGULAR.....	25
FIGURA 6 - QUEILO-CANDIDÍASE	26
FIGURA 7 - CANDIDÍASE MUCOCUTÂNEA CRÔNICA	27
FIGURA 8 - TÉCNICA DE IMPRINT PARA COLETA DE MATERIAL BIOLÓGICO	28
FIGURA 9 - CHROMAGAR COM CRESCIMENTO MISTO DE <i>C. ALBICANS</i> (VERDE), <i>C. TROPICALIS</i> (AZUL), <i>C. KRUSEI</i> (PÁLIDO) E <i>C. GLABRATA</i> (ROXO).	29
FIGURA 10 - MICROSCOPIA DE <i>C. ALBICANS</i> CORADA POR GRAM MOSTRANDO OS BLASTÓSPOROS E ELEMENTOS DE HIFA CARACTERÍSTICOS (EM FORMA DE VASO GREGO).....	30
FIGURA 11 - ESTRUTURA QUÍMICA DA VIOLETA GENCIANA.....	35
FIGURA 12 - ESTRUTURA QUÍMICA DA NISTATINA.....	36
FIGURA 13 - ESTRUTURA QUÍMICA ANFOTERICINA B.....	37
FIGURA 14 - ESTRUTURA QUÍMICA DO MICONAZOL	37
FIGURA 15 - ESTRUTURA QUÍMICA CETOCONAZOL	38
FIGURA 16 - ESTRUTURA QUÍMICA DO CLOTRIMAZOL.....	39
FIGURA 17 - ESTRUTURA QUÍMICA DO FLUCONAZOL	39
FIGURA 18 - ESTRUTURA QUÍMICA DO ITRACONAZOL.....	40
FIGURA 19 - HIERARQUIA DA EVIDÊNCIA	43
FIGURA 20 - EXEMPLO DE GRÁFICO DE FLORESTA	45
FIGURA 21 - REPRESENTAÇÃO DIAGRAMA META-ANÁLISE EM REDE ...	47

FIGURA 22 - FLUXOGRAMA DO PROCESSO DE BUSCA E SELEÇÃO DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS AVALIANDO A EFICÁCIA E A SEGURANÇA DE ANTIFÚNGICOS EM CANDIDÍASE ORAL.....	56
FIGURA 23 - META-ANÁLISE DIRETA DE FLUCONAZOL VERSUS PLACEBO PARA O DESFECHO DE TAXA DE INFECÇÃO POR CO (FALHA NA PROFILAXIA).....	60
FIGURA 24 - META-ANÁLISE DIRETA DE CLOTRIMAZOL VERSUS PLACEBO PARA O DESFECHO DE TAXA DE INFECÇÃO POR CO (FALHA NA PROFILAXIA).....	60
FIGURA 25 - ESTRUTURA DA META-ANÁLISE EM REDE PARA O DESFECHO DE FALHA DA PROFILAXIA.....	62
FIGURA 26 – MODELO DE ALGORÍTIMO DA FERRAMENTA ROB 2.0.....	93

LISTA DE ABREVIATURAS

AIDS – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
ASD – Ágar Sabouraud-dextrose
CO – Candidíase oral
ECR – Ensaios Clínico Randomizado
GRADE - *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*
HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana
IARC – *International Agency for Research on Cancer*
IC – Intervalo de Confiança
ICr – Intervalo de Credibilidade
I² - Índice de inconsistência
MBE – Medicina Baseada em Evidências
MD – *mean difference*
MCMC - Monte Carlo via Cadeias de Markov
NHS – *National Health Service*
OR – *Odds ratio*
OMS – Organização Mundial da Saúde
Rob 2.0 - *Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials*
RR – Risco relativo
RS – Revisão Sistemática
SMD - *Standardized Mean Difference*
SUCRA - *Surface Under The Cumulative Ranking Analysis*
UTI – Unidade de terapia intensiva
X² - Qui quadrado

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA.	58
TABELA 2 - RESULTADOS DE EFICÁCIA DO TRATAMENTO DA CANDIDÍASE ORAL PARA OS DESFECHOS DE CURA CLÍNICA, CURA MICOLÓGICA, RESPOSTA COMPLETA E RECORRÊNCIA CLÍNICA E MICOLÓGICA.	65
TABELA 3 - RESULTADOS DE EFICÁCIA DO TRATAMENTO DA CANDIDÍASE ORAL PARA OS DESFECHOS DE CURA CLÍNICA, CURA MICOLÓGICA, RESPOSTA COMPLETA E RECORRÊNCIA CLÍNICA E MICOLÓGICA.	66
TABELA 4 - RESULTADOS DE SEGURANÇA PARA EVENTOS ADVERSOS GERAIS E EVENTOS ADVERSOS QUE LEVARAM À INTERRUPÇÃO DA INTERVENÇÃO NA PROFILAXIA ANTIFÚNGICA.	69
TABELA 5 - RESULTADOS DE SEGURANÇA PARA EVENTOS ADVERSOS GERAIS E EVENTOS ADVERSOS QUE LEVARAM À INTERRUPÇÃO DA INTERVENÇÃO NO TRATAMENTO ANTIFÚNGICO.	72
TABELA 6 - AVALIAÇÃO DA ANÁLISE DO RISCO DE VIÉS POR MEIO DA FERRAMENTA ROB 2.0 PARA ESTUDOS QUE AVALIARAM PROFILAXIA ANTIFÚNGICA.	75
TABELA 7 - AVALIAÇÃO DA ANÁLISE DO RISCO DE VIÉS POR MEIO DA FERRAMENTA ROB 2.0 PARA ESTUDOS QUE AVALIARAM TRATAMENTO ANTIFÚNGICO.	78

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 - ANÁLISE SUCRA PARA O DESFECHO EFICÁCIA: TAXA DE INFECÇÃO POR CO (FALHA NA PROFILAXIA).....	63
--	----

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 - META-ANÁLISE DE REDE PARA O DESFECHO DE EFICÁCIA: TAXA DE INFECÇÃO POR CANDIDÍASE ORAL (FALHA NA PROFILAXIA)..	61
QUADRO 2 - META-ANÁLISE EM REDE REFERENTE AO SUBGRUPO DE PACIENTES COM CÂNCER HEMATOLÓGICO PARA O DESFECHO TAXA DE INFECÇÃO POR CO (FALHA NA PROFILAXIA).....	64

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	16
1.1.	OBJETIVOS	19
1.1.1.	Objetivo geral.....	19
1.1.2.	Objetivos específicos	19
2	REVISÃO DA LITERATURA.....	20
2.1.	CANDIDÍASE ORAL.....	20
2.1.1.	<i>Candida albicans</i>	21
2.1.2.	Manifestações clínicas da candidíase oral.....	22
2.2.	DIAGNÓSTICO	27
2.3.	PACIENTES COM CÂNCER.....	30
2.4.	TRATAMENTO ANTINEOPLÁSICO E CONSEQUÊNCIAS.....	31
2.5.	TRATAMENTO ANTIFÚNGICO DA CANDIDÍASE ORAL.....	33
2.5.1.	ANTIFÚNGICOS.....	34
2.5.2.	POLIENOS.....	35
2.5.3.	AZÓIS	37
2.6.	MEDICINA BASEADA EM EVIDÊNCIA	40
2.6.1.	Revisão Sistemática	41
2.6.2.	Meta-análise	44
2.6.3.	Meta-análise em rede	46
3	MÉTODOS.....	49
3.1.	CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE	49
3.1.1.	População estudada	49
3.1.2.	Intervenção	49
3.1.3.	Grupo comparador	49
3.1.4.	Desfechos	50
3.1.5.	Desenho de estudo.....	50

3.2.	ESTRATÉGIA DE BUSCA	51
3.3.	SELEÇÃO DOS ESTUDOS.....	51
3.4.	EXTRAÇÃO DE DADOS	51
3.5.	AVALIAÇÃO DA QUALIDADE.....	52
3.5.1.	RoB 2.0.....	52
3.6.	SÍNTESE DOS RESULTADOS	52
3.6.1.	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	53
4	RESULTADOS.....	55
4.1.	SELEÇÃO DOS ESTUDOS.....	55
4.2.	CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS	56
4.3.	PROFILAXIA DA CANDIDÍASE ORAL.....	60
4.4.	TRATAMENTO DA CANDIDÍASE ORAL	64
4.5.	SEGURANÇA.....	67
4.5.1.	Segurança referente à profilaxia antifúngica.....	68
4.5.2.	Segurança referente ao tratamento antifúngico	71
4.6.	ANÁLISE DO RISCO DE VIÉS.....	74
4.6.1.	Análise do risco de viés dos estudos referentes à profilaxia antifúngica 74	
4.6.2.	Análise do risco de viés dos estudos referentes ao tratamento antifúngico.....	77
5	DISCUSSÃO.....	78
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	81
	REFERÊNCIAS.....	83
	APÊNDICE 1.....	88
	APÊNDICE 2.....	90
	APÊNDICE 3.....	93

1. INTRODUÇÃO

A candidíase oral (CO) é a infecção superficial mais comum que ocorre devido ao crescimento excessivo de *Candida*, uma levedura presente na microbiota da cavidade oral de indivíduos saudáveis. Existem vários fatores locais e sistêmicos que predispõem a essa infecção, incluindo o uso de medicamentos (por exemplo, corticosteroides administrados por vias sistêmica e inalatória, imunomoduladores e antibióticos de amplo espectro) e outras terapias (radioterapia, quimioterapia), disfunções endócrinas (por exemplo, diabetes), desnutrição e condições de imunossupressão como câncer e síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) causada pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) ¹⁻³.

Em pacientes neutropênicos, especialmente aqueles em terapia oncológica, a CO é uma preocupação importante e representa um indicador do estado imunossupressor. Uma das principais complicações do tratamento não cirúrgico do câncer são a xerostomia e a mucosite. O epitélio oral sofre efeitos colaterais da radiação e da quimioterapia porque estas terapias não conseguem distinguir células saudáveis de células malignas ⁴⁻⁶.

Assim, o desconforto causado pelo câncer e os efeitos colaterais do tratamento oncológico podem levar à irritação na cavidade oral e dor, prejuízos na nutrição, atrasos na administração do tratamento antineoplásico e, conseqüentemente, o paciente pode ter um maior número de internações. Além disso, em alguns casos, a infecção superficial na cavidade oral pode se tornar uma infecção generalizada e sistêmica, o que representa risco à vida do paciente pela possibilidade de septicemia, além de ser um tipo de infecção mais difícil de ser diagnosticada precocemente, e conseqüentemente, de ser curada rapidamente, visto que se torna avançada e disseminada, levando ao risco de morbimortalidade ^{7,8}. Evidencia-se um aumento na incidência de infecções fúngicas sistêmicas nesse grupo de pacientes tem aumentado em consonância com o desenvolvimento de terapias antineoplásicas cada vez mais eficazes contra as células cancerígenas, porém pouco seguras, causando maiores danos da mucosa e estados de neutropenia nos pacientes ^{7,9-12}.

Atualmente existem três classes de antifúngicos denominadas polienos, azóis e equinocandinas, que podem ser usados no tratamento e profilaxia dessas infecções. Entretanto, sabe-se que quando múltiplas intervenções foram comparadas para a

mesma doença e desfecho, é pertinente recorrer a estudos secundários de alto nível de evidência para tomada de decisão na clínica ¹³⁻¹⁵. Nos últimos anos houve um grande aumento de publicações científicas mundialmente e no Brasil. A nível global, entre 2015 e 2020, mais de 11 milhões de artigos científicos foram publicados, período em que a produção científica mundial cresceu 32,2% e, no Brasil, houve um crescimento de 27,1% durante este mesmo período. Esse aumento de informações leva à necessidade de sínteses e combinações dos diferentes resultados encontrados, de forma confiável, para facilitar a tomada de decisão dos profissionais de saúde ^{15,16}. Com base nesse contexto, a Medicina Baseada em Evidências utiliza ferramentas de diferentes áreas como estatística, epidemiologia clínica, metodologia científica e informática para sintetizar e promover a integração dessas evidências, por meio de investigações científicas como a revisão sistemática e meta-análise ^{17,18}.

Ao sintetizar os resultados de estudos primários da literatura, a revisão sistemática evita o desperdício de pesquisas primárias e facilita o processo de tomada de decisão na saúde para fins terapêuticos ou profiláticos, visto que ter como base somente um estudo primário, como ensaios clínicos randomizados por exemplo, pode ser limitado, pois este pode não ser capaz de notar diferenças clinicamente significativas entre duas intervenções administradas avaliando um tamanho de amostra limitado ¹⁹.

Sendo assim, tendo em vista o alto número de estudos primários na literatura, grande variedade de opções terapêuticas disponíveis e a importância da prevenção e tratamento da candidíase oral em pacientes oncológicos e principais consequências prejudiciais devido a falta do manejo da infecção, justifica-se a condução desta revisão sistemática para sintetizar os resultados das evidências disponíveis, avaliar sua qualidade metodológica e comparar com demais publicações para auxiliar a tomada de decisão neste contexto.

1.1. OBJETIVOS

1.1.1. Objetivo geral

Avaliar a eficácia e a segurança de antifúngicos usados no tratamento e profilaxia de candidíase oral em pacientes oncológicos.

1.1.2. Objetivos específicos

- Identificar ensaios clínicos randomizados que avaliaram a eficácia e a segurança dos antifúngicos usados no tratamento e profilaxia da candidíase oral;
- Demonstrar quais antifúngicos são mais eficazes e seguros na profilaxia da candidíase oral de pacientes oncológicos;
- Demonstrar quais antifúngicos são os mais eficazes e seguros no tratamento de candidíase oral de pacientes oncológicos.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. CANDIDÍASE ORAL

A *Candida* é um fungo leveduriforme que está presente naturalmente no corpo humano em uma relação de comensalismo. Pode ser encontrada em diferentes partes, como pele, trato gastrointestinal e geniturinário e cavidade oral e nasal. Na microbiota da cavidade oral, é encontrada em 45% - 65% em crianças e 30% - 55% em adultos saudáveis^{2,20,21}. Em um episódio de crescimento exacerbado, passa a se caracterizar como um micro-organismo patogênico, originando a infecção por candidíase oral (CO), a qual é definida como uma infecção oportunista, que pode ser causada por mais de 200 espécies diferentes de fungo do gênero *Candida*, sendo a espécie *Candida albicans* o principal agente etiológico^{4,20}. Popularmente, no Brasil, é conhecida como “sapinho”²⁰, já em inglês o termo coloquial é “*thrush*”, uma referência entre a semelhanças das manchas brancas com a ave que possui o mesmo nome (tordo, em português). Historicamente, é descrita desde 400 a.C, nas escrituras de Hipócrates, o qual define a CO como “bocas afetadas por ulcerações aftosas” e “doença de doentes”, já indicando sua natureza oportunista, porém sendo ainda considerada uma ulceração devido ao processo inflamatório. Somente em 1800 foi registrada a associação dessas lesões aftosas ao micro-organismo fúngico. Na década de 1980, houve um aumento significativo no interesse na CO, devido à alta incidência da infecção no contexto da epidemia da AIDS²¹.

Os principais fatores que predispõem a candidíase podem ser divididos em locais e sistêmicos. O uso de próteses dentárias, especialmente quando associado com má higiene, uso prolongado e mal ajuste, medicamentos corticoides inalados, tabagismo e xerostomia (reduções quantitativas e qualitativas na saliva e diminuição dos fatores antimicrobianos salivares) são considerados fatores locais. Já com relação aos sistêmicos, encontram-se uso de medicamentos como corticosteroides sistêmicos, imunomoduladores e antibióticos de amplo espectro, disfunções endócrinas como diabetes, deficiência nutricional (falta de ferro, zinco, magnésio, selênio, ácido fólico, vitaminas A, B6, B12 e C), tratamentos com radioterapia e quimioterapia (principalmente em pacientes portadores de câncer de cabeça e pescoço), leucemia e estado de imunossupressão como causado pelo HIV^{2,4,21}.

A candidíase orofaríngea é uma infecção oportunista causada principalmente por *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida tropicalis* e *Candida krusei*. Essa patologia afeta de 15% a 60% de pacientes oncológicos e hematológicos durante os períodos de neutropenia, uma vez que os pacientes que recebem tratamento de quimioterapia e/ou radioterapia estão mais propensos a apresentar todos os fatores acima mencionados, que corroboram para estabelecer um quadro de candidíase, tornando essa população um grupo de risco maior. Essa infecção também ocorre em 7% a 48% de pessoas diagnosticadas com HIV e acima de 90% dos pacientes que se encontram em estágio avançado da doença. Além disso, a presença da infecção é de grande importância epidemiológica, uma vez que é indicativa do estado de imunossupressão e indicativa da progressão da infecção pelo HIV para AIDS ²²⁻²⁴.

2.1.1. *Candida albicans*

A *C. albicans* é um micro-organismo extremamente versátil. Sua versatilidade pode ser comparada com outros micro-organismos comensais do corpo humano, por exemplo, a bactéria *Escherichia coli* que é colonizadora do sistema gastrointestinal, pode ser encontrada na cavidade oral, mas raramente na mucosa vaginal, ao passo que a *C. albicans* está presente em ambos esses sítios como comensal ²⁵. Contudo, esta causa uma infecção quando há uma oportunidade e, por ser bem adaptada ao corpo humano como seu hospedeiro, pequenas mudanças no microambiente levam ao favorecimento da proliferação celular, a qual pode se manter como uma infecção fúngica superficial, mas também pode evoluir para uma infecção fúngica invasiva (IFI). Essa espécie é responsável por mais de 95% dos casos de CO e possui diversos fatores de virulência, os quais permitem a transição rápida de organismo comensal para patogênico. Os principais fatores relevantes para infecção oral estão listados a seguir ²¹:

- Aderência à superfície epitelial oral: no seu estado comensal, a *C. albicans* se adere à superfície de forma reversível, com a expressão de biomoléculas como a adesina, que promove a fixação do micro-organismo às células epiteliais orais. Uma vez aderida a essas células, ela pode se tornar um fungo filamentosos, facilitando a penetração.

- Biofilmes: são matrizes formadas por polissacarídeos associados a populações de micro-organismos aderidos à superfície epitelial ou próteses dentárias. Com a produção do biofilme, aumenta-se a expressão dos demais fatores de virulência e diminui o processo de fagocitose e suscetibilidade aos antimicrobianos.
- Respostas às defesas do hospedeiro: as enzimas aspartil proteinases, secretadas extracelularmente, e fosfolipases, além de digerirem a membrana celular do hospedeiro, permitem que o fungo desvie dos mecanismos do sistema imunológico do mesmo, degradando anticorpos e peptídeos antimicrobianos.

2.1.2. Manifestações clínicas da candidíase oral

Existem várias apresentações clínicas e diversos sistemas de classificação para CO. A manifestação clínica da candidíase oral pode ser dividida em primária e secundária. As infecções restritas aos tecidos orais e periorais são consideradas primárias, já quando ocorre uma manifestação generalizada sistêmica é definida como secundária⁸. É válido ressaltar que várias formas clínicas podem ocorrer na cavidade oral e em diferentes sítios orais ao mesmo tempo. Além disso, embora outras espécies de *Candida* não-albicans possam causar CO, as manifestações clínicas são idênticas, independentemente da espécie do agente etiológico²¹.

No que se refere a candidíase primária, essas manifestações clínicas podem ocorrer de forma aguda ou crônica, com sintomas muito semelhantes, de modo que normalmente a crônica é uma extensão da forma aguda²¹.

A forma pseudomembranosa, chamada também de “sapinho” (FIGURA 1), é a mais clássica, na qual se formam placas brancas multifocais ou difusas na região da língua, mucosa oral, palato duro, palato mole e orofaringe, devido ao crescimento excessivo de leveduras na mucosa oral, seguido de descamação celular e acúmulo de queratina, fibrina, necrose tecidual e alteração da morfologia para hifas fúngicas. Os pacientes mais afetados são os imunossuprimidos, que podem ser assintomáticos ou sintomáticos, apresentando como principais sintomas ardência, alterações no paladar e tendência de sangramento no local da lesão². Comumente, também é presente em neonatos, na sua maioria decorrente do uso de medicamento corticoide

inalatório. Um marcador clássico para este tipo de CO é a capacidade de extrair facilmente as placas brancas com gaze, deixando uma superfície eritematosa ²¹.

FIGURA 1 - CANDIDÍASE ORAL PSEUDOMEMBRANOSA COM PLACAS BRANCAS CONFLUENTES NA LÍNGUA DORSAL



FONTE: adaptado e traduzido de MILLSOP; FAZEL (2016).

Outra manifestação clínica da CO é a forma eritematosa (Figura 2), que pode surgir como consequência de uma forma persistente da pseudomembranosa. Na sua forma aguda, também é conhecida por ocorrer devido ao tratamento com corticoides, imunossupressores e antibióticos de amplo espectro, já que este último diminui a flora bacteriana normal, favorecendo o crescimento do fungo, sendo por isso também conhecida como “*antibiotic sore mouth*” (boca dolorida de antibióticos, em português). Clinicamente estão localizadas, principalmente, na parte dorsal da língua e no palato (especialmente em pacientes acometidos pelo HIV). Pode vir acompanhada de sensação de queimação e atrofia das papilas linguais. Ambas as formas primárias podem ocorrer de maneira aguda ou crônica ^{2,8,26}.

FIGURA 2 - CANDIDÍASE ERITEMATOSA DO PALATO DURO EM INDIVÍDUO INFECTADO PELO HIV.



FONTE: SAMARANAYAKE; KEUNG LEUNG; JIN (2009).

Já na sua forma crônica, a CO eritematosa se manifesta clinicamente como atrófica, sendo a forma mais prevalente quando está associada a estomatite protética, que mais comumente apresenta-se como eritema da mucosa palatina portadora da prótese (Figura 3). Pode ocorrer em até 75% dos usuários de próteses e, muitas vezes, não há sintomas clínicos. Os principais motivos para desenvolver esse tipo de infecção são higiene inadequada da prótese, próteses mal ajustadas ou uso contínuo de próteses, principalmente noturno ²¹.

FIGURA 3 - CANDIDÍASE ORAL ERITEMATOSA CRÔNICA DECORRENTE DO USO DE USO DA PRÓTESE DENTÁRIA



FONTE: VILA et al. (2020).

Outra forma de candidíase primária e crônica é a hiperplásica ou leucoplasia por cândida (Figura 4), que se apresenta como placas brancas bem definidas, as quais podem estar rodeadas por eritemas, e sua principal característica é não ser removível por raspagem. É a forma mais rara de CO. A maior prevalência desta forma

rara é em homens adultos fumantes. É importante ressaltar que a candidíase hiperplásica crônica está associada com um risco aumentado de até 10% de se tornar um carcinoma oral ²¹.

FIGURA 4 – CANDIDÍASE ORAL HIPERLÁSICA



FONTE: MILLSOP; FAZEL (2016)

Existem ainda outras variantes consideradas primárias, como a queilite angular ou estomatite angular (Figura 5), a qual se manifesta por meio de fissuras eritematosas no contorno da boca , sendo normalmente bilateral e causada não só pela *Candida*, mas também pela bactéria *Staphylococcus aureus* (MILLSOP; FAZEL, 2016; SIMÕES,; FONSECA; FIGUEIRAL, 2013; VILA *et al.*, 2020).

FIGURA 5 - QUEILITE ANGULAR



Fonte: SAMARANAYAKE; KEUNG LEUNG; JIN (2009).

A queilocandidíase é uma forma crônica que apresenta como manifestações clínicas crostas e ulcerações dos lábios (Figura 6). A Candida é um fungo que se prolifera em ambientes úmidos e, portanto, essa forma ocorre como consequência de aplicações contínuas de produtos à base de petrolato, passar saliva constantemente nos lábios, hábito de chupar dedo, sendo portanto uma forma da CO que pode se estender para a pele ao redor da boca ^{2,21}.

FIGURA 6 - QUEILOCANDIDÍASE



Fonte: MILLSOP; FAZEL (2016).

Em relação à candidíase secundária, pode-se considerar deste grupo a candidíase mucocutânea crônica, uma vez que é possível se manifestar por meio de lesões crônicas na cavidade oral (Figura 7), pele, unhas e couro cabeludo. Essas lesões, clinicamente, podem aparecer como queilite angular, candidíase hiperplásica e queilite pseudomembranosa. Normalmente está associada a disfunções endócrinas (diabetes, hipotireoidismo e hipertireoidismo) e raras síndromes autoimunes ^{2,21,26}.

FIGURA 7 - CANDIDÍASE MUCOCUTÂNEA CRÔNICA



Fonte: MILLSOP; FAZEL (2016).

2.2. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de candidíase oral pode ser feito por meio de avaliação dos sinais e sintomas, histórico médico e exame físico. O reconhecimento das lesões e suas características é extremamente importante, uma vez que somente a identificação microscópica ou isolamento em cultura de *Candida* em amostras, não é um indicativo de infecção, já que é um micro-organismo comensal, reforçando a importância do diagnóstico clínico e confirmação da invasão tecidual. Além disso, pode apresentar-se como infecção assintomática ou com sintomas relacionados a disfagia, paladar alterado e halitose ²⁷.

Para a confirmação do diagnóstico e identificação do agente etiológico existem técnicas como esfregaço oral, amostra de enxague e saliva, biópsia e cultura em ágar Sabouraud dextrose ^{2,26}. Para isolar o micro-organismo da cavidade oral, a técnica escolhida para coletar o material clínico vai depender do tipo e localização da lesão e suspeita clínica da classificação da candidíase. Em lesões bem definidas, é aconselhável a coleta por swab ou *imprint*, pois estas permitem coletar os micro-organismos na superfície da própria lesão. No primeiro caso, o swab deve ser girado 360° diretamente no local da lesão e enviado para cultura. Para o *imprint* (Figura 8), uma espuma estéril é mergulhada em solução salina e colocada sobre a

lesão por 30 segundos, por último, a impressão é disposta diretamente no ágar para ser enviado ao laboratório de análises clínicas ²⁸.

FIGURA 8 - TÉCNICA DE IMPRINT PARA COLETA DE MATERIAL BIOLÓGICO



Fonte: LEWIS; WILLIAMS (2017).

Nos casos em que não há uma lesão bem definida na cavidade oral, é recomendado que a coleta da amostra seja por meio de saliva ou enxague bucal. Para o enxague oral, o paciente deve fazer bochecho com 10 mL de uma solução tampão fosfato por 60 segundos. O líquido é coletado e enviado para cultura, sendo posteriormente concentrado, por meio de centrifugação, para ser inoculado em ágar ²⁸.

No que se refere à identificação do agente etiológico são considerados quatro critérios: a diferença morfológica e bioquímica para diagnóstico de candidíase oral e diferença imunológica e genética para diagnóstico de candidíase invasiva e diferenciação de das espécies de *Candida* ²⁷.

A técnica microbiológica macroscópica pode ser utilizada quando existe dúvida no diagnóstico, resistência a antifúngicos ou ajuste da dose do tratamento, necessidade de identificação da espécie para estabelecer um tratamento mais eficaz e para evitar a disseminação da infecção para outras partes do organismo²⁷. Amostras de *Candida*, geralmente, são inoculadas em ágar Sabourad dextrose e incubadas aerobicamente a 37°C por 24 a 48 horas. Quando há crescimento na placa, as colônias aparecem com coloração branca/creme. Além disso, existe o meio cromogênico, o qual permite o crescimento de diferentes espécies de *Candida*, cada uma com uma coloração diferente (Figura 9) ^{27,28}.

FIGURA 9 - CHROMAGAR COM CRESCIMENTO MISTO DE *C. ALBICANS* (VERDE), *C. TROPICALIS* (AZUL), *C. KRUSEI* (PÁLIDO) E *C. GLABRATA* (ROXO).

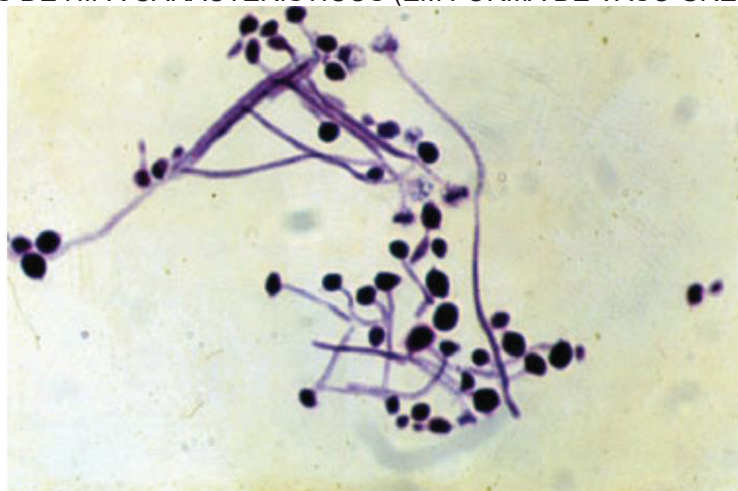


Fonte: LEWIS; WILLIAMS (2017).

Outras técnicas para identificação da espécie, após o crescimento em cultura, consistem em provas do tubo germinativo ou filamentação. Nesse caso, a presença de tubos germinativos e clamidósporos é indicativo de *Candida albicans*. Com objetivo de identificar os outros tipos de *Candida*, podem ser realizados testes bioquímicos como os que indicam a via de catabolização de diferentes carboidratos, identificando a capacidade fúngica de obter uma fonte de carbono. Por último, também existem provas enzimáticas, as quais visam detectar a atividade de certas enzimas fúngicas, por meio da hidrólise específica de um substrato cromogênico na presença de um indicador. Ambas as técnicas podem ser manuais ou automatizadas e é possível usar a combinação de ambas²⁷.

A observação microscópica pode ser feita utilizando a técnica de esfregaço, a partir da amostra simples com KOH (Hidróxido de Potássio) a 10% ou NaOH (Hidróxido de Sódio) a 15 – 30%, responsáveis por destruir as células epiteliais, dessa forma, permitindo a visualização do micro-organismo. Posteriormente, podem ser utilizadas técnicas de coloração como Giemsa, ácido periódico de Schiff (PAS) ou Gram (Figura 10)²⁷.

FIGURA 10 - MICROSCOPIA DE *C. ALBICANS* CORADA POR GRAM MOSTRANDO OS BLASTÓSPOROS E ELEMENTOS DE HIFA CARACTERÍSTICOS (EM FORMA DE VASO GREGO).



Fonte: SAMARANAYAKE; LEUNG; JIN (2000).

A biópsia deve sempre ser realizada em casos de candidíase hiperplásica com objetivo de descartar a existência de outras lesões como displasia epitelial (lesão pré-cancerígena). Sua desvantagem é que é considerada um método mais invasivo que os demais. A coloração utilizada normalmente é hematoxilina-eosina. Neste caso, também pode ser necessário o diagnóstico diferencial de outras doenças como carcinoma espinocelular, leucoplasia, queratose devido ao tabagismo e leucoedemas^{26,27}.

Além dessas técnicas mais tradicionais, também podem ser utilizados testes imunológicos, principalmente quando os demais testes explicados acima não são suficientes para diferenciar espécies de *Candida*. Essa técnica normalmente é baseada na detecção de micélios e glicoproteínas presentes nos fungos. Podem ser encontrados como testes de aglutinação em látex, baseados no uso de anticorpos monoclonais específicos. Por último, as metodologias baseadas em biologia molecular fornecem resultados altamente sensíveis e específicos e não necessitam da cultura para identificação. A Reação de Cadeia em Polimerase (PCR) é uma técnica que realiza hibridização e amplificação do material genético do micro-organismo. A desvantagem da PCR é sua acessibilidade e alto custo²⁷.

2.3. PACIENTES COM CÂNCER

O câncer é considerado, atualmente, um dos principais problemas de saúde pública e se encontra entre as quatro principais causas de morte antes dos 70 anos

de idade. Devido ao aumento e envelhecimento populacional e alteração dos fatores de risco do câncer, os quais estão associados ao desenvolvimento socioeconômico e urbanização (sedentarismo, má alimentação), a incidência e mortalidade por câncer vêm crescendo mundialmente (INCA, 2029). De acordo com o *International Agency for Research on Cancer* (IARC) ²⁹, em 2020 houveram 19.292.789 novos casos de câncer e 9.958.133 óbitos devido ao câncer a nível global e, no que se refere ao Brasil³⁰, foram relatados 592.212 novos casos de câncer no ano de 2020. Na estimativa de incidência de Câncer em 2020 publicada pelo INCA, verificou-se que a Região Sudeste possui a maior incidência do país (60%), seguida da Região Nordeste (27,8%) e Sul (23,4%). Em relação ao tipo de câncer, nas Regiões Sul e Sudeste, predominam os cânceres de próstata, mama feminina, pulmão e intestino, já nas Regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste prevalecem os cânceres de colo de útero e estômago, sendo a Região Norte a única em que as taxas de câncer de mama e colo de útero são equivalente entre as mulheres ³¹.

Devido à pandemia de COVID-19, cujos efeitos iniciaram em 2020 no Brasil, diversas medidas restritivas foram implementadas pelo governo brasileiro. Além do distanciamento físico e restrições de atividades de lazer, os centros de referência para diagnóstico de câncer também foram afetados. O número médio de diagnóstico de câncer diminuiu consideravelmente em todas as regiões do país desde o início do período de pandemia, comparando os dados com o ano de 2019. A estimativa nacional é uma queda de 35,5%, que corresponde a 15.000 casos de cânceres não diagnosticados mensalmente ³². Existe um consenso que diagnosticar um paciente com câncer no seu estágio precoce da doença é importante, principalmente em pacientes com câncer de cabeça e pescoço. A demora do paciente em buscar um profissional da saúde leva a consequências diretas na complexidade e custo do tratamento e no prognóstico da doença ³³. Ainda não se sabe as consequências do atraso no diagnóstico de câncer devido à pandemia de COVID-19 ³².

2.4. TRATAMENTO ANTINEOPLÁSICO E CONSEQUÊNCIAS

O tratamento do câncer, tanto sólido maligno como hematológico, se dá, muitas vezes, por meio de quimioterapia, radioterapia ou a combinação dessas terapias. Entre os principais efeitos colaterais relatados, encontram-se a alteração da função e

integridade da boca que, conseqüentemente, podem levar a quadros de ulceração grave (mucosite) e infecção fúngica (candidíase oral). Além disso, podem ocorrer outras complicações na cavidade oral como dor, desconforto, atrasos na administração de medicamentos, aumento de hospitalizações e custos, podendo em determinados casos, pode levar à septicemia ⁷.

No que se refere ao tratamento de pacientes diagnosticados com câncer de cabeça e pescoço, durante o processo do tratamento podem ocorrer complicações nessas regiões, como na cavidade oral, devido ao dano direto da radioterapia ou quimioterapia, ou indireto, causado por uma toxicidade local ou sistêmica que afeta a cavidade oral e regiões próximas. Essas complicações podem ser ainda mais acentuadas quando o sistema imune está comprometido, culminando na colonização do local ³⁴.

Pacientes expostos ao tratamento radioterápico estão mais susceptíveis a desenvolver candidíase oral, uma vez que essa terapia leva a hipossalivação, criando um ambiente mais favorável para proliferação fúngica. O dano do tecido local, que induz uma mucosite oral e conseqüentemente impede a higienização correta da cavidade oral, também aumenta a incidência de infecções. De forma geral, essas infecções são eritematosas e pseudomembranosas ^{7,22,34}. O não tratamento dessas infecções fúngicas superficiais pode levar ao desenvolvimento de infecções fúngicas generalizadas e septicemia ⁷.

Nas últimas décadas a incidência de infecções fúngicas invasivas teve um aumento substancial. No que se refere ao contexto da América Latina e no Brasil, a *C. albicans* é o principal agente etiológico da candidemia. A incidência de candidemia no Brasil varia entre 2,0–5,4/10.000 pacientes/dia ³⁵. O estudo de Oliveira et al. (2021), o qual avaliou aspectos clínicos e epidemiológicos da candidemia no Paraná, reportou que a taxa de incidência da doença foi de 2,7 pacientes a cada 1000 pacientes por dia. Dos 100 pacientes avaliados, a maioria (53%) estava sob cuidados da unidade de terapia intensiva (UTI) no momento do diagnóstico da infecção. Vale ressaltar que o câncer foi a condição subjacente mais comum, presente em 44% dos pacientes, sendo tumores sólidos e hematológicos os tipos de cânceres constatados. Os principais antifúngicos usados no tratamento foram anfotericina B e equinocandinas. A taxa bruta de mortalidade foi de 48%, dos quais 22% não haviam sido tratados com terapia antifúngica, visto que o resultado microbiológico saiu após o óbito. Esses

dados corroboram a alta taxa de mortalidade encontrada e destaca-se que o diagnóstico tardio e falta de tratamento antifúngico foram determinantes para esses desfechos. Por último, este estudo também ressalta a importância do controle da fonte de infecção com objetivo de mitigar as taxas de mortalidade.

2.5. TRATAMENTO ANTIFÚNGICO DA CANDIDÍASE ORAL

O tratamento da candidíase oral deve ser estudado com base nos possíveis fatores de risco, diagnóstico precoce, classificação da candidíase e escolha de antifúngico mais adequado ³⁶. Os antifúngicos são os medicamentos responsáveis pelo tratamento e prevenção da CO. As opções variam de uso tópico a sistêmico, em diversas posologias. Há cerca de 20 anos, houve o surgimento da classe azólica, que era considerada um grande potencial antifúngico. Entretanto, atualmente já existe uma preocupação com o surgimento de fungos resistentes a essa classe ³⁷. Os medicamentos antifúngicos podem ser divididos em três classes: polienos, azólicos e equinocandinas. Quando se compara os antifúngicos disponíveis hoje com a ampla gama de antimicrobianos usados para infecções bacterianas, existem relativamente poucos antifúngicos. Provavelmente, isso se deve ao fato da dificuldade em desenvolver novos fármacos com atividade contra as células eucarióticas fúngicas e que sejam eficazes e seguros para administração em humanos. Outra forma de classificação dos antifúngicos é com base no seu mecanismo de ação: ²⁸

- Rompimento das membranas das células fúngicas: são os polienos, como nistatina e anfotericina B
- Inibição da síntese de ergosterol: são os azólicos, como fluconazol e itraconazol
- Inibição da enzima β -1,3 D-glucano sintetase: são as equinocandinas, como a caspofungina
- Interferência na síntese de RNA (ácido ribonucleico) e replicação do DNA (ácido Desoxirribonucleico): como a flucitosina.

É importante ressaltar que para o tratamento antifúngico deve-se levar em consideração a eliminação ou tratamento/controle de qualquer causa subjacente ou

fatores de risco identificáveis. Por exemplo, no que se refere à infecção causada por prótese dentária, a higienização é uma etapa importante e deve ser feita diariamente com vinagre branco, solução 0,1% de hipoclorito ou suspensão de clorexidina 2%, mergulhando a prótese por 30 minutos, devendo posteriormente ser enxaguada e seca a temperatura ambiente. A higiene bucal também é essencial, sendo recomendada a escovação duas vezes por dia (dentes e língua), passar fio dental uma vez por dia e fazer limpeza profissional duas vezes ao ano. Em casos de xerostomia, a estimulação salivar pode ser induzida aconselhando os pacientes a colocar na boca lascas de gelo ou pastilhas sem açúcar e consumir água em maior quantidade. No entanto, somente esses passos muitas vezes não são suficientes devendo-se, portanto, recorrer ao uso de antifúngicos tópicos e sistêmicos ^{2,36}.

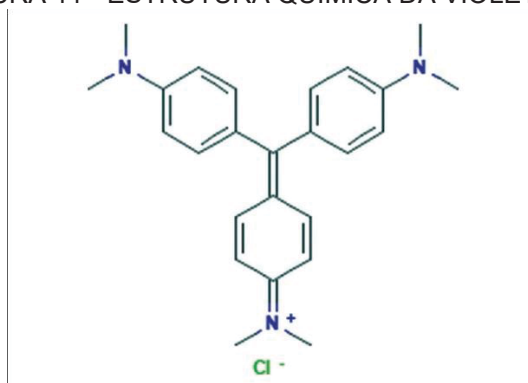
A escolha do antifúngico ideal deve levar em consideração o estado imunológico do paciente, a manifestação clínica da candidíase, etiologia, suscetibilidade aos antifúngicos, possibilidade de disseminação e características farmacológicas dos antifúngicos como via de administração, metabolismo, eliminação, toxicidade e possíveis interações medicamentosas (QUINDÓS et al., 2019).

2.5.1. Antifúngicos

Os antifúngicos podem ser divididos entre uso tópico e sistêmico. Os agentes tópicos são mais utilizados para tratamento de candidíase oral que não é disseminada. Devido a absorção limitada, os efeitos adversos são considerados mais leves, além de não interagir com outros medicamentos. A eficácia do tratamento tópico depende da extensão da lesão, mecanismo de ação do medicamento e características da formulação como viscosidade, acidez e solubilidade³⁶.

A violeta genciana (Figura 11) é definida como uma mistura de corantes, usada atualmente como antisséptico e corante laboratorial. Possui propriedades antifúngicas, seu mecanismo de ação não é bem definido, mas provavelmente está relacionado com a inibição de uma via metabólica antifúngica, que promove uma atividade inibindo o biofilme e proliferação celular ³⁸. Pode ser aplicada no local duas vezes ao dia (solução 0,5%). Seus efeitos adversos relatados são irritação da pele, ulcerações na cavidade oral e manchas roxas nos locais de aplicação ².

FIGURA 11 - ESTRUTURA QUÍMICA DA VIOLETA GENCIANA



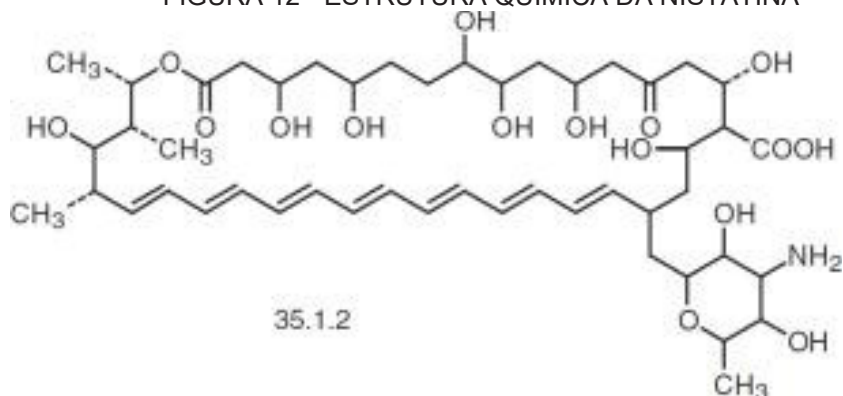
Fonte: PRABHA *et al.*, (2020).

2.5.2. Polienos

Os antifúngicos classificados como polienos foram desenvolvidos na década de 1950 e foram os primeiros agentes antifúngicos. Antes do surgimento da classe azólica, era a única opção de antifúngico disponível para CO. São fungicidas e seu mecanismo de ação consiste em induzir a porosidade da membrana celular após a interação com o ergosterol, levando, conseqüentemente, a perda do conteúdo citoplasmático. Essa classe possui um amplo espectro antifúngico, entretanto, não é absorvida pelo trato gastrointestinal. Portanto, seu uso é limitado como tópico. A sua eficácia na cavidade oral é limitada devido à dificuldade em manter níveis suficientes do antifúngico no local da lesão. Além disso, possui um sabor desagradável, que estimula o fluxo salivar, contribuindo para diminuição da fixação no local de ação. Embora seja uma classe antifúngica usada na clínica há décadas, a incidência de resistência a polienos por *Candida* é considerada rara ²⁸.

A nistatina (Figura 12) é obtida através de cepas de *Streptomyces noursei* e pode ser encontrada na forma de cremes, comprimidos, suspensões, enxaguantes orais, gel e pastilhas. Seu uso parenteral é considerado tóxico, mas atualmente existem publicações referentes a sua formulação lipossomal, que permite a administração intravenosa. Os efeitos adversos incluem irritação local, e quando administrado por via oral causa náusea, vômitos e diarreia. Além disso, um fator que compromete a adesão do paciente é o sabor desagradável ^{36,37}.

FIGURA 12 - ESTRUTURA QUÍMICA DA NISTATINA



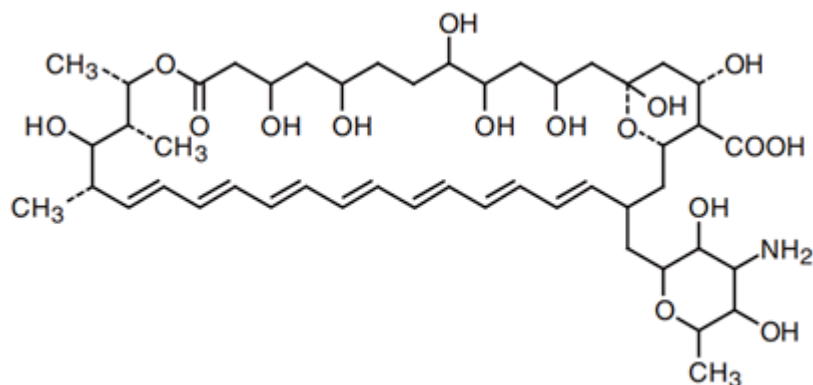
Fonte: Adaptado de VARDANYAN; HRUBY (2006).

Normalmente são fungicidas e atuam formando poros na membrana fúngica, alterando a sua permeabilidade. A nistatina pode ser administrada em várias formas farmacêuticas como creme, pomada, suspensão oral e pastilha, sendo esta última a de ação mais longa. Entretanto, uma das dificuldades é o sabor desagradável que interfere na adesão do paciente ^{2,36}.

A anfotericina b (

FIGURA 13) é o outro representante antifúngico do grupo polienos. Embora não seja comum encontrá-la na forma tópica na maioria dos países, existe na forma de pastilhas, colutórios, cremes, suspensão oral e pomadas, para aplicação de três a quatro vezes ao dia por duas semanas. Sua forma mais comum é a anfotericina b desoxicolato (formulação intravenosa convencional) e existe sua forma lipossomal, a qual é menos nefrotóxica. São recomendadas para casos de candidíase oral refratária ao fluconazol e adjuvante à terapia parenteral em candidíase com manifestações sistêmicas ^{2,36,37}.

FIGURA 13 - ESTRUTURA QUÍMICA ANFOTERICINA B



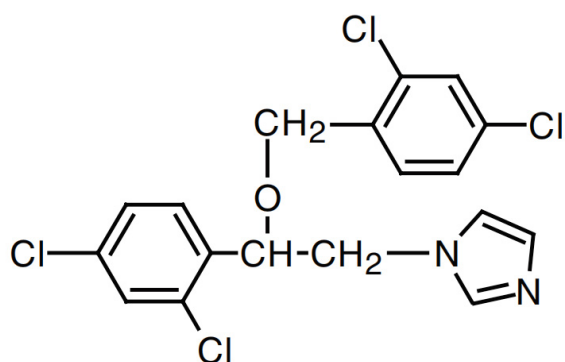
Fonte: Adaptado de VARDANYAN; HRUBY (2006).

2.5.3. AZÓIS

Essa classe de antifúngicos começou a ser utilizada na clínica na década de 1980. Constituem o maior grupo de antifúngicos e podem ser divididos em imidazóis (clotrimazol, miconazol, cetoconazol etc.) e triazóis (fluconazol, isavuconazol, itraconazol, posaconazol e voriconazol). São fungistáticos, portanto, agem interferindo com a enzima fúngica chamada lanosterol demetilase, a qual faz parte da biossíntese do ergosterol, componente da membrana celular dos fungos ^{28,36}.

O miconazol pode ser encontrado em forma de gel, creme e pomada e também como pastilha (*mucoadhesive buccal tablet*), de modo que esta última apresentou, em estudos, melhor aderência por parte do paciente. Todas essas formas farmacêuticas podem ser usadas apenas topicamente, embora as formas farmacêuticas oral e intravenosa, sejam muito raras ^{28,36}. Com relação aos efeitos adversos, pode causar coceira ou sensação de queimação no local aplicado e pode interagir com outros medicamentos como varfarina^{2,36}.

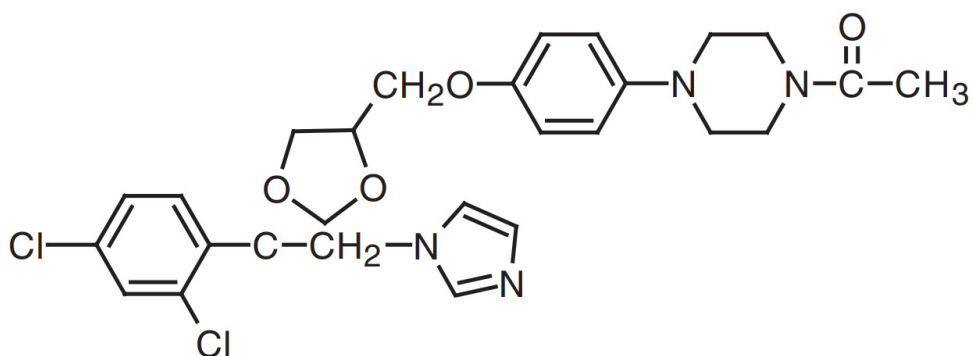
FIGURA 14 - ESTRUTURA QUÍMICA DO MICONAZOL



Fonte: Adaptado de VARDANYAN; HRUBY (2006).

O cetoconazol (Figura 15) inibe a via do citocromo P450, além de inibir a produção de ergosterol, influenciando na formação da membrana da célula fúngica. Por fazer parte da classificação de imidazóis, interrompe as enzimas oxidativas do micro-organismo, levando a um acúmulo de peróxido de hidrogênio dentro da célula. É indicado para o tratamento de candidíases secundárias, como a muco cutânea crônica. Pode ser encontrado nas formas farmacêuticas tópicas (creme, pastilhas) e sistêmica de via oral. Os principais efeitos colaterais relacionados são gastrointestinais, incluindo náuseas e vômitos, e os demais potenciais eventos adversos incluem teratogenicidade, diminuição da produção de testosterona, nefro toxicidade e hepatotoxicidade ^{2,37}.

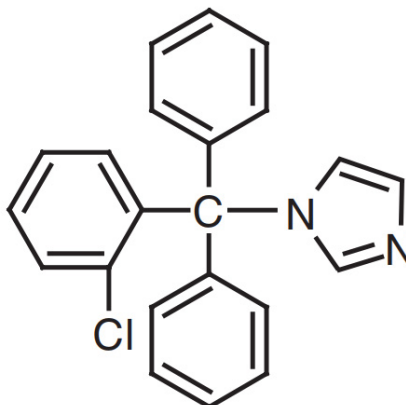
FIGURA 15 - ESTRUTURA QUÍMICA CETOCONAZOL



Fonte: Adaptado de VARDANYAN; HRUBY (2006).

No que se refere ao clotrimazol (Figura 16), também faz parte do grupo de imidazóis, sendo assim, fungistático. Possui amplo espectro de atividade antifúngica e contra estafilococos. É recomendado para o tratamento de candidíases primárias da cavidade oral, mucosa vaginal e pele. Normalmente, é usado na forma tópica, uma vez que possui potencial de toxicidade neurológica e gastrointestinal. Pode ser produzido na forma de pastilhas, as quais devem ser dissolvidas na boca lentamente, liberando lentamente o clotrimazol, promovendo uma melhor aderência ao tratamento do paciente. O clotrimazol também pode ser utilizado na forma farmacêutica de creme ^{2,37}.

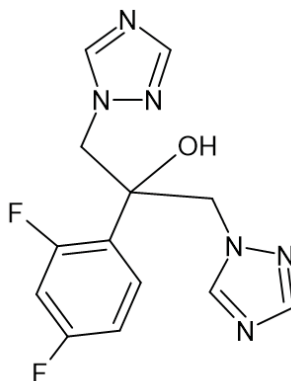
FIGURA 16 - ESTRUTURA QUÍMICA DO CLOTRIMAZOL



Fonte: Adaptado de VARDANYAN; HRUBY (2006).

Em relação ao fluconazol (Figura 17), este possui um amplo espectro de atividade antifúngica, é ativo para a maioria das cepas de *C. albicans*, entretanto, sabe-se que a *C. krusei* possui resistência intrínseca a esse antifúngico. Pode ser encontrado na forma farmacêutica cápsula, uma vez que é bem absorvido pelo trato gastrointestinal e possui alto tempo de meia-vida, de 27-37h, com diferentes dosagens e posologias recomendadas. Apresenta ótima biodisponibilidade e baixa toxicidade, seus efeitos adversos são pouco incidentes e normalmente incluindo náusea, vômito, dor de cabeça, dor abdominal, erupção na pele e diarreia. No que se refere a sua segurança, apresenta algumas interações medicamentosas que valem ser ressaltadas, como anti-histamínicos não sedativos e estatinas. Além disso, pode aumentar a concentração sérica de outros medicamentos administrados concomitantemente, pois o fluconazol diminui o metabolismo hepático de medicamentos como ciclosporina, fenitoína, varfarina e hipoglicemiantes ^{2,28,36,37}.

FIGURA 17 - ESTRUTURA QUÍMICA DO FLUCONAZOL

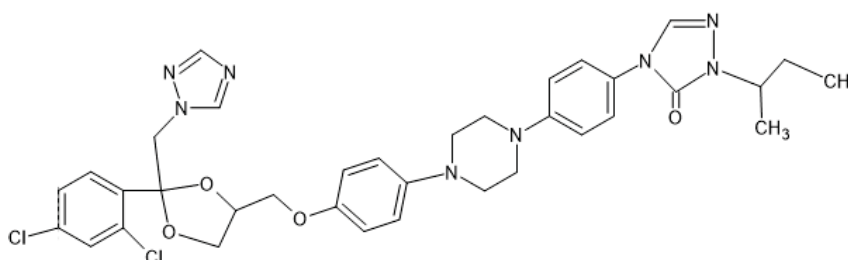


Fonte: O autor (2022).

NO QUE SE REFERE AO ITRACONAZOL (

Figura 18), é classificado como antifúngico lipofílico bem absorvido após administração oral e tem um amplo espectro de atividade, incluindo *Candida spp.* É bastante recomendado para tratamento de candidíases superficiais, principalmente quando causadas por *C. albicans*, bem como por *C.krusei* e *C. glabrata*, já que estas duas últimas possuem resistência intrínseca ao fluconazol, sendo o itraconazol uma alternativa para o manejo. Está disponível nas formas farmacêuticas de cápsulas e soluções orais. Para correta absorção do medicamento, é recomendado que a administração seja feita com alimentos e bebidas, devido a ativação do pH gástrico. Com relação aos efeitos adversos, incluem tontura, dor de cabeça, desconforto abdominal, disfunção hepática, hipocalcemia, além de não ser indicado para pacientes com insuficiência cardíaca devido ao seu efeito inotrópico negativo ^{2,36,37}.

FIGURA 18 - ESTRUTURA QUÍMICA DO ITRACONAZOL



Fonte: O autor (2022).

2.6. MEDICINA BASEADA EM EVIDÊNCIA

A prática da Medicina Baseada em Evidências (MBE) é a união entre pesquisas de melhores evidências com experiência clínica e valores do paciente. Devido ao grande número de informações científicas que são geradas, para que se torne possível aplicá-las na prática, são necessários métodos de síntese dessas evidências a fim de que os clínicos possam chegar a uma decisão baseada em várias fontes confiáveis ^{14,15}. A MBE é considerada um pilar importante para a prática clínica, para elaboração de políticas públicas de saúde e na formação de profissionais da saúde. Tem como objetivo integrar experiência, evidência e raciocínio lógico em pesquisas

sistemáticas para obter uma informação científica eficaz e segura para tomada de decisão ³⁹.

A MBE surgiu no final do século XX, em um contexto histórico de movimentos políticos de organização dos sistemas de saúde de abrangência universal ³⁹. Historicamente, os primeiros conceitos de MBE surgiram na Grã-Bretanha e Canadá, com a consolidação do sistema público de saúde, o *National Health Service* (NHS) ou Sistema Nacional de Saúde. A partir dos anos 90, a MBE ficou mundialmente conhecida devido a divulgação e investimentos de organizações como a Rede Internacional de Epidemiologia Clínica, Fundação Rockefeller e *Cochrane Collaboration* ^{15,39}.

2.6.1. Revisão Sistemática

Neste contexto, as revisões sistemáticas (RS) são uma ferramenta científica da MBE que têm como objetivo elaborar uma síntese de estudos primários, facilitando esse processo e o acesso às evidências. A revisão sistemática responde a uma pergunta clínica específica, a qual envolve quatro itens fundamentais que são qual a doença, a intervenção, o grupo comparador e o desfecho clínico. Posteriormente, é definido o desenho do estudo que é considerado mais adequado para responder à questão clínica. Além disso, baseia-se em métodos sistemáticos e explícitos, de modo que possa ser reproduzível, e tem objetivo de coletar, selecionar, avaliar criticamente os trabalhos relevantes e sintetizar os resultados. Ao final, pode ou não incluir uma análise estatística dos resultados, conhecida como meta-análise, que consiste em um método estatístico utilizado para combinar resultados de dois ou mais estudos independentes, gerando uma única estimativa de efeito. A meta-análise pode ser em pares/ direta ou em rede/ de comparações múltiplas ^{14,15,19,40}.

De forma mais precisa, as etapas para a elaboração de uma revisão sistemática são metodologias rigorosas, pensadas com objetivo de diminuir erros (vieses), e pode ser conduzida de acordo com os seguintes passos¹⁴:

- 1) Definição de uma pergunta clínica adequada: a questão abordada deve ser clara em relação à população, intervenção e desfechos apropriados. Essa pergunta deve ser tomada como base para orientar os objetivos da revisão e sempre ser seguida de forma lógica.

2) Busca na literatura: a pesquisa por estudos relevantes deve ser feita tanto na literatura publicada como a não publicada (também conhecida como literatura cinzenta). A busca deve ser conduzida em diferentes bases de dados por meio de uma estratégia de busca bem formulada e confiável, capaz de englobar as pesquisas primárias relevantes.

3) Seleção de estudos para inclusão: com base na pergunta definida anteriormente na etapa 1, devem ser definidos critérios de inclusão e exclusão dos estudos primários. Os estudos que se encaixarem nos critérios de inclusão são considerados elegíveis e incluídos na RS. Com a finalidade de evitar perdas ou erros, essa etapa deve ser feita por dois revisores de forma independente.

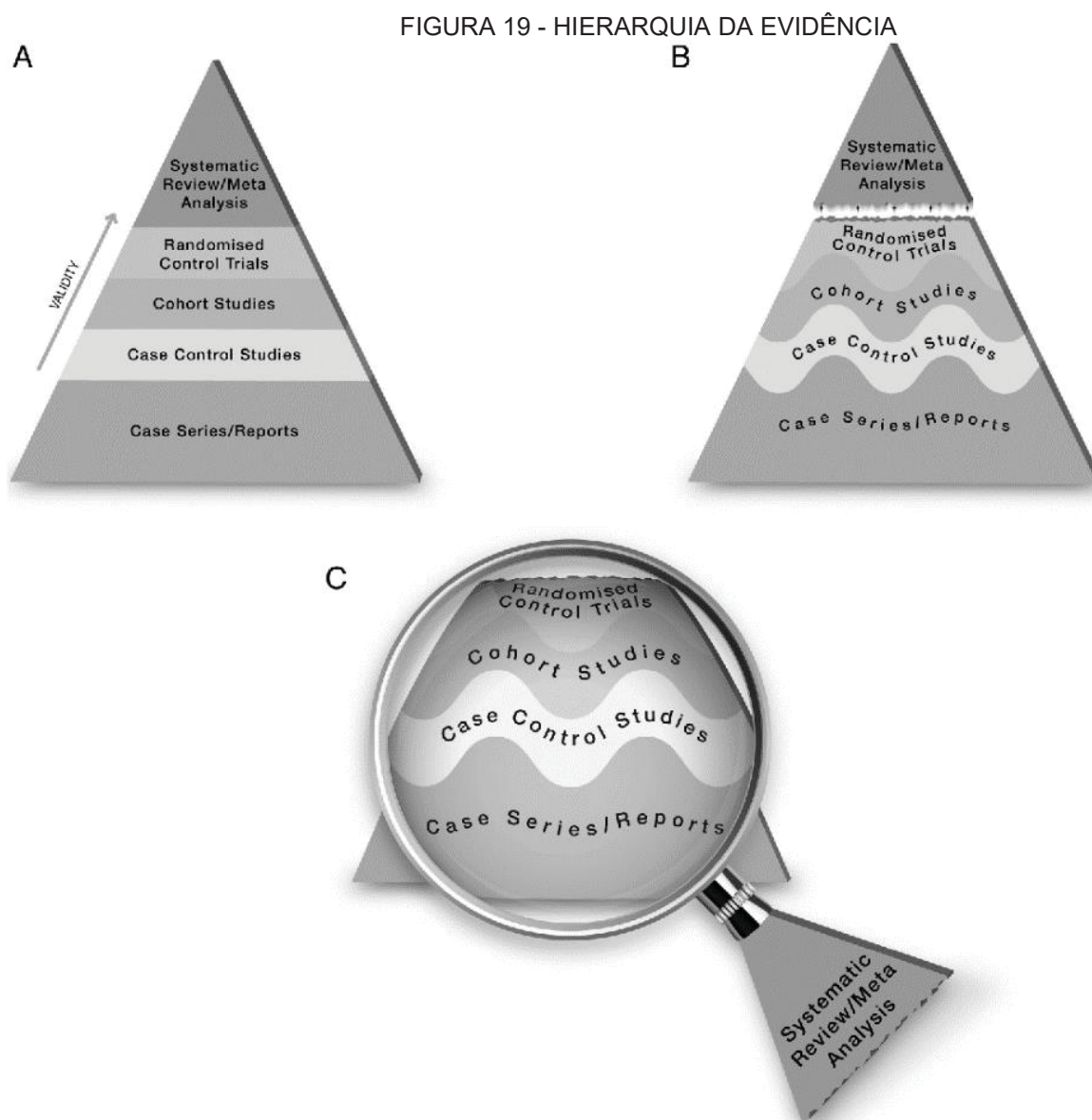
4) Avaliação da qualidade dos estudos selecionados: com todas as pesquisas primárias selecionadas, deve ser feita a avaliação da validade ou qualidade metodológica dos dados provenientes dos estudos.

5) Síntese de resultados: se refere a agregação dos resultados individuais dos estudos, elaborando uma estimativa global. Pode ser feita de maneira qualitativa (descritiva) ou quantitativa (análise estatística ou meta-análise).

6) Aplicabilidade dos resultados: essa etapa diz respeito a qualidade da revisão sistemática, heterogeneidade, impacto do risco de viés e como os resultados encontrados poderiam ser aplicados na realidade em determinado contexto.

De acordo com o modelo tradicional da hierarquia de evidência científica, as revisões sistemáticas e meta-análises encontram-se no topo da pirâmide. Atualmente, existem outros desenhos de hierarquia, como esquematizados na Figura 19. A pirâmide com ondulações foi proposta por *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) e remete à ideia que o desenho de estudo isoladamente não é suficiente para definir o nível de confiança da evidência, uma vez que fatores como limitações metodológicas, imprecisão e inconsistência independem do modelo de estudo. Já em outro modelo, as revisões sistemáticas e meta-análises são representadas como lentes para analisar os estudos primários. Este último modelo foi elucidado pelo *Journal of the American Medical Association User's Guide* e se refere ao fato de as revisões sistemáticas e meta-análises serem ferramentas usadas para, em uma primeira etapa, selecionar e compreender rigorosamente os

estudos primários, e em uma segunda etapa, avaliar criticamente esses trabalhos selecionados, sem descartar a significância da hierarquia desses estudos ¹⁰.



FONTE: (MURAD et al., 2016)

Portanto, uma revisão sistemática pode ser considerada um estudo retrospectivo e, quando bem elaborada, contribui significativamente no processo de tomada de decisão tendo como base evidências científicas ¹⁵. Além de eficácia e segurança de determinada intervenção, também pode fornecer informações sobre métodos de diagnóstico, prognóstico, entre outras tecnologias da saúde ⁴⁰. É importante ressaltar que, como uma ferramenta de investigação científica da MBE, o conhecimento e experiência clínica não devem ser excluídos, mas sim aplicados de

forma integrada com as pesquisas clínicas, competências e ética profissional durante o processo de tomada de decisão ¹⁵.

2.6.2. Meta-análise

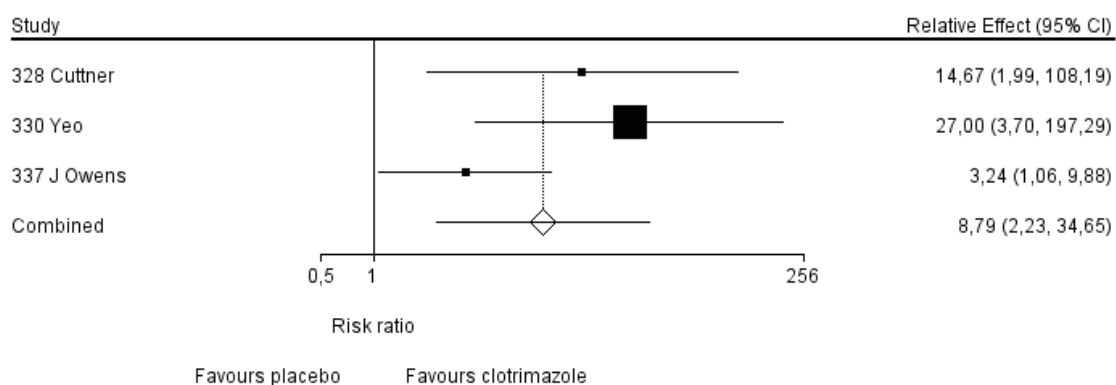
No que se refere à meta-análise, esta pode ser definida como uma análise estatística de estudos primários com o objetivo de integrar os resultados de modo que se possa obter uma estimativa global. Por meio dessa análise, é possível verificar diferenças entre os objetos de estudo e a precisão da estimativa dos dados observados. Para que esta síntese estatística dos dados seja considerada confiável, é muito importante que os estudos primários utilizados na análise tenham sido criticamente avaliados, a fim de que a estimativa a partir da associação de dados possa ser considerada fidedigna ^{15,40}.

A meta-análise gera uma estatística geral, a qual resume determinado desfecho de uma intervenção em comparação a outra. Essa análise pode ser conduzida com o objetivo de melhorar a precisão, visto que muitos estudos são conduzidos com um número limitado de indivíduos e a avaliação dos efeitos de determinada intervenção é mais assertiva quando se baseia em mais informações para chegar à conclusão. Pode ser utilizada para responder a perguntas clínicas que não necessariamente foram questionadas nos estudos primários individuais, pois estes normalmente envolvem um recorte específico de participantes e intervenções definidas, e por meio da comparação de estudos, em que essas informações diferem entre si, a meta-análise é capaz de verificar a consistência do efeito de uma intervenção em uma ampla gama de intervenções e populações. Por último, meta-análises podem ser conduzidas com o objetivo de eliminar controvérsias de estudos que aparentemente geram resultados conflitantes ⁴¹.

Essas análises são representadas por meio de um gráfico de floresta (Figura 20). Este gráfico ilustra as medidas de efeito, que podem ser apresentadas como risco relativo (RR) (*risk ratio*, em inglês), razão de chances (OR – *odds ratio*, em inglês) para desfechos binários ou dicotômicos e podem ser relatadas em diferença ponderada das médias (MD – *mean difference*, em inglês) ou diferença padronizada das médias (SMD - *standardized mean difference*, em inglês), para desfechos contínuos, com seu respectivo intervalo de confiança (IC)⁴¹.

No exemplo da Figura 20, foram avaliados três ensaios clínicos, comparando o uso do antifúngico clotrimazol (intervenção) versus placebo (comparador) para o desfecho de eficácia antifúngica (os desfechos possíveis são presença ou não da infecção), sendo a medida de efeito adotada o risco relativo. Pode-se notar que cada estudo obteve uma medida de efeito calculada, representada no gráfico pela posição do quadrado preto, com seu respectivo IC (linha horizontal em cujo centro se localiza o quadrado preto), e o peso de cada estudo é representado pelo tamanho do quadrado preto. Quando a linha horizontal (que representa o IC) toca a linha da nulidade (linha vertical indicada pelo número 1), significa que não há diferença estatística entre os dois grupos. Neste caso, o RR maior que 1 significa que o clotrimazol é a terapia mais eficaz, ou seja, os pacientes desse grupo tiveram menos infecções fúngicas em comparação com o grupo placebo. A estimativa do efeito global segue o mesmo raciocínio e está representada pelo losango, indicando no exemplo que há diferença estatística entre clotrimazol e placebo, sendo o clotrimazol a terapia mais eficaz.

FIGURA 20 - EXEMPLO DE GRÁFICO DE FLORESTA



Heterogeneity = 4,32 (I² = 53,7%)

FONTE: O autor (2022).

A combinação das medidas de efeito de uma intervenção entre estudos pode englobar uma suposição de que os estudos não estão todos estimando o mesmo efeito de intervenção, mas sim efeitos de intervenção que seguem uma distribuição entre estudos. Esta é a base de uma meta-análise de efeitos aleatórios. Por outro lado, se for assumido que cada estudo está estimando exatamente a mesma quantidade, então uma meta-análise de efeitos fixos é realizada. Essa diferença é importante quando se trata do parâmetro de heterogeneidade entre os estudos ^{13,41}.

A heterogeneidade entre os estudos incluídos em uma meta-análise é inevitável, mas pode ser útil identificar a origem dessas diferenças. Entre os tipos de heterogeneidade é possível citar a variabilidade das características basais dos participantes, das intervenções e resultados (heterogeneidade clínica), desenho de estudo, ferramentas usadas para medir resultados, risco de viés (heterogeneidade metodológica)⁴¹.

Existem alguns indicadores que avaliam, na prática, a heterogeneidade entre os estudos incluídos na meta-análise. O teste estatístico X^2 (qui-quadrado) normalmente já incluído nos softwares que projetam o gráfico de floresta, avalia se as diferenças presentes são originadas apenas ao acaso. Um valor p baixo (ou um valor de X^2 grande em relação ao seu grau de liberdade) indica que há heterogeneidade nos efeitos da intervenção (variação nas estimativas de efeito além do acaso). Entretanto, deve-se ter cuidado na interpretação desse teste, pois não é tão significativo em estudos que têm tamanho amostral pequeno ou são poucos. Ou seja, embora um resultado estatisticamente significativo possa indicar um problema de heterogeneidade, um resultado não significativo não deve ser tomado como evidência de não heterogeneidade. Alguns argumentam que, como a diversidade clínica e metodológica sempre ocorre em uma meta-análise, a heterogeneidade estatística é inevitável ⁴². Métodos foram desenvolvidos para quantificar a inconsistência em estudos que afastam o foco de testar se a heterogeneidade está presente para avaliar seu impacto na meta-análise. Uma estatística útil para quantificar a inconsistência é o teste I^2 . Esse teste indica a sobreposição dos intervalos de confiança (variabilidade nas medidas de efeito e não o erro ao acaso). De acordo com o *Handbook* da Cochrane (2022), o valor de I^2 pode indicar que a heterogeneidade:

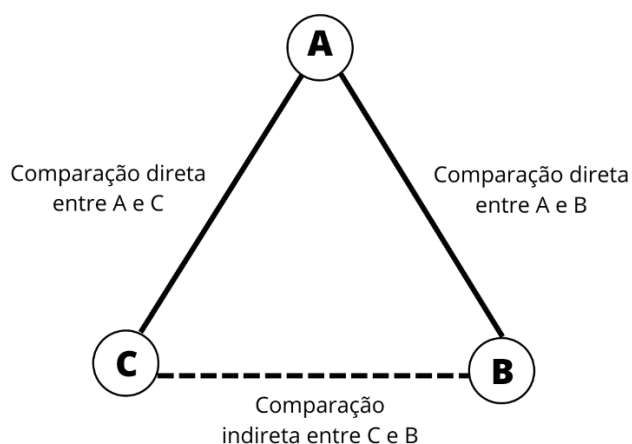
- 0% a 40%: pode não ser importante;
- 30% a 60%: pode representar heterogeneidade moderada;
- 50% a 90%: pode representar heterogeneidade substancial;
- 75% a 100%: heterogeneidade considerável.

2.6.3. Meta-análise em rede

A meta-análise em rede é uma ferramenta estatística usada para comparar resultados de estudos quando não há ensaios “*head-to-head*”, também conhecidos como evidência direta. A meta-análise em rede consiste em agregar estimativas, ou seja, razão de chances ou riscos relativos, por exemplo, entre estudos, permitindo estimar o efeito comparativo de tratamentos em uma única análise ⁴³. Normalmente uma doença possui várias opções terapêuticas. Nesses casos, a meta-análise em rede permite a visualização e interpretação de forma mais ampla das evidências disponíveis, auxiliando o processo de tomada de decisão ^{13,15,39}.

A Figura 21 representa um diagrama de rede simples, que é a representação gráfica da estrutura de uma rede de intervenções. Os nós representam as intervenções, as linhas contínuas indicam as comparações diretas disponíveis entre duas intervenções, e a linha tracejada representa uma comparação indireta entre intervenções ^{13,41}.

FIGURA 21 - REPRESENTAÇÃO DIAGRAMA META-ANÁLISE EM REDE



Fonte: O autor (2022).

Matematicamente, as duas análises diretas (A versus B e A versus C) podem ser descritas como dois subgrupos na meta-análise e a diferença entre os efeitos resumidos de ambos os subgrupos fornece uma estimativa para comparação indireta (C versus B).

$$\text{Indirect (B versus C)} = \text{Direct (A versus B)} - \text{Direct (A versus C)}$$

Existem softwares que calculam essas estimativas (e.g., Addis) e fornecem, juntamente com os resultados, um valor de p , que indica a significância estatística da diferença entre os subgrupos e um intervalo de credibilidade de 95%. Basicamente, as comparações indiretas geram evidências observacionais a partir de ensaios clínicos e podem sofrer vieses. Sendo assim, a validade da análise indireta deve levar em consideração o fato de os estudos primários incluídos serem semelhantes em todos os fatores relevantes. Para avaliar a diferença entre os estudos selecionados, deve-se determinar a transitividade. Na teoria, significa que pode ser avaliada comparando a distribuição de modificadores de efeito entre os estudos primários, sendo estatisticamente expressa em coerência ou consistência ou inconsistência, a qual conclui que as diferentes fontes de evidência (diretas e indiretas) concordam ou não entre si⁴¹. Um exemplo de teste que avalia a inconsistência é o *node splitting*, o qual consiste em avaliar a discrepância dos resultados encontrados nas análises diretas e indiretas. O resultado dessa análise gera um valor de p , em que um valor de $p < 0,05$ demonstra uma inconsistência na rede ^{44,45}.

Para condução da meta-análise em rede é comum o uso de modelos hierárquicos implementados dentro de uma estrutura bayesiana utilizando simulação de Monte Carlo via Cadeias de Markov (MCMC) ou estatística frequentista. Resultados gerados por meio de estatística bayesiana são reportados com seus respectivos intervalos de credibilidade (ICr), ao passo que a frequentista utiliza intervalo de confiança (IC) ⁴³.

Uma vantagem da meta-análise em rede é que pode ser gerado um ranqueamento, ou seja, é possível estimar classificações relativas das intervenções concorrentes para um determinado resultado. Para isto, pode ser utilizada a análise *surface under the cumulative ranking curve* (SUCRA), a qual estima as probabilidades de uma intervenção ser a melhor e pior opção de tratamento^{41,43}.

3. MÉTODOS

A Revisão Sistemática foi conduzida de acordo com as recomendações do *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* ⁴¹ e *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)* ^{46,47}.

3.1. CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Para condução da revisão sistemática foram incluídos ECR publicados até o dia 17 de junho de 2022, escritos em qualquer idioma. Os estudos primários deveriam cumprir os critérios estabelecidos pelo acrônimo PICOS (população, intervenção, comparador, desfechos [*outcomes*] e desenho de estudo [*study design*]) listados abaixo. Como critérios de exclusão, foram excluídos estudos escritos em caracteres não romanos e estudos que tinham outros objetivos como avaliar a farmacocinética.

3.1.1. População estudada

Pacientes oncológicos, de qualquer idade e sexo biológico, que receberam tratamento ou profilaxia antifúngica para candidíase oral.

3.1.2. Intervenção

Antifúngicos administrados de forma sistêmica ou tópica, independentemente da sua forma farmacêutica, dose e posologia.

3.1.3. Grupo comparador

Foram considerados como grupo comparador: placebo, ausência de tratamento ou comparação com outros antifúngicos.

3.1.4. Desfechos

No que se refere à eficácia dos estudos de tratamento, os desfechos avaliados foram:

- Cura clínica: desaparecimento de sintomas;
- Cura micológica: desaparecimento da presença da *Candida* na cavidade oral
- Recorrência clínica: reincidência dos sintomas;
- Recorrência micológica: reincidência da presença da *Candida* da cavidade oral;
- Resposta completa: desaparecimento de lesões;
- Taxa de infecções por candidíase oral: número de infecções constatadas, ou seja, falha do tratamento.

Já em relação à eficácia dos estudos de profilaxia, os desfechos considerados para esta análise foram:

- Taxa de infecções por candidíase oral: número de infecções constatadas, ou seja, falha da profilaxia.

No que diz respeito à segurança dos antifúngicos, os desfechos avaliados foram:

- Número de ocorrências de efeitos adversos gerais;
- Número de ocorrências de efeitos adversos de grau 3 e 4: efeitos adversos apresentados como graves, sérios ou severos
- Número de ocorrências de efeitos adversos que levaram à descontinuação da terapia.

3.1.5. Desenho de estudo

Foram incluídos somente ensaios clínicos randomizados.

3.2. ESTRATÉGIA DE BUSCA

A busca foi realizada nas bases de dados Pubmed e Scopus, sendo também realizada busca manual, avaliando-se as referências dos estudos incluídos. Foram utilizados os seguintes descritores: “*candid**”, “*oropharyngeal*”, “*clinical trial*”, “*antifungal agents*”, entre outros similares, os quais foram combinados com os operadores booleanos AND e OR. As estratégias de busca completas podem ser encontradas no APÊNDICE 1.

3.3. SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Após a identificação dos estudos nas bases de dados, foi realizada a retirada das duplicatas. A seleção dos estudos foi feita em duas etapas: leitura de título e resumo e leitura na íntegra, ambas conduzidas por dois revisores de forma independente e com uma reunião de consenso ao final de cada etapa. A primeira foi feita avaliando os títulos e resumos dos estudos, quando estes se enquadravam aos critérios de elegibilidade eram incluídos para etapa posterior de leitura na íntegra. Em caso de dúvidas sobre a inclusão ou não de determinado estudo, mesmo após a reunião de consenso, este era incluído para a leitura na íntegra, com objetivo de obter mais informações e sanar dúvidas. Após a leitura na íntegra, os artigos que cumpriam os critérios de legibilidade, eram incluídos na revisão sistemática. Por último, foram incluídos na meta-análise direta os artigos que avaliaram os mesmos grupos comparadores e desfechos e na meta-análise em rede, os que avaliaram os mesmos grupos comparadores ou que pudessem ser combinados em rede para gerar uma combinação indireta.

3.4. EXTRAÇÃO DE DADOS

Foi utilizada uma planilha em Excel para extrair os dados dos estudos considerados elegíveis. As informações extraídas foram: dados do estudo (autor, ano de publicação, revista de publicação, intervenções utilizadas, cegamento, país, tipo de câncer e objetivo do estudo: profilaxia ou tratamento), dados basais (número de pacientes, sexo biológico, colonização fúngica, idade e tipo de câncer), características

da intervenção e grupo comparador (antifúngico, dose, posologia, forma farmacêutica e duração do tratamento ou profilaxia), dados referentes à eficácia do tratamento, eficácia da profilaxia e dados referentes à segurança.

3.5. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos foi realizada por meio da ferramenta *Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials* (Rob 2.0) da Cochrane (Sterne et al., 2019), a qual é composta por cinco domínios que analisam o risco de viés dos estudos. Para esta análise, os desfechos foram previamente classificados em objetivos (cura micológica, recorrência micológica e taxa de infecções por candidíase oral) e subjetivos (cura clínica, recorrência clínica e eventos adversos). Pelo fato dos resultados subjetivos poderem ser influenciados pelo conhecimento de qual intervenção foi atribuída para cada paciente, quando o estudo não foi devidamente cego ou teve patrocínio da indústria, por exemplo, foram considerados como tendo alto risco de viés (Sterne et al., 2019).

3.5.1. RoB 2.0

Esta ferramenta para análise do risco de viés dos estudos consiste em cinco grandes domínios, que são classificados em “alto risco de viés”, “algumas preocupações” e “baixo risco de viés”. Os domínios são referentes aos temas:

- 1) Processo de randomização;
- 2) Desvios das intervenções pretendidas;
- 3) Dados faltantes dos desfechos;
- 4) Mensuração dos desfechos;
- 5) Seleção dos resultados relatados.

Demais informações de como foi conduzida essa análise encontram-se no APÊNDICE 2.

3.6. SÍNTESE DOS RESULTADOS

A síntese dos resultados foi realizada de forma qualitativa e quantitativa. A primeira, foi conduzida quando não foi possível combinar os resultados para análise estatística, portanto, os resultados foram apresentados de forma descritiva em tabelas, destacando os principais resultados dos estudos incluídos. A segunda, se refere aos estudos que foram possíveis agrupar os resultados dos estudos primários, por meio de meta-análise direta e meta-análise em rede.

Os resultados de eficácia, segurança e análise do risco de viés foram apresentados separadamente em dois grupos: os artigos que avaliaram tratamento e profilaxia antifúngica.

3.6.1. ANÁLISE ESTATÍSTICA

As meta-análises em rede foram realizadas utilizando o método de simulação Monte Carlo em cadeia de Markov, baseado no framework Bayesiano (burn-in de 20.000 iterações e 50.000 iterações para estimativa). As análises de transitividade foram realizadas comparando a população, intervenções, comparador e definições de resultados entre os estudos. Um parâmetro comum de heterogeneidade e uma análise conservadora de antecedentes não informativos foram assumidos para todas as comparações. As análises de consistência foram construídas para cada rede e as medidas de efeito foram definidas como *odds ratio* (OR), expressas com intervalos de credibilidade de 95% (ICr). A convergência foi obtida com base na inspeção visual dos gráficos de Brooks-Gelman-Rubin e um fator de redução de escala potencial (PSRF) ($1 < \text{PSRF} \leq 1,05$). As probabilidades de classificação foram calculadas por meio da análise *surface under the cumulative ranking analysis* (SUCRA) para cada resultado de interesse para aumentar a precisão estimada dos tamanhos de efeito relativo de comparações entre antifúngicos. A análise de “*node-splitting*” foi realizada para avaliar a robustez da rede, comparando se os resultados das evidências diretas e indiretas estão de acordo ou não para cada rede (valores de $p < 0,05$ indicam inconsistências)⁴¹. Foi realizada a retirada hipotética dos estudos como uma análise de sensibilidade, pois assim foi possível verificar a influência do estudo no resultado final da análise estatística.

As meta-análises em rede foram conduzidas para os desfechos de eficácia da profilaxia. Além disso, foi possível realizar uma análise de subgrupo, para este mesmo

desfecho, agrupando somente pacientes que apresentaram câncer do tipo hematológico.

As análises diretas foram conduzidas baseadas em modelo de efeitos aleatórios usando o método inverso de variância. Elas foram realizadas para as comparações de antifúngicos versus placebo para o desfecho de eficácia profilática. Os resultados foram expressos em risco relativo (RR), juntamente com o correspondente intervalo de confiança de 95% (IC). A heterogeneidade entre os estudos selecionados foi avaliada pelo índice de inconsistência (I^2), com valor superior a 50% indicando heterogeneidade substancial ⁴¹.

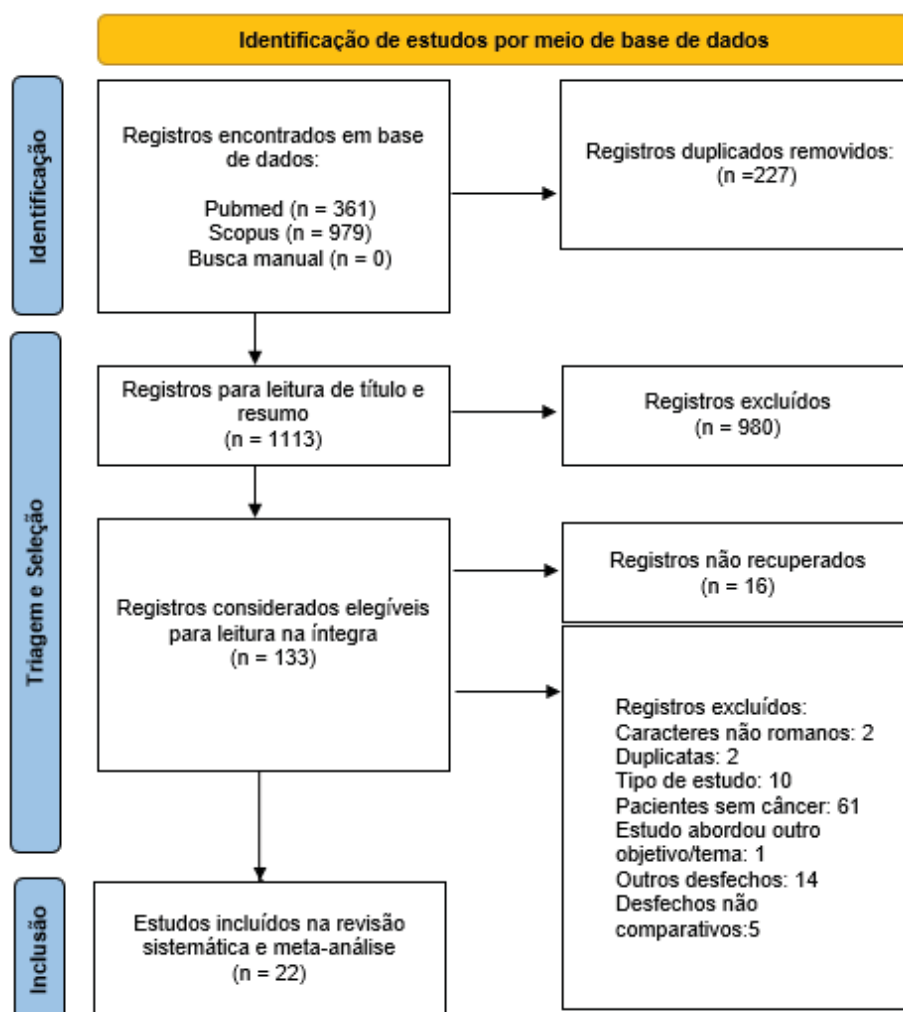
Todas as análises foram realizadas com o software Addis versão 1.18.6 (*Aggregate Data Drug Information System*; <http://drugis.org/software/index>) com exceção da análise SUCRA, a qual foi conduzida em Excel.

4. RESULTADOS

4.1. SELEÇÃO DOS ESTUDOS

A busca sistemática realizada no Pubmed e Scopus reuniu 1340 artigos, dos quais 227 foram removidos após a retirada de duplicatas. A etapa de triagem envolveu a leitura de títulos e resumos de 1113 artigos, dos quais foram considerados elegíveis apenas 133, que passaram para etapa de leitura na íntegra, dos quais 22 estudos foram incluídos na revisão sistemática e meta-análise. A Figura 22 representa o fluxograma do processo de seleção dos estudos.

FIGURA 22 - FLUXOGRAMA DO PROCESSO DE BUSCA E SELEÇÃO DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS AVALIANDO A EFICÁCIA E A SEGURANÇA DE ANTIFÚNGICOS EM CANDIDÍASE ORAL.



FONTE: O autor (2022).

4.2. CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Os estudos foram publicados entre 1979 e 2021, sendo a maioria conduzida em países europeus (n = 12, 54%)⁴⁸⁻⁵⁹, seguido dos Estados Unidos da América (EUA) (n = 7 estudos; 32%)⁶⁰⁻⁶⁶. Dois estudos (9%)^{67,68} não relataram os países em que foram conduzidos e somente um estudo (5%)⁶⁹ foi realizado na Ásia, sendo o país em questão o Japão. Treze artigos (59%)^{51,56,59-61,66-69} avaliaram a eficácia do tratamento antifúngico e nove artigos (41%)^{48-50,52-55,57,58,62-65} analisaram a eficácia da profilaxia antifúngica para candidíase oral. Nota-se que o fluconazol foi o antifúngico mais investigado (n = 11; 50%)^{48,52,53,55-59,65,66,68}, seguido de clotrimazol (n = 4; 18%)^{60,62-64}, itraconazol (n = 4; 18%)^{49,53,54,68}, cetoconazol (n = 4; 18%)^{50,51,59,61}, anfotericina B (n = 4; 18%)^{49,56,58,66}, miconazol (n = 3; 14%)^{50,67,69}, nistatina

(n = 2; 9.0%)^{51,55}. O placebo foi utilizado como grupo comparador em oito estudos (36%)^{48,52,54,57,61,62,64,65}, treze estudos (59%)^{49-51,53,55,56,58-60,66,67,69} utilizaram um antifúngico como grupo comparador e apenas um estudo⁶³ estabeleceu pacientes sem qualquer intervenção como grupo comparador. Em um estudo⁵² o grupo placebo recebeu agentes antifúngicos somente se houvesse infecção fúngica comprovada.

A somatória total de pacientes avaliados nessa revisão sistemática foi de 3.006 indivíduos, sendo a maioria do sexo masculino (54%). Nove estudos (41%) incluíram indivíduos com câncer hematológico e sólido, seis estudos tinham apenas pacientes com câncer hematológico (27%), cinco estudos (22%) incluíram apenas pacientes com câncer de cabeça e pescoço, dois estudos (9%) não relatou o tipo de câncer. Outras características dos estudos incluídos estão descritas na Tabela 1.

TABELA 1 - CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLuíDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA. (CONTINUA)

Autor, ano	País	Objetivo	Pacientes (n)	Intervenção e controle	Frequência (por dia)	Duração média (d)	Idade média (a)	Homens (%)	Câncer
Bensadoun 2007	NR	Tratamento	141	Miconazol MBT 50 mg	1	NR	53 (17-83) ^a	103 (73.0)	Cabeça e pescoço
Corvo, 2008	Itália	Profilaxia	141	Miconazol gel 125 mg	4	NR	54 (17-83) ^a	109 (77.0)	Cabeça e pescoço
Cuttner, 1986	EUA	Profilaxia	138	Fluconazol 100 mg	1	37.1 (13.8) ^b	61.9 (10.8) ^b	107 (77.5)	Cabeça e pescoço
			132	Placebo	3	33.4 (14.2) ^b	61.2 (9.6) ^b	106 (81.5)	Hematológico
Finlay, 1996	Escócia	Tratamento	16	Clotrimazol 10 mg	3	NR	55 (23-78) ^c	7 (43.7)	Cabeça e pescoço
			12	Placebo	-	NR	53 (23-76) ^c	6 (50.0)	
Françoise-Meunier, 1990			37	Fluconazol 50 mg	1	NR	64 (40-94) ^c	NR	Cabeça e pescoço
			36	Anfotericina B 10 mg	4	NR	NR	NR	
Groll, 1997	Bélgica	Tratamento	18	Cetoconazol 200 mg	3	13 (7-23) ^c	NR	10 (76.9)	Hematológico e sólido
			24	Nistatina 1.000.000 U	6	10 (4-23) ^c	NR	14 (58.3)	
Hughes, 1983	Alemanha	Profilaxia	25	Fluconazol 3 mg/kg	1	31 (8-52) ^c	7.4 (0.8-16) ^c	13 (52.0)	Hematológico e sólido
			25	Nistatina 50.000 U/kg	4	30 (13-61) ^c	5.0 (1.2-14) ^c	12 (48.0)	
	EUA	Tratamento	36	Cetoconazol 6.7 mg/kg	2	NR	14 (0.9-29) ^a	NR	Hematológico e sólido
			20	Placebo	2	NR	7 (0.9-20) ^a	NR	
Koc, 2003	Turquia	Profilaxia	37	Fluconazol 100 mg	1	NR	51 (19-70) ^a	30 (81.1)	Cabeça e pescoço
			37	Placebo	2	NR	52.5(22-70) ^a	31 (73.7)	
Lake, 1996	EUA	Tratamento	16	Fluconazol 100 mg	2	19.0 ^d	53 (18-23) ^c	8 (50.0)	NR
			15	Anfotericina B 0.3 mg/kg	1	12.0 ^d	53 (16-77) ^c	10 (66.6)	
Lashof, 2004	NR	Tratamento	126	Fluconazol 100 mg	1	NR	54 (17-79) ^a	59 (47.0)	NR
			126	Itraconazol 200 mg	1	NR	55 (16- 89) ^a	71 (56.0)	
Lass-Flor, 2003	Áustria	Profilaxia	52	Itraconazol 5 mg/kg	2	19,4 (3-55) ^c	44,4 ^d	26 (50.0)	Hematológico
			54	Anfotericina B 1000 mg	3	14,5 (2-44) ^c	43,5 ^d	27 (50.0)	
Menichetti, 1999	Itália	Profilaxia	201	Itraconazol 2,5 mg/kg	2	20 (1-56) ^c	44 (17-79) ^c	116 (57.7)	Hematológico
			204	Placebo	2	19 (1-56) ^c	44 (17-75) ^c	110 (53.9)	

TABELA 1 - CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLuíDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA (CONCLUSÃO).

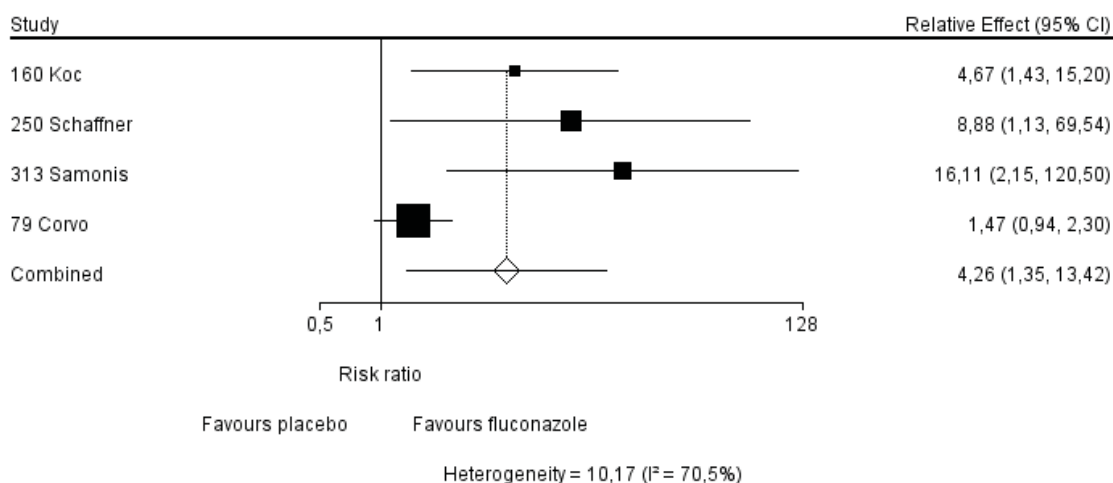
Meunier - Aoun, 1990	Bélgica	Tratamento	19	Fluconazol 50 mg	2	14 (4-23) ^a	NR	13 (68.4)	Hematológico e sólido
			18	Cetoconazol 200 mg	2	14 (6-27) ^a	NR	9 (50.0)	
Meunier-Carpentier, 1983	Bélgica	Profilaxia	46	Miconazol 250 mg	4	27.0 ^d	54.5 ^d	NR	Hematológico, sólido
			42	Cetoconazol 200 mg	1		53.0 ^d	NR	
Morgenstern, 1999	Reino Unido	Profilaxia	218	Itraconazol 2,5 mg/kg	2	27.3 (10.2) ^c	44.7(17-81) ^c	135 (61.9)	Hematológico
			227	Fluconazol 100 mg	1	27.6 (11.0) ^c	44.4(16-80) ^c	140 (61.6)	
Owens, 1984	EUA	Profilaxia	42	Clotrimazol 10 mg	3	NR	49,6 (±17) ^b	25 (59.5)	Hematológico e sólido
			42	Placebo	-	NR	43,5 (±17) ^b	24 (57.1)	
Rozenberg-Arska, 1991	Holanda	Profilaxia	25	Fluconazol 50 mg	1	NR	44 (16-73) ^c	13 (52.0)	Hematológico
			25	Anfotericina B 400 mg	1	NR	43 (17—75) ^c	13 (52.0)	
Samonis, 1990	EUA	Profilaxia	58	Fluconazol 50 mg	1	10 (6) ^b	57 (18-77) ^a	22 (37.9)	Hematológico e sólido
			54	Placebo	-	9 (4) ^b		26 (48.1)	
Schaffner, 1995	Suíça	Profilaxia	75	Fluconazol 400 mg	1	23,7(20.7-26.8) ^e	39 (17-67) ^c	NR	Hematológico
			76	Placebo	-	19,5(17.2-21.7) ^e	40 (17-71) ^c		
Takato, 2021	Japão	Tratamento	59	Miconazol MBT 50 mg	1	NR	66.3 (11.2) ^b	25 (42.4)	Cabeça e pescoço
			61	Miconazol gel 100 mg	4	NR	68.4 (12.6) ^b	22 (36.1)	
Yap, 1979	EUA	Tratamento	48	Clotrimazol 10 mg	5	14 (4-21) ^c	44 (16-71) ^a	NR	Hematológico e sólido
				Clotrimazol 50 mg	5				
Yeo, 1985	EUA	Profilaxia	101	Clotrimazol 10 mg	3	14 (8) ^b	55 (16-77) ^a	45 (44.5)	Hematológico e sólido
			101	Sem intervenção	-	12 (7) ^b		35 (34.6)	

NOTA: Miconazol MBT- comprimido bucal muco adesivo/ NR - não relatado / ^a Dados apresentados como mediana e intervalo / ^b Dados apresentados como média e desvio padrão (DP) / ^c Dados apresentados como média e intervalo / ^d Dados apresentados como média / ^e Dados apresentados como média e intervalo de confiança.

4.3. PROFILAXIA DA CANDIDÍASE ORAL

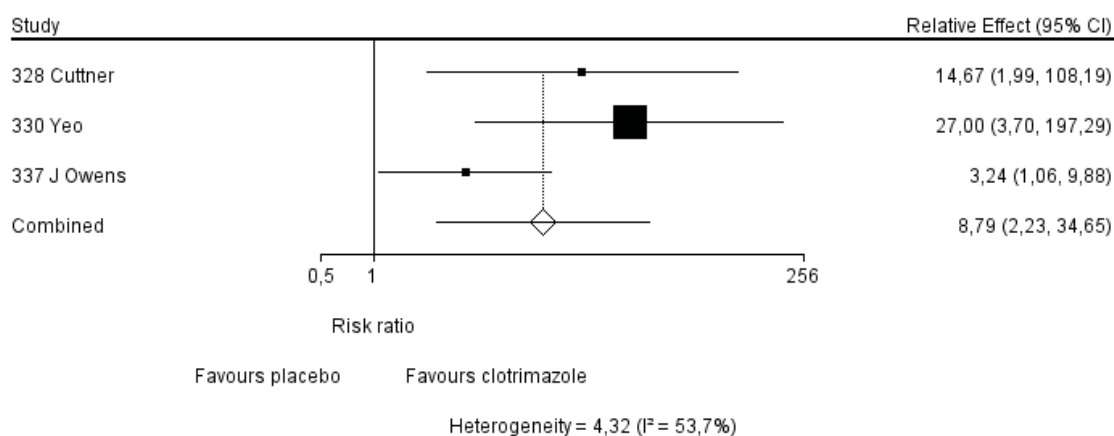
Foi possível conduzir duas meta-análises diretas para este desfecho, considerando os estudos que avaliaram apenas fluconazol versus placebo (Figura 23) e clotrimazol versus placebo (Figura 24).

FIGURA 23 - META-ANÁLISE DIRETA DE FLUCONAZOL VERSUS PLACEBO PARA O DESFECHO DE TAXA DE INFECÇÃO POR CO (FALHA NA PROFILAXIA).



FONTE: O autor (2022).

FIGURA 24 - META-ANÁLISE DIRETA DE CLOTRIMAZOL VERSUS PLACEBO PARA O DESFECHO DE TAXA DE INFECÇÃO POR CO (FALHA NA PROFILAXIA).



FONTE: O autor (2022).

As duas meta-análises diretas indicam superioridade do fluconazol (RR 4.26; 95% IC 1.35-13.42) e clotrimazol (RR 8.79; CI 2.23-34.65) em relação ao placebo. A heterogeneidade para as meta-análises diretas foi I² = 70,5% e I² = 53,7%, respectivamente.

Foi conduzida uma meta-análise em rede (

Quadro 1) para o desfecho de taxa de infecções por candidíase oral durante a profilaxia, ou seja, quantos pacientes de cada braço do estudo desenvolveram a infecção. Para facilitar o entendimento, esse desfecho será retomado como “falha da profilaxia”, isto é, um desfecho indesejável. Foram incluídos 10 estudos ^{48,52,57,58,63–65} nessa rede, e os antifúngicos utilizados foram fluconazol, clotrimazol, itraconazol e anfotericina b, além do placebo. A estrutura da meta-análise em rede está disposta na Figura 25.

QUADRO 1 - META-ANÁLISE DE REDE PARA O DESFECHO DE EFICÁCIA: TAXA DE INFECÇÃO POR CANDIDÍASE ORAL (FALHA NA PROFILAXIA).

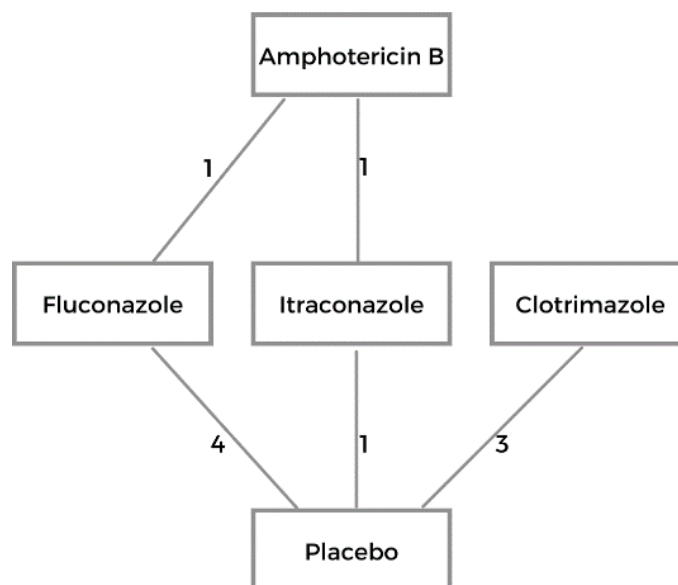
Anfotericina B	0.00 (0.00-0.46)	0.02 (0.00-1.79)	0.13 (0.00-5.63)	0.14 (0.00-11.34)
	Clotrimazol	5.78 (0.22-125)	39.83 (0.97-6.10)	39.98 (4.22-560)
		Fluconazol	6.75 (0.20-1.05)	6.88 (1.21-72.8)
			Itraconazol	0.99 (0.02-25.6)
				Placebo

FONTE: O autor (2022).

NOTA: As intervenções estão em ordem alfabética. Os valores apresentados correspondem ao *odds ratio* associado ao seu intervalo de credibilidade de 95%. Um valor de OR menor que 1 favorece o medicamento na coluna (vertical). Um valor de OR maior que 1 favorece o medicamento que está na linha (horizontal).

LEGENDA: Os resultados destacados em negrito indicam diferença estatisticamente significativa.

FIGURA 25 - ESTRUTURA DA META-ANÁLISE EM REDE PARA O DESFECHO DE FALHA DA PROFILAXIA



FONTE: O autor (2022).

NOTA: As linhas que ligam as intervenções representam comparações diretas e o número representa a quantidade de estudos que avaliaram cada comparação.

O estudo realizado por Morgenstern et al. (1999) não foi incluído na meta-análise, pois seus resultados foram avaliados com base no número de episódios neutropênicos e não no número de pacientes. O estudo de Groll et al. (1997) também não foi incluído por avaliar exclusivamente crianças e adolescentes de 0 a 16 anos, caracterizando-se como o único estudo de profilaxia que avaliou essa população. Por fim, o estudo de Meunier-Carpentier et al. (1983) não foi incluído na meta-análise em rede, uma vez que é o único que avaliou a intervenção miconazol versus cetoconazol, não integrando a rede.

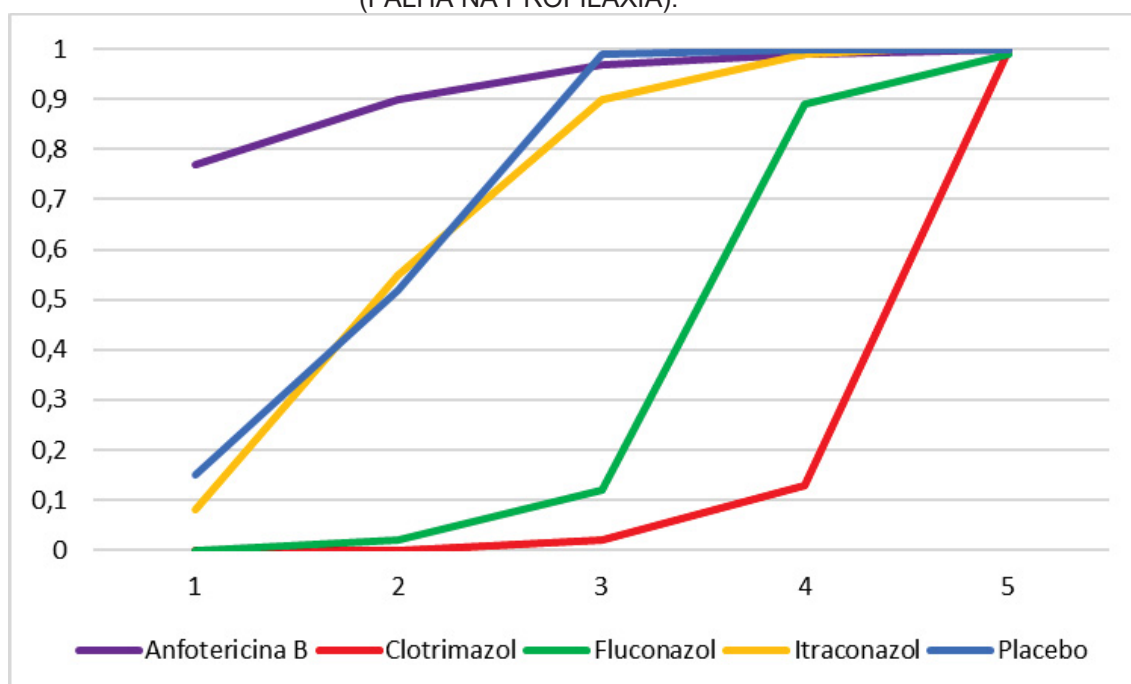
Para o desfecho de falha da profilaxia os antifúngicos avaliados foram itraconazol (2,5 mg/kg e 5 mg/kg), anfotericina B (1000 mg e 400 mg,) fluconazol (50 mg, 100 mg e 400 mg), clotrimazol (10 mg) e placebo.

Resultados que apresentaram diferenças estatisticamente significativas foram observadas para o clotrimazol em relação à anfotericina B (OR 0,00; 95% ICr 0,00-0,46) e clotrimazol versus placebo (OR 39,98; 95% ICr 4,22-560), havendo em ambos os casos superioridade com o clotrimazol (menor número de pacientes que desenvolveram CO). Também houve diferença estatisticamente significativa na comparação entre fluconazol e placebo (OR 6,88 ICr 1,21-72,8),

havendo superioridade do fluconazol. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas para as outras comparações.

A análise do SUCRA (GRÁFICO 1) para o desfecho de falha da profilaxia mostrou que a ordem de classificação do melhor para o pior antifúngico foi clotrimazol (3,8%), fluconazol (25,8%), itraconazol (63%), placebo (66,5%) e anfotericina B (90,7%). Os dados utilizados para realizar esta análise foram baseados na análise de “*node splitting*” (APÊNDICE 3).

GRÁFICO 1 - ANÁLISE SUCRA PARA O DESFECHO EFICÁCIA: TAXA DE INFECÇÃO POR CO (FALHA NA PROFILAXIA).



FONTE: O autor (2022).

Nota: O eixo horizontal representa a classificação possível de cada tratamento (do pior ao melhor). O eixo vertical representa a probabilidade acumulada de que cada tratamento seja a pior opção. Neste caso, como o resultado é indesejável, o primeiro lugar tem maior probabilidade de causar falha de profilaxia (MENOS EFICAZ), enquanto o último lugar é o que tem menor probabilidade de causar falha de profilaxia (MAIS EFICAZ).

Foi possível realizar uma análise de subgrupo considerando apenas pacientes com câncer hematológico, para esse mesmo desfecho (falha da profilaxia) (Quadro 2).

QUADRO 2 - META-ANÁLISE EM REDE REFERENTE AO SUBGRUPO DE PACIENTES COM CÂNCER HEMATOLÓGICO PARA O DESFECHO TAXA DE INFECÇÃO POR CO (FALHA NA PROFILAXIA).

Anfotericina B	0.01 (0.00-0.65)	0.15 (0.00-2.95)	0.16 (0.00-5.82)
	Fluconazol	16.64 (0.52-2287)	18.03 (1.02-1049)
		Itraconazol	1.12 (0.08-11.82)
			Placebo

FONTE: O autor (2022).

NOTA: As intervenções estão em ordem alfabética. Os valores apresentados correspondem ao *odds ratio* associado ao seu intervalo de credibilidade de 95%. Um valor OR menor que 1 favorece o medicamento na coluna (vertical). Um valor de OR maior que 1 favorece o medicamento que está na linha (horizontal).

LEGENDA: Os resultados destacados em negrito indicam diferença estatisticamente significativa

Para essa rede foram considerados os antifúngicos itraconazol (2,5 mg/kg e 5 mg/kg), fluconazol (50 mg e 400 mg) e anfotericina B (400 mg e 1000 mg), além do placebo.

Os resultados mostraram superioridade estatística do fluconazol em relação à anfotericina B (OR 0,01; 95% ICr 0,00-0,65) e fluconazol versus placebo (OR 18,03; 95% ICr 1,02-1049).

4.4. TRATAMENTO DA CANDIDÍASE ORAL

Apesar de nove estudos ^{51,56,59-61,66-69} abordarem o tratamento antifúngico da candidíase oral, não foi possível realizar uma análise quantitativa, devido à heterogeneidade entre os estudos em relação à variedade de antifúngicos e falta de resultados padronizados. Sendo assim, os achados relevantes foram destacados na TABELA 2.

TABELA 2 - RESULTADOS DE EFICÁCIA DO TRATAMENTO DA CANDIDÍASE ORAL PARA OS DESFECHOS DE CURA CLÍNICA, CURA MICOLÓGICA, RESPOSTA COMPLETA E RECORRÊNCIA CLÍNICA E MICOLÓGICA (CONTINUA)

Autor, ano	Intervenção e controle	Cura clínica (%)	Cura micológica (%)	Endpoint (dias)	Recorrência (%)	Endpoint (dias)	Resposta Completa (%)	Conclusões
Bensadoun, 2008	Miconazol MBT 50 mg	55/141 (39%)	NR	14	16/74 (21%) ^a	45	74/141 (52%)	Miconazol mostrou superioridade para resposta completa com resultados estatisticamente significativos (p<0,0001). Embora não tenha havido diferença estatística, ambos os tratamentos alcançaram 39% de cura clínica.
Françoise-Meunier, 1990	Miconazol gel 500 mg	55/141 (39%)	NR	14	11/64 (17%) ^a	45	64/141 (45%)	Embora não tenham sido encontradas diferenças estatísticas, os autores ressaltam que a cura clínica e micológica foi mais rápida no grupo que recebeu nistatina.
Finlay, 1996	Cetoconazol 600 mg Nistatina 1.000.000 U	13/18 (72%) 21/24 (87%)	11/18 (61%) 16/18 (66%)	23 23	4/18 (22%) ^b 3/18 (17%) ^b	23 23	NR NR	Nenhuma análise estatística foi realizada. No entanto, os resultados apresentados parecem favorecer o fluconazol.
Hughes, 1983	Fluconazol 50 mg Anfotericina B10 mg	27/37 (73%) 16/36 (44%)	17/37 (46%) 11/36 (31%)	15 15	19/37 (51%) ^c 24/36 (66%) ^c	90 90	NR NR	O valor de p para cura clínica foi p<0,001 e para cura micológica foi p<0,05 (ambos favorecendo o cetoconazol). Para resposta completa, não houve diferença estatística (p>0,05).

Tabela 2 - RESULTADOS DE EFICÁCIA DO TRATAMENTO DA CANDIDÍASE ORAL PARA OS DESFECHOS DE CURA CLÍNICA, CURA MICOLÓGICA, RESPOSTA COMPLETA E RECORRÊNCIA CLÍNICA E MICOLÓGICA (CONCLUSÃO).

Lake, 1996	Fluconazol 200 mg	11/13 (85%)	6/6 (100%)	NR	NR	NR	NR	NR	Não foram encontradas diferenças significativas. No entanto, os autores enfatizam que os resultados parecem favorecer o fluconazol.
Lashof, 2004	Anfotericina B 0,3 mg/kg	6/12 (50%)	5/5 (100%)	NR	NR	NR	NR	NR	
	Fluconazol 100 mg	93/126 (74%)	101/126 (80%)	15	28/83 (34%) ^b 32/83 (39%) ^c	42	83/126 (66%)		O fluconazol mostrou superioridade, com resultados estatisticamente significantes (p=0,04 e p=0,03) para cura clínica e micológica, respectivamente. Para resposta completa e recorrência, não houve diferenças estatísticas (p = 0,054 e p>0,05, respectivamente).
	Itraconazol 200 mg	78/126 (62%)	86/126 (68%)	15	17/68 (25%) ^b 25/68 (37%) ^c	42	38/126 (30%)		
Meunier - Aoun, 1990	Fluconazol 100 mg	15/19 (79%)	10/19 (53%)	NR	4/19 (21%) ^b	NR	NR	NR	Nenhuma análise estatística foi apresentada. Pode-se observar que os resultados foram semelhantes para ambos os grupos. O autor observou que a recorrência, na maioria dos casos, no grupo fluconazol, ocorreu após 30 dias e no grupo cetoconazol, antes de 15 dias.
	Cetoconazol 400 mg	14/18 (78%)	10/18 (55%)	NR	5/19 (26%) ^b	NR	NR	NR	
Takato, 2021	Miconazol MBT Miconazol gel	6/13 (46%) 4/12 (33%)	NR NR	15 15	NR NR	NR NR	NR NR	NR NR	Os resultados de eficácia para a taxa de cura clínica não foram consideravelmente diferentes entre os dois grupos.
Yap, 1979	Clotrimazol 50 mg	25/26 ^d (96%)	18/26 ^d (69%)	NR	NR	NR	NR	NR	Nenhuma análise estatística foi apresentada. No entanto, a melhora nos resultados pode ser observada em ambos os grupos.
	Clotrimazol 250 mg	25/26 ^d (96%)	9/26 ^d (35%)	NR	NR	NR	NR	NR	

FONTE: O autor (2022).NOTA: Miconazol MBT- comprimido bucal muco adesivo/ ^a Não específica o tipo de recorrência/ ^b Recorrência clínica/ ^c Recorrência micológica/ ^d Número de episódios de candidíase oral.

O fluconazol foi o antifúngico mais avaliado (n=4 estudos). Na comparação entre fluconazol versus itraconazol ⁶⁸, o fluconazol foi superior tanto para cura clínica (p = 0,04) quanto para cura micológica (p = 0,03). Nas comparações entre fluconazol versus anfotericina B, o fluconazol foi superior para ambas as curas em um estudo ⁵⁶. Em relação à cura clínica, 73% (27/37) e 44% (16/36) dos pacientes apresentaram cura clínica, enquanto 46% (17/37) e 31% (11/36) dos pacientes apresentaram cura micológica para fluconazol versus anfotericina B, respectivamente ⁵⁶. Além disso, o fluconazol foi superior para cura clínica (85% e 50% dos pacientes para fluconazol e anfotericina B, respectivamente) e igualmente eficaz para cura micológica (todos os pacientes para ambos os grupos de comparação) em um estudo ⁶⁶.

Por outro lado, na comparação de fluconazol versus cetoconazol, ambos os antifúngicos apresentaram resposta muito semelhante para cura clínica (79% e 78% dos pacientes para fluconazol e cetoconazol, respectivamente) e micológica (53% e 55% dos pacientes para fluconazol e cetoconazol, respectivamente), embora o grupo que recebeu fluconazol tenha demorado mais para ter recorrência do CO (30 dias versus 15 dias) ⁵⁹.

O miconazol foi comparado em dois estudos diferindo apenas na forma farmacêutica (gel x comprimido bucal muco adesivo). Ambos os estudos ^{67,69} não encontraram diferença significativa em relação à cura clínica. Apenas um estudo ⁶⁷ relatou superioridade do comprimido muco adesivo de miconazol para o desfecho de resposta completa (p<0,0001).

O cetoconazol quando, comparado ao placebo ⁶¹, apresentou superioridade estatística (p<0,001) para cura clínica e micológica. Entretanto, em outro estudo, quando comparado à nistatina ⁵¹, não foram encontradas diferenças estatísticas. Por fim, o único estudo que avaliou o clotrimazol em diferentes dosagens (50 mg x 250 mg) relatou melhora para cura clínica e micológica, mas não foram realizadas análises estatísticas ⁶⁰.

4.5. SEGURANÇA

Com relação aos desfechos referentes à segurança dos antifúngicos, dos 22 estudos apenas quatro não relataram resultados de segurança ^{49,51,52,56}.

Como também não foi possível combinar os dados em uma análise quantitativa, os resultados relevantes para os outros 18 estudos foram separados nos grupos referentes à profilaxia e ao tratamento e estão apresentados nas TABELAS 3 e 4.

É importante notar que, como os pacientes foram submetidos a tratamento oncológico e receberam outros medicamentos, os autores não puderam garantir se os eventos adversos (EAs) estavam relacionados aos antifúngicos ou foram causados por terapia oncológica.

4.5.1. Segurança referente à profilaxia antifúngica

Desfechos de segurança referente à profilaxia estavam disponíveis para os antifúngicos fluconazol (3 mg/kg, 50 mg, 100 mg, 400 mg), clotrimazol 30 mg, nistatina 50.000 U/kg, itraconazol 2,5 mg/kg, miconazol 1000 mg, cetoconazol 200 mg, anfotericina B 400 mg e também para o placebo.

O evento adverso mais comumente relatado foi problemas gastrointestinais, a maioria deles relacionados ao fluconazol, seguido pelo itraconazol. Um estudo ⁵⁰ relatou EAs gastrointestinais graves relacionados ao uso de miconazol, o que levou à descontinuação da terapia em 15% (n = 7/46) dos pacientes. Dois estudos ^{62,64} compararam clotrimazol versus placebo e não relataram nenhum evento adverso. Um estudo ⁵⁷, que comparou fluconazol versus placebo, também não mencionou efeitos colaterais. Demais informações podem ser encontradas na TABELA 3.

TABELA 3 - RESULTADOS DE SEGURANÇA PARA EVENTOS ADVERSOS GERAIS E EVENTOS ADVERSOS QUE LEVARAM À INTERRUPÇÃO DA INTERVENÇÃO NA PROFILAXIA ANTIFÚNGICA (CONTINUA)

Autor, ano	Intervenção	EA geral (%)	EA descontinuação (%)	Conclusões
Corvo, 2008	Fluconazol 100 mg Placebo	97/138 (70%) 89/132 (67%)	7/138 (5%) 7/132 (5%)	Náuseas (n=13/138; 9,4% dos pacientes no grupo fluconazol e n=4/132; 3,0% no grupo placebo) e eritema (n=31/138; 22,5% e n=23/132; 17,4% dos pacientes, respectivamente nos dois grupos) são os únicos que apresentaram diferença estatística.
Cuttner, 1986	Clotrimazol 30 mg Placebo	NR NR	NR NR	Os autores relatam apenas que não houve toxicidade relacionada ao grupo que recebeu clotrimazol.
Groll, 1997	Fluconazol 3 mg/kg Nistatina 50.000 U/kg	NR NR	NR NR	Todas as alterações laboratoriais (elevações das transaminases hepáticas) foram transitórias, sem diferenças estatísticas e em todos os casos podem estar relacionadas à administração concomitante de agentes citotóxicos. Por outro lado, 4 pacientes em profilaxia com fluconazol relataram sintomas gastrointestinais ou coceira na pele (16% versus 0%, p <0,05). Em relação a todos os eventos adversos, o valor de p foi de 0,03, desfavorecendo o grupo fluconazol.
Menichetti, 1999	Itraconazol 2,5 mg/kg Placebo	NR NR	37/201 (18%) 27/204 (13%)	Não foi encontrada diferença estatística para descontinuação (p=0,19). Além disso, os autores observaram que os distúrbios gastrointestinais levaram à descontinuação em 13% e 10% dos grupos de itraconazol e placebo, respectivamente.
Meunier-Carpentier, 1983	Miconazol 1000 mg Cetoconazol 200 mg	NR NR	7/46 (15%) 3/42 (7%)	Nenhuma análise estatística foi apresentada. Os autores relatam que 15,2% do grupo miconazol descontinuou devido a problemas gastrointestinais graves e 7,1% do grupo cetoconazol por desenvolver intolerância grave. Além disso, alterações hepáticas não significativas foram mencionadas em ambos os grupos.

TABELA 3 - RESULTADOS DE SEGURANÇA PARA EVENTOS ADVERSOS GERAIS E EVENTOS ADVERSOS QUE LEVARAM À INTERRUPÇÃO DA INTERVENÇÃO NA PROFILAXIA ANTIFÚNGICA (conclusão)

Morgenstern, 1999	Itraconazol 2,5 mg/kg Fluconazol 100 mg	NR NR	51/218 (23%) 13/227 (6%)	O EA mais relatado foi náusea, além disso, foram encontradas diferenças estatisticamente significativas para vômitos ($p=0,001$), diarreia ($p<0,001$) e hipocalcemia ($p<0,01$), todos desfavorecendo o grupo itraconazol, e constipação ($p=0,014$), desfavorecendo o grupo fluconazol. O valor de p para descontinuação por EA foi $p<0,001$ (não favorecendo o itraconazol).
Owens, 1984	Clotrimazol 30 mg Placebo	2/42 (5%) 0/42 (0%)	0/42 (0%) 0/42 (0%)	Nenhuma análise estatística foi apresentada. Os autores mencionam que os EAs possivelmente relacionados ao grupo clotrimazol foram sensação de formigamento, dor na mandíbula e náusea.
Rozenberg-Arska, 1991	Fluconazol 50 mg Anfotericina B 400 mg	3/25 (12%) 0/25 (0%)	1/25 (4%) 0/25 (0%)	Nenhuma análise estatística foi apresentada. Os EAs provavelmente relacionados ao grupo fluconazol foram aumentos transitórios nas transaminases e uma erupção cutânea que levou à descontinuação.
Samonis, 1990	Fluconazol 50 mg Placebo	4/58 (7%) 1/54 (2%)	3/58 (5%) 1/54 (2%)	Nenhuma análise estatística foi apresentada. Os autores relatam que os EAs possivelmente relacionados ao grupo fluconazol foram náuseas e vômitos e alterações nos níveis de transaminases hepáticas.
Schaffner, 1995	Fluconazol 400 mg Placebo	NR NR	NR NR	Os autores relatam apenas que todos os eventos adversos relacionados a fluconazol e placebo foram comparados e não houve diferenças significativas.
Yeo, 1985	Clotrimazol 30 mg Placebo	NR NR	NR NR	Os autores mencionam apenas que nenhum paciente desenvolveu EA.

FONTE: O autor (2022).

NOTA: EA – evento adverso / EAs – eventos adversos.

4.5.2. Segurança referente ao tratamento antifúngico

Desfechos relacionados à segurança referente ao tratamento estavam disponíveis para os antifúngicos miconazol MBT 50 mg, miconazol gel (100 mg e 500 mg), cetoconazol (200 mg e 400 mg), fluconazol (100 mg, 200 mg), anfotericina B 0,3 mg/kg, itraconazol 200 mg e clotrimazol (50 mg e 250 mg), além de placebo.

Dois estudos^{67,69} que avaliaram Miconazol MBT (comprimido bucal muco adesivo) versus Miconazol gel obtiveram números semelhantes de eventos adversos gerais em ambos os grupos e eventos adversos gastrointestinais foram os mais comumente relatados. Apenas um estudo⁶⁶ relatou diferença estatística ($p = 0,05$) favorecendo o fluconazol, pois apenas 12% ($n = 2/16$) dos pacientes apresentaram EA neste grupo, em comparação a 47% ($n = 7/15$) que apresentaram EA no grupo que recebeu anfotericina B. Além disso, todos os EAs relacionados ao fluconazol foram gastrointestinais. Demais informações podem ser encontradas na Tabela 44.

TABELA 4 - RESULTADOS DE SEGURANÇA PARA EVENTOS ADVERSOS GERAIS E EVENTOS ADVERSOS QUE LEVARAM À INTERRUPÇÃO DA INTERVENÇÃO NO TRATAMENTO ANTIFÚNGICO.

Autor, ano	Intervenção	EA geral (%)	EA descontinuação (%)	Conclusões
Bensadoun, 2007	Miconazol MBT 50 mg	43/147 (29%)	3/147 (2%)	Não foram relatadas diferenças entre as duas intervenções. Náuseas e vômitos foram mais frequentemente associados ao gel de miconazol e a disgeusia foi mais frequentemente associada ao MBT de miconazol.
Hughes, 1983	Miconazol gel 500 mg Cetoconazol 200 mg Placebo	40/147 (27%) 5/36 (14%) 0/20 (0%)	6/147 (4%) 1/36 (3%) 0/20 (0%)	Embora não tenha sido possível estabelecer associações entre EAs e cetoconazol, os eventos relatados foram náuseas, anorexia, dor abdominal e erupção cutânea.
Lake, 1996	Fluconazol 200 mg Anfotericina B 0,3 mg/kg	2/16 (12%) 7/15 (47%)	1/16 (6%) 0/16 (0%)	O valor de p para EA geral foi de 0,05 (favorecendo o fluconazol). Os autores relataram que, no grupo da anfotericina, os resultados laboratoriais possivelmente relacionados ao tratamento foram encontrados em 4 pacientes (hemoglobina diminuída; ureia sanguínea elevada e creatinina aumentada), e os EAs no grupo fluconazol foram todos gastrointestinais.
Lashof, 2004	Fluconazol 100 mg Itraconazol 200 mg	32/126 (25%) 32/126 (25%)	NR NR	Cefaleia, náuseas e vômitos foram os EAs mais relatados. Alterações hepáticas também foram relatadas em ambos os grupos. Um paciente do grupo fluconazol desenvolveu anormalidades graves nos testes de função hepática, mas a correlação do tratamento antifúngico permanece desconhecida. Nenhuma diferença estatística foi encontrada.

Meunier - Aoun, 1990	Fluconazol 100 mg Cetoconazol 400 mg	NR NR	2/19 (10%) 0/19 (0%)	Nenhum EA foi relatado para o grupo cetoconazol. As causas de descontinuação do grupo fluconazol foram náuseas e vômitos e aumento dos níveis de fosfatase alcalina atribuíveis a doenças de base.
Takato, 2021	Miconazol MBT 50 mg Miconazol gel 100 mg	33/62 (53%) 34/61 (56%)	NR NR	A incidência de EA, possivelmente relacionada aos tratamentos, foi semelhante nos dois grupos, com 29% e 24,6% para Miconazol MBT e Miconazol gel, respectivamente. Além disso, distúrbios gastrointestinais foram os EA mais comuns.
Yap, 1979	Clotrimazol 50 mg Clotrimazol 250 mg	NR NR	NR NR	Os autores relatam apenas que os efeitos adversos foram mínimos e apenas um paciente apresentou náusea e dor abdominal, porém, isso não é separado por braço do estudo.

FONTE: O autor (2022).

NOTA: Miconazol MBT- comprimido bucal muco adesivo. / EA – evento adverso / EAs – eventos adversos.

4.6. ANÁLISE DO RISCO DE VIÉS

Todos os estudos, para tratamento antifúngico e profilaxia, que apresentaram alto risco no domínio 4 (viés por mensuração do desfecho) para o desfecho subjetivo, tiveram esse resultado por serem patrocinados por uma indústria farmacêutica.

4.6.1. Análise do risco de viés dos estudos referentes à profilaxia antifúngica

Ao total 13 estudos avaliaram profilaxia antifúngica ^{48-50,52-55,57,58,62-65}. Desses, seis estudos (46%) ^{48,50,53,55,58,63} foram classificados como tendo um alto risco de viés como resultado do risco de viés global para pelo menos um dos desfechos (subjetivo e objetivo). Quatro (30%) ^{50,53,55,58} foram classificados como de alto risco para o desfecho subjetivo devido ao domínio referente à mensuração do desfecho, três estudos (23%) ^{48,53,63} obtiveram alto risco devido à falta de dados do desfecho e apenas um estudo (7%) ⁵³ apresentou alto risco devido ao viés decorrente do processo de randomização. Os resultados do julgamento do risco de viés para todos os domínios foram agrupados na Tabela 55.

TABELA 5 - AVALIAÇÃO DA ANÁLISE DO RISCO DE VIÉS POR MEIO DA FERRAMENTA ROB 2.0 PARA ESTUDOS QUE AVALIARAM PROFILAXIA ANTIFÚNGICA (CONTINUA).

Autor, ano	Desfecho	Domínio 1	Domínio 2	Domínio 3	Domínio 4	Domínio 5	Julgamento do risco de viés global
Corvo, 2008	Objetivo Subjetivo	ALGUMAS PREOCUPAÇÕES	BAIXO RISCO	ALTO RISCO	BAIXO RISCO	ALGUMAS PREOCUPAÇÕES	ALTO RISCO
Lass-Flor, 2003	Objetivo Subjetivo	ALGUMAS PREOCUPAÇÕES	ALGUMAS PREOCUPAÇÕES	ALGUMAS PREOCUPAÇÕES	BAIXO RISCO ALGUMAS PREOCUPAÇÕES	ALGUMAS PREOCUPAÇÕES	ALGUMAS PREOCUPAÇÕES
Koc, 2003	Objetivo Subjetivo	ALGUMAS PREOCUPAÇÕES	ALGUMAS PREOCUPAÇÕES	BAIXO RISCO	ALGUMAS PREOCUPAÇÕES	ALGUMAS PREOCUPAÇÕES	ALGUMAS PREOCUPAÇÕES
Morgenstern, 1999	Objetivo Subjetivo	ALTO RISCO	ALGUMAS PREOCUPAÇÕES	ALTO RISCO	BAIXO RISCO ALTO RISCO	ALGUMAS PREOCUPAÇÕES	ALTO RISCO
Menichetti, 1999	Objetivo Subjetivo	ALGUMAS PREOCUPAÇÕES	BAIXO RISCO	ALGUMAS PREOCUPAÇÕES	BAIXO RISCO	ALGUMAS PREOCUPAÇÕES	ALGUMAS PREOCUPAÇÕES
Groll, 1997	Objetivo Subjetivo	ALGUMAS PREOCUPAÇÕES	ALGUMAS PREOCUPAÇÕES	BAIXO RISCO	BAIXO RISCO ALTO RISCO	ALGUMAS PREOCUPAÇÕES	ALGUMAS PREOCUPAÇÕES
Schaffner, 1995	Objetivo Subjetivo	ALGUMAS PREOCUPAÇÕES	BAIXO RISCO	ALGUMAS PREOCUPAÇÕES	BAIXO RISCO	ALGUMAS PREOCUPAÇÕES	ALGUMAS PREOCUPAÇÕES
Rozenberg-Arska, 1991	Objetivo Subjetivo	ALGUMAS PREOCUPAÇÕES	ALGUMAS PREOCUPAÇÕES	BAIXO RISCO	ALGUMAS PREOCUPAÇÕES ALTO RISCO	ALGUMAS PREOCUPAÇÕES	ALGUMAS PREOCUPAÇÕES
Samonis, 1990	Objetivo Subjetivo	ALGUMAS PREOCUPAÇÕES	BAIXO RISCO	ALGUMAS PREOCUPAÇÕES	BAIXO RISCO	ALGUMAS PREOCUPAÇÕES	ALGUMAS PREOCUPAÇÕES
Cuttner, 1986	Objetivo Subjetivo	ALGUMAS PREOCUPAÇÕES	BAIXO RISCO	BAIXO RISCO	BAIXO RISCO	ALGUMAS PREOCUPAÇÕES	ALGUMAS PREOCUPAÇÕES

TABELA 6 - AVALIAÇÃO DA ANÁLISE DO RISCO DE VIÉS POR MEIO DA FERRAMENTA ROB 2.0 PARA ESTUDOS QUE AVALIARAM PROFILAXIA ANTIFÚNGICA (conclusão)

Yeo, 1985	Objetivo	ALGUMAS PREOCUPAÇÕES	ALGUMAS PREOCUPAÇÕES	ALTO RISCO	BAIXO RISCO	ALGUMAS PREOCUPAÇÕES	ALTO RISCO
	Subjetivo						
Owens, 1984	Objetivo	ALGUMAS PREOCUPAÇÕES	BAIXO RISCO	BAIXO RISCO	BAIXO RISCO	ALGUMAS PREOCUPAÇÕES	ALGUMAS PREOCUPAÇÕES
	Subjetivo						
Meunier- Carpentier, 1983	Objetivo	ALGUMAS PREOCUPAÇÕES	ALGUMAS PREOCUPAÇÕES	ALGUMAS PREOCUPAÇÕES	BAIXO RISCO	ALGUMAS PREOCUPAÇÕES	ALGUMAS PREOCUPAÇÕES
	Subjetivo						

FONTE: O autor (2022).

NOTA: Domínio 1: risco de viés decorrente do processo de randomização/ Domínio 2: risco de viés devido a desvios das intervenções pretendidas. / Domínio 3: risco de viés devido a dados perdidos do desfecho. / Domínio 4: risco de viés na mensuração do desfecho. / Domínio 5: risco de viés na seleção do resultado reportado.

4.6.2. Análise do risco de viés dos estudos referentes ao tratamento antifúngico

Ao total 9 estudos avaliaram tratamento antifúngico ^{51,56,60,61,66-69}. Desses, cinco (55%) ^{51,56,60,68} foram classificados como tendo alguma preocupação quanto ao risco final de julgamento de viés e quatro (44%) ^{61,66,67,69} foram julgados como apresentando alto risco de viés como o julgamento final. Dois estudos (22%) ^{66,69} foram classificados como de alto risco para o primeiro domínio, que é viés decorrente do processo de randomização, um estudo (11%) ⁶¹ teve viés devido à falta de dados do desfecho e um (11%) devido à mensuração do desfecho para o resultado subjetivo e um estudo (11%) ⁶⁷ apresentou alto risco de viés para o domínio referente ao viés na seleção do resultado relatado. Os resultados do julgamento do risco de viés para todos os domínios foram agrupados na Tabela 6.

TABELA 6 - AVALIAÇÃO DA ANÁLISE DO RISCO DE VIÉS POR MEIO DA FERRAMENTA ROB 2.0 PARA ESTUDOS QUE AVALIARAM TRATAMENTO ANTIFÚNGICO.

Autor, ano	Desfecho	Domínio 1	Domínio 2	Domínio 3	Domínio 4	Domínio 5	Julgamento do risco de viés global
Bensadoun, 2007	Objetivo	ALGUMAS PREOCUPAÇÕES	ALGUMAS PREOCUPAÇÕES	BAIXO RISCO	ALGUMAS PREOCUPAÇÕES	ALTO RISCO	ALTO RISCO
	Subjetivo						
Lashof, 2004	Objetivo	ALGUMAS PREOCUPAÇÕES	ALGUMAS PREOCUPAÇÕES	BAIXO RISCO	BAIXO RISCO	ALGUMAS PREOCUPAÇÕES	ALGUMAS PREOCUPAÇÕES
	Subjetivo						
Lake, 1996	Objetivo	ALTO RISCO	ALGUMAS PREOCUPAÇÕES	ALGUMAS PREOCUPAÇÕES	BAIXO RISCO	ALGUMAS PREOCUPAÇÕES	ALTO RISCO
	Subjetivo						
Finlay, 1996	Objetivo	ALGUMAS PREOCUPAÇÕES	ALGUMAS PREOCUPAÇÕES	BAIXO RISCO	BAIXO RISCO	ALGUMAS PREOCUPAÇÕES	ALGUMAS PREOCUPAÇÕES
	Subjetivo						
Meunier-Aoun, 1990	Objetivo	ALGUMAS PREOCUPAÇÕES	BAIXO RISCO	BAIXO RISCO	BAIXO RISCO	ALGUMAS PREOCUPAÇÕES	ALGUMAS PREOCUPAÇÕES
	Subjetivo						
Hughes, 1983	Objetivo	ALGUMAS PREOCUPAÇÕES	BAIXO RISCO	ALTO RISCO	BAIXO RISCO	ALGUMAS PREOCUPAÇÕES	ALTO RISCO
	Subjetivo						
Yap, 1979	Objetivo	ALGUMAS PREOCUPAÇÕES	BAIXO RISCO	ALGUMAS PREOCUPAÇÕES	BAIXO RISCO	ALGUMAS PREOCUPAÇÕES	ALGUMAS PREOCUPAÇÕES
	Subjetivo						
Françoise-Meunier, 1990	Objetivo	BAIXO RISCO	BAIXO RISCO	ALGUMAS PREOCUPAÇÕES	BAIXO RISCO	ALGUMAS PREOCUPAÇÕES	ALGUMAS PREOCUPAÇÕES
	Subjetivo						
Takato, 2021	Objetivo	ALTO RISCO	ALGUMAS PREOCUPAÇÕES	BAIXO RISCO	BAIXO RISCO	ALGUMAS PREOCUPAÇÕES	ALTO RISCO
	Subjetivo						

FONTE: O autor (2022).

NOTA: Domínio 1: risco de viés decorrente do processo de randomização/ Domínio 2: risco de viés devido a desvios das intervenções pretendidas. / Domínio 3: risco de viés devido a dados perdidos do desfecho. / Domínio 4: risco de viés na mensuração do desfecho. / Domínio 5: risco de viés na seleção do resultado reportado.

5. DISCUSSÃO

Este estudo possibilitou avaliar a eficácia e a segurança de antifúngicos utilizados para profilaxia e tratamento de CO em pacientes com câncer. Foram incluídos 22 artigos, dos quais treze se referiam à profilaxia do CO e nove ao tratamento da infecção.

Os resultados indicam que o clotrimazol é o fármaco mais eficaz na prevenção de CO, seguido pelo fluconazol. Esses resultados estão de acordo com duas revisões sistemáticas publicadas anteriormente ^{7,70}, que também concluíram que os antifúngicos parcialmente absorvidos (por exemplo, miconazol, clotrimazol) e completamente (por exemplo, fluconazol, itraconazol, cetoconazol) no trato gastrointestinal são mais eficazes na prevenção de CO em pacientes com câncer em comparação com placebo ou nenhum tratamento. Além disso, ambas as revisões enfatizaram que os antifúngicos não absorvidos pelo trato gastrointestinal como nistatina e anfotericina B, não possuem evidências científicas de seus benefícios. Essa conclusão também está alinhada com os resultados encontrados, pois a anfotericina B foi classificada como a pior opção de intervenção para profilaxia antifúngica, de acordo com a análise de classificação SUCRA. Além disso, vale ressaltar que a superioridade do fluconazol sobre a anfotericina B só foi identificada no subgrupo para pacientes com câncer hematológico, indicando a importância deste tipo de análises e que, quando possível, avaliar grupos de pacientes com características basais semelhantes pode indicar um resultado mais preciso.

Ainda, nossos resultados estão mais precisamente alinhados com a revisão sistemática e meta-análise de Loo et al. (2020), que também avaliou a eficácia profilática e a segurança dos antifúngicos em oncologia clínica, e concluiu que o clotrimazol é o antifúngico mais eficaz, seguido do fluconazol. Nosso estudo focou não apenas na prevenção, mas também apresentou um resultado qualitativo para o tratamento da CO, além de trazer a importância das análises em subgrupo de pacientes com características basais semelhantes.

Embora nossos resultados indiquem que o clotrimazol é mais eficaz, este medicamento deve ser usado com cautela. Estudos anteriores ^{4,71,72} destacaram que o clotrimazol na forma farmacêutica pastilha e sua alta concentração de glicose podem favorecer o crescimento de *Candida* na cavidade oral. Além disso, pastilhas requerem

saliva para se dissolver, o que pode ser um problema para alguns pacientes, principalmente aqueles com câncer de cabeça e pescoço, que podem sofrer hipossalivação e mucosite como efeitos colaterais da terapia antineoplásica ⁴.

Além disso, a heterogeneidade encontrada nas meta-análises diretas para falha profilática deve ser considerada. Na primeira meta-análise direta de fluconazol versus placebo (Figura 23), o estudo de Corvo et al. (2008) foi responsável pela alta heterogeneidade observada ($I^2 = 70.5\%$), e na segunda meta-análise de clotrimazol versus placebo (Figura 24) o estudo de Owens et al. (1984) foi responsável pelos altos valores de I^2 ($I^2 = 53.7\%$). Ambos os estudos são os mais precisos, ou seja, com um IC menor, portanto, o IC deles não se sobrepõe ao IC dos outros estudos. Além disso, existem algumas particularidades nesses estudos que podem explicar sua contribuição para a alta heterogeneidade. Corvo et al. (2008) avaliaram diferentes formas farmacêuticas de fluconazol e Owens et al. (1984) avaliaram população com diferentes tipos de câncer. Retirando esses estudos das meta-análises, o I^2 muda para 0%. No entanto, não é possível confirmar que não haja heterogeneidade entre os demais estudos, devido ao seu grande IC, o que indica inconsistência. Além disso, cabe ressaltar que os resultados das estimativas globais de ambas meta-análises não são alterados com a retirada dos estudos responsáveis pela heterogeneidade.

Infelizmente, devido à variabilidade entre os estudos que avaliaram o tratamento antifúngico para CO, não foi viável a realização de meta-análise. No entanto, vale ressaltar que quatro estudos ^{56,59,66,68} avaliaram o fluconazol, e todos os resultados parecem favorecê-lo em relação aos seus comparadores (itraconazol, anfotericina B e cetoconazol). Esse resultado está alinhado com as diretrizes brasileiras para o manejo da candidíase (2013), que recomendam como melhor opção terapêutica para o tratamento da candidíase o antifúngico sistêmico fluconazol 200 mg no primeiro dia seguido de 100 mg/dia por 7-14 dias. O guia escrito por Carvalho (2018) e a revisão sistemática e meta-análise conduzida por Fang, e colaboradores (2021) também recomendaram o uso de fluconazol para o tratamento de CO. Esta última constatou diferenças estatisticamente significativas, favorecendo o fluconazol para o tratamento da CO.

A diretriz clínica da *Infectious Diseases Society of America* (ISDA)³ (2015) recomenda como tratamento para candidíase orofaríngea, em casos leves, o uso de clotrimazol 10 mg em pastilhas, cinco vezes ao dia ou comprimido mucoadesivo oral

de miconazol 50 mg uma vez ao dia por 7-14 dias. Apenas para casos moderados a graves é recomendado o uso de fluconazol 100-200 mg uma vez ao dia por 7-14 dias. A Diretriz ISDA considerou para esta recomendação pacientes com o vírus HIV ou AIDS.

Devido à variabilidade entre os estudos, não foi possível realizar meta-análise para resultados de segurança. No entanto, vale ressaltar que treze estudos (72%) relataram distúrbios gastrointestinais, sendo náuseas e vômitos os mais relatados. Além disso, sete estudos ^{48,53,55,57,59,65,68} que utilizaram o fluconazol como uma das opções de intervenção, relataram alterações gastrointestinais como efeito adverso. A maioria dos estudos encontrou dificuldade em atribuir os eventos adversos à profilaxia ou tratamento antifúngico, pois os pacientes com câncer geralmente são polimedicados. Assim, é possível que o EA possa ser causado pelos antifúngicos, mas também pode estar relacionado à administração concomitante de agentes citotóxicos ou causados por radiação e quimioterapia. De acordo com a literatura publicada anteriormente ^{4,72,73}, o fluconazol é considerado seguro e eficaz para ser administrado, pois possui poucas interações com demais medicamentos, além de já ter sido citado como eficaz e seguro tanto em estudos referentes ao tratamento como profilaxia antifúngica.

Existem limitações relevantes deste estudo que devem ser levadas em consideração. Em primeiro lugar, os resultados de profilaxia da meta-análise em rede e meta-análises diretas, embora estatisticamente significativos, apresentaram preocupações quanto à imprecisão, o que sugere um grau de incerteza para essas análises. Em segundo lugar, a variabilidade entre os estudos impossibilitou a realização de análises agregadas para todos os desfechos, devido às diferentes combinações de antifúngicos avaliados e à falta de dados, pois nem todos os estudos avaliaram os mesmos desfechos. Por fim, a qualidade metodológica dos estudos incluídos mostra preocupações, diminuindo a força da evidência gerada

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo concluiu que para a profilaxia da CO em pacientes com câncer, clotrimazol, seguido de fluconazol, parecem ser os agentes antifúngicos mais eficazes, o que está de acordo com diretrizes publicadas anteriormente. No entanto, recomenda-se que para o uso profilático do clotrimazol, sejam levadas em consideração características dos pacientes, como tipo de câncer e se há alterações ou danos prévios ao tecido da cavidade oral.

Em relação ao tratamento da CO, o fluconazol parece apresentar resultados consistentemente bons frente aos demais antifúngicos.

Finalmente, os efeitos adversos gastrointestinais foram os eventos mais comumente relatados. No entanto, como este estudo focou em pacientes com câncer, que comumente utilizam vários medicamentos e podem apresentar efeitos gastrointestinais relacionados ao tratamento do câncer, não é possível atribuir esses eventos adversos apenas aos agentes antifúngicos.

Os resultados encontrados nesta revisão sistemática permitiram analisar a eficácia e segurança do uso de antifúngicos no tratamento e profilaxia da candidíase oral em paciente oncológicos. Tais resultados podem ser considerados para guiar novos protocolos clínicos, indicam a importância de separar o manejo profilático do curativo e a necessidade de expandir os estudos, especialmente ensaios clínicos randomizados que avaliem eficácia e segurança antifúngica nesse grupo de pacientes, visto que o câncer segue sendo uma importante preocupação para a saúde pública, já que é uma doença com alto número de comorbidades que quando presentes geram um grande impacto na qualidade de vida dos pacientes. Ainda nesse sentido, os resultados das análises estatísticas indicam que existem opções terapêuticas eficazes e seguras disponíveis para serem usadas quando a infecção ainda se encontra em estágio primário, a fim de evitar o desenvolvimento de uma infecção secundária generalizada.

Como limitações do presente estudo é possível citar a heterogeneidade dos estudos incluídos na revisão sistemática, que não permitiu analisar estatisticamente desfechos além da eficácia profilática, uma vez que os estudos primários incluídos nesta revisão sistemática avaliaram diferentes posologias, dosagem e forma farmacêutica não foram considerados durante a seleção dos estudos incluídos na

revisão, sendo assim, esses fatores devem ser considerados com cautela, visto que no manejo clínico das infecções fúngicas existe uma ampla gama de opções de medicamentos antifúngicos. Além disso, a baixa qualidade metodológica dos estudos, diminui a robustez dos resultados encontrados.

Recomenda-se a condução de novos ensaios clínicos randomizados, com metodologias confiáveis e transparentes, com objetivo de avaliar a eficácia e segurança de medicamentos antifúngicos usados no tratamento e profilaxia da candidíase oral e especificamente avaliada na população de pacientes com câncer, a fim de obter estudos com menor heterogeneidade. Também deve ser feita uma padronização dos desfechos a serem avaliados e a forma de mensuração destes desfechos, bem como dos regimes posológicos dos antifúngicos utilizados nos estudos, incluindo padronização de dose, tempo de tratamento, além da forma farmacêutica. Tais direcionamentos são importantes para que os resultados dos estudos possam ser comparados tanto diretamente como indiretamente entre si e comparados com dados da literatura, fornecendo análises mais robustas.

REFERÊNCIAS

1. Lyu, X., Zhao, C., Yan, Z. & Huaa, H. Efficacy of nystatin for the treatment of oral candidiasis: a systematic review and meta-analysis. 1161–1171 (2016) doi:10.2147/DDDT.S100795.
2. Millsop, J. W. & Fazel, N. Oral candidiasis. *Clin. Dermatol.* **34**, 487–494 (2016).
3. Pappas, P. G. *et al.* Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* **62**, e1–e50 (2015).
4. Lalla, R. V *et al.* A systematic review of oral fungal infections in patients receiving cancer therapy. *Support Care Cancer.* **18**, 985–992 (2010).
5. Scully, C., Epstein, J. & Sonis, S. Oral mucositis: A challenging complication of radiotherapy, chemotherapy, and radiochemotherapy. Part 2: Diagnosis and management of mucositis. *Head Neck* **26**, 77–84 (2004).
6. Simões, C. A., Castro, J. F. L. de & Casal, C. Candida Oral como Fator Agravante da Mucosite Radioinduzida. *Rev. Bras. Cancerol.* **57**, 23–29 (2011).
7. Clarkson, J., Worthington, H. & Eden, T. Interventions for preventing oral candidiasis for patients with cancer receiving treatment (Review). *Cochrane Database Syst. Rev.* (2007) doi:10.1002/14651858.CD003807.pub3.www.cochranelibrary.com.
8. Ellepola, A. N. & Samaranyake, L. P. Antimycotic agents in oral candidosis: an overview: 1. Clinical variants. *Dent. Update* **27**, (2000).
9. Worthington, H. *et al.* Worthington HV, Clarkson JE, Bryan G, Furness S, Glenny AM, Littlewood A, McCabe MG, Meyer S, Khalid T, Riley P. (2011) doi:10.1002/14651858.CD000978.pub5.www.cochranelibrary.com.
10. Murad, M. H., Asi, N., Alsawas, M. & Alahdab, F. New evidence pyramid. *Evid. Based. Med.* **21**, 125–127 (2016).
11. Epstein, J. B. *et al.* Oral complications of cancer and cancer therapy. *CA. Cancer J. Clin.* **62**, 400–422 (2012).
12. Sroussi, H. Y. *et al.* Common oral complications of head and neck cancer radiation therapy: mucositis, infections, saliva change, fibrosis, sensory dysfunctions, dental caries, periodontal disease, and osteoradionecrosis. *Cancer Med.* **6**, 2918–2931 (2017).
13. Mills, E. J., Thorlund, K. & Ioannidis, J. P. A. Demystifying trial networks and network meta-analysis. *BMJ* **346**, 10–15 (2013).
14. Green, S. Systematic reviews and meta-analysis. *Singapore Med J* **46**, 270–274 (2005).
15. Cordeiro, A. M., de Oliveira, G. M., Rentería, J. M. & Guimarães, C. A. Systematic review: A narrative review. *Rev. Col. Bras. Cir.* **34**, 428–431 (2007).
16. Centro de Gestão e Estudos Estratégicos - Ministério da Ciência, T. e I. *Panorama da ciência brasileira : 2015-2020. Boletim Anual OCTI. Centro de Gestão e Estudos Estratégicos* vol. 1 (2021).
17. Ioannidis, J. P. A. The Mass Production of Redundant, Misleading, and Conflicted Systematic Reviews and Meta-analyses. *Milbank Q.* **94**, 485–514 (2016).
18. Spence, J. D. The need for clinical judgement in the application of evidence-based medicine.

- BMJ Evidence-Based Med.* **25**, 172–177 (2020).
19. Saúde, M. da. *Diretrizes metodológicas:Elaboração de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados.* (2021).
 20. Moreira Alves, S., Cardoso, G. & Romão, N. F. Candidíase Esofágica: Uma Revisão De Literatura Esophageal Candidiasis: a Literature Review. *Brazilian J. Surg. Clin. Res.* **27**, 136–146 (2019).
 21. Vila, T., Sultan, A. S., Montelongo-Jauregui, D. & Jabra-Rizk, M. A. Oral candidiasis: A disease of opportunity. *J. Fungi* **6**, 1–28 (2020).
 22. Lalla, R. V. *et al.* A systematic review of oral fungal infections in patients. *Bone* **23**, 1–7 (2011).
 23. Pankhurst, C. L. Candidiasis (oropharyngeal) Candidiasis (oropharyngeal). 1–39 (2013).
 24. Shekatkar, M. *et al.* Oral candidiasis in human immunodeficiency virus-infected patients under highly active antiretroviral therapy. *Disease-a-Month* **67**, 101169 (2021).
 25. Calderone, R. A. & Fonzi, W. A. [Virulence factors of *Candida albicans*]. *TRENDSin Microbiol.* **9**, 327–335 (2001).
 26. Simões, R. J., Fonseca, P. & Figueiral, M. H. Infecções por *Candida spp* na Cavidade Oral Oral infections by *Candida spp* Classificação da Candidose Oral. *Odontol. Clín.-Cient., Recife* **12**, 19–22 (2013).
 27. Coronado-Castellote, L. & Jiménez-Soriano, Y. Clinical and microbiological diagnosis of oral candidiasis. *J. Clin. Exp. Dent.* **5**, 279–286 (2013).
 28. Lewis, M. A. O. & Williams, D. W. Diagnosis and management of oral candidosis. *Br. Dent. J.* **223**, 675–681 (2017).
 29. International Agency for Research on Cancer. The Global Cancer Observatory - All cancers. *Glob. Cancer Obs.* **419**, 199–200 (2020).
 30. International Agency for Research on Cancer. Brazil Cancer. *Glob. Cancer Obs.* (2020).
 31. INCA. *Estimativa 2020 : incidência de câncer no Brasi.* (2019).
 32. Marques, Pereira, N. *et al.* Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ' s public news and information. *Semin. Oncol. J.* **48**, 156–159 (2020).
 33. Carvalho, A. . *et al.* Predictive Factors for Diagnosis of Advanced-Stage Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *ARCH OTOLARYNGOL HEAD NECK SURG* **128**, 313–318 (2002).
 34. Fischer, D. J. & Epstein, J. B. Management of Patients Who Have Undergone Head and Neck Cancer Therapy. *Dent. Clin. North Am.* **52**, 39–60 (2008).
 35. de Oliveira, C. S. *et al.* Clinical and epidemiological aspects of Candidemia in eight medical centers in the state of Parana, Brazil: Parana Candidemia Network. *Brazilian J. Infect. Dis.* **25**, 101041 (2021).
 36. Quindós, G. *et al.* Therapeutic tools for oral candidiasis: Current and new antifungal drugs. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* **24**, e172–e180 (2019).
 37. Samaranayake, L. P., Keung Leung, W. & Jin, L. Oral mucosal fungal infections. *Periodontol.*

- 2000 **49**, 39–59 (2009).
38. Pinheiro, R. C. D. Q. *et al.* Efeito fotossensibilizador in vitro da violeta de genciana na terapia fotodinâmica sobre *Candida albicans*. *Rev. Família, Ciclos Vida e Saúde no Context. Soc.* **6**, 158 (2018).
 39. Faria, L., Oliveira-Lima, J. A. de & Almeida-Filho, N. Medicina baseada em evidências: breve aporte histórico sobre marcos conceituais e objetivos práticos do cuidado. *História, Ciências, Saúde-Manguinhos* **28**, 59–78 (2021).
 40. Dib, R. P. El. Como praticar a medicina baseada em evidências. *J. Vasc. Bras.* **6**, 1–4 (2007).
 41. JPT, H. *et al.* Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.3 (updated February 2022). (2022) doi:www.training.cochrane.org/handbook.
 42. Higgins, J. P., Thompson, S. G., Deeks, J. J. & Altman, D. G. Measuring inconsistency in knowledgebases. *BMJ* **327**, 557–560 (2003).
 43. Xu, Y., Amiche, M. A. & Tadrous, M. Network meta-analysis: an introduction for pharmacists. *Int. J. Clin. Pharm.* **40**, 942–947 (2018).
 44. Dias, S., Welton, N. J., Caldwell, D. M. & Ades, A. E. Checking consistency in mixed treatment comparison meta-analysis. *Stat. Med.* **29**, 932–944 (2010).
 45. Veroniki, A. A. V., Vasiliadis, H. S. V., Higgins, J. P. . & Salanti, G. Evaluation of inconsistency in networks of interventions Areti. *Int J Epidemiol.* **42**, 332–345 (2013).
 46. Page, M. J. *et al.* The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* **372**, (2021).
 47. Hutton, B. *et al.* The PRISMA extension statement for reporting of systematic reviews incorporating network meta-analyses of health care interventions: Checklist and explanations. *Ann. Intern. Med.* **162**, 777–784 (2015).
 48. Corvò, R. *et al.* Effects of fluconazole in the prophylaxis of oropharyngeal candidiasis in patients undergoing radiotherapy for head and neck tumour: Results from a double-blind placebo-controlled trial: Original article. *Eur. J. Cancer Care (Engl).* **17**, 270–277 (2008).
 49. Lass-Flörl, C. *et al.* Fungal colonization in neutropenic patients: A randomized study comparing itraconazole solution and amphotericin B solution. *Ann. Hematol.* **82**, 565–569 (2003).
 50. Meunier-Carpentier, F., Cruciani, M. & Klastersky, J. Oral prophylaxis with miconazole or ketoconazole of invasive fungal disease in neutropenic cancer patients. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* **19**, 43–48 (1983).
 51. Meunier, F., Gérain, J. & Snoeck, R. Oral Treatment of Oropharyngeal Candidiasis with Nystatin Versus Ketoconazole in Cancer Patients: A Randomised Study. *Drug Investig.* **2**, 71–75 (1990).
 52. Koc, M. & Aktas, E. Prophylactic treatment of mycotic mucositis in radiotherapy of patients with head and neck cancers. *Jpn. J. Clin. Oncol.* **33**, 57–60 (2003).
 53. Morgenstern, G. R. *et al.* A randomized controlled trial of itraconazole versus fluconazole for the prevention of fungal infections in patients with haematological malignancies. *Br. J. Haematol.* **105**, 901–911 (1999).
 54. 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. *Clin. Infect. Dis.* **28**, 250–255 (1999).
55. Groll, A. H. *et al.* Fluconazole versus nystatin in the prevention of candida infections in children and adolescents undergoing remission induction or consolidation chemotherapy for cancer. *J. Antimicrob. Chemother.* **40**, 855–862 (1997).
 56. Finlay, P. M., Richardson, M. D. & Robertson, A. G. A comparative study of the efficacy of fluconazole and amphotericin B in the treatment of oropharyngeal candidosis in patients undergoing radiotherapy for head and neck tumours. *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.* **34**, 23–25 (1996).
 57. 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. *J. Infect. Dis.* **172**, 1035–1041 (1995).
 58. Rozenberg-arska, M., Dekker, A. W., Branger, J. & Verhoef, J. A randomized study to compare oral fluconazole to amphotericin b in the prevention of fungal infections in patients with acute leukaemia. *J. Antimicrob. Chemother.* **27**, 369–376 (1991).
 59. Meunier, F., Aoun, M. & Gerard, M. Therapy for oropharyngeal candidiasis in the immunocompromised host: A randomized double-blind study of fluconazole vs. ketoconazole. *Rev. Infect. Dis.* **12**, S364–S368 (1990).
 60. Yap, B. S. & Bodey, G. P. Oropharyngeal Candidiasis Treated With a Troche Form of Clotrimazole. *Arch. Intern. Med.* **139**, 656–657 (1979).
 61. Hughes, W. T., Bartley, D. L., Patterson, G. G. & Tufenkeji, H. Ketoconazole and candidiasis: A controlled study. *J. Infect. Dis.* **147**, 1060–1063 (1983).
 62. Owens, N. J. *et al.* Prophylaxis of oral candidiasis with clotrimazole troches. *Arch. Intern. Med.* **144**, 290–293 (1984).
 63. Yeo, E., Alvarado, T., Fainstein, V. & Bodey, P. G. Prophylaxis of oropharyngeal candidiasis with Clotrimazole. *Rev. Infect. Dis.* **3**, 1668–1671 (1985).
 64. Cuttner, J., Troy, M. K., Funaro, L., Brenden, R. & Bottone, J. E. Clotrimazole treatment for prevention of oral candidiasis in patients with acute leukemia undergoing chemotherapy. *Am. J. Med.* **81**, 771–774 (1986).
 65. Samonis, G., Rolston, K., Karl, C., Miller, P. & Bodey, G. P. Prophylaxis of oropharyngeal candidiasis with fluconazole. *Rev. Infect. Dis.* **12**, S369–S373 (1990).
 66. Lake, D. E. E., Kumweiler, J., Beer, M., Buell, D. N. & Islam, M. Z. Fluconazole versus amphotericin B in the treatment of esophageal candidiasis in cancer patients. *Chemotherapy* **42**, 308–314 (1996).
 67. Bensadoun, R. J. *et al.* Comparison of the efficacy and safety of miconazole 50-mg mucoadhesive buccal tablets with miconazole 500-mg gel in the treatment of oropharyngeal candidiasis: A prospective, randomized, single-blind, multicenter, comparative, phase III trial in patients. *Cancer* **112**, 204–211 (2008).
 68. Oude Lashof, A. M. L. *et al.* An open multicentre comparative study of the efficacy, safety and tolerance of fluconazole and itraconazole in the treatment of cancer patients with oropharyngeal candidiasis. *Eur. J. Cancer* **40**, 1314–1319 (2004).

69. Takato, T. *et al.* A Comparative Randomized, Open-label, Multicenter Study of the Efficacy and Safety of Miconazole Mucoadhesive Tablets and Miconazole Gel in the Treatment of Oropharyngeal Candidiasis [Translated Article]. *Med. Mycol. J.* **62**, 11–19 (2021).
70. Worthington, H. V. & Clarkson, J. E. Prevention of Oral Mucositis and Oral Candidiasis for Patients with Cancer Treated with Chemotherapy: Cochrane Systematic Review. *J. Dent. Educ.* **66**, 903–911 (2002).
71. Akpan, A. & Morgan, R. Oral candidiasis. *PostgradMedJ* 2002 **78**, 455–459 (2002).
72. Shen Loo, Y. *et al.* Antifungal agents in preventing oral candidiasis in clinical oncology: A network meta-analysis. *Oral Dis.* 0–2 (2020) doi:10.1111/odi.13588.
73. Brüggemann, R. J. M. *et al.* Clinical relevance of the pharmacokinetic interactions of azole drugs with other Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.3 (updated February 2022). *Cochrane* (2022).

APÊNDICE 1

Estratégias de busca

Pubmed

#1 ((oropharyngeal[TIAB] OR oesophageal[TIAB] OR esophageal[TIAB] OR oropharynx[TIAB] OR oropharynx [MH]) AND (fungal[TIAB] OR fungus[TIAB] OR candid*[TIAB] OR aspergil*[TIAB] or mucormycos*[TIAB] OR cryptococcus*[TIAB] OR fusarios*[TIAB])) OR (oral[TIAB] AND (candid*[TIAB] OR infection[TIAB] aspergil*[TIAB]))

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

#3 "Antifungal Agents"[MH] OR antifungal*[TIAB] OR "therapeutic fungicides"[TIAB] OR Triazoles[MH] OR Macrolides[MH] OR azole*[TIAB] OR polyene*[TIAB] OR echinocandin*[TIAB] OR allylamine*[TIAB] OR nystatin[TIAB] OR amphotericin[TIAB] OR miconazole[TIAB] OR clotrimazole[TIAB] OR ketoconazole[TIAB] OR itraconazole[TIAB] OR fluconazole[TIAB] OR voriconazole[TIAB] OR isavuconazole[TIAB] OR ravuconazole[TIAB] OR posaconazole[TIAB] OR anidulafungin[TIAB] OR caspofungin[TIAB] OR micafungin[TIAB]

#1 AND #2 AND #3

Scopus

#1 (TITLE-ABS-KEY (((oropharyngeal OR oesophageal OR esophageal OR oropharynx) AND (fungal OR fungus OR candid* OR aspergil* OR mucormycos* OR cryptococcus* OR fusarios*) OR (oral AND (candid* OR infection AND aspergil*)))))

#2 (INDEXTERMS (("clinical trials" OR "clinical trials as a topic" OR "randomized controlled trial" OR "Randomized Controlled Trials as Topic" OR "controlled clinical trial" OR "Controlled Clinical Trials" OR "random allocation" OR "Double-Blind Method"

OR "Single-Blind Method" OR "Cross-Over Studies" OR "multicenter study" OR "double blind procedure" OR "single blind procedure" OR "crossover procedure" OR "clinical trial" OR "controlled study" OR "randomization" OR "placebo")) OR (TITLE-ABS-KEY (("clinical trials" OR "clinical trials as a topic" OR "randomized controlled trial" OR "Randomized Controlled Trials as Topic" OR "controlled clinical trial" OR "Controlled Clinical Trials as Topic" OR "random allocation" OR "randomly allocated" OR "allocated randomly" OR "Double-Blind Method" OR "Single-Blind Method" OR "Cross-Over Studies" OR "Placebos" OR "cross-over trial" OR "single blind" OR "double blind" OR "factorial design" OR "factorial trial"))) OR (TITLE-ABS (clinical AND trial* OR trial* OR rct* OR random* OR blind*)))

#3 (("Antifungal Agents" OR antifungal* OR "therapeutic fungicides" OR triazoles OR macrolides OR azole* OR polyene* OR echinocandin* OR allylamine* OR nystatin OR amphotericin OR miconazole OR clotrimazole OR ketoconazole OR itraconazole OR fluconazole OR voriconazole OR isavuconazole OR ravuconazole OR posaconazole OR anidulafungin OR caspofungin OR micafungin))

1 AND #2 AND #3

APÊNDICE 2

Explicação de como interpretar a ferramenta Rob 2.0

Esta ferramenta para análise do risco de viés dos estudos consiste em cinco grandes domínios, tendo cada um perguntas específicas:

- 1) risco de viés no processo de randomização:
 - a. A sequência de alocação dos participantes foi aleatória?
 - b. Foi mantido o sigilo de alocação dos participantes até eles serem recrutados e alocados para as intervenções?
 - c. As diferenças na linha de base entre os grupos de intervenção sugeriram um problema com o processo de randomização?

- 2) risco de viés devido a desvios das intervenções pretendidas:
 - a. Os participantes tinham conhecimento em relação às intervenções fornecidas a eles durante o estudo?
 - b. Os cuidadores ou as pessoas que estavam entregando as intervenções tinham conhecimento em relação às intervenções fornecidas aos participantes durante o estudo?
 - c. Se as perguntas a e b foram respondidas como Sim / Possivelmente Sim / Não Informado: os desvios da intervenção pretendida surgiram devido ao contexto do estudo?
 - d. Se a pergunta c foi respondida como Sim / Possivelmente Sim: os desvios provavelmente afetaram o desfecho?
 - e. Se a pergunta d foi respondida como Sim / Possivelmente Sim: os desvios da intervenção pretendida foram balanceados entre os grupos?
 - f. Foi utilizada uma análise apropriada para estimar o efeito da intervenção alocada?
 - g. Se a pergunta f foi respondida como Não/ Provavelmente Não / Não Informado: existiu potencial para um impacto substancial (no resultado) da falha de analisar os participantes no grupo em que foram randomizados?

3) risco de viés devido a dados perdidos do desfecho:

- a. Os dados para esse desfecho estão disponíveis para todos ou quase todos os participantes randomizados?
- b. Se a pergunta 3.1 foi respondida como Não / Possivelmente Não / Não Informado: existe evidência de que o resultado não foi enviesado pelos dados perdidos do desfecho?
- c. Se a pergunta 3.2 foi respondida como Não / Possivelmente Não: a perda de dados do desfecho poderia depender de seu valor verdadeiro?
- d. Se a pergunta 3.3 foi respondida como Sim / Possivelmente Sim / Não Informado: é provável que a perda de dados do desfecho dependa do seu valor verdadeiro?

4) risco de viés na mensuração do desfecho:

- a. O método de mensuração do desfecho foi inadequado?
- b. A mensuração do desfecho pode ter diferido entre os grupos de intervenção?
- c. Se as perguntas a e b foram respondidas como Não / Possivelmente Não / Não Informado: os avaliadores do desfecho estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes do estudo?
- d. Se a pergunta c foi respondida como Sim / Possivelmente Sim / Não Informado: a avaliação do desfecho pode ter sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?
- e. Se a pergunta d foi respondida como Sim / Possivelmente Sim / Não Informado: é provável que a avaliação do desfecho tenha sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?

5) risco de viés na seleção do resultado reportado:

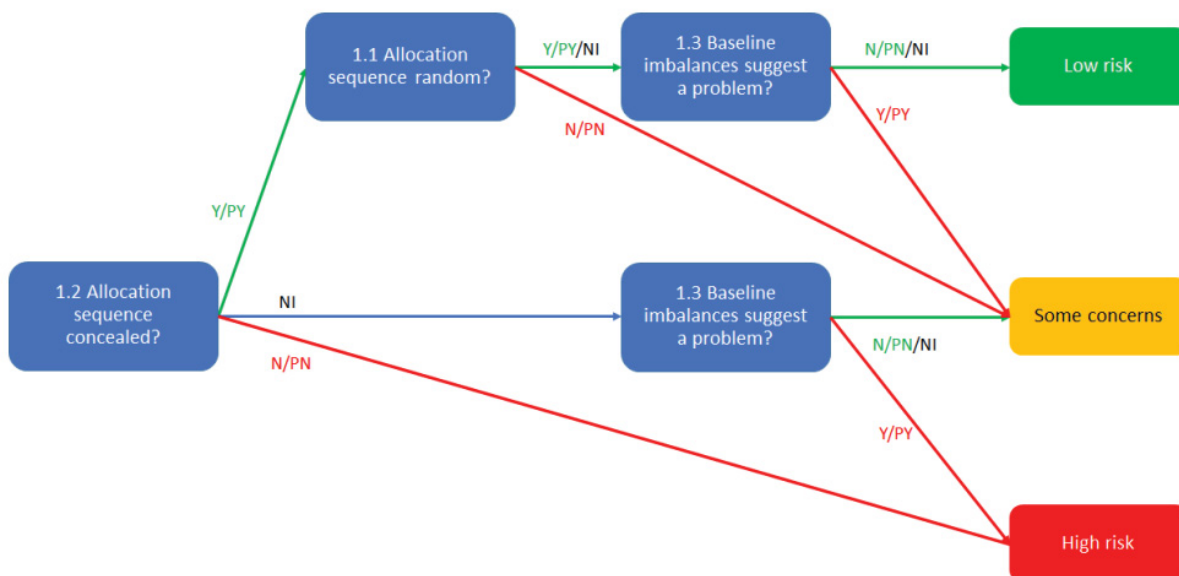
- a. Os dados que produziram o resultado foram analisados de acordo com o plano de análise pré- especificado, o qual foi finalizado antes de os dados não cegos dos desfechos estarem disponíveis para análise?
- b. O resultado numérico avaliado provavelmente foi selecionado, baseado

nos resultados de...múltiplas mensurações elegíveis (ex.: escalas, definições, pontos de seguimento) do desfecho dentro do domínio desfecho?

- c. O resultado numérico avaliado provavelmente foi selecionado, baseado nos resultados de... múltiplas análises elegíveis do dado?

Cada domínio poderia ser classificado como baixo risco de viés, presença de algumas preocupações ou alto risco de viés. A ferramenta Rob 2.0 propõe um algoritmo com base nas respostas de cada pergunta, as quais poderiam ser sim, possivelmente sim, não informado, não ou possivelmente não, que auxilia o revisor a concluir a análise de cada domínio. Na figura abaixo, está exemplificado um modelo de algoritmo.

FIGURA 26 – MODELO DE ALGORÍTIMO DA FERRAMENTA ROB 2.0



Fonte: STERNE et al.,(2019).

APÊNDICE 3

TABELA 1 - RESULTADOS DE COMPARAÇÕES DIRETAS, INDIRETAS E MISTAS DE ACORDO COM A ANÁLISE DE *NODE SPLITTING* PARA O DESFECHO DE EFICÁCIA DA PROFILAXIA

Intervenção e controle	Direta	Indireta	Mista	Valor de p
Anfotericina B x Fluconazol	-47.57 (-142.86; - 1.66)	-3.48 (-10.16; 2.36)	-3.93 (-11.41; 0.58)	0.10
Anfotericina B x Itraconazol	-1.76 (-6.55; 2.66)	-17.62 (-81.45; 2.52)	-2.02 (-7.13; 1.73)	0.23
Fluconazol x Placebo	1.90 (0.06; 4.18)	35.79 (-0.23; 141.55)	1.93 (0.19; 4.029)	0.09
Itraconazol x Placebo	0.17 (-3.67; 4.30)	-54.51 (-178.46; 0.09)	-0.01 (-403; 3.24)	0.05

NOTA: Os valores representados correspondem ao logaritmo do odds ratio associado ao seu intervalo de credibilidade (ICr) para cada comparação.