Universidade do Contestado | www.unc.br/periodicos ISSNe: 2316-347X
SAÚDE & MEIO AMBIENTE
Revista interdisciplinar

INFECÇÕES FÚNGICAS INVASIVAS E DIABETES MELLITUS TIPO 2: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DE PREVALÊNCIA E META-ANÁLISE

INVASIVE FUNGAL INFECTIONS AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS: A SYSTEMATIC REVIEW OF PREVALENCE AND META-ANALYSIS

INFECCIONES FÚNGICAS INVASIVAS Y DIABETES MELLITUS TIPO 2: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA DE PREVALENCIA Y METANÁLISIS

Joselin Valeska Martinez-Sobalvarro[1]
Aleksander Brandão Santana[2]
Cleiber Marcio Flores[3]
Isadora Dallarmi Miguel[4]
Josiane de Fatima Gaspari Dias[5]
Marilis Dallarmi Miguel[6]

RESUMO

Introdução: O diabetes mellitus está associado a um maior risco de desenvolvimento de infecções causadas por microrganismos resistentes a antimicrobianos, mas ainda há uma carência de síntese de evidências relacionadas a infecções fúngicas invasivas e diabetes mellitus. **Objetivo:** Determinar a prevalência de infecções fúngicas invasivas em pacientes com diabetes tipo 2. **Métodos:** Trata-se de uma revisão sistemática de prevalência e metanálise. O protocolo foi registrado sob o número CRD42021288239. A avaliação da qualidade metodológica foi realizada utilizando o Joana Briggs Institute Critical Appraisal Checklist for Studies Reporting Prevalence Data. A qualidade da síntese de evidências foi avaliada utilizando o Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation. A prevalência entre os estudos foi calculada por metanálise de efeito aleatório utilizando a ferramenta PERSyst -MA versão 1.0. **Resultados:** De 10.343 estudos encontrados nas bases de

[1]M.D., MSc, Estudante de Doutorado em Ciências Farmacêuticas. Universidade Federal do Paraná. Curitiba. Paraná. Brasil. E-mail: joselinvale200912@gmail.com. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7074-4609
[2]MSc, Estudante de Doutorado em Ciências Farmacêuticas. Universidade Federal de Alfenas. Alfenas. Minas Gerais. Brasil. E-mail: aleksander.santana@sou.unifal-mg.edu.br. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2132-5800
[3]Doutor em Ciências Farmacêuticas. Universidade Federal do Paraná. Curitiba. Paraná. Brasil. E-mail: cleibermarcio@gmail.com. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2123-6800
[4]M.D. Hospital Universitário Evangélico Mackenzie. Curitiba. Paraná. Brasil. E-mail: isadoradm1999@gmail.com. ORCID: https://orcid.org/ 0000-0001-8681-8927
[5]Doutora em Ciências Farmacêuticas. Universidade Federal do Paraná. Curitiba. Paraná. Brasil. E-mail: jodias@ufpr.br. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8548-8505
[6]Doutora em Agronomia. Universidade Federal do Paraná. Curitiba. Paraná. Brasil. E-mail: marilisdmiguel@gmail.com. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1126-92116

dados e após o processo de seleção, três estudos foram incluídos na revisão sistemática composta por 39.216 participantes. A prevalência de infecção fúngica invasiva em pacientes com diabetes tipo 2 foi de 4,48% (intervalos de confiança de 95%: 1,03%-10,15%). Dois dos estudos atenderam a todos os itens avaliados para qualidade metodológica. A certeza da síntese de evidências foi muito baixa. **Conclusão:** Esta revisão sistemática sintetizou a taxa de prevalência geral de infecção fúngica invasiva em pacientes com diabetes tipo 2, a qual foi de 4,48%. As principais espécies encontradas foram *Candida* , *Cryptococcus* e *Aspergillus.* No entanto, mais estudos sobre o tema em questão são necessários.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus; infecções fúngicas invasivas; *Candida*; *Cryptococcus*; *Aspergillus.*

ABSTRACT

Introduction: Diabetes mellitus is associated with an increased risk of developing infections caused by antimicrobial-resistant microorganisms, but there is still a lack of evidence synthesis related to invasive fungal infections and diabetes mellitus. **Objective:** To determine the prevalence of invasive fungal infections in patients with type 2 diabetes. **Methods:** This was a systematic review of prevalence and meta-analysis. The protocol was registered under number CRD42021288239. Methodological quality assessment was performed using the Joana Briggs Institute Critical Appraisal Checklist for Studies Reporting Prevalence Data. The quality of evidence synthesis was assessed using the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation. Prevalence across studies was calculated by random-effects meta-analysis using the PERSyst-MA tool version 1.0. **Results:** Of 10,343 studies found in the databases and after the selection process, three studies were included in the systematic review consisting of 39,216 participants. The prevalence of invasive fungal infection in patients with type 2 diabetes was 4.48% (95% confidence intervals: 1.03%-10.15%). Two of the studies met all items assessed for methodological quality. The certainty of evidence synthesis was very low. **Conclusion:** This systematic review summarized the overall prevalence rate of invasive fungal infection in patients with type 2 diabetes, which was 4.48%. The main species found were Candida, Cryptococcus and Aspergillus. However, further studies on the subject in question are needed.

Key words: Diabetes Mellitus; invasive fungal infections; *Candida*; *Cryptococcus*; *Aspergillus.*

RESUMEN

Introducción: La diabetes mellitus está asociada a un mayor riesgo de desarrollo de infecciones causadas por microorganismos resistentes a antimicrobianos, pero aún tiene una carencia de síntesis de evidencias relacionadas con infecciones fúngicas invasivas y diabetes mellitus. **Objetivo:** Determinar la prevalencia de infecciones fúngicas invasivas en pacientes con diabetes tipo 2. **Métodos:** Se trata de una revisión

sistemática de prevalencia y metaanálisis. El protocolo se registró con el número CRD42021288239. La evaluación de la calidad metodológica se realizó mediante Joana Briggs Institute Critical Appraisal Checklist for Studies Reporting Prevalence Data. La calidad de la síntesis de la evidencia se evaluó mediante Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation. La prevalencia entre los estudios se calculó mediante un metanálisis de efectos aleatorios con la herramienta PERSyst-MA, versión 1.0. **Resultados:** De 10,343 estudios encontrados en las bases de datos y luego del proceso de selección, tres estudios fueron incluidos en la revisión sistemática compuesta por 39.216 participantes. La prevalencia de infección fúngica invasiva en pacientes con diabetes tipo 2 fue del 4,48 % (intervalo de confianza del 95 %: 1,03 %-10,15 %). Dos estudios cumplieron con todos los criterios de calidad metodológica evaluados. La certeza de la síntesis de la evidencia fue muy baja. **Conclusión:** Esta revisión sistemática resumió la prevalencia general de infección fúngica invasiva en pacientes con diabetes tipo 2, que fue del 4,48 %. Las principales especies encontradas fueron Candida, Cryptococcus y Aspergillus. Sin embargo, se requieren más estudios sobre este tema.

Palabras clave: Diabetes mellitus; infecciones fúngicas invasivas; Candida; Cryptococcus; Aspergillus.

Artigo recebido em: 08/07/2025
Artigo aprovado em: 20/10/2026
Artigo publicado em: 27/10/2026
Doi: https://doi.org/10.24302/sma.v15.6008

INTRODUÇÃO

O Diabetes Mellitus é uma emergência sanitária global do século XXI.[1] Segundo a Federação Internacional de Diabetes, 351,7 milhões de pessoas em todo o mundo têm diabetes, diagnosticada ou não, um número que se concentra apenas na população de 20 a 64 anos.[1] Estima-se que, até 2030, mais de 400 milhões de adultos entre 20 e 64 anos terão diabetes mellitus.[1]

O diabetes mellitus é uma das dez ameaças globais à saúde devido ao seu impacto médico e às perdas econômicas.[2] Em outras palavras, essa doença gera gastos globais anuais de US$ 760 bilhões e, segundo estimativas para os anos de 2030 e 2045, os gastos podem chegar a US$ 825 bilhões e US$ 845 bilhões, respectivamente.[1]

Em relação à sua prevalência, é maior em países de baixa e média renda, mas varia de acordo com a região.[1,3] Nesse sentido, a região com maior prevalência é a América do Norte e Caribe (13,3%), seguida pelo Oriente Médio e Norte da África, Pacífico Ocidental e América do Sul e Central (13,3%, 12,8%, 9,6% e 9,4%, respectivamente).[1] Da mesma forma, varia de acordo com a faixa etária, sendo maior em adultos entre 75 e 79 anos, com prevalência de 19,9%, e com menor prevalência entre adultos entre 20 e 24 anos, representando 1,4%.[1] Por outro lado, o diabetes mellitus, juntamente com o câncer e as doenças cardíacas, está entre as doenças não

transmissíveis, responsáveis por mais de 70% de todas as mortes no mundo, o que representa 41 milhões de pessoas.[2] Nessa perspectiva, somente na região da América do Sul e Central, 44% das mortes relacionadas ao diabetes mellitus ocorrem em pessoas com menos de 60 anos.[1]

Além disso, o diabetes mellitus está associado ao aumento da morbidade e mortalidade cardiovascular e ao desenvolvimento de complicações microvasculares, como retinopatia diabética e doença renal diabética.[4,5] Observa-se também que o diabetes mellitus e doenças infecciosas podem coexistir durante a progressão da doença.[6] Nesse sentido, é considerado um fator de risco para infecções causadas por microrganismos resistentes, especialmente infecções do trato respiratório e urinário.[7] Evidências robustas na literatura demonstram a relação entre diabetes mellitus e infecções bacterianas, virais e parasitológicas.[8–14]

Além disso, muitas infecções são mais comuns em pacientes com diabetes mellitus, e algumas ocorrem quase exclusivamente nessa população, como a mucormicose rinocerebral e infecções de pele causadas por *Candida albicans*.[15,16]

No entanto, apesar dos dados citados acima sobre a associação entre diabetes mellitus e infecções, ainda não há pesquisas abrangentes que resuma a prevalência de infecções fúngicas invasivas em pacientes com diabetes mellitus. Por esse motivo, considera-se necessária a realização de uma revisão sistemática sobre o tema. O objetivo deste estudo é determinar a prevalência de infecções fúngicas invasivas em pacientes com diabetes tipo 2.

METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão sistemática de prevalência e meta-análise, desenvolvida de acordo com as recomendações do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis-PRISMA e do Meta-Analysis of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE).[17,18] O protocolo desta revisão foi registrado no banco de dados do International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) sob o número CRD42021288239.

A pergunta da pesquisa foi: Qual é a prevalência de infecções fúngicas invasivas em pacientes com Diabetes Mellitus tipo 2?

Critérios de elegibilidade

Os critérios de inclusão foram os seguintes: Estudos transversais completos que relataram dados de prevalência de infecções fúngicas invasivas em pacientes adultos (maiores de 18 anos) com diabetes mellitus tipo 2. Foram incluídos estudos que apresentaram informações sobre os critérios/métodos utilizados para avaliar o diabetes tipo 2 e diagnosticar infecções fúngicas invasivas, quando possível.[19,20]

Fontes de informação

A busca pelos estudos foi realizada nas bases de dados Embase, Lilacs, Medline (via Pubmed) e Scopus (do início até 25 de julho de 2024) por meio de uma estratégia de busca específica para cada uma das bases, as quais foram desenvolvidas utilizando o vocabulário controlado Medical Subject Headings (MESH) do Pubmed. Os operadores booleanos “OR” e “AND” foram utilizados para a combinação intra e intercategoria dos descritores e palavras-chave (Material Suplementar (Apêndice A)). Não foi utilizado nenhum tipo de filtro na busca, nem houve limites de data de publicação ou idiomas. Além disso, foi realizada uma busca adicional na literatura cinzenta das seguintes plataformas e com os termos utilizados: medRxiv (diabetes tipo 2 AND fungal) e DANS Data Station Life Sciences por meio do OpenGrey (diabetes tipo 2 AND infections) e uma busca manual na lista de referências de cada um dos estudos que conformaram a revisão sistemática a fim de identificar estudos potencialmente relevantes.

Após a busca dos estudos nas diferentes bases de dados, eles foram exportados para o gerenciador on-line Endnote e para a plataforma Rayyan,[21] e os estudos duplicados foram eliminados.

Processo de seleção

Posteriormente, os estudos foram selecionados por meio da leitura de seus títulos e resumos. Essa etapa foi realizada por dois pesquisadores independentes e quaisquer discrepâncias entre eles foram resolvidas por consenso. Esses estudos foram então recuperados por meio da busca pelo artigo completo e/ou contato com os próprios autores.

Os estudos que não foram recuperados na íntegra foram excluídos. No entanto, os estudos recuperados prosseguiram para a próxima etapa, a leitura na íntegra, por dois pesquisadores independentes, que os consideraram de acordo com os critérios de inclusão previamente estabelecidos. Os estudos que não atenderam aos critérios de inclusão foram excluídos e os motivos da exclusão foram apresentados em uma tabela.

Processo de coleta de dados

A extração de dados também foi realizada de forma independente por dois pesquisadores. Posteriormente, um dos pesquisadores verificou os dados extraídos pelo outro pesquisador. As seguintes variáveis foram coletadas para análise dos estudos:

1. Características dos estudos: autores, ano de publicação, país, tamanho da amostra, ano de coleta de dados.

2. Características do estado de saúde dos participantes: idade, critérios utilizados para avaliar o diabetes, duração média do diabetes.

3. Características do resultado: local da infecção, patógeno fúngico isolado, local de coleta da amostra, método de diagnóstico da infecção fúngica invasiva, taxa de mortalidade e prevalência.

Avaliação da qualidade metodológica

A avaliação da qualidade metodológica foi realizada utilizando Critical Appraisal Checklist for Studies Reporting Prevalence Data do Instituto Joana Briggs (JBI).[22,23] Esse checklist é composta por nove itens, a saber: 1. A estrutura amostral foi apropriada para abordar a população-alvo?; 2. Os participantes do estudo foram amostrados de forma adequada?; 3. O tamanho da amostra foi adequado?; 4. Os sujeitos do estudo e o ambiente foram descritos em detalhes?; 5. A análise de dados foi conduzida com cobertura suficiente da amostra identificada?; 6. Foram utilizados métodos válidos para a identificação da condição?; 7. A condição foi medida de forma padronizada e confiável para todos os participantes?; 8. Houve análise estatística apropriada?; 9. A taxa de resposta foi adequada e, em caso negativo, a baixa taxa de resposta foi gerenciada adequadamente?. A resposta para cada um dos itens pode ser: "sim", "não", "incerto" e "não aplicável". Esta etapa foi realizada por dois pesquisadores de forma independente e em seguida, verificada por um dos pesquisadores.

Métodos de síntese

A síntese dos resultados coletados foi apresentada em formato narrativo, as variáveis quantitativas foram apresentadas como média e desvio padrão, e as variáveis qualitativas como frequências relativas e absolutas.

A análise foi conduzida utilizando a ferramenta PERSyst -MA versão 1.0, um aplicativo online para o pacote R meta, versão 7.0-0.[24,25] A meta-análise de proporções foi realizada utilizando o modelo de efeitos aleatórios, e a heterogeneidade foi quantificada utilizando o DerSimonian -Laird como estimador de variância. A meta-análise empregou o método do inverso da variância, com a função de ligação de Freeman-Tukey para a análise dos dados de proporção.[23,24] Para explorar as possíveis causas da heterogeneidade, foi realizada uma análise de subgrupos por origem/fonte do estudo.

Método meta-analítico: - Método de variância inversa; - Estimador DerSimonian -Laird para tau^2; - Método de Jackson para intervalo de confiança de tau^2 e tau; - Intervalo de predição baseado na distribuição t (df = 1); - Transformação dupla de arco seno de Freeman-Tukey.[24]

Avaliação da certeza de evidências

Por fim, a avaliação da qualidade da síntese de evidências foi realizada por meio do Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE).[26,27]

RESULTADOS

Um total de 10.343 estudos foram identificados nas bases de dados, e 4.411 estudos foram eliminados antes da triagem. Três artigos conformaram a revisão sistemática (Figura 1). As características dos estudos incluídos são apresentadas na Tabela 1. Os estudos excluídos e os motivos da exclusão após a avaliação de elegibilidade encontram-se no Material Suplementar (Apêndice B).

Figura 1 – Fluxograma de processo de seleção dos estudos (PRISMA) 2020

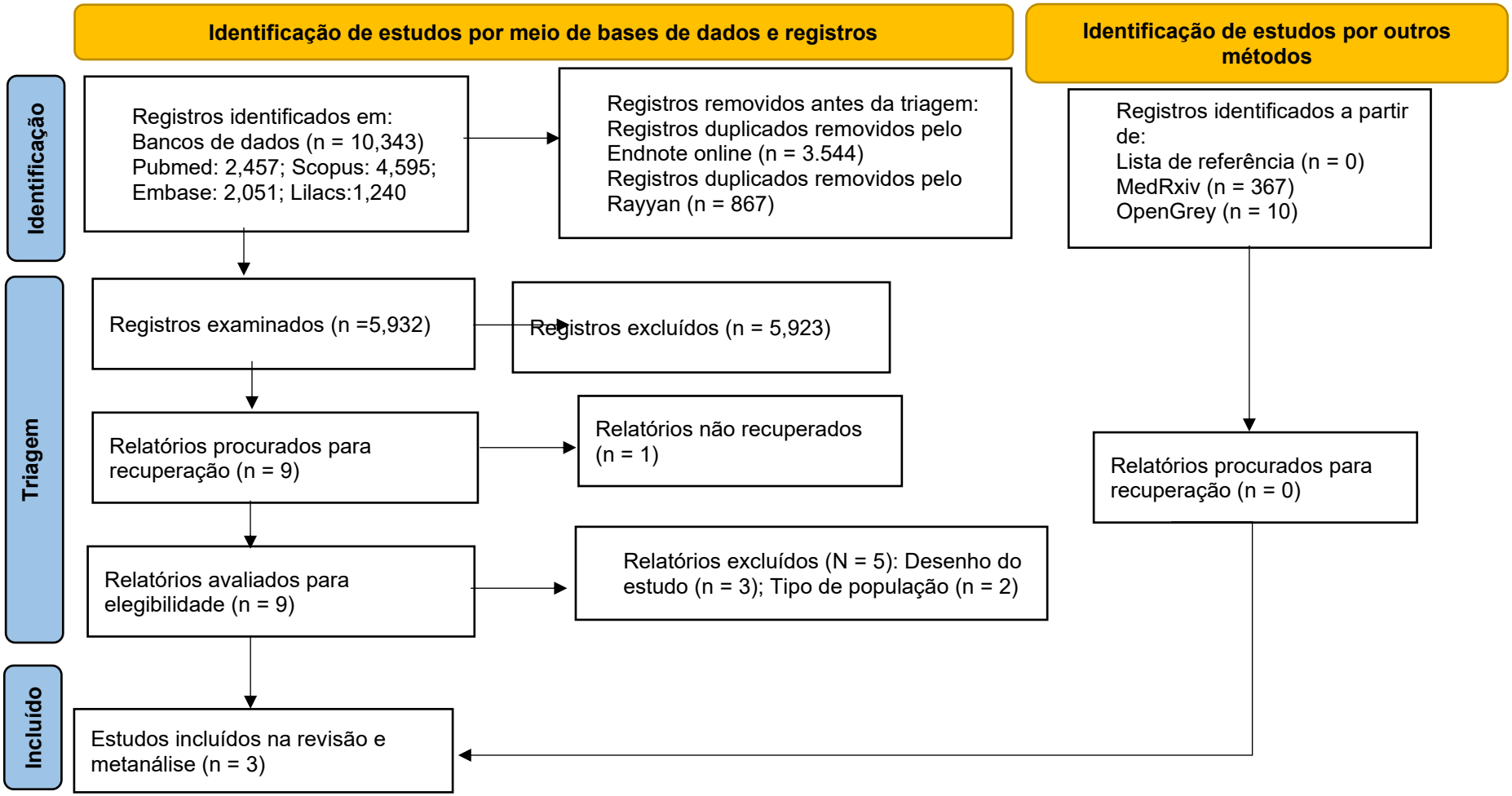


Tabela 1 – Características dos estudos incluídos.

Estudo (país)	Tamanho da amostra (ano de coleta de dados)	Idade média , anos (DP)	Tipo de estimativa de prevalência	Critérios para avaliação de diabetes/ Média (DP), HbA1c	Duração média do diabetes, meses (DP)	Local de infecção	Método de diagnóstico de infecção fúngica invasiva	Fungos isolados (%)	Taxa de mortalidade %	Prevalência % de infecção fúngica invasiva (N)
Chellan *et al* 2010 (Índia)[28]	518 382, homens (a partir de janeiro de 2008)	60,8 (10,2)	Prevalência	NR/ 9,8% (2,4)	193,4 (97,3)	Feridas nos membros inferiores	Amostra de tecido profundo/Cultura fúngica	*de Candida* (76,6) -Espécies *de Trichosporon* (12,8) -Fungos filamentosos (8,5) -Outras leveduras (2,1)*	NR	27,2 (141)
Li *et al* 2017 (China)[29]	7.714 (1997 a 2015)	54,3 (10,8) [a]	Hospitalares	CID-10-CM/ NR	50.4 (NR)	3 pacientes cérebro + pulmão; 1 paciente cérebro + sangue; 7 pacientes cérebro; 1 paciente Vértebras torácicas; 4 pacientes Pulmão	Manchas de tinta nanquim; Exame histopatológico; Cultura; Teste de aglutinação em látex; Ensaios de fluxo lateral ; Ensaio de fluxo lateral do antígeno criptocócico	- *Cryptococcus neoformans* , sequência tipo 5	33,0	0,21 (16)
Lao *et al* 2020 (China)[30]	30.984 (2013 a 2018)	60,5 (11,7)	NR	CID-10-CM/ 8,0% (2,2)	54,0 (NR)	Candidíase [b] ; Criptococose [c] ;	poliglicanos da cápsula criptocócica pelo teste de	Cepas de leveduras (57,7): -*Candida*	23,3	0,4 (120)

	Infecção por fungos [d]; Infecção fúngica mista [e]	aglutinação em látex; β-D glucano detecção; teste de antígeno galactomanano; cultura microbiana e biópsia	*albicans* (21,6), - *Criptococo neoformans* (17,1) Cepas de fungos (42,3):- *Aspergillus fumigatus* (12,6) **

DP: desvio padrão; HbA1c: hemoglobina glicosilada; CID-10-CM: Classificação Internacional de Doenças, Décima revisão, Modificação Clínica; MLST: tipagem de sequência multilocus ; PCR: reação em cadeia da polimerase; NR: não relatado; LCR: líquido cefalorraquidiano; N: número; a: o desvio padrão é obtido pela adição da média individual da amostra dos dados do estudo; b: trato urinário, 38,7%, cavidade abdominal, 32,3%, esôfago, 9,7%, corrente sanguínea, 6,5%, trato biliar, 3,2%, pulmão, 3,2%, cavidade abdominal + corrente sanguínea, 3,2%, corrente sanguínea + pelve renal, 3,2%; c: Pulmão, 64,0%, Meninges, 16,0%, Corrente sanguínea, 4,0%, Tecido mole, 4,0%, Corrente sanguínea+meninges , 4,0%, Pulmão+meninges , 4,0%, Cavidade abdominal+Pulmão+meninges , 4,0%; d: Pulmão, 69,4%, Seio maxilar, 26,5%, Pulmão+cérebro , 2,0%, Seio maxilar+cérebro , 2,0%; e: Pulmão, 53,3%, Cavidade abdominal, 13,3%, Seio maxilar, 6,7%, Trato urinário, 6,7%, Cavidade abdominal+ trato urinário, 6,7%, Pulmão+ trato urinário, 6,7%, Cavidade abdominal+sangue fluxo+pulmão , 6,7%; *: 18 espécies diferentes, *Candida parapsilosis* (36) 25,5%, *Candida tropicalis* (32) 22,7%, *Trichosporon Asahii* (18) 12,8%, *Candida albicans* (15) 10,6%, *Aspergillus sp* . (7) 5,0%, *Candida guilliermondii* (4) 2,8%, *Candida sp. não albicans* (4) 2,8%, *Candida glabrata* (4) 2,8%, *Fusarium sp.* (4) 2,8%, *Candida sake* (4) 2,8%, *Zygosaccharomyces sp.* (3) 2,1%, *Kodamaea ohmeri* (3) 2,1%, *Candida globosa* (2) 1,4%, *Candida krusei* (1) 0,7%, *Penicillium sp.* (1) 0,7%, *Candida lusitaniae* (1) 0,7%, *Candida famata* (1) 0,7%, *Candida melibiosica* (1) 0,7%; **: *Candida albicans* (24) 21,6%, *Candida glabrata* (9) 8,1%, *Candida tropicalis* (8) 7,2%, *Candida parapsilosis* (4) 3,6%, *Cryptococcus neoformans* (19) 17,1%, *Aspergillus fumigatus* (14) 12,6%, *Aspergillus flavus* (6) 5,4%, *Aspergillus niger* (2) 1,8%, *Aspergillus versicolor* (1) 0,9%, *Aspergillus* não classificado (14) 12,6%, *Mucor spp.* (8) 7,2%, *Rhizopus spp.* (1) 0,9%, *Fusarium spp.* (1) 0,9%.

A população do estudo foi recrutada em hospitais da Índia[28] e da China,[29,30] representada por participantes com idade média entre 54,3[29] e 60,8 anos.[28] Nos dois estudos que apresentaram níveis de hemoglobina glicada, estes foram de 8,0%[30] e 9,8%,[28] com duração média do diabetes de 54,0 e 193,4 meses, respectivamente.

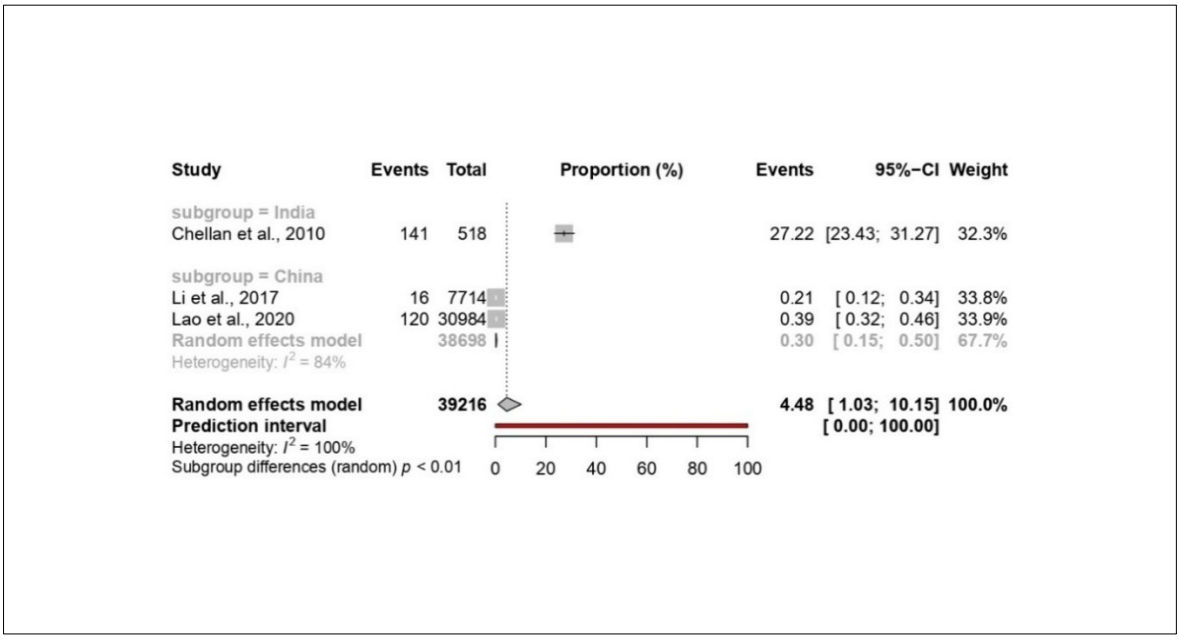
O local da infecção variou de infecção fúngica invasiva em feridas de membros inferiores[28] a infecções cerebrais, pulmonares e de vértebras torácicas,[29] até infecções do trato urinário e da cavidade abdominal (Tabela 1).[30] Os agentes causais predominantes identificados foram espécies de leveduras, como *Candida.* sp[28,30] e *Cryptococcus*,[29,30] bem como infecções causadas pela cepa de fungo *Aspergillus*[30] (Tabela 1).

Em relação à taxa de mortalidade, houve 31,2% de óbitos tanto em pacientes com meningite criptocócica quanto em pacientes com criptococose pulmonar.[29] No estudo de Lao *et al* (2020), a taxa de mortalidade foi de 23,3%, sendo maior em pacientes com infecção fúngica mista (8/15, 53,3%), seguida por infecção por fungos (10/49, 20,4%).[30]

Meta-análise

A prevalência combinada de infecções fúngicas invasivas em pacientes com diabetes tipo 2 foi de 4,48%, com intervalo de confiança de 95% de [1,03; 10,15] (Figura 2). O nível de heterogeneidade I2 foi de 100%. Uma análise de subgrupos foi realizada por país de origem dos artigos incluídos (Figura 2).

Figura 2 – Prevalência de infecção fúngica invasiva em pacientes com diabetes tipo 2



IC: intervalo de confiança de 95%.

Avaliação da qualidade metodológica

Em relação à avaliação da qualidade metodológica, dois dos estudos[28,30] atenderam a todos os critérios aplicados ao tipo de delineamento de estudo incluído. No caso do estudo de Li *et al* (2017), uma resposta pouco clara foi apresentada em relação ao item 8, pois não descreveram detalhadamente o tipo de análise estatística realizada.[29] Em relação ao item 9, consideramos que este critério não era aplicável à nossa pesquisa, uma vez que trata da taxa de resposta, número de desistências, rejeições ou participantes selecionados não encontrados (Quadro1).

Quadro 2 – Joana Briggs Institute Critical Appraisal Checklist for Studies Reporting Prevalence Data.

Estudos	**Avaliação crítica**									
	1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**Pontuação de qualidade**
Chellan *et al* 2010[28]	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	8/9
Li *et al* 2017[29]	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	PC	NA	7/9
Lao *et al* 2020[30]	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	8/9

1: A estrutura amostral foi apropriada para abordar a população-alvo?; 2: Os participantes do estudo foram amostrados de forma apropriada?; 3: O tamanho da amostra foi adequado?; 4: Os sujeitos do estudo e o cenário foram descritos em detalhes?; 5: A análise de dados foi conduzida com cobertura suficiente da amostra identificada?; 6: Foram usados métodos válidos para a identificação da condição?; 7: A condição foi medida de forma padrão e confiável para todos os participantes?; 8: Houve análise estatística apropriada?; 9: A taxa de resposta foi adequada e, se não, a baixa taxa de resposta foi gerenciada adequadamente?; S: sim; N: não; PC: pouco claro; NA: não aplicável.

Avaliação da certeza de evidências

A avaliação da síntese de evidências pelo GRADE mostrou uma certeza de evidência muito baixa (Tabela 2).

Tabela 2 – Avaliação da certeza de evidências pelo GRADE.

Avaliação da certeza							Impacto	Certeza	Importância
Nº de estudos	**Desenho do estudo**	**Risco de viés**	**Inconsistência**	**Evidência Indireta**	**Imprecisão**	**Outras considerações**			
Prevalência									
3	Estudos não randomizados	Não grave	Grave[a]	Não grave	Grave[b]	Nenhuma	A prevalência combinada de infecções fúngicas invasivas em pacientes com diabetes tipo 2 foi de 4,48% com um IC de 95% de [1,03; 10,15].	⊕◯◯◯ Muito baixo[a, b]	IMPORTANTE

Explicações
a. Foram incluídos três estudos que apresentaram heterogeneidade I2 de 100%, e a análise de subgrupos foi realizada por origem do estudo. Constatou-se que a heterogeneidade diminuiu (I2: 84%) no subgrupo correspondente à China.
b. Apenas três estudos foram incluídos, com amplo intervalo de confiança (1,03-10,15).

Saúde Meio Ambient. v. 15, p. 145-166, 2026
ISSNe **2316-347X**

Divergências entre o protocolo e o relatório de revisão sistemática

Existem diferenças entre o protocolo registrado anteriormente e a revisão sistemática relatada em relação ao delineamento do estudo, entre outros. Inicialmente, foi desenvolvida uma estratégia de busca e a busca foi realizada em cada uma das bases de dados (Pubmed , Embase, Web of Science, Scopus e Lilacs) (Material suplementar: Apêndice C), em seguida foram exportadas para o Endnote online e para a plataforma Rayyan. Uma vez eliminados os artigos duplicados, os títulos e resumos foram submetidos à triagem, que foi realizada por dois pesquisadores de forma independente. No entanto, não foi possível encontrar nenhum artigo com o delineamento de estudo previamente estabelecido (caso-controle e estudo de coorte) e, portanto, não atendia ao objetivo da pesquisa, que era: O Diabetes Mellitus é considerado um fator de risco para o desenvolvimento de Infecções Fúngicas Invasivas?.

Portanto, optou-se por realizar uma pesquisa que sintetizara a prevalência de infecções fúngicas invasivas em pacientes com diabetes tipo 2, visto que este continua sendo um tema de relevância para nossa pesquisa e prática profissional. Assim, uma nova estratégia de busca foi desenvolvida e a população do estudo foi ampliada para que o protocolo incluísse: Pacientes adultos com mais de 18 anos hospitalizados ou em unidades de cuidados de longa permanência. Na revisão atual, foram incluídos todos os pacientes com mais de 18 anos diagnosticados com diabetes tipo 2, sem restrição de local/local de internação.

Além disso, a ferramenta de avaliação da qualidade metodológica utilizada foi alterada da Escala Newcastle-Ottawa (NOS) para a Joana Briggs Institute Critical Appraisal Checklist for Studies Reporting Prevalence Data.

DISCUSSÃO

Esta revisão sistemática encontrou uma taxa de prevalência global de 4,48%, de acordo com a meta-análise realizada, na qual dois dos estudos apresentaram dados relacionados ao nível médio de hemoglobina glicosilada (HbA1c). Isso pode ser um fato relevante, visto que existem estudos que associam diabetes e infecção, e que esta ocorre devido a uma alteração do sistema imunológico inato causada por altos níveis de glicose no sangue.[31,32] Conforme apresentado em um estudo prospectivo com 502.871 pacientes, no qual foi demonstrado um risco aumentado, com razão de risco de 1,18, para sepse em pacientes com diabetes tipo 2 e níveis de HbA1c de 7% ou mais.[33]

Nesse sentido, no estudo de Chellan *et al* (2010),[28] realizaram uma avaliação estatística para associar a presença de infecção fúngica em tecidos profundos com diversas variáveis mensuradas (idade, duração da ferida, HbA1c, índice tornozelo-braquial, limiar de percepção de vibração, tensão transcutânea de oxigênio e duração do diabetes).[28] Foi constatado que pacientes com níveis mais elevados de HbA1c apresentaram significativamente mais infecções fúngicas, com os níveis de HbA1c atingindo valores médios de 9,8%.[28] Esses níveis de HbA1c relatados excedem a meta glicêmica (menos de 7% a 7,5%) recomendada pela Associação Americana de

Diabetes em pacientes adultos saudáveis, bem como pacientes com doenças crônicas e estado funcional e cognitivo estáveis.[34,35]

Por outro lado, o outro estudo, que também relatou a HbA1c média (8,0%) dos pacientes, destacou que a HbA1c foi maior em pacientes que foram a óbito do que em sobreviventes (8,8 – 2,5 vs 7,7 – 2,1%).[30] Isso corrobora a importância do manejo adequado do diabetes e reafirma o impacto entre os níveis de glicemia, infecções e complicações recorrentes deste último.

Uma das razões para os altos valores de HbA1c é provavelmente o manejo inadequado do diabetes, visto que no estudo de Lao *et al* (2020), 67,5% dos pacientes estavam em tratamento para diabetes e, apesar disso, o nível médio de HbA1c estava acima da meta glicêmica.[30,34] No entanto, isso pode ser secundário à duração média do diabetes, que foi superior a 10 anos.[28] Verificou-se que uma duração superior a 10 anos estava significativamente associada ao controle glicêmico inadequado.[36]

Vale ressaltar que, no estudo de Li *et al* (2017), 31,25% dos pacientes com diabetes não estavam recebendo tratamento para essa condição crônica, com duração da doença de seis a 12 meses.[29] Neste estudo, três desses cinco pacientes sofriam de infecções criptocócicas concomitantes no cérebro e nos pulmões.[29]

Portanto, cabe destacar que o diabetes desempenha um papel importante no desenvolvimento de diversos tipos de infecções, sendo considerado, juntamente com neoplasias malignas, transplantes e uso de drogas ilícitas, como um fator de risco recorrente para o desenvolvimento de infecções fúngicas invasivas, visto que 93% (42/45) da amostra apresentaram essas condições de saúde.[11] Além disso, o risco de hospitalização por infecção aumenta em pacientes com diabetes quando comparados a pacientes sem diabetes.[37]

Em relação à mortalidade, um estudo chinês envolvendo 135.405 participantes constatou que o diabetes tem uma associação significativa com o aumento do risco de mortalidade por todas as causas.[38] Por outro lado, no estudo de Li *et al* (2017), foi encontrada uma taxa de mortalidade de 33,0% tanto em pacientes com meningite criptocócica quanto em pacientes com criptococose pulmonar.[29] Nesse sentido, vale ressaltar que o diabetes foi considerado um preditor de mortalidade (OR 2,29, IC 95% 0,21-24,6) em pacientes com criptococose internados em um hospital na Índia.[39]

Entre as espécies predominantes nesta revisão sistemática, as leveduras foram *Candida parapsilosis* (25,5%), seguida por *Candida tropicalis* (22,7%).[28] Em consonância com achados anteriores, nos quais, dos 97 casos de *Candida não albicans* identificados, 42,6% pertenciam a *Candida parapsilosis* e 25% a *Candida tropicalis*.[40] A terceira espécie de levedura mais comum encontrada no estudo de Chellan *et al* (2010) foi *Trichosporon. asahii*, em 12,8% dos pacientes.[28] O gênero ao qual esta levedura pertence foi estudado recentemente, com *Trichosporon Asahii* sendo um dos 16 tipos de espécies patogênicas.[41] Cabe destacar, que o diabetes foi uma das doenças subjacentes mais comuns encontradas em um estudo de 140 casos relatados de *Trichosporon. infecção por asahii* ao longo de 23 anos (19/140, 13,6%).[41]

Outro gênero de levedura mais comum nesta revisão sistemática foi *o Cryptococcus* , considerado um tipo de fungo oportunista, que causa infecções em pacientes com imunidade comprometida, como HIV e outras comorbidades.[42] Isso foi observado neste estudo, visto que um quarto dos pacientes (4) havia sido submetido a transplante renal.[29] Em consonância com isso, 11% dos pacientes com diabetes e infecções fúngicas invasivas de cabeça e pescoço haviam recebido transplante.[11]

Por outro lado, no estudo de Li *et al* (2017), a prevalência encontrada de criptococose em pacientes com diabetes tipo 2 em um hospital na China em um período de 18 anos foi de 0,21%.[29] Cabe ressaltar que, neste estudo, a infecção ocorre em pessoas de maior idade, ao contrário do que foi observado anteriormente em pacientes com criptococose e HIV.[29,42] Isso reforça os fatores de risco emergentes nesse tipo de infecção, visto que, em um estudo retrospectivo de seis anos, seis em cada 15 casos de criptococose eram pacientes infectados pelo HIV com faixa etária entre 33 e 56 anos.[43]

Em relação ao sítio de infecção causado pelo *Cryptococcus*, os sítios predominantes foram o sistema nervoso central, seguido pelo sistema pulmonar. [29,30] Isso está de acordo com o estudo de Nsenga *et al* (2021), no qual foi constatado que 68,1% e 14,9% dos pacientes com diabetes apresentaram meningite criptocócica e doença pulmonar isolada, respectivamente.[44]

Em relação ao estudo de Lao *et al* (2020), apesar de ser descrito no delineamento do estudo como um estudo retrospectivo, eles conduziram um estudo paralelo com 2 grupos, um grupo controle composto por pacientes com diabetes tipo 2, mas sem doença fúngica invasiva e o outro grupo com ambas as condições.[30] Nesse sentido, a nefropatia diabética foi mais prevalente no grupo de pacientes com doença fúngica invasiva, e apresentaram diferenças significativas em termos de linfopenia, anemia, hipoalbuminemia e níveis elevados de creatinina sérica.[30] Deve-se ressaltar que a inclusão deste estudo se deu porque apresentaram os dados da população de interesse de forma separada dos outros grupos e informação sobre a prevalência.

Neste estudo, a espécie de levedura mais comum encontrada foi *Candida albicans* em 21,6% dos pacientes e *Candida parapsilopsis* representada por apenas 3,6%.[30] Em contraste com o estudo de Chellan *et al* (2010), no qual o gênero *Candida* representou 76,6% dos principais agentes causadores de infecções fúngicas invasivas com sua principal espécie, *Candida parapsilopsis* em 25,5% dos isolados, seguida por *Candida albicans* em 10,6% dos casos.[28] Apesar de os estudos terem sido realizados em diferentes áreas geográficas (Índia e China) e de haver discrepância entre as espécies encontradas em ambos os estudos, há dados de ambas as regiões que descrevem *Candida albicans* como o principal agente causador de infecção fúngica invasiva.[30,45,46]

Em relação à principal cepa de fungo descrita no estudo de Lao *et al* (2020), foi *Aspergillus fumigatus* (12,6%), seguido por *Aspergillus flavus* (5,4%), e os sítios de infecção mais comuns foram pulmonar e sinusal (69,4%, 26,5%), respectivamente.[30] Isso está de acordo com um estudo sobre micoses pulmonares, no qual se observou

que *Aspergillus fumigatus* representou o segundo agente causal mais comum (11 casos; 19,6%) em um hospital no México.[47]

Em relação às limitações desta revisão sistemática, o número limitado de estudos encontrados dificulta conclusões robustas. No entanto, a busca foi ampla e abrangente. Portanto, é necessária cautela ao generalizar e extrapolar os resultados desta pesquisa. Além disso, o fato de se tratar de uma revisão sistemática de estudos observacionais está sujeito a limitações inerentes aos estudos. Outra limitação está relacionada à avaliação muito baixa da certeza das evidências, devido à inconsistência e imprecisão encontradas nos estudos incluídos. Tal inconsistência e imprecisão são influenciadas pelo alto grau de heterogeneidade dos estudos, bem como pela ampla gama de intervalos de confiança encontrados, respectivamente.

CONCLUSÃO

Entretanto, esta é uma revisão sistemática que sintetizou a taxa de prevalência geral (4,48%) de infecção fúngica invasiva em pacientes com diabetes tipo 2, resultado que demonstra o nível de relevância que este tipo de infecção tem nesta população, e o interesse que deve ser dado a esta condição de saúde. As principais espécies encontradas foram *Candida*, *Cryptococcus* e *Aspergillus*. Portanto, cabe ressaltar que esta pesquisa é útil para profissionais de saúde, formuladores de políticas e usuários. Contudo, mais estudos sobre o tema em questão são necessários.

AGRADECIMENTOS

Fontes de Financiamento: Este trabalho está sendo financiado pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001. O financiador não tem participação direta ou indireta na preparação e relato desta Revisão Sistemática.

REFERÊNCIAS

1. International Diabetes Federation. IDF diabetes atlas 10th edition 2021 [Internet]. Diabetesatlas.org. 2021 [cited 2025 feb 27]. Available from: https://www.diabetesatlas.org

2. Organização Mundial da Saúde. Ten threats to Global Health in 2019.WHO/Pan American Health Organization [Internet]. PAHO. [cited 2025 feb 27]. Available from: https://www.paho.org/en/news/17-1-2019-ten-threats-global-health-2019.

3. World Health Organization. Diabetes [Internet]. World Health Organization. 2024 [cited 2025 feb 27]. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes

4. American Diabetes Association. 10. Cardiovascular disease and risk management: Standards of medical care in Diabetes-2021. Diabetes Care [Internet]. 2021 Jan [cited 2026 Oct 27];44(Suppl 1):S125–50. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33298421/

5. Izar MCO, Fonseca FAH, Faludi AÁ, Araújo DB, Valente F, Bertoluci M. Manejo do risco cardiovascular: dislipidemia. Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes; 2022. Doi: https://doi.org/10.29327/557753.2022-19

6. López-Simarro F, Redondo Margüello E, Mediavilla Bravo JJ, Soriano Llora T, Iturralde Iriso J, Hormigo Pozo A. [Prevention and treatment of infectious diseases in diabetic patients]. Semergen [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2025 Feb 17];45(2):117–27. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30580897/

7. Carrillo-Larco RM, Anza-Ramírez C, Saal-Zapata G, Villarreal-Zegarra D, Zafra-Tanaka JH, Ugarte-Gil C, et al. Type 2 diabetes mellitus and antibiotic-resistant infections: a systematic review and meta-analysis. J Epidemiol Community Health (1978) [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2025 Feb 17];76(1):75–84. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34326183/

8. Bassetti M, Trecarichi EM, Mesini A, Spanu T, Giacobbe DR, Rossi M, et al. Risk factors and mortality of healthcare-associated and community-acquired Staphylococcus aureus bacteraemia. Clin Microbiol Infect [Internet]. 2012 [cited 2025 Feb 17];18(9):862–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21999245/

9. Carrillo-Larco RM, Altez-Fernandez C, Ugarte-Gil C. Is diabetes associated with malaria and malaria severity? A systematic review of observational studies. Wellcome Open Res [Internet]. 2019 Dec 11 [cited 2025 Feb 17];4:136. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31976376/

10. Dunachie S, Chamnan P. The double burden of diabetes and global infection in low and middle-income countries. Trans R Soc Trop Med Hyg [Internet]. 2019 Feb 1 [cited 2025 Feb 17];113(2):56–64. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30517697/

11. Hou T, Bell WR, Mesa H. Invasive Fungal Infections of the Head and Neck: A Tertiary Hospital Experience. Pathogens [Internet]. 2024 Jul 1 [cited 2025 Feb 17];13(7). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39057757/

12. Jeon CY, Murray MB. Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: a systematic review of 13 observational studies. PLoS Med [Internet]. 2008 Jul [cited 2025 Feb 17];5(7):1091–101. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18630984/

13. Lontchi-Yimagou E, Feutseu C, Kenmoe S, Djomkam Zune AL, Kinyuy Ekali SF, Nguewa JL, et al. Non-autoimmune diabetes mellitus and the risk of virus infections: a systematic review and meta-analysis of case-control and cohort studies. Sci Rep [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2025 Feb 26];11(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33903699/

14. van Crevel R, van de Vijver S, Moore DAJ. The global diabetes epidemic: what does it mean for infectious diseases in tropical countries? Lancet Diabetes Endocrinol [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2025 Feb 17];5(6):457–68. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27499355/

15. Gutiérrez-Delgado EM, Treviño-González JL, Montemayor-Alatorre A, Ceceñas-Falcón LA, Ruiz-Holguín E, Andrade-Vázquez CJ, et al. Chronic rhino-orbito-cerebral mucormycosis: A case report and review of the literature. Ann Med Surg (Lond) [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2025 Feb 17];6:87–91. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26981237/

16. R R, M.R. M, Kumar SP. Mucormycosis Following Tooth Extraction in a Diabetic Patient: A Case Report. Cureus [Internet]. 2020 Aug 15 [cited 2025 Feb 17];12(8). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32944471/

17. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ [Internet]. 2021 Mar 29 [cited 2025 Feb 17];372. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33782057/

18. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. JAMA [Internet]. 2000 Apr 19 [cited 2025 Feb 20];283(15):2008–12. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10789670/

19. ElSayed NA, McCoy RG, Aleppo G, Balapattabi K, Beverly EA, Briggs Early K, et al. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2025. Diabetes Care [Internet]. 2025 Jan 1 [cited 2025 Feb 20];48(Supplement_1):S27–49. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39651986/

20. Peter Donnelly J, Chen SC, Kauffman CA, Steinbach WJ, Baddley JW, Verweij PE, et al. Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. Clin Infect Dis [Internet]. 2020 Sep 15 [cited 2025 Feb 20];71(6):1367–76. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31802125/

21. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. Syst Rev [Internet]. 2016 Dec 5 [cited 2025 Feb 17];5(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27919275/

22. Migliavaca CB, Stein C, Colpani V, Munn Z, Falavigna M. Quality assessment of prevalence studies: a systematic review. J Clin Epidemiol [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2025 Feb 20];127:59–68. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32679313/

23. Munn Z, MClinSc SM, Lisy K, Riitano D, Tufanaru C. Methodological guidance for systematic reviews of observational epidemiological studies reporting prevalence

and cumulative incidence data. Int J Evid Based Healthc [Internet]. 2015 Sep 1 [cited 2025 Feb 20];13(3):147–53. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26317388/

24. Borges Migliavaca C, Stein C, Colpani V, Barker TH, Munn Z, Falavigna M. How are systematic reviews of prevalence conducted? A methodological study. BMC Med Res Methodol [Internet]. 2020 Apr 26 [cited 2025 Feb 20];20(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32336279/

25. Semendric I, Barker TH, Haller OJ, Pollock D, Collins-Praino LE, Whittaker AL. Prevalence of cancer-related cognitive impairment in pediatric patients and survivors of non-CNS cancers: A systematic review and meta-analysis. medRxiv [Internet]. 2025 Jan 24 [cited 2025 Feb 20];2025.01.22.25320991. Available from: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2025.01.22.25320991v1

26. GRADEpro. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University and Evidence Prime, 2025. Available from gradepro.org. 2025

27. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman Andrew. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman Andrew, editors. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Available from guidelinedevelopment.org/handbook.; 2013

28. Chellan G, Shivaprakash S, Ramaiyar SK, Varma AK, Varma N, Sukumaran MT, et al. Spectrum and prevalence of fungi infecting deep tissues of lower-limb wounds in patients with type 2 diabetes. J Clin Microbiol [Internet]. 2010 Jun [cited 2025 Feb 26];48(6):2097–102. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20410345/

29. Li Y, Fang W, Jiang W, Hagen F, Liu J, Zhang L, et al. Cryptococcosis in patients with diabetes mellitus II in mainland China: 1993-2015. Mycoses [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2025 Feb 26];60(11):706–13. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28857298/

30. Lao M, Li C, Li J, Chen D, Ding M, Gong Y. Opportunistic invasive fungal disease in patients with type 2 diabetes mellitus from Southern China: Clinical features and associated factors. J Diabetes Investig [Internet]. 2020 May 1 [cited 2025 Feb 26];11(3):731–44. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31758642/

31. Berbudi A, Rahmadika N, Tjahjadi AI, Ruslami R. Type 2 Diabetes and its Impact on the Immune System. Curr Diabetes Rev [Internet]. 2020 Oct 28 [cited 2025 Feb 17];16(5):442–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31657690/

32. Zhou Z, Wang H, Tan S, Zhang H, Zhu Y. The alterations of innate immunity and enhanced severity of infections in diabetes mellitus. Immunology [Internet]. 2024 Mar 1 [cited 2025 Feb 17];171(3):313–23. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37849389/

33. Balintescu A, Lind M, Franko MA, Oldner A, Cronhjort M, Svensson AM, et al. Glycemic Control and Risk of Sepsis and Subsequent Mortality in Type 2 Diabetes. Diabetes Care [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2025 Feb 17];45(1):127–33. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34716212/

34. ElSayed NA, McCoy RG, Aleppo G, Balapattabi K, Beverly EA, Early B, et al. 6. Glycemic Goals and Hypoglycemia: Standards of Care in Diabetes-2025. Diabetes Care [Internet]. 2025 Jan 1 [cited 2025 Feb 17];48(Supplement_1):S128–45. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39651981/

35. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 13. Older Adults: Standards of Care in Diabetes-2025. Diabetes Care [Internet]. 2025 Jan 1 [cited 2025 Feb 17];48(Supplement_1):S266–82. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39651977/

36. Garedo AW, Tesfaye GT, Tamrat R, Wynendaele E. Glycemic control and associated factors in patients with type 2 diabetes in Southwest Ethiopia: a prospective observational study. BMC Endocr Disord [Internet]. 2024 Dec 1 [cited 2025 Feb 17];24(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39633380/

37. Critchley JA, Carey IM, Harris T, DeWilde S, Hosking FJ, Cook DG. Glycemic Control and Risk of Infections Among People With Type 1 or Type 2 Diabetes in a Large Primary Care Cohort Study. Diabetes Care [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2025 Feb 17];41(10):2127–35. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30104296/

38. Tian Y, Qiu Z, Wang F, Deng S, Wang Y, Wang Z, et al. Associations of Diabetes and Prediabetes With Mortality and Life Expectancy in China: A National Study. Diabetes Care [Internet]. 2024 Nov 1 [cited 2025 Feb 17];47(11). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39255435/

39. Dabas Y, Xess I, Pandey M, Ahmed J, Sachdev J, Iram A, et al. Epidemiology and Antifungal Susceptibility Patterns of Invasive Fungal Infections (IFIs) in India: A Prospective Observational Study. J Fungi (Basel) [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2025 Feb 17];8(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35049974/

40. Hernández-Pabón JC, Tabares B, Gil Ó, Lugo-Sánchez C, Santana A, Barón A, et al. Candida Non- albicans and Non- auris Causing Invasive Candidiasis in a Fourth-Level Hospital in Colombia: Epidemiology, Antifungal Susceptibility, and Genetic Diversity. J Fungi (Basel) [Internet]. 2024 May 1 [cited 2025 Feb 26];10(5). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38786681/

41. Li H, Guo M, Wang C, Li Y, Fernandez AM, Ferraro TN, et al. Epidemiological study of Trichosporon asahii infections over the past 23 years. Epidemiol Infect [Internet]. 2020 [cited 2025 Feb 17];148. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32703332/

42. Ben Abid F, Abdel Rahman S. Al Soub H, Al Maslamani M, Ibrahim WH, Ghazouani H, Al-Khal A, et al. Incidence and clinical outcome of Cryptococcosis

in a nation with advanced HIV surveillance program. Aging Male [Internet]. 2020 [cited 2025 Feb 17];23(5):1125–30. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31741419/

43. Dollo I, Menu E, Dudouet P, Aubry C, L'Ollivier C, Ranque S. Cryptococcosis at the university hospital of Marseille: A case series. J Mycol Med [Internet]. 2024 Sep 1 [cited 2025 Feb 17];34(3). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39024675/

44. Nsenga L, Kajjimu J, Olum R, Ninsiima S, Kyazze AP, Ssekamatte P, et al. Cryptococcosis complicating diabetes mellitus: a scoping review. Ther Adv Infect Dis [Internet]. 2021 [cited 2025 Feb 17];8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33996076/

45. Dai Z, Lan X, Cai M, Liao Y, Zhang J, Ye N, et al. Nineteen years retrospective analysis of epidemiology, antifungal resistance and a nomogram model for 30-day mortality in nosocomial candidemia patients. Front Cell Infect Microbiol [Internet]. 2025 Feb 3 [cited 2025 Feb 17];15. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39963405/

46. Rahate K, Arshi A, Barai RS, Chakraborty S, Idicula-Thomas S. EpiCandIn: An open online resource for epidemiology of Candida infections in India. Indian J Med Res [Internet]. 2024 Aug 17 [cited 2025 Feb 17];159(6):576–80. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39382461/

47. Hernández-Solís A, Camerino Guerrero A, Colín Muñoz Y, Bazán Cuervo S, Cícero Sabido R, Reding-Bernal A. [Pulmonary mycosis in patients with diabetes mellitus. Clinical characteristics and risk factors]. Rev Iberoam Micol [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2025 Feb 17];37(2):53–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32616359/