

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA

Instituto de Ciências Biomédicas

Programa de Pós-Graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicadas

Avaliação do uso de profilaxia antifúngica e perfil clínico de pacientes acometidos por leucemia mieloide aguda

LUIZ RICARDO SOLDI

Uberlândia

Agosto/2023

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA

Instituto de Ciências Biomédicas

Programa de Pós-Graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicadas

Avaliação do uso de profilaxia antifúngica e perfil clínico de pacientes acometidos por leucemia mieloide aguda

Tese apresentada ao colegiado do programa de Pós-graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicadas da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito parcial a obtenção do título de Doutor na área de concentração: Imunobiologia dos processos alérgicos, autoimunes e tumorais.

Luiz Ricardo Soldi

Discente

Prof. Dr. Marcelo José Barbosa Silva

Orientador

Uberlândia

Agosto/2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Sistema de Bibliotecas da UFU, MG, Brasil.

S684a Soldi, Luiz Ricardo, 1991-
2023 Avaliação do uso de profilaxia antifúngica e perfil clínico de
pacientes acometidos por leucemia mieloide aguda [recurso eletrônico] /
Luiz Ricardo Soldi. - 2023.

Orientador: Marcelo José Barbosa Silva.

Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Uberlândia, Programa
de Pós-Graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicadas.

Modo de acesso: Internet.

Disponível em: <http://doi.org/10.14393/ufu.te.2023.8065>

Inclui bibliografia.

1. Imunologia. I. Silva, Marcelo José Barbosa, 1976-, (Orient.). II.
Universidade Federal de Uberlândia. Programa de Pós-Graduação em
Imunologia e Parasitologia Aplicadas. III. Título.

CDU: 612.017

André Carlos Francisco
Bibliotecário - CRB-6/3408



ATA DE DEFESA - PÓS-GRADUAÇÃO

Programa de Pós-Graduação em:	Imunologia e Parasitologia Aplicadas				
Defesa de:	Tese de Doutorado nº 154				
Data:	vinte e dois de agosto de dois mil e vinte três	Hora de início:	08h00	Hora de encerramento:	11h52
Matrícula do Discente:	11923IPA004				
Nome do Discente:	Luiz Ricardo Soldi				
Título do Trabalho:	Avaliação do uso de profilaxia antifúngica e perfil clínico de pacientes acometidos por leucemia mieloide aguda				
Área de concentração:	Imunologia e Parasitologia Aplicadas				
Linha de pesquisa:	Imunobiologia dos Processos Alérgicos, Autoimunes e Tumoriais				
Projeto de Pesquisa de vinculação:	Marcadores Biomoleculares e Vias de Sinalização em Processos Neoplásicos				

No dia 22 de agosto de 2023, reuniu-se, por vídeo conferência, a Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicadas, assim composta pelo Presidente(a): Marcelo José Barbosa Silva (Orientador) - ICBIM /UFU; Titulares: Mônica Camargo Sopelete - ICBIM /UFU; Luiz Cláudio de Carvalho Duarte - FAMED /UFU- Departamento de Clínica Médica; Morun Bernardino Neto - Universidade de São Paulo/USP; Guilherme Vannucchi Portari - Universidade Federal do Triângulo Mineiro/UFTM.

Iniciando os trabalhos o(a) presidente da mesa, Prof. Marcelo José Barbosa Silva, apresentou a Comissão Examinadora e o candidato, agradeceu a presença do público, e concedeu ao Discente a palavra para a exposição do seu trabalho. A duração da apresentação do Discente, o tempo de arguição e resposta foram conforme as normas do Programa.

A seguir o senhor(a) presidente concedeu a palavra, pela ordem sucessivamente, aos(às) examinadores(as), que passaram a arguir o(a) candidato(a). Ultimada a arguição, que se desenvolveu dentro dos termos regimentais, a Banca, em sessão secreta, atribuiu o resultado final, considerando o(a) candidato(a):

APROVADO

Esta defesa faz parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Doutor.

O competente diploma será expedido após cumprimento dos demais requisitos, conforme as normas do Programa, a legislação pertinente e a regulamentação interna da UFU.

Nada mais havendo a tratar foram encerrados os trabalhos. Foi lavrada a presente ata que após lida e achada conforme foi assinada pela Banca Examinadora.



Documento assinado eletronicamente por **Monica Camargo Sopelete, Professor(a) do Magistério Superior**, em 29/08/2023, às 19:10, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Marcelo José Barbosa Silva, Professor(a) do Magistério Superior**, em 30/08/2023, às 08:29, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Luiz Cláudio de Carvalho Duarte, Médico(a)**, em 30/08/2023, às 11:52, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Guilherme Vannucchi Portari, Usuário Externo**, em 30/08/2023, às 12:52, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Morun Bernardino Neto, Usuário Externo**, em 30/08/2023, às 13:41, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://www.sei.ufu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **4777054** e o código CRC **D5D4E343**.

Referência: Processo nº 23117.062476/2023-27

SEI nº 4777054

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho, com muita gratidão, aos que apoiaram a minha trajetória acadêmica.

“A humildade é a única base sólida de todas as virtudes”
(Confúcio)

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu orientador, Prof. Dr. Marcelo José Barbosa Silva, pela oportunidade, ensinamentos e orientação durante todo o trabalho.

Ao meu melhor amigo, Renato de Castro Suga, cujo apoio durante os últimos 5 anos foi fundamental, agradeço o companheirismo diário e por toda a assistência com o aprimoramento do meu texto.

Aos meus amigos, Ricardo Paixão e Eduardo Petrucci, pela amizade nos dias difíceis.

Aos colegas de laboratório de pesquisa pelo trabalho em equipe e a disposição.

À CAPES pela concessão de bolsa.

RESUMO

Introdução: Leucemias agudas são doenças complexas para tratar e possuem uma alta taxa de mortalidade. A imunossupressão consequente da quimioterapia torna o paciente susceptível a uma variedade de infecções, inclusive infecções fúngicas invasivas (IFIs). As infecções estão entre as principais causas de óbitos em pacientes realizando quimioterapia para tratamento de leucemia mieloide aguda. A quimioterapia de indução, a primeira iniciativa no tratamento, destaca-se como efetiva em atingir remissão, mas é altamente tóxica, o que resulta em uma alta taxa de mortalidade, parte resultante de infecções bacterianas, virais e fúngicas. O uso de medicamentos antifúngicos e antibacterianos como profiláticos têm se apresentado como efetivos na prevenção da instalação dessas infecções, porém o seu uso ainda é opcional. Devido a isso, apenas alguns centros de tratamento estabeleceram protocolos de profilaxia antifúngica. Portanto, esse trabalho possuiu como objetivo realizar uma revisão sistemática e meta-análise a respeito do uso de profilaxia antifúngica em pacientes portadores de leucemias agudas realizando quimioterapia e investigar a frequência de infecção por fungos e bactérias em pacientes portadores de leucemia mieloide aguda que realizaram quimioterapia de indução no Hospital do Câncer de Uberlândia entre 2017 e 2021, avaliando se a profilaxia utilizada diminuiu o número de infecções. **Métodos:** A revisão sistemática foi realizada através do uso de uma estratégia população-variável-resultado (PVO), com palavras-chave escolhidas utilizadas para buscas de bases de dados online. Os estudos incluídos foram selecionados e os dados coletados para desenvolver resultados descritivos para todos os estudos e, para os estudos que se encaixavam nos critérios, uma meta-análise do risco relativo (RR) foi realizado para frequência de infecções, mortalidade intra-hospitalar e remissão completa (RC). Após a realização da revisão sistemática e meta-análise foi realizado o estudo retrospectivo no Hospital do Câncer de Uberlândia, que se iniciou pela formulação de uma lista de prontuários de pacientes que foram identificados com o CID referente a leucemia mieloide aguda. A partir dessa lista foram analisados os dados presentes no Sistema de Informações Hospitalares (SIH) e em prontuários físicos no setor de estatística do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HC-UFU). Os dados coletados foram então organizados e analisados para identificar frequência de infecções, efeito da profilaxia, sobrevida e uso de antibióticos. **Resultados:** Foram incluídos 33 estudos na revisão sistemática, sendo que a maioria apresentou resultados positivos (n=28/33) quanto ao uso de profilaxia antifúngica. Usando um modelo de efeitos aleatórios, os resultados agrupados da meta-análise apresentaram frequências de infecções fúngicas invasivas mais baixas em portadores de LMA quando a profilaxia antifúngica foi empregada. O uso de profilaxia não afetou as taxas de remissão. Entre os antifúngicos utilizados, o posaconazol destacou-se como um dos melhores agentes a serem utilizados para profilaxia. Quanto ao estudo retrospectivo, foram incluídos 85 participantes, com uma proporção semelhante entre homens e mulheres e uma idade média de 54 anos. O risco de mortalidade aumentou de acordo com a idade, com participantes com menos que 50 anos apresentando a menor taxa de óbitos e adicionalmente averiguou-se que leucemia de risco intermediário apresentou o menor risco de óbito. O principal profilático antifúngico utilizado foi o fluconazol, utilizado em 56,1% dos

casos, enquanto o único profilático antibacteriano foi o levofloxacino, utilizado em 34,1% dos participantes. Aspergilose foi o principal quadro de infecção fúngica (64,7%), tratada principalmente com o voriconazol. A profilaxia não resultou em diminuição no número de casos comprovados de infecção fúngica, porém reduziu o número de casos suspeitos. Profilaxia antibacteriana também não resultou em diferença significativa no número de casos de infecções bacterianas. As infecções fúngicas e bacterianas nos participantes tiveram impacto significativo, reduzindo a sobrevida global. Portanto, embora a utilização profilática do fluconazol tenha demonstrado eficácia na redução do número de casos suspeitos de infecção, não foi observado um impacto significativo na diminuição dos casos comprovados. Além disso, constatou-se que as infecções tiveram um impacto negativo na sobrevida global dos pacientes, destacando a necessidade de investigar novas abordagens profiláticas para esse grupo específico de pacientes.

Conclusões: A profilaxia antifúngica é uma ferramenta com alto potencial em pacientes com leucemia mieloide aguda realizando quimioterapia de indução. A revisão sistemática e meta-análise apresentaram resultados consistentes que sustentam o uso de profilaxia farmacológica, especialmente o posaconazol. Porém, a individualidade de cada centro e região deve ser levada em consideração para a escolha do medicamento mais adequado. No estudo retrospectivo, observou-se uma proporção significativa de casos de aspergilose, e tanto essas infecções fúngicas quanto as infecções bacterianas tiveram um impacto negativo na sobrevida dos participantes. Este estudo revelou a ineficácia do fluconazol como medida profilática em pacientes realizando quimioterapia de indução no Hospital do Câncer de Uberlândia, o que levanta preocupações sobre o seu uso específico como um agente profilático contra infecções fúngicas.

Palavras-chave: Agentes antifúngicos; Leucemia aguda; Quimioterapia; Profilaxia; Infecções.

ABSTRACT

Introduction: Acute leukemias are complex diseases to treat and have a high mortality rate. Immunosuppression resulting from chemotherapy makes the patient susceptible to a variety of infections, including invasive fungal infections (IFIs). Infections are among the leading causes of death in patients undergoing chemotherapy for the treatment of acute myeloid leukemia. Induction chemotherapy, the first initiative in treatment, stands out as being effective in achieving remission, but high toxicity results in a high mortality rate, partly resulting from bacterial, viral, and fungal infections. The use of antifungal and antibacterial drugs as prophylactics has been shown to be effective in preventing these infections, but their use is still optional. Because of this, only a few treatment centers have established antifungal prophylaxis protocols. Therefore, this work aimed to carry out a systematic review and meta-analysis regarding the use of antifungal prophylaxis in patients with acute leukemia undergoing chemotherapy and to investigate the frequency of fungal and bacterial infections in patients with acute myeloid leukemia who underwent induction chemotherapy at the Cancer Hospital of Uberlândia between 2017 and 2021, evaluating whether the prophylaxis used reduced the number of infections. **Methodology:** The systematic review was performed using a population-variable-outcome (PVO) strategy, with chosen keywords used for online database searches. Included studies were selected and data collected to develop descriptive results for all studies and, for studies that fit the criteria, a relative risk (RR) meta-analysis was performed for frequency of infections, in-hospital mortality, and complete remission (CR). After carrying out the systematic review and meta-analysis, a retrospective study was carried out at the Cancer Hospital of Uberlândia, which began by formulating a list of medical records of patients who were identified with the international classification of disease code referring to acute myeloid leukemia. From this list, the data present in the Hospital Information System (SIH) and in physical records in the statistics sector of the Clinical Hospital of the Federal University of Uberlândia (HC-UFU) were analyzed. The collected data were then organized and analyzed to identify frequency of infections, effect of prophylaxis, survival, and use of antibiotics in these patients. **Results:** A total of 33 studies were included in the systematic review, most of which showed positive results (n=28/33) regarding the use of antifungal prophylaxis. Using a random-effects model, pooled results from the meta-analysis showed lower frequencies of invasive fungal infections in AML patients when antifungal prophylaxis was used, and the use of prophylaxis did not affect remission rates. Among the antifungals used, posaconazole stood out as one of the best agents to be used for prophylaxis. As for the retrospective study, 85 participants were included, with a similar proportion between men and women, with an average age of 54 years. The risk of mortality increased with age, with participants under 50 years of age having the lowest death rate and, additionally, it was found that intermediate-risk leukemia also had the lowest risk of death. The main antifungal prophylactic used was fluconazole, representing 56.1% of the cases, while the main antibacterial prophylactic was levofloxacin representing 34.1% of the participants. Aspergillosis was the main fungal infection (64.7%), treated mainly with voriconazole. Prophylaxis did not result in a decrease in the number of proven cases of fungal infection, but it did reduce the number of suspected cases. Antibacterial prophylaxis also did not result in a significant difference in the number of cases of bacterial infections. Fungal and bacterial infections in participants had a significant

impact, reducing overall survival. Therefore, although the prophylactic use of fluconazole has been shown to be effective in reducing the number of suspected cases of infection, no significant impact was observed in the reduction of confirmed cases. Furthermore, infections were found to have a negative impact on overall patient survival, highlighting the need to investigate new prophylactic approaches for this specific group of patients. **Conclusions:** Antifungal prophylaxis is a useful tool with high potential in patients with acute myeloid leukemia undergoing induction chemotherapy. The systematic review and meta-analysis showed consistent results that support the use of pharmacological prophylaxis, especially posaconazole. However, the individual conditions of each treatment center and region must be considered when choosing the most appropriate medication. In the retrospective study, a significant proportion of aspergillosis cases were observed, and both fungal infections and bacterial infections had a negative impact on participants' survival. However, the retrospective study also revealed the ineffectiveness of fluconazole as a prophylactic measure, which raises concerns about its specific use as a prophylactic agent against fungal infections.

Keywords: Antifungal agents; Acute myeloid leukemia; Chemotherapy; Prophylaxis; Infection.

LISTA DE ABREVIACÕES

AmB – Anfotericina B
ANI – Anidulafungina
ATRA –  cido all-trans retinoico
CSP – Caspofungina
DM2 – Diabetes Mellitus tipo 2
EHA - Associação Europeia de Hematologia
FCZ - Fluconazol
HAS – Hipertensão arterial
Hb – Hemoglobina
HC-UFU – Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia IFI – Infecção fúngica invasiva
HEPA – ‘Alta Eficiência na Retenção de Partículas’
HiDAC – Alta dosagem de citarabina
IC – Intervalo de confiança
I/C – Intensificação/consolidação
IDAC – Dosagem intermediária de citarabina
ITZ - Itraconazol
ISZ – Isavuconazol
JBI – Joanna Briggs Institute
KIT – Receptor de tirosina quinase
LILACS - Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
LLA – Leucemia linfóide aguda
LMA – Leucemia Mieloide Aguda
MeSH - Medical Subject Headings
MFG – Micafungina
NA – Não aplicável
NR – Não reportado
PCR – Reação da polimerase em cadeia
PUBMED – Public/Publisher MEDLINE
PVO – População, variável, desfecho
PAMP – Padrão molecular associado a patógeno
PCR – Parada cardiorrespiratória
PCZ - Posaconazol
Ph – Gene Philadelphia
P-P – Possível/provável
PRR – Receptor de reconhecimento de padrão
QT – Quimioterapia
RC – Remissão Completa

RNS – Espécie reativo de nitrogênio

ROS – Espécie reativa de oxigênio

RR – Risco relativo

SMD – Síndrome mielodisplásica

TLR – Receptor semelhante a Toll de *Drosophila melanogaster*

VSZ - Voriconazol

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Database search and record selection flow diagram.	34
Figura 2 – Relative risk for invasive fungal infections in studies utilizing antifungal prophylaxis.	41
Figura 3 – Network geometry analysis of studies utilizing prophylaxis (AML).	42
Figura 4 - Individual study results grouped by treatment comparison (AML).	43
Figura 5 - Comparison of prophylaxis vs placebo under a random effects model by type of prophylaxis (AML).	44
Figura 6 – Relative risk for in-hospital mortality in studies utilizing antifungal prophylaxis (AML).	45
Figura 7 – Relative risk for complete remission in studies utilizing antifungal prophylaxis.	46
Figura 8 - Idade média dos pacientes na fase de indução e curva de Kaplan-Meier de sobrevida global.	57
Figura 9 - Classificação de risco e curva de Kaplan-Meier de sobrevida global.....	57
Figura 10 - Antifúngicos utilizados para tratamento empírico e efetivo de aspergilose, fusariose e murcemicose	59
Figura 11 - Mapa de árvore representando os antibacterianos utilizados.	60
Figura 12 - Curvas de Kaplan-Meier de sobrevida global quanto a infecções	64

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Description of the included studies.	35
Tabela 2 - Individual results of the included studies.	36
Tabela 3 - Risk of bias assessed by the Joanna Briggs Institute Critical Appraisal Tools for Randomized, Cohort, and Non-randomized Quasi-experimental studies.	39
Tabela 4 - Dados sociodemográficos e clínicos dos participantes do estudo com teste de proporção.	55
Tabela 5 - Tabelas de contingência representando o uso de profilaxia e incidência de infecções fúngicas.	61
Tabela 6 - Sobrevida dos participantes durante a quimioterapia de indução quanto a infecções fúngicas comprovadas e suspeitas.	63
Tabela 7 - Suplementar 1 - Estratégia de busca em bases de dados.	91
Tabela 8 - Suplementar 2 - Estudos excluídos de busca inicial em bases de dados.	93
Tabela 9 - Suplementar 3 - Relative risk for invasive fungal infections.	94
Tabela 10 - Suplementar 4 - Relative risk of in-hospital mortality (AML).	95
Tabela 11 - Suplementar 5 - Relative Risk of complete remission.	96

SUMÁRIO

1. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	19
1.1. Leucemias agudas	19
1.2. Infecção fúngica invasiva.....	22
1.3. Antifúngicos.....	24
2. OBJETIVOS.....	27
2.1. Objetivo Geral.....	27
2.2. Objetivos específicos	27
3. CAPÍTULO I – ARTIGO PUBLICADO	28
3.1. Abstract.....	28
3.2. Introduction.....	29
3.3. Methodology	30
3.3.1. Protocol registration	30
3.3.2. Study design and eligibility criteria.....	30
3.3.3. Information sources and selection process	31
3.3.4. Data collection and synthesis	32
3.3.5. Sponsorship status and risk of individual bias assessment	32
3.4. Results.....	33
3.4.1. Study Selection	33
3.4.2. Eligible studies description	34
3.4.3. Sponsorship status and risk of bias results	38
3.4.4. Individual results of the studies	40
3.4.5. Invasive fungal infections	40
3.4.6. In-hospital mortality.....	44
3.4.7. Rate of complete remission	45
3.5. Discussion.....	47
3.6. Conclusion	49
4. CAPÍTULO II – ARTIGO A SER SUBMETIDO	50
4.1. Resumo	50
4.2. Introdução	50
4.3. Metodologia	51
4.3.1. Desenho do estudo e aspectos éticos	51
4.3.2. Critérios de inclusão e exclusão	52
4.3.3. Análise dos Dados	52
4.4. Resultados.....	52

4.4.1. Descrição dos participantes do estudo e análises de sobrevida	52
4.4.2. Uso de profilaxia e efeito de infecções na sobrevida	57
4.5. Discussão	64
5. CONCLUSÕES.....	70
6. REFERÊNCIAS	71
7. MATERIAL SUPLEMENTAR	91
Parecer Cosubstanciado do CEP	97

1. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

1.1. Leucemias agudas

A leucemia é uma malignidade formada em tecido produtor de células sanguíneas, i.e., a medula óssea, consistente em uma desordem clonal de uma ou mais linhagens hematopoiéticas. Essa desordem leva a uma ‘substituição’ do tecido da medula óssea por células anormais, imaturas e sem diferenciação (BAEKER BISPO; PINHEIRO; KOBETZ, 2020; SANTOS, 2020). Consequentemente, há uma alteração no número de células produzidas, como por exemplo os eritrócitos, leucócitos e as plaquetas, ocasionando uma série de sintomas ao portador da doença. A classificação das leucemias baseia-se na origem das linhagens afetadas, podendo ser diferenciada em linfóides, mielóides e alguns outros subtipos. Dependendo da velocidade de proliferação das células leucêmicas e tempo/intensidade dos sintomas, também podem ser classificadas em agudas ou crônicas (SH et al., 2016).

As leucemias estão entre os tipos de câncer mais frequentes, sendo o 10º mais comum diagnosticado em homens e o 12º em mulheres. Enquanto a causa ainda é desconhecida, alguns fatores de risco já foram identificados, como idade e etnia. Leucemias ocorrem com uma frequência maior em adultos e idosos, com prevalência de certos tipos a determinadas faixas etárias, como a leucemia linfóide aguda em crianças e adolescentes e a forma crônica em idosos. No Brasil, de acordo com os dados apresentados pelo INCA em 2020, a estimativa de novos casos de leucemia é elevada (cerca de 5920 homens e 4890 mulheres), apontando a etnia como importante fator de risco, pois detectou-se que é mais comum em brancos (SANTOS, 2020). A previsão para 2023 a 2025 é de ocorrência em cerca de 6250 em homens e 5290 mulheres (“Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil | INCA - Instituto Nacional de Câncer”, [s.d.]). A mortalidade da doença varia muito em cada estudo realizado em países diferentes, porém afirma-se que crianças e adolescentes negros ou pardos são os que possuem a maior taxa de mortalidade (PATEL et al., 2015). Isso é possivelmente devido a um conjunto de fatores genéticos, ambientais, econômicos e de estrutura social, já que todos podem afetar o indivíduo em si e o seu acesso a serviços de saúde.

A leucemia mieloide aguda (LMA) é a forma mais comumente encontrada em adultos. Esse tipo de leucemia ocorre mais frequentemente em pacientes saudáveis, sem doença prévia, mas também pode ocorrer devido a um agravamento de uma doença hematológica preexistente, como a síndrome mielodisplásica (KLEPIN, 2016). A doença manifesta-se pela proliferação exacerbada e descontrolada de uma população de células de linhagem mieloide, geralmente com poucas ou aberrantes diferenciações. Concordante com outros tipos de câncer, o LMA surge a partir de um oncogene, cujo produto afeta com pleiotropia os processos celulares envolvidos com proliferação, crescimento, diferenciação, ciclo celular e apoptose (KONTOMANOLIS et al., 2020). A mutação mais comumente vista em LMA é a translocação t(8;21) (LINGGI et al., 2002), vista em cerca de 12% dos pacientes brasileiros (DE et al., 2004). Há outras mutações que ocorrem no LMA ligadas a genes responsáveis por fatores de transcrição, supressores, metilação de DNA, sinalizadores, modificadores de cromatina, entre outros (LAGUNAS-RANGEL et al.,

2017). Em um estudo que mapeou o genoma de pacientes com LMA *de novo*, foi notado que algumas dessas mutações foram encontradas frequentemente juntas, levando a suspeita de que a existência de uma mutação auxilia na existência e função de outras identificadas no mesmo grupo. Nesse estudo, as mais frequentes foram as mutações NPM1, FLT3 e DNMT3A (TJ et al., 2013). O resultado da soma dessas mutações leva ao acúmulo de células indiferenciadas e malignas dentro da medula óssea que caracteriza a leucemia aguda. As principais alterações clínicas vistas são diretamente ligadas a falhas na medula, como anemia e trombocitopenia. Essas alterações podem acompanhar fadiga, perda de peso, inchaços no corpo, sangramentos ou outros sintomas menos típicos (VAKITI; MEWAWALLA, 2023). A partir de um hemograma de sangue periférico é capaz de se inferir suspeita, caso seja identificada leucocitose ou um número elevado de blastos. O diagnóstico confirmatório é realizado com mielograma, cujo resultado com elevado número de blastos é positivo para LMA, além de imunofenotipagem e atividade de mieloperoxidase (DÖHNER et al., 2010; HWANG, 2020). Altamente letal, a sobrevida global de 5 anos de pacientes com LMA é de 27-69%, com os principais fatores determinantes para sobrevida sendo a idade, o estado geral do paciente e o tipo de tratamento realizado. Pacientes com menos de 20 anos apresentam as maiores taxas de sobrevida global, e aqueles com 65 anos ou mais apresentam as maiores taxas de mortalidade. Estima-se que 70% dos pacientes de idade avançada com LMA entram em óbito durante o primeiro ano após o tratamento (MAYNADIE' et al., 2013; MEYERS et al., 2013).

Existem diferentes subtipos de leucemia mieloide aguda. A classificação desses tumores hematopoiéticos é realizada a partir da morfologia, imunofenotipagem e presença de anormalidades genéticas. Atualmente, representado desde a 3ª edição da Classificação de Tumores Hematopoiéticos e Tecidos Linfoides da Organização Mundial da Saúde, existem 6 diferentes categorias de LMA: LMA com anormalidades genéticas recorrentes, alterações ligadas a mielodisplasia, neoplasias mieloides ligadas a terapia, LMA não especificado, sarcoma mieloide, e proliferações mieloides ligadas à síndrome de Down. Um exemplo de LMA com anormalidades genéticas recorrentes seriam aqueles que apresentam a mutação t(9;21) já mencionada. Esse subtipo de LMA ocorre entre 20-30% de todos os casos de LMA (ASSESSMENT, 2009). LMA ligada a alterações mielodisplásicas são diagnosticados quando o paciente possui histórico de síndrome mielodisplásica ou alguma alteração mieloproliferativa anterior, além de nunca ter recebido terapia citotóxica ou radioterapia para poder excluir da classificação de LMA ligadas a terapia, cuja ocorrência é ligada a algum tipo de terapia prévia e compõe 10-20% dos casos de LMA, ocorrendo devido a exposição a compostos mutagênicos na terapia anterior (MCNERNEY; GODLEY; LE BEAU, 2017). Caso o LMA não se encaixe em nenhuma dessas classificações, é denominada LMA não específica, um subtipo que geralmente apresenta células com pouca diferenciação e menos mutações (ZUO et al., 2012). O sarcoma mieloide por sua vez é caracterizado por uma massa tumoral formada por blastos mieloides em um local fora da medula óssea e seu diagnóstico geralmente é associado a mutações FLT3 ou em receptor de tirosina quinase (KIT) (LI et al., 2015). Indivíduos com síndrome de Down possuem um risco elevado para desordens mieloproliferativas e geralmente é presente mutação em GATA1, um fator de transcrição, além da trissomia do 21 (HITZLER et al., 2003).

Previamente a classificação da Organização mundial da Saúde, utilizava a classificação French-American-British (FAB), que variava de M0 a M7. Essa classificação era feita principalmente de acordo

com a linhagem predominante e grau de maturação do LMA: M0 sem diferenciação, M1 com pouca maturação, M2 com maturação, M3 com linhagem promielocítica predominante, M4 com linhagens mielomonocíticas, M5 com linhagem monocítica, M6 em precursores dos eritrócitos e M7 com megacariócitos (SCHIFFER; STONE, 2003). O M3 se destacava como um subtipo com menores taxas de remissão e maiores taxas de mortalidade, principalmente devido a alterações hematológicas que causam distúrbios de coagulação. Para o seu tratamento, utiliza-se o ácido all-trans-retinoico (ATRA) na tentativa de estimular a diferenciação das células para que atinjam uma forma suscetível a morte celular. O uso desse medicamento melhorou drasticamente as taxas de remissão que são atingidas atualmente em até 90% dos casos (YOO, Eun Sun, 2011).

O desenvolvimento de leucemia linfóide aguda (LLA) é semelhante ao LMA, porém as anormalidades ocorrem em células de linhagem linfóide. A LLA atinge principalmente duas faixas etárias, havendo um pico de casos em crianças e em pacientes acima de 50 anos (FOÀ, 2011). As mutações mais frequentemente vistas são a translocação t(12;21), t(1;19) e o gene Philadelphia (Ph) t(9;22). Esse gene Ph, denominado BCR-ABL1, é uma justaposição do gene ABL1 do cromossomo 9 na região BCR do cromossomo 22, que também é muito frequente em casos de leucemia mieloide crônica (LEAK et al., 2023). A proteína híbrida aberrante gerada leva a diversas alterações que causam a proliferação descontrolada. A sobrevida de LLA em crianças é vastamente superior à de adultos, com taxas de sobrevida de 80% e 40%, respectivamente (FOÀ, 2011). O principal fator ligado a essa diferença é a maneira como o tratamento é realizado, pois crianças e adolescentes conseguem receber tratamentos mais agressivos e apresentarem menos efeitos colaterais (BOISSEL, 2022).

Ao comparar leucemias agudas com crônicas, nota-se que há uma grande diferença na severidade dos casos, pois as leucemias agudas costumam ser muito mais agressivas. Além disso, os tratamentos existentes para leucemias agudas, como quimioterapia com agentes citotóxicos ou de hipometilação, podem provocar vários efeitos colaterais na tentativa de se atingir a remissão completa. Entre as sequelas mais comuns é o aumento do risco de infecção por microrganismos patogênicos, que frequentemente levam a sepse e morte do paciente durante o tratamento. Em razão desse fato, os pacientes são orientados antes da realização do tratamento quanto aos riscos. O primeiro passo realizado em pacientes com condicionamento adequado para realizar um tratamento é chamado de quimioterapia de indução. Em leucemia mieloide aguda, por exemplo, trata-se de uma infusão contínua de citarabina durante 7 dias com um agente associado, comumente sendo uma antraciclina, como a daunorrubicina, nos primeiros 3 dias. Coloquialmente esse protocolo específico é denominada terapia 7+3. Em leucemias linfóides a indução é conduzida com o uso de vincristina, corticosteroides e antraciclina (geralmente daunorrubicina com ciclofosfamida) (BITTENCOURT et al., 2016; HODBY; MARKS, 2020; TALLMAN et al., 2019). A maioria dos pacientes apresenta alguma resposta à terapia, porém esta varia em cada paciente de acordo com o seu subtipo de doença, com mutações de risco baixo/favorável os mais prováveis de apresentar alguma resposta (FERNANDEZ et al., 2009). A taxa de remissão completa também varia de acordo com o tipo e subtipo da leucemia, além de outros fatores, como a idade. Mesmo com a ablação completa da medula e transplante medular, ainda há recidivas em diversos pacientes. Para diminuir o risco dessas recidivas, pacientes continuam realizando terapia após a indução, denominado intensificação ou consolidação, com agentes

variados conforme cada caso, podendo ser utilizados novamente agentes citotóxicos como citarabina com ou sem outros agentes (DAVIS; VIERA; MEAD, 2014; TERWILLIGER; ABDUL-HAY, 2017). Esse processo é longo e pode persistir durante o restante da vida do paciente.

1.2. Infecção fúngica invasiva

Infecções causadas por fungo, i.e. micoses, são um problema de saúde global que afetam mais do que um bilhão de indivíduos de forma leve/moderada, e de forma grave cerca de 150 milhões todos os anos (embora esses casos são pouco reportados e o número provavelmente é superior). Entre esses casos severos, reporta-se que ocorrem 1,7 milhões de mortes todos os anos (BONGOMIN et al., 2017; KAINZ et al., 2020). No Brasil, estima-se que cerca de 3,8 milhões de pessoas padecem todos os anos com alguma infecção fúngica grave, principalmente aqueles indivíduos que vivem em áreas endêmicas ou sofrem com alguma doença secundária que aumenta o risco e/ou gravidade dessas infecções. Entre essas doenças estão patologias pulmonares e respiratórias (asma, tuberculose, covid-19 (SALMANTON-GARCÍA et al., 2021; TAVARES et al., 2021)) e doenças/situações que levam a imunossupressão (HIV/AIDS, transplante ou tratamento para câncer) (GIACOMAZZI et al., 2016). No Brasil, houve uma transição na frequência de incidência no último século, pois antes eram mais frequentes casos endêmicos, enquanto atualmente reportam-se muitos casos de infecções oportunistas, reflexo das melhoras de acesso e qualidade de serviços de saúde nas últimas décadas (DANTAS et al., 2021). Porém o número de casos e sua gravidade continua sendo um fardo para a saúde pública brasileira.

A detecção de infecção fúngica tradicional é realizada pelo uso de técnicas de microscopia, histologia, cultura e sorologia. Cada técnica oferece vantagens, como, por exemplo, a cultura disponibiliza o agente infeccioso para isolamento e identificação mais detalhada (como perfil de resistência a antifúngicos), ou o exame de microscopia poder ser realizado em um curto prazo de tempo. Porém cada técnica também sofre de desvantagens, como a baixa sensibilidade e demora de culturas. Técnicas mais sensíveis e rápidas para detecção como PCR (KHOT; FREDRICK, 2009) acompanham um custo financeiro maior, tornando-as inviáveis para o uso em centros de saúde públicos (PAGÈS et al., 2017).

Infecções fúngicas podem ocorrer de forma cutânea, subcutânea, nas mucosas e sistemicamente. As infecções que ocorrem mais frequentemente nos indivíduos com maior risco, como pacientes com câncer recebendo quimioterapia, são aquelas causadas por *Candida sp.*, *Aspergillus sp.*, *Fusarium sp.* e *Mucorales sp.* (PERLROTH; CHOI; SPELLBERG, 2007), com as infecções sistêmicas sendo as mais complicadas com maior taxa de mortalidade (FIRACATIVE, 2020). A vias de transmissão desses agentes acontecem principalmente por contato direto e/ou inalação de esporos (REDDY; PADMAVATHI; NANCHARAIAH, 2022). Todavia, essas etapas ocorrem de forma eficiente e veloz apenas quando não há interferência do sistema imune do paciente.

Ao iniciar o processo de infecção, o sistema imune do indivíduo reconhece algumas estruturas específicas da parede celular fúngica, como quitina e β -glucanos (LEVITZ, 2010). Esses padrões moleculares associados a patógenos (PAMP) são reconhecidos pelos receptores de reconhecimento de padrão (PRR) e receptores do tipo Toll (TLR), que em seguida iniciam transdução de um sinal que leva a uma resposta da célula imune. Essas respostas podem ser fagocitose, aumento de espécies reativas de

oxigênio (ROS) e nitrogênio (RNS), produção de citocinas e quimiocinas e início de inflamação. O primeiro contato com o patógeno fúngico ocorre com a resposta imune inata, que inclui monócitos, macrófagos, células dendríticas e neutrófilos. Com a atividade dessas células, há uma restrição e neutralização do fungo, enquanto simultaneamente ocorre a apresentação de antígenos para células do sistema imune adquirido, i.e., linfócitos (MEDZHITOV; JANEWAY, 1997). Entretanto, fungos possuem mecanismos evolutivos que foram desenvolvidos para evadirem do sistema imunológico.

A estrutura da parede celular fúngica serve como um dos principais mecanismos de defesa contra o sistema imune do hospedeiro e alterações ambientais (como mudanças osmóticas) (GARCIA-RUBIO et al., 2020). Porém esse componente essencial que defende a célula também se torna um alvo para reconhecimento do sistema imune inato. Os principais componentes da parede são polímeros de glicose (como β -glucanos), polímeros de N-acetilglicosamina (quitinas) e mananas. Essas moléculas são distribuídas na parede, com β -glucanos mais internos próximos a membrana celular e mananas na porção mais externa (GOW; LATGE; MUNRO, 2017). Cada molécula possui estrutura distinta e, portanto, células do sistema imune necessitam de receptores específicos para realizar ligação de reconhecimento adequada. Os β -glucanos, por exemplo, são reconhecidos principalmente pelos receptores dectin-1, receptor de complemento 3, CD5, CD36, TLR-2 e SCARF1 (GOODRIDGE; WOLF; UNDERHILL, 2009; NETEA, M. G. et al., 2004; NETEA, Mihai G. et al., 2006). Mananas por sua vez são reconhecidas principalmente por CD206 (receptor de manose), TLR-4 e CD209 (DC-SIGN) (NETEA, M. G. et al., 2004; NETEA, Mihai G. et al., 2006). Quitinas são reconhecidas por dectin-1, CD206 e os receptores tipo Toll (LEE, Chun Geun et al., 2008). Esses componentes também são potentes ativadores do Sistema complemento (porém fungos são resistentes a lise mediada por complemento) (HARPF et al., 2020). Os anticorpos presentes na circulação humana realizam a opsonização, principalmente de mananas, para auxiliar o reconhecimento via receptores Fc de fagócitos (LEVITZ, 2010). Para evitar o reconhecimento, algumas espécies e cepas de fungos são capazes de alterar ou proteger essas moléculas para se instalar no hospedeiro sem ativação imune (LIONAKIS; DRUMMOND; HOHL, 2023).

Os β -glucanos, por exemplo, por serem componentes da parede mais próximos da membrana celular, são protegidos pelas mananas mais externas, assim limitando o número de β -glucanos expostos (RAPPEYE; EISSENBERG; GOLDMAN, 2007). Algumas cepas de *Aspergillus*, como *A. fumigatus*, formam uma camada externa proteica hidrofóbica, denominada proteína RodA, que reveste as mananas e outros componentes da parede, assim protegendo-os de reconhecimento e opsonização (AIMANIANDA et al., 2009). Como fungos transformam durante seu desenvolvimento (esporo a hifa, por exemplo), há mudanças na estrutura que alteram as possíveis vulnerabilidades da célula fúngica. Esporos de *Aspergillus*, por exemplo, são pouco reconhecidos por TLR4, porém a forma de hifa é vulnerável a esse reconhecimento (NETEA, Mihai G. et al., 2003). Diversos mecanismos fúngicos de defesa atualmente estão sendo estudados (HERNÁNDEZ-CHÁVEZ et al., 2017), todavia a grande variedade de fungos e cepas diferentes torna difícil generalizar os principais mecanismos de defesa, já que cada cepa pode apresentar uma estratégia de defesa diferente.

Em indivíduos imunocomprometidos, esses mecanismos de reconhecimento se tornam enfraquecidos ou obsoletos, permitindo ao fungo uma instalação e propagação ausente de resistência do sistema imune (MEI-SHENG RILEY, 2021). Em pacientes com câncer, como já descrito na seção anterior

a respeito de leucemia, a doença e/ou o tratamento leva a uma queda significativa do sistema imune. Essa queda pode variar desde um enfraquecimento até uma ablação celular total da medula óssea e leucócitos circulantes, o que é dependente do tipo de tratamento realizado (ZITVOGEL et al., 2008). Como consequência, a propagação da infecção fúngica, que normalmente pode demorar semanas, ocorre então de forma muito veloz e agressiva, podendo se disseminar de forma sistêmica em dias, ou até horas. Torna-se então necessário o uso de antifúngicos enquanto o indivíduo recupera seu sistema imune regular.

1.3. Antifúngicos

O advento de uso dos antifúngicos iniciou em 1955 com o desenvolvimento da anfotericina-B. Atualmente o tratamento clínico de infecções fúngicas invasivas baseia-se no uso de polienos, triazóis, equinocandinas e análogos de pirimidina. Há diversos medicamentos existentes para cada classe e podem ser administrados por vias diferentes, singularmente ou em combinação. Cada classe de antifúngico possui mecanismo de ação diferente e, portanto, sua efetividade contra cada espécie e cepa de fungo pode variar. A escolha do antifúngico deve levar em consideração a condição e características de cada paciente, pois a forma que cada medicamento é metabolizado e excretado também é diferente. Para realização de tratamento empírico, deve-se considerar os tipos de fungos mais comumente vistos na região do centro de tratamento para realizar a escolha mais efetiva.

Polienos são a primeira classe de antifúngicos desenvolvida, representada principalmente pela anfotericina B (AmB). Há mais de 200 tipos de polienos desenvolvidos, com eficácia e toxicidade variável (ZOTCHEV, 2003). Porém anfotericina B é a mais utilizada, seja na forma isolada de *Streptomyces nodosus* ou em conjunto com complexos de lipídeos como no Abelcet. As moléculas de AmB atravessam a parede celular e se ligam nas moléculas de ergosterol presentes na membrana celular. Através do sequestro do ergosterol, há formação de poros na célula fúngica e ocorre então um desequilíbrio iônico, cuja depleção intensa e rápida leva à morte celular. AmB também provoca um acúmulo de ROS, que leva a danos generalizados em todos os componentes da célula alvo. Esses efeitos em conjunto com o sequestro desencadeiam uma série de danos na estrutura celular (MESA-ARANGO; SCORZONI; ZARAGOZA, 2012). Como mecanismo de defesa, algumas espécies de *Candida* expressam menos ergosterol e possuem muitos intermediários da via de produção de ergosterol presentes na membrana, limitando o número de alvos para AmB e proporcionando então resistência contra esse antifúngico. Dentre essas espécies resistentes, há também *C. haemulonii*, que demonstra atividade metabólica alterada, diminuindo seu uso de oxigênio e limitando a efetividade do acúmulo de ROS que AmB provocaria (SILVA et al., 2020).

Os triazóis, presentes desde 1990, possuem como mecanismo de atividade a interrupção da produção de ergosterol. Essa classe de antifúngicos realiza essa ação via ligação com o citocromo P450 e interrupção da conversão de lanosterol para ergosterol. Como a membrana celular fúngica depende desse componente para manter sua estrutura, há uma ruptura na membrana que leva a um efeito fungostático. Os triazóis são divididos em gerações diferentes, com efetividades diferentes de cada geração e agente. Os principais representantes da primeira geração são fluconazol (FCZ) e itraconazol (ITZ) (APERIS; MYLONAKIS, 2006). A segunda geração inclui voriconazol (VCZ) (JEU et al., 2003), posaconazol (PSZ) (GREER, 2007), isavuconazol (ISV) (PETTIT; CARVER, 2015). Em pacientes realizando quimioterapia,

os triazóis são a primeira escolha devido a sua efetividade contra a maioria das infecções fúngicas invasivas. Porém, há risco de toxicidade durante a utilização desses medicamentos singularmente ou devido a interações com quimioterápicos (CAI et al., 2020). O uso indiscriminado dessa classe de antifúngicos também eleva o risco de desenvolvimento de resistência. Algumas espécies de *Aspergillus*, como *A. fumigatus*, que frequentemente infectam pacientes imunossuprimidos, têm demonstrado uma novel resistência a vários diferentes triazóis (NYWENING et al., 2020).

As equinocandinas, presentes desde 1974, são análogos de pneumocandinas, produtos de fermentação de alguns microrganismos. Essa classe de antifúngicos é representada por quatro medicamentos principais: micafungina (MFG), caspofungina, rezafungina e anidulafungina (ANI) (SZYMAŃSKI et al., 2022). O mecanismo de ação dessa classe de antifúngicos consiste na interrupção dos β -glucanos da parede celular (AGUILAR-ZAPATA; PETRAITIENE; PETRAITIS, 2015). Equinocandinas se ligam a uma enzima, a β -(1,3)-d-glicano sintetase, inibindo sua ação e causando uma desestruturação da parede celular, pois os β -glucanos são gerados com anormalidades que levam a desequilíbrios estruturais (FERA; LA CAMERA; DE SARRO, 2009). Este mecanismo de ação é mais efetivo contra cepas de *Candida* e *Aspergillus*, mas podem também ter efeito em outros tipos de fungo (CHEN, Sharon C.A.; SLAVIN; SORRELL, 2011; ODABASI et al., 2004). Resistência a essa classe de antifúngico foi vista em *C. glabrata*, em que foram encontrados polimorfismos do gene FKS1 (um dos genes responsáveis pela formação da glicano sintetase junto com FKS2 e FKS3) que levam a uma menor susceptibilidade a equinocandinas (ARENDRUP; PERLIN, 2014).

A classe de análogos de pirimidina é representada principalmente pela 5-fluorocitosina (5-FC), desenvolvida em 1957 como um antineoplásico. Quando esse medicamento é absorvido por células há conversão da 5-FC em 5-fluoracil (5-FU) pela enzima citosina deaminase. Em seguida, o 5-FU substitui o monofosfato de uridina do RNA, limitando a síntese proteica, e simultaneamente inibindo enzimas importantes da síntese de DNA (VERMES; GUCHELAAR; DANKERT, 2000). Devido a especificidade desse medicamento ser baixa, frequentemente afetando células humanas, e há diversas cepas de fungos, *Candida spp.* por exemplo, que apresentam resistência, o uso singular de 5-FC não é recomendado e é utilizado principalmente em conjunto com outras classes de antifúngicos (DELMA et al., 2021).

Devido ao desenvolvimento de resistência a essas classes de antifúngicos pelos principais fungos vistos no cenário clínico, há uma crescente preocupação com o risco de infecções em pacientes imunossuprimidos e incapazes de combater infecções sem auxílio farmacológico (MEI-SHENG RILEY, 2021). Como os mecanismos variam entre cada classe, o uso combinatório tem sido cada vez mais frequente, porém com resultados de eficácia variadas e incoerentes na literatura (CAMPITELLI et al., 2017). Nos pacientes mais vulneráveis a essas infecções, para evitar a possibilidade de uma infecção imbatível, há um aumento no uso de técnicas de isolamento e prevenção, como pelo uso de filtros especializados e profilaxia farmacológica (MOUSSET et al., 2014; ROMERO-NAVARRETE; ALEXEY YURIEVICH; MAREKOVI, 2023).

A profilaxia farmacológica antifúngica trata-se da administração de um antifúngico a um paciente anteriormente a uma possível exposição e infecção. Em pacientes não imunossuprimidos, é uma estratégia raramente utilizada devido ao risco de toxicidade, custo escusável e efetividade incerta. Como não houve e possivelmente não haverá infecção, o uso de profilaxia tem sido implementado em protocolos hospitalares

principalmente nos pacientes com alto risco de contrair infecções. Porém, mesmo dentro desse grupo vulnerável, não há atualmente um consenso na literatura que afirma que profilaxia farmacológica é uma estratégia viável (STEMLER; CORNELLY, 2022; VAZQUEZ, 2016).

Na suspeita de infecção, há sempre administração de um tratamento empírico. O uso dessa estratégia de tratamento durante suspeita de infecção foi associado a uma queda significativa na mortalidade e a uma diminuição nos custos gerais consequentes de uma internação hospitalar mais longa (ZARAGOZA et al., 2008). Esse efeito já foi visto de forma clara em pacientes com neutropenia (efeito colateral comum de quimioterapia) (CHEN, Ken et al., 2017) e em pacientes de estado crítico com suspeita de sepse (SIDDHARTHAN; KARAKOUSIS; CHECKLEY, 2016). Todavia, ainda há debates sobre o momento certo, a dosagem e as condições necessárias para administração do medicamento. Alguns centros hospitalares realizaram tentativas de delinear critérios para administração de profilaxia e tratamento empírico (COLOMBO et al., 2013; MAERTENS et al., 2018; PAPPAS et al., 2016). A estratégia mais utilizada é administrar profilaxia antes do início de uma cirurgia ou de quimioterapia. Realizada a profilaxia, o paciente ficaria sob observação e, caso apresentasse febre ou sintoma de infecção, imediatamente seria extraída coleta para cultura e exame microscópico, juntamente com tomografia pulmonar e teste sorológico para galactomanana (CASTAGNOLA; MIKULSKA; VISCOLI, 2015). A aplicação desses protocolos sustentou melhor o uso de tratamentos empíricos, porém o uso de profilaxia ainda apresenta resultados controversos. Devido à discrepância na efetividade da profilaxia e riscos associados ao seu uso, importantes em pacientes de alto risco (RAMOS et al., 2019), há interesse na contínua investigação do potencial no ambiente clínico, caracterização dos pacientes aptos a receber e da seleção do antifúngico mais efetivo para cada região e situação específica (GEDIK et al., 2014).

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

Avaliar a efetividade do uso de profilaxia antifúngica em pacientes portadores de leucemias agudas através de uma revisão de escopo/meta-análise e avaliar o mesmo uso juntamente com o perfil clínico de pacientes portadores de leucemia mieloide aguda tratados no Hospital do Câncer de Uberlândia entre 2016 e 2021.

2.2. Objetivos específicos

1. Realizar uma revisão de escopo/meta-análise buscando evidências a respeito do uso de profilaxia antifúngica durante a quimioterapia de indução para leucemias agudas.
2. Caracterizar o perfil epidemiológico de pacientes atendidos no Hospital do Câncer de Uberlândia com diagnóstico de leucemia mieloide aguda.
3. Avaliar a sobrevida dos pacientes e outras variáveis relatadas nos prontuários como tipo de tratamento, presença de infecção, remissão/recidiva e exames hematológicos.

3. CAPÍTULO I – ARTIGO PUBLICADO

The impact of antifungal prophylaxis in patients diagnosed with acute leukemias undergoing induction chemotherapy: A systematic review and meta-analysis.

DOI: 10.1007/s10238-023-01062-9

3.1. Abstract

Purpose: Acute leukemias are complex diseases to treat and have a high mortality rate. The immunosuppression caused by chemotherapy also causes the patient to become susceptible to a variety of infections, including invasive fungal infections (IFIs). Protocols established in many countries attempt to prevent these infections through the use of pharmacological antifungal prophylaxis. This systematic review and meta-analysis investigates the existing evidence for the use of antifungal prophylaxis in patients undergoing induction chemotherapy for acute leukemia, and how prophylaxis can affect treatment response and mortality. **Methods:** Through the use of a population-variable-outcome (PVO) strategy, keywords were utilized to search online databases. The included studies were selected and the data collected to develop descriptive results for all studies, and, for studies that met the criteria, a meta-analysis of the Relative Risk (RR) was analyzed for infection rates, in-hospital mortality, and complete remission (CR). **Results:** A total of 33 studies were included in this systematic review, with most studies presenting positive results (n=28/33) from the use of antifungal prophylaxis. Using a random effects model, the pooled results of the meta-analysis presented lower invasive fungal infections in AML (RR: 0.527 (95% CI: 0.391; 0.709). p<0.001). p<0.001) and ALL (RR: 0.753 (95% CI: 0.574; 0.988). p=0.041). when antifungal prophylaxis was used. No discernible difference was encountered in rate of complete remission when using prophylaxis. **Conclusion:** Anti-fungal prophylaxis provides a lower risk of invasive fungal infections and in-hospital mortality in acute leukemia patients undergoing induction chemotherapy.

Keywords: Acute Leukemia, Antifungal, Chemotherapy, Fungal Infection, Prophylaxis

3.2. Introduction

Acute leukemias (AL) are complex diseases to treat and have a high mortality rate, with a 5-year survival rate of 27-69% (SIEGEL et al., 2022). Patients suffering from the disease may succumb due to severe nutritional deficiencies, bleeding, organ failure, and even by the treatment itself. The chemotherapy protocol utilized in new cases, known as induction therapy, is highly toxic and patients frequently present neutropenic fevers as a result (ROLOFF et al., 2022). Chemotherapy causes the leukemia patient to become susceptible to a variety of infections, and in these immunocompromised patients, bacterial, viral, and fungal infections are common occurrences, with the period between exposure, infection and possible sepsis being very rapid. These infections can be fatal if established and treatment with antibiotics is not always an effective guarantee. Approximately 60% of deaths in cancer patients can be attributed to infection either as a primary or associated cause (ELFAITURI et al., 2019). In acute leukemia patients, half of the episodes of neutropenic fevers will have no causative pathogen identified, and only 30% will present clinical symptoms of infection. In most situations, if there is suspicion of infection, empiric treatment is used to preemptively treat the individual. These empiric treatments are effective but only after the identification of the pathogen in question can the treatment plan be optimized (ZIMMER; FREIFELD, 2019). The identification can be quick if it is of bacterial origin, but identification of invasive fungal infections can take up to several days with only a moderate sensibility in conventional cultures, at <50% (MENDONÇA et al., 2022). In the last decades, treatment and control of bacterial infections have improved, leading to increased patient survival (MARTIN et al., 2003), and this improvement with new treatment regimens of intensive chemotherapy resulted in the incidence of recorded invasive fungal infections (IFI) increasing. Currently, a patient with AL has a probability of 11% of a proven IFI at 100 days post-diagnosis, which increases to 35% during induction chemotherapy (AUBERGER et al., 2008; HAMMOND et al., 2010a). The increased risk of infection over the last few decades, fortunately, accompanied a decrease in mortality (44% in 1995-2000 to 28% during 2001-2004), due to more accurate diagnoses with serum biomarkers, image-guided biopsies, and new antifungals (such as new generation azoles) (AUBERGER et al., 2008). Although, invasive fungal infection associated death, especially in high-risk groups (severe neutropenia, older age, corticosteroid use, high dose chemotherapy), continues to be significant (PAGANO; MAYOR, 2018). Due to this, prevention of infection, especially fungal infections, during the critical initial moment of treatment for AL is still a priority among cancer treatment centers.

Protocols established in many countries attempt to prevent these infections, through the use of specialized rooms, filters, and pharmacological prophylaxis. Antifungal prophylaxis is occasionally used to prevent the establishment of infections during treatment, such as yeast infections from *Candida albicans* and mold infections from *Aspergillus*, *Fusarium*, and *Mucorales*. These invasive fungal infections complicate treatment and recovery and increase the amount of time the patient spends hospitalized. Each treatment center follows specific protocols when utilizing antifungal prophylaxis, which varies due to availability and the economic situation of the location (MAERTENS et al., 2018). Due to limited resources and/or debatable effectiveness, prophylaxis using antifungals is not mandatory in many centers. Therefore, this systematic review and meta-analysis investigates the existing evidence for the use of prophylactic

medication for fungal infections in patients undergoing induction chemotherapy for acute leukemia, as well as how prophylaxis can affect treatment response and mortality.

3.3. Methodology

3.3.1. Protocol registration

For the development of the study, the PRISMA (Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis) guideline manual for systematic reviews and meta-analyses (PAGE et al., 2021) and the Joanna Briggs Institute (JBI) Manual (“JBI Manual for Evidence Synthesis”, 2020) were utilized. Upon conclusion of the initial project draft, the study protocol was registered in the PROSPERO database under the number: CRD42022349866. The registered protocol was realized according to the PRISMA-P (Preferred reporting items for systematic review and meta-analyses protocols).

3.3.2. Study design and eligibility criteria

This systematic review was realized to ascertain the following questions: “Is there evidence that antifungal prophylaxis utilized during induction chemotherapy of acute leukemia patients is beneficial?” followed by “Which anti-fungal medication provided the lowest rates of infection and in-hospital mortality?” These questions were elaborated through the use of the PVO (Population, variable, outcome) strategy where the population studied was human patients with acute leukemia undergoing induction chemotherapy, variable as use of prophylactic anti-fungal medication, and outcome as the presence of invasive fungal infection and in-hospital mortality.

Prospective and retrospective studies were accepted, including randomized controlled trials, cohort studies, quasi experimental, and case-control studies. The inclusion criteria for the selection of eligible articles were those that dealt with a population of human patients diagnosed with acute leukemias (Both acute myeloid (AML) and acute lymphoid leukemias (ALL)) who underwent induction chemotherapy, regardless of age, histological degree, or tumor progression. The desired studies also required the use of (or not, in the case of placebos) antifungal prophylaxis during the induction chemotherapy protocol. Publication year was not a decisive factor, though all patients were required to have undergone the standard chemotherapy for AML or ALL (BOARD, 2021; ROLOFF et al., 2022). Studies that presented a language other than English were translated pending review, except for languages that did not possess a Latin-based alphabet.

The exclusion criteria adopted were: review articles, short communications, case studies; studies with less than 5 participants, in vitro assays, studies assessing only pharmaceutical dosages; patients with

different or additional cancers (such as chronic leukemias or acute biphenotypic leukemia), as well as patients with relapsed leukemias and those undergoing salvage chemotherapy (This study's focus is exclusively on induction chemotherapy); studies that demonstrate exclusively results of antibacterial or antiviral prophylaxis or that utilized exclusively non-pharmaceutical methods such as air filtering; studies that do not provide information concerning the presence of invasive fungal infection or in-hospital mortality; and studies written in a language not based on a Latin alphabet were excluded. All studies also required approval by an ethics board of each respective country, the lack of which was deemed inadmissible for inclusion in this systematic review.

3.3.3. Information sources and selection process

For the search, databases available online were used for both primary and gray literature. The databases used are listed in Supplementary Table 1, along with the website URL and its accessibility. The surveys were conducted in June of 2022. Any new updates of the included studies were adequately inserted before publication.

The comprehensive literature search databases used for data collection were Embase, LILACS, PubMed, SciELO, Scopus, Web of Science as the main databases, and Dans Easy and OATD for grey literature. The descriptors used were elaborated through Medical Subject Headings (MeSH) by PubMed designed to be as broad as possible. Search terms used included are exemplified in Supplementary Table 1. Each search strategy was developed following the database specificities, with combinations of terms and synonyms united by the terms *OR*, *AND*, and *NOT*.

When the search and extraction was performed in the databases, the results were exported to the EndNote Web software (Clarivate Analytics, Philadelphia, USA.). Any duplicates were removed initially through Endnote's automated software and then manually. The remaining results were exported to the Rayyan QCRI (Qatar Computing Research Institute, Doha, Qatar.) for selection. Two reviewers (SLR and CYNB.) worked independently and blindly in the evaluation of the studies, to reduce the risk of bias. The emergence of disagreements regarding the collected data was resolved in consensus among the authors through consultation of a third reviewer (SMJB). The initial selection occurred through a first phase screening of the title, followed by a second phase using the abstracts of the selected studies. The selected studies were then screened for both inclusion and exclusion criteria when the complete articles were read thoroughly. Inappropriate articles were excluded and marked according to the exclusion criteria. Eligible studies had their references reviewed manually to identify studies that met the inclusion criteria, and were extracted and screened following a similar process, with an analysis of article titles initially followed by a screening of the complete articles (Figure 1). Full texts not found initially were requested by e-mail to corresponding authors.

3.3.4. Data collection and synthesis

The type of information to be extracted was chosen beforehand by the authors. These variables were: first author, year of publication, study title, type of study, type of leukemia, number of participants, type of prophylactic medication used, presence of infection, in-hospital mortality, and rate of complete remission. Data was organized through the Microsoft Excel® software (Microsoft Corporation, 2018). Any conflicting data was discussed and reviewed by the authors.

Relative risk (RR) and its respective 95% confidence interval (CI) were used as a summary measure of association for studies with dichotomous primary outcomes (presence of infection, in-hospital mortality, and complete remission). These data were then presented in a forest plot utilizing a random-effects model, created using the MedCalc Statistical Software version 19.2.6 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; www.medcalc.org; 2020). To compare each specific antifungal, a network geometry analysis and meta-analysis were realized utilizing MetaInsight (OWEN et al., 2019). Statistical significance was defined at 0.05.

3.3.5. Sponsorship status and risk of individual bias assessment

The sponsorship status was assessed to verify any link between studies and pharmaceutical industries. Two authors assessed independently the Funding, Conflict of Interest, and Acknowledgements sections of each study. The sponsorship status was categorized as “unclear” if no statements of sponsorship were reported by the authors; “unsponsored” if there were statements of no sponsorship by pharmaceutical companies; and “sponsored” if there were clear statements of financial support or any other contribution, aside from those of the institute where the study was realized. In cases of disagreement, a third reviewer analyzed the conflicts.

The Joanna-Briggs Institute (JBI) critical appraisal tool (“JBI Manual for Evidence Synthesis”, 2020) was also utilized to assess the trustworthiness and relevance of the selected studies. Each study was categorized according to the percentage of ‘yes’ answers to the questions corresponding to the assessment tool. The risk of bias was defined as high (<49%), moderate (50-69%), or low (>70%) risk.

3.4. Results

3.4.1. Study Selection

A total of 3033 studies were exported from the main databases along with 11 articles from databases of gray literature. Each database provided a varying number of articles with most exported from Embase (n= 1742), Scopus (n= 781), and PubMed (n= 290). Approximately a third of the total (n= 1143) was removed by the Clarivate Endnote automated duplicate removal tool (THE ENDNOTE TEAM, 2013) and through manual screening. 1901 records were then screened by the title, with the vast majority (n= 1745) excluded in this first phase alone. The 156 records remaining were then screened through their abstracts, with 83 exclusions due to various reasons (mostly due to inadequate population type, such as salvage chemotherapy). A total of 73 records were assessed as eligible for further screening and, therefore, the full record of each was retrieved (6 records were not encountered for retrieval) and analyzed. The excluded studies from the main and gray databases and their respectful exclusion criteria are listed in Supplementary Table 2. A total of 29 articles were selected and their references were identified for further selection to find other eligible studies, where 4 additional records were included. The sum of included studies totaled 33 (Figure 1), which were then assessed in the quantitative and qualitative synthesis (BANSAL et al., 2018; BEKADJA et al., 2021; BOSE et al., 2021; CATTANEO et al., 2011; CHABROL, A et al., 2010; CHEN, Tsung-Chih et al., 2020; CHO et al., 2015; CORNELLY, Oliver et al., 2014; CORNELLY, Oliver A. et al., 2017; DAHLÉN et al., 2016; DEVANLAY, C et al., 2015; EPSTEIN et al., 2018; FISHER, B T et al., 2014; GIRMENIA, C et al., 2011; HSU et al., 2019, 2020; MANDHANIYA et al., 2011; MATTIUZZI, G N et al., 2003, 2004; MATTIUZZI, Gloria N. et al., 2006, 2011; MICHALLET et al., 2011; MINETTO, P et al., 2015; MISHRA et al., 2020; PARK et al., 2019; SCHRENK et al., 2015; SHAH et al., 2016; SIGNORELLI et al., 2020; VEHRSCCHILD et al., 2010; VENTON et al., 2016; WETZSTEIN et al., 2009; YANG et al., 2021; ZHANG, Tian et al., 2021).

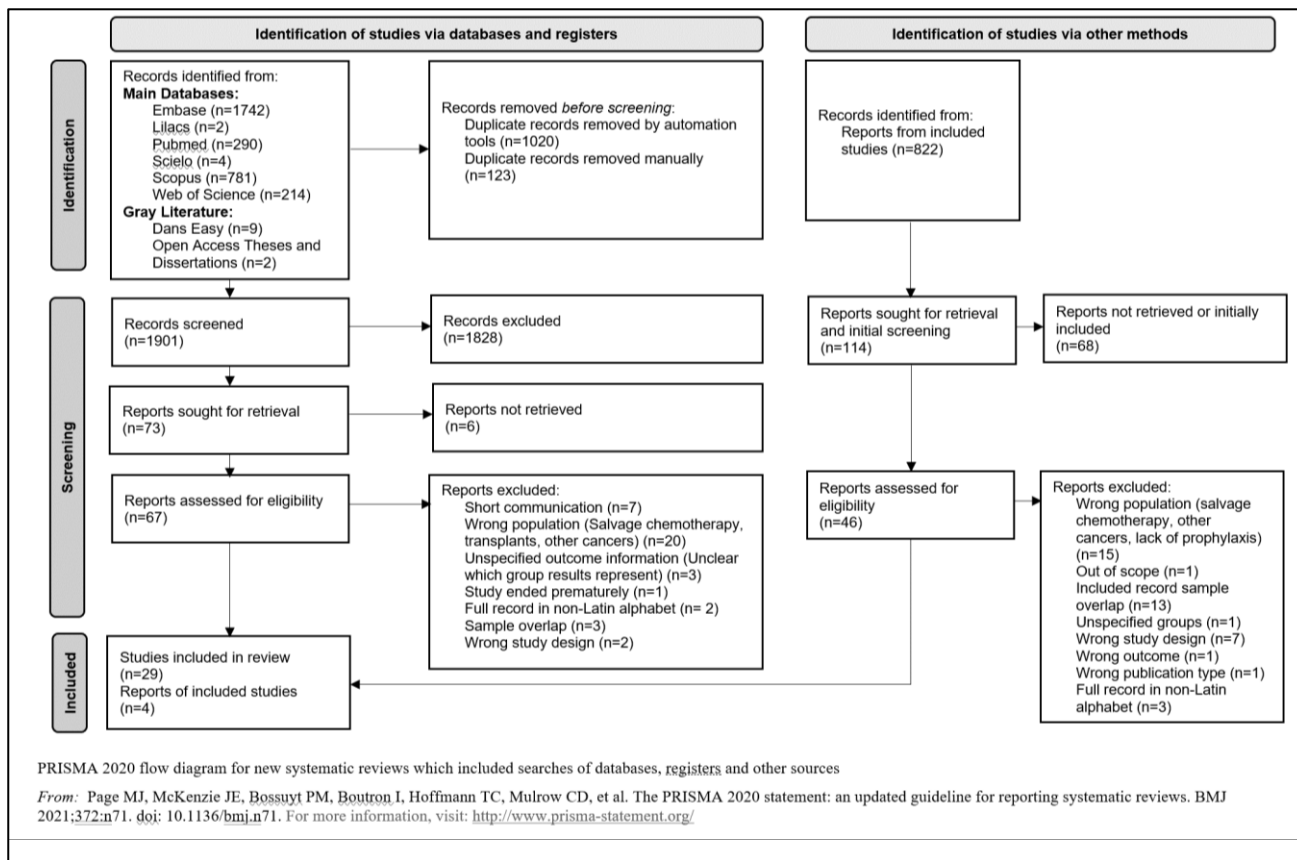


Figure 1- Database search and record selection flow diagram.

3.4.2. Eligible studies description

The studies were separated based on the type of acute leukemia included in the study (AML, ALL, or both). The information on the publication year (the included studies were published between 2003 and 2022), first author identification, country and research location, type of study, and funding/sponsorship status can be found in Table 1. Most studies are of AML patients exclusively (n= 25), followed by studies with both types (n= 5), and the fewest include exclusively ALL patients (n= 3). Concerning the origin of the studies, the most frequent country was the United States of America (n= 10), followed by France (n= 5), India (n= 4), Italy (n= 3), Korea (n= 3), Germany (n= 2), China (n= 1), Algeria (n= 1), Taiwan (n= 1), Sweden (n= 1), and studies occurring in multiple countries (n= 2). Both prospective and retrospective studies were included, and in the case of clinical trials both the published article and information from the National Library of Medicine at 'Clinicaltrials' were analyzed. All studies used the same chemotherapy and prophylaxis protocols for ALL and AML/MDS, with any differences detailed in Table 2.

Tabela 1 - Description of the included studies.

Year	First Author	Country	Research location	Type of Study	Outcome	Funding Status	Sponsorship
AML							
2003	Mattiuzzi, G. N.	United States of America	University of Texas	Randomized, Open-Label	Positive, although AmB was associated with increased markers of liver damage	Unclear	
2004	Mattiuzzi, G. N.	United States of America	University of Texas	Prospective, Cohort	Neutral	Unclear	
2006	Mattiuzzi, G. N.	United States of America	University of Texas	Randomized, Open-Label	Positive, itraconazole and caspofungin present similar effectiveness	Sponsored	Ortho Biotech
2009	Wetzstein, G. A.	United States of America	Moffitt Cancer Center and Research Institute	Retrospective, Cohort	Positive, voriconazole is comparable to posaconazole in efficacy and safety	Sponsored	Pfizer, Schering-Plough
2010	Vehreschild, J. J.	Germany	University of Cologne	Prospective, Cohort	Positive	Un-sponsored	Multiple Grants
2011	Girmenia, C.	Italy	University of Rome	Retrospective, Cohort	Positive	Unclear	
2011	Mattiuzzi, G. N.	United States of America	University of Texas	Randomized, Open-Label	Positive, recommends monitoring of liver function and drug levels	Unclear	
2011	Michallet, M.	France	Hospices Civils de Lyon	Retrospective, Cohort	Positive	Un-sponsored	
2014	Fisher, B. T.	United States of America	44 Children's Hospitals	Retrospective, Cohort	Positive	Sponsored	
2014	Minetto, P.	Italy	IRCCS AOU S Martino Hospital	Retrospective, Cohort	Positive, posaconazole has both utility and cost effectiveness	Un-sponsored	
2015	Cho, S. Y.	Korea	Seoul St. Mary's Hospital	Retrospective, Cohort	Positive, careful identification of non- <i>Aspergillus</i> IFIs when using posaconazole prophylaxis is required	Un-sponsored	
2015	Devanlay, C.	France	Institut de Cancérologie Lucien Neuwirth	Retrospective, Cohort	Positive, no difference between fluconazole and posaconazole as primary prophylaxis	Unclear	
2015	Schrenk, K. G.	Germany	Jena University Hospital	Retrospective, Cohort	Negative, Empiric treatment is frequently needed even with prophylaxis	Sponsored	Gilead
2016	Dahlén, T.	Sweden	Karolinska University Hospital	Retrospective, Cohort	Positive, posaconazole decrease IFIs but did not benefit overall survival	Sponsored	Merck and Multiple Grants
2016	Venton, G.	France	University Hospital of Marseille	Quasi-Experimental	Positive	Un-sponsored	
2016	Shah, A.	India	Cancer Institute of Adyar, Chennai	Quasi-Experimental	Positive, generic equivalents make voriconazole more economical alternative	Un-sponsored	
2018	Bansal, D.	India	All Institute of Medical Sciences	Retrospective, Cohort	Positive	Un-sponsored	
2020	Chen, T. C.	Taiwan	Taichung Veterans General Hospital	Retrospective, Cohort	Neutral, successful induction is the priority to reduce risk of invasive aspergillosis	Unclear	
2020	Hsu, A.	United States of America	Warren Alpert Medical School	Retrospective, Cohort	Positive, dedicated hematological services optimize treatment	Sponsored	Astellas
2020	Mishra, P.	India	Unspecified Tertiary Care Center	Retrospective, Cohort	Neutral	Un-sponsored	

2020	Signorelli, J.	United States of America	Massachusetts General Hospital	Retrospective, Cohort	Positive	Un-sponsored	
2021	Bekadja, M. A.	Algeria	University Hospital of Tlemcen University Hospital November 1st of Oran	Dual cohort study	Positive, protected single rooms optimizes treatment	Un-sponsored	
2021	Bose, P.	United States of America	University of Texas	Quasi-Experimental	Positive	Sponsored	Astellas
2021	Yang, E.	Korea	Asan Medical Center	Retrospective, Cohort	Positive	Unclear	
2022	Michallet, M.	France	34 centers	Randomized, Open-Label	Positive, misidentification of IFI impacts treatment	Sponsored	
ALL							
2014	Comely, O.	Multiple Countries	83 centers	Randomized, Double-blind	Positive, incidence of IFI in comparisson not statistically significant	Sponsored	Gilead, Pfizer, Astellas, Bio-Rad
2017	Comely, O.	Multiple countries	86 Centers	Randomized, Double-Blind	Neutral	Sponsored	Gilead
2021	Zhang, T.	China	Xi'an Children's Hospital,	Retrospective, Cohort	Positive, bacterial infections impact antifungal prophylaxis and treatment	Un-sponsored	
AML and ALL							
2010	Chabrol, A.	France	Toulouse University Hospital	Retrospective, Cohort	Positive	Un-sponsored	
2011	Cattaneo, C.	Italy	8 Units of the Northern Italy Leukaemia Group	Randomized, Open-Label	Positive, caspofungin was similar to other prophylaxis	Unclear	
2011	Mandhaniya, S.	India	All India Institute of Medical Sciences	Randomized, Open-Label	Positive, voriconazole is less toxic than AmB	Un-sponsored	
2018	Epstein, D. J.	United States of America	Memorial Sloan Kettering Cancer Center	Randomized, Open-Label	Positive, micafungin and posaconazole present similar effectiveness	Sponsored	Astellas
2019	Park, H.	Korea	Seoul National University College of Medicine	Quasi-Experimental	Positive, Posaconazole effectiveness is similar to micafungin	Sponsored	Astellas

Tabela 2 - Individual results of the included studies.

Year	First Author	Study period	Type of Leukemia	Treatment Group	N	Prophylaxis	N	Infection (%)	CR (%)	In Hospital Mortality (%)			
AML													
2003	Mattiuzzi, G. N.	NR	AML/MDS	Prophylaxis	137	FCZ + ITZ	67	3	4.5	38	56.7	8	12

						AmB	70	3	4.3	42	60.0	10	14		
2004	Mattiuzzi, G. N.	10/2000 - 01/2001	AML/MDS	Prophylaxis	163	FCZ + ITZ	67	3	4	38	56.7	8	12		
						IV ITZ	96	9	9	41	42.7	23	24		
2006	Mattiuzzi, G. N.	06/2001 - 01/2003	AML/MDS	Prophylaxis	197	ITZ	90	5	5.5	NR	NR	7	7.8		
						CSP	107	7	6.5			7	6.5		
2009	Wetzstein, G. A.	01/2005 - 06/2008	AML/MDS	Prophylaxis	195	VCZ	129	9	7	NR	NR	NR	NR		
						PSZ	66	4	6						
2010	Vehreschild, J. J.	01/2003 - 12-2005 01/2006 - 12/2008	AML	Prophylaxis	159	Polyenes	82	32	39	NR	NR	NR	NR		
						PSZ	77	6	7.8						
2011	Girmenia, C.	02/2006 - 01/2010	AML	Prophylaxis	167	AmB	58	36	62.1	37	64	11	19		
						PSZ	99	30	30.3	65	66	10	10		
2011	Mattiuzzi, G. N.	03/2003 - 08/2004	AML/MDS	Prophylaxis	127	VCZ	71	0	0	NR	NR	6	8.4		
						ITZ	52	2	3.8			6	12		
2011	Michallet, M.	11/2007 - 11/2008	AML	No Prophylaxis	66			8	12.1	54	82	7	11		
				Prophylaxis	55	PSZ	55	2	3.6	46	84	2	3.6		
2014	Fisher, B. T.	NR	AML	No Prophylaxis	376			NR	NR	NR	NR	20	5.3		
				Prophylaxis	495	Anti-Mold	99						12	2.4	
						FCZ	396								
2014	Minetto, P.	NR 01/2013 - 05/2014	AML	Prophylaxis	101	FCZ	54	16	30	NR	NR	NR	NR		
						PSZ	47	1	2						
2015	Cho, S. Y.	12/2010 - 11/2013	AML/MDS	Prophylaxis	424	FCZ	284	44	15.5	NR	NR	36	13		
						PSZ	140	4	18			15	11		
2015	Devanlay, C.	01/2005 - 01/2009	AML/MDS	Prophylaxis	91	FCZ	39	9	23	35	89.7	26	67		
						PSZ	52	8	15.4	46	88.5	24	52		
2015	Schrenk, K. G.	04/2010 - 08/2014	AML	Prophylaxis	70	PSZ	70	21	30	NR	80	NR	NR		
2016	Dahlén, T.	01/2008 - 03/2013	AML/MDS	Prophylaxis	283	FCZ	176	11	6.3	78	44	24	14		
						PSZ	107	1	0.9	46	43	13	14		
2016	Venton, G.	05/2012 - 04/2015	AML/MDS	Prophylaxis	41	MFG	41	0	0	NR	NR	NR	NR		
2016	Shah, A.	04/2012 - 02/2014 01/2011 - 03/2012	AML	Prophylaxis	75	VCZ	75	5	6.7	NR	NR	8	11		
				Prophylaxis	66	FCZ	66	19	29	NR	NR	10	15		
2018	Bansal, D.	10/2013 - 04/2015	AML	Prophylaxis	106	FCZ	53	15	28.3	31	58	11	21		
						PSZ	53	6	11.3	36	68	11	21		
2019	Hsu, A.	NR	AML	No Prophylaxis	52			14	27	NR	NR	11	21		
				Prophylaxis	56	Unsp	56	9	16			4	7		
2020	Chen, T. C.	01/2005 - 05/2019	AML	No Prophylaxis	150			44	29.3	96	64	94	63		
				Prophylaxis	58	PSZ	58	11	18.9	36	62	30	52		
2020	Hsu, A.	01/2007 - 04/2019	AML	No Prophylaxis	52			14	27	NR	NR	11	21		
				Prophylaxis	56	FCZ	7								
						VCZ	2	Unsp: 9	16			Unsp: 4	7		
2020	Mishra, P.	08/2014 - 12/2016	AML	Prophylaxis	46	VCZ	1	0	0	NR	NR		11		
								AmB	4	1	25			Total (n=5)	
								PSZ	41	19	46.3				
2020	Signorelli, J.	10/2015 - 12/2017 08/2013 - 09/2015	AML	No Prophylaxis	57			12	21	NR	NR	11	19		
				Prophylaxis	87	FCZ	87	5	5			6	7		
2021	Bekadja, M. A.	01/2014 - 12/2016 04/2017 - 09/2018	AML	Prophylaxis	188	FCZ	70	34	49	NR	NR	23	33		
						FCZ	118	40	34			16	14		
						PSZ	14	6	43	NR	NR	NR	NR		
2021	Bose, P.	03/2017 - 08/2020	AML/MDS	Prophylaxis	65	ISZ	65	12	18.4	37	56.9	2	3		
								PSZ	41	6	15			NR	NR
2021	Yang, E.	06/2016 - 10/2019	AML	No Prophylaxis	85			8	9.4	NR	NR	NR	NR		

				Prophylaxis	162	PSZ	162	4	2.5					
2022	Michallet, M.	03/2009 - 04/2016	AML	No Prophylaxis	203			27	13	NR	NR	NR	NR	
				Prophylaxis	474	PSZ	241	19	7.9					
						PSZ + Other	142	8	5.6					
						Other AFP	91	6	6.6					
ALL														
2014	Cornely, O.	12/2010 - 05/2015	ALL	No Prophylaxis	111			13	11.7	93	79	NR	NR	
				Prophylaxis	228	AmB	228	18	7.9	172	73			
2017	Cornely, O.	04/2011 - 01/2014	ALL	No Prophylaxis	111			19	17.1	88	79	8	6.8	
				Prophylaxis	228	AmB	228	29	12.7	166	73	17	7.2	
2021	Zhang, T.	01/2017 - 12/2018	ALL	No Prophylaxis	60			27	45	NR	NR	NR	NR	
				Prophylaxis	95	FCZ	25	18	72					
						PSZ	70	18	18					
AML and ALL														
2010	Chabrol, A.	01/2003 - 01/2006	AML	No Prophylaxis	142			18	12.7	NR	NR		28	
				Prophylaxis	71	VCZ and CSP in unsp groups	74	VCZ (n= 4)	5.6					
				ALL	No Prophylaxis	27		14	3	11.1				
					Prophylaxis	17			0	0				
2011	Cattaneo, C.	01/2007 - 01/2009	AML	Prophylaxis	138	FCZ or ITZ	66		20.7	NR	NR	Unsp Group (n= 15)	NR	
						CSP	72	FCZ or ITZ (n= 17), CSP (n= 15)						
				ALL	Prophylaxis	37	FCZ or ITZ	16	CSP	21	16.1			
2011	Mandhaniya, S.	02/2008 - 05/2009	AML	Prophylaxis	30	VCZ	9			NR	NR		3,3	
						AmB	21	Unsp group n=28	28.5 of Total			VCZ (n= 1), AmB (n= 1)		
				ALL	Prophylaxis	68	VCZ	40	AmB	28				1,4
2018	Epstein, D. J.	03/2011 - 03/2016	ALL/AML/ MDS	Prophylaxis	117	MFG	58	19	32,7	NR	NR	7	12	
						PSZ	55	12	21,8			2	3,6	
2019	Park, H.	09/2015 - 06/2017	AML	Prophylaxis	33	MFG	33	4	12,1	NR	NR	3	9	
				ALL	Prophylaxis	31	MFG	31	2	6,4			0	0

NR- Not Reported, FCZ – Fluconazole, ITZ – Itraconazole, Amb – Amphotericin B, VCZ – Voriconazole, CSP – caspofungin, PSZ – Posaconazole, MFG- Micafungin, ISZ – Isavuconazole, Unsp – Unspecified

3.4.3. Sponsorship status and risk of bias results

The risk of bias was assessed by the Joanna Briggs Institute Critical Appraisal Tools for Randomized, Cohort, and Non-randomized Quasi-experimental studies (“JBI Manual for Evidence Synthesis”, 2020) (Table 3). The included studies presented a risk of bias categorized as Low (n= 20), Moderate (n= 10), and High (n= 3). The most prevalent reason for increased risk of bias in randomized studies was due to participants, staff, and assessors not being blind to treatment allocation in open-label studies, and in cohort studies the lack of explanation of confounding variables and their subsequent strategies for resolution. In several cohort studies, the populations were also from entirely different periods spanning years which increased the risk of bias as well (Table 2).

Sponsorship status and the organization responsible for funding are presented in Table 1. These results were extracted from the conflicts of interest section of each study (funding from the research

location/university where the study was held was not considered). Among the funding organizations were Ortho biotech, Pfizer, Schering-Plough, Gilead, Merck, Astellas, and Bio-rad.

The conclusion of each respective article was analyzed to determine whether the outcome was positive (supports the use of prophylaxis), negative (opposes prophylaxis use), or neutral (prophylaxis does not significantly impact treatment). Most studies were positive, presenting significant results after prophylaxis use. The outcomes presented included the most positive results (n= 28), followed by neutral (n= 4), and finally negative (n= 1). The justification for the negative impact in the study by Schrenk et al (SCHRENK et al., 2015) was that prophylaxis did not prove fruitful as empiric treatments were required in almost all patients. The neutral outcomes were due to prophylaxis not being impactful enough to be economically viable or useful enough in high-risk acute leukemia patients (Table 1).

Tabla 3 - Risk of bias assessed by the Joanna Briggs Institute Critical Appraisal Tools for Randomized, Cohort, and Non-randomized Quasi-experimental studies.

Author, Year	Type of Study	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9	Q10	Q11	Q12	Q13	% of Yes	Risk of bias
Mattiuzzi, G. N., 2003.	Randomized, Open-Label	✓	-	✓	-	-	-	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	69%	Moderate
Mattiuzzi, G. N., 2006.	Randomized, Open-Label	✓	-	✓	-	-	-	-	✓	✓	✓	✓	✓	✓	62%	Moderate
Cattaneo, C., 2011.	Randomized, Open-Label	✓	-	-	-	-	-	-	✓	✓	✓	✓	✓	-	46%	High
Mattiuzzi, G. N., 2011.	Randomized, Open-Label	✓	-	✓	-	-	-	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	69%	Moderate
Mandhaniya, S., 2011.	Randomized, Open-Label	✓	-	✓	-	-	-	-	✓	✓	✓	✓	✓	✓	62%	Moderate
Cornely, O., 2014.	Randomized, Double-blind	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	100%	Low
Cornely, O., 2017.	Randomized, Double-Blind	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	100%	Low
Epstein, D. J., 2018.	Randomized, Open-Label	✓	-	-	-	-	-	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	62%	Moderate
Michallet, M., 2022.	Randomized, Open-Label	✓	-	✓	-	-	-	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	69%	Moderate
Mattiuzzi, G. N., 2004.	Prospective, Cohort	-	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	N/A	N/A	91%	Low
Wetzstein, G. A., 2009.	Retrospective, Cohort	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	U	U	✓	N/A	N/A	82%	Low
Vehreschild, J. J., 2010.	Prospective, Cohort	-	✓	✓	✓	-	✓	✓	✓	✓	✓	✓	N/A	N/A	82%	Low
Chabrol, A., 2010.	Retrospective, Cohort	-	✓	✓	✓	-	✓	✓	✓	✓	✓	✓	N/A	N/A	82%	Low
Girmenia, C., 2011.	Retrospective, Cohort	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	U	✓	✓	N/A	N/A	91%	Low
Michallet, M., 2011.	Retrospective, Cohort	✓	✓	✓	U	U	✓	✓	✓	U	✓	✓	N/A	N/A	73%	Low
Fisher, B. T., 2014.	Retrospective, Cohort	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	U	✓	✓	N/A	N/A	91%	Low
Minetto, P., 2014.	Retrospective, Cohort	-	-	✓	-	-	✓	-	✓	-	-	✓	N/A	N/A	36%	High
Cho, S. Y., 2015.	Retrospective, Cohort	-	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	N/A	N/A	91%	Low
Devanlay, C., 2015.	Retrospective, Cohort	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	U	✓	✓	N/A	N/A	91%	Low
Schrenk, K. G., 2015.	Retrospective, Cohort	N/A	N/A	✓	✓	-	✓	✓	✓	U	-	✓	N/A	N/A	67%	Moderate
Dahlén, T., 2016.	Retrospective, Cohort	-	✓	✓	✓	-	✓	✓	✓	U	-	✓	N/A	N/A	64%	Moderate
Bansal, D., 2018.	Retrospective, Cohort	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	U	✓	✓	N/A	N/A	91%	Low
Chen, T. C., 2020.	Retrospective, Cohort	✓	✓	✓	✓	-	✓	✓	✓	U	-	✓	N/A	N/A	73%	Low
Hsu, A., 2020.	Retrospective, Cohort	-	-	✓	✓	-	✓	✓	✓	✓	✓	✓	N/A	N/A	73%	Low
Mishra, P., 2020.	Retrospective, Cohort	✓	✓	✓	-	-	✓	✓	✓	✓	✓	✓	N/A	N/A	82%	Low
Signorelli, J., 2020.	Retrospective, Cohort	-	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	N/A	N/A	91%	Low
Bekadja, M. A., 2021.	Dual cohort study	-	-	✓	-	-	✓	✓	✓	U	-	✓	N/A	N/A	45%	High

Yang, E., 2021.	Retrospective, Cohort	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	N/A	N/A	100%	Low		
Zhang, T., 2021.	Retrospective, Cohort	-	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	N/A	N/A	91%	Low		
Venton, G., 2016.	Quasi-Experimental	✓	✓	✓	-	-	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	N/A	N/A	N/A	N/A	78%	Low
Shah, A., 2016.	Quasi-Experimental	✓	✓	✓	-	-	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	N/A	N/A	N/A	N/A	78%	Low
Park, H., 2019.	Quasi-Experimental	✓	-	-	-	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	N/A	N/A	N/A	N/A	67%	Moderate
Bose, P., 2021.	Quasi-Experimental	✓	✓	-	-	-	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	N/A	N/A	N/A	N/A	67%	Moderate

✓ - yes; - - No; U- Unclear; Randomized Studies: "Q1. Was true randomization used for assignment of participants to treatment groups? Q2. Was allocation to treatment groups concealed? Q3. Were treatment groups similar at the baseline? Q4. Were participants blind to treatment assignment? Q5. Were those delivering treatment blind to treatment assignment? Q6. Were outcomes assessors blind to treatment assignment? Q7. Were treatment groups treated identically other than the intervention of interest? Q8. Was follow up complete and if not, were differences between groups in terms of their follow up adequately described and analyzed? Q9. Were participants analyzed in the groups to which they were randomized? Q10. Were outcomes measured in the same way for treatment groups? Q11. Were outcomes measured in a reliable way? Q12. Was appropriate statistical analysis used? Q13. Was the trial design appropriate, and any deviations from the standard RCT design (individual randomization, parallel groups) accounted for in the conduct and analysis of the trial?"; Cohort Studies: "Q1. Were the two groups similar and recruited from the same population? Q2. Were the exposures measured similarly to assign people to both exposed and unexposed groups? Q3. Was the exposure measured in a valid and reliable way? Q4. Were confounding factors identified? Q5. Were strategies to deal with confounding factors stated? Q6. Were the groups/participants free of the outcome at the start of the study (or at the moment of exposure)? Q7. Were the outcomes measured in a valid and reliable way? Q8. Was the follow up time reported and sufficient to be long enough for outcomes to occur? Q9. Was follow up complete, and if not, were the reasons to loss to follow up described and explored? Q10. Were strategies to address incomplete follow up utilized? Q11. Was appropriate statistical analysis used?"; Quasi-Experimental studies: "Q1. Is it clear in the study what is the 'cause' and what is the 'effect' (i.e. there is no confusion about which variable comes first)? Q2. Were the participants included in any comparisons similar? Q3. Were the participants included in any comparisons receiving similar treatment/care, other than the exposure or intervention of interest? Q4. Was there a control group? Q5. Were there multiple measurements of the outcome both pre and post the intervention/exposure? Q6. Was follow up complete and if not, were differences between groups in terms of their follow up adequately described and analyzed? Q7. Were the outcomes of participants included in any comparisons measured in the same way? Q8. Were outcomes measured in a reliable way? Q9. Was appropriate statistical analysis used?". % of Yes were calculated after excluding N/A results (U were considered as No for this percentage).

3.4.4. Individual results of the studies

The individual results of the studies are presented in Table 2. Due to several records not differing AML from myelodysplastic syndrome (MDS) in their studies, identification specifying which studies lacked this differential under 'type of leukemia' was included. Major results extracted were the presence of IFIs, in-hospital mortality, and complete remission, as both absolute values and percentages.

3.4.5. Invasive fungal infections

Information regarding the presence of IFIs during induction chemotherapy and the patient's concurrent hospitalization was extracted from the eligible studies. Possible, probable, and proven fungal infections were considered, due to empirical treatments always being applied in all three situations. The first group of analyzed studies were those that included both a placebo/untreated group and a treated group, independent of which type of antifungal prophylaxis was applied. Under a random effects model, the relative risk of the pooled studies demonstrated that using prophylaxis reduces the risk of fungal infection during induction chemotherapy in AML (RR: 0.527 (95% CI: 0.391; 0.709). $p < 0.001$) and ALL (RR: 0.753 (95% CI: 0.574; 0.988). $p = 0.041$) (Figure 2, Supplementary Table 2).

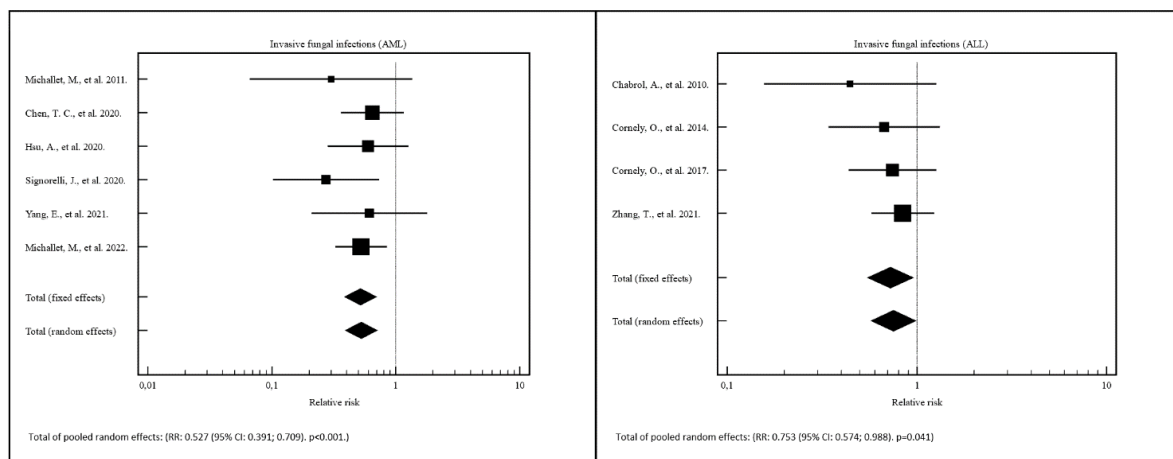


Figure 2 – Relative risk for invasive fungal infections in studies utilizing antifungal prophylaxis.

Following this result, a network meta-analysis of the studies was created to determine which medication was seen most frequently and which produced the best results. Studies with only one group (without other antifungal groups or control), a not reported (NR) or 0 value IFI frequency, exclusive medication (present only in that study), or unclear results were excluded from this analysis. The network plot created utilized 17 studies exhibiting 6 different types of prophylaxis (Figure 3), with most of the included studies of this analysis using either fluconazole (n= 7) or posaconazole (n= 12). When comparing these two medications, there is a slightly higher risk of infection when using fluconazole when compared to posaconazole (Figure 4). One of the included studies (MINETTO, P et al., 2015) comparing fluconazole and posaconazole presented a high risk of bias and favored posaconazole use (though its removal during analysis presented no significant difference in the results). Among the other types of prophylaxis included (Voriconazole, Itraconazole, Fluconazole/Itraconazole combination, Amphotericin B), voriconazole demonstrated a possible superior effect to both posaconazole and fluconazole in one study each. A random effects model forest plot shows that posaconazole and voriconazole had the lowest RR for infection (Figure 5). These medications also presented more guaranteed results, due to the 95% CI values continuing to be within the range of determining lower infection rates.

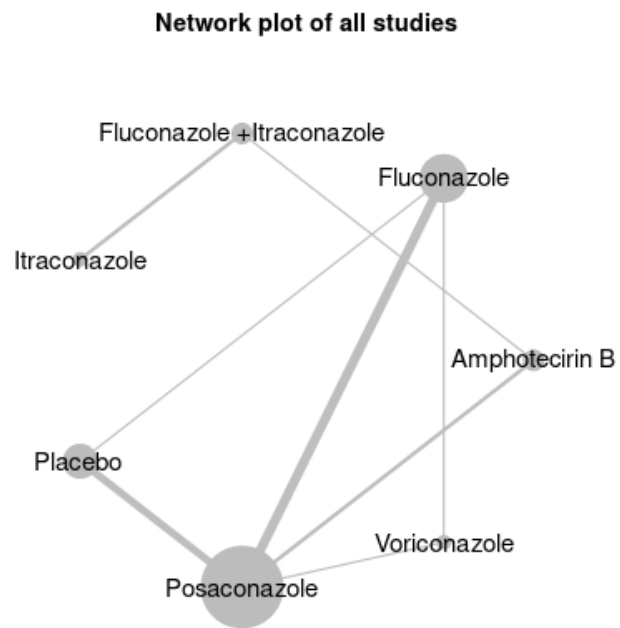


Figura 3 – Network geometry analysis of studies utilizing prophylaxis (AML).

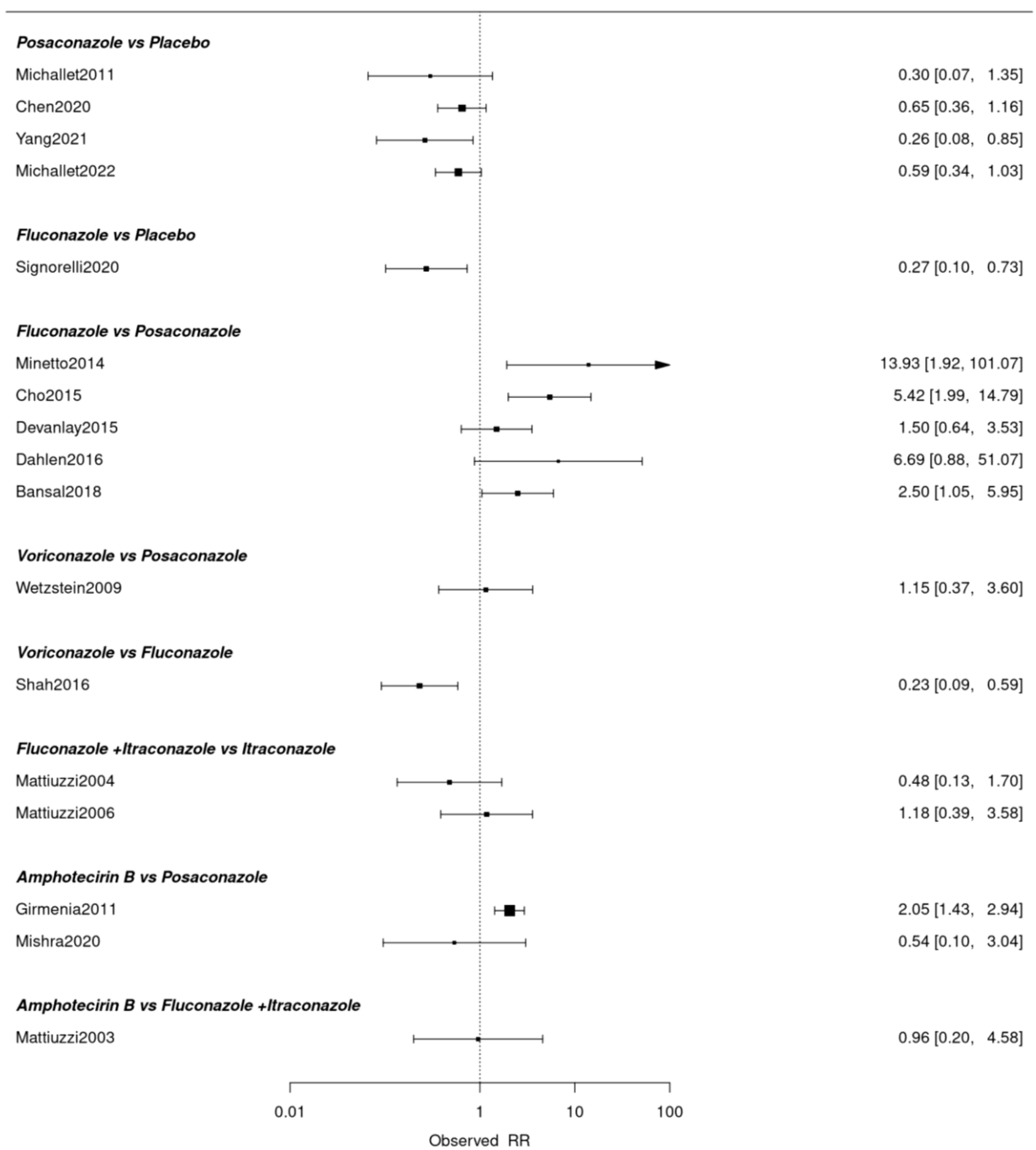


Figura 4 - Individual study results grouped by treatment comparison (AML).

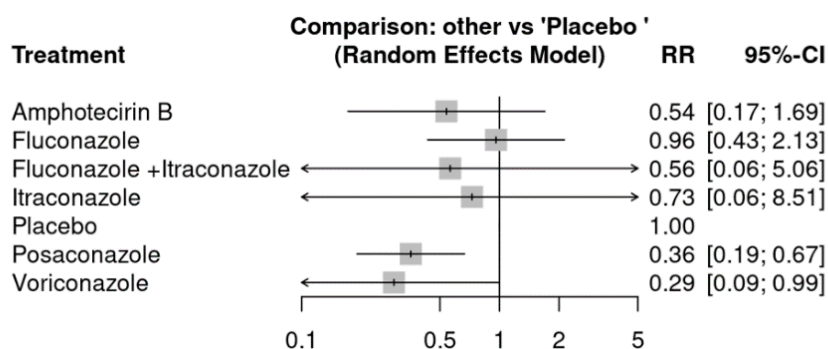


Figura 5 - Comparison of prophylaxis vs placebo under a random effects model by type of prophylaxis (AML).

3.4.6. In-hospital mortality

From the first day of induction chemotherapy until hospital discharge, possible adverse effects that may lead to early mortality, including fungal infections and pharmacological toxicity, can occur. Therefore, the data on mortality was extracted during the period of hospitalization, independently of the duration of hospitalization (the included studies presented periods of hospitalization at a maximum of 100 days). A relative risk analysis was realized among the studies with placebo/untreated and prophylaxis groups, of which five studies of AML provided information regarding in-hospital mortality. The pooled RR, under a random effects model, demonstrated a lower risk of in-hospital mortality for those patients who received antifungal prophylaxis (RR:0.512 (95% CI; 0.312; 0.840. $p= 0.008$) (Figure 6, Supplementary Table 3). The studies of this analysis with the highest relative risk of early mortality provided prophylaxis with posaconazole/voriconazole/fluconazole (CHEN, Tsung-Chih et al., 2020), and fluconazole (FISHER, B T et al., 2014) respectively. The lowest relative risk used posaconazole (MICHALLET et al., 2011), posaconazole/voriconazole/fluconazole (HSU et al., 2020), and fluconazole (SIGNORELLI et al., 2020), respectively. Analysis of mortality in LLA was not possible due to only one study, Cornely et al. 2017, presenting these results using a non-treated and treated group.

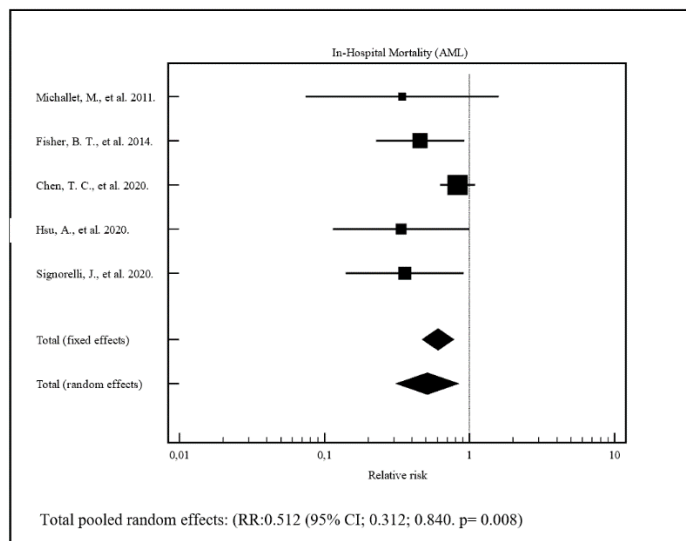


Figure 6 – Relative risk for in-hospital mortality in studies utilizing antifungal prophylaxis (AML).

3.4.7. Rate of complete remission

Chemotherapy protocols, as well as the type of leukemia and specific genetic markers, are the main contributors to patient prognosis. Although, there is some debate whether patient status and pharmacological interactions may alter the treatment course. A RR analysis was realized among the four studies which included a placebo/untreated group and provided information regarding patients achieving complete remission (CR). This analysis grouped all studies independently of which type of leukemia, due to the low number of studies. Prophylaxis did not affect the CR rate of patients (RR:0.934 (95% CI; 0.871; 1.002. P= 0.056) (Figure 7, Supplementary Table 4). Out of the 4 studies included, two used posaconazole (MICHALLET et al., 2011) (CHEN, Tsung-Chih et al., 2020), and the other two studies used AmB (CORNELLY, Oliver et al., 2014; CORNELLY, Oliver A. et al., 2017).

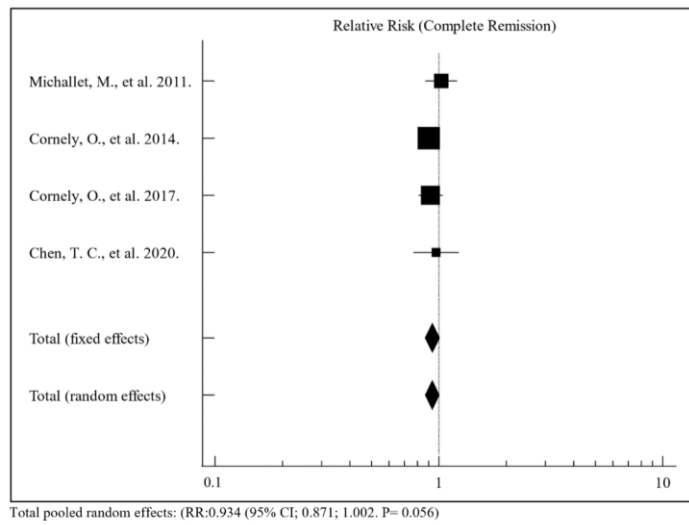


Figura 7 – Relative risk for complete remission in studies utilizing antifungal prophylaxis.

3.5. Discussion

Induction chemotherapy protocols are an effective method of eliminating cancerous cells in acute leukemia patients, though the risk of infection and death still poses a significant dilemma. In patients presenting with neutropenic fever, empirical treatments are provided for any possible bacterial, viral, or fungal agents (TEH et al., 2021). However, prevention of these situations is still a priority among cancer centers around the world. Some studies have shown that pharmacological prophylaxis is effective, but the question of whether all patients should have to use it is still up for debate.

Immunocompromised patients, such as those undergoing chemotherapy, are at great risk of contracting fungal infections, which can negatively impact their survival (YOUNG; LEIVA JUAREZ; EVANS, 2017). The results presented in this systematic review demonstrate that the use of anti-fungal prophylaxis can significantly lower the risk of invasive fungal infection and in-hospital mortality without affecting chance of achieving remission. These results comply with studies that demonstrate this positive potential contribution to patient care (the majority among the included studies). Even with positive outcomes in studies, anti-fungal prophylaxis is not mandatory in some of the very treatment centers where these studies were realized. The European Hematology Association (EHA) guideline for antifungal prophylaxis in hematological patients recommendations according to the type of treatment is conditional at best, leaving the decision of whether or not to use up to the treating physician (Though, the EHA recommends an active triazole-based approach, possibly due to azoles being more recent antifungals) (STEMLER; CORNELLY, 2022). Although, some studies presented neutral outcomes for prophylaxis use with no significant reduction in rates of invasive fungal infections. These neutral outcomes possibly are due to individual conditions of the study locations which may have impacted these results, which could range from the location's structural characteristics to the availability of resources and medical personnel, as some studies cited the use of specialized single rooms (BEKADJA et al., 2021) or dedicated hematological treatment staff (HSU et al., 2020).

The cost-benefit financial dispute is one of the foremost issues that limit the use of prophylaxis in certain areas (BUSCA, A et al., 2017). While prophylaxis can provide a certain amount of protection from the establishment of fungal infections, it is not a foolproof method, and many medical centers cannot afford to provide prophylactic medication that would otherwise be used to treat already infected patients. Generic antifungals are a possible economic alternative, such as generic voriconazole (SHAH et al., 2016), though more studies are required to affirm quality and efficiency. Although, overall patient costs may be significantly lowered with antifungal prophylaxis as preventing infection means less negative consequences and lower hospitalization time (posaconazole, in a scenario analysis, was 78-99% cost-effective (SCHONFELD et al., 2008)), substantiating its use. To assist in the prevention of infection, clean rooms, with high-efficiency particulate air (HEPA) filters that eliminate circulating infective agents, may be used while limiting the use of prophylactic medication and attempting to eliminate the need for empirical treatment. These filters can protect from even increased risk situations, such as nearby construction work, reducing the risk of IFI during treatment (ÖZEN et al., 2016). However, these structures can have high initial costs, and limitations in these systems still exist as only airborne agents are eliminated, with patients

still at risk of other types of exposure. An amalgamation of strategies may provide the lowest possible risk of exposure, but the significant financial backing required is often only seen in certain developed countries. In the included studies of this systematic review information regarding filters, clean rooms, and the economic situation of each location was scarce. These variables may impact infection rates and mortality and, therefore, future studies should include them for more trustworthy results.

Although developed countries possess access to greater resources, antifungal prophylaxis is still not used consistently (as mentioned in the EHA guidelines). Like any pharmacological agent, there exists a degree of toxicity and a possible risk of pharmacological interaction. Patients with a damaged or low-functioning liver or kidney, for example, may not be suitable to receive prophylaxis as the burden of the medication may worsen the patient's condition (SPERNOVASILIS; KOFTERIDIS, 2018). Antifungals can cause side effects ranging from temporary intestinal issues and rashes to long-term visceral damage (MATTIUZZI, G N et al., 2003). The balance between effective dosage and safety must always be considered. The results of this systematic review demonstrate that in-hospital mortality is reduced in patients who undergo antifungal prophylaxis. Even with a greater chance of survival while undergoing induction chemotherapy when using prophylaxis, the possible toxicity and long-term effects must still be considered to prioritize the patient's quality of life. Too few included studies in this review provided results concerning side effects and symptoms of prophylaxis use. Future studies are recommended to collect this data along with circulating drug concentrations as it may help provide a clearer picture of the difficulties in prophylaxis use.

In this systematic review, the rate of complete remission was found to be unaffected by the use of antifungal prophylaxis. Although, one study (MICHALLET et al., 2009) demonstrated that patients who contracted an infection had lower rates of CR. Due to the included studies that did not clarify exactly which patients suffered infection and had their respective remission success impacted, an analysis of infection-CR association becomes unfeasible. Achievement of complete remission is dependent on multiple factors (MACIEJ SERDA et al., 2018), including the patient's general well-being, and it would be prudent for future studies to analyze the impact of infection on treatment success. In cases where infection impairs the success of the treatment protocol at achieving remission, prophylaxis can indirectly assist in the response to treatment as a whole.

Another concern is microbial resistance development. Though hospital staff attempts to maintain a germ free environment and guarantees that every patient completes the treatment regimens, when possible, some patients must wean off or completely stop antimicrobial treatments due to complications. In these situations, there is a risk of developing resistant strains of microorganisms, which contributes to the global multifaceted phenomenon we see today (FISHER, Matthew C. et al., 2022). In the past, the most common species causing IFIs in AL patients were sensitive to fluconazole (*Candida albicans*), and currently, a rising shift to more resistant *Candida* species and strains (*Candida glabrata*) and mold infections (*Aspergillus*, *Fusarium*, and *Mucorales*) has been observed (PAGANO et al., 2017), possibly attributable to improper use of antifungal prophylaxis. Though our systematic review did not focus on which microbial agents were responsible for the invasive fungal infections (infection rates were accepted

as possible, probable, and proven), a more complete resistance panel in proven infections may provide insight into the negative contribution prophylaxis may have in resistance development.

Among the most efficient antifungals for prophylaxis encountered in this review was posaconazole, a triazole antifungal medication used to treat invasive *Aspergillus* and *Candida* infections, as well as candidiasis that is refractory to itraconazole and fluconazole therapy. Amphotericin B was considered the gold standard two decades ago, along with other polyenes, though its standing has dropped with the development of new agents (OSTROSKY-ZEICHNER et al., 2003). In our systematic review, voriconazole was noted to be an effective agent in two studies when compared to fluconazole and posaconazole. Voriconazole is metabolized by cytochrome P450 and, therefore, can interact with a plethora of different drugs (CRONIN; CHANDRASEKAR, 2010), requiring premedication to determine safety for patient use. In acute leukemia patients, whose drug regimens can be vast, careful consideration must be made when deciding which prophylactic medication is the most suitable, even if not necessarily the most effective. Microbiological assays to identify the pathogen are also a priority, since antifungal activity varies according to the species (VAZQUEZ, 2016). Promising new targets in development, such as those targeting different synthesis pathways, may play important roles in the future for both treatment and prophylaxis and limit the use in current regimens.

In this systematic review, most studies included exclusively AML and AML/MDS patients. AML and ALL possess different characteristics and induction chemotherapy protocols, and therefore, more studies are required to assess the efficiency of prophylactic medication in ALL patients. In a study by Kaya, Z (KAYA et al., 2009), there is a significant difference in the rate of IFIs between AML and ALL pediatric patients. These results were also in accord with a study by Pagano et al (PAGANO et al., 2007) (Study with hematopoietic stem cell transplant patients) where AML patients had nearly double the number of IFIs compared to ALL. Due to the low number of ALL studies and the inclusion of MDS patients (in the past called 'pre-leukemia', but nowadays understood to be a distinctive disease (DEVITA, 2019)), the meta-analyses realized in this systematic review focused primarily on acute myeloid leukemia. Although anti-fungal prophylaxis should provide similar results for these patients in theory, a comparative study is required for confirmation.

3.6. Conclusion

In conclusion, anti-fungal prophylaxis provides a lower risk of infection and in-hospital mortality in acute leukemia patients undergoing induction chemotherapy. The use of such prophylaxis should be considered in eligible patients, as its contribution may tip the scales in favor of positive patient treatment results and lower overall healthcare expenses.

4. CAPÍTULO II – ARTIGO A SER SUBMETIDO

Título: O impacto de infecções fúngicas e bacterianas durante quimioterapia 7+3 de pacientes portadores de leucemia mieloide aguda atendidos no Hospital do Câncer de Uberlândia entre 2016-2021.

4.1. Resumo

As infecções estão entre as principais causas de óbitos em pacientes realizando quimioterapia para tratamento de leucemia mieloide aguda. A quimioterapia de indução, a primeira iniciativa no tratamento, destaca-se como efetiva em atingir remissão, mas é altamente tóxica, o que resulta em uma alta taxa de mortalidade, parte resultante de infecções bacterianas, virais e fúngicas. O uso de medicamentos antifúngicos e antibacterianos como profiláticos têm se apresentado como efetivos na prevenção da instalação dessas infecções, porém o seu uso ainda é opcional. Portanto, esse trabalho investigou a frequência de infecção por fungos e bactérias em pacientes portadores de leucemia mieloide aguda que realizaram quimioterapia de indução no Hospital do Câncer de Uberlândia, Minas Gerais, Brasil, entre 2017 e 2021, com acompanhamento até 2023, e avaliou se a profilaxia diminuiu o número de infecções. Esse estudo retrospectivo incluiu 85 participantes, com uma proporção semelhante entre homens e mulheres e uma idade média de 54 anos. O risco de mortalidade aumentou de acordo com a idade, com participantes com menos que 50 anos apresentando a menor taxa de óbitos e adicionalmente averiguou-se que leucemia de risco intermediário apresentou o menor risco de óbito. O principal profilático antifúngico utilizado foi o fluconazol, utilizado em 56,1% dos casos, enquanto o único profilático antibacteriano foi o levofloxacino, utilizado em 34,1% dos participantes. Aspergilose foi o principal quadro de infecção fúngica confirmada (64,7%), tratada principalmente com o voriconazol. A profilaxia não resultou em diminuição no número de casos comprovados de infecção fúngica, porém reduziu o número de casos suspeitos. Profilaxia antibacteriana também não resultou em diferença significativa no número de casos de infecções bacterianas. As infecções fúngicas e bacterianas nos participantes teve um impacto significativo, reduzindo a sobrevida global. Portanto, embora a utilização profilática do fluconazol tenha demonstrado eficácia na redução do número de casos suspeitos de infecção, não foi observado um impacto significativo na diminuição dos casos comprovados. Além disso, constatou-se que as infecções tiveram um impacto negativo na sobrevida global dos pacientes, destacando a necessidade de investigar novas abordagens profiláticas para esse grupo específico de pacientes.

4.2. Introdução

O câncer é atualmente um dos maiores desafios da saúde tanto nacional quanto global (“Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil | INCA - Instituto Nacional de Câncer”, [s.d.]; H et al., 2021). Dada a sua magnitude epidemiológica, e crescente número de casos por ano, há um grande interesse em estudos que focam na prevenção e tratamento. A origem complexa do câncer dificulta a prevenção, e os tratamentos

atualmente disponíveis possuem uma pletera de efeitos colaterais. Cânceres hematológicos, como leucemia e linfoma, utilizam como tratamento quimioterapias e radioterapias, além de outras medicações como anticorpos monoclonais. Nas últimas décadas novos adjuvantes e melhoras na terapia vem surgindo, porém a taxa de mortalidade continua significativa. A imunossupressão consequente da doença e de tratamentos citotóxicos vulnerabilizam o paciente a infecções decorrentes de bactérias, fungos e vírus, tornando o tratamento algo incerto até nos casos com melhores prognósticos (VESELY et al., 2011). Na tentativa de detectar uma infecção o mais precocemente possível, o estado dos pacientes é acompanhado constantemente via exames laboratoriais e clínicos (MACIEJ SERDA et al., 2018). Essas avaliações contribuem para o sucesso do tratamento, proporcionando informações a respeito de seu perfil que podem contribuir para a descoberta de possíveis marcadores de boa ou má resposta terapêutica.

Entre os tipos de estudos realizados em pacientes com câncer, o estudo retrospectivo proporciona informações de pacientes durante um período delimitado do passado, permitindo assim visualizar um histórico completo de cada caso. Entre as vantagens desse tipo de estudo incluem-se a capacidade de analisar fatores de risco que precederam a doença, as características que afetaram o tratamento e a sua resposta. Além disso, esse tipo de estudo pode ser utilizado como ferramenta para determinação de prognóstico em pacientes com enfermidades semelhantes (TALARI; GOYAL, 2020). Os resultados de um estudo retrospectivo podem ser relacionados com outras questões como aprimoramento nos métodos de diagnóstico ou nos protocolos de tratamento. Consolidando e analisando as informações disponíveis, podemos determinar o perfil individual dos pacientes e aprimorar cada momento do planejamento e gestão do seu atendimento para melhorar a sobrevida e qualidade de vida do indivíduo (ABBOTT et al., 2016).

Portanto, atendendo os objetivos propostos, este trabalho investigou, via um estudo retrospectivo, as consequências do uso de quimioterapia em pacientes com leucemia mieloide aguda quanto ao risco de infecção por fungos e bactérias em Hospital Escola, de alta complexidade e referência na região.

4.3. Metodologia

4.3.1. Desenho do estudo e aspectos éticos

Este trabalho de pesquisa foi realizado com aprovação do Conselho de ética em pesquisa (CEP) da Universidade Federal de Uberlândia, CAAE: 58638422.5.0000.5152 (Tabela suplementar 7.2). O estudo iniciou-se pela formulação de uma lista de prontuários de pacientes que foram identificados com o CID referente a leucemia mieloide aguda. A partir dessa lista foram analisados os dados presentes no Sistema de Informações Hospitalares (SIH) e em prontuários físicos no setor de estatística do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HC-UFU). Os dados coletados foram: informações gerais dos pacientes (idade, procedência, sexo, data da primeira e última consulta, tabagismo e etilismo); informações do primeiro diagnóstico (comorbidades existentes); dados da doença (risco, mutação FLT, hemograma); dados do tratamento (quimioterapia, tratamentos com antibióticos e antifúngicos, presença de infecções por bactérias e fungos, resultado, recidivas) e, no caso de pacientes que entraram em óbito, foram coletados dados para afirmar a data e a sua causa.

4.3.2. Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos pacientes registrados no Sistema de Informações Hospitalares com diagnóstico de leucemia mieloide aguda. Foram excluídos pacientes portadores únicos de síndromes mielodisplásicas, síndromes mieloproliferativas, mieloma múltiplo, leucemia mieloide M3 (promielocítica) e pacientes que não possuem informações nos prontuários físicos e/ou eletrônicos.

4.3.3. Análise dos Dados

Foram utilizados o Microsoft Excel, Jamovi, GraphPad Prism, e SPSS para organização e formulação dos resultados (GRAPHPAD SOFTWARE, 2023; IBM SPSS INC, 2023; {MICROSOFT CORPORATION}, 2018; THE JAMOVI PROJECT, 2023). Os dados foram organizados para apresentação descritiva, com testes de proporção binomial para variáveis com duas categorias e o teste de proporção polinomial (*N-outcomes goodness of fit*) para variáveis com mais de duas categorias. Foram realizados testes de normalidade dos dados contínuos, seguido por testes paramétricos ou não paramétricos dependente do resultado anterior. Em casos de variáveis categóricas e de frequência, foram criadas tabelas de contingência, e em seguida realizadas análises de qui-quadrado (χ^2). Para alguns dados, como infecções por fungo, foram calculados o *odds ratio* (razão das chances) com um intervalo de confiança (IC) de 95%. Para análise da sobrevida global, foram desenvolvidas curvas de Kaplan-Meier, com cálculo de regressão de Cox, realizada para avaliar a sobrevida quanto a infecções fúngicas e bacterianas. Se as curvas de Kaplan-Meier não respeitavam o princípio da proporcionalidade, foi feita uma regressão de Cox tempo dependente, permitindo que as covariáveis sejam dependentes do tempo. Diferenças entre as variáveis foram consideradas significativas quando $p < 0,05$.

4.4. Resultados

4.4.1. Descrição dos participantes do estudo e análises de sobrevida

Os resultados descritivos estão apresentados na Tabela 4. Devido à falta de informações específicas em alguns prontuários, a tabela apresenta cada variável como o número absoluto e um valor de porcentagem, já que o número total variou de acordo com cada variável.

A idade média dos participantes foi de 54 anos, min: 5 e máx.: 80 (dados não demonstrados). Três participantes incluídos no estudo eram crianças/adolescentes com menos de dezoito anos. Como idade é um fator de risco para LMA, cada análise subsequente foi realizada com todos os pacientes possíveis e novamente excluindo pacientes com <18 anos para verificar possíveis diferenças, porém não foram encontradas diferenças ao incluir estes três pacientes em outras análises posteriores. Quanto às

características da população estudada nos 85 pacientes incluídos no estudo, houve um equilíbrio na proporção de homens (51,8%) e mulheres (48,2%). A maioria dos participantes eram de etnia branca (58,8%), seguidos por pardos (34,1%) e pretos (5,9%), com apenas um participante identificado como 'outro'. Houve também equilíbrio de proporção entre participantes procedentes de Uberlândia (57,6%) e aqueles procedentes de outra cidade ou região (42,4%) (Tabela 4).

Entre os dados referentes ao histórico de saúde, um total de 47% dos participantes declarou ter sido tabagista em algum momento da vida e 42,8% declararam prática de etilismo. Devido à falta de informações detalhadas nos prontuários, não foram coletadas informações referentes à quantidade e frequência do fumo e consumo de álcool. Um total de 64% dos participantes declarou algum tipo de comorbidade, entre eles Diabetes mellitus tipo 2 (DM2), hipertensão arterial (HAS), obesidade, síndrome metabólica, dislipidemia, esteatose hepática, hipotireoidismo, cardiopatias, artrose, osteoporose e depressão. Os dados referentes a cada comorbidade, provenientes do prontuário da primeira consulta, foram coletados apenas quando houve afirmação da presença da doença (ausência de informação não foi considerada ausência da doença). DM2 e HAS foram as comorbidades mais frequentemente vistas nos participantes, e, portanto, foram consideradas variáveis para análise (as demais comorbidades foram relatadas em quantidades insuficientes). Um total de 27,3% dos participantes da pesquisa declarou ter DM2 e 55,8% possuíam HAS. Não foram realizados testes de glicose ou hemoglobina glicada na maioria dos pacientes que não relataram DM2 durante a primeira consulta, portanto o número de pacientes com diabetes ou pré-diabetes pode ser maior do que o representado. A pressão arterial foi medida frequentemente durante a hospitalização, e, portanto, dados referentes a HAS refletem com maior confiabilidade sua frequência (Tabela 4).

Durante a primeira consulta do paciente são realizados exames para determinar o estado e o diagnóstico do paciente para LMA. Entre os dados coletados para este trabalho, estão inclusos a presença de mutação FLT, a classificação de risco do LMA (categorizado em normal, intermediário e alto), o número de blastos no mielograma (dados não demonstrados) e dados do último hemograma feito antes de iniciar quimioterapia. A maioria dos participantes foi negativa para mutação FLT (60%). Um quinto dos participantes apresentaram risco alto (20,9%), sendo que a maioria apresentou risco intermediário (46,5%) ou normal (32,6%). Porém, essas duas variáveis em boa parte foram coletadas como ausentes, devido à terceirização do exame do qual o pesquisador responsável pelo presente trabalho não teve acesso, por estarem presentes apenas em outro sistema acessível pelo médico responsável pelo paciente. Portanto, esses dados foram coletados apenas quando descritos os resultados no prontuário. Os dados dos hemogramas coletados demonstraram que quase todos os pacientes (94%) apresentaram plaquetopenia e a maioria também apresentou neutropenia (65,2%) antes de iniciar QT (Tabela 4). O número de blastos encontrados no mielograma variou extensivamente entre os participantes, com a população estudada apresentando uma média de 52,8% de blastos (min/max: 8% a 95,8%) (dados não demonstrados).

Todos os participantes desse trabalho realizaram QT de 7 dias contínuos de citarabina, com 3 dias de infusão de daunorrubicina, com 29,1% dos participantes necessitando realizar a reindução após a primeira indução não atingir remissão completa. Aproximadamente um terço (32,9%) dos participantes

sofreram óbito durante a indução e, entre os que sobreviveram, a maioria dos pacientes atingiu remissão (63,2%) após a primeira indução ou reindução (Tabela 4).

Entre os participantes que continuaram sendo atendidos pelo HC-UFU, 52 (92,3%) também passaram por etapas de intensificação/consolidação (I/C) de QT (alguns participantes continuaram o tratamento em outro centro oncológico). Devido à falta de informação sobre os resultados do I/C destes participantes, não foi possível relatar um valor de porcentagem, pois apenas as confirmações de remissão foram relatadas nos prontuários (ausência de relato de resultado não foi considerado como resultado negativo). Entre os vinte e um participantes que não atingiram remissão durante a indução, ao menos 17 pacientes entraram em remissão após I/C.

Os pacientes que atingiram remissão em algum momento, seja na indução ou após I/C, necessitam de acompanhamento devido ao risco de recidivas. Entre os participantes deste estudo, houve 24 casos de recidivas e desses, 16 realizam QT de resgate, com ao menos 2 que não realizaram QT adicional. Devido à possibilidade de alguns participantes terem se mudado, falecido ou recebido tratamento em outro centro oncológico, não foi possível coletar informação de ausência de recidiva (apenas casos confirmados), de forma semelhante aos resultados do I/C.

Durante o período completo da pesquisa, 68,2% dos participantes entraram em óbito em algum momento até junho de 2023. Os relatos dos óbitos demonstram que todos foram de forma direta ou indireta devido à leucemia e quimioterapia. Como o sistema eletrônico de prontuários possui registro para óbitos, foi possível coletar informação a respeito se houve óbito em outro local. A causa mais comumente relatada foi parada cardiorrespiratória (PCR). Porém, em muitos casos o óbito foi descrito apenas como consequente da leucemia. Idade foi um fator impactante para a sobrevida durante a indução e na sobrevida global. Participantes com menos que 50 anos, excluindo os 3 participantes criança/adolescentes, sobreviveram mais à indução quando comparado àqueles com idade mais avançada ($p=0,008$). Quanto à sobrevida global, participantes com menos que 50 anos sobreviveram ($n=25$) mais durante os primeiros 36 meses (HR: 0,62 (0,39 – 0,98, $p=0,042$) comparado aos participantes com mais que 50 anos ($n=60$) (Figura 8). Os fatores que não afetaram a sobrevivência de QT de indução foram sexo ($p=0,487$), raça ($p=0,474$), procedência ($p=0,688$), tabagismo ($p=0,078$), etilismo ($p=0,562$), presença de comorbidades ($p=0,706$), DM2 ($p=0,572$), HAS ($p=0,384$) e a classificação de risco de LMA ($p=0,281$). O sexo do participante não teve impacto na sobrevida global ($p=0,70$), como também raça ($p=0,729$), procedência ($p=0,499$), tabagismo ($p=0,25$), etilismo ($p=0,70$), presença de comorbidade ($p=0,45$), DM2 ($p=0,42$) e HAS ($p=0,25$). Porém, houve diferença significativa na sobrevida global de três anos quanto à classificação de risco do LMA, com pacientes de risco intermediário apresentando melhor sobrevida do que os de risco favorável (HR: 0,35 (0,13 - 0,93, $p=0,036$). Não houve diferença significativa dos pacientes de risco alto (HR: 1,48 (0,56 - 3,93, $p=0,427$) (Figura 9). Durante o primeiro ano, a sobrevida dos participantes de risco favorável, intermediário e desfavorável foi de 42%, 67,7% e 22%, respectivamente.

Tabela 4 - Dados sociodemográficos e clínicos dos participantes do estudo com teste de proporção.

		N	%	p
Sexo	F	41	(48,2%)	0,828
	M	44	(51,8%)	
Raça	Pardo	29	(34,1%)	<0,001
	Branco	50	(58,8%)	
	Preto	5	(5,9%)	
	Outro	1	(1,2%)	
Procedência	Uberlândia	49	(57,6%)	0,193
	Outra Cidade	36	(42,4%)	
Tabagismo	Sim	26	(47,3%)	0,788
	Não	29	(52,7%)	
Etilismo	Sim	16	(34,8%)	0,054
	Não	30	(65,2%)	
Comorbidades	Sim	50	(64,9%)	0,012
	Não	27	(35,1%)	
Diabetes Mellitus tipo 2	Sim	21	(27,3%)	< 0,001
	Não	56	(72,7%)	
Hipertensão arterial	Sim	43	(55,8%)	0,362
	Não	34	(44,2%)	
Mutação FLT	Positivo	16	(40%)	0,268
	Negativo	24	(60%)	
Risco	Normal	14	(32,6%)	< 0,001
	Intermediário	20	(46,5%)	
	Alto	9	(20,9%)	
Citoreduç�o	Sim	12	(22,2%)	<0 ,001
	Não	42	(77,8%)	
Neutr�fidos	Normal	17	(23,6%)	<0,001
	Neutropenia	47	(65,3%)	
	Elevado	8	(11,1%)	
Plaquetas	Plaquetopenia	78	(94%)	< 0,001
	Normal	5	(6%)	

Profilaxia antibacteriana	Sim	28	(34,1%)	0,005
	Não	54	(65,9%)	
Infecção bacteriana	Positivo	27	(36%)	0,02
	Negativo	48	(64%)	
Tratamento antibacteriano	Sim	76	(98,7%)	< 0,001
	Não	1	(1,3%)	
Profilaxia antifúngica	Sim	46	(56,1%)	0,32
	Não	36	(43,9%)	
Infecção fúngica	Negativo	22	(27,2%)	0,018
	P-P	20	(24,7%)	
	Comprovado	39	(48,1%)	
Tratamento antifúngico	Sim	57	(72,2%)	< 0,001
	Não	22	(27,8%)	
Reindução	Sim	16	(29,1%)	0,003
	Não	39	(70,9%)	
Mortalidade (Indução)	Sobreviveu	57	(67,1%)	0,002
	Óbito	28	(32,9%)	
Resultado de quimioterapia	Remissão	36	(63,2%)	0,063
	NR	21	(36,8%)	
Intensificação/consolidação (I/C)	Sim	48	(92,3%)	< 0,001
	Não	4	(7,7%)	
Resultado após I/C	Remissão	17		
Recidiva	Sim	24		
Quimioterapia de resgate	Sim	16	(88,9%)	0,001
	Não	2	(11,1%)	
Mortalidade (Total)	Óbito	58	(68,2%)	0,001
	Não	27	(31,8%)	

P-P: Possível-Provável. Fonte: Própria do autor

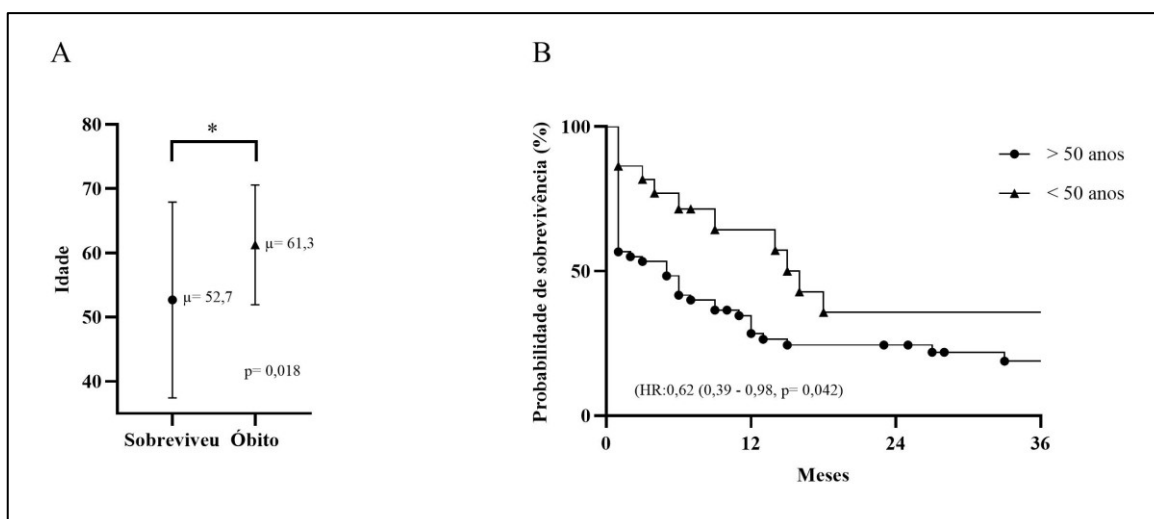


Figura 8 - Idade média dos pacientes na fase de indução e curva de Kaplan-Meier de sobrevida global. (A) representa a diferença das médias entre pacientes que sobreviveram e faleceram na fase de indução. Houve uma diferença significativa nas médias dos participantes que sobreviveram a indução comparado aos que faleceram ($p= 0,018$). (B) Curva de Kaplan-Meier representando a sobrevida global. Participantes com menos do que 50 anos sobreviveram mais durante os primeiros 36 meses comparado aos com mais do que 50 anos (HR: 0,62 (0,39 – 0,98, $p= 0,042$)). Fonte: Própria do autor.

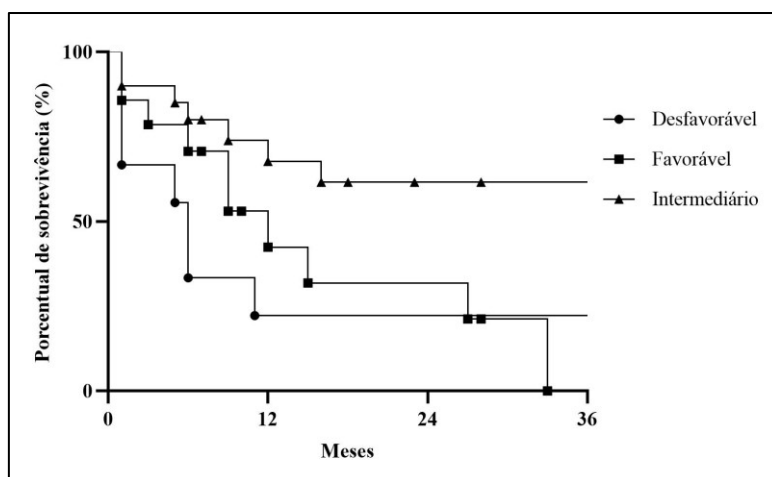


Figura 9 - Classificação de risco e curva de Kaplan-Meier de sobrevida global. Foi realizado uma regressão de Cox em relação a Favorável, resultando em uma diferença com risco Intermediário (HR= 0,35 (0,13 – 0,93, $p= 0,036$)) e sem diferença para risco Desfavorável (HR= 1,48 (0,56 – 3,393, $p= 0,427$)). Fonte: Própria do autor.

4.4.2. Uso de profilaxia e efeito de infecções na sobrevida

Todos os participantes com infecção comprovada ou suspeita foram tratados, seja de origem bacteriana ou fúngica. Casos com exames ausentes ou negativos que foram tratados devido a suspeita foram organizados como ‘possível-provável’ (P-P). Aproximadamente um terço (34,1%) dos participantes tiveram uma cultura bacteriana positiva durante o tratamento. Diferentes agentes bacterianos foram identificados, incluindo *Staphylococcus*, *Klebsiella*, *Acinetobacter*, *Enterococcus*, *Escherichia* e *Enterobacter*. Devido às limitações na visualização dos exames dos prontuários, não foi possível coletar dados quanto a resistência aos antibióticos. Quanto à incidência das infecções fúngicas, aproximadamente metade dos participantes (48,1%) tiveram cultura ou exame de imagem positivo para infecção fúngica, com um adicional de 24,7% de suspeita de infecção fúngica invasiva (IFI). No total, 72,2% dos pacientes receberam algum tipo de tratamento antifúngico. O(s) tipo(s) de antifúngico utilizados variou(aram) de acordo com a necessidade do participante e a disponibilidade do medicamento no hospital na época. Aproximadamente metade (56,1%) necessitou apenas de um antifúngico, enquanto 36,8% utilizaram dois, 5,3% utilizaram três e um participante (1,8%) necessitou de 4 antifúngicos diferentes para tratamento efetivo ou empírico. A infecção fúngica mais frequente foi a aspergilose, ocorrida em 64,7% dos casos, seguida por fusariose em 11,8%. O antifúngico mais utilizado para tratamento foi o voriconazol, utilizado em 82,4% dos casos, seguido por AmB/Abelcet (45,6%), micafungina (15,7%) e fluconazol (8,7%). Entre as infecções que ocorreram em menor frequência, curvulariose foi tratado com FCZ ou VCZ (50/50%), Candidíase com VCZ ou MFG/ANI (50/50%) e penicilíose com VCZ ou MFG/ANI (33/67%). As infecções com a maior frequência, aspergilose e fusariose, foram tratadas principalmente com VCZ (56,8 e 50%, respectivamente), enquanto murcúmicose foi tratado com AmB/Abelcet (60%) e VCZ (40%) (Figura 10).

Foram utilizados diversos antibióticos para tratamento de infecções bacterianas. Os mais utilizados foram o cefepima, vancomicina, meropenem, imipenem e teicoplanina. Como mencionado, apenas um paciente não necessitou de ao menos um antibiótico durante o tratamento, porém em alguns prontuários houve apenas menção de uso de antibiótico sem especificação de qual (essas informações estavam ausentes tanto nos prontuários eletrônicos quanto nos físicos). Entre os participantes que receberam antibióticos, aproximadamente um terço, 29,9%, receberam três diferentes antibióticos, seguidos por 22,1% com dois, 19,5% com quatro, 10,4% com cinco, 10,4% com apenas um, 5,2% com seis e 2,6% que utilizaram sete diferentes antibióticos. Nos casos com uso de sete antibióticos, um participante sofreu infecção por *Enterococcus* e *Acinetobacter*, e o segundo apresentou cultura negativa.

Para avaliar o efeito do uso de profilaxia antifúngica na prevenção de infecções fúngicas invasivas, foram desenvolvidas tabelas de contingência e testes de qui-quadrado com *odds ratio* utilizando os dados referentes a frequência de infecção. A presença de IFI foi determinada por meio de cultura ou exame de imagem, em que um resultado positivo foi designado neste trabalho como ‘comprovado’. Em casos com ausência desses exames nos prontuários ou com resultado negativo, mas o paciente foi tratado com antifúngico devido a suspeita médica, designou-se como ‘Possível-Provável’ (P-P). Adicionalmente, devido ao impacto já conhecido de infecções bacterianas no tratamento de LMA, foram coletados dados referentes a profilaxia antibacteriana, infecções bacterianas e tratamento antibacteriano. Apenas um paciente, entre os prontuários com dados relatados a respeito, não necessitou de pelo menos um antibiótico e devido a isso não foi possível organizar um grupo possível/provável de infecção bacteriana.

Nos resultados encontrados na revisão sistemática e meta-análise, a profilaxia demonstrou-se efetiva em diminuir a taxa de infecções fúngicas e, portanto, foram realizadas análises para verificar se a profilaxia utilizada no Hospital do Câncer de Uberlândia apresentaria efetividade. Porém, o uso de profilaxia antifúngica não alterou a frequência dos casos comprovados ($p=0,639$) e a ausência de profilaxia resultou em mais casos de P-P, (OR: 4,457 (1,11-17,9, $p=0,031$)). Ao unir os casos de comprovados e P-P, não houve diferença significativa na frequência de infecção quanto ao uso de profilaxia ($p=0,465$) (Tabela 5).

Levofloxacino foi o único antibiótico utilizado para profilaxia antibacteriana nos participantes, utilizado em 34,1% dos casos. Um total de 36% dos participantes apresentou uma infecção bacteriana durante a quimioterapia de indução, porém praticamente todos (98,7%) receberam alguma forma de tratamento antibacteriano durante a QT. O tipo de antibacteriano utilizado seguiu o protocolo de neutropenia febril utilizada no Hospital do Câncer de Uberlândia e variou-se de acordo com cada caso individual (Figura 11). O uso de profilaxia antibacteriana não foi associado a uma diferença na frequência de infecções ($\chi^2=0,0176$, $p=0,894$) (dados não demonstrados).

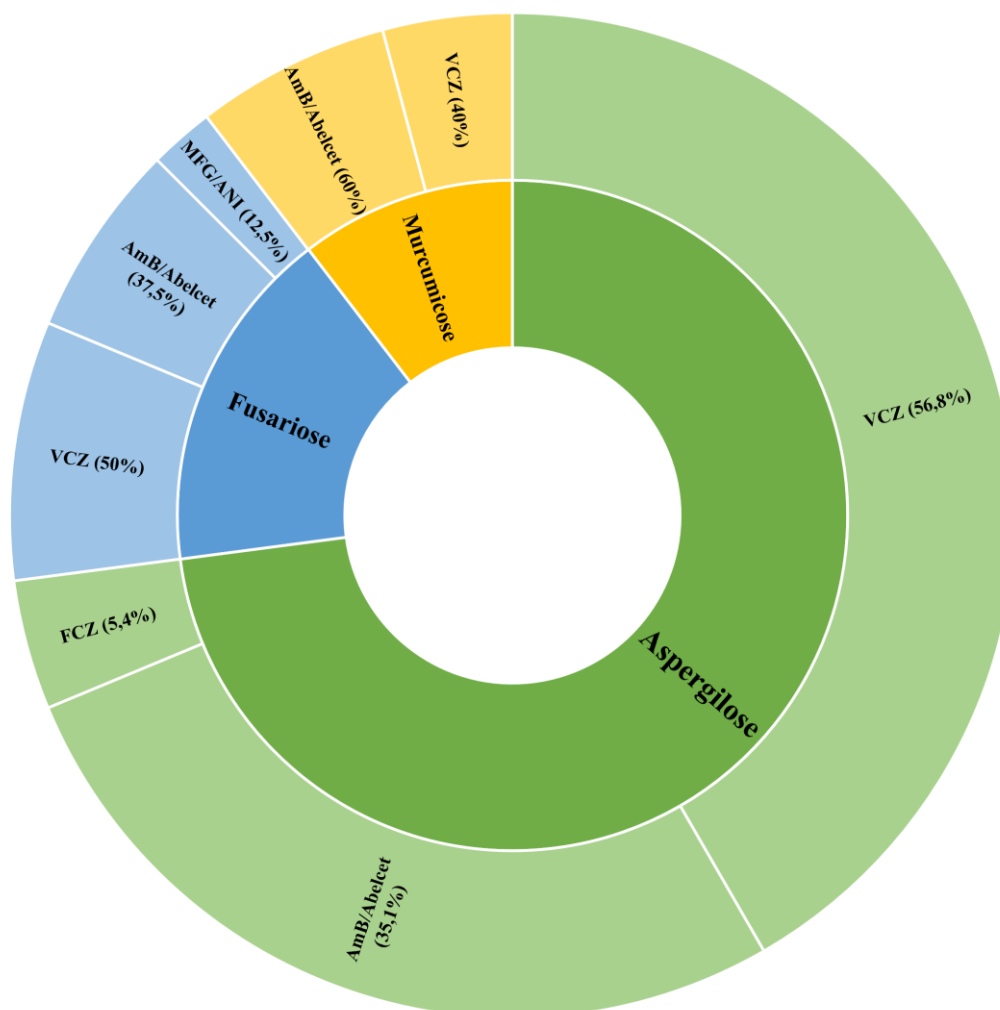


Figura 10 - Antifúngicos utilizados para tratamento empírico e efetivo de aspergilose, fusariose e murcunimose. O tipo de infecção está representado no diâmetro interno (curvuláriose, candidíase e penicilíose não foram incluídos nesse gráfico devido a baixo número de ocorrências). No diâmetro externo

está representado o tipo de antifúngico e seu porcentual de uso dentro do respectivo tipo de infecção. Fonte: Própria do autor.



Figura 11 - Mapa de árvore representando os antibacterianos utilizados. Cada seção representa a classe, os tipos de antibacterianos e o número absoluto de quantos participantes receberam este medicamento. Antibacterianos utilizados apenas 1-2 vezes foram agrupados. Fonte: Própria do autor.

Tabela 5 - Tabelas de contingência representando o uso de profilaxia e incidência de infecções fúngicas.

Profilaxia		χ^2	Odds ratio	95% IC	p		
Comprovado	Negativo	Positivo	Total				
Sim	20 (27,0 %)	22 (29,7 %)	42 (56,8 %)				
Não	17 (23,0 %)	15 (20,3 %)	32 (43,2 %)				
Total	37 (50,0 %)	37 (50,0 %)	74 (100,0 %)	0,22	0,802	0,319 - 2,02	0,639
Possível-Provável	Negativo	P-P	Total				
Sim	13 (35,1 %)	7 (18,9 %)	20 (54,1 %)				
Não	5 (13,5 %)	12 (32,4 %)	17 (45,9 %)				
Total	18 (48,6 %)	19 (51,4 %)	37 (100,0 %)	4,66	4,457	1,110-17,9	0,031
Comprovado e P-P	Negativo	Conf./P-P	Total				
Sim	13 (16,7 %)	30 (38,5 %)	43 (55,1 %)				
Não	8 (10,3 %)	27 (34,6 %)	35 (44,9 %)				
Total	21 (26,9 %)	57 (73,1 %)	78 (100,0 %)	0,533	1,46	0,526 - 4,07	0,465

Houve uma diminuição significativa no número de casos possível-provável quando profilaxia foi utilizado (p= 0,031). Fonte: Própria do autor.

Para avaliar os possíveis fatores associados com infecções fúngicas além da profilaxia, foram realizadas análises com algumas variáveis de interesse. Analisando o sexo dos participantes, encontrou-se uma diferença significativa, pois mulheres apresentaram menos infecções fúngicas comprovadas (p= 0,020) comparadas aos homens. Também houve diferença quanto a procedência, pois participantes provenientes de outra cidade além de Uberlândia apresentaram mais infecções comprovadas (p= 0,034). Não houve diferença quanto à idade (p= 0,906), raça (p= 0,568), tabagismo (p= 0,666), etilismo (p= 0,440), ter comorbidade (p= 0,232), DM2 (p= 0,082) ou HAS (p= 0,150). O número de dias internados antes de iniciar QT também não apresentou diferença quanto ao aumento de risco de contrair infecção comprovada (p= 0,086). Quanto a infecções bacterianas, não houve diferença nas frequências quanto a sexo (p= 0,44), idade (p= 0,091), raça (p= 0,114), procedência (p= 0,815), tabagismo (p= 0,869), etilismo (p= 0,885), DM2 (p= 0,194), HAS (p= 0,471), ou dias internados antes de QT (p= 0,787) (dados não demonstrados).

O mielograma serve como ferramenta essencial no diagnóstico de LMA e um dos principais resultados avaliados é a quantidade de blastos presentes. Casos de LMA são confirmados quando há mais de 20% de blastos sem anormalidades citogenéticas, ou até menos blastos quando há presença de mutações de risco (PERCIVAL et al., 2017). Devido à importância desse exame e grande variação encontrada (variou de 8 a 95,4% de blastos), realizou-se uma análise para verificar se o número de blastos serve como fator de

risco de infecção, porém não houve diferença significativa na frequência de infecções fúngicas comprovadas ($p=0,193$) ou bacterianas ($p=0,840$) (dados não demonstrados).

Outro exame comumente feito é o hemograma. Como o hemograma inclui valores referentes aos leucócitos e estado geral do paciente, possivelmente estariam ligados a taxas de infecções fúngicas. Foram realizadas análises para avaliar se os parâmetros do último hemograma realizado antes do início da QT apresentavam alguma relação com risco de infecção. Porém, os dados presentes no hemograma não apresentaram diferenças quanto à frequência de infecções fúngicas comprovadas, pois não houve diferença para hemoglobina (Hb) ($p=0,645$), número de leucócitos ($p=0,901$), número de blastos no hemograma (para esta análise foi utilizado o teste Mann-Whitney, $p=0,208$), plaquetopenia ($p=0,556$) e status de neutrófilos ($p=0,054$). Considerando infecções bacterianas, também não houve diferença quanto a blastos no mielograma ($p=0,869$), hemoglobina ($p=0,675$), leucócitos ($p=0,539$), estado de neutrófilos ($p=0,495$) blastos no hemograma ($p=0,840$) ou estado de plaquetas ($p=0,202$) (dados não demonstrados).

Infecções são reportadas como uma das principais causas de óbitos e complicações durante a QT. A ocorrência de uma infecção fúngica comprovada ou infecção bacteriana não proporcionou diferença na frequência dos participantes que atingiram remissão ($p=0,657$ e $p=0,945$, respectivamente). Em seguida, foram comparados os participantes que sofreram uma infecção fúngica com aqueles que não quanto à frequência de óbitos durante a indução. Não houve uma diferença significativa no número de óbitos durante a indução em casos comprovados ($p=0,185$), P-P ($p=0,068$) ou comprovado/P-P ($p=0,216$) (Tabela 6).

Em seguida, foram desenvolvidas curvas de sobrevida de Kaplan-Meier para avaliação do efeito que a infecção fúngica e bacteriana comprovadas possuem sobre o tempo de sobrevida global. A partir dessas curvas, observa-se que a infecção fúngica impactou na sobrevida comparados àqueles que não foi comprovado infecção fúngica (Log-Rank ($p=0,47$); regressão de Cox - HR: 1,678 (0,966 – 2,916, $p=0,066$)). Quanto às infecções bacterianas, a sua ocorrência não afetou a chance de sobreviver a QT ($p=0,568$). Porém, semelhantemente às infecções fúngicas, houve uma diferença na sobrevida global (Log-Rank ($p=0,021$); regressão de Cox - HR: 1,878 (1,050 – 3,359, $p=0,034$)) (Figura 12).

Tabela 6 - Sobrevida dos participantes durante a quimioterapia de indução quanto a infecções fúngicas comprovadas e suspeitas.

Sobrevivência durante indução							
	Sobreviveu	Óbito	Total	χ^2	Odds Ratio	95% IC	p
Comprovado							
Negativo	28 (36,8%)	9 (11,8%)	37 (48,7%)				
Positivo	24 (31,6%)	15 (19,7%)	39 (51,3%)				
Total	52 (68,4%)	24 (31,6%)	76 (100,0%)	1,76	1,94	0,722 - 5,23	0,185
Possível-Provável							
Negativo	16 (43,2%)	2 (5,4%)	18 (48,6%)				
P-P	12 (32,4%)	7 (18,9%)	19 (51,4%)				
Total	28 (75,7%)	9 (24,3%)	37 (100,0%)	3,32	4,67	0,819 - 26,6	0,068
P-P/Comprovado							
Negativo	17 (21,0%)	5 (6,2%)	22 (27,2%)				
Comprovado/P-P	37 (45,7%)	22 (27,2%)	59 (72,8%)				
Total	54 (66,7%)	27 (33,3%)	81 (100,0%)	1,53	2,02	0,654 - 6,25	0,216

Não houve diferença significativa na sobrevivência da indução em participantes com infecção fúngica suspeita ou comprovada. Fonte: Própria do autor.

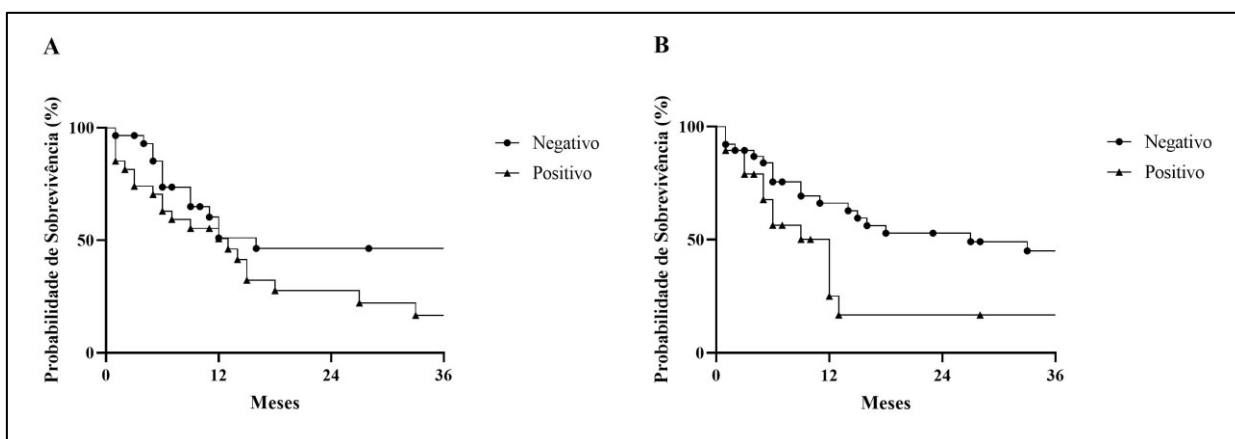


Figura 12 - Curvas de Kaplan-Meier de sobrevida global quanto a infecções. **(A)** Representa o impacto de infecções fúngicas comprovadas na sobrevida global (Log-Rank: $p=0,047$; Cox HR: 1,678 (0,966 – 2,916, $p=0,066$)). **(B)** Representa a influência das infecções bacterianas na sobrevida global (Log-Rank: $p=0,021$; Cox HR: 1,878 (1,050 – 3,359, $p=0,034$)). Fonte: Própria do autor.

4.5. Discussão

A leucemia mieloide aguda, concordante com dados provenientes do INCA e do *National Cancer Institute*, apresenta-se nesse trabalho como uma neoplasia altamente fatal. Enquanto sua incidência é rara, apenas 1% de todos os cânceres, sua letalidade destaca-se com uma mortalidade relatada de quase 70% nos primeiros 5 anos (DE et al., 2004; SIEGEL MPH et al., 2023). Os resultados encontrados neste estudo coincidiram com os dados presentes na literatura (“Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil | INCA - Instituto Nacional de Câncer”, [s.d.]; MAYNADIE’ et al., 2013; MEYERS et al., 2013; MOUNIER et al., 2021; ORAN; WEISDORF, 2012; SASAKI et al., 2021; SCHULPEN et al., 2022; SIEGEL MPH et al., 2023; VAKITI; MEWAWALLA, 2023), com uma taxa de óbitos de 68,2% nos primeiros 5 anos. Rigidamente protocolado, o atendimento e tratamento para LMA aplicada no Hospital do Câncer de Uberlândia demonstrou-se equivalente aos encontrados em outros países e centros oncológicos. Considerando que o Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia atende mais de 27 municípios, há um mérito a ser reconhecido pelo excelente trabalho realizado pela equipe médica.

A idade dos participantes deste estudo retrospectivo enquadrava-se aos pacientes de LMA encontrados na literatura (DESCHLER; LÜBBERT, 2006; SASAKI et al., 2021; VAKITI; MEWAWALLA, 2023), com uma idade média mais avançada acima de 50 anos (média: 55,6 anos). Idade é um importante fator de risco em casos de LMA, sendo a sobrevida dos pacientes abaixo de 20 anos sendo vastamente superior dos acima de 55 anos. Adultos acima de 20 anos até 55 anos apresentam uma sobrevida de cinco anos de cerca de 40-50%, decaindo para 5-10% em pacientes idosos (ABUEL GASIM et al., 2020). Esse estudo não considerou pacientes com menos que 18 anos nas análises de sobrevida por idade por haver apenas 3 participantes. Entretanto, nos pacientes adultos com menos ou mais que cinquenta anos, houve

concordância com as taxas encontradas na literatura (ABUELGASIM et al., 2020; LIU et al., 2020; PREMNATH; MADANAT, 2023), com os participantes mais velhos sobrevivendo menos. Essa diferença foi encontrada tanto na mortalidade durante a indução quanto na sobrevida global de três anos (YOO, Kwai Han et al., 2021). O prognóstico de sobrevida altera devido ao enfraquecimento do corpo perante a doença e a aptidão para realizar terapia com o avanço da idade. Em pacientes com idade avançada, frequentemente descarta-se a quimioterapia em favor da manutenção de maior qualidade de vida. Nesses casos, há preferência pelo cuidado paliativo que é uma alternativa mais viável e benéfica para a vida do paciente (EL-JAWAHRI et al., 2015).

Houve uma diferença na proporção da população estudada neste trabalho com a encontrada na literatura, quanto ao sexo dos participantes. De acordo com o serviço de estatística do HC-UFU, houve 30,4% mais homens internados com LMA do que mulheres entre 2017 e 2021 (dados não demonstrados), uma taxa que não foi representada na população estudada. Neste trabalho, a diferença é possivelmente devido à seleção dos participantes do estudo. Não houve limitação imposta quanto ao gênero do paciente, porém houve exclusões por ausência de informações essenciais para este trabalho nos prontuários, por serem portadores de LMA tipo M3, por possuírem diferenças no tratamento (quimioterapia diferente ou tratamento incompleto) ou pelas desistências relatadas pelo não comparecimento do paciente em consultas. O número de pacientes do sexo masculino pode ter sido inferior ao esperado devido ao nível de busca de serviços de saúde e aderência a tratamentos por homens ser menor do que por mulheres (NOENS et al., 2009; UNGER et al., 2022).

Entre os participantes do estudo, um valor relativamente alto de tabagistas e etilistas foi encontrado. Em 2019, de acordo com dados da Pesquisa Nacional de Saúde, cerca de 12,6% de adultos no Brasil eram tabagistas e, de acordo com dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, aproximadamente 26,4% eram etilistas. A frequência de tabagistas neste estudo (47%) é um valor alto, porém esse valor era esperado, já que o uso do fumo de tabaco é conhecido como um fator de risco para o desenvolvimento de LMA e outros tipos de câncer (BJÖRK et al., 2000; MOORMAN et al., 2002; POGODA et al., 2002). O uso do tabaco é associado com o surgimento de anomalias genéticas e citogenéticas no LMA. Uma das translocações mais comuns, o t(8;21), por exemplo, já foi correlacionado com o uso do fumo (MOORMAN et al., 2002), como também mutações no cromossomo 7 (BJÖRK et al., 2001; SANDLER et al., 1993). O desenvolvimento de anomalias é diretamente ligado à frequência e intensidade do fumo (SANDLER et al., 1993), algo que não foi investigado no presente trabalho devido à falta de informações nos prontuários. Enquanto no presente estudo não foram encontradas diferenças significativas tratando de tabagismo quanto a sobrevida (resultado diferente do que encontrado na literatura (VARADARAJAN et al., 2012), onde tabagismo anterior a QT é associado com menor sobrevida), resultado de QT ou infecções, há necessidade de mencionar que houve diversos relatos (dados não coletados) de encerramento da prática do fumo após o diagnóstico. Desfazer-se do uso do tabaco pode contribuir para uma melhor experiência de tratamento e resultados mais positivos de QT (MUSSELMAN et al., 2013), e, portanto, há necessidade de realizar estudos tratando da efetividade de orientação de encerramento da prática do fumo no HC-UFU e em outros centros de saúde. No presente estudo houve 42,8% de etilistas (dados referentes a frequência e intensidade também não foram coletados), porém,

diferente de tabagismo, etilismo não é associado com uma incidência maior de leucemia (GORINI et al., 2007; PSALTOPOULOU et al., 2018; ROTA et al., 2014). As práticas de tabagismo e etilismo na literatura são associadas com um maior risco de infecções fúngicas invasivas (SIPSAS; KONTOYIANNIS, 2008), porém neste presente estudo não foi encontrado risco para infecções em usuários de tabaco e álcool comparado aos demais.

Inesperadamente, houve uma diferença significativa na sobrevida de pacientes de risco intermediário quando comparado aos de risco favorável. Na literatura, pacientes com LMA apresentando mutações de risco favoráveis possuem as melhores taxas de sobrevida e menores riscos de recidiva, sendo recomendada apenas quimioterapia de consolidação após a indução, sem necessidade de transplante de medula óssea (TMO) (DÖHNER et al., 2017). Em casos de risco intermediário há recomendação de consolidação, na mesma dosagem e duração do risco favorável, ou consolidação de alta dosagem, optativamente complementado por TMO. Os pacientes com o pior prognóstico e as mais altas taxas de mortalidade são os de alto risco. Esses pacientes são os mais indicados para realização de transplante de células hematopoiéticas, pois apresentam as piores taxas de efetividade de quimioterapia complementar. No presente estudo foram coletados dados referentes a realização de quimioterapia de consolidação e seu resultado, porém como transplantes de medula óssea são realizados em outros centros (como em São José do Rio Preto, SP) não foi possível coletar dados adequadamente a respeito. Devido ao número limitado de pacientes que realizaram TMO, é necessário a realização de um estudo mais robusto para avaliar seu efeito na sobrevida dos casos de risco intermediário e desfavorável, somando informações de diversos centros de tratamento. Como LMA é uma neoplasia rara, o número de pacientes em um único centro torna-se uma limitação. No presente estudo, o número de participantes incluídos foi menor do que o esperado, com diversos pacientes excluídos por ausência de informações nos prontuários ou não ter utilizado o mesmo esquema de QT (7+3). É possível que nos casos de risco favorável, essa informação não foi considerada impactante para ser registrada no prontuário, por não piorar o prognóstico, e foi apenas repassada verbalmente à equipe médica (houve descrições desse tipo de relato de resultado em alguns prontuários com finalidade de acelerar o início do tratamento). Como esse trabalho apenas aceitou resultados de citogenética comprovados e descritos, é possível que haja uma quantidade superior aos quatorze relatados. Além do número de participantes possivelmente ter afetado as análises (risco foi relatado em apenas 43 participantes, metade do total), há também a possibilidade de diferenças na consolidação, como dosagem intermediária de citarabina (IDAC) nos favoráveis e alta dosagem (HiDAC) nos demais (FERNANDEZ et al., 2009). De acordo com painéis de estudos sobre LMA, pacientes que realizam QT de consolidação de risco favorável, intermediário e desfavorável possuem taxas de sobrevida de cinco anos de cerca de 60%, 40% e 10%, respectivamente (DÖHNER et al., 2017; OTHUS et al., 2019; SHIMONY; STAHL; STONE, 2023). No presente estudo, a maioria dos óbitos ocorreu nos primeiros 12 meses, sendo a sobrevida de um ano dos participantes de risco favorável, intermediário e desfavorável de 42%, 67,7% e 22%, respectivamente. Enquanto os quatorze participantes de risco favorável faleceram e os nove de risco desfavorável não possuem dados superiores a três anos (possivelmente devido a transferência para outro centro para realização de TMO, como mencionado), os de risco intermediário apresentaram uma sobrevida de cinco anos superior ao encontrado na literatura, com 61,5%. Como há diversas possibilidades para explicação dessa sobrevida superior (como o tipo de mutações presentes, dosagem de quimioterápico,

tempo de tratamento, perfil da população etc.), há necessidade de um estudo mais aprofundado nesse grupo de pacientes com LMA de risco intermediário.

A incidência de infecções fúngicas invasivas em pacientes com leucemia realizando quimioterapia varia de acordo com o estudo, como, por exemplo, taxas menores de 7,1% (OH et al., 2021) ou 11,1% (HAMMOND et al., 2010b), e outros com prevalências elevadas, como estudos que apresentaram 27% (HSU et al., 2019) ou 29,3% (CHEN, Tsung Chih et al., 2020). Entre os fatores de risco para IFI demonstrados na literatura estão inclusos a neutropenia (OH et al., 2021), ausência de profilaxia (OH et al., 2021), tipo de medicamento utilizado para profilaxia (MORRIS et al., 2019) e tabagismo (POURBAIX et al., 2020). Neste estudo, foi encontrada uma diferença na frequência de IFIs quanto a sexo, com mulheres apresentando menos casos de IFIs, e procedência, com participantes de fora da cidade apresentando mais infecções. A diferença na frequência de infecções quanto ao sexo está de acordo com os dados encontrados na literatura. Entretanto, os motivos são extremamente variáveis, com uma amplitude desde diferenças sexuais genéticas, anatômicas, hormonais e de sistema imune para diferenças de gênero como hábitos e atenção à própria saúde (GAY et al., 2021; KRAŠEVEC, 2022; VOM STEEG; KLEIN, 2016). A frequência maior de infecções fúngicas quanto à procedência foi um resultado inesperado, pois ser de outra cidade ou região não levou a maiores casos de infecções bacterianas. Pacientes de outras cidades e regiões distantes necessitam locomover-se em carros, ônibus, ambulâncias ou outros meios de transportes ao hospital, geralmente resultando em horas dentro de um espaço fechado com outras pessoas (pacientes internados costumam ter ao menos um acompanhante). Transporte público é relatado na literatura a ser um fator de risco para infecções bacterianas, fúngicas (METINER et al., 2021; RIBEIRO; SEABRA; PAZ, 2020) e virais (a última intensamente estudada devido a pandemia de covid-19 (ELLINGJORD-DALE et al., 2022)). É possível que os participantes do presente estudo tenham sido expostos a esporos fúngicos (uma forma de vida mais difícil de desinfetar do que bactérias vegetativas) durante o transporte ao hospital, os quais permaneceriam em latência até a imunossupressão resultante da QT ocorrer, assim ativando e disseminando. Enquanto ainda é necessário um estudo a respeito, uma orientação individualizada para pacientes que necessitam transportar-se (como reforçar o uso de máscaras e evitar contato físico) pode auxiliar no controle da exposição a agentes infecciosos.

Uma infecção fúngica invasiva pode causar diversas consequências para pacientes com leucemias agudas, como impactar negativamente a qualidade de vida (MISHRA et al., 2020; SIPSAS; KONTOYIANNIS, 2008), impedir ou atrasar a QT (EVEN et al., 2011), causar complicações no sítio de infecção (LU et al., 2010; TÜFEKCI et al., 2013) ou aumentar o risco de toxicidade devido à necessidade de uso de antifúngico (AUBERGER et al., 2008; SPERNOVASILIS; KOFTERIDIS, 2018). O aumento do risco de mortalidade, em curto ou longo prazo, destaca-se como um dos fatores mais impactantes para centros de tratamento (ELFAITURI et al., 2019; FISHER, Brian T. et al., 2014; ZHANG, Man Ka et al., 2022). O número de óbitos decorrente de IFI em pacientes com leucemias agudas diminuiu nas últimas décadas, de 44% para 28% (AUBERGER et al., 2008), porém alguns centros ainda apresentam taxas de mortalidade extremamente altas, atingindo até 80% em casos de aspergilose pulmonar (LIN et al., 2018). Neste presente estudo, não foram coletados dados específicos a respeito da causa da morte ser por IFI (apenas se foi consequência direta ou indireta da LMA, nas quais IFI estão inclusas). Encontrou-se, porém,

uma associação entre o paciente ter tido uma infecção fúngica na indução e ter uma pior sobrevida global (resultado também visto quanto a infecções bacterianas). Essa mesma associação não foi encontrada enquanto o paciente estava hospitalizado realizando a QT. Infecções fúngicas podem ocorrer de forma discreta, evoluindo sem sintomas intensos no decorrer de semanas. Em pacientes realizando QT, infecções, bacterianas ou fúngicas, frequentemente ocorrem de forma muito mais rápida, com instalação e disseminação sendo uma questão de dias ou horas (GUDIOL et al., 2021; TEOH; PAVELKA, 2016). Essa progressão da infecção é detectada e acompanhada enquanto o paciente está sob vigilância direta de uma equipe médica que poderá agir imediatamente impedindo o avanço da infecção e aliviando sintomas. Porém, após a alta hospitalar há uma maior dificuldade em acompanhar e tratar os sintomas consequentes de uma infecção, eis que o paciente dependerá de consultas que podem ocorrer de forma mensal, semestral ou até anual. Os resultados encontrados neste estudo podem ser um reflexo da necessidade de intensificar o acompanhamento dos pacientes que sofreram uma infecção fúngica ou bacteriana durante a quimioterapia. Devido ao grande número de pacientes atendidos no HC-UFU e os recursos limitados, aumentar o número de consultas desses pacientes se torna inviável, porém estratégias como o acompanhamento via telefone podem apresentar efetividade em rastrear aqueles pacientes que talvez necessitem de uma consulta mais antecipada (MORETTO; CONTIM; SANTO, 2019). Uma parcela grande de pacientes que atingiu remissão neste estudo também continuou o tratamento na forma de QT de consolidação, que representa um momento interessante para avaliar efeitos persistentes de IFIs e infecções bacterianas que ocorreram na indução, pois o médico, nessas consultas, irá avaliar o paciente antes de dar continuidade ao tratamento. O presente estudo avaliou principalmente a quimioterapia de indução, porém para avaliar melhor os efeitos de uma IFI ocorrida durante a QT de indução a longo prazo e avaliar o efeito de novas infecções durante a QT de intensificação/consolidação, há necessidade de realização de novos estudos que foquem nestes períodos do tratamento.

Os agentes mais frequentemente vistos em infecções fúngicas invasivas em pacientes com LMA são *Aspergillus* e *Candida* (HAMMOND et al., 2010b; PAGANO; MAYOR, 2018). No presente estudo, a maioria das infecções ocorreram devido a *Aspergillus* (64,7%) e poucos foram devidos a alguma espécie de *Candida* (5,9%). Para que essas infecções ocorram, há necessidade de o paciente ser exposto ao agente previamente, no transporte ao hospital por exemplo, ou durante a internação hospitalar e quimioterapia. Infecções por *Aspergillus*, por exemplo, frequentemente são vistas em locais onde há obras em construção (ÖZEN et al., 2016; ROMERO-NAVARRETE; ALEXEY YURIEVICH; MAREKOVI, 2023), como a obra do HC-UFU ocorrendo desde 2012 até durante o período do estudo. É possível que a presença de uma construção próxima ao hospital tenha contribuído para a exposição dos participantes a esse agente e aumentado o número de casos de infecções por *Aspergillus*. Outra possibilidade é devido ao agente de escolha para profilaxia antifúngica. O fluconazol, o agente principal utilizado neste estudo para profilaxia, é altamente efetivo contra espécies de *Candida*, porém possui efeito fraco contra *Aspergillus* (DEVANLAY, Camille et al., 2015; KAYA et al., 2009; MATTIUZZI, Gloria N. et al., 2003; ZHANG, Tian et al., 2021). É possível que, entre os resultados negativos de cultura/imagem e os participantes classificados como P-P, houve efeito do fluconazol no combate a exposição a *Candida*, reduzindo assim o número de casos por esse agente. Porém, os resultados deste estudo não demonstraram efeito significativo da profilaxia em impedir infecções de ocorrerem, provavelmente devido ao grande número de casos de

Aspergillus e o antifúngico profilático utilizado. Como o número de casos positivos para *Candida* foram pequenos, não foi possível analisar o efeito do fluconazol especificamente. É de interesse, considerando os resultados do presente estudo e os resultados apresentados na meta-análise realizada, desenvolver estudos no HC-UFU utilizando profiláticos antifúngicos mais efetivos contra *Aspergillus*. Na meta-análise realizada, posaconazol demonstrou-se como o agente mais interessante para profilaxia antifúngica em pacientes com LMA (BANSAL et al., 2018; EPSTEIN et al., 2018; GIRMENIA, Corrado et al., 2012; MICHALLET et al., 2011; MINETTO, Paola et al., 2014; SCHRENK et al., 2015; ZHANG, Tian et al., 2021), porém seu valor monetário é muito alto comparado ao profilático padrão utilizado. Uma possibilidade é utilizar o voriconazol, agente já utilizado para tratamento empírico no HC-UFU, como profilático, pois seu custo é menor do que o posaconazol e ainda possui efetividade contra *Aspergillus* (CHABROL, Amélie et al., 2010; MANDHANIYA et al., 2011; MATTIUZZI, Gloria N. et al., 2011; SHAH et al., 2016; WETZSTEIN et al., 2009).

No presente estudo, apenas um paciente não necessitou de tratamento antimicrobiano. Os demais, devido a neutropenia febril, receberam pelo menos um antibacteriano e 70% receberam pelo menos um antifúngico. A presença da neutropenia febril de sítio desconhecido é um problema grave não só para o tratamento e sobrevida do paciente, mas também é um problema econômico para o hospital (BUSCA, Alessandro et al., 2017; MEYERS et al., 2013). A presença de uma possível ou comprovada infecção aumenta o tempo em que o paciente continua internado, além de aumentar o custeio devido à necessidade de tratamentos e acompanhamento pela equipe médica. Os protocolos utilizados atualmente, como o isolamento do paciente em salas com filtros especializados e o uso do tratamento empírico em suspeita de infecção, são bastante efetivos em diminuir a exposição e o risco, porém o número de casos ainda é alto e complicações ainda ocorrem (ÖZEN et al., 2016).

O levofloxacino utilizado para profilaxia antibacteriana é um fluoroquinolona, antibiótico de amplo espectro capaz de atingir bactérias Gram positivas e negativas. Seu uso como profilático é recomendado em pacientes portadores de LMA realizando QT por ter demonstrado efetividade em reduzir os casos de neutropenia febril em adultos e crianças (ALEXANDER et al., 2018; LEE, Samantha S.F. et al., 2018; MCCORMICK et al., 2019). Porém, o uso desse medicamento já se demonstrou incapaz de alterar as taxas de mortalidade e as infecções positivas que ocorreram após seu uso eram cepas resistentes a fluoroquinolonas (OWATTANAPANICH; CHAYAKULKEEREE, 2019; URBINO et al., 2023). Como mencionado, no presente estudo apenas um paciente não recebeu pelo menos um antibiótico durante o tratamento, refletindo a cautelosa atenção da equipe médica em respeito ao surgimento de febres e sinais de infecção nos pacientes realizando QT. Entre os participantes que receberam profilaxia antibacteriana, o levofloxacino não demonstrou efetividade em reduzir o número de infecções. É possível que após anos de uso como tratamento e profilático, há a presença de bactérias resistentes no ambiente hospitalar. É necessário estudos que averiguem essa possibilidade e, caso encontrem alta resistência a fluoroquinolonas, modificar os protocolos de profilaxia utilizados atualmente para aprimorar o tratamento e diminuir as taxas de infecções bacterianas.

5. CONCLUSÕES

A profilaxia antifúngica é uma ferramenta com alto potencial em pacientes com leucemia mieloide aguda realizando quimioterapia de indução. Porém, a individualidade de cada centro e região deve ser levada em consideração para a escolha do medicamento mais adequado. Neste estudo, observou-se uma proporção significativa de casos de aspergilose, e tanto essas infecções fúngicas quanto as infecções bacterianas tiveram um impacto negativo na sobrevivência dos participantes. A revisão sistemática e meta-análise apresentaram resultados consistentes que sustentam o uso de profilaxia farmacológica, especialmente o posaconazol. No entanto, este estudo retrospectivo revelou a ineficácia do fluconazol como medida profilática, o que levanta preocupações sobre o seu uso específico como um agente profilático contra infecções fúngicas.

6. REFERÊNCIAS

ABBOTT, Katherine Verdolini et al. Retrospective Studies: A Fresh Look. **American journal of speech-language pathology**, v. 25, n. 2, p. 157–163, 1 maio 2016. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27218283/>>. Acesso em: 6 jul. 2023.

ABUELGASIM, Khadega A. et al. Impact of age and induction therapy on outcome of 180 adult patients with acute myeloid leukemia; retrospective analysis and literature review. **Leukemia Research Reports**, v. 14, 1 jan. 2020. Disponível em: <[/pmc/articles/PMC7296329/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3296329/)>. Acesso em: 2 jul. 2023.

AGUILAR-ZAPATA, Daniel; PETRAITIENE, Ruta; PETRAITIS, Vidmantas. Echinocandins: The Expanding Antifungal Armamentarium. **Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 61 Suppl 6, p. S604–S611, 1 dez. 2015. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26567277/>>. Acesso em: 11 jun. 2023.

AIMANIANDA, Vishukumar et al. Surface hydrophobin prevents immune recognition of airborne fungal spores. **Nature**, v. 460, n. 7259, p. 1117–1121, 27 ago. 2009. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19713928/>>. Acesso em: 11 jun. 2023.

ALEXANDER, Sarah et al. Effect of Levofloxacin Prophylaxis on Bacteremia in Children With Acute Leukemia or Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Randomized Clinical Trial. **JAMA**, v. 320, n. 10, p. 995–1004, 11 set. 2018. Disponível em: <<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2702147>>. Acesso em: 6 jul. 2023.

APERIS, George; MYLONAKIS, Eleftherios. Newer triazole antifungal agents: pharmacology, spectrum, clinical efficacy and limitations. **Expert opinion on investigational drugs**, v. 15, n. 6, p. 579–602, jun. 2006. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16732713/>>. Acesso em: 11 jun. 2023.

ARENDRUP, Maiken C.; PERLIN, David S. Echinocandin resistance: an emerging clinical problem? **Current opinion in infectious diseases**, v. 27, n. 6, p. 484, 2014. Disponível em: <[/pmc/articles/PMC4221099/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24221099/)>. Acesso em: 11 jun. 2023.

ASSESSMENT, US EPA National Center for Environmental. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 15 mar. 2009. Acesso em: 5 jul. 2023.

AUBERGER, Jutta et al. Significant alterations in the epidemiology and treatment outcome of invasive fungal infections in patients with hematological malignancies. **International journal of hematology**, v. 88, n. 5, p. 508–515, dez. 2008. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18982251/>>. Acesso em: 19 set. 2022.

BAEKER BISPO, Jordan A.; PINHEIRO, Paulo S.; KOBETZ, Erin K. Epidemiology and Etiology of Leukemia and Lymphoma. **Cold Spring Harbor perspectives in medicine**, v. 10, n. 6, 1 jun. 2020.

BANSAL, Divya et al. Efficacy of Posaconazole Prophylaxis in Patients with Acute Myeloid Leukemia Undergoing Induction Chemotherapy: An Observational Study in Resource Limited Settings. **Indian Journal of Hematology & Blood Transfusion**, v. 34, n. 3, p. 460, 1 jul. 2018. Disponível em: </pmc/articles/PMC6081345/>. Acesso em: 12 maio 2022.

BEKADJA, Mohamed Amine et al. Evaluation of Posaconazole for Primary Prophylaxis of IFI in Acute Myeloid Leukemia under Intensive Induction Chemotherapy. Comparative Real Life Study with Fluconazole in two Hematological Centers in Algeri. **Asian Pacific Journal of Cancer Biology**, v. 6, n. 4, p. 249–254, 21 dez. 2021. Disponível em: <http://waocp.com/journal/index.php/apjcb/article/view/680>. Acesso em: 12 maio 2022.

BITTENCOURT, Rosane et al. Guidelines on the treatment of acute myeloid leukemia: Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 38, n. 1, p. 58–74, 1 jan. 2016.

BJÖRK, Jonas et al. Smoking and acute myeloid leukemia: associations with morphology and karyotypic patterns and evaluation of dose-response relations. **Leukemia research**, v. 25, n. 10, p. 865–872, 2001. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11532519/>. Acesso em: 19 jun. 2023.

_____. Smoking and myelodysplastic syndromes. **Epidemiology (Cambridge, Mass.)**, v. 11, n. 3, p. 285–291, maio 2000. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10784245/>. Acesso em: 17 jul. 2023.

BOARD, PDQ Adult Treatment Editorial. Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PDQ®). **Bethesda, MD**, 19 nov. 2021.

BOISSEL, Nicolas. New developments in ALL in AYA. **Hematology**, v. 2022, n. 1, p. 190–196, 9 dez. 2022. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1182/hematology.2022000336>. Acesso em: 13 jun. 2023.

BONGOMIN, Felix et al. Global and Multi-National Prevalence of Fungal Diseases-Estimate Precision. **Journal of fungi (Basel, Switzerland)**, v. 3, n. 4, 1 dez. 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29371573/>. Acesso em: 11 jun. 2023.

BOSE, Prithviraj et al. Isavuconazole as Primary Antifungal Prophylaxis in Patients With Acute Myeloid Leukemia or Myelodysplastic Syndrome: An Open-label, Prospective, Phase 2 Study. **Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 72, n. 10, p. 1755–1763, 15 maio 2021.

BUSCA, A et al. {SEIFEM} 2010-{E}: economic evaluation of posaconazole for antifungal prophylaxis in patients with acute myeloid leukemia receiving induction chemotherapy. **Leuk Lymphoma**, v. 58, n. 12, p. 2859–2864, 2017.

BUSCA, Alessandro et al. SEIFEM 2010-E: economic evaluation of posaconazole for antifungal prophylaxis in patients with acute myeloid leukemia receiving induction chemotherapy. **Leukemia & lymphoma**, v. 58, n. 12, p. 2859–2864, 2 dez. 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28508692/>. Acesso em: 17 jul. 2023.

CAI, Tian et al. The Influence of Different Triazole Antifungal Agents on the Pharmacokinetics of Cyclophosphamide. **The Annals of pharmacotherapy**, v. 54, n. 7, p. 676–683, 1 jul. 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31893943/>>. Acesso em: 12 jun. 2023.

CAMPITELLI, Marco et al. Combination Antifungal Therapy: A Review of Current Data. **Journal of Clinical Medicine Research**, v. 9, n. 6, p. 451, 2017. Disponível em: <</pmc/articles/PMC5412516/>>. Acesso em: 12 jun. 2023.

CASTAGNOLA, Elio; MIKULSKA, Magorzata; VISCOLI, Claudio. Prophylaxis and Empirical Therapy of Infection in Cancer Patients. **Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases**, v. 2, p. 3395, 28 ago. 2015. Disponível em: <</pmc/articles/PMC7173426/>>. Acesso em: 12 jun. 2023.

CATTANEO, C et al. A randomized comparison of caspofungin versus antifungal prophylaxis according to investigator policy in acute leukaemia patients undergoing induction chemotherapy (the PROFIL-C study). **J Antimicrob Chemother**, v. 66, n. 9, p. 2140–2145, 2011.

CHABROL, A et al. Prophylaxis of invasive aspergillosis with voriconazole or caspofungin during building work in patients with acute leukemia. **Haematologica**, v. 95, n. 6, p. 996–1003, 2010.

CHABROL, Amélie et al. Prophylaxis of invasive aspergillosis with voriconazole or caspofungin during building work in patients with acute leukemia. **Haematologica**, v. 95, n. 6, p. 996, 2010. Disponível em: <</pmc/articles/PMC2878800/>>. Acesso em: 17 jul. 2023.

CHEN, Ken et al. Empiric treatment against invasive fungal diseases in febrile neutropenic patients: A systematic review and network meta-analysis. **BMC Infectious Diseases**, v. 17, n. 1, p. 1–12, 20 fev. 2017. Disponível em: <<https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-017-2263-6>>. Acesso em: 12 jun. 2023.

CHEN, Sharon C.A.; SLAVIN, Monica A.; SORRELL, Tania C. Echinocandin antifungal drugs in fungal infections: A comparison. **Drugs**, v. 71, n. 1, p. 11–41, 2011. Acesso em: 11 jun. 2023.

CHEN, Tsung Chih et al. Posaconazole for the prophylaxis of invasive aspergillosis in acute myeloid leukemia: Is it still useful outside the clinical trial setting? **Therapeutic Advances in Hematology**, v. 11, 2020. Disponível em: <</pmc/articles/PMC7607783/>>. Acesso em: 17 jul. 2023.

CHEN, Tsung-Chih et al. Posaconazole for the prophylaxis of invasive aspergillosis in acute myeloid leukemia: Is it still useful outside the clinical trial setting? **Ther Adv Hematol**, v. 11, p. 2040620720965846--2040620720965846, 2020. Disponível em: <<https://dx.doi.org/10.1177/2040620720965846>>.

CHO, S Y et al. Posaconazole for primary antifungal prophylaxis in patients with acute myeloid leukaemia or myelodysplastic syndrome during remission induction chemotherapy: a single-centre retrospective study in {Korea} and clinical considerations. **Mycoses**, v. 58, n. 9, p. 565–571, 2015.

COLOMBO, Arnaldo Lopes et al. Brazilian guidelines for the management of candidiasis - a joint meeting report of three medical societies: Sociedade Brasileira de Infectologia, Sociedade Paulista de Infectologia and Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 17, n. 3, p. 283–312, maio 2013. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/bjid/a/ZwFLT93sMQ9FsC5xgfJC3rk/?lang=en>>. Acesso em: 12 jun. 2023.

CORNELY, Oliver et al. A Double-Blind, Multicentre, Randomised, Placebo-Controlled Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Prophylactic Liposomal Amphotericin B (AmBisome®) for the Prevention of Invasive Fungal Infections in Subjects Receiving Remission-Induction Chemotherapy for Acute Lymphoblastic Leukaemia (AmBiGuard trial). **Blood**, v. 124, n. 21, p. 3646–3646, 6 dez. 2014.

CORNELY, Oliver A. et al. Randomized comparison of liposomal amphotericin B versus placebo to prevent invasive mycoses in acute lymphoblastic leukaemia. **The Journal of antimicrobial chemotherapy**, v. 72, n. 8, p. 2359–2367, 1 ago. 2017.

CRONIN, Simon; CHANDRASEKAR, Pranatharthi H. Safety of triazole antifungal drugs in patients with cancer. **The Journal of antimicrobial chemotherapy**, v. 65, n. 3, p. 410–416, 24 dez. 2010.

DAHLÉN, Torsten et al. Decreased invasive fungal disease but no impact on overall survival by posaconazole compared to fluconazole prophylaxis: a retrospective cohort study in patients receiving induction therapy for acute myeloid leukaemia/myelodysplastic syndromes. **European journal of haematology**, v. 96, n. 2, p. 175–180, 1 fev. 2016.

DANTAS, Kátia Cristina et al. A single-centre, retrospective study of the incidence of invasive fungal infections during 85 years of autopsy service in Brazil. **Scientific Reports 2021 11:1**, v. 11, n. 1, p. 1–10, 17 fev. 2021. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41598-021-83587-1>>. Acesso em: 11 jun. 2023.

DAVIS, Amanda S; VIERA, Anthony J; MEAD, Monica D. **Leukemia: An Overview for Primary Care. American Family Physician**. [S.l.: s.n.], 1 maio 2014.

DE, Maria et al. Leucemia mielóide aguda t(8;21): frequência em pacientes brasileiros. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 26, n. 2, p. 99–103, 2004. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rbhh/a/CDXZzSGfHHyjPRhJcvb8YpR/?lang=pt>>. Acesso em: 13 jun. 2023.

DELMA, Fatima Zohra et al. Molecular Mechanisms of 5-Fluorocytosine Resistance in Yeasts and Filamentous Fungi. **Journal of Fungi**, v. 7, n. 11, 1 nov. 2021. Disponível em: <<https://pmc/articles/PMC8623157/>>. Acesso em: 12 jun. 2023.

DESCHLER, Barbara; LÜBBERT, Michael. Acute myeloid leukemia: epidemiology and etiology. **Cancer**, v. 107, n. 9, p. 2099–2107, 1 nov. 2006. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17019734/>>. Acesso em: 20 jan. 2022.

DEVANLAY, C et al. Impact of fluconazole versus posaconazole prophylaxis on the incidence of fungal infections in patients receiving induction chemotherapy for acute myeloid leukemia. **Biomed J**, v. 38, n. 3, p. 235–243, 2015.

DEVANLAY, Camille et al. Impact of fluconazole versus posaconazole prophylaxis on the incidence of fungal infections in patients receiving induction chemotherapy for acute myeloid leukemia. **Biomedical journal**, v. 38, n. 3, p. 235–243, 1 maio 2015. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25355388/>>. Acesso em: 17 jul. 2023.

DEVITA, Vincent T. **Devita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology, 11e.** . [S.l: s.n.] , 2019

DÖHNER, Hartmut et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. **Blood**, v. 115, n. 3, p. 453–474, 21 jan. 2010. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19880497/>>. Acesso em: 13 jun. 2023.

_____. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. **Blood**, v. 129, n. 4, p. 424, 1 jan. 2017. Disponível em: <</pmc/articles/PMC5291965/>>. Acesso em: 2 jul. 2023.

ELFAITURI, Muhammed Khaled et al. Incidence of Infection-related mortality in cancer patients: Trend and survival analysis. https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.e23095, v. 37, n. 15_suppl, p. e23095–e23095, 26 maio 2019. Acesso em: 13 set. 2022.

EL-JAWAHRI, Areej R. et al. Health Care Utilization and End of Life Care for Older Patients with Acute Myeloid Leukemia. **Cancer**, v. 121, n. 16, p. 2840, 8 ago. 2015. Disponível em: <</pmc/articles/PMC4418225/>>. Acesso em: 3 jul. 2023.

ELLINGJORD-DALE, Merete et al. The use of public transport and contraction of SARS-CoV-2 in a large prospective cohort in Norway. **BMC Infectious Diseases**, v. 22, n. 1, p. 1–7, 1 dez. 2022. Disponível em: <<https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-022-07233-5>>. Acesso em: 27 jun. 2023.

EPSTEIN, David J. et al. Micafungin versus posaconazole prophylaxis in acute leukemia or myelodysplastic syndrome: A randomized study. **The Journal of infection**, v. 77, n. 3, p. 227–234, 1 set. 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29746955/>>. Acesso em: 16 maio 2022.

Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil | INCA - Instituto Nacional de Câncer.

Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2023-incidencia-de-cancer-no-brasil>>. Acesso em: 13 jun. 2023.

EVEN, Caroline et al. Impact of invasive fungal disease on the chemotherapy schedule and event-free survival in acute leukemia patients who survived fungal disease: a case-control study. **Haematologica**, v. 96, n. 2, p. 337–341, 1 fev. 2011. Disponível em: <<https://haematologica.org/article/view/5886>>. Acesso em: 25 jun. 2023.

FERA, Maria Teresa; LA CAMERA, Erminia; DE SARRO, Angelina. New triazoles and echinocandins: Mode of action, in vitro activity and mechanisms of resistance. **Expert Review of Anti-Infective Therapy**, v. 7, n. 8, p. 981–998, out. 2009. Acesso em: 11 jun. 2023.

FERNANDEZ, Hugo F. et al. Anthracycline Dose Intensification in Acute Myeloid Leukemia. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0904544>, v. 361, n. 13, p. 1249–1259, 24 set. 2009. Disponível em: <<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0904544>>. Acesso em: 2 jul. 2023.

FIRACATIVE, Carolina. Invasive fungal disease in humans: are we aware of the real impact? **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 115, n. 9, p. 1–9, 2020. Disponível em: </pmc/articles/PMC7546207/>. Acesso em: 11 jun. 2023.

FISHER, B T et al. Antifungal prophylaxis associated with decreased induction mortality rates and resources utilized in children with new-onset acute myeloid leukemia. **Clin Infect Dis**, v. 58, n. 4, p. 502–508, 2014.

FISHER, Brian T. et al. Antifungal prophylaxis associated with decreased induction mortality rates and resources utilized in children with new-onset acute myeloid leukemia. **Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 58, n. 4, p. 502–508, 15 fev. 2014. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24270167/>>. Acesso em: 17 jul. 2023.

FISHER, Matthew C. et al. Tackling the emerging threat of antifungal resistance to human health. **Nature Reviews Microbiology** 2022 20:9, v. 20, n. 9, p. 557–571, 29 mar. 2022.

FOÀ, Robin. Acute lymphoblastic leukemia: age and biology. **Pediatric Reports**, v. 3, n. Suppl 2, p. 3, 6 jun. 2011. Disponível em: </pmc/articles/PMC3206534/>. Acesso em: 13 jun. 2023.

GARCIA-RUBIO, Rocio et al. The Fungal Cell Wall: Candida, Cryptococcus, and Aspergillus Species. **Frontiers in Microbiology**, v. 10, p. 492056, 9 jan. 2020. Acesso em: 12 set. 2023.

GAY, Laetitia et al. Sexual Dimorphism and Gender in Infectious Diseases. **Frontiers in Immunology**, v. 12, p. 698121, 22 jul. 2021. Acesso em: 27 jun. 2023.

GEDIK, Habip et al. Primary or secondary antifungal prophylaxis in patients with hematological malignancies: efficacy and damage. **Therapeutics and Clinical Risk Management**, v. 10, n. 1, p. 305, 2014. Disponível em: </pmc/articles/PMC4011927/>. Acesso em: 12 jun. 2023.

GIACOMAZZI, Juliana et al. The burden of serious human fungal infections in Brazil. **Mycoses**, v. 59, n. 3, p. 145–150, 1 mar. 2016. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26691607/>>. Acesso em: 11 jun. 2023.

GIRMENIA, C et al. Posaconazole prophylaxis during front-line chemotherapy of acute myeloid leukemia: {A} single center real life experience. **Haematologica**, v. 96, p. 110, 2011. Disponível em: <<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L71701842&from=export>>.

GIRMENIA, Corrado et al. Posaconazole prophylaxis during front-line chemotherapy of acute myeloid leukemia: a single-center, real-life experience. **Haematologica**, v. 97, n. 4, p. 560–567, 1 abr. 2012. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22102706/>>. Acesso em: 17 jul. 2023.

GOODRIDGE, Helen S.; WOLF, Andrea J.; UNDERHILL, David M. Beta-glucan recognition by the innate immune system. **Immunological reviews**, v. 230, n. 1, p. 38–50, jul. 2009. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19594628/>>. Acesso em: 11 jun. 2023.

GORINI, Giuseppe et al. Alcohol consumption and risk of leukemia: A multicenter case-control study. **Leukemia research**, v. 31, n. 3, p. 379–386, mar. 2007. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16919329/>>. Acesso em: 19 jun. 2023.

GOW, Neil A. R.; LATGE, Jean-Paul; MUNRO, Carol A. The Fungal Cell Wall: Structure, Biosynthesis, and Function. **Microbiology spectrum**, v. 5, n. 3, 19 maio 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28513415/>>. Acesso em: 12 set. 2023.

GRAPHPAD SOFTWARE, Inc. **Graphpad Prism**. . [S.l.: s.n.]. Disponível em: <<https://www.graphpad.com/>>. , 2023

GREER, Nickie D. Posaconazole (Noxafil): a new triazole antifungal agent. **Proceedings (Baylor University. Medical Center)**, v. 20, n. 2, p. 188, abr. 2007. Disponível em: <</pmc/articles/PMC1849883/>>. Acesso em: 11 jun. 2023.

GUDIOL, Carlota et al. Understanding and Managing Sepsis in Patients With Cancer in the Era of Antimicrobial Resistance. **Frontiers in Medicine**, v. 8, p. 636547, 31 mar. 2021. Acesso em: 25 jun. 2023.

H, Sung et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 71, n. 3, p. 209–249, maio 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33538338/>>. Acesso em: 29 ago. 2021.

HAMMOND, Sarah P. et al. Invasive fungal disease in patients treated for newly diagnosed acute leukemia. **American journal of hematology**, v. 85, n. 9, p. 695–699, 2010a.

_____. Invasive fungal disease in patients treated for newly diagnosed acute leukemia. **American journal of hematology**, v. 85, n. 9, p. 695–699, 2010b. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20652970/>>. Acesso em: 25 jun. 2023.

HARPF, Verena et al. Candida and Complement: New Aspects in an Old Battle. **Frontiers in Immunology**, v. 11, p. 550394, 14 jul. 2020. Acesso em: 12 set. 2023.

HERNÁNDEZ-CHÁVEZ, Marco J. et al. Fungal Strategies to Evade the Host Immune Recognition. **Journal of Fungi**, v. 3, n. 4, 1 dez. 2017. Disponível em: <</pmc/articles/PMC5753153/>>. Acesso em: 11 jun. 2023.

HITZLER, Johann K. et al. GATA1 mutations in transient leukemia and acute megakaryoblastic leukemia of Down syndrome. **Blood**, v. 101, n. 11, p. 4301–4304, 1 jun. 2003. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12586620/>>. Acesso em: 5 jul. 2023.

HODBY, Katharine A.; MARKS, David I. Recent Advances in the Management of Acute Lymphoblastic Leukaemia. **Current Treatment Options in Oncology 2020 21:3**, v. 21, n. 3, p. 1–14, 20 fev. 2020.

HSU, Andrew et al. Antifungal prophylaxis during 7 + 3 induction chemotherapy for acute myeloid leukemia is associated with improved survival, in a setting with low incidence of invasive mold infections. **Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer**, v. 29, n. 2, p. 707–712, 2020.

_____. Survival Benefits from Antifungal Prophylaxis and a Dedicated Inpatient Malignant Hematology Service during Induction Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia. **Blood**, v. 134, n. Supplement_1, p. 3436, 13 nov. 2019. Acesso em: 17 maio 2022.

HWANG, Sang Mee. Classification of acute myeloid leukemia. **Blood research**, v. 55, n. Suppl, p. S1, 7 jul. 2020. Disponível em: <</pmc/articles/PMC7386892/>>. Acesso em: 13 jun. 2023.

IBM SPSS INC. **SPSS**. . [S.l: s.n.]. Disponível em: <<https://www.ibm.com/products/spss-statistics>>. , 2023

JB I Manual for Evidence Synthesis. **JB I Manual for Evidence Synthesis**, 2020.

JEU, Lily Ann et al. Voriconazole. **Clinical Therapeutics**, v. 25, n. 5, p. 1321–1381, 1 maio 2003. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12867215/>>. Acesso em: 11 jun. 2023.

KAINZ, Katharina et al. Fungal infections in humans: the silent crisis. **Microbial Cell**, v. 7, n. 6, p. 143, 6 jun. 2020. Disponível em: <</pmc/articles/PMC7278517/>>. Acesso em: 11 jun. 2023.

KAYA, Zuhre et al. Invasive fungal infections in pediatric leukemia patients receiving fluconazole prophylaxis. **Pediatric blood & cancer**, v. 52, n. 4, p. 470–475, abr. 2009. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19058205/>>. Acesso em: 14 set. 2022.

KHOT, Prasanna D.; FREDRICK, David N. PCR-based diagnosis of human fungal infections. **Expert review of anti-infective therapy**, v. 7, n. 10, p. 1201, dez. 2009. Disponível em: <</pmc/articles/PMC2845394/>>. Acesso em: 12 jun. 2023.

KLEPIN, Heidi D. Myelodysplastic Syndromes and Acute Myeloid Leukemia in the Elderly. **Clinics in geriatric medicine**, v. 32, n. 1, p. 155, 1 fev. 2016. Disponível em: <</pmc/articles/PMC4664149/>>. Acesso em: 13 jun. 2023.

KONTOMANOLIS, Emmanuel N. et al. Role of Oncogenes and Tumor-suppressor Genes in Carcinogenesis: A Review. **Anticancer research**, v. 40, n. 11, p. 6009–6015, 1 nov. 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33109539/>>. Acesso em: 13 jun. 2023.

KRAŠEVEC, Nada. The Multifaceted Role of Mating Type of the Fungus and Sex of the Host in Studies of Fungal Infections in Humans. **Journal of Fungi 2022, Vol. 8, Page 461**, v. 8, n. 5, p.

461, 29 abr. 2022. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2309-608X/8/5/461/htm>>. Acesso em: 27 jun. 2023.

LAGUNAS-RANGEL, Francisco Alejandro et al. Acute Myeloid Leukemia—Genetic Alterations and Their Clinical Prognosis. **International Journal of Hematology-Oncology and Stem Cell Research**, v. 11, n. 4, p. 328, 10 out. 2017. Disponível em: <[/pmc/articles/PMC5767295/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35767295/)>. Acesso em: 10 set. 2023.

LEAK, Steven et al. Targeting BCR-ABL1-positive leukaemias: a review article. **Cambridge Prisms: Precision Medicine**, v. 1, p. e21, 6 mar. 2023. Disponível em: <<https://www.cambridge.org/core/journals/cambridge-prisms-precision-medicine/article/targeting-bcrabl1positive-leukaemias-a-review-article/C8B8146E2BD3CE8E04C918DCEE7BCCE1>>. Acesso em: 13 jun. 2023.

LEE, Chun Geun et al. Chitin Regulation of Immune Responses: An Old Molecule With New Roles. **Current opinion in immunology**, v. 20, n. 6, p. 684, dez. 2008. Disponível em: <[/pmc/articles/PMC2605627/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18605627/)>. Acesso em: 11 jun. 2023.

LEE, Samantha S.F. et al. Levofloxacin for febrile neutropenia prophylaxis in acute myeloid leukemia patients associated with reduction in hospital admissions. **Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer**, v. 26, n. 5, p. 1499–1504, 1 maio 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29170868/>>. Acesso em: 6 jul. 2023.

LEVITZ, Stuart M. Innate Recognition of Fungal Cell Walls. **PLoS Pathogens**, v. 6, n. 4, p. 1–3, 2010. Disponível em: <[/pmc/articles/PMC2858700/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2058700/)>. Acesso em: 11 jun. 2023.

LI, Z. et al. Next-generation sequencing reveals clinically actionable molecular markers in myeloid sarcoma. **Leukemia**, v. 29, n. 10, p. 2113–2116, 1 out. 2015. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25787914/>>. Acesso em: 5 jul. 2023.

LIN, Gu Lung et al. Clinical characteristics and outcome of invasive fungal infections in pediatric acute myeloid leukemia patients in a medical center in Taiwan. **Journal of Microbiology, Immunology and Infection**, v. 51, n. 2, p. 251–259, 1 abr. 2018. Acesso em: 25 jun. 2023.

LINGGI, Bryan et al. The t(8;21) fusion protein, AML1 ETO, specifically represses the transcription of the p14(ARF) tumor suppressor in acute myeloid leukemia. **Nature medicine**, v. 8, n. 7, p. 743–750, 2002. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12091906/>>. Acesso em: 13 jun. 2023.

LIONAKIS, Michail S.; DRUMMOND, Rebecca A.; HOHL, Tobias M. Immune responses to human fungal pathogens and therapeutic prospects. **Nature Reviews Immunology** **2023 23:7**, v. 23, n. 7, p. 433–452, 4 jan. 2023. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41577-022-00826-w>>. Acesso em: 12 set. 2023.

LIU, Chia Jen et al. The risk of early mortality in elderly patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. **Cancer Medicine**, v. 9, n. 4, p. 1572, 1 fev. 2020. Disponível em: <[/pmc/articles/PMC7013048/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/327013048/)>. Acesso em: 3 jul. 2023.

LU, K. et al. Epidemiology, risk factors, and outcomes of invasive fungal infection in adults with acute myelogenous leukemia undergoing intensive induction chemotherapy.

https://doi.org/10.1200/jco.2010.28.15_suppl.6579, v. 28, n. 15_suppl, p. 6579–6579, 20 maio 2010. Acesso em: 17 maio 2022.

MACIEJ SERDA et al. Management of acute leukemias. **Uniwersytet śląski**, v. 7, n. 1, p. 1743–1763, 16 nov. 2018. Disponível em:

<<https://mdanderson.eelsevierpure.com/en/publications/management-of-acute-leukemias-2>>. Acesso em: 14 set. 2022.

MAERTENS, Johan A et al. European guidelines for primary antifungal prophylaxis in adult haematology patients: summary of the updated recommendations from the European Conference on Infections in Leukaemia. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 73, n. 12, p. 3221–3230, 1 dez. 2018. Disponível em: <<https://dx.doi.org/10.1093/jac/dky286>>. Acesso em: 12 jun. 2023.

MANDHANIYA, Sushil et al. Oral voriconazole versus intravenous low dose amphotericin B for primary antifungal prophylaxis in pediatric acute leukemia induction: a prospective, randomized, clinical study. **Journal of pediatric hematology/oncology**, v. 33, n. 8, dez. 2011. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22042283/>>. Acesso em: 17 maio 2022.

MARTIN, Greg S. et al. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. **The New England journal of medicine**, v. 348, n. 16, p. 1546–1554, 17 abr. 2003.

MATTIUZZI, G N et al. Intravenous itraconazole for prophylaxis of systemic fungal infections in patients with acute myelogenous leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome undergoing induction chemotherapy. **Cancer**, v. 100, n. 3, p. 568–573, 2004.

_____. Liposomal amphotericin {B} versus the combination of fluconazole and itraconazole as prophylaxis for invasive fungal infections during induction chemotherapy for patients with acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome. **Cancer**, v. 97, n. 2, p. 450–456, 2003.

MATTIUZZI, Gloria N. et al. Efficacy and safety of intravenous voriconazole and intravenous itraconazole for antifungal prophylaxis in patients with acute myelogenous leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome. **Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer**, v. 19, n. 1, p. 19–26, jan. 2011. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19956980/>>. Acesso em: 31 ago. 2022.

_____. Liposomal amphotericin B versus the combination of fluconazole and itraconazole as prophylaxis for invasive fungal infections during induction chemotherapy for patients with acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome. **Cancer**, v. 97, n. 2, p. 450–456, 15 jan. 2003. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12518369/>>. Acesso em: 17 jul. 2023.

_____. Open-label, randomized comparison of itraconazole versus caspofungin for prophylaxis in patients with hematologic malignancies. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 50, n. 1, p. 143–147, jan. 2006.

MAYNADIE', Marc et al. Survival of European patients diagnosed with myeloid malignancies: a HAEMACARE study. **Haematologica**, v. 98, n. 2, p. 230, 1 fev. 2013. Disponível em: </pmc/articles/PMC3561430/>. Acesso em: 13 jun. 2023.

MCCORMICK, Meghan et al. Levofloxacin Prophylaxis Is Effective and Cost-Effective in Pediatric Patients with Acute Myeloid Leukemia. **Blood**, v. 134, n. Supplement_1, p. 335–335, 13 nov. 2019. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2019-122071>. Acesso em: 6 jul. 2023.

MCNERNEY, Megan E.; GODLEY, Lucy A.; LE BEAU, Michelle M. Therapy-related myeloid neoplasms: when genetics and environment collide. **Nature reviews. Cancer**, v. 17, n. 9, p. 513–527, 1 set. 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28835720/>. Acesso em: 5 jul. 2023.

MEDZHITOV, Ruslan; JANEWAY, Charles A. Innate immunity: the virtues of a nonclonal system of recognition. **Cell**, v. 91, n. 3, p. 295–298, 31 out. 1997. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9363937/>. Acesso em: 11 jun. 2023.

MEI-SHENG RILEY, May. Invasive Fungal Infections Among Immunocompromised Patients in Critical Care Settings: Infection Prevention Risk Mitigation. **Critical care nursing clinics of North America**, v. 33, n. 4, p. 395–405, 1 dez. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34742496/>. Acesso em: 11 jun. 2023.

MENDONÇA, Alexandre et al. Fungal infections diagnosis – Past, present and future. **Research in Microbiology**, v. 173, n. 3, p. 103915, 1 mar. 2022.

MESA-ARANGO, Ana C.; SCORZONI, Liliana; ZARAGOZA, Oscar. It only takes one to do many jobs: Amphotericin B as antifungal and immunomodulatory drug. **Frontiers in microbiology**, v. 3, n. AUG, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23024638/>. Acesso em: 11 jun. 2023.

METINER, Kemal et al. Characterization and concentration of airborne fungi in public transport vehicles in Istanbul. **Arabian Journal of Geosciences**, v. 14, n. 21, 1 nov. 2021. Disponível em: </pmc/articles/PMC8556832/>. Acesso em: 27 jun. 2023.

MEYERS, Juliana et al. Medicare fee-for-service enrollees with primary acute myeloid leukemia: an analysis of treatment patterns, survival, and healthcare resource utilization and costs. **Applied health economics and health policy**, v. 11, n. 3, p. 275–286, jun. 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23677706/>. Acesso em: 13 jun. 2023.

MICHALLET, Mauricette et al. Risk factors for invasive aspergillosis in acute myeloid leukemia patients prophylactically treated with posaconazole. **Med Mycol**; Department of Hematology, Hôpital Edouard Herriot, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France. v. 49, n. 7, p. 681–687, 2011. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.3109/13693786.2011.557668>.

_____. Validation of Positive Effect of Posaconazole Prophylaxis During Induction Chemotherapy in AML: Study of Invasive Aspergillosis Incidence and of Risk Factors On Short and Long-Term Survival. **Blood**, v. 114, n. 22, p. 4124, 20 nov. 2009.

{MICROSOFT CORPORATION}. **Microsoft excel**. . [S.l: s.n.]. , 2018

MINETTO, P et al. Posaconazole as primary prophylaxis reduces invasive fungal infections in {AML} patients: {A} single centre matched paired analysis. **Haematologica**, , Department of Internal Medicine (DiMI), University of Genoa, Genoa, Italy, v. 100, p. 717–718, 2015.

Disponível em:

<<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L71963953&from=expo>>.</p></div>

MINETTO, Paola et al. Posaconazole for Primary Antifungal Prophylaxis in AML Patients: A Real Life Single Center Experience and a Comparison with the Historical Cohort. **Blood**, v. 124, n. 21, p. 5255–5255, 6 dez. 2014. Disponível em:

<<https://dx.doi.org/10.1182/blood.V124.21.5255.5255>>. Acesso em: 17 jul. 2023.

MISHRA, Pinki et al. Invasive Fungal Infections in Patients with Acute Myeloid Leukemia Undergoing Intensive Chemotherapy. **Indian journal of hematology & blood transfusion : an official journal of Indian Society of Hematology and Blood Transfusion**, v. 36, n. 1, p. 64–70, 1 jan. 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32174692/>>. Acesso em: 17 maio 2022.

MOORMAN, A. V. et al. Smoking and the risk of acute myeloid leukaemia in cytogenetic subgroups. **British journal of cancer**, v. 86, n. 1, p. 60–62, 7 jan. 2002. Disponível em:

<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11857012/>>. Acesso em: 19 jun. 2023.

MORETTO, Isadora Górski; CONTIM, Carolina Lélis Venâncio; SANTO, Fátima Helena do Espírito. Acompanhamento por telefone como intervenção de enfermagem a pacientes em quimioterapia ambulatorial: revisão integrativa. **Revista Gaúcha de Enfermagem**, v. 40, p. e20190039, 23 set. 2019. Disponível em:

<<https://www.scielo.br/j/rgenf/a/43WSckw5gSJgXkzQjkmfPct/?lang=pt>>. Acesso em: 25 jun. 2023.

MORRIS, Heather et al. Incidence of Invasive Fungal Infections in Acute Leukemia Patients Utilizing Micafungin Prophylaxis Compared to Second-Generation Azole Prophylaxis. **Blood**, v. 134, n. Supplement_1, p. 5105–5105, 13 nov. 2019. Disponível em:

<<https://dx.doi.org/10.1182/blood-2019-132197>>. Acesso em: 25 jun. 2023.

MOUNIER, Morgane et al. Flexible modeling of net survival and cure by aml subtype and age: A french population-based study from francim. **Journal of Clinical Medicine**, v. 10, n. 8, p. 1657, 1 abr. 2021. Disponível em: </pmc/articles/PMC8069423/>. Acesso em: 18 jun. 2023.

MOUSSET, Sabine et al. Treatment of invasive fungal infections in cancer patients—updated recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). **Annals of Hematology**, v. 93, n. 1, p. 13, jan. 2014.

Disponível em: </pmc/articles/PMC3889633/>. Acesso em: 12 jun. 2023.

MUSSELMAN, Jessica R.B. et al. Risk of adult acute and chronic myeloid leukemia with cigarette smoking and cessation. **Cancer epidemiology**, v. 37, n. 4, p. 410–416, ago. 2013.

Disponível em: </pmc/articles/PMC3819424/>. Acesso em: 19 jun. 2023.

NETEA, M. G. et al. Recognition of fungal pathogens by toll-like receptors. **European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, v. 23, n. 9, p. 672–676, 18 set. 2004. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s10096-004-1192-7>>. Acesso em: 11 jun. 2023.

NETEA, Mihai G. et al. *Aspergillus fumigatus* evades immune recognition during germination through loss of toll-like receptor-4-mediated signal transduction. **The Journal of infectious diseases**, v. 188, n. 2, p. 320–326, 15 jul. 2003. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12854089/>>. Acesso em: 11 jun. 2023.

_____. Immune sensing of *Candida albicans* requires cooperative recognition of mannans and glucans by lectin and Toll-like receptors. **Journal of Clinical Investigation**, v. 116, n. 6, p. 1642, 6 jun. 2006. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1642000/>>. Acesso em: 11 jun. 2023.

NOENS, Lucien et al. Prevalence, determinants, and outcomes of nonadherence to imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia: the ADAGIO study. **Blood**, v. 113, n. 22, p. 5401–5411, 28 maio 2009. Disponível em: <<https://dx.doi.org/10.1182/blood-2008-12-196543>>. Acesso em: 18 jun. 2023.

NYWENING, Ashley V. et al. Mechanisms of Triazole Resistance in *Aspergillus fumigatus*. **Environmental microbiology**, v. 22, n. 12, p. 4934, 1 dez. 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33000000/>>. Acesso em: 12 jun. 2023.

ODABASI, Zekaver et al. In vitro activity of anidulafungin against selected clinically important mold isolates. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 48, n. 5, p. 1912–1915, maio 2004. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15105159/>>. Acesso em: 11 jun. 2023.

OH, Sang Min et al. Incidence of invasive fungal infection in acute lymphoblastic and acute myelogenous leukemia in the era of antimold prophylaxis. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 22160, 1 dez. 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35900008/>>. Acesso em: 25 jun. 2023.

ORAN, Betul; WEISDORF, Daniel J. Survival for older patients with acute myeloid leukemia: a population-based study. **Haematologica**, v. 97, n. 12, p. 1916, 1 dez. 2012. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23590098/>>. Acesso em: 18 jun. 2023.

OSTROSKY-ZEICHNER, Luis et al. Amphotericin B: time for a new “gold standard”. **Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 37, n. 3, p. 415–425, 1 ago. 2003. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12884167/>>. Acesso em: 14 set. 2022.

OTHUS, Megan et al. Relative survival following response to 7+3 versus azacytidine is similar in acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndromes: An analysis of four SWOG studies. **Leukemia**, v. 33, n. 2, p. 371, 1 fev. 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/316367029/>>. Acesso em: 2 jul. 2023.

OWATTANAPANICH, Weerapat; CHAYAKULKEEREE, Methee. Efficacy of levofloxacin as an antibacterial prophylaxis for acute leukemia patients receiving intensive chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. **Hematology (United Kingdom)**, v. 24, n. 1, p. 362–368, 1

jan. 2019. Disponível em:

<<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/16078454.2019.1589706>>. Acesso em: 6 jul. 2023.

OWEN, Rhiannon K. et al. **MetaInsight: An interactive web-based tool for analyzing, interrogating, and visualizing network meta-analyses using R-shiny and netmeta**. **Research Synthesis Methods**. [S.l.]: John Wiley and Sons Ltd. , 1 dez. 2019

ÖZEN, Mehmet et al. A Quasi-Experimental Study Analyzing the Effectiveness of Portable High-Efficiency Particulate Absorption Filters in Preventing Infections in Hematology Patients during Construction. **Turkish Journal of Hematology**, v. 33, n. 1, p. 41, 2016. Disponível em: </pmc/articles/PMC4805340/>. Acesso em: 19 set. 2022.

PAGANO, Livio et al. Fungal infections in recipients of hematopoietic stem cell transplants: Results of the SEIFEM B-2004 study - Sorveglianza Epidemiologica Infezioni Fungine nelle Emopatie Maligne. **Clinical Infectious Diseases**, v. 45, n. 9, p. 1161–1170, 2007.

_____. Risk stratification for invasive fungal infections in patients with hematological malignancies: SEIFEM recommendations. **Blood reviews**, v. 31, n. 2, p. 17–29, 1 mar. 2017.

PAGANO, Livio; MAYOR, Susan. Invasive fungal infections in high-risk patients: report from TIMM-8 2017. **Future Science OA**, v. 4, n. 6, 2018. Disponível em: </pmc/articles/PMC6060393/>. Acesso em: 2 nov. 2022.

PAGE, Matthew J. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ**, v. 372, 29 mar. 2021.

PAGÈS, Arnaud et al. Cost Effectiveness of Candida Polymerase Chain Reaction Detection and Empirical Antifungal Treatment among Patients with Suspected Fungal Peritonitis in the Intensive Care Unit. **Value in Health**, v. 20, n. 10, p. 1319–1328, 1 dez. 2017. Acesso em: 12 jun. 2023.

PAPPAS, Peter G. et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. **Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 62, n. 4, p. e1, 2 fev. 2016. Disponível em: </pmc/articles/PMC4725385/>. Acesso em: 12 jun. 2023.

PARK, H et al. Micafungin prophylaxis for acute leukemia patients undergoing induction chemotherapy. **BMC Cancer**, 1471-2407 Cancer Research Institute, Seoul National University College of Medicine, Seoul, South Korea. go01@snu.ac.kr. Biomedical Research Institute, Seoul National University Hospital, Seoul, South Korea. go01@snu.ac.kr., v. 19, n. 1, p. 358, 2019.

PATEL, Manali I. et al. How do differences in treatment impact racial and ethnic disparities in acute myeloid leukemia? **Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology**, v. 24, n. 2, p. 344–349, 1 fev. 2015.

PERCIVAL, Mary Elizabeth et al. Bone marrow evaluation for diagnosis and monitoring of acute myeloid leukemia. **Blood reviews**, v. 31, n. 4, p. 185, 1 jul. 2017. Disponível em: </pmc/articles/PMC5513766/>. Acesso em: 13 jun. 2023.

PERLROTH, Joshua; CHOI, Bryan; SPELLBERG, Brad. Nosocomial fungal infections: epidemiology, diagnosis, and treatment. **Medical mycology**, v. 45, n. 4, p. 321–346, jun. 2007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17510856/>. Acesso em: 11 jun. 2023.

PETTIT, Natasha N.; CARVER, Peggy L. Isavuconazole: A New Option for the Management of Invasive Fungal Infections. **The Annals of pharmacotherapy**, v. 49, n. 7, p. 825–842, 20 jul. 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25940222/>. Acesso em: 11 jun. 2023.

POGODA, Janice M. et al. Smoking and Risk of Acute Myeloid Leukemia: Results from a Los Angeles County Case-Control Study. **American Journal of Epidemiology**, v. 155, n. 6, p. 546–553, 15 mar. 2002. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1093/aje/155.6.546>. Acesso em: 19 jun. 2023.

POURBAIX, Annabelle et al. Smoking as a Risk Factor of Invasive Fungal Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. **Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 71, n. 4, p. 1106–1119, 15 ago. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31900476/>. Acesso em: 27 jun. 2023.

PREMNATH, Naveen; MADANAT, Yazan F. Paradigm Shift in the Management of Acute Myeloid Leukemia—Approved Options in 2023. **Cancers**, v. 15, n. 11, p. 15, 1 jun. 2023. Disponível em: </pmc/articles/PMC10251983/>. Acesso em: 3 jul. 2023.

PSALTOPOULOU, Theodora et al. Alcohol consumption and risk of hematological malignancies: A meta-analysis of prospective studies. **International Journal of Cancer**, v. 143, n. 3, p. 486–495, 1 ago. 2018. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijc.31330>. Acesso em: 19 jun. 2023.

RAMOS, José Tomás et al. Clinical practice update of antifungal prophylaxis in immunocompromised children. **Revista Española de Quimioterapia**, v. 32, n. 5, p. 410, 1 out. 2019. Disponível em: </pmc/articles/PMC6790888/>. Acesso em: 12 jun. 2023.

RAPPLEYE, Chad A.; EISSENBERG, Linda Groppe; GOLDMAN, William E. Histoplasma capsulatum alpha-(1,3)-glucan blocks innate immune recognition by the beta-glucan receptor. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 104, n. 4, p. 1366–1370, 23 jan. 2007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17227865/>. Acesso em: 11 jun. 2023.

REDDY, G. Kiran Kumar; PADMAVATHI, Alwar Ramanujam; NANCHARAI, Y. V. Fungal infections: Pathogenesis, antifungals and alternate treatment approaches. **Current Research in Microbial Sciences**, v. 3, p. 100137, 1 jan. 2022. Disponível em: </pmc/articles/PMC9325902/>. Acesso em: 11 jun. 2023.

RIBEIRO, Hérciles Ferreira Gomes; SEABRA, Lucas Salomão Barros; PAZ, Francisco Adalberto do Nascimento. The infectious and contagious capacity of public transport. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 11, p. e899119732–e899119732, 5 nov. 2020. Disponível em: <<https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/9732>>. Acesso em: 27 jun. 2023.

ROLOFF, Gregory W et al. Contemporary Approach to Acute Myeloid Leukemia Therapy in 2022. **American Society of Clinical Oncology educational book. American Society of Clinical Oncology. Annual Meeting**, v. 42, n. 42, p. 1–16, 3 abr. 2022.

ROMERO-NAVARRETE, Marina; ALEXEY YURIEVICH, Sergeev; MAREKOVI, Ivana. What's New in Prevention of Invasive Fungal Diseases during Hospital Construction and Renovation Work: An Overview. **Journal of Fungi 2023, Vol. 9, Page 151**, v. 9, n. 2, p. 151, 23 jan. 2023. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2309-608X/9/2/151/htm>>. Acesso em: 12 jun. 2023.

ROTA, Matteo et al. Alcohol drinking and risk of leukemia-a systematic review and meta-analysis of the dose-risk relation. **Cancer epidemiology**, v. 38, n. 4, p. 339–345, 2014. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24986108/>>. Acesso em: 19 jun. 2023.

SALMANTON-GARCÍA, Jon et al. COVID-19-Associated Pulmonary Aspergillosis, March-August 2020. **Emerging infectious diseases**, v. 27, n. 4, p. 1077–1086, 1 abr. 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33539721/>>. Acesso em: 11 jun. 2023.

SANDLER, Dale P. et al. Cigarette smoking and risk of acute leukemia: associations with morphology and cytogenetic abnormalities in bone marrow. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 85, n. 24, p. 1994–2003, dez. 1993. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8246285/>>. Acesso em: 19 jun. 2023.

SANTOS, Marcell de Oliveira. Estimativa/2020 – Incidência de Câncer no Brasil. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 66, n. 1, 20 mar. 2020. Disponível em: <<https://rbc.inca.gov.br/revista/index.php/revista/article/view/927>>. Acesso em: 20 jan. 2022.

SASAKI, Koji et al. De novo acute myeloid leukemia: A population-based study of outcome in the United States based on the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database, 1980 to 2017. **Cancer**, v. 127, n. 12, p. 2049–2061, 15 jun. 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33818756/>>. Acesso em: 18 jun. 2023.

SCHIFFER, Charles A.; STONE, Richard M. Morphologic Classification and Clinical and Laboratory Correlates. 2003. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK13452/>>. Acesso em: 5 jul. 2023.

SCHONFELD, Warren et al. Cost-effectiveness analysis of antifungal prophylaxis in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. **Clinical Therapeutics**, v. 30, n. 5, p. 964–973, maio 2008.

SCHRENK, Karin G. et al. Efficacy of antifungal prophylaxis with oral suspension posaconazole during induction chemotherapy of acute myeloid leukemia. **Journal of cancer research and clinical oncology**, v. 141, n. 9, p. 1661–1668, 18 set. 2015. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25800622/>>. Acesso em: 31 ago. 2022.

SCHULPEN, Maya et al. Increased survival disparities among children and adolescents & young adults with acute myeloid leukemia: A Dutch population-based study. **International Journal of Cancer**, v. 150, n. 7, p. 1101, 4 abr. 2022. Disponível em: </pmc/articles/PMC9299619/>. Acesso em: 18 jun. 2023.

SH, Swerdlow et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. **Blood**, v. 127, n. 20, p. 2375–2390, 19 maio 2016.

SHAH, Akash et al. Voriconazole is a safe and effective anti-fungal prophylactic agent during induction therapy of acute myeloid leukemia. **Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology : Official Journal of Indian Society of Medical & Paediatric Oncology**, v. 37, n. 1, p. 53, 1 jan. 2016. Disponível em: </pmc/articles/PMC4795377/>. Acesso em: 31 ago. 2022.

SHIMONY, Shai; STAHL, Maximilian; STONE, Richard M. Acute myeloid leukemia: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. **American journal of hematology**, v. 98, n. 3, p. 502–526, 1 mar. 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36594187/>. Acesso em: 2 jul. 2023.

SIDDHARTHAN, Trishul; KARAKOUSIS, Petros C.; CHECKLEY, William. Empirical Antifungal Therapy in Critically Ill Patients With Sepsis: Another Case of Less Is More in the ICU. **JAMA**, v. 316, n. 15, p. 1549–1550, 18 out. 2016. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2565303>. Acesso em: 12 jun. 2023.

SIEGEL MPH, Rebecca L et al. Cancer statistics, 2023. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 73, n. 1, p. 17–48, 1 jan. 2023. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21763>. Acesso em: 18 jun. 2023.

SIEGEL, Rebecca L. et al. Cancer statistics, 2022. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 72, n. 1, p. 7–33, jan. 2022.

SIGNORELLI, Jessie et al. Incidence of Invasive Fungal Infections in Acute Myeloid Leukemia Without Antifungal Prophylaxis. **Clinical lymphoma, myeloma & leukemia**, v. 20, n. 11, p. e883–e889, 1 nov. 2020.

SILVA, Laura N. et al. Unmasking the Amphotericin B Resistance Mechanisms in *Candida haemulonii* Species Complex. **ACS infectious diseases**, v. 6, n. 5, p. 1273–1282, 8 maio 2020. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acsinfecdis.0c00117>. Acesso em: 11 jun. 2023.

SIPSAS, N. V.; KONTOYIANNIS, D. P. Occupation, lifestyle, diet, and invasive fungal infections. **Infection**, v. 36, n. 6, p. 515–525, dez. 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18998051/>. Acesso em: 19 jun. 2023.

SPERNOVASILIS, Nikolaos; KOFTERIDIS, Diamantis P. Pre-Existing Liver Disease and Toxicity of Antifungals. **Journal of Fungi**, v. 4, n. 4, 1 dez. 2018. Disponível em: </pmc/articles/PMC6309049/>. Acesso em: 14 set. 2022.

STEMLER, Jannik; CORNELLY, Oliver A. Antifungal Prophylaxis in Acute Myeloid Leukemia: New Drugs, New Challenges? **HemaSphere**, v. 6, n. 7, p. e742, jul. 2022. Disponível em:

<https://journals.lww.com/hemasphere/Fulltext/2022/07000/Antifungal_Prophylaxis_in_Acute_Myeloid_Leukemia_.5.aspx>. Acesso em: 19 set. 2022.

SZYMAŃSKI, Mateusz et al. Echinocandins – structure, mechanism of action and use in antifungal therapy. **Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry**, v. 37, n. 1, p. 876, 2022. Disponível em: <[/pmc/articles/PMC8933026/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33469615/)>. Acesso em: 11 jun. 2023.

TALARI, Keerthi; GOYAL, Mohit. Retrospective studies - utility and caveats. **The journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh**, v. 50, n. 4, p. 398–402, 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33469615/>>. Acesso em: 6 jul. 2023.

TALLMAN, Martin S. et al. Acute Myeloid Leukemia, Version 3.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. **Journal of the National Comprehensive Cancer Network**, v. 17, n. 6, p. 721–749, 1 jun. 2019.

TAVARES, Ramiro Moreira et al. Aspergillosis and mucormycosis - systemic mycoses of importance in COVID-19: Review article. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 7, p. e59410717101–e59410717101, 26 jun. 2021. Disponível em: <<https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/17101>>. Acesso em: 11 jun. 2023.

TEH, Benjamin W. et al. Consensus guidelines for antifungal prophylaxis in haematological malignancy and haemopoietic stem cell transplantation, 2021. **Internal medicine journal**, v. 51 Suppl 7, n. S7, p. 67–88, 1 nov. 2021.

TEOH, Flora; PAVELKA, Norman. How Chemotherapy Increases the Risk of Systemic Candidiasis in Cancer Patients: Current Paradigm and Future Directions. **Pathogens** 2016, Vol. 5, Page 6, v. 5, n. 1, p. 6, 15 jan. 2016. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2076-0817/5/1/6/htm>>. Acesso em: 25 jun. 2023.

TERWILLIGER, T.; ABDUL-HAY, M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. **Blood Cancer Journal**, v. 7, n. 6, p. e577, 30 jun. 2017.

THE ENDNOTE TEAM. **Endnote**. . Philadelphia, PA: Clarivate. , 2013

THE JAMOVI PROJECT. **Jamovi**. . [S.l: s.n.]. Disponível em: <<https://www.jamovi.org>>. , 2023

TJ, Ley et al. Genomic and epigenomic landscapes of adult de novo acute myeloid leukemia. **The New England journal of medicine**, v. 368, n. 22, p. 2059–2074, 30 maio 2013. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23634996/>>. Acesso em: 13 jun. 2023.

TÜFEKÇI, Ö et al. Management of invasive fungal infections in pediatric acute leukemia and the appropriate time for restarting chemotherapy. **Haematologica**, v. 98, p. 720, 2013. Disponível em: <<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L71697693&from=export>>.

UNGER, Joseph M. et al. Sex Differences in Risk of Severe Adverse Events in Patients Receiving Immunotherapy, Targeted Therapy, or Chemotherapy in Cancer Clinical Trials. **Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 40, n. 13, p.

1474–1486, 1 maio 2022. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35119908/>>. Acesso em: 18 jun. 2023.

URBINO, Irene et al. Levofloxacin Prophylaxis Versus no Prophylaxis in Acute Myeloid Leukemia During Post-Induction Aplasia: a Single Center Study. **Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases**, v. 15, n. 1, p. e2023022, 28 fev. 2023. Disponível em: </pmc/articles/PMC10000898/>. Acesso em: 6 jul. 2023.

VAKITI, Anusha; MEWAWALLA, Prerna. Acute Myeloid Leukemia. **StatPearls**, 16 abr. 2023. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507875/>>. Acesso em: 13 jun. 2023.

VARADARAJAN, Ramya et al. Smoking Adversely Affects Survival in Acute Myeloid Leukemia Patients. **International Journal of Cancer. Journal International du Cancer**, v. 130, n. 6, p. 1451, 3 mar. 2012. Disponível em: </pmc/articles/PMC3202035/>. Acesso em: 19 jun. 2023.

VAZQUEZ, Lourdes. Antifungal Prophylaxis in Immunocompromised Patients. **Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases**, v. 8, n. 1, p. 2016040, 1 set. 2016. Disponível em: </pmc/articles/PMC5016014/>. Acesso em: 19 set. 2022.

VEHRESCHILD, J. J. et al. Clinical effectiveness of posaconazole prophylaxis in patients with acute myelogenous leukaemia (AML): a 6 year experience of the Cologne AML cohort. **The Journal of antimicrobial chemotherapy**, v. 65, n. 7, p. 1466–1471, 21 abr. 2010.

VENTON, G. et al. Micafungin as primary antifungal prophylaxis in patients presenting with acute myeloid leukemia. **Medecine et maladies infectieuses**, v. 46, n. 4, p. 226–229, 1 jun. 2016.

VERMES, A.; GUCHELAAR, H. J.; DANKERT, J. Flucytosine: a review of its pharmacology, clinical indications, pharmacokinetics, toxicity and drug interactions. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 46, n. 2, p. 171–179, 1 ago. 2000. Disponível em: <<https://dx.doi.org/10.1093/jac/46.2.171>>. Acesso em: 12 jun. 2023.

VESELY, Matthew D et al. Natural innate and adaptive immunity to cancer. **Annual review of immunology**, v. 29, n. 1, p. 235–271, 2011.

VOM STEEG, Landon G.; KLEIN, Sabra L. SeXX Matters in Infectious Disease Pathogenesis. **PLOS Pathogens**, v. 12, n. 2, p. e1005374, 1 fev. 2016. Disponível em: <<https://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1005374>>. Acesso em: 27 jun. 2023.

WETZSTEIN, Gene A et al. Comparable Efficacy and Safety with Voriconazole or Posaconazole as Primary Antifungal Prophylaxis in Acute Myeloid Leukemia (AML) Patients Receiving Induction Chemotherapy. **Blood**, v. 114, n. 22, p. 2059–2059, 20 nov. 2009. Disponível em: <<https://ashpublications.org/blood/article/114/22/2059/111474/Comparable-Efficacy-and-Safety-with-Voriconazole>>. Acesso em: 31 ago. 2022.

YANG, E et al. Comparison of invasive fungal diseases between patients with acute myeloid leukemia receiving posaconazole prophylaxis and those not receiving prophylaxis: {A} single-

center, observational, case-control study in {South} {Korea}. **Medicine (Baltimore)**, v. 100, n. 20, p. e25448, 2021.

YOO, Eun Sun. Recent advances in the diagnosis and management of childhood acute promyelocytic leukemia. **Korean Journal of Pediatrics**, v. 54, n. 3, p. 95–105, 2011. Disponível em: <<http://www.e-cep.org/journal/view.php?doi=10.3345/kjp.2011.54.3.95>>. Acesso em: 5 jul. 2023.

YOO, Kwai Han et al. Age and remission induction therapy for acute myeloid leukemia: An analysis of data from the Korean acute myeloid leukemia registry. **PloS one**, v. 16, n. 5, 1 maio 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33961640/>>. Acesso em: 3 jul. 2023.

YOUNG, Alisha Y.; LEIVA JUAREZ, Miguel M.; EVANS, Scott E. Fungal Pneumonia in Patients with Hematologic Malignancy and Hematopoietic Stem Cell Transplantation. **Clinics in chest medicine**, v. 38, n. 3, p. 479–491, 1 set. 2017.

ZARAGOZA, Rafael et al. Multidisciplinary approach to the treatment of invasive fungal infections in adult patients. Prophylaxis, empirical, preemptive or targeted therapy, which is the best in the different hosts? **Therapeutics and Clinical Risk Management**, v. 4, n. 6, p. 1261, 2008. Disponível em: <</pmc/articles/PMC2643107/>>. Acesso em: 12 jun. 2023.

ZHANG, Man Ka et al. Appropriate empirical antifungal therapy is associated with a reduced mortality rate in intensive care unit patients with invasive fungal infection: A real-world retrospective study based on the MIMIC-IV database. **Frontiers in Medicine**, v. 9, 20 set. 2022. Disponível em: <</pmc/articles/PMC9530049/>>. Acesso em: 12 jun. 2023.

ZHANG, Tian et al. Posaconazole and fluconazole prophylaxis during induction therapy for pediatric acute lymphoblastic leukemia. **Journal of microbiology, immunology, and infection = Wei mian yu gan ran za zhi**, v. 54, n. 6, p. 1139–1146, 1 dez. 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32828790/>>. Acesso em: 31 ago. 2022.

ZIMMER, Andrea J.; FREIFELD, Alison G. Optimal management of neutropenic fever in patients with cancer. **Journal of Oncology Practice**, v. 15, n. 1, p. 19–24, 1 jan. 2019.

ZITVOGEL, Laurence et al. Immunological aspects of cancer chemotherapy. **Nature Reviews Immunology 2008 8:1**, v. 8, n. 1, p. 59–73, jan. 2008. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/nri2216>>. Acesso em: 11 jun. 2023.

ZOTCHEV, Sergey. Polyene macrolide antibiotics and their applications in human therapy. **Current medicinal chemistry**, v. 10, n. 3, p. 211–223, 26 ago. 2003. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12570708/>>. Acesso em: 11 jun. 2023.

ZUO, Zhuang et al. Acute myeloid leukemia (AML) with erythroid predominance exhibits clinical and molecular characteristics that differ from other types of AML. **PloS one**, v. 7, n. 7, 23 jul. 2012. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22844482/>>. Acesso em: 5 jul. 2023.

7. MATERIAL SUPLEMENTAR

7.1. Tabelas Suplementares

Tabela 7 - Suplementar 1 - Estratégia de busca em bases de dados.

Database	Search Strategy (June, 2022)
Embase https://www.embase.com/	#1 ('leukemias' OR 'acute lymphoblastic leukemia'/exp OR 'acute lymphoblastic leukemia' OR 'acute lymphoid leukemia'/exp OR 'acute lymphoid leukemia' OR 'leukemia, acute lymphocytic' OR 'leukemia, lymphoblastic' OR 'leukemia lymphocytic acute'/exp OR 'leukemia lymphocytic acute' OR 'lymphoid leukemia, acute' OR 'acute myeloblastic leukemia'/exp OR 'acute myeloblastic leukemia' OR 'acute myeloid leukemia'/exp OR 'acute myeloid leukemia' OR 'acute myeloid leukemias' OR 'leukemia, acute myeloblastic'/exp OR 'leukemia, acute myeloblastic' OR 'acute myeloblastic leukemias' OR 'acute myelocytic leukemia'/exp OR 'acute myelocytic leukemia') #2 ('induction chemotherapy'/exp OR 'induction chemotherapy' OR 'induction chemotherapies' OR 'chemotherapies, induction') #3 ('prophylaxis'/exp OR 'prophylaxis' OR 'prevention'/exp OR 'prevention' OR 'preventive therapy'/exp OR 'preventive therapy' OR 'antifungal agent'/exp OR 'antifungal agent' OR 'therapeutic fungicides' OR 'agent, antifungal' OR 'agents, antifungal')
LILACS http://lilacs.bvsalud.org/	("Leukemias" OR "Acute Lymphoblastic Leukemia" OR "Acute Lymphoid Leukemia" OR "Leukemia, Acute Lymphocytic" OR "Leukemia, Lymphoblastic" OR "Leukemia Lymphocytic Acute" OR "Lymphoid Leukemia, Acute" OR "Acute Myeloblastic Leukemia" OR "Acute Myeloid Leukemia" OR "Acute Myeloid Leukemias" OR "Leukemia, Acute Myeloblastic" OR "Acute Myeloblastic Leukemias" OR "Acute Myelocytic Leukemia") AND ("Induction Chemotherapy") AND ("prophylaxis") AND (db:("LILACS"))
PubMed http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed	((("Leukemias" OR "Acute Lymphoblastic Leukemia" OR "Acute Lymphoid Leukemia" OR "Leukemia, Acute Lymphocytic" OR "Leukemia, Lymphoblastic" OR "Leukemia Lymphocytic Acute" OR "Lymphoid Leukemia, Acute" OR "Acute Myeloblastic Leukemia" OR "Acute Myeloid Leukemia" OR "Acute Myeloid Leukemias" OR "Leukemia, Acute Myeloblastic" OR "Acute Myeloblastic Leukemias" OR "Acute Myelocytic Leukemia") AND ("Chemotherapies, Induction" OR "Induction Chemotherapy" OR "Induction Chemotherapies" OR "Chemotherapies, Induction")) AND ("prophylaxis" OR "prevention" OR "preventive therapy" OR "Antifungal Agent" OR "Therapeutic Fungicides" OR "Agent, Antifungal" OR "Agents, Antifungal"))
SciELO http://www.scielo.org/	((Acute leukemia) OR (Acute myeloid leukemia) OR (Acute lymphoid leukemia)) AND ((Induction Chemotherapy) OR (Chemotherapy)) AND ((prophylaxis) OR (antifungal agent))
Scopus http://www.scopus.com/	#1 TITLE-ABS-KEY (("Leukemias" OR "Acute Lymphoblastic Leukemia" OR "Acute Lymphoid

	<p>Leukemia" OR "Leukemia, Acute Lymphocytic" OR "Leukemia, Lymphoblastic" OR "Leukemia Lymphocytic Acute" OR "Lymphoid Leukemia, Acute" OR "Acute Myeloblastic Leukemia" OR "Acute Myeloid Leukemia" OR "Acute Myeloid Leukemias" OR "Leukemia, Acute Myeloblastic" OR "Acute Myeloblastic Leukemias" OR "Acute Myelocytic Leukemia"))</p> <p>#2 TITLE-ABS-KEY (("Chemotherapies, Induction" OR "Induction Chemotherapy" OR "Induction Chemotherapies" OR "Chemotherapies, Induction"))</p> <p>#3 TITLE-ABS-KEY (("prophylaxis" OR "prevention" OR "preventive therapy" OR "Antifungal Agent" OR "Therapeutic Fungicides" OR "Agent, Antifungal" OR "Agents, Antifungal")))</p>
<p>Web Of Science http://apps.webofknowledge.com/</p>	<p>#1 ("Leukemias" OR "Acute Lymphoblastic Leukemia" OR "Acute Lymphoid Leukemia" OR "Leukemia, Acute Lymphocytic" OR "Leukemia, Lymphoblastic" OR "Leukemia Lymphocytic Acute" OR "Lymphoid Leukemia, Acute" OR "Acute Myeloblastic Leukemia" OR "Acute Myeloid Leukemia" OR "Acute Myeloid Leukemias" OR "Leukemia, Acute Myeloblastic" OR "Acute Myeloblastic Leukemias" OR "Acute Myelocytic Leukemia"))</p> <p>#2 (("Chemotherapies, Induction" OR "Induction Chemotherapy" OR "Induction Chemotherapies" OR "Chemotherapies, Induction"))</p> <p>#3 (("prophylaxis" OR "prevention" OR "preventive therapy" OR "Antifungal Agent" OR "Therapeutic Fungicides" OR "Agent, Antifungal" OR "Agents, Antifungal"))</p>
<p>Dans Easy https://easy.dans.knaw.nl/ui/home</p>	<p>((("Leukemia" OR "Acute Lymphoblastic Leukemia" OR "Acute Lymphoid Leukemia" OR "Leukemia, Acute Lymphocytic" OR "Leukemia, Lymphoblastic" OR "Leukemia Lymphocytic Acute" OR "Lymphoid Leukemia, Acute" OR "Acute Myeloblastic Leukemia" OR "Acute Myeloid Leukemia" OR "Acute Myeloid Leukemias" OR "Leukemia, Acute Myeloblastic" OR "Acute Myeloblastic Leukemias" OR "Acute Myelocytic Leukemia")) AND (("Induction Chemotherapy" OR "Chemotherapy"))</p>
<p>OATD https://oatd.org/</p>	<p>((("Leukemias" OR "Acute Lymphoblastic Leukemia" OR "Acute Lymphoid Leukemia" OR "Leukemia, Acute Lymphocytic" OR "Leukemia, Lymphoblastic" OR "Leukemia Lymphocytic Acute" OR "Lymphoid Leukemia, Acute" OR "Acute Myeloblastic Leukemia" OR "Acute Myeloid Leukemia" OR "Acute Myeloid Leukemias" OR "Leukemia, Acute Myeloblastic" OR "Acute Myeloblastic Leukemias" OR "Acute Myelocytic Leukemia") AND ("Chemotherapies, Induction" OR "Induction Chemotherapy" OR "Induction Chemotherapies" OR "Chemotherapies, Induction") AND ("prophylaxis" OR "prevention" OR "preventive therapy" OR "Antifungal Agent" OR "Therapeutic Fungicides" OR "Agent, Antifungal" OR "Agents, Antifungal"))</p>

Fonte: Soldi, L.R. et al, 2023.

Tabela 8 - Suplementar 2 - Estudos excluídos de busca inicial em bases de dados.

Author/Year	Exclusion criteria
Bodey, G. P., et al. 1994.	Wrong population (Relapsed patients included)
Vehreschild, J. J., et al. 2007.	Study ended prematurely
Audisio, E., et al. 2011.	Wrong population (Reinduction chemotherapy)
Gomes, M. Z. R., et al. 2014.	Unspecified information
Gerber, B., et al. 2014.	Wrong population (Other cancers and transplant patients included)
Detrait, M. Y., et al. 2014.	Wrong population (Relapsed patients included)
Tang, J. L., et al. 2015.	Wrong study design (Lack of Prophylaxis)
Metan, G., et al. 2015.	Wrong population (Relapsed included)
Sun, Y., et al. 2015.	Wrong population (Lack of Prophylaxis)
Keighley, C. L., et al. 2016.	Wrong population (Reinduction chemotherapy)
England, J., et al. 2016.	Wrong population (Salvage chemotherapy)
Khalil, S. A., et al. 2016.	Wrong population (Transplant included)
Mariette, C., et al. 2017.	Wrong study design (Lack of Prophylaxis)
Xu, X. H., et al. 2017.	Wrong population (Salvage chemotherapy)
Park, H., et al. 2017.	Sample overlap
Zhang, R. L., et al. 2017.	Unspecified information
Bremmer, D., et al. 2017.	Short communication
Gong, B. F., et al. 2017.	Non-latin alphabet language
George, B., et al. 2018.	Wrong population (Salvage chemotherapy)
Ozkocaman, V., et al. 2018.	Wrong population (Salvage chemotherapy)
Savoie, M. L., et al. 2018.	Sample overlap
Miranti, E., et al. 2019.	Unspecified information
Rodríguez-Veiga, R., et al. 2019.	Wrong population (Consolidation Chemotherapy)
Bose, P., et al. 2019.	Short communication
Candoni, A., et al. 2019.	Wrong population (Salvage chemotherapy)
Hsu, A., et al. 2019.	Sample overlap
Wasylyshyn, A., et al. 2020.	Short communication
Copley, M. S., et al. 2020.	Wrong population (Relapsed patients included)
Pei, R. Z., et al. 2020.	Non-latin alphabet language
Singam, H. V., et al. 2020.	Short communication
Riaz, S., et al. 2020.	Wrong population (Reinduction chemotherapy)
Madney, Y., et al. 2020.	Wrong population (Lack of Prophylaxis)
Sun, Y., et al., et al. 2020.	Wrong population (Other cancers included)
Fernández-Cruz, A., et al. 2020.	Wrong population (Lack of Prophylaxis)
Raghava, A. K. S., et al. 2021.	Short communication
Ross, J. A., et al. 2021.	Short communication
Yang, E., et al. 2021.	Wrong population (Reinduction chemotherapy)
Iqbal, A., et al. 2021.	Short communication

Fonte: Soldi, L.R. et al, 2023.

Tabela 9 - Suplementar 3 - Relative risk for invasive fungal infections.

A. Relative risk for invasive fungal infections (AML)

Study	Intervention	Controls	Relative risk	95% CI	z	P
Michallet, M., et al. 2011.	2/55	8/66	0.300	0.0664 to 1.355		
Chen, T. C., et al. 2020.	11/58	44/150	0.647	0.359 to 1.163		
Hsu, A., et al. 2020.	9/56	14/52	0.597	0.283 to 1.261		
Signorelli, J., et al. 2020.	5/87	12/57	0.273	0.102 to 0.733		
Yang, E., et al. 2021.	5/87	8/85	0.611	0.208 to 1.792		
Michallet, M., et al. 2022.	33/474	27/203	0.523	0.323 to 0.847		
Total (fixed effects)	65/817	113/613	0.519	0.386 to 0.698	-4.349	<0.001
Total (random effects)	65/817	113/613	0.527	0.391 to 0.709	-4.231	<0.001

B. Relative risk for invasive fungal infections (ALL)

Study	Intervention	Controls	Relative risk	95% CI	z	P
Chabrol, A., et al. 2010.	4/71	18/142	0.444	0.156 to 1.264		
Cornely, O., et al. 2014.	18/228	13/111	0.674	0.343 to 1.326		
Cornely, O., et al. 2017.	29/228	19/111	0.743	0.436 to 1.265		
Zhang, T., et al. 2021.	36/95	27/60	0.842	0.576 to 1.232		
Total (fixed effects)	87/622	77/424	0.726	0.550 to 0.958	-2.261	0.024
Total (random effects)	87/622	77/424	0.753	0.574 to 0.988	-2.046	0.041

Fonte: Soldi, L.R. et al, 2023.

Tabela 10 - Suplementar 4 - Relative risk of in-hospital mortality (AML).

Study	Intervention	Controls	Relative risk	95% CI	z	P
Michallet, M., et al. 2011.	2/55	7/66	0.343	0.0742 to 1.584		
Fisher, B. T., et al. 2014.	12/495	20/376	0.456	0.226 to 0.921		
Chen, T. C., et al. 2020.	30/58	94/150	0.825	0.625 to 1.090		
Hsu, A., et al. 2020.	4/56	11/52	0.338	0.115 to 0.995		
Signorelli, J., et al. 2020.	6/87	11/57	0.357	0.140 to 0.912		
Total (fixed effects)	54/751	143/701	0.606	0.472 to 0.779	-3.908	<0.001
Total (random effects)	54/751	143/701	0.512	0.312 to 0.840	-2.648	0.008

Fonte: Soldi, L. R. et al, 2023.

Tabela 11- Suplementar 5 - Relative Risk of complete remission.

Study	Intervention	Controls	Relative Risk	95% CI	z	P
Michallet, M., et al. 2011.	46/55	54/66	1.022	0.868 to 1.203		
Cornely, O., et al. 2014.	172/228	93/111	0.900	0.806 to 1.005		
Cornely, O., et al. 2017.	166/228	88/111	0.918	0.811 to 1.039		
Chen, T. C., et al. 2020.	36/58	96/150	0.970	0.767 to 1.226		
Total (fixed effects)	420/569	331/438	0.935	0.869 to 1.005	-1.832	0.067
Total (random effects)	420/569	331/438	0.934	0.871 to 1.002	-1.911	0.056

Fonte: Soldi, L.R. et al, 2023.

7.2. Parecer Cosubstanciado do CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação do perfil clínico e sobrevida de pacientes acometidos por leucemias e linfomas no Hospital do Câncer de Uberlândia: Um estudo retrospectivo

Pesquisador: Marcelo José Barbosa Silva

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 58638422.5.0000.5152

Instituição Proponente: Instituto de Ciências Biomédicas

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.543.264

Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas dos documentos

<PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1916741.pdf 12/05/2022 09:20:52> e <Projeto.pdf 06/05/2022 16:02:10>:

METODOLOGIA

(A) Pesquisa/Estudo – quantitativa, descritiva.

(B) Tamanho da amostra – número amostral e justificativa: Segundo os pesquisadores: 879 participantes. A partir de uma investigação para afirmar o número de participantes da pesquisa, foi repassado informações do setor de estatística quantificando 879 indivíduos que foram internado com leucemias agudas e linfomas.

(C) Recrutamento e abordagem dos participantes: Segundo os pesquisadores "serão analisados os dados presentes no Sistema de Informações Hospitalares (SIH) e em prontuários físicos..."

(D) Local e instrumento de coleta de dados/Experimento – Instituto de Ciências Biomédicas;

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
Bairro: Santa Mônica **CEP:** 38.408-144
UF: MG **Município:** UBERLÂNDIA
Telefone: (34)3239-4131 **Fax:** (34)3239-4131 **E-mail:** cep@propp.ufu.br

Continuação do Parecer: 5.543.264

Hospital do Câncer de Uberlândia; Hospital de Clínicas de Uberlândia.

(E) Metodologia de análise dos dados – “Inicialmente será realizado um teste de normalidade dos dados utilizando o teste Komolgorov-Smirnov. Posteriormente, a partir do comportamento das variáveis, serão realizados testes paramétricos para variáveis com distribuição normal e testes não paramétricos para aquelas que não apresentaram distribuição não-normal. Diferenças entre as variáveis serão consideradas significativas quando $p < 0,05$.”

(F) Desfecho Primário e Secundário

Desfecho Primário - A análise retrospectiva de prontuários hospitalares permite avaliar pacientes admitidos contribuindo na melhora de tratamentos futuros, pois proporciona informações a respeito do perfil epidemiológico e possíveis marcadores de boa ou má resposta terapêutica. Espera-se elucidar o impacto que certos fatores de risco, como infecções, possuem na sobrevida de pacientes com neoplasias hematológicas.

Desfecho Secundário - A presença ou ausência de alguns elementos durante o tratamento, como o uso de profilaxia contra bactérias e fungos, podem ser identificados como um fator significativo de melhor ou pior prognóstico através da análise retrospectiva.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO - Pacientes incluídos no Sistema de Informações Hospitalares com diagnóstico confirmado, organizados pelo número do CID, de leucemias linfóides e mielóides agudas e linfomas Hodgkin e não-Hodgkin já tratados até abril de 2022.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO - Pacientes portadores de outras doenças hematológicas como síndromes mielodisplásicas, síndromes mieloproliferativas, outras doenças como mieloma múltiplo e pacientes que não possuem informações nos prontuários físicos e/ou eletrônicos. Pacientes ainda em atendimento nos ambulatórios também serão excluídos da pesquisa.

CRONOGRAMA – Coleta de Dados: 09/08/2022 a 09/06/2023.

ORÇAMENTO – R\$ 3.911,00, incluindo "Bolsa de Doutorado - CAPES Bolsas R\$ 2.200,00"

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
Bairro: Santa Mônica **CEP:** 38.408-144
UF: MG **Município:** UBERLÂNDIA
Telefone: (34)3239-4131 **Fax:** (34)3239-4131 **E-mail:** cep@propp.ufu.br

Continuação do Parecer: 5.543.264

Objetivo da Pesquisa:

OBJETIVO PRIMÁRIO - Avaliar o perfil e sobrevida de pacientes portadores de leucemias agudas e linfomas admitidos e tratados no Hospital do Câncer de Uberlândia entre 2000 e 2022.

OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

1. Caracterizar o perfil epidemiológico de pacientes atendidos no Hospital do Câncer de Uberlândia com diagnóstico de leucemia ou linfoma.
2. Avaliar a sobrevida dos pacientes e correlacionar este com outros variáveis relatadas nos prontuários como tipo de tratamento, uso de medicamentos profiláticos, presença de infecção, remissão/recidiva e exames hematológicos/bioquímicos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

RISCOS - A pesquisa apresenta risco mínimo pois pode haver identificação acidental do participante da pesquisa, o que será minimizado por acesso restrito aos dados do paciente, apenas do pesquisador principal e pesquisadores assistentes.

BENEFÍCIOS - A avaliação de pacientes admitidos em serviços de saúde pode contribuir na melhora do tratamento, proporcionando informações a respeito de seu perfil epidemiológico e possíveis marcadores de boa ou má resposta terapêutica.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

As pendências listadas no Parecer Consubstanciado nº 5.463.712, de 11 de junho de 2022, seguem abaixo, bem como a resposta da equipe de pesquisa e a análise de atendimento ou não da pendência feita pelo CEP/UFU.

Pendência 1 - Quanto ao pedido de dispensa do TCLE "<Pedido_de_dispensa_do_TCLE.pdf 06/05/2022 15:49:37>":

Pendência 1.1 - Aplicar o TCLE para os participantes da pesquisa que ainda estejam em atendimento nos ambulatórios do "Hospital do Câncer" no período da coleta de dados, considerando-se que a pesquisa inclui participantes que ainda estão ativos (segundo os pesquisadores dados de pacientes atendidos até abril de 2022). Enviar o modelo de TCLE para a análise do CEP/UFU.

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
Bairro: Santa Mônica **CEP:** 38.408-144
UF: MG **Município:** UBERLÂNDIA
Telefone: (34)3239-4131 **Fax:** (34)3239-4131 **E-mail:** cep@propp.ufu.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DE
UBERLÂNDIA/MG



Continuação do Parecer: 5.543.264

RESPOSTA - Foram alterados os critérios de inclusão e exclusão na metodologia para não incluir pacientes que ainda estão em atendimento nos ambulatórios do Hospital do Câncer.

(Projeto Detalhado v2, p.13)

ANÁLISE DO CEP/UFU - Pendência atendida.

=====

Pendência 2 - Segundo os pesquisadores "O projeto de pesquisa seguirá as diretrizes da Declaração de Helsinque."

O CEP/UFU informa que, a declaração de Helsinque pode ser citada, mas é obrigatório seguir e citar as resoluções do Conselho Nacional de Saúde/Ministério da Saúde (no caso deste projeto, as Resoluções nº 466/12 e nº 510/16). Adequar.

RESPOSTA - Foram citadas as resoluções do Conselho Nacional de Saúde/Ministério da Saúde nº 466/12 e nº 510/16 no projeto. Os pesquisadores irão seguir citadas resoluções para respeitar os participantes quanto ao seu bem-estar e sigilo. (Projeto detalhado v2, p.10)

ANÁLISE DO CEP/UFU - Pendência atendida.

=====

Pendência 3 - Substituir o termo "sujeito" da pesquisa por "participante" da pesquisa em todos os documentos do projeto de pesquisa. A Resolução CNS nº 466/12 substituiu o termo "sujeito de pesquisa" (previsto na Resolução CNS nº 196/96) por "participante de pesquisa". Contudo, o termo antigo é ainda frequentemente encontrado. Entende-se que a terminologia adotada pela Resolução CNS nº 466/12 deva ser empregada em todos os documentos do protocolo de pesquisa, incluindo o TCLE.

RESPOSTA - Agradecemos a compreensão com a falha do uso do termo. O termo 'sujeito' foi corretamente substituído por 'participante de pesquisa'. (Projeto detalhado v2, p.10)

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
Bairro: Santa Mônica **CEP:** 38.408-144
UF: MG **Município:** UBERLÂNDIA
Telefone: (34)3239-4131 **Fax:** (34)3239-4131 **E-mail:** cep@propp.ufu.br

Continuação do Parecer: 5.543.264

ANÁLISE DO CEP/UFU - Pendência atendida.

=====

Pendência 4 - O CEP/UFU solicita esclarecimentos sobre o projeto "Avaliação da relação de moléculas de adesão como marcadores prognósticos de leucemias e validação de um método de screening em leucemias" aprovado pelo CEP da UNITRI, sob o parecer nº 3.016.815 em 12/11/2018, citado pelos pesquisadores na introdução do presente projeto:

"O projeto inicialmente foi desenvolvido como um estudo experimental em 2016 e apresentado ao CEP do Centro Universitário do Triângulo (UNITRI) sob número de parecer 3.016.815. O projeto, que iniciaria coletas em 2020, sofreu complicações que surgiram devido a pandemia de Covid-19 e, portanto, houve uma reelaboração do trabalho como um estudo retrospectivo."

Pendência 4.1 - Houve inclusão de participantes no projeto de parecer 3.016.815?

Pendência 4.2 - Houve encerramento (parecer de retirada) do projeto citado junto ao CEP-UNITRI?

Pendência 4.3 - Houve (ou haverá) publicação de algum dado referente ao projeto citado (de parecer 3.016.815)?

RESPOSTA - O projeto citado não foi iniciado desde sua aprovação em 2016. Não houve inclusão de participantes no projeto de parecer 3.016.815 ou publicação referente ao projeto citado, porém também não houve encerramento por meio de parecer de retirada do projeto até o atual momento (junho/2022). Estas informações foram incluídas no projeto. (Projeto detalhado v2, p.10)

ANÁLISE DO CEP/UFU - Pendência atendida.

=====

Pendência 5 - Adequar o primeiro objetivo secundário do estudo, considerando-se que, o que está descrito como primeiro objetivo secundário, na verdade se trata de metodologia. "1. Realizar

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
Bairro: Santa Mônica **CEP:** 38.408-144
UF: MG **Município:** UBERLÂNDIA
Telefone: (34)3239-4131 **Fax:** (34)3239-4131 **E-mail:** cep@propp.ufu.br

Continuação do Parecer: 5.543.264

coleta de dados do Sistema de Informações Hospitalares (SIH) e de prontuários físicos para formulação de uma base de dados."

RESPOSTA - Agradecemos a sugestão e o objetivo 1 citado foi retirado e será descrito apenas como parte da metodologia. (Projeto detalhado v2, p.9)

ANÁLISE DO CEP/UFU - Pendência atendida.

=====

Pendência 6 - Adequar o cronograma no Projeto Detalhado <Projeto.pdf 06/05/2022 16:02:10>, para que o mesmo tenha a mesma formatação do cronograma do Formulário Plataforma Brasil <PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1916741.pdf 12/05/2022 09:20:52>, ou seja, com data completa, com dia/mês/ano e não somente mês/ano.

RESPOSTA - O cronograma no projeto detalhado foi adequado e segue a mesma formatação do formulário Plataforma Brasil. (Projeto detalhado v2, p.13)

ANÁLISE DO CEP/UFU - Pendência atendida.

=====

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Relatório baseado da documentação postada, listada no final deste parecer.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

As pendências apontadas no Parecer Consubstanciado nº 5.463.712, de 11 de Junho de 2022, foram atendidas. Portanto, nessa versão o CEP/UFU não encontrou nenhum óbice ético.

De acordo com as atribuições definidas nas Resoluções CNS nº 466/12, CNS nº 510/16 e suas complementares, o CEP/UFU manifesta-se pela aprovação do protocolo de pesquisa.

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
Bairro: Santa Mônica **CEP:** 38.408-144
UF: MG **Município:** UBERLÂNDIA
Telefone: (34)3239-4131 **Fax:** (34)3239-4131 **E-mail:** cep@propp.ufu.br

Continuação do Parecer: 5.543.264

Prazo para a entrega do Relatório Final ao CEP/UFU: SETEMBRO/2023*.

* Tolerância máxima de 01 mês para o atraso na entrega do relatório final.

Considerações Finais a critério do CEP:

O CEP/UFU LEMBRA QUE QUALQUER MUDANÇA NO PROTOCOLO DE PESQUISA DEVE SER INFORMADA, IMEDIATAMENTE, AO CEP PARA FINS DE ANÁLISE ÉTICA.

O CEP/UFU alerta que:

- a) Segundo as Resoluções CNS nº 466/12 e nº 510/16, o pesquisador deve manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período mínimo de 5 (cinco) anos após o término da pesquisa;
- b) O CEP/UFU poderá, por escolha aleatória, visitar o pesquisador para conferência do relatório e documentação pertinente ao projeto;
- c) A aprovação do protocolo de pesquisa pelo CEP/UFU dá-se em decorrência do atendimento às Resoluções CNS nº 466/12 e nº 510/16 e suas complementares, não implicando na qualidade científica da pesquisa.

ORIENTAÇÕES AO PESQUISADOR:

- O participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização e sem prejuízo (Resoluções CNS nº 466/12 e nº 510/16) e deve receber uma via original do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE, na íntegra, por ele assinado.

- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado pelo

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica		
Bairro: Santa Mônica	CEP: 38.408-144	
UF: MG	Município: UBERLÂNDIA	
Telefone: (34)3239-4131	Fax: (34)3239-4131	E-mail: cep@propp.ufu.br

Continuação do Parecer: 5.543.264

CEP/UFU e descontinuar o estudo após a análise, pelo CEP que aprovou o protocolo (Resolução CNS nº 466/12), das razões e dos motivos para a descontinuidade, aguardando a emissão do parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa que requeiram ação imediata.

- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Resolução CNS nº 466/12). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas e adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro); e enviar a notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) apresentando o seu posicionamento.

- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, destacando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. No caso de projetos do Grupo I ou II, apresentados à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador também deve informá-la, enviando o parecer aprobatório do CEP, para ser anexado ao protocolo inicial (Resolução nº 251/97, item III.2.e).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_1916741.pdf	23/06/2022 13:39:04		Aceito
Outros	CartaResposta.docx	23/06/2022 13:38:13	Luiz Ricardo Soldi	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoDetalhado2.docx	23/06/2022 13:37:30	Luiz Ricardo Soldi	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo_Equipe.pdf	12/05/2022 09:19:56	Luiz Ricardo Soldi	Aceito
Folha de Rosto	FolhadeRosto.pdf	06/05/2022 16:26:49	Luiz Ricardo Soldi	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf	06/05/2022 16:02:10	Luiz Ricardo Soldi	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Lista_Equipe_e_Lattes.pdf	06/05/2022 15:57:12	Luiz Ricardo Soldi	Aceito
Outros	Instrumento.pdf	06/05/2022	Luiz Ricardo Soldi	Aceito

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
Bairro: Santa Mônica **CEP:** 38.408-144
UF: MG **Município:** UBERLÂNDIA
Telefone: (34)3239-4131 **Fax:** (34)3239-4131 **E-mail:** cep@propp.ufu.br

Continuação do Parecer: 5.543.264

Outros	Instrumento.pdf	15:56:16	Luiz Ricardo Soldi	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao_de_Instituicao_Coparticipante.pdf	06/05/2022 15:50:19	Luiz Ricardo Soldi	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Pedido_de_dispensa_do_TCLE.pdf	06/05/2022 15:49:37	Luiz Ricardo Soldi	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

UBERLANDIA, 25 de Julho de 2022

Assinado por:
ALEANDRA DA SILVA FIGUEIRA SAMPAIO
(Coordenador(a))

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
Bairro: Santa Mônica **CEP:** 38.408-144
UF: MG **Município:** UBERLANDIA
Telefone: (34)3239-4131 **Fax:** (34)3239-4131 **E-mail:** cep@propp.ufu.br