

Uso de profilaxia antifúngica em pacientes pediátricos em tratamento para leucemia em um centro de referência da Amazônia Brasileira

Use of antifungal prophylaxis in pediatric patients undergoing leukemia treatment at a reference center in the Brazilian Amazon

Fernanda Letícia Reis Bandeira

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-0042-1502>
Centro Universitário do Norte - UNINORTE, Brasil
E-mail: flr.bandeira@gmail.com

Joseir Saturnino Cristino

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3225-2723>
Universidade Federal do Amazonas - UFAM, Brasil
E-mail: joseysaturnino@gmail.com

Ana Galdina dos Reis Mendes

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-7080-9138>
Universidade Federal do Amazonas - UFAM, Brasil
E-mail: ana_galdina@hotmail.com

Henrique Samuel Carvalho de Albuquerque

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-8780-402X>
Universidade do Estado do Amazonas - UEA, Brasil
E-mail: henriquealbuquerquehemoam@gmail.com

Elaine Giovanna Souza de Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-4057-1104>
Centro Universitário Fametro, Brasil
E-mail: elainegiovanna.o@gmail.com

Cristina Motta Ferreira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2867-4034>
Universidade do Estado do Amazonas - UEA, Brasil
E-mail: cris_motta_ferr@yahoo.com.br

Myuki Alfaia Esashika Crispim

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8553-8699>
Universidade Federal do Amazonas - UFAM, Brasil
E-mail: myukiesashika@gmail.com

RESUMO

Objetivo: Descrever os aspectos clínicos e a eficácia da profilaxia antifúngica em pacientes onco-hematológicos internados e com alto risco para infecção fúngica invasiva em um centro de referência do Amazonas. **Metodologia:** Trata-se de um estudo exploratório-descritivo e retrospectivo com abordagem quantitativa na fundação e hospital de referência em Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (HEMOAM), desenvolvido da coleta de dados secundários, da análise dos prontuários eletrônicos e resultados do exame microbiológico de hemoculturas realizadas em um período de 2 anos (janeiro/2022 a dezembro /2023). **Resultados:** No ano de 2022 foram identificadas 522 internações, 64 profilaxias com o antifúngico fluconazol e 15 infecções por fungos, no ano de 2023 foram identificadas 479 internações, 120 profilaxias com o antifúngico fluconazol e 6 infecções por fungos. Os microrganismos mais incidentes nos dois anos de estudo foram *Candida parapsilosis* e *Candida guilliermondii*. A prevalência de infecção fúngica reduziu significativamente quando houve aumento do uso da profilaxia com antifúngico. **Conclusão:** Esta pesquisa revelou a eficácia do uso de fluconazol como antifúngico profilático e uma ferramenta de alto potencial para prevenção de infecções fúngicas invasivas. Novos estudos com a utilização da profilaxia antifúngica tornam-se necessários para contribuir com a literatura escassa acerca do tema.

Palavras-chave: Infecções Fúngicas Invasivas; Leucemia; Antifúngicos.

ABSTRACT

Objective: To describe the clinical aspects and effectiveness of antifungal prophylaxis in onco-hematological patients hospitalized with high risk for invasive fungal infections at a reference center in Amazonas. **Methodology:** This is an exploratory-descriptive and retrospective study with a quantitative approach conducted at the Hematology and Hemotherapy Reference Foundation and Hospital of Amazonas (HEMOAM). It involved the collection of secondary data, analysis of electronic medical records, and microbiological examination results of blood cultures performed over a period of 2 years (January 2022 to December 2023). **Results:** In 2022, 522 hospitalizations were identified, with 64 prophylactic treatments using the antifungal fluconazole and 15 fungal infections. In 2023, 479 hospitalizations were identified, with 120 prophylactic treatments using fluconazole and 6 fungal infections. The most common microorganisms over the two-year study period were *Candida parapsilosis* and *Candida guilliermondii*. The prevalence of fungal infections significantly decreased with the increased use of antifungal prophylaxis. **Conclusion:** This research demonstrated the efficacy of using fluconazole as a prophylactic antifungal agent and its high potential as a tool for preventing invasive fungal infections. Further studies involving antifungal prophylaxis are needed to contribute to the limited literature on the subject.

Keywords: Invasive Fungal Infections; Leukemia; Antifungals.

INTRODUÇÃO

As leucemias são uma malignidade formada na medula óssea, ou seja, nos tecidos produtores de células sanguíneas, que causa uma desordem clonal de uma ou mais linhagens hematopoiéticas. Essa desordem leva a uma transição contínua do tecido da medula óssea por células anormais, imaturas e sem diferenciação (Bispo; Pinheiro; Kobetz, 2020). Essas são tipos de câncer bastante comuns, ocupando a 10ª posição entre os diagnosticados em homens e a 12ª em mulheres. Embora a causa ainda não seja conhecida, alguns fatores de risco já foram identificados, como idade e etnia. Possui certos tipos de predomínio em determinadas faixas etárias, como a leucemia linfóide aguda (LLA) em crianças e adolescentes, e a forma crônica (LLC) em idosos (Santos, 2020).

No Brasil, para os anos de 2023 a 2025, estima-se um aumento no número de casos de leucemia com uma ocorrência de cerca de 6250 em homens e 5290 em mulheres³. A mortalidade da doença é mais elevada em crianças e adolescentes negros ou pardos. Isso pode estar relacionado a diversos fatores genéticos, ambientais, econômicos e sociais, que podem influenciar tanto o indivíduo quanto seu acesso aos serviços de saúde (Patel et al., 2015).

O desenvolvimento da leucemia linfóide aguda é semelhante ao da leucemia mielóide aguda (LMA), porém as anormalidades da LLA ocorrem em células de linhagem linfóide enquanto na LMA ocorrem na linhagem Mielóide. A LLA atinge principalmente crianças e em pacientes acima de 50 anos (Foà, 2011). Quando se compara leucemias agudas com crônicas, percebe-se que a gravidade dos casos difere muito, já que as leucemias agudas tendem a ser mais violentas. Além disso, as terapias disponíveis para leucemias agudas, como a quimioterapia com agentes citotóxicos ou de hipometilação, podem gerar diversos efeitos colaterais na tentativa de alcançar a remissão total. Entre as consequências mais frequentes está o aumento do perigo de infecção por microrganismos nocivos, que comumente resultam em sepse e fatalidade do paciente durante o tratamento (Bittencourt et al., 2016; Hodby; Marks, 2020; Tallman et al., 2019).

Nos pacientes em fase de tratamento da leucemia, a terapia oncológica pode resultar em uma supressão significativa do sistema de defesa do organismo. Essa supressão pode ir de um enfraquecimento temporário até a completa destruição das células da medula óssea e dos glóbulos brancos em circulação, a qual varia de acordo

com o tipo de tratamento administrado (Zitvogel et al., 2008). Como resultado, a propagação de infecções como as de origem fúngica, que normalmente poderiam levar semanas para se desenvolver, ocorre de maneira rápida e agressiva, podendo se disseminar sistemicamente em questão de dias, ou mesmo horas (Soldi et al., 2023).

Nesse contexto, as Doenças Fúngicas Oportunistas Invasivas (DFI) persistem como uma significativa causa de mortalidade em indivíduos com doenças onco-hematológicas, especialmente em casos de leucemia. Estes fatores são decorrentes da dificuldade de detecção precoce da infecção e do custo elevado da terapia, tendo como consequência a elevação na taxa de mortalidade, estudos afirmam que a utilização da profilaxia antifúngica se torna crucial na fase de recuperação do sistema imune dos pacientes (Cornely; Ullmann; Karthaus, 2003)

Ainda que os benefícios da prevenção com medicamentos antifúngicos não estejam consistentemente comprovados na literatura, essa prática pode ser recomendada em indivíduos imunodeprimidos ou em estado grave, nos quais surgem fungos oportunistas como os casos de pacientes em tratamento oncohematológico (Stemler; Cornely, 2022). A prevenção das infecções fúngicas deve ser buscada de forma contínua, utilizando tanto os métodos de profilaxia farmacológica, no qual os pacientes são previamente tratados antes de uma possível exposição ou infecção, bem como através da redução do uso de antibióticos de amplo espectro aliado a adoção de medidas gerais para evitar infecções em ambientes hospitalares (Stemler; Cornely, 2022; Vazquez, 2016).

De acordo com a Quarta Conferência Europeia sobre Infecções em Leucemia (ECIL-4): diretrizes para diagnóstico, prevenção e tratamento de doenças fúngicas invasivas em pacientes pediátricos com câncer ou transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas a profilaxia antifúngica primária pode ser indicada em pacientes pediátricos com alto risco de desenvolver DFI's (Groll et al., 2014). Embora o termo alto risco não esteja devidamente definido, deve-se levar em consideração a epidemiologia local de forma adicional ao projetar uma profilaxia institucional como estratégia apropriada. Em locais nos quais os pacientes apresentam uma incidência de DFI superior a 10% é geralmente considerada de alto risco (Cornely et al., 2012).

A profilaxia antifúngica em locais de baixa incidência institucional de DFI pode ser feita com fluconazol na dosagem de 8 até 12 mg/kg por dia com máximo 400mg

diário de forma intravenoso ou oral em uma dose, tendo sido eficaz em casos de LMA ou LLA bem como em leucêmica recidivada ou refratária (Groll et al., 2014).

Diante do exposto o presente estudo tem como objetivo analisar as infecções fúngicas e o uso de profilaxia antifúngica em pacientes com leucemia durante o tratamento quimioterápico em um centro de referência em onco-hematologia do Amazonas.

MÉTODO

Trata-se de um estudo exploratório-descritivo e retrospectivo com abordagem quantitativa em pacientes pediátricos diagnosticados com leucemia internados no centro de referência em assistência hematológica e hemoterápica do Amazonas, no período de 2022 à 2023.

Após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) sob parecer de nº 6.001.277, a coleta de dados se deu através das informações secundárias disponíveis no prontuário eletrônico dos pacientes (iDOCTOR®) e no software de gestão e informação laboratorial da instituição (SoftLab®) nos referidos anos. Foram obtidas informações sobre o tratamento dos pacientes, qual antifúngico foi prescrito em cada internação e o perfil microbiológico das infecções fúngicas. Através desses dados foi possível correlacionar no software estatístico OpenEpi® versão 3.01 o perfil das infecções fúngicas com o uso profilático de antifúngicos.

Considerou-se como critério de inclusão ter diagnóstico de leucemia, estar internado para tratamento e ser paciente pediátrico, ou seja, criança e adolescente, que de acordo com o ECA (Estatuto da Criança e do Adolescente), definiu-se criança a pessoa de até 12 anos de idade incompletos, e adolescente aquela entre 12 e 18 anos de idade (Brasil, 1990).

Consideramos como profilaxia antifúngica o uso de um antifúngico sistêmico em pacientes sem sinais e sintomas ou diagnóstico prévio de infecção fúngica durante a internação hospitalar (Brasil, 2001). Estabeleceu-se como infecção fúngica confirmada apenas os casos em que o exame de cultura positiva tenha sido realizado no laboratório da instituição de internação do paciente. Considerou-se como infecção de repetição nova hemocultura positiva após o período de 14 dias da identificação da infecção anterior devidamente tratada (Brasil, 2023).

RESULTADOS

A população do estudo foi constituída de 85 pacientes do ano de 2022 e 91 pacientes no ano de 2023. Houveram um total de 1.001 internações nos dois anos de estudo, todas de pacientes diagnosticados com leucemia, sendo a Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) a mais prevalente. O antifúngico profilático identificado nas prescrições médicas nos 2 anos foi apenas o fluconazol. Levando em consideração que um mesmo paciente pode internar mais de uma vez ao ano, foram identificados um total de 522 internações no ano de 2022, sendo estas de 85 pacientes. No ano de 2023 ocorreram 479 internações, sendo estas de 91 pacientes (Tabela 1).

Tabela 1. Aspectos Clínicos Epidemiológicos das Infecções Fúngicas em um centro de referência em Hematologia e Hemoterapia do Amazonas.

Variáveis	2022		2023		p-valor
	n	%	n	%	
Nº de pacientes	85	100	91	100	
Sexo					
Masculino	50	59	44	48	0,08*
Feminino	35	41	47	52	
Idade (em anos)					
<1	1	1	1	1	0,73**
1 – 5	31	36	33	36	
6 - 10	31	36	29	32	
11 - 16	22	27	28	31	
Diagnóstico					
LLA	75	88	78	86	0,70*
LMA	8	10	12	13	
LNE***	2	2	1	1	
Internações					
Nº de Internações	522	100	479	100	
Nº de Profilaxias/internação	64	12	120	25	<0,05*
Nº de Infecções	15	3	6	1	

*Qui-quadrado

**Teste *t*

*** Leucemia Não Especificada

Fonte: Dados da pesquisa

Ao compararmos os dois anos de estudo, apesar de mantido praticamente o mesmo total de internações, o número de infecções e de profilaxias por internação apresenta uma clara relevância estatística. O número de profilaxias quase dobrou de um ano para o outro, o que pode estar relacionado com a redução do número de infecções em mais que a metade de um ano para o outro (tabela 1). O microrganismo mais prevalente nos dois anos de estudo foi a *Candida parapsilosis* que, ao compararmos com outras leveduras, não houve relevância estatisticamente significativa (tabela 2).

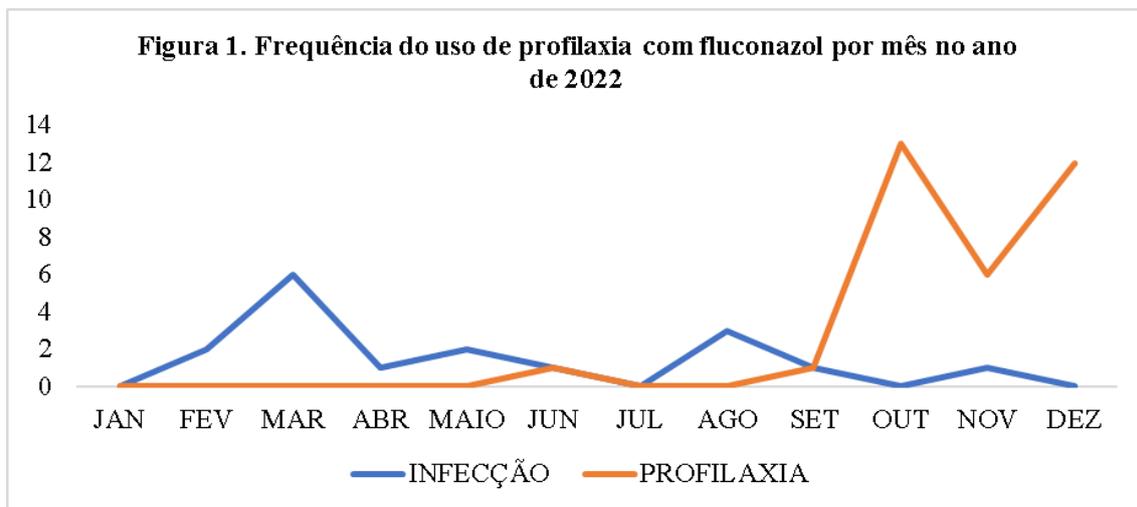
Tabela 2. Frequência das infecções por fungos/ leveduras isoladas corrente sanguínea em crianças com leucemia em um centro de referência em Hematologia e Hemoterapia do Amazonas.

Variável	2022		2023		p-valor*
	n	%	n	%	
Fungos/leveduras	15	100	6	100	
<i>Candida parapsilosis</i>	7	45	5	83	0,64
<i>Candida krusei</i>	1	7	1	17	
<i>Candida guilliermondii</i>	3	20	-	-	
<i>Candida ciferrii</i>	1	7	-	-	
<i>Candida famata</i>	1	7	-	-	
<i>Candida pelliculosa</i>	1	7	-	-	
<i>Candida tropicalis</i>	1	7	-	-	

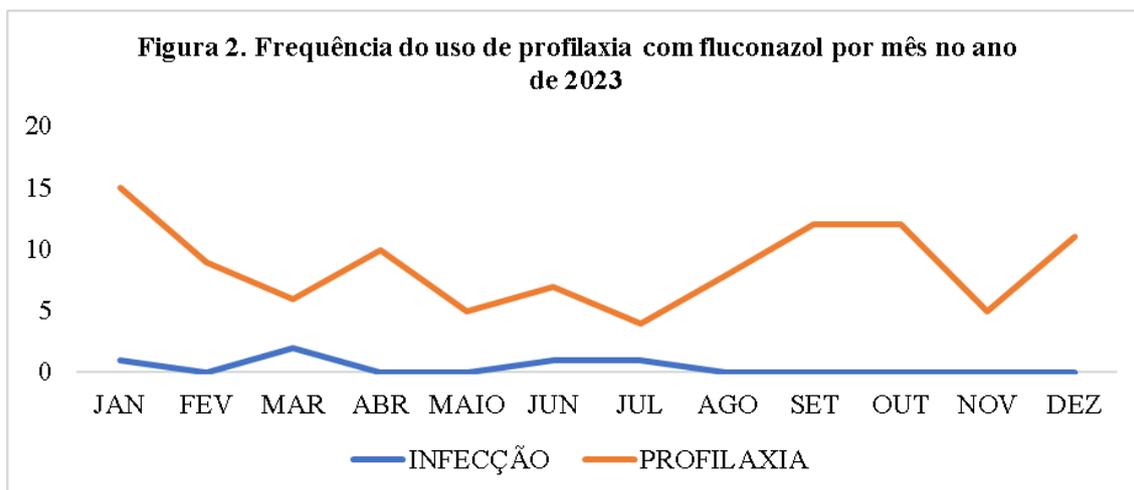
*Qui-quadrado

Fonte: Dados da pesquisa

As infecções fúngicas de corrente sanguínea em crianças aumentaram nos meses que não houve o uso da profilaxia antifúngica, evidenciado no ano de 2022 (Figura 1). No entanto, no ano de 2023 com o aumento do uso da profilaxia ocorreu uma diminuição das infecções (Figura 2).



Fonte: Dados da pesquisa.



Fonte: Dados da pesquisa.

DISCUSSÃO

Observou-se a predominância de crianças com LLA nos dois anos consecutivos, seguida da LMA, dado este que está de acordo com outros estudos publicados nos quais a LLA está como a mais prevalente em pacientes pediátricos (Patel et al., 2015; Pui; Evans, 2006; Cristina et al., 2017). Quanto ao sexo, em pacientes com diagnóstico para leucemia infantil é notável uma predominância, ainda que discreta, do sexo masculino, no entanto em nossa análise não obtivemos um valor significativo nos dois anos (Cristina et al., 2017; Melo e Silveira, 2008).

As DFI's são recorrentes em pacientes onco-hematológicos em razão da imunossupressão e outros fatores relacionados que os deixam suscetíveis a esses agentes infecciosos, impactando negativamente na qualidade de vida ou atrasando o tratamento do paciente (Mishra et al., 2019; Even et., 2010). A dificuldade de diagnóstico, visto que os sinais e sintomas clínicos assemelham-se a outros tipos de infecções, gera atraso na identificação do fungo e início da terapia adequada. O exame mais comum realizado para a detecção do agente infeccioso é a hemocultura, que dependendo do agente patogênico, possui como ponto negativo a demora na liberação dos resultados em razão da espera do crescimento da cultura com uma média de até 7 dias (Brandi, 2019).

As consequências da DFI para pacientes com leucemias agudas, causam o aumento do risco de toxicidade devido à necessidade de uso de antifúngico (Even et al., 2010; Neofytos et al., 2013; Spernovasilis; Kofteridis, 2018; Elfaituri et al., 2019). O aumento do risco de mortalidade, em curto ou longo prazo, destaca-se como um dos

fatores mais impactantes para centros de tratamento (Zhang et al., 2022; Kourti et al., 2023).

No presente estudo nota-se que no ano de 2022 houve uma maior prevalência de DFI e pouco ou quase nenhum uso de profilaxia antifúngica. No entanto no ano de 2023 observou-se uma significativa diminuição nas DFI aliada a uma elevação paralela no uso da profilaxia, ações essas que reforçam a importância e eficácia da profilaxia contra infecções fúngicas na terapia de suporte utilizada para os pacientes submetidos a tratamento para doenças malignas hematológicas (Garcia-Vidal; Lewis; Kontoyiannis, 2020).

A prevalência de DFI em pacientes com leucemia sob quimioterapia variam de acordo com o estudo, alguns autores relatam taxas menores variando entre 7,1% a 11,1% enquanto outros detectam taxas mais elevadas, como estudos que apresentaram 27% ou 29,3% (OH et al., 2021; Hammond et al., 2010; Hsu et al., 2020; Chen et al., 2020). Dentre os fatores de risco para DFI estão inclusos a neutropenia, ausência de profilaxia, tipo antifúngico utilizado para profilaxia, tabagismo, exposição e inalação de esporos provenientes do ambiente hospitalar ou durante o transporte ao hospital, os quais permaneceriam em latência até que a imunossupressão resultante da quimioterapia reative e ocasione a infecção fúngica disseminada (Mishra et al., 2019; OH et al., 2021; Morris et al., 2019; Pourbaix et al., 2020).

O fluconazol foi a estratégia profilática de escolha para todos os pacientes do estudo e essa escolha pela equipe médica baseia-se em outros estudos que mostram a eficácia no uso dessas profilaxias à base de azóis como o fluconazol em pacientes de baixo risco e posaconazol, itraconazol ou voriconazol para pacientes de alto risco de DFI (BADEN et al., 2016). Em um estudo 2016 em pacientes oncológicos controlados por placebo foi demonstrado que a profilaxia com fluconazol diminui efetivamente a colonização fúngica, a infecção invasiva e a mortalidade relacionada à infecção fúngica em pacientes com leucemia não transplantados e em receptores de transplante autólogo (Donowitz et al., 2001).

Os microrganismos de maior prevalência nos dois anos foram a *Candida parapsilosis* que obteve redução no ano de 2023 e a *Candida krusei*. O que também reafirma a epidemiologia que na literatura refere um total de 30 - 40% de infecções fúngicas em pacientes com neoplasias hematológicas, após o quinto dia de neutropenia,

sendo predominantes as infecções por *Candida sp* seguido do *Aspergillus sp* (Falk et al., 2015). No presente estudo, o uso do fluconazol apresentou uma boa resposta na profilaxia antifúngica. Isso se deve ao fato deste medicamento ser altamente efetivo contra espécies de *Candida*, possuindo apenas fraca eficácia contra *Aspergillus* (Falk et al., 2015; Cai et al., 2020).

CONCLUSÃO

Considerando a individualidade de cada centro e região quanto ao seu perfil de infecções fúngicas a profilaxia antifúngica é uma ferramenta com alto potencial em pacientes com leucemia. Neste estudo, observou-se uma significativa queda na prevalência de casos de cândida após o aumento do uso da medida profilática utilizando fluconazol nos pacientes pediátricos com leucemia, demonstrando que quando essa estratégia de prevenção de infecção é adotada, há um reflexo positivo nos resultados clínicos nesses pacientes. O caráter retrospectivo e a avaliação dos dados de uma única instituição são a maior limitação deste estudo, portanto o delineamento de estudos prospectivos e multicêntricos futuros poderá contribuir para elucidar questões não contempladas no presente estudo.

REFERÊNCIAS

BADEN, L. R. et al. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections, Version 2.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. **Journal of the National Comprehensive Cancer Network**, v. 14, n. 7, p. 882–913, 2016. DOI: <https://doi.org/10.6004/jnccn.2016.0093>.

BISPO, J. A. B.; PINHEIRO, P. S.; KOBETZ, E. K. Epidemiology and Etiology of Leukemia and Lymphoma. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, v. 10, n. 6, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a034819>.

BITTENCOURT, R. 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, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bjhh.2016.01.001>.

BRANDI, A. C. M. B. Infecções fúngicas invasivas em crianças e adolescentes com câncer. [dissertação]. São Paulo: **Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo**, p. 100, 2019.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Nota técnica GVIMS/GGTES/DIRE3/ANVISA nº 03/2023: critérios diagnósticos das infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) de notificação nacional obrigatória para o ano de 2023. Brasília: ANVISA, 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/notas-tecnicas/2020/nota-tecnica->

gvims-ggtes-dire3-anvisa-no-03-2023-criterios-diagnosticos-das-infeccoes-relacionadas-a-assistencia-a-saude-iras-de-notificacao-nacional-obrigatoria-para-o-ano-de-2023.

BRASIL. Ministério da Mulher, da Família e dos Direitos Humanos. Lei nº 8.069, de 13 de julho de 1990. Dispõe sobre o Estatuto da Criança e do Adolescente e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, 1990. Disponível em: <https://cutt.ly/yECVBmB>.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consenso sobre o uso racional de antimicrobianos. Brasília: Ministério da Saúde, 2001. 36 p. Disponível em: https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/cd08_03.pdf.

CAI, T. et al. The Influence of Different Triazole Antifungal Agents on the Pharmacokinetics of Cyclophosphamide. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 54, n. 7, p. 676–683, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1177/1060028019896894>.

CHEN, T.-C. 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. DOI: <https://doi.org/10.1177/2040620720965846>.

CORNELY, O. A. et al. European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases: Guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: non-neutropenic adult patients. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 18, p. 19–37, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12039>.

CORNELY, O. A.; ULLMANN, A. J.; KARTHAUS, M. Evidence-based assessment of primary antifungal prophylaxis in patients with hematologic malignancies. **Blood**, v. 101, n. 9, p. 3365–3372, 2003. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2002-05-1356>.

CRISTINA E., OLIVEIRA A., BARBOSA L., DOS M., BRITO S. Atuação do enfermeiro na conscientização e diagnóstico precoce de leucemias em crianças. 2017. [Trabalho de Conclusão de Curso]. **Faculdade Paraense de Ensino**. Disponível em: https://www.ipecc-pa.com.br/aluno/arquivos/tcc/barbosa_oliveira.pdf.

DE OLIVEIRA SANTOS, M. Estimativa/2020 – Incidência de Câncer no Brasil. **Revista Brasileira de Cancerologia**, [S. l.], v. 66, n. 1, p. e-00927, 2020. DOI: 10.32635/2176-9745.RBC.2020v66n1.927.

DONOWITZ, G. R. et al. Infections in the Neutropenic Patient— New Views of an Old Problem. **Hematology**, v. 2001, n. 1, p. 113–139, 2001. DOI: <https://doi.org/10.1182/asheducation-2001.1.113>.

ELFAITURI, M. K. et al. Incidence of Infection-related mortality in cancer patients: Trend and survival analysis. **Journal of Clinical Oncology**, v. 37, n. 15_suppl, p. e23095–e23095, 2019. DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.e23095.

EVEN, C. 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, 2010.

- FALK, A. 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, 2015. DOI: <https://doi.org/10.4103/2319-4170.143491>.
- FOÀ, R. Acute lymphoblastic leukemia: age and biology. **Pediatric Reports**, v. 3, n. 2s, p. 2, 2011. DOI: <https://doi.org/10.4081%2Fpr.2011.s2.e2>.
- GARCIA-VIDAL, C.; LEWIS, R. E.; KONTOYIANNIS, D. P. Combination antifungal therapy for breakthrough invasive mould disease in patients with haematological malignancies: when management reasoning eclipses evidence-based medicine. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 75, n. 11, p. 3096–3098, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1093/jac/dkaa281>.
- GROLL, A. H. et al. Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation. **The Lancet Oncology**, v. 15, n. 8, p. e327–e340, 2014. DOI: [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(14\)70017-8](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(14)70017-8).
- HAMMOND, S. 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, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajh.21776>.
- HODBY, K. A.; MARKS, D. I. Recent Advances in the Management of Acute Lymphoblastic Leukaemia. **Current Treatment Options in Oncology**, v. 21, n. 3, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11864-020-0712-8>.
- HSU, A. 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**, v. 29, n. 2, p. 707–712, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00520-020-05535-5>.
- KOURTI, M. et al. Antifungal Stewardship Programs in Children: Challenges and Opportunities. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 42, n. 7, p. e246–e248, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1097/inf.0000000000003967>.
- MELO, M., SILVEIRA C. Leucemias & Linfomas: Atlas do Sangue Periférico. 1. ed. São Paulo: **LMP Editora**, 2008. p. 168.
- MISHRA, P. et al. Invasive Fungal Infections in Patients with Acute Myeloid Leukemia Undergoing Intensive Chemotherapy. **Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion**, v. 36, n. 1, p. 64–70, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12288-019-01165-y>.
- MORRIS, H. 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, 2019. DOI: <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2019-132197>.

- NEOFYTOS, D. et al. Epidemiology, outcomes, and risk factors of invasive fungal infections in adult patients with acute myelogenous leukemia after induction chemotherapy. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, v. 75, n. 2, p. 144–149, 2013.
- OH, S.-M. 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, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-01716-2>.
- PATEL, M. I. et al. How Do Differences in Treatment Impact Racial and Ethnic Disparities in Acute Myeloid Leukemia? **Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention**, v. 24, n. 2, p. 344–349, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-14-0963>.
- POURBAIX, A. et al. Smoking as a risk factor of invasive fungal disease: Systematic review and meta-analysis. **Clinical Infectious Diseases**, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa001>.
- PUI, C.-H.; EVANS, W. E. Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia. **New England Journal of Medicine**, v. 354, n. 2, p. 166–178, 2006. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra052603>.
- SANTOS, M. O. Estimativa/2020 – Incidência de Câncer no Brasil. **Revista Brasileira de Cancerologia**, [S. l.], v. 66, n. 1, p. e–00927, 2020. DOI: 10.32635/2176-9745.RBC.2020v66n1.927.
- SOLDI, L. R. et al. Avaliação do uso de profilaxia antifúngica e perfil clínico de pacientes acometidos por leucemia mieloide aguda. **Universidade Federal De Uberlândia**. 2023 Disponível em: <https://repositorio.ufu.br/bitstream/123456789/39317/1/Avalia%C3%A7%C3%A3oUsoProfilaxia.pdf>.
- SPERNOVASILIS, N.; KOFTERIDIS, D. Pre-Existing Liver Disease and Toxicity of Antifungals. **Journal of Fungi**, v. 4, n. 4, p. 133, 2018. DOI: <https://doi.org/10.3390/2Fjof4040133>.
- STEMLER, J.; CORNELLY, O. A. Antifungal Prophylaxis in Acute Myeloid Leukemia: New Drugs, New Challenges? **HemaSphere**, v. 6, n. 7, p. e742, 2022. Disponível em: https://journals.lww.com/hemasphere/Fulltext/2022/07000/Antifungal_Prophylaxis_in_Acut%20e_Myeloid_Leukemia_.5.aspx.
- TALLMAN, M. 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, 2019. DOI: <https://doi.org/10.6004/jnccn.2019.0028>.
- VAZQUEZ, L. Antifungal prophylaxis in immunocompromised patients. **Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases**, v. 8, p. e2016040, 1, 2016. DOI: <https://doi.org/10.4084/2FMJHID.2016.040>.

ZHANG, M. 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, p. 952611, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.952611>.

ZITVOGEL, L. et al. Immunological aspects of cancer chemotherapy. **Nature Reviews Immunology**, v. 8, n. 1, p. 59–73, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1038/nri2216>.