



A.C. Camargo Cancer Center

Centro Integrado de Diagnóstico, Tratamento, Ensino e Pesquisa

Curso de Pós-Graduação em Ciências da Fundação Antônio Prudente
Área de Oncologia

**IMPACTO DA PROFILAXIA COM
FLUOROQUINOLONAS NA INCIDÊNCIA DE
NEUTROPENIA FEBRIL EM PACIENTES
SUBMETIDOS A TRANSPLANTE AUTÓLOGO DE
CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS**

FERNANDA BATISTA ROSA PINTO

Dissertação apresentada à Fundação Antônio Prudente para
obtenção do título de mestre em ciências

Área de concentração: Suporte e Reabilitação

Orientadora: Dra. Marjorie Vieira Batista

São Paulo
2024

FICHA CATALOGRÁFICA

Pinto, Fernanda Batista Rosa.

Impacto da profilaxia com fluoroquinolonas na incidência de neutropenia febril em pacientes submetidos a transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas. / Fernanda Batista Rosa Pinto. São Paulo, 2024.

64f.

Dissertação de Mestrado - Fundação Antônio Prudente. Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração: Oncologia.

Orientador: Marjorie Vieira Batista.

1. TCTH autólogo, 2. Fluoroquinolonas, 3. Profilaxia bacteriana

CDU 616

FOLHA DE APROVAÇÃO

Nome: Fernanda Batista Rosa Pinto

Título: Impacto da profilaxia com fluoroquinolonas na incidência de neutropenia febril em pacientes submetidos a transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas

Aprovado em: 27/08/2024

Banca Examinadora

Orientadora: Marjorie Vieira Batista

Instituição: Fundação Antônio Prudente – A.C.Camargo Cancer Center

Membro da banca: Camila da Silva Bicalho

Instituição: Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (PUC-SP)/Hospital Nove de Julho

Membro da banca: Antônio Paulo Nassar Júnior

Instituição: Fundação Antônio Prudente – A.C.Camargo Cancer Center

Membro da banca: Ivan Leonardo Avelino França e Silva

Instituição: Fundação Antônio Prudente – A.C.Camargo Cancer Center

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha orientadora, Dra. Marjorie Vieira Batista, pela oportunidade, confiança e ensinamentos.

Agradeço ao Dr. Jayr Schmidt Filho pelas sugestões e colaborações.

Agradeço às minhas amigas de A.C.Camargo, Anita Cortez e Fernanda Oliveira, pelos conselhos e apoio neste trabalho.

Agradeço à Secretaria de Pós-Graduação, à equipe de Estatística e à equipe de Biblioteca do A.C.Camargo pela assessoria.

Agradeço a toda equipe de assistência e suporte da Enfermaria de Transplante de Medula Óssea do A.C.Camargo pelo cuidado diário aos pacientes.

Agradeço aos pacientes que, em meio aos seus desafios pessoais, tiveram a generosidade de contribuir para este trabalho científico.

Agradeço à minha família, principalmente minha mãe Mari, meu pai Adão, minha irmã Mariana, minha avó Diva, por serem meu porto seguro. Agradeço aos meus familiares que já não estão entre nós, avô José, avô José Pedro, avó Maria, tia-avó Dirce, por abrirem os caminhos para o meu percurso. Agradeço ao meu namorado, Marcelo, por estar ao meu lado e tornar a jornada mais leve.

RESUMO

Pinto FBR. **Impacto da profilaxia com fluoroquinolonas na incidência de neutropenia febril em pacientes submetidos a transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas.** [Dissertação]. São Paulo; Fundação Antônio Prudente, 2024.

Introdução: Neutropenia febril (NF) é uma complicação frequente após transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH). Para reduzir a incidência de NF, o uso profilático de fluoroquinolonas (FQ) pode ser utilizado durante o período de neutropenia. Porém o transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas (TCTH autólogo) não é homoganeamente considerado uma situação de alto risco para NF e os benefícios do uso de FQ podem ser superados pelos riscos, como emergência de patógenos resistentes. Portanto o uso de antibióticos profiláticos é um assunto controverso no TCTH autólogo e necessita de maior investigação. **Objetivos:** Avaliar incidência de NF, infecção microbiologicamente documentada e mortalidade em pacientes submetidos a TCTH autólogo sem profilaxia universal e com profilaxia universal com FQ. **Métodos:** Estudo retrospectivo comparando participantes adultos submetidos a TCTH autólogo, por neoplasias hematológicas, no A.C.Camargo Cancer Center, em 2 situações: com profilaxia universal com levofloxacino entre 2016 a 2018 e sem profilaxia universal entre 2018 a 2021. **Resultados:** 370 participantes foram incluídos, 201 (54%) no grupo com profilaxia (Px) com FQ e 169 (46%) pacientes no grupo sem profilaxia (NPx). Episódios de neutropenia febril foram mais frequentes no grupo NPx (NPx 156/169 (92%) *versus* Px 162/201 (81%), $p=0,002$). Porém não houve diferença estatisticamente significativa em infecção microbiologicamente documentada (NPx 39/169 (23%) *versus* Px 28/201 (14%), $p=0,09$), mortalidade em 30 dias (NPx 5/169 (3%) *versus* Px 2/201 (1%), $p=0,25$) e mortalidade em 100 dias (NPx 5/169 (3%) *versus* Px 3/201 (2%), $p=0,48$). Na avaliação do perfil de resistência a antibióticos, o grupo NPx teve maior identificação de microrganismos multissensíveis (NPx 32/52 (61%) *versus* Px 5/30 (17%), $p<0,001$), enquanto Px teve maior identificação de bactérias produtores de ESBL (NPx 3/52 (6%) *versus* Px 8/30 (27%), $p<0,001$) e maior identificação de bactérias resistentes a oxacilina (NPx 5/52 (10%) *versus* 11/30 (Px 36%), $p<0,001$). **Conclusão:** Profilaxia com FQ para pacientes submetidos a TCTH autólogo reduziu a ocorrência de neutropenia febril, mas não resultou em redução de mortalidade e, em contrapartida, se correlacionou com a maior identificação de bactérias com algum padrão de resistência a antibióticos.

Palavras-chave: TCTH autólogo, fluoroquinolonas, profilaxia bacteriana

ABSTRACT

Pinto FBR. **[Impact of fluoroquinolone prophylaxis on febrile neutropenia incidence in patients undergoing autologous hematopoietic stem cell transplantation]**. [Dissertação]. São Paulo; Fundação Antônio Prudente, 2024.

Introduction: Febrile Neutropenia (FN) is a frequent complication after hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) and prophylactic fluoroquinolone (FQ) can reduce FN rates. Autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) patients are not uniformly considered as high risk for FN and potential benefits of FQ may be surpassed by the risks, like emergence of resistance. Because of that, universal antibiotic prophylaxis is controversial and demands further investigation. **Objectives:** Evaluate FN, microbiologically documented infection and mortality in patients that have undergone auto-HSCT with no-prophylaxis and with universal prophylaxis with fluoroquinolones. **Methods:** Retrospective study comparing adult patients who have undergone auto-HSCT, in A.C.Camargo Cancer Center, in 2 situations: with universal prophylaxis with FQ between 2016 and 2018 and with no-prophylaxis between 2018 and 2021. **Results:** A total of 370 patients were included, 201(54%) in the group with prophylaxis (Px) with levofloxacin and 169 (46%) in the group with no-prophylaxis (NPx). Febrile neutropenia episodes developed more in the NPx group (NPx 156/169 (92%) *versus* Px 162/201 (81%), $p=0,002$). However, no difference was identified in microbiologically documented infection (NPx 39/169 (23%) *versus* Px 28/201 (14%), $p=0,09$), mortality in 30 days (NPx 5/169 (3%) *versus* Px 2/201 (1%), $p=0,25$) and mortality in 100 days (NPx 5/169 (3%) *versus* Px 3/201 (2%), $p=0,48$). In the evaluation of resistance to antibiotics, in NPx group there were more multissensitive bacteria (NPx 32/52 (61%) *versus* Px 5/30 (17%), $p<0,001$); in Px group there were more ESBL-producing bacteria (NPx 3/52 (6%) *versus* Px 8/30 (27%), $p<0,001$) and more methicillin-resistant bacteria (NPx 5/52 (10%) *versus* 11/30 (Px 36%), $p<0,001$). **Conclusion:** Fluroquinolone prophylaxis in auto-TCTH reduces incidence of febrile neutropenia, however it does not reduce mortality. In the other hand, FQ prophylaxis correlates with higher identification of bacteria with some degree of resistance, as ESBL-producing and methicillin-resistant bacteria.

Keywords: HSCT autologous, fluoroquinolones, antimicrobial prophylaxis

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Características demográficas e clínicas dos 370 participantes submetidos ao TCTH autólogo no período de janeiro de 2016 a dezembro de 2021.....	23
Tabela 2	Características dos episódios de NF e evolução dos 370 participantes submetidos ao TCTH autólogo no período de janeiro de 2016 a dezembro de 2021.....	25
Tabela 3	Comparação das 67 infecções microbiologicamente documentadas, distribuídas de acordo com a classificação de Gram, entre os grupos NPx e Px.....	26
Tabela 4	Classificação dos 82 microrganismos identificados, distribuídas de acordo com o gênero/espécie, entre os grupos NPx e Px.....	27
Tabela 5	Classificação dos 82 microrganismos identificados, de acordo com perfil de resistência a antibióticos, entre os grupos NPx e Px.....	28
Tabela 6	Fatores de risco associados ao desenvolvimento de neutropenia febril, nos 370 participantes submetidos ao TCTH autólogo no período de janeiro de 2016 a dezembro de 2021.....	29

LISTA DE ABREVIATURAS

ACCCC	A.C.Camargo Cancer Center
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ASBMT	American Society for Blood and Bone Marrow Transplantation
ASCO	American Society of Clinical Oncology
BrCAST	Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
BEAM	Carmustina, etoposídeo, citarabina, melfalano
BGN	Bacilo gram-negativo
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CNS	Conselho Nacional de Saúde
CTH	Células tronco hematopoiéticas
DE	Doença estável
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
ECIL	European Conference on Infections in Leukemia
ERC	Enterobactérias resistentes a carbapenênicos
ESBL	Extended spectrum beta lactamase (Betalactamase de espectro estendido)
ESMO	European Society for Medical Oncology
FBM	Fotobiomodulação
FQ	Fluoroquinolona
FOI	Febre de origem indeterminada
G-CSF	Granulocyte colony-stimulating factor (fator estimulante de colônias de granulócitos)
GIMEMA	Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto
HIV	Human immunodeficiency vírus (vírus da imunodeficiência humana)
HSCT	Hematopoietic stem cell transplantation
IC	Intervalo de confiança
IDSA	Infectious Diseases Society of America
IIQ	Intervalo interquartil
ICD	Infecção clinicamente documentada
IMD	Infecção microbiologicamente documentada

LH	Linfoma Hodgkin
LNH	Linfoma não-Hodgkin
MASCC/ISOO	Multinational Association of Supportive Care in Cancer and International Society of Oral Oncology
MEL	Melfalano
MM	Mieloma múltiplo
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NF	Neutropenia febril
NPx	Sem profilaxia
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	Odds ratio
POEMS	Polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, pico monoclonal, osteoesclerose
Px	Com profilaxia
QT	Quimioterapia
RC	Resposta completa
REDCap	Research Electronic Data Capture
RP	Resposta parcial
TBI	Total body irradiation (Irradiação corporal total)
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TCTH	Transplante de células tronco hematopoiéticas
TGI	Trato gastrointestinal
UTI	Unidade de terapia intensiva
VGPR	Very good partial response (resposta parcial muito boa)
VRE	Vancomycin-resistant <i>Enterococcus</i> (Enterococo Resistente à Vancomicina)

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
1.1. Transplante de células tronco hematopoiéticas	11
1.2. Neutropenia febril.....	12
1.3. Profilaxia bacteriana	13
2. JUSTIFICATIVA.....	15
3. OBJETIVOS	16
3.1. Objetivo geral.....	16
3.2. Objetivos específicos	16
4. MÉTODOS.....	17
4.1. Desenho do estudo.....	17
4.2. Local do estudo	17
4.3. Casuística	17
4.4. Critério de inclusão e exclusão.....	18
4.5. Variáveis de interesse	18
4.6. Definições de interesse	18
4.7. Quimioterapia de condicionamento	19
4.8. Antibiótico profilático e terapêutico	20
4.9. Hemoculturas – coleta e análise laboratorial.....	20
4.10. Avaliação e graduação de mucosite oral	20
5. ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS DADOS	21
6. ASPECTOS ÉTICOS DA PESQUISA	22
7. RESULTADOS.....	23
7.1. Características demográficas e clínicas.....	23
7.2. Características dos episódios de NF e evolução.....	25
7.3. Microrganismos identificados	26
7.4. Perfil de resistência aos antibióticos	28
7.5. Fatores de risco para neutropenia febril.....	29
8. DISCUSSÃO	31
8.1. Episódios neutropenia febril e mortalidade.....	31
8.2. Microrganismos e padrão de resistência	35
8.3. Fatores de risco associados a neutropenia febril	39
8.4. Outras considerações e limitações	43
9. CONCLUSÃO	44
10. REFERÊNCIAS.....	45
11. ANEXOS	56

1. INTRODUÇÃO

1.1. Transplante de células tronco hematopoiéticas

Transplante de células tronco hematopoiéticas de medula óssea (TCTH) é uma estratégia terapêutica consolidada para o tratamento de neoplasias hematológicas, de algumas neoplasias sólidas, como tumores germinativos, e de algumas doenças auto-imunes. O objetivo do procedimento é substituir e repovoar uma medula óssea disfuncional. A classificação do transplante depende da origem das células tronco hematopoiéticas (CTH) da medula óssea: se as CTH são provenientes de um outro indivíduo, o TCTH é chamado de alogênico; se as CTH são provenientes da própria pessoa, o TCTH é chamado de autólogo ¹.

O TCTH autólogo é indicado principalmente para tratamento de mieloma múltiplo em primeira linha e para linfomas (Hodgkin e não-Hodgkin) refratários ou recidivados ¹. Nessa modalidade terapêutica, o objetivo é ofertar ao paciente quimioterapia de alta intensidade com a intenção de erradicar as células tumorais remanescentes. Porém essa quimioterapia de alta intensidade tem poder mieloablativo e leva também à erradicação das CTH saudáveis da medula óssea do próprio indivíduo. Para contornar esse efeito colateral e repovoar a medula óssea, as CTH do indivíduo são coletadas previamente à administração de quimioterapia mieloablativa e criopreservadas. Após a realização da quimioterapia de alta intensidade mieloablativa (chamada de quimioterapia de condicionamento), as CTH previamente coletadas e criopreservadas são descongeladas e infundidas no paciente, ocasião chamada de “dia zero” do TCTH ².

Após a quimioterapia de condicionamento e a infusão das CPH autólogas, o indivíduo fica neutropênico até que haja a enxertia das CTH e retomada a produção medular. Durante o período de neutropenia, o paciente fica muito vulnerável a infecções. Nas últimas décadas houve melhora substancial de métodos de diagnóstico e manejo, mas a neutropenia febril (NF) e a infecção de corrente sanguínea pré-enxertia ainda são causas de complicações e de mortalidade relacionadas ao transplante ³.

A definição de neutropenia no contexto de paciente em terapia oncológica é estabelecida nas diretrizes da Infectious Diseases Society of America (IDSA) de 2011 e 2018, que estabelecem neutropenia como contagem de neutrófilos absolutos < 1000 células/mm³, com tendência a queda, sendo a neutropenia classificada como moderada quando contagem de neutrófilos < 500 células/mm³ e neutropenia grave quando contagem de neutrófilos < 100 células/mm³ ^{4,5}.

1.2. Neutropenia febril

Neutropenia febril (NF) é o episódio de febre que ocorre no paciente que está neutropênico após quimioterapia citotóxica. No paciente neutropênico, a febre pode ser o único indicador de infecção, tendo em vista que a resposta inflamatória mediada por neutrófilos está comprometida; portanto, infecções graves podem se manifestar com poucos sinais e sintomas e rapidamente progredir para sepse, choque séptico e condições ameaçadoras à vida. O rápido reconhecimento da NF e o início precoce de antibiótico terapêutico empírico são essenciais para evitar a progressão para sepse e possivelmente morte ⁴.

A NF pode ser subclassificada posteriormente, conforme resultado de exames e evolução clínica, em três categorias: infecção microbiologicamente documentada (IMD), quando há detecção de microrganismo através de métodos microbiológicos; infecção clinicamente documentada (ICD), quando há foco clínico de infecção (p. ex. pneumonia, celulite), mas sem isolamento de microrganismo; febre de origem indeterminada (FOI), quando não se identificam patógenos em culturas e não há foco clínico definido, sendo esse o cenário mais comum da NF ^{6,7}. Se há definição do microrganismo em hemocultura, conforme sua espécie, é possível categorizar a infecção conforme categorias do Centers for Disease Control and Prevention (CDC); quando o microrganismo detectado faz parte da microbiota da cavidade oral e do trato gastrointestinal, como *Streptococcus* do grupo viridans, enterobactérias e alguns anaeróbios (como *Bacterioides* e *Fusobacterium*), a NF pode ser definida como infecção de corrente sanguínea por lesão de barreira mucosa ⁸.

A NF é complicação frequente em pacientes submetidos a TCTH, ocorrendo em 70-90% dos pacientes, havendo detecção de microrganismo em cultura em média de 10-40% dos casos ⁹⁻¹². Complicações graves podem acontecer e mortalidade pode atingir de 1 até 10% em pacientes de TCTH autólogo ^{5,13}.

Fatores de risco associados a NF são idade maior que 65 anos, presença de comorbidades e baixa performance-status, maior número de dias de neutropenia, presença de mucosite 3-4, doença de base em atividade, intensidade da quimioterapia mielossupressora. Recentemente, estudos têm mostrado que alguns polimorfismos genéticos em genes relacionados ao metabolismo de quimioterápicos também foram associados ao desenvolvimento de NF ^{14,15}.

1.3. Profilaxia bacteriana

Com o intuito de reduzir a incidência de neutropenia febril e outras infecções, algumas diretrizes de sociedades internacionais recomendam o uso de antibiótico profilático, como as fluoroquinolonas (FQ), durante o período de neutropenia. A profilaxia é indicada nessas diretrizes para pacientes de alto risco para NF, porém não há uniformidade nas definições de alto risco de NF, o que gera discussões sobre qual o perfil de pacientes que pode se beneficiar da profilaxia ^{9,16}.

1.3.1. Classificação de risco de desenvolver neutropenia febril

Existem algumas classificações que estimam o risco que um paciente desenvolver NF. Segundo as diretrizes da IDSA de 2018, as características de alto risco para desenvolver NF são neutropenia grave e prolongada (menos 100 neutrófilos/mm³, por mais de 7 dias), que habitualmente são encontradas em pacientes com leucemia aguda, síndrome mielodisplásica e pacientes submetidos a transplante de células tronco hematopoiéticas ⁵. Pacientes submetidos a TCTH autólogo apresentam enxertia neutrofílica entre 8 a 15 dias após a infusão, sendo que o tempo de neutropenia grave (menos 100 neutrófilos/mm³) dura poucos dias, habitualmente menos que 7 dias, dessa forma o TCTH autólogo não se encaixa na categorias de alto risco de NF do IDSA ^{9,17}.

As diretrizes de 2024 da National Comprehensive Cancer Network (NCCN) para prevenção e tratamento de infecções classifica o TCTH autólogo como risco intermediário de infecção, portanto estabelece que a profilaxia é facultativa para esses pacientes. A diretriz ainda sinaliza que os efeitos adversos do uso de antibióticos devem ser ponderados na tomada de decisão de usar profilaxia antibacteriana, como a emergência de microrganismos multirresistentes, a disrupção da microbiota e as toxicidades dos antibióticos ¹⁴.

A diretriz da American Society for Blood and Bone Marrow Transplantation (ASBMT) orienta profilaxia com FQ para os pacientes que serão submetidos a TCTH com período previsto de neutropenia de 7 dias ou mais ¹⁸.

Dessa forma, não há definição consensual quando ao risco de NF do TCTH autólogo e, conseqüentemente, o uso FQ nessa população gera divergências. Portanto, a decisão do uso ou não da profilaxia bacteriana deve levar em consideração não só a gravidade e a duração da neutropenia, mas também seus potenciais impactos na microbiota do paciente e também da instituição ^{9,19}.

1.3.2. Vantagens e desvantagens da profilaxia

Estudos mostraram que FQ são capazes de reduzir a incidência de neutropenia febril e de infecções de corrente sanguínea, principalmente por bactérias gram-negativas, em pacientes com neutropenia grave e prolongada ^{13,16,20}. Em 2005, o estudo de Bucaneve *et al.* evidenciou redução de febre, bacteremia e infecção microbiologicamente documentada no grupo que usou levofloxacino profilático; esse estudo embasou a estratégia terapêutica da profilaxia, que, a partir de então, se tornou amplamente utilizada ¹⁶.

Em contrapartida, os trabalhos com uso de FQ profilática não mostraram redução em mortalidade nos pacientes submetidos a TCTH autólogo ^{9,13,21,22}. Nos anos subsequentes ao uso difundido de FQ, começaram a surgir evidências de efeitos deletérios do uso profilático de antibiótico, como o surgimento de resistência ²³⁻²⁵. Estudos mostram maior identificação de *Streptococcus viridans* resistentes a FQ ^{26,27} e de bacilos gram-negativos (BGN) resistentes a FQ ²⁴, bem como cepas resistentes a outras classes, como beta-lactâmicos e carbapenêmicos ^{28,29}. Artigos também associaram o uso de FQ com emergência de *Staphylococcus aureus* resistente a oxacilina ³⁰. Por conseguinte, em um contexto de resistência, a eficácia da profilaxia fica limitada ^{28,29,31,32}.

Tanto a boca quanto o restante do trato gastrointestinal possuem microbiota diversa, que é capaz de prevenir colonização e o crescimento descontrolado de microrganismos patogênicos oportunistas ³³. O uso FQ como profilaxia pode levar à disbiose da microbiota do trato gastrointestinal e, portanto, maior vulnerabilidade a infecções por *Clostridioides difficile* (previamente chamado de *Clostridium difficile*) ^{34,35}.

2. JUSTIFICATIVA

TCTH autólogo é uma modalidade terapêutica que cursa com infecções frequentes, porém não é classificado homogeneamente como alto risco de NF pelas diretrizes internacionais do IDSA, NCCN e ASBMT, devido ao tempo de neutropenia grave não ser prologado. Portanto, o uso de antibióticos, como as FQ, para profilaxia de NF nessa população é controverso e gera divergências. Os potenciais benefícios das FQ, como redução da incidência de NF, podem ser suplantados pelos malefícios, como emergência de resistência bacteriana e disbiose gastrointestinal. Além disso, maioria dos estudos não mostrou mudança de mortalidade com o uso do antibiótico profilático. Dessa forma, a tomada de decisão quanto ao uso da profilaxia deve levar em conta não só os fatores de risco dos pacientes submetidos ao TCTH autólogo, mas também seu impacto na epidemiologia de cada instituição.

Como é a profilaxia com FQ em TCTH autólogo é uma situação em que não há uniformidade e consenso na prática clínica, achamos pertinente realizar um estudo em nossa instituição para avaliação de incidência de NF e de mortalidade em pacientes submetidos a TCTH autólogo, bem como avaliar o impacto da profilaxia na epidemiologia das bactérias isoladas, nos dois grupos estudados.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo geral: Determinar a incidência de neutropenia febril e de infecção microbiologicamente documentada em indivíduos submetidos a TCTH autólogo sem e com profilaxia com fluoroquinolona.

3.2. Objetivos específicos

3.2.1. Determinar a mortalidade em 30 dias e em 100 dias em indivíduos submetidos a TCTH autólogo sem e com profilaxia com fluoroquinolona.

3.2.2. Identificar os fatores de risco associados à ocorrência de neutropenia febril.

4. MÉTODOS

4.1. Desenho do estudo

Estudo retrospectivo, descritivo, tipo caso-controle, incluindo indivíduos maiores de 18 anos submetidos a TCTH autólogo por neoplasias hematológicas entre janeiro de 2016 a dezembro de 2021. Os dados clínicos e laboratoriais foram obtidos a partir de prontuário eletrônico e plataforma eletrônica do laboratório Fleury® e foram compilados na plataforma on-line Research Electronic Data Capture (REDCap®).

4.2. Local do estudo

Os transplantes foram realizados no A.C.Camargo Cancer Center (ACCCC), hospital especializado em câncer na cidade de São Paulo, que faz atendimentos públicos e privados, que conta com unidade de transplante de 11 leitos.

4.3. Casuística

Indivíduos maiores de 18 anos, submetidos a TCTH autólogo por neoplasia hematológica, entre janeiro de 2016 a dezembro 2021, no ACCCC. Antes de outubro de 2018 todos os indivíduos submetidos a TCTH autólogo recebiam universalmente profilaxia com FQ, durante os dias de neutropenia, a partir do primeiro dia de neutrófilos $< 1000/\text{mm}^3$, até a ocorrência de NF (ocasião que a profilaxia era trocada por antibiótico terapêutico) ou até a enxertia (ocasião em que a profilaxia era suspensa). A partir de outubro de 2018 houve mudança na política institucional: deixou-se de usar FQ profilática de forma universal nos indivíduos submetidos a TCTH autólogo, devido estudos recentes começarem a mostrar pouco benefício da profilaxia para essa população; se os indivíduos apresentassem NF, receberiam antibiótico terapêutico na ocasião do evento.

4.3.1. Grupo com profilaxia (Px): indivíduos submetidos a TCTH autólogo com profilaxia universal com fluoroquinolona, entre janeiro de 2016 a setembro de 2018.

4.3.2. Grupo sem profilaxia (NPx): indivíduos submetidos a TCTH autólogo, sem profilaxia, entre outubro de 2018 a dezembro de 2021.

4.4. Critério de inclusão e exclusão

Foram incluídos indivíduos com idade maior ou igual a 18 anos, internados para realização de TCTH autólogo por neoplasias hematológicas, entre janeiro de 2016 a dezembro de 2021. Foram excluídos os indivíduos que não se enquadravam nos critérios acima e os que iniciaram uso de antibiótico terapêutico antes da neutropenia por outra indicação clínica.

4.5. Variáveis de interesse

Foram coletadas dados de idade, sexo, comorbidades, diagnóstico onco-hematológico, status de resposta ao tratamento pré-transplante, intervalo de tempo entre última quimioterapia e transplante, colonização prévia por microrganismo resistente VRE (Vancomycin-resistant *Enterococcus*; Enterococo Resistente à Vancomicina) e/ou ERC (Enterobactérias resistentes a carbapenêmicos), quimioterapia de condicionamento, data do transplante, tempo de enxertia neutrofílica, tempo de neutropenia, presença de neutropenia febril, tempo até surgimento de neutropenia febril, tempo de antibiótico terapêutico, infecção microbiologicamente documentada, identificação de microrganismo em hemoculturas, perfil de resistência, presença de infecção clinicamente documentada, tempo de internação hospitalar, presença e grau de mucosite, presença de colite, identificação de *C. difficile*, mortalidade em 30 dias, mortalidade em 100 dias, causa do óbito, data do óbito e data de último seguimento.

4.6. Definições de interesse

- 4.6.1. Febre: temperatura oral $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ em única aferição ou temperatura oral $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ sustentada por 1 hora ^{4,5}. Se a aferição for de temperatura for axilar, os valores são inferiores, sendo considerado febre temperatura axilar $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$, mantida por mais de uma hora ^{36,37}.
- 4.6.2. Neutropenia: contagem de neutrófilos absolutos < 1000 células/mm³ com tendência a queda ⁵.
- 4.6.3. Neutropenia moderada: contagem de neutrófilos absolutos < 500 células/mm³ ⁵.
- 4.6.4. Neutropenia grave: contagem de neutrófilos < 100 células/mm³ ⁵.
- 4.6.5. Neutropenia prolongada: neutropenia com duração > 7 dias ⁵.
- 4.6.6. Neutropenia febril: episódio de febre que acontece em paciente com neutropenia ou

previsão de queda de neutrófilos ³⁷.

- 4.6.7.** Infecção microbiologicamente documentada (IMD): presença de microrganismo detectado em cultura coletada durante episódio de NF ^{6,7}.
- 4.6.8.** Infecção clinicamente documentada (ICD): presença de foco clínico de infecção (p. ex. pneumonia, celulite), mas sem isolamento de patógeno ^{6,7}.
- 4.6.9.** Índice de comorbidades de Charlson (Anexo 1): escala de avaliação de comorbidades que pontua - infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca, doença vascular periférica, doença cerebrovascular, hemiplegia, demência, doença pulmonar crônica, doença hepática, doença renal, doença do tecido conjuntivo, doença ulcerosa péptica, diabetes, neoplasia, pessoa que vive com HIV/aids ^{38,39}.
- 4.6.10.** Hemocultura polimicrobiana: aquela com 2 ou mais patógenos isolados ²⁹.

4.7. Quimioterapia de condicionamento

Os pacientes receberam quimioterapia de condicionamento conforme o protocolo da instituição para suas doenças de base e sua condição clínica. Devido à ocorrência transitória de desabastecimento de carmustina e melfalano no Brasil em alguns períodos, adequações para esquemas quimioterápicos equivalentes precisaram ser realizadas ⁴⁰. Adequações de esquema também precisaram ser realizadas conforme a fonte pagadora dos transplantes, pois em algumas situações o sistema público de saúde não conseguia arcar com medicações com necessidade de importação.

Pacientes portadores de mieloma receberam melfalano na dose de 200 mg/m² ou na dose de 140 mg/m², se acima de 70 anos ⁴¹.

Os esquemas de linfoma foram mais diversos, pois sofreram interferências de desabastecimento e de cobertura de fonte pagadora, portanto foram agrupados da seguinte forma, conforme similaridade das medicações:

- 4.7.1** BEAM-like: esquema BEAM (carmustina, etoposídeo, citarabina, melfalano) e esquema BendaEAM (bendamustina, etoposídeo, citarabina, melfalano) ^{42,43}.
- 4.7.2** Bussulfan-based: esquema BuCyE (bussulfan, ciclofosfamida, etoposídeo), esquema GemBuMel (gencitabina, bussulfan, melfalano), esquema BuMel (bussulfan, melfalano) ^{40,44,45}.
- 4.7.3** Outros: esquemas menos frequentes com tiotepa e carmustina e esquemas com etoposídeo, ciclofosfamida e TBI (total body irradiation) ^{40,46–48}.

4.8. Antibiótico profilático e terapêutico

A fluoroquinolona profilática utilizada foi levofloxacino na dose 500 mg por dia, via oral ou endovenosa, durante a neutropenia < 1000 células/mm³. Durante a primeira febre do paciente neutropênico, após coleta de hemoculturas, era iniciado antibiótico terapêutico empírico (cefepime ou piperacilina-tazobactam).

4.9. Hemoculturas – coleta e análise laboratorial

Na primeira febre no paciente neutropênico, hemoculturas eram coletadas em sangue periférico (fossa cubital) e de cateter venoso central (todas as vias). Em cada sítio de punção e em cada via de cateter venoso central eram coletados um trio de hemoculturas em meio enriquecido para microrganismos aeróbios, anaeróbios e fungos (BD Bactec® Culture Vials - Becton, Dickinson and Company). As amostras eram processadas em sistema automatizado de hemoculturas BacT/ALERT 3D® (BioMérieux, France), com posteriores subculturas em ágar em caso de teste positivo. Após cultura primária, os isolados bacterianos eram identificados por método automatizado MALDI-TOF Biotyper® (Bruker Daltonics, Inc.). Testes de susceptibilidade eram realizados usando o sistema automatizado VITEK® (BioMérieux, France), com confirmação em método manual de disco de difusão. A determinação da concentração inibitória mínima era realizada, sempre que necessária, por fita gradiente ou microdiluição em placa, a depender do gênero bacteriano isolado. As interpretações dos testes de suscetibilidade eram realizadas conforme diretrizes do BrCAST (Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing).

4.10. Avaliação e graduação de mucosite oral

A equipe de odontologia especializada em estomatologia do ACCCC avaliava todos os pacientes de TCTH diariamente, desde início da quimioterapia de condicionamento até enxertia e/ou resolução das lesões. A equipe graduava a mucosite conforme a escala da OMS⁴⁹ em graus de 0 a 4 (Anexo 2) e realizava fotobiomodulação (laser de baixa potência) intraoral e extraoral, inicialmente de forma profilática e, se necessário, de forma terapêutica, conforme protocolos definidos pela própria equipe. A equipe também realizava orientações de medidas de higiene e saúde bucal.

5. ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS DADOS

As características dos participantes foram descritas em números absolutos e percentagens para variáveis categóricas e em mediana e intervalo interquartil para variáveis contínuas.

A análise da comparação entre os casos e controles para variáveis qualitativas foi realizada pelo teste qui-quadrado ou o teste exato de Fisher, quando apropriado. Para variáveis quantitativas foi utilizado o teste t de Student para comparação de dois grupos.

Modelos de regressão logística simples e múltiplo foram utilizados para avaliar fatores de riscos associados a desenvolver neutropenia febril. A seleção de modelo foi realizada pelo método *stepwise*. Na regressão múltipla foram analisadas variáveis que tiveram $p < 0,2$ na regressão simples.

O nível de significância adotado foi de 5% e as análises estatísticas foram realizadas por meio do SPSS *statistical software*® versão 29.

6. ASPECTOS ÉTICOS DA PESQUISA

Este projeto de pesquisa foi submetido ao Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) do ACCCC, sendo aprovado com Número do Parecer: 5.571.901 (Anexo 3). O termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) foi dispensado, de acordo com as regras institucionais do CEP para estudos retrospectivos com análise de dados através de prontuários. Foram seguidos os preceitos da Declaração de Helsinque e do Código de Nuremberg, respeitando-se as Normas de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Conselho Nacional de Saúde (CNS). Os autores comprometeram-se em manter sigilo, anonimização e confidencialidade dos participantes.

7. RESULTADOS

7.1. Características demográficas e clínicas

No período considerado entre 2016 a 2021, 373 indivíduos adultos foram submetidos a TCTH autólogo por neoplasia hematológica. Houve 3 indivíduos que iniciaram uso de antibiótico terapêutico antes da neutropenia, portanto foram excluídos. Dessa forma, foram incluídos 370 participantes: 201 (54%) pertencentes ao grupo com profilaxia universal (Px) com levofloxacino como fluoroquinolona, entre janeiro 2016 a setembro de 2018; 169 (46%) pertencentes ao grupo sem profilaxia (NPx) entre outubro 2018 a dezembro de 2021. Os grupos apresentaram características demográficas e clínicas semelhantes, Tabela 1. Dentre os participantes, 216 (58%) eram homens. A mediana de idade global foi de 57 anos. As comorbidades foram avaliadas usando o score de Charlson, com mediana de 2 pontos. Os diagnósticos de base foram linfoma Hodgkin 53 (14%), linfoma não-Hodgkin 120 (33%) e mieloma múltiplo 197 (53%), sendo que esse último grupo também incluiu outras gamopatias, como amiloidose (4 participantes) e síndrome POEMS (4 participantes). Quanto a tratamentos prévios, 327 (88%) foram submetidos a até 2 linhas de tratamento, sendo que como status pré-transplante 148 (40%) estavam em resposta completa, 101 (27%) estavam em VGPR (do inglês very good partial response, traduzida como resposta parcial muito boa), 95 (26%) estavam em resposta parcial e 26 (7%) em doença estável. Os esquemas de quimioterapia foram BEAM-like em 86 (24%) dos pacientes, Bussulfan-based em 82 (22%), melfalano em 197 (53%) e outros esquemas em 5 (1%) dos pacientes. A mediana de tempo até enxertia foi de 10 dias, sendo que a mediana de tempo total de neutropenia (neutrófilos abaixo de < 1000 células/mm³) foi de 7 dias. O único parâmetro com diferença entre os dois grupos foi colonização prévia, no swab retal na admissão para internação, por VRE e/ou ERC: no total foram 17/370 (5%) pacientes colonizados, destes 13/169 (8%) estavam no grupo NPx e 4/201 (2%) no grupo Px, $p=0,02$, Tabela 1.

Tabela 1. Características demográficas e clínicas dos 370 participantes submetidos ao TCTH autólogo no período de janeiro de 2016 a dezembro de 2021.

Características	Total=370 n (%)	NPx=169 n (%)	Px=201 n (%)	p-valor
Sexo				0,97
Feminino	154 (42)	71 (42)	83 (41)	
Masculino	216 (58)	98 (58)	118 (59)	
Idade em anos, mediana (IIQ)	57 (48-63)	59 (47-63)	56 (46-62)	0,59
Comorbidades pela Escala Charlson	2 (2-3)	2 (2-3)	2 (2-3)	0,43
Diagnóstico				0,92
Linfoma Hodgkin (LH)	53 (14)	25 (15)	28 (14)	
Linfoma não-Hodgkin (LNH)	120 (33)	56 (33)	64 (32)	
Mieloma múltiplo (MM)	197 (53)	88 (52)	109 (54)	
Status de resposta pré-transplante				0,51
Resposta completa (RC)	148 (40)	62 (37)	86 (43)	
Very Good Partial Response (VGPR)	101 (27)	52 (31)	49 (24)	
Resposta parcial (RP)	95 (26)	44 (26)	51 (25)	
Doença estável (DE)	26 (7)	11 (6)	15 (8)	
Linhas prévias de tratamento				0,61
≤ 2 linhas	327 (88)	152 (89)	175 (87)	
>2 linhas	43 (12)	17 (11)	26 (13)	
Dias desde última QT, mediana (IIQ)	52 (41-73)	53 (42-76)	52 (40-74)	0,45
Quimioterapia de condicionamento				0,97
BEAM-like	86 (24)	41 (24)	45 (23)	
Bussulfan-based	82 (22)	38 (23)	44 (22)	
Melfalano	197 (53)	88 (52)	109 (54)	
Outros	5 (1)	2 (1)	3 (1)	
Dias até enxertia, mediana (IIQ)	10 (9-11)	10 (9-11)	10 (9-11)	0,16
Dias de neutropenia, mediana (IIQ)	7 (6-8)	7 (6-8)	7 (6-8)	0,8
Colonização prévia	17 (5)	13 (8)	4 (2)	0,02

IIQ: intervalo interquartil; BEAM-like: BEAM e BendaEAM; Bussulfan-based: BuCyE, GemBuMel, BuMel; Outros: tiotepa+carmustina, TBI+etoposídeo+ciclofosfamida; QT: quimioterapia

7.2. Características dos episódios de NF e evolução

Na Tabela 2 estão descritos os episódios de NF, bem como a classificação das infecções e a mortalidade em 30 e 100 dias.

A incidência de episódios de NF no grupo NPx comparado com o grupo Px foi de 156/169 (92%) *versus* 162/201 (81%), respectivamente, com $p=0,002$, indicando incidência de NF significativamente maior no grupo NPx em relação ao grupo Px, Tabela 2.

Quanto ao tipo de infecção, houve diferença na incidência de infecção microbiologicamente documentada (IMD), sendo NPx 39/169 (23%) *versus* Px 28/201 (14%), $p=0,09$, porém sem atingir significância estatística; não houve diferença em infecção clinicamente documentada (ICD), sendo NPx 5/169 (3%) *versus* Px 7/201 (3%), $p=1$, Tabela 2. Os microorganismo das IMD estão analisados nas tabelas seguintes e serão explicados nos próximos tópicos. Quanto às ICD, houve o total de 12 (3%), sendo 4 (1%) pneumonias, 3 (0,8%) celulites, 2 (0,5%) infecções de trato urinário e 1 (0,2%) de cada de abscesso dentário, abscesso faríngeo e abscesso anal, dados não mostrados em tabela.

Ainda na Tabela 2, também não houve diferença significativa entre os grupos na mediana do número de dias para surgimento da NF (NPx 5 dias *versus* Px 4 dias, $p=0,77$), na duração de antibiótico terapêutico para tratamento da NF (NPx 7 dias *versus* Px 7 dias, $p=0,54$) e na duração de internação hospitalar (NPx 24 dias *versus* Px 23 dias, $p=0,73$).

Quanto a frequência de mucosite entre os grupos, não houve diferença significativa entre eles, sendo NPx 111/169 (66%) *versus* Px 128/201 (64%), $p=0,77$; também não houve diferença nas categorias mucosite grau 1-2 (NPx 81/169 (48%) *versus* Px 99/201 (49%)) nem nas categorias grau 3-4 (NPx 30/169 (18%) *versus* Px 29/201 (15%)), com $p=0,68$ para ambos, Tabela 2.

Quanto a frequência de colite entre os grupos, também não houve diferença significativa entre eles, sendo NPx 66/169 (39%) *versus* Px 78/201 (39%), $p=1$. Da mesma maneira, também não houve diferença significativa nos quadros de colite com identificação de *C. difficile*, sendo NPx 3/169 (1,5%) *versus* Px 3/201 (1,5%), $p=1$, Tabela 2.

Quanto a mortalidade, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos na mortalidade em 30 dias, sendo NPx 5/169 (3%) *versus* Px 2/201 (1%), $p=0,25$; também não houve diferença estatisticamente significativa na mortalidade em 100 dias, sendo NPx 5/169 (3%) *versus* Px 3/201 (2%), $p=0,48$, Tabela 2.

Houve um total de 8 (2%) óbitos. Em 7 (1,8%) deles as causas foram sepse e em 1 (0,2%) foi descompensação de comorbidades. Não houve óbitos por recaída de doença no intervalo

considerado. A descompensação de comorbidade foi um quadro de insuficiência respiratória por exacerbação de DPOC (doença pulmonar obstrutiva crônica), sem febre ou evidência de infecção, 43 dias pós transplante; dados não mostrados em tabela.

Tabela 2. Características dos episódios de NF e evolução dos 370 participantes submetidos ao TCTH autólogo no período de janeiro de 2016 a dezembro de 2021.

	Total = 370 n (%)	NPx = 169 n (%)	Px = 201 n (%)	p-valor
Episódios de neutropenia febril	318 (86)	156 (92)	162 (81)	0,002
Infecção microbiologicamente documentada	67 (18)	39 (23)	28 (14)	0,09
Infecção clinicamente documentada	12 (3)	5 (3)	7 (3)	1
Dias para surgimento da NF, mediana (IIQ)	5 (3 - 6)	5 (3 - 6)	4 (3 - 6)	0,77
Dias de antibiótico terapêutico, mediana (IIQ)	7 (7 - 10)	7 (7 - 10)	7 (7 - 10)	0,54
Dias de internação hospitalar, mediana (IIQ)	23 (20 - 28)	24 (20 - 28)	23 (20 - 28)	0,73
Mucosite	239 (65)	111 (66)	128 (64)	0,77
Graus 1-2	180 (49)	81 (48)	99 (49)	0,68
Graus 3-4	59 (16)	30 (18)	29 (15)	0,68
Colite	144 (39)	66 (39)	78 (39)	1
Colite com identificação de <i>C. difficile</i>	6 (1,5)	3 (1,5)	3 (1,5)	1
Mortalidade por todas as causas em até 30 dias	7 (2)	5 (3)	2 (1)	0,25
Mortalidade por todas as causas em até 100 dias	8 (2)	5 (3)	3 (2)	0,48

IIQ: intervalo interquartil

7.3. Microrganismos identificados

A Tabela 3 mostra que as IMD tiveram uma distribuição significativamente diferente entre os dois grupos quanto a classificação das hemoculturas em: hemoculturas com bactérias gram-positivas (NPx 10/39 (26%) *versus* Px 15/28 (54%)), hemoculturas com bactérias gram-negativas (NPx 20/39 (51%) *versus* Px 12/28 (43%)) e hemoculturas polimicrobianas (NPx 9/39 (23%) *versus* Px 1/28 (3%)), com $p=0,02$. Essa diferença entre os grupos é decorrente das detecções de culturas com bactérias gram-positivas (mais presentes em no grupo Px) e culturas polimicrobianas (mais presentes no grupo NPx).

Dentre as 67 IMD foram isolados 82 microrganismos, pois algumas hemoculturas foram polimicrobianas e apresentaram dois ou mais patógenos, Tabela 4. A comparação das bactérias isoladas de acordo com o gênero mostrou diferença significativa entre os grupos, atribuídas a diferenças na identificação de *Staphylococcus* sp. (NPx 7/52 (13%) *versus* Px 14/30 (46,5%)) e de *Streptococcus* sp. (NPx 9/52 (17%) *versus* Px 0/30 (0%)), com $p=0,001$.

No grupo NPx houve uma maior variedade de gêneros e espécies, com predomínio de enterobactérias 22/52 (42%) e também com detecção de *Streptococcus* sp. 9/52 (17%), *Staphylococcus* sp. 7/52 (13%), *Pseudomonas aeruginosa* 6/52 (12%) e também outros microrganismos menos frequentes e que não entram nas classificações supracitadas 8/52 (16%). Já no grupo Px houve menor diversidade de espécies, não sendo detectado *Streptococcus* sp. 0/30 (0%) e não sendo detectada *Pseudomonas aeruginosa* 0/30 (0%); houve identificação principalmente de *Staphylococcus* sp. 14/30 (46,5%) e de enterobactérias 14/30 (46,5%); houve baixa identificação de microrganismos de outras categorias 2/30 (7%), Tabela 4.

Quanto aos microrganismos identificados, foram um total de 82 bactérias, sendo 36 (44%) enterobactérias, das quais foram 17 (21%) *Escherichia coli*, 13 (16%) *Klebsiella pneumoniae*, 4 (5%) *Enterobacter cloacae*, 1 (1%) *Enterococcus faecium*, 1 (1%) *Enterococcus faecalis*. No gênero dos *Staphylococcus* sp. foram identificadas 21 (26%) bactérias, sendo 15 (18%) *S. epidermidis*, 4 (5%) *S. hominis*, 1 (1%) *S. saprophyticus*, 1 (1%) *S. haemolyticus*, 1 (1%) *S. aureus*; o *S. aureus* identificado era resistente a oxacilina e foi detectado no grupo que recebeu profilaxia. No gênero *Streptococcus* sp. foram identificadas 9 (11%) bactérias, sendo 8 (10%) *S. viridans* e 1 (1%) *S. infantarius*. Foram identificadas 6 (7%) *Pseudomonas aeruginosa*. Foram identificadas outras bactérias menos habituais, que não se enquadram nas categorias convencionais e foram chamadas neste trabalho de “outras”, totalizando 10 (12%) bactérias, sendo elas 2 (2%) *Capnocytophaga sputigena* e 1 (1%) de cada de *Aeromonas* sp., *Bacillus cereus*, *Campylobacter* s.p, *Fusobacterium* sp., *Fusobacterium nucleatum*, *Gamella haemolysans*, *Leuconostoc mesenteroides*, *Rothia mucilaginosa*, dados não mostrados em tabelas.

Tabela 3. Comparação das 67 infecções microbiologicamente documentadas, distribuídas de acordo com a classificação de Gram, entre os grupos NPx e Px.

Infecções microbiologicamente documentadas (IMD)	Total = 67 n (%)	NPx = 39 n (%)	Px = 28 n (%)	p-valor
Classificação				0,02
Bactéria gram-positiva	25 (37)	10 (26)	15 (54)	
Bactéria gram-negativa	32 (48)	20 (51)	12 (43)	
Polimicrobiana	10 (15)	9 (23)	1 (3)	

Tabela 4. Classificação dos 82 microrganismos identificados, distribuídas de acordo com o gênero/espécie, entre os grupos NPx e Px.

Microrganismos	Total = 82 n (%)	NPx = 52 n (%)	Px = 30 n (%)	p-valor
Gênero/espécie				0,001
<i>Staphylococcus sp</i>	21 (26)	7 (13)	14 (46,5)	
<i>Streptococcus sp</i>	9 (11)	9 (17)	0 (0)	
Enterobactérias	36 (44)	22 (42)	14 (46,5)	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6 (7)	6 (12)	0 (0)	
Outros	10 (12)	8 (16)	2 (7)	

Staphylococcus sp: *S. epidermidis*, *S. hominis*, *S. saprophyticus*, *S. aureus*
Streptococcus sp: *S. viridans*, *S. infantarius*
Enterobactérias: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*
Outros: *Aeromonas sp*, *Bacillus cereus*, *Campylobacter sp*, *Capnocytophaga sputigena*, *Fusobacterium sp*, *Fusobacterium nucleatum*, *Gamella haemolysans*, *Leuconostoc mesenteroides*, *Rothia mucilaginosa*.

7.4. Perfil de resistência aos antibióticos

Quanto ao perfil de resistência dos microrganismos aos antibióticos, houve diferença significativa entre os grupos, como mostra a Tabela 5. Tal diferença foi decorrente das identificações nas seguintes categorias: multissensível, ESBL, resistente a oxacilina.

O grupo NPx apresentou maior detecção de microrganismos multissensíveis (NPx 32/52 (61%) *versus* Px 5/30 (17%), $p < 0,001$).

No grupo Px houve uma maior detecção de bactéria produtora de ESBL (NPx 3/52 (6%) *versus* Px 8/30 (27%), $p < 0,001$) e também teve maior resistência a oxacilina (NPx 5/52 (10%) *versus* Px 11/30 (36%), $p < 0,001$).

Não houve diferença significativa entre os grupos na resistência a fluoroquinolona (NPx 9/52 (17%) *versus* Px 4/30 (13%)) e nos microrganismos sem definição de perfil de resistência em antibiograma (NPx 3/52 (6%) *versus* Px 2/30 (7%)), Tabela 5. Dentro da categoria produtora de ESBL, 8 das 11 cepas identificadas também eram resistentes a fluoroquinolona, mas foram inseridos apenas na categoria ESBL para evitar duplicidade de registro.

Tabela 5. Classificação dos 82 microrganismos identificados, de acordo com perfil de resistência a antibióticos, entre os grupos NPx e Px.

Microrganismos	Total = 82 n (%)	NPx = 52 n (%)	Px = 30 n (%)	p-valor
Perfil de resistência				<0,001
Multissensível	37 (45)	32 (61)	5 (17)	
Resistente a fluoroquinolona	13 (16)	9 (17)	4 (13)	
ESBL	11 (13)	3 (6)	8 (27)	
Resistente a oxacilina	16 (20)	5 (10)	11 (36)	
Sem definição de perfil de resistência	5 (6)	3 (6)	2 (7)	

ESBL = Extended-Spectrum Beta-Lactamase

7.5. Fatores de risco para neutropenia febril

Na Tabela 6 estão mostradas as análises de regressão logística simples e múltipla para avaliação de fatores de risco de neutropenia febril. No modelo simples foram incluídas as variáveis: sexo, idade, comorbidades, diagnóstico, status de resposta pré-transplante, número linhas prévias, quimioterapia de condicionamento, profilaxia com fluoroquinolona, tempo até enxertia, tempo de neutropenia, colonização prévia, mucosite e colite.

As variáveis que se associaram a chance maior de NF na regressão simples foram: idade em anos OR 0,97 (IC 0,94 - 0,99), $p=0,02$; diagnóstico de LH OR 3,32 (IC 1,13 - 9,72) $p=0,03$; diagnóstico de LNH OR 5,15 (IC 2,12 - 12,52), $p<0,001$; resposta parcial (RP) OR 0,45 (IC 0,21 - 0,95), $p=0,04$; mais de 2 linhas prévias de tratamento OR 7,97 (IC 1,07 - 59,22) $p=0,04$; condicionamento BEAM-like OR 5,55 (IC 1,92 - 16,03), $p=0,002$; condicionamento Bussulfan-based OR 4,17 (IC 1,58 - 10,97), $p=0,004$; a não-profilaxia com fluoroquinolona OR 2,89 (IC 1,48 - 5,61), $p=0,002$; número de dias de neutropenia OR 1,58 (IC 1,26 - 1,96), $p<0,001$; presença de mucosite OR 2,93 (IC 1,61 - 5,33), $p<0,001$, sendo que tanto a grau 1-2 OR 2,24 (IC 1,22 - 4,14), $p=0,009$, quanto a mucosite graus 3-4 OR 17,22 (2,29 - 129,65), $p=0,006$; por último, a presença de colite OR 3,07 (IC 1,49 - 6,34), $p=0,002$, Tabela 6.

No modelo de regressão múltipla as variáveis que mantiveram associação com maior chance de NF foram: a não-profilaxia com fluoroquinolona OR 2,71 (IC 1,33 - 5,52), $p=0,006$; número de dias de neutropenia OR 1,34 (IC 1,06 - 1,71), $p=0,016$; presença de mucosite graus 3-4 OR 10,94 (IC 1,35 - 88,56), $p=0,025$; e presença de colite OR 2,79 (1,27 - 6,11), $p=0,01$.

Tabela 6. Fatores de risco associados ao desenvolvimento de neutropenia febril, nos 370 participantes submetidos ao TCTH autólogo no período de janeiro de 2016 a dezembro de 2021.

Variáveis	Regressão Simples OR (IC 95%)	p-valor	Regressão Múltipla OR (IC 95%)	p-valor
Gênero (fem vs masc)	1,13 (0,63 - 2,04)	0,68		
Idade, em anos	0,97 (0,94 - 0,99)	0,02		
Comorbidades Charlson (>3 vs ≤3)	1,95 (0,67 - 5,67)	0,22		
Diagnóstico				
LH vs MM	3,32 (1,13 - 9,72)	0,03	0,49 (0,03 - 7,93)	0,61
LNH vs MM	5,15 (2,12 - 12,52)	<0,001	0,62 (0,06 - 6,92)	0,7
Status de resposta				
VGPR x RC	0,55 (0,26 - 1,19)	0,13		
RP x RC	0,45 (0,21 - 0,95)	0,04		
DE x RC	0,57 (0,17 - 1,91)	0,36		
Linhas prévias de tratamento (>2 vs ≤2)	7,97 (1,07 - 59,22)	0,04	4,64 (0,57 - 37,87)	0,15
Quimioterapia de condicionamento				
BEAM-like vs MEL	5,55 (1,92 - 16,03)	0,002	5,93 (0,44 - 79,20)	0,18
Bussulfan-based vs MEL	4,17 (1,58 - 10,97)	0,004	3,56 (0,26 - 49,27)	0,34
Outros vs MEL	1,08 (0,12 - 9,55)	0,94		
Profilaxia com FQ (não vs sim)	2,89 (1,48 - 5,61)	0,002	2,71 (1,33 - 5,52)	0,006
Dias até enxertia	1,07 (0,85 - 1,35)	0,53		
Dias de neutropenia	1,58 (1,26 - 1,96)	<0,001	1,34 (1,06 - 1,71)	0,016
Colonização prévia (não vs sim)	1,24 (0,27 - 5,61)	0,77		
Mucosite (sim vs não)	2,93 (1,61 - 5,33)	<0,001		
Mucosite (graus 1-2 vs não)	2,24 (1,22 - 4,14)	0,009	1,69 (0,85 - 3,35)	0,131
Mucosite (graus 3-4 vs não)	17,22 (2,29 - 129,65)	0,006	10,94 (1,35 - 88,56)	0,025
Colite (sim vs não)	3,07 (1,49 - 6,34)	0,002	2,79 (1,27 - 6,11)	0,01

IC: intervalo de confiança; OR: odds ratio; FQ: fluoroquinolona

RC: resposta completa; VGPR: very good partial response; RP: resposta parcial; DE: doença estável

8. DISCUSSÃO

O uso de antibiótico profilático para pacientes submetidos TCTH autólogo é controverso, uma vez que o risco de neutropenia febril não é homogeneamente classificado como alto risco pela maioria das diretrizes internacionais de infecção em transplante (ISDA, NCCN, ASBMT), sendo que o uso fica a critério da instituição, a depender dos fatores de risco e do impacto na epidemiologia local de cada hospital. Portanto, objetivo desse estudo foi comparar o impacto do uso da FQ profilática (levofloxacino) em pacientes submetidos a TCTH autólogo no ACCCC, comparando os desfechos de um grupo que usou o levofloxacino profilático (Px) com outro que não usou (NPx).

Segundo as diretrizes do ISDA de 2018 os pacientes que devem receber profilaxia antibacteriana são aqueles com <100 neutrófilos/mm³ por > 7 dias⁵; em nossa amostra o tempo total de neutropenia (<1000 neutrófilos/mm³) teve mediana de 7 dias, sendo que o tempo de neutropenia grave (<100 neutrófilos/mm³) foi menor que 7 dias; portanto, por essa diretriz, a maioria dos nossos pacientes de TCTH autólogo não se encaixa como candidatos a profilaxia com antibióticos. Já as diretrizes da NCCN 2024 classificam TCTH autólogo como risco intermediário e o uso de profilaxia como sendo facultativo¹⁴.

8.1. Episódios neutropenia febril e mortalidade

Nosso estudo mostrou que o grupo que recebeu profilaxia com FQ teve menor incidência de NF, porém não houve diferença entre os grupos com relação às infecções microbiologicamente documentadas (IMD), mortalidade em 30 e em 100 dias. Essa tendência de redução na incidência de neutropenia febril, mas sem impacto na redução da mortalidade já foi demonstrada em diversos estudos^{9,13,16,20,21,23,50}.

O estudo que embasou e disseminou a prática da profilaxia antibiótica no TCTH foi um ensaio clínico randomizado, controlado, duplo-cego, multicêntrico, publicado em 2005 por Bucaneve *et al.* envolvendo 760 sujeitos com neutropenia grave por mais de 7 dias (incluindo pacientes submetidos TCTH autólogo); nesse estudo os pacientes que receberam levofloxacino comparado com placebo tiveram significativamente menor taxa de febre (Px 243 (65%) versus NPx 308 (86%), $p=0,001$) e de IMD (Px 74 (22%) versus NPx 131 (39%), $p<0,001$); porém, mesmo nesse estudo grande, não houve demonstração de redução de mortalidade (Px 10 (3%) versus NPx 18 (5%); $p=0,15$)¹⁶. Alguns anos após, de forma similar, Modi *et al.* publicaram estudo retrospectivo com 291 pacientes submetidos a TCTH autólogo, em um hospital dos EUA, no qual os pacientes que receberam FQ profilática (norfloxacino) também tiveram menor

ocorrência de neutropenia febril (Px 193 (77%) *versus* NPx 38 (97%), $p=0,005$); mas sem diferença em IMD (Px 67 (35%) *versus* NPx 16 (42%), $p=0,50$) e em mortalidade em 100 dias (Px 0 (0%) *versus* NPx 4 (2%), $p>0,99$)²⁰. Subsequentemente, em 2020 Signorelli *et al.* publicaram estudo no qual foram avaliados 214 pacientes submetidos a TCTH autólogo nos EUA, sendo que o grupo que recebeu levofloxacino teve menor incidência de NF (Px 60 (59%) *versus* NPx 101 (89%), $p<0,01$) e também menor ocorrência de IMD (Px 9 (10%) *versus* NPx 36 (35%), $p<0,01$), porém não houve impacto na mortalidade em 30 dias (Px 0 (0%) *versus* NPx 1 (1%), $p=0,99$) e na mortalidade em 100 dias (Px 4 (4%) *versus* NPx 1 (1%), $p=0,19$)⁹. Na Grécia, Eleutherakis *et al.* realizaram um ensaio clínico controlado randomizado com 157 pacientes submetidos a TCTH autólogo comparando o uso de profilaxia (ciprofloxacino) com placebo; o uso da profilaxia reduziu incidência de NF (Px 50 (56%) *versus* NPx 62 (91%), $p < 0,001$) e de IMD (Px 5 (6%) *versus* NPx 24 (35%), $p=0,005$), mas às custas de perda da resposta à primeira linha de tratamento empírico (Px 58 (66%) *versus* NPx 59 (84%), $p=0,025$), pois 34% dos pacientes que receberam profilaxia, ao ter NF, precisaram de segunda linha de tratamento com carbapenêmico, sugerindo que esses pacientes desenvolveram resistência à profilaxia; não ocorreram mortes atribuídas a infecção nesse estudo; diante dos dados de menor resposta ao antibiótico empírico inicial no grupo que recebeu profilaxia, os investigadores desse trabalho concluíram que a profilaxia não era recomendada para TCTH autólogo⁵¹.

Diante dos artigos acima citados, é possível perceber que a maioria dos estudos demonstrou redução a incidência de NF no grupo que recebeu profilaxia, porém sem redução de mortalidade, assim como no nosso estudo; a presença de IMD têm resultados variáveis conforme os estudos, alguns com redução significativa^{16,51} e outros não²⁰, de forma similar ao caso do nosso estudo, em que há uma tendência a menor presença de IMD, porém sem significância estatística. Essa diferença entre os estudos pode ser justificada por amostras menores comparadas ao estudo de Bucaneve *et al.*, que incluiu 760 sujeitos e demonstrou redução de IMD¹⁶.

Quanto a mortalidade, uma metanálise publicada por Gafter-Gvili *et al.* em 2005 mostrou resultados diferentes do nosso estudo e também das publicações acima⁵². A metanálise avaliou 95 ensaios clínicos controlados, realizados entre 1973 e 2004, que compararam antibiótico profilático (ciprofloxacino, ofloxacino, norfloxacino, pefloxacino, sulfametoxazol-trimetoprim, ácido nalidíxico) com placebo em pacientes internados por neoplasia (neoplasia hematológica, TCTH e neoplasia sólida); essa metanálise mostrou redução de febre, IMD, bem como redução de mortalidade por todas as causas (RR 0,67; IC95% 0,55 - 0,81). Essa é a única metanálise que mostra redução de mortalidade com profilaxia. Porém, Slavin *et al.*, em carta ao

editor do jornal JCO ⁵³, fez a crítica contundente a essa metanálise ao mencionar que a maioria dos ensaios incorporados foram antigos, da década de 1970 e 1980, época em que os estudos mostravam 36% de mortalidade, o que é bem diferente das taxas atuais de 5%; a hipótese é que na época o rápido reconhecimento da sepse e seu manejo oportuno eram inadequados e não eram realizados conforme os parâmetros atuais, o que justifica os melhores desfechos no grupo que estava em profilaxia ⁵³. Outra crítica a essa metanálise é que os dados foram inapropriados para avaliar o grau e a duração da neutropenia com a mortalidade ¹⁴.

É interessante salientar que nos estudos recentes que sucederam Bucaneve *et al.*, mesmo com amostras menores, mantiveram os achados de não-impacto na mortalidade ^{9,16,20,51}. Nos anos mais recentes, outras metanálises mostraram resultados mais similares com os do nosso estudo, como a metanálise de Kimura *et al.* de 2014 que analisou 17 ensaios clínicos controlados e randomizados, totalizando 1453 pacientes submetidos a TCTH, entre 1986 e 2012, que comparavam antibiótico profilático (principalmente FQ) com placebo. Nessa metanálise houve redução da incidência de NF no grupo que recebeu profilaxia (OR 0,16; IC95% 0,009 - 0,30) e redução de bacteremia (OR 0,31; IC95% 0,16 - 0,59), mas não houve alteração na mortalidade por todas as causas (OR 1,38; IC95% 0,41 - 4,58) e na mortalidade por infecção (OR 0,69; IC95% 0,34 - 1,39). A hipótese para o não-impacto na mortalidade é o fato de a mortalidade já ser baixa no TCTH autólogo e as medidas de manejo para sepse terem sido aplicadas prontamente nos estudos dos últimos anos ⁵⁰.

Uma outra metanálise recente foi conduzida por Egan *et al.*, publicada em 2019, avaliou 113 ensaios clínicos controlados randomizados, de 1981 a 2018, totalizando 13677 pacientes, adultos e pediátricos, com neoplasia e TCTH. O estudo mostrou redução na ocorrência de NF no grupo que recebeu profilaxia (RR 0,87; IC95% 0,82 - 0,93) e redução na bacteremia (RR 0,56; IC95% 0,41 - 0,76), mas não alterou mortalidade global (RR 0,85; IC95% 0,66 - 1,11). Os autores sinalizaram que o resultado de mortalidade foi diferente ao de Gafter-Gvili e atribuiu a diferença ao fato de o atual trabalho incluir estudos mais recentes; os autores também salientaram que essa metanálise também está em acordo com outras mais atuais, como a de Kimura *et al.* e de Imran *et al.* ^{23,50,54}.

No nosso estudo o uso de profilaxia com FQ também não reduziu o tempo de uso de antibióticos e o tempo de internação hospitalar, resultado similar foi encontrado em alguns estudos, como o estudo retrospectivo de 2018 de Ziegler *et al.* em um centro do EUA, com 324 pacientes submetidos a TCTH autólogo, comparando um grupo com profilaxia (levofloxacino) a outro grupo sem; a mediana do tempo de internação foi de 14 dias em ambos os grupos ($p=0,75$), não houve diferença na taxa de transferência para UTI (Px 8 (5%) *versus* NPx 12

(7%), $p=0,56$) e na taxa de reinternação (Px 18 (12%) *versus* NPx 18 (10%), $p=0,62$)²¹. Signorelli *et al.* detectaram redução na mediana do número de dias de uso de antibiótico para tratar a NF (Px 3,5 dias *versus* 5 dias, $p<0,01$), mas essa redução de dias de antibioticoterapia não se traduziu em redução do tempo de internação hospitalar, tendo ambos grupos mediana de 18 dias ($p=0,75$)⁹. De forma similar ao nosso trabalho, Eleutherakis *et al.* mostraram que ambos os grupos tiveram a mesma mediana de dias de internação hospitalar (19 dias) e o mesmo número de dias de antibiótico terapêutico (6 dias)⁵¹. Na mesma linha, Modi *et al.* também documentaram a mesma mediana de dias de internação hospitalar em ambos os grupos (14 dias, $p=0,60$) e também mostraram que não houve diferença estatística na taxa de transferência para a UTI (Px 23 (9%) *versus* NPx 5 (13%); $p=0,56$) e no número de dias de UTI (Px 7 dias *versus* NPx 4 dias; $p=0,76$)²⁰. Ainda na mesma direção, Clerici *et al.* em estudo com 359 TCTH realizados na Itália mostrou que não houve diferença no tempo de internação hospitalar (Px 19 dias *versus* NPx 17 dias; $p=0,379$) e também não houve diferença na taxa de reinternação (ambos 3%, $p=0,999$)²⁹.

Com relação a ocorrência de infecção por *C. difficile*, não houve diferença entre os grupos no nosso trabalho. Alguns trabalhos prévios demonstraram que o uso de FQ é um fator de risco para surtos de colite por *C. difficile*, porém esses trabalhos foram realizados em hospitais gerais, com pacientes clínicos e cirúrgicos, que receberam FQ de forma terapêutica para tratar infecções já estabelecidas^{55,56}. Em trabalhos realizados em cenários mais parecidos com o nosso, no qual a FQ foi administrada de forma profilática para pacientes neutropênicos submetidos a TCTH, não houve aumento de colite por *C. difficile*^{9,20,21,23,29,57}. Isso pode ter acontecido pois o tempo de uso do levofloxacino para profilaxia é mais curto que o tempo de uso para o ciclo de tratamento. De qualquer maneira, esse dado de FQ como fator de risco para surtos de colite por *C. difficile* não pode ser negligenciado, como salienta a diretriz da IDSA para infecção por *C. difficile*, que recomenda restrição do uso de fluoroquinolona para prevenir essa complicação⁵⁸.

Em nosso trabalho, dentre as características pré-TCTH, o grupo que não recebeu profilaxia apresentava maior frequência de colonização prévia no swab retal de rastreio realizado na admissão hospitalar. Embora não tenha sido objeto do presente estudo, é importante salientar que nenhum paciente com colonização prévia apresentou NF com a identificação em hemocultura do microrganismo da colonização; ainda em nosso trabalho, na regressão logística simples e múltipla não houve associação de colonização prévia com incidência de NF.

Na literatura existem dados díspares quanto ao impacto da colonização na associação com

infecção e mortalidade no TCTH, sendo esse um tema controverso. Alguns pesquisadores indicam a colonização como fator de risco para infecção e mortalidade⁵⁹⁻⁶¹, mas outros estudos não demonstram impacto da colonização nos desfechos⁶²⁻⁶⁵, havendo grande heterogeneidade dos resultados. Mesmo com dados heterogêneos quanto aos desfechos, os autores concordam quanto à vigilância ativa da colonização e medidas para evitar a disseminação hospitalar^{59,62,63}. Diante do exposto, a antibioticoterapia empírica deve ser individualizada, com particular atenção aos pacientes colonizados que não responderam ao esquema inicial e àqueles que têm outros fatores de risco, como neutropenia prolongada e TBI⁵⁹, até que surjam estudos mais robustos e com dados mais assertivos acerca do papel da colonização na infecção pós TCTH^{59,62}.

8.2. Microrganismos e padrão de resistência

Historicamente, até os anos 1980, bacilos gram-negativos, particularmente *Pseudomonas aeruginosa*, eram os patógenos mais comumente identificados na neutropenia febril. A introdução do uso de antibióticos profiláticos para cobertura de gram-negativos, como as FQ, e o maior uso de cateteres venosos colaboram para uma mudança de padrão de bactérias, com predomínio de cocos gram-positivos, notadamente *Staphylococcus epidermidis*. Recentemente, após os anos 2000, tem havido uma tendência de novo aumento de bactérias gram-negativas, devido a emergência de cepas gram-negativas resistentes aos antibióticos, mas ainda com predomínio de gram-positivos na razão 55:45 em relação a gram-negativo⁶⁶.

Nosso trabalho apresenta similaridades com o padrão histórico, pois nos pacientes NPx foi notado uma maior proporção de bactérias gram-negativas e culturas polimicrobianas, bem como maior variedade de microrganismo nesse grupo; por outro lado, nos pacientes Px houve uma maior proporção de bactérias gram-positivas (principalmente *Staphylococcus* sp. e menos *Streptococcus* sp.) e menor proporção de gram-negativas, possivelmente pelo efeito do levofloxacino nas bactérias gram-negativas e nos *Streptococcus*.

Estudos no cenários de TCTH e profilaxia também mostraram padrão de microrganismos similar ao encontrado em nosso trabalho, como de Bucaneve *et al.*, Modi *et al.* e Signorelli *et al.*, todos com menor detecção de bactérias gram-negativas no grupo de que foi exposto a profilaxia com FQ e maior detecção de bactérias gram-positivas nesse grupo^{9,16,20}.

Nos últimos anos, estudos têm pousado atenção no surgimento de cepas resistentes, devido ao uso frequente de FQ profilática na prática clínica^{13,67}. Em nosso trabalho, o grupo que recebeu levofloxacino teve, significativamente, menor detecção de cepas multissensíveis e

maior detecção de microrganismos produtores de ESBL e resistentes a oxacilina. Não detectamos diferença na resistência a fluoroquinolona em nosso estudo, mas é importante salientar que dentro da categoria produtora de ESBL, 8 das 11 cepas identificadas também eram resistentes a fluoroquinolona, mas foram inseridos apenas na categoria ESBL para evitar duplicidade de registro. É possível que a não-diferença na resistência a fluoroquinolona tenha ocorrido devido a alguns dos microrganismos resistentes a fluoroquinolona terem sido computados apenas na categoria ESBL, pois esta envolvia uma resistência mais ampla a antibióticos.

Nossos dados de aumento de resistência vão em concordância com diversos estudos, reforçando que a emergência de resistência é uma preocupação pertinente.

Revisão realizada para avaliação do perfil epidemiológico de unidades de internação de onco-hematologia realizada para o ECIL-4 (4th European Conference on Infections in Leukemia), em vários centros pelo mundo, mostraram medianas de 56% de enterobactérias resistentes à FQ, 34% de enterobactérias produtoras de ESBL, 44% de *P. aeruginosa* resistente à carbapênemico, 56% de *S. aureus* resistente à oxacilina, 80% de *Staphylococcus* coagulase-negativo resistente à oxacilina ⁶⁶, evidenciando a franca progressão de resistência nos últimos anos.

Revisões de literatura realizadas por Bow *et al.* e Ng *et al.* mostraram que o uso profilático de FQ se associou a maior detecção de cepas resistentes a essa classe ^{68,69}. As FQ alteram a microbiota intestinal normal ao suprimir bacilos gram-negativos, favorecendo a predominância dos bacilos gram-negativos resistentes. Durante a neutropenia e quebra de barreira mucosa, devido à ocorrência de mucosite, esses bacilos gram-negativos resistentes (principalmente enterobactérias e *P. aeruginosa*) podem sofrer translocação e causar bacteremia. No contexto de alta prevalência de resistência, há dificuldade para escolha de melhor antibiótico terapêutico empírico e o atraso na assertividade da escolha da terapia empírica adequada é fator de risco para mortalidade na NF ^{31,35,68-70}. Gasink *et al.* sinalizaram que o principal fator de risco para a identificação de *Pseudomonas aeruginosa* resistente à FQ foi o uso prévio de FQ. Estudo alemão de Kern *et al.* acompanhou o perfil epidemiológico ao longo de 10 anos de uso de profilaxia com FQ para pacientes com leucemia aguda e detectou aumento progressivo de *E. coli* resistente a FQ, atingindo mais de 50% dos isolados, com surgimento de novos clones não observados previamente; o surgimento de resistência pode neutralizar o potencial efeito benéfico da profilaxia ²⁴. Ainda no âmbito da resistência a FQ, Egan *et al.*, em metanálise já citada acima, mostraram que os pacientes que receberam profilaxia com FQ apresentaram maior resistência a FQ nas cepas isoladas (RR 3,35; IC95% CI 1,12 - 10,03) ²³.

Além do uso de FQ induzir resistência a sua própria classe de antibiótico, ele pode induzir resistência a outras classes, através de mecanismos como mutação de genes da topoisomerase, expressão de bombas de efluxo e transmissão horizontal de plasmídios contendo genes de co-resistência a múltiplas drogas ^{68,72}.

Alguns artigos mostraram aumento de detecção de bactérias produtoras de ESBL nos grupos que receberam profilaxia com FQ, assim como notado em nosso trabalho. Aldeyab *et al.* analisaram, em estudo retrospectivo ecológico de 2012, a incidência de bactérias produtoras de ESBL em um intervalo de tempo de 5 anos e demonstraram correlação entre o uso de FQ e a maior incidência de bactérias ESBL em culturas; quando foi instituída política de restrição de FQ no ambiente hospitalar e na comunidade, houve redução na detecção de ESBL, evidenciando associação do uso de FQ com a detecção de ESBL ²⁸. De forma semelhante, Çeken *et al.* analisaram 112 pacientes com neoplasias hematológicas e TCTH, em um centro na Turquia em 2018, e mostraram que 57% das enterobactérias eram produtoras de ESBL, sendo que o uso de FQ foi o principal fator de risco (OR 2,46; IC95% 1,15 - 5,28; $p=0,018$); nesse mesmo estudo, a infecção por ESBL e o início de terapia empírica inapropriada foram fatores de risco para mortalidade ³². Seguindo a mesma vertente, Trecarichi *et al.* mostraram que infecção por ESBL é fator de risco para mortalidade em pacientes hematológicos com NF (OR 8,84; IC95% 1,48 - 52,91; $p=0,01$), bem como o início de terapia empírica inapropriada (OR 14,96; IC95% 1,95 - 114,51; $p=0,009$) para esses pacientes ³¹.

Em estudo similar ao nosso realizado em centro brasileiro com desenho observacional retrospectivo caso-controle em 2013, Garnica *et al.* compararam dois grupos de pacientes hematológicos (incluindo TCTH autólogo e alogênico) que fizeram uso de FQ profilática e que não fizeram uso, em dois períodos distintos de tempo. O grupo que recebeu FQ teve maior detecção de cepas resistentes à FQ, cepas ESBL e apresentou maior uso de carbapenêmicos; essas alterações foram identificadas nos pacientes que estavam em vigência de FQ profilática e também em pacientes que estavam na mesma unidade de hematologia por outras complicações, indicando o impacto do uso FQ profilática no perfil de resistência das bactérias da unidade como um todo; em outros setores do hospital que não realizavam profilaxia antimicrobiana, o padrão de resistência não se alterou, o que reforça a relação da FQ como fator desencadeante para a resistência ¹⁹.

Nosso trabalho não evidenciou a presença de bactérias resistentes a carbapenêmicos, mas alguns estudos mostraram que o uso de FQ pode se associar também à resistência a carbapenêmicos, além da resistência à própria FQ e à detecção de ESBL. Hakki *et al.* realizou estudo em 2019 que avaliou pacientes com neoplasias hematológicas e TCTH submetidos ou

não ao uso de FQ profilática e evidenciou o que uso de FQ profilática era o único fator de risco significativo para bacteremia por *P. aeruginosa* não-susceptível a meropenem (OR 14,4; IC95% 4,1 - 62; $p < 0,0001$); esses pesquisadores realizaram sequenciamento genômico no DNA dessas bactérias para esclarecer o mecanismo de resistência ao meropenem e detectaram mutações que aumentam as bombas de efluxo que exportam carbapênemico para fora da bactéria e também detectaram mutações que reduzem as porinas responsáveis por permitir a entrada do carbapênemico na célula bacteriana; esse estudo concluiu que FQ profilática promove a seleção de cepas de *P. aeruginosa* não-susceptíveis a meropenem ²⁵. Outro estudo realizado nos EUA também mostrou aumento na detecção de *S. aureus* resistente a oxacilina no grupo de pacientes expostos a FQ profilática ⁷³.

Outros estudos mostraram que o uso de FQ profilático pode estar associado a alterações nos padrões de sensibilidade e resistência a múltiplas classes de antibióticos. Clerici *et al.*, em estudo italiano já mencionado com 359 pacientes submetidos TCTH (autólogo e alogênico), realizados entre 2018 a 2020, que avaliou o uso de levofloxacino profilático mostrou que o grupo NPx teve maior susceptibilidade a fluoroquinolonas (NPx 39 (49%) *versus* Px 1 (10%), $p=0,03$), maior susceptibilidade a piperacilina/tazobactam (NPx 52 (71%) *versus* Px 3 (30%), $p=0,026$), e maior susceptibilidade a carbapênemicos (NPx 68 (95%) *versus* Px 5 (50%), $p=0,001$). Os autores concluíram que descontinuar o uso de levofloxacino levou a aumento na ocorrência de infecção por BGN, porém sem mudança na mortalidade e com substancial redução nas cepas de BGN resistentes a antibióticos ²⁹.

Estudo realizado por Guimarães *et al.*, em centro brasileiro, com 310 pacientes submetidos a TCTH (autólogo e alogênico), entre 2016 a 2019, comparou um grupo que usou levofloxacino com um grupo que não usou; os resultados mostraram que o grupo que usou levofloxacino teve maior detecção de BGN resistentes a FQ (Px 18 (60%) *versus* NPx 5 (17%), $p=0,001$) e resistentes a cefalosporinas de terceira geração (Px 13 (43%) *versus* NPx 4 (13%), $p=0,02$); o grupo que usou levofloxacino teve menor incidência de infecção de corrente sanguínea, mas teve maior detecção de cepas resistentes, como descrito acima, e também maior mortalidade em 30 dias (Px 8 (27%) *versus* NPx 1 (3%), $p=0,03$). Os autores hipotetizaram que o grupo que usou levofloxacino teve maior mortalidade devido à maior resistência e, consequentemente, à escolha inadequada do antibiótico terapêutico empírico inicial na vigência de NF ⁷⁴.

Alguns autores tem proposto que, em vez da profilaxia, a detecção precoce e o manejo adequado na neutropenia febril e da sepse sejam melhores estratégias ⁵³. O início prontamente de antibiótico terapêutico empírico adequado e a expansão volêmica são recomendações

alinhadas com *Surviving Sepsis Campaign*⁷⁵. Autores interpretam que estudos que comprovaram benefício da profilaxia há algumas décadas foram realizados quando o manejo da sepse não era tão bem estabelecido como é hoje⁵³. Estudo australiano em hospital oncológico mostrou que o estabelecimento de protocolos clínicos institucionais para rápido reconhecimento de sepse, coleta precoce de hemoculturas, início oportuno de antibioticoterapia empírica e expansão volêmica foram responsáveis por melhora de desfechos no grupo que aplicou os protocolos, como maior aplicação de antibiótico terapêutico apropriado (190 (90%) *versus* 84 (76%)), menor taxa de internação em UTI (36 (17%) *versus* 39 (36%)), menor duração de internação em UTI (7,7 *versus* 9,9 dias) e menor mortalidade relacionada a sepse em (10 (5%) *versus* 18 (16%)), todos com $p < 0,05$ ⁷⁶.

Diante desses dados de ausência de benefício da profilaxia na mortalidade e de impacto negativo na resistência nas últimas décadas, algumas diretrizes têm modificado suas orientações e não recomendado mais a FQ profilática durante a NF, como a diretriz da European Society for Medical Oncology (ESMO) e também a diretriz australiana. Na diretriz australiana, os autores não recomendam o uso de FQ profilática no TCTH, mas sinalizam que seu uso pode ser aplicado no contexto de TCTH ambulatorial, evitando assim internações por episódios de neutropenia febril^{13,67,77,78}.

Adicionalmente, o uso racional e otimizado de antibióticos, com o intuito de prevenir o surgimento de resistência, está nas diretrizes do programa de gerenciamento de antibióticos (*Antimicrobial Stewardship*), prática que é endossada pela ISDA e pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)^{79,80}. Os programas de *Antimicrobial Stewardship* tem papel central em otimizar o uso de antibióticos em uma era de crescente resistência bacteriana, porém a aplicação desses programas em pacientes com TCTH é desafiadora, devido às características únicas dessa população, como a imunossupressão, a maior vulnerabilidade a infecções, o uso de quimioterápicos, a presença de dispositivos invasivos e o risco de infecções associadas à assistência^{81,82}. Acreditamos que nosso trabalho trouxe informações úteis para uso otimizado de antibióticos para os programas de *Antimicrobial Stewardship* na população de TCTH ao mostrar que o não-uso de antibiótico profilático é seguro clinicamente e traz benefícios por não predispor a resistência bacteriana.

8.3. Fatores de risco associados a neutropenia febril

Para avaliação de fatores de risco associados a desenvolver neutropenia febril, foram realizados análise de regressão logística simples e múltipla. As variáveis que tiveram associação

com ocorrência de NF após análise múltipla foram: não-profilaxia com fluoroquinolona, maior tempo de neutropenia em dias, mucosite graus 3-4 e colite.

O uso de fluoroquinolona como fator protetor na NF (e o não-uso como fator de risco) é descrito na literatura, como já debatido nos parágrafos anteriores. Quanto aos demais fatores de risco encontrados:

8.3.1. Tempo de neutropenia e NF

Em nosso trabalho foi demonstrado que o maior número de dias de neutropenia é fator de risco para NF. Essa relação já é bem estabelecida em vários estudos, sendo que a duração da neutropenia e sua intensidade são parâmetros utilizados pelas diretrizes para estabelecer as classificações de risco de NF ^{77,83-85}. Piñana *et al.* mostraram que duração de neutropenia (menos 1000 neutrófilos/mm³) por 9 dias ou mais foi o único fator de risco para bacteremia (RR 2,6; IC95% 1,76 -3,83; $p < 0,001$) em TCTH autólogo e Hamalainen *et al.* mostraram que a duração da neutropenia está relacionada a maior risco de sepse grave ^{83,84}. Com o intuito de reduzir a duração da neutropenia e, conseqüentemente, os riscos associados a ela, é indicado o uso de fator estimulante de colônia de granulócitos (G-CSF, do inglês: *granulocyte colony-stimulating factor*), como filgrastim e pegfilgrastim, após a realização de quimioterapia de alta dose de condicionamento no TCTH autólogo. Estudo multicêntrico prospectivo alemão com pacientes submetidos a TCTH autólogo demonstrou que pacientes com boa resposta a G-CSF (mediana de 6 dias de neutropenia) comparado pacientes com baixa resposta a G-CSF (com 8 dias de neutropenia) apresentavam menor incidência de NF e infecções ⁸⁶. Da mesma forma, metanálise de Dekker *et al.* com 33 estudos e 2669 pacientes de TCTH (autólogo e alogênico) demonstrou que o uso de G-CSF reduziu significativamente risco de infecção, duração do uso de antibióticos parenterais, duração na neutropenia e duração da internação hospitalar; entretanto não houve alteração na mortalidade relacionada à infecção ⁸⁷. As diretrizes da ASBMT, que são de 2009, não definem com precisão a indicação do uso de G-CSF; já as diretrizes mais recentes da ESMO de 2016 e ASCO (American Society of Clinical Oncology) de 2015, que levam em conta os estudos recentes e metanálises, recomendam fortemente e com alto grau de evidência o uso de G-CSF no TCTH autólogo, devido potenciais benefícios e raros efeitos colaterais ^{18,77,88}.

8.3.2. Mucosite e NF

A correlação de mucosite oral e mucosite gastrointestinal/colite com neutropenia febril pode ser explicada pelo seguinte mecanismo fisiopatológico: o trato gastrointestinal (TGI) tem

uma rica e diversa microbiota; na vigência de mucosite, que é a inflamação da mucosa do TGI induzida pela quimioterapia citotóxica, há o surgimento de portas de entrada para a translocação dessas bactérias; quando combinada com a neutropenia, essa translocação bacteriana pode se manifestar como febre e bacteremia e levar a complicações, como sepse ^{4,33,89,90}.

Em estudo com grande base de dados norte-americana publicado em 2023, Satheeshkumar *et al.* analisaram dados de mucosite oral e de mucosite de trato gastrointestinal em mais de 71.000 indivíduos submetidos a quimioterapia para leucemia aguda e para MM, bem como pacientes submetidos TCTH alogênico e autólogo por essas doenças. Mucosite oral e mucosite de trato gastrointestinal associaram-se significativamente a chance maior de NF tanto na leucemia quanto no MM, mantendo a associação na análise de subgrupos submetidos a transplante autólogo e alogênico ⁸⁹. Similarmente, Fanning *et al.* demonstraram que mucosite grave em pacientes submetidos a TCTH autólogo se associou com menor sobrevida global no primeiro ano pós transplante e, em análise multivariada, mucosite apresentou-se como fator de risco para mortalidade global⁹¹.

Considerando mucosite oral e de TGI como fator de risco para NF, esforços para um melhor manejo dessa situação podem trazer efeitos benéficos substanciais. Kashiwasaki *et al.* mostrou pacientes submetidos a TCTH alogênico que receberam cuidados profissionais de higiene oral tiveram redução significativa na incidência de mucosite de 93,5% para 66,7% e também redução significativa na incidência de neutropenia febril de 82,3% para 60,3%, em relação aos que não tiveram as medidas de higiene oral por profissional especializado, indicando que a prevenção e o manejo da mucosite oral estão associados à redução da incidência de NF⁹⁰. Além do acompanhamento com equipe de estomatologia especializada, outras estratégias para manejo de mucosite oral são crioterapia durante infusão de quimioterápico, palifermina como fator de crescimento de queratinócitos, fotobiomodulação (laser de baixa potência) intraoral e extraoral, uso de protetores tópicos de mucosa e bochechos bicarbonatados ⁹².

Crioterapia é o resfriamento da mucosa oral, com o objetivo de causar vasoconstrição local e minimizar a exposição da mucosa à quimioterapia citotóxica, com consequente redução do dano local. Como o resfriamento oral é temporário, ele é realizado concomitantemente à infusão da quimioterapia, com melhor ação nos casos em que o quimioterápico é infundido brevemente e tem meia-vida curta. A técnica de administração pode ser por cubos de gelo, sorvetes ou dispositivos específicos de resfriamento oral ^{92,93}. O uso é bem estabelecido para TCTH autólogo para MM com uso de melfalano ⁹⁴, mas também existem alguns estudos que mostram benefício para outras quimioterapias de condicionamento de TCTH autólogo e

alógeno⁹⁵. A recomendação da diretriz da Multinational Association of Supportive Care in Cancer e International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO) é para o uso de crioterapia em pacientes que receberão altas doses de melfalano no TCTH autólogo, medida que se comprovou eficaz e custo-efetiva^{92,93}.

Fotobiomodulação (FBM) é a aplicação laser de baixa potência em regiões da mucosa oral. O laser tem a capacidade de diminuir a resposta imune aberrante, a inflamação e a dor e é capaz de estimular cicatrização e regeneração tecidual⁹⁶. É estratégia recomendável pelas diretrizes da MASCC/ISOO para prevenir mucosite em pacientes submetidos a TCTH com quimioterapia de alta dose, com ou sem TBI^{92,93}. Em ensaio de Ferreira *et al.* foi mostrado que pacientes submetidos TCTH que receberam FBM tiveram menos mucosite grave em relação ao grupo placebo (3 (17%) versus 11 (61%), $p=0,015$)⁹⁷, benefício evidenciado em numerosos ensaios clínicos, o que conferiu alto nível de evidência para a recomendação das diretrizes da MASCC/ISOO^{92,93,96}. Portanto, FBM é prática recomendável para prevenção de mucosite oral em TCTH, uma vez que traz benefícios substanciais, reduz uso de opioides e de nutrição parenteral e praticamente não agrega efeitos adversos⁹⁸.

Palifermina é um fator recombinante de crescimento de queratinócitos que estimula a proliferação e diferenciação células epiteliais, incluindo células de mucosa de TGI, portanto pode ser usado para prevenção de mucosite. Conforme diretrizes da MASCC/ISOO e recomendação de especialistas, a palifermina pode ser usada para pacientes que serão submetidos a TCTH autólogo com TBI^{92,93}, porém com baixo nível de evidência, dada a heterogeneidade das características dos pacientes nos estudos⁹⁹. Alguns estudos mostram redução de mucosite grau 3-4 de 98% para 63%, redução da duração dos dias de mucosite de 9 para 6 dias e menor uso de opioides e de nutrição parenteral¹⁰⁰, enquanto outros mostram ausência de benefício^{101,102}. Portanto, o uso da palifermina é uma estratégia a ser considerada, mas o seu benefício modesto e a não-comprovação de eficácia em cenários de condicionamento sem-TBI devem ser ponderados, considerando também o alto custo da medicação e a não aprovação na ANVISA.

Para a lesão das mucosas em outras porções de aparelho digestivo, como a mucosite gastrointestinal/colite, não existem muitas estratégias profiláticas estudadas no cenário de TCTH. As escalas para mensurar o grau de mucosite nessas regiões são limitadas, sendo a lesão epitelial avaliada indiretamente, através da frequência de diarreia e de dor abdominal. As recomendações do MASCC e ESMO são dirigidas para pacientes com mucosite de TGI/colite devido a malignidades sólidas pélvicas, submetidos a radioterapia; nesses casos são propostos uso de probióticos contendo *Lactbacillus*, câmara hiperbárica, sulfassalazina, mas essas

medidas não são recomendadas no TCTH, sendo o uso de probióticos contraindicados na neutropenia. Dessa forma, ainda há uma lacuna de conhecimento na profilaxia e no manejo da mucosite de TGI baixa nesta população^{92,93,101,103}.

Acreditamos que esforços para aplicar melhores estratégias para manejo desses fatores de risco de mucosite oral, como FBM e higiene oral, são eficazes para prevenção de NF e não agregam efeitos colaterais tão adversos, como a emergência de resistência bacteriana associada a profilaxia antibiótica.

8.4. Outras considerações e limitações

Consideramos que estudos para avaliação de custos, com enfoque em farmacoeconomia, seriam interessantes e de grande valia. Porém acreditamos que a análise financeira foge da capacidade de abrangência do nosso trabalho, que foi desenhado para mensurar impactos clínicos. Consideramos que estudos desenhados para determinar o impacto econômico da profilaxia, com ferramentas para mensurar e detalhar os custos, são muito importantes. A profilaxia reduz a incidência de NF, mas leva a identificação de mais microrganismos resistentes, que demandam antibióticos de maior espectro e de novas gerações, que mais são mais custosos; portanto, os valores economizados de uma forma podem vir a ser despendidos de outra.

Este estudo tem como limitações o fato de ter sido retrospectivo, unicêntrico e não-randomizado. Os grupos foram avaliados em 2 períodos de tempo, usando controle histórico como comparador, não sendo possível descartar potencial diferença de momento epidemiológico na instituição.

Como pontos positivos consideramos que o nosso trabalho teve uma amostra mais numerosa que a maioria dos demais trabalhos na literatura e que foi capaz de corroborar dados encontrados em outras instituições. Também pesquisamos e encontramos demais fatores de risco para neutropenia febril, como a mucosite oral e mucosite de trato gastrointestinal/colite, dados estes que podem direcionar os cuidados de suporte do TCTH para outros fatores de risco para NF, além da estratégia medicamentosa de profilaxia bacteriana.

9. CONCLUSÃO

O uso de fluoroquinolona profilática não tem recomendação uniforme pelas diretrizes internacionais para TCTH autólogo, que orientam ponderar o uso conforme características epidemiológicas da instituição. Neste estudo o uso de FQ não se associou a redução de desfechos mais importantes, como infecção microbiologicamente documentada e mortalidade. Em contrapartida, a profilaxia se correlacionou com a maior identificação de bactérias com algum padrão de resistência a antibióticos.

Portanto, não consideramos vantajoso o uso de profilaxia com FQ no TCTH autólogo. Consideramos que o tratamento oportuno da neutropenia febril com antibiótico terapêutico precoce é mais indicado, por apresentar os mesmos índices de mortalidade e de tempo de internação, sem agregar os potenciais efeitos deletérios da fluoroquinolona profilática, como emergência de resistência e disbiose de trato gastrointestinal.

Em alguns cenários específicos, como o TCTH autólogo realizado de forma ambulatorial, no qual o paciente não está prontamente no serviço hospitalar para receber antibiótico terapêutico, consideramos que a FQ profilática tem seu papel. Porém, no cenário hospitalar, não consideramos benéfica a profilaxia com FQ.

10. REFERÊNCIAS

1. Snowden JA, Sánchez-Ortega I, Corbacioglu S, Basak GW, Chabannon C, de la Camara R, et al. Indications for haematopoietic cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2022. *Bone Marrow Transplant.* 2022;57(8):1217–39.
2. Vaughan W, Seshadri T, Bridges M, Keating A. The Principles and Overview of Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation. In: Bishop M. *Hematopoietic Stem Cell Transplantation.* 1st ed. Boston: Springer; 2009. p. 23–45.
3. Styczyński J, Tridello G, Koster L, Iacobelli S, van Biezen A, van der Werf S, et al. Death after hematopoietic stem cell transplantation: changes over calendar year time, infections and associated factors. *Bone Marrow Transplant.* 2020;55(1):126–36.
4. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2011;52(4).
5. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, Crews J, Gleason C, Langston AA, et al. Antimicrobial prophylaxis for adult patients with cancer-related immunosuppression: ASCO and IDSA clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2018;36(30):3043–54.
6. Pizzo PA, Armstrong D, Bodey G, Pauw B d., Feld R, Glauser M, et al. From the Immunocompromised Host Society: The Design, Analysis, and Reporting of Clinical Trials on the Empirical Antibiotic Management of the Neutropenic Patient: Report of a Consensus Panel. *J Infect Dis.* 1990 Mar 1;161(3):397–401.
7. Bow EJ. Neutropenic Fever Syndromes in Patients Undergoing Cytotoxic Therapy for Acute Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. *Semin Hematol.* 2009 Jul;46(3):259–68.
8. Centers for Disease Control and Prevention. National Healthcare Safety Network (NHSN) Patient Safety Component Manual. Atlanta (GA): CDC; [2024]. [Internet]. Available from: https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/pcsmanual_current.pdf.
9. Signorelli J, Zimmer A, Liewer S, Shostrom VK, Freifeld A. Incidence of Febrile Neutropenia in Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplant (HSCT) Recipients on levofloxacin prophylaxis. *Transpl Infect Dis.* 2020;22(2):1–10.

10. Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, Livermore DM, Mikulska M, Viscoli C, et al. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: Summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. *Haematologica*. 2013;98(12):1826–35.
11. Girmenia C, Bertaina A, Piciocchi A, Perruccio K, Algarotti A, Busca A, et al. Incidence, Risk Factors and Outcome of Pre-engraftment Gram-Negative Bacteremia after Allogeneic and Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation: An Italian Prospective Multicenter Survey. *Clin Infect Dis*. 2017;65(11):1884–96.
12. Klastersky J. Management of fever in neutropenic patients with different risks of complications. *Clin Infect Dis*. 2004;39(SUPPL. 1).
13. Mikulska M, Averbuch D, Tissot F, Cordonnier C, Akova M, Calandra T, et al. Fluoroquinolone prophylaxis in haematological cancer patients with neutropenia: ECIL critical appraisal of previous guidelines. *J Infect*. 2018;76(1):20–37.
14. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections Version 1.2024. © National Comprehensive Cancer Network. [Internet]. 2024. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/infections.pdf
15. Lyman GH, Abella E, Pettengell R. Risk factors for febrile neutropenia among patients with cancer receiving chemotherapy: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2014 Jun;90(3):190–9.
16. Bucaneve G, Micozzi A, Menichetti F, Martino P, Dionisi MS, Martinelli G, et al. Levofloxacin to Prevent Bacterial Infection in Patients with Cancer and Neutropenia. *N Engl J Med*. 2005 Sep 8;353(10):977–87.
17. Singh AD, Parmar S, Patel K, Shah S, Shore T, Gergis U, et al. Granulocyte Colony-Stimulating Factor Use after Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplantation: Comparison of Two Practices. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018 Feb;24(2):288–93.
18. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, et al. Guidelines for Preventing Infectious Complications among Hematopoietic Cell Transplantation Recipients: A Global Perspective. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15(10):1143–238.
19. Garnica M, Nouér SA, Pellegrino FLPC, Moreira BM, Maiolino A, Nucci M. Ciprofloxacin prophylaxis in high risk neutropenic patients: Effects on outcomes, antimicrobial therapy and resistance. *BMC Infect Dis*. 2013;13(1).
20. Modi D, Jang H, Kim S, Surapaneni M, Sankar K, Deol A, et al. Fluoroquinolone

- prophylaxis in autologous hematopoietic stem cell transplant recipients. *Support Care Cancer*. 2017;25(8):2593–601.
21. Ziegler M, Landsburg D, Pegues D, Bilker W, Gilmar C, Kucharczuk C, et al. Fluoroquinolone Prophylaxis Is Highly Effective for the Prevention of Central Line–Associated Bloodstream Infections in Autologous Stem Cell Transplant Patients. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(5):1004–10.
 22. Maakaron JE, Liscynsky C, Boghdadly Z El, Huang Y, Agyeman A, Brammer J, et al. Fluoroquinolone Prophylaxis in Autologous Stem Cell Transplantation: Worthy of a Second Look. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020;26(8):e198–201.
 23. Egan G, Robinson PD, Martinez JPD, Alexander S, Ammann RA, Dupuis LL, et al. Efficacy of antibiotic prophylaxis in patients with cancer and hematopoietic stem cell transplantation recipients: A systematic review of randomized trials. *Cancer Med*. 2019;8(10):4536–46.
 24. Kern W V., Klose K, Jellen-Ritter AS, Oethinger M, Bohnert J, Kern P, et al. Fluoroquinolone resistance of *Escherichia coli* at a cancer center: Epidemiologic evolution and effects of discontinuing prophylactic fluoroquinolone use in neutropenic patients with leukemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005;24(2):111–8.
 25. Hakki M, Humphries RM, Hemarajata P, Tallman GB, Shields RK, Mettus RT, et al. Fluoroquinolone Prophylaxis Selects for Meropenem-nonsusceptible *Pseudomonas aeruginosa* in Patients with Hematologic Malignancies and Hematopoietic Cell Transplant Recipients. *Clin Infect Dis*. 2019;68(12):2045–52.
 26. Kimura M, Araoka H, Yoshida A, Yamamoto H, Abe M, Okamoto Y, et al. Breakthrough viridans streptococcal bacteremia in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients receiving levofloxacin prophylaxis in a Japanese hospital. *BMC Infect Dis*. 2016 Dec 5;16(1):372.
 27. Razonable RR, Litzow MR, Khaliq Y, Piper KE, Rouse MS, Patel R. Bacteremia Due to Viridans Group Streptococci with Diminished Susceptibility to Levofloxacin among Neutropenic Patients Receiving Levofloxacin Prophylaxis. *Clin Infect Dis*. 2002 Jun;34(11):1469–74.
 28. Aldeyab MA, Harbarth S, Vernaz N, Kearney MP, Scott MG, Darwish Elhajji FW, et al. The impact of antibiotic use on the incidence and resistance pattern of extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in primary and secondary healthcare settings. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;74(1):171–9.
 29. Clerici D, Galli L, Greco R, Lugli AP, Erbella F, Ripa M, et al. Levofloxacin

- prophylaxis vs no prophylaxis in patients with neutropenia within an endemic country for carbapenem-resistant GNB. *Blood Adv.* 2023;7(9):1621–34.
30. Cook PP, Catrou P, Gooch M, Holbert D. Effect of reduction in ciprofloxacin use on prevalence of meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* rates within individual units of a tertiary care hospital. *J Hosp Infect.* 2006 Dec;64(4):348–51.
 31. Trecarichi EM, Tumbarello M, Spanu T, Caira M, Fianchi L, Chiusolo P, et al. Incidence and clinical impact of extended-spectrum- β -lactamase (ESBL) production and fluoroquinolone resistance in bloodstream infections caused by *Escherichia coli* in patients with hematological malignancies. *J Infect.* 2009;58(4):299–307.
 32. Çeken S, İskender G, Gedik H, Duygu F, Mert D, Kaya AH, et al. Risk factors for bloodstream infections due to extended-spectrum β -lactamase producing enterobacteriaceae in cancer patients. *J Infect Dev Ctries.* 2018;12(4):265–72.
 33. Zecha JAEM, Raber-Durlacher JE, Laheij AMGA, Westermann AM, Epstein JB, de Lange J, et al. The impact of the oral cavity in febrile neutropenia and infectious complications in patients treated with myelosuppressive chemotherapy. *Support Care Cancer.* 2019 Oct 20;27(10):3667–79.
 34. Bossù G, Di Sario R, Argentiero A, Esposito S. Antimicrobial prophylaxis and modifications of the gut microbiota in children with cancer. *Antibiotics.* 2021;10(2):1–15.
 35. Chong Y, Shimoda S, Miyake N, Aoki T, Ito Y, Kamimura T, et al. Incomplete recovery of the fecal flora of hematological patients with neutropenia and repeated fluoroquinolone prophylaxis. *Infect Drug Resist.* 2017;10:193–9.
 36. Bellesso M, Costa SF, Chamone DAF, Llacer PED. Triagem para o tratamento ambulatorial da neutropenia febril. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2010;32(5):402–8.
 37. Lima MAF, de Sá Rodrigues KE, Vanucci MF, da Silva PLL, Baeta T, Oliveira IP, et al. Bloodstream infection in pediatric patients with febrile neutropenia induced by chemotherapy. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2023 Apr;45(2):170–5.
 38. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis.* 1987 Jan;40(5):373–83.
 39. Etienne A, Esterni B, Charbonnier A, Mozziconacci M, Arnoulet C, Coso D, et al. Comorbidity is an independent predictor of complete remission in elderly patients receiving induction chemotherapy for acute myeloid leukemia. *Cancer.* 2007 Apr 26;109(7):1376–83.

40. Sapelli J, Filho JS, Matias Vieira GM, Moura FL, Germano JN, de Lima VCC. BuCyE can safely replace BEAM as a conditioning regimen for autologous stem cell transplantation in the treatment of refractory and relapsed lymphomas. *Leuk Res.* 2021;110(August).
41. Harousseau JL, Moreau P. Autologous Hematopoietic Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2009 Jun 18;360(25):2645–54.
42. Colombat P, Biron P, Laporte JP, Cahn JY, Herve P, Gorin NC, et al. BEAM protocol and autologous bone marrow transplantation in first chemosensitive relapse of non-Hodgkin's Lymphomas. *Eur J Cancer Clin Oncol.* 1990 Jan;26(7):858.
43. Saleh K, Danu A, Koscielny S, Legoupil C, Pilorge S, Castilla-Llorente C, et al. A retrospective, matched paired analysis comparing bendamustine containing BeEAM versus BEAM conditioning regimen: results from a single center experience. *Leuk Lymphoma.* 2018 Nov 2;59(11):2580–7.
44. Copelan E, Penza S, Pohlman B, Avalos B, Goormastic M, Andresen S, et al. Autotransplantation following busulfan, etoposide and cyclophosphamide in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant.* 2000 Jun 1;25(12):1243–8.
45. Nieto Y, Thall P, Valdez B, Andersson B, Popat U, Anderlini P, et al. High-Dose Infusional Gemcitabine Combined with Busulfan and Melphalan with Autologous Stem-Cell Transplantation in Patients with Refractory Lymphoid Malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012 Nov;18(11):1677–86.
46. Ferreri AJM, Donadoni G, Cabras MG, Patti C, Mian M, Zambello R, et al. High Doses of Antimetabolites Followed by High-Dose Sequential Chemoimmunotherapy and Autologous Stem-Cell Transplantation in Patients With Systemic B-Cell Lymphoma and Secondary CNS Involvement: Final Results of a Multicenter Phase II Trial. *J Clin Oncol.* 2015 Nov 20;33(33):3903–10.
47. Kröger N, Hoffknecht M, Hänel M, Krüger W, Zeller W, Stockschröder M, et al. Busulfan, cyclophosphamide and etoposide as high-dose conditioning therapy in patients with malignant lymphoma and prior dose-limiting radiation therapy. *Bone Marrow Transplant.* 1998 Jun 1;21(12):1171–5.
48. Nademanee A, O'Donnell M, Snyder D, Schmidt G, Parker P, Stein A, et al. High-dose chemotherapy with or without total body irradiation followed by autologous bone marrow and/or peripheral blood stem cell transplantation for patients with relapsed and refractory Hodgkin's disease: results in 85 patients with analysis of prognosis. *Blood.* 1995 Mar 1;85(5):1381–90.

49. Parulekar W, Mackenzie R, Bjarnason G, Jordan RC. Scoring oral mucositis. *Oral Oncol.* 1998 Jan;34(1):63–71.
50. Kimura S ichi, Akahoshi Y, Nakano H, Ugai T, Wada H, Yamasaki R, et al. Antibiotic prophylaxis in hematopoietic stem cell transplantation: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Infect.* 2014;69(1):13–25.
51. Eleutherakis-Papaiakevou E, Kostis E, Migkou M, Christoulas D, Terpos E, Gavriatopoulou M, et al. Prophylactic antibiotics for the prevention of neutropenic fever in patients undergoing autologous stem-cell transplantation: Results of a single institution, randomized phase 2 trial. *Am J Hematol.* 2010 Nov 29;85(11):863–7.
52. Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, Leibovici L. Meta-Analysis: Antibiotic Prophylaxis Reduces Mortality in Neutropenic Patients. *Ann Intern Med.* 2005 Jun 21;142(12_Part_1):979.
53. Slavin MA, Worth LJ, Seymour JF, Thursky KA. Better sepsis management rather than fluoroquinolone prophylaxis for patients with cancer-related immunosuppression. *J Clin Oncol.* 2019;37(13):1139–40.
54. Imran H, Tleyjeh IM, Arndt CAS, Baddour LM, Erwin PJ, Tsigrelis C, et al. Fluoroquinolone prophylaxis in patients with neutropenia: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2007 Nov 28;27(1):53–63.
55. Muto CA, Pokrywka M, Shutt K, Mendelsohn AB, Nouri K, Posey K, et al. A Large Outbreak of *Clostridium difficile* –Associated Disease with an Unexpected Proportion of Deaths and Colectomies at a Teaching Hospital Following Increased Fluoroquinolone Use. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2005 Mar 21;26(3):273–80.
56. Pepin J, Saheb N, Coulombe MA, Alary ME, Corriveau MP, Authier S, et al. Emergence of Fluoroquinolones as the Predominant Risk Factor for *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea: A Cohort Study during an Epidemic in Quebec. *Clin Infect Dis.* 2005 Nov 1;41(9):1254–60.
57. Alexander S, Fisher BT, Gaur AH, Dvorak CC, Luna DV, Dang H, et al. Effect of levofloxacin prophylaxis on Bacteremia in children with acute Leukemia or undergoing hematopoietic stem cell transplantation a randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2018;320(10):995–1004.
58. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, Bakken JS, Carroll KC, Coffin SE, et al. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for

- Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis*. 2018 Mar 19;66(7):e1–48.
59. Santos ES, Lima ACM, Breda GL, Tomaz AP de O, Nabhan SK, Funke VAM, et al. Colonization by multidrug-resistant bacteria in hematological patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation and clinical outcomes: A single-center retrospective cohort study. *Transpl Infect Dis*. 2023 Oct 10;25(5).
 60. Cattaneo C, Di Blasi R, Skert C, Candoni A, Martino B, Di Renzo N, et al. Bloodstream infections in haematological cancer patients colonized by multidrug-resistant bacteria. *Ann Hematol*. 2018 Sep 28;97(9):1717–26.
 61. Scheich S, Lindner S, Koenig R, Reinheimer C, Wichelhaus TA, Hogardt M, et al. Clinical impact of colonization with multidrug-resistant organisms on outcome after allogeneic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia. *Cancer*. 2018 Jan 15;124(2):286–96.
 62. Forcina A, Lorentino F, Marasco V, Oltolini C, Marcatti M, Greco R, et al. Clinical Impact of Pretransplant Multidrug-Resistant Gram-Negative Colonization in Autologous and Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018 Jul;24(7):1476–82.
 63. Ford CD, Gazdik MA, Lopansri BK, Webb B, Mitchell B, Coombs J, et al. Vancomycin-Resistant Enterococcus Colonization and Bacteremia and Hematopoietic Stem Cell Transplantation Outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017 Feb;23(2):340–6.
 64. Heidenreich D, Kreil S, Nolte F, Hofmann WK, Miethke T, Klein SA. Multidrug-resistant organisms in allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Eur J Haematol*. 2017 May 3;98(5):485–92.
 65. Hefazi M, Damlaj M, Alkhateeb HB, Partain DK, Patel R, Razonable RR, et al. Vancomycin-resistant Enterococcus colonization and bloodstream infection: prevalence, risk factors, and the impact on early outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia. *Transpl Infect Dis*. 2016 Dec 11;18(6):913–20.
 66. Mikulska M, Viscoli C, Orasch C, Livermore DM, Averbuch D, Cordonnier C, et al. Aetiology and resistance in bacteraemias among adult and paediatric haematology and cancer patients. *J Infect*. 2014 Apr;68(4):321–31.
 67. Averbuch D, Tridello G, Hoek J, Mikulska M, Akan H, Yañez San Segundo L, et al. Antimicrobial Resistance in Gram-Negative Rods Causing Bacteremia in

- Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients: Intercontinental Prospective Study of the Infectious Diseases Working Party of the European Bone Marrow Transplantation Group. *Clin Infect Dis*. 2017 Nov 13;65(11):1819–28.
68. Bow EJ. Fluoroquinolones, antimicrobial resistance and neutropenic cancer patients. *Curr Opin Infect Dis*. 2011 Dec;24(6):545–53.
 69. Ng EST, Liew Y, Koh LP, Hsu LY. Fluoroquinolone Prophylaxis Against Febrile Neutropenia in Areas With High Fluoroquinolone Resistance—An Asian Perspective. *J Formos Med Assoc*. 2010 Sep;109(9):624–31.
 70. Satlin MJ, Chavda KD, Baker TM, Chen L, Shashkina E, Soave R, et al. Colonization with Levofloxacin-resistant Extended-spectrum β -Lactamase-producing Enterobacteriaceae and Risk of Bacteremia in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Clin Infect Dis*. 2018;67(11):1686–7.
 71. Gasink LB, Fishman NO, Weiner MG, Nachamkin I, Bilker WB, Lautenbach E. Fluoroquinolone-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*: Assessment of Risk Factors and Clinical Impact. *Am J Med*. 2006;119(6):19–25.
 72. Falagas ME, Karageorgopoulos DE. Extended-spectrum β -lactamase-producing organisms. *J Hosp Infect*. 2009 Dec;73(4):345–54.
 73. Rangaraj G, Granwehr BP, Jiang Y, Hachem R, Raad I. Perils of quinolone exposure in cancer patients. *Cancer*. 2010 Feb 15;116(4):967–73.
 74. Guimarães T, Borges IC, Spadão F de S, Mariano L, Nascimento M de M, Higashino H, et al. Impact of Discontinuing Levofloxacin Prophylaxis on Bloodstream Infections in Neutropenic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Patients. *Antibiotics*. 2022;11(9).
 75. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Crit Care Med*. 2021 Nov 14;49(11):e1063–143.
 76. Thursky K, Lingaratnam S, Jayarajan J, Haeusler GM, Teh B, Tew M, et al. Implementation of a whole of hospital sepsis clinical pathway in a cancer hospital: impact on sepsis management, outcomes and costs. *BMJ Open Qual*. 2018 Jul 6;7(3):e000355.
 77. Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, Rapoport B, Maschmeyer G, Aapro M, et al. Management of febrile neutropaenia: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol*. 2016;27(Supplement 5):v111–8.
 78. Slavin MA, Lingaratnam S, Mileshekin L, Booth DL, Cain MJ, Ritchie DS, et al. Use of

- antibacterial prophylaxis for patients with neutropenia. *Intern Med J.* 2011;41(1 B):102–9.
79. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, MacDougall C, Schuetz AN, Septimus EJ, et al. Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis.* 2016 May 15;62(10):e51–77.
 80. Portela de Assis M, Ziembowicz H, Mosmann Menezes R, Santos Gonçalves MR, Machado de Miranda Costa M, Carneiro M. Stewardship in Brazil: A Call for Action. *Clin Infect Dis.* 2024 Apr 10;78(4):1073–5.
 81. Majumdar A, Shah MR, Park JJ, Narayanan N, Kaye KS, Bhatt PJ. Challenges and Opportunities in Antimicrobial Stewardship among Hematopoietic Stem Cell Transplant and Oncology Patients. *Antibiotics.* 2023 Mar 16;12(3):592.
 82. Seo SK, Lo K, Abbo LM. Current State of Antimicrobial Stewardship at Solid Organ and Hematopoietic Cell Transplant Centers in the United States. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2016 Oct 26;37(10):1195–200.
 83. Piñana JL, Montesinos P, Martino R, Vazquez L, Rovira M, López J, et al. Incidence, risk factors, and outcome of bacteremia following autologous hematopoietic stem cell transplantation in 720 adult patients. *Ann Hematol.* 2014 Feb 1;93(2):299–307.
 84. Hämäläinen S, Kuittinen T, Matinlauri I, Nousiainen T, Koivula I, Jantunen E. Severe sepsis in autologous stem cell transplant recipients: Microbiological aetiology, risk factors and outcome. *Scand J Infect Dis.* 2009 Jan 8;41(1):14–20.
 85. Gil L, Styczynski J, Komarnicki M. Infectious Complication in 314 Patients after High-Dose Therapy and Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Risk Factors Analysis and Outcome. *Infection.* 2007 Dec 9;35(6):421–7.
 86. Straka C, Sandherr M, Salwender H, Wandt H, Metzner B, Hübel K, et al. Testing G-CSF responsiveness predicts the individual susceptibility to infection and consecutive treatment in recipients of high-dose chemotherapy. *Blood.* 2011 Feb 17;117(7):2121–8.
 87. Dekker A, Bulley S, Beyene J, Dupuis LL, Doyle JJ, Sung L. Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials of Prophylactic Granulocyte Colony-Stimulating Factor and Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor After Autologous and Allogeneic Stem Cell Transplantation. *J Clin Oncol.* 2006 Nov 20;24(33):5207–15.
 88. Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, Carson KR, Crawford J, Cross SJ, et al. Recommendations for the Use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2015 Oct 1;33(28):3199–

- 212.
89. Satheeshkumar PS, Blijlevens N, Sonis ST. Application of big data analyses to compare the impact of oral and gastrointestinal mucositis on risks and outcomes of febrile neutropenia and septicemia among patients hospitalized for the treatment of leukemia or multiple myeloma. *Support Care Cancer*. 2023;31(3).
 90. Kashiwazaki H, Matsushita T, Sugita J, Shigematsu A, Kasashi K, Yamazaki Y, et al. Professional oral health care reduces oral mucositis and febrile neutropenia in patients treated with allogeneic bone marrow transplantation. *Support Care Cancer*. 2012 Feb 15;20(2):367–73.
 91. Fanning SR, Rybicki L, Kalaycio M, Andresen S, Kuczkowski E, Pohlman B, et al. Severe mucositis is associated with reduced survival after autologous stem cell transplantation for lymphoid malignancies. *Br J Haematol*. 2006 Nov 28;135(3):374–81.
 92. Elad S, Cheng KKF, Lalla R V., Yarom N, Hong C, Logan RM, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer*. 2020 Oct 28;126(19):4423–31.
 93. Lalla R V., Bowen J, Barasch A, Elting L, Epstein J, Keefe DM, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer*. 2014 May 15;120(10):1453–61.
 94. Lilleby K, Garcia P, Gooley T, McDonnell P, Taber R, Holmberg L, et al. A prospective, randomized study of cryotherapy during administration of high-dose melphalan to decrease the severity and duration of oral mucositis in patients with multiple myeloma undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2006 Jun 1;37(11):1031–5.
 95. Svanberg A, Birgegård G, Öhrn K. Oral cryotherapy reduces mucositis and opioid use after myeloablative therapy—a randomized controlled trial. *Support Care Cancer*. 2007 Sep 18;15(10):1155–61.
 96. Zadik Y, Arany PR, Fregnani ER, Bossi P, Antunes HS, Bensadoun RJ, et al. Systematic review of photobiomodulation for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. *Support Care Cancer*. 2019 Oct 8;27(10):3969–83.
 97. Ferreira B, da Motta Silveira FM, de Orange FA. Low-level laser therapy prevents severe oral mucositis in patients submitted to hematopoietic stem cell transplantation: a randomized clinical trial. *Support Care Cancer*. 2016 Mar 7;24(3):1035–42.

98. Bezinelli LM, de Paula Eduardo F, da Graça Lopes RM, Biazevic MGH, de Paula Eduardo C, Correa L, et al. Cost-effectiveness of the introduction of specialized oral care with laser therapy in hematopoietic stem cell transplantation. *Hematol Oncol*. 2014 Mar;32(1):31–9.
99. Riley P, Glenny AM, Worthington H V, Littlewood A, Fernandez Mauleffinch LM, Clarkson JE, et al. Interventions for preventing oral mucositis in patients with cancer receiving treatment: cytokines and growth factors. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Nov 28;2017(11):1–13.
100. Spielberger R, Stiff P, Bensinger W, Gentile T, Weisdorf D, Kewalramani T, et al. Palifermin for Oral Mucositis after Intensive Therapy for Hematologic Cancers. *N Engl J Med*. 2004;351(25):2590–8.
101. Peterson DE, Boers-Doets CB, Bensadoun RJ, Herrstedt J. Management of oral and gastrointestinal mucosal injury: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. *Ann Oncol*. 2015 Sep;26:v139–51.
102. Blijlevens N, de Chateau M, Krivan G, Rabitsch W, Szomor A, Pytlik R, et al. In a high-dose melphalan setting, palifermin compared with placebo had no effect on oral mucositis or related patient's burden. *Bone Marrow Transplant*. 2013 Jul 17;48(7):966–71.
103. Bowen JM, Gibson RJ, Collier JK, Blijlevens N, Bossi P, Al-Dasooqi N, et al. Systematic review of agents for the management of cancer treatment-related gastrointestinal mucositis and clinical practice guidelines. *Support Care Cancer*. 2019 Oct 8;27(10):4011–22.

11. ANEXOS

ANEXO 1 – Escala de Comorbidade de Charlson

Condição	Pontos
Infarto do miocárdio	1
Insuficiência cardíaca	1
Doença vascular periférica	1
Doença cerebrovascular	1
Demência	1
Doença pulmonar crônica	1
Doença tecido conjuntivo	1
Doença ulcerosa péptica	1
Doença hepática leve	1
Diabetes	1
Hemiplegia	2
Doença renal grave	2
Diabetes com lesão orgânica	2
Qualquer neoplasia	2
Leucemia	2
Linfoma	2
Doença hepática moderada/grave	3
Neoplasia metastática	6
HIV/aids	6

HIV: Human immunodeficiency virus

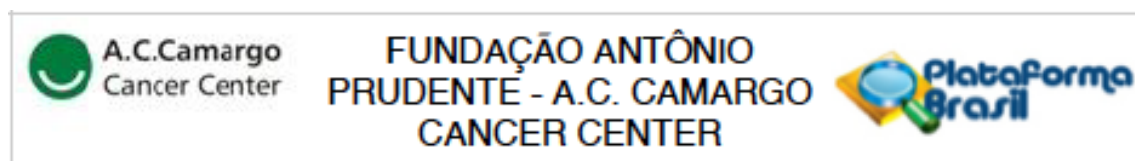
Adaptado de: Charlson *et al.* A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. J Chronic Dis. 1987 Jan;40(5):373–83.

ANEXO 2 - Escala OMS (Organização Mundial da Saúde) para avaliação da mucosite oral**Escala OMS para avaliação da mucosite oral**

Grau 0	Sem alterações
Grau 1	Eritema, dor
Grau 2	Eritema, úlceras, capacidade de ingerir alimentos sólidos
Grau 3	Úlceras, capacidade de ingerir apenas dieta líquida
Grau 4	Impossibilidade de alimentação via oral, necessidade de suporte nutricional parenteral

Adaptado de: Parulekar *et al.* Scoring oral mucositis. Oral Oncol. 1998 Jan;34(1):63–71.

ANEXO 3 – Parecer do CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Impacto da profilaxia com fluoroquinolonas na incidência de neutropenia febril em pacientes submetidos a transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas

Pesquisador: MARJORIE VIEIRA BATISTA

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 51162221.0.0000.5432

Instituição Proponente: FUNDAÇÃO ANTONIO PRUDENTE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.571.901

Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas dos arquivos "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1963103_E1.pdf", "Carta_emenda_CEP2.pdf", "Cronograma_2022_CEP.docx", "Mestrado_MODIFICI_CEP2_GRIFO.docx".

postados em 23/11/2021.

Introdução:

O Transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas de medula óssea (auto-TCTH) é uma estratégia terapêutica habitualmente usada para tratamento de neoplasias hematológicas, como mieloma e linfoma, e de algumas neoplasias sólidas, como tumores germinativos. Nessa modalidade terapêutica, células tronco hematopoiéticas (CTH) são coletadas do próprio paciente e criopreservadas; em seguida o paciente é submetido a esquema de condicionamento quimioterápico de alta intensidade, com poder mieloablativo, e posteriormente as CTH são infundidas (1). Até a enxertia neutrofílica das CTH, o indivíduo fica neutropênico e portanto

Endereço: Rua Professor Antonio Prudente, 211 º Liberdade º Atrium - Subsolo
Bairro: Liberdade **CEP:** 01.509-900
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2189-5020 **Fax:** (11)2189-5020 **E-mail:** cep_accamargo@accamargo.org.br



A.C. Camargo
Cancer Center

FUNDAÇÃO ANTÔNIO
PRUDENTE - A.C. CAMARGO
CANCER CENTER



Continuação do Parecer: 5.571.901

vulnerável a infecções (2). Uma das complicações infecciosas mais importantes do período de aplasia medular é a neutropenia febril (NF), que ocorre em cerca de 80% dos pacientes com neoplasias hematológicas (3), podendo evoluir com complicações em 25 a 30 % dos casos e mortalidade de até 11% (4), sendo a causa de óbito primária em 8% dos pacientes submetidos a auto-TCTH (5). Para mitigar o risco de infecções, diretrizes de sociedades internacionais recomendam o uso de fluoroquinolona profilática, durante o período de neutropenia, para pacientes de alto risco para NF. Segundo as diretrizes da Infectious Diseases Society of America (IDSA) de 2018, as características de alto risco para NF são neutropenia profunda e prolongada (menos 100 células/mm³, por mais de 7 dias), que habitualmente são encontradas em pacientes com leucemia aguda/síndrome mielodisplásica e pacientes submetidos a transplante de células tronco hematopoiéticas (4). Pacientes submetidos a auto-TCTH apresentam enxertia neutrofílica entre 8 a 15 dias após a infusão, sendo que o tempo de neutropenia profunda (menos 100 células/mm³) dura poucos dias, muitas vezes menos que 7 dias, dessa forma o auto-TCTH não se encaixa na categorias de alto risco

do IDSA (3). As diretrizes de 2020 da National Comprehensive Cancer Network (NCCN) para prevenção e tratamento de infecções classifica o auto-TCTH como risco intermediário, sendo que a profilaxia com fluoroquinolona pode de ser considerada, mas não é obrigatória (6). A diretriz da American Society for Blood and Bone Marrow Transplantation (ASBMT) orienta profilaxia com fluoroquinolona para os pacientes que serão submetidos a TCTH com período previsto de neutropenia de 7 dias ou mais (5). Portanto, não há consenso de classificação de risco de NF do auto-TCTH e do uso ou não de fluoroquinolonas nessa população, sendo que muitas vezes essa decisão leva em conta a epidemiologia da instituição (3). É reconhecido que o uso de fluoroquinolonas para pacientes com neutropenia profunda e prolongada é eficaz para reduzir a incidência de neutropenia febril e de infecções de corrente sanguínea, principalmente por bactérias gram negativas (7–9). Por outro lado, os pontos desfavoráveis ao uso de fluoroquinolonas são a ausência de redução de mortalidade nos pacientes submetidos a auto-TCTH; o aumento de identificação de enterobactérias resistentes e de *Streptococcus viridans* resistentes; a maior colonização por bacilos gram-negativos resistentes, que são um fator de risco para bacteremia em vigência de mucosite, levando a necessidade de mudar a terapia antibacteriana empírica; a ocorrência de disbiose do trato gastrointestinal, que leva a maior vulnerabilidade a infecções por *Clostridium difficile* e enterococos; além os efeitos colaterais músculo-esqueléticos da droga e dos custos (7–12). Desta forma, o uso de fluoroquinolona profilática pode reduzir a incidência de neutropenia febril, porém

Endereço: Rua Professor Antonio Prudente, 211 º, Liberdade º, Atrium - Subsolo

Bairro: Liberdade

CEP: 01.509-900

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2189-5020

Fax: (11)2189-5020

E-mail: cep_accamargo@accamargo.org.br



A.C. Camargo
Cancer Center

FUNDAÇÃO ANTÔNIO
PRUDENTE - A.C. CAMARGO
CANCER CENTER



Continuação do Parecer: 5.571.901

não afeta a mortalidade, além de trazer efeitos colaterais desfavoráveis e afetar o perfil de resistência dos microorganismos, sendo que em pacientes de risco intermediário para NF, como os pacientes submetidos a auto-TCTH, essas desvantagens podem suplantam os benefícios.

Hipótese:

Uso de fluoroquinolona profilática reduz neutropenia febril, mas não reduz mortalidade e agregar risco de surgimento de bactérias resistentes.

Desenho:

Estudo retrospectivo, descritivo, tipo caso-controle, incluindo sujeitos submetidos a auto-TCTH maiores de 18 anos, em 2 períodos de tempo: com profilaxia com quinolona (janeiro de 2016 a setembro de 2018) e sem profilaxia com quinolona (outubro de 2018 a dezembro de 2021). Serão avaliados incidência de NF, mortalidade em 30 e em 100 dias, identificação de microorganismos em culturas e correlação com dados clínicos.

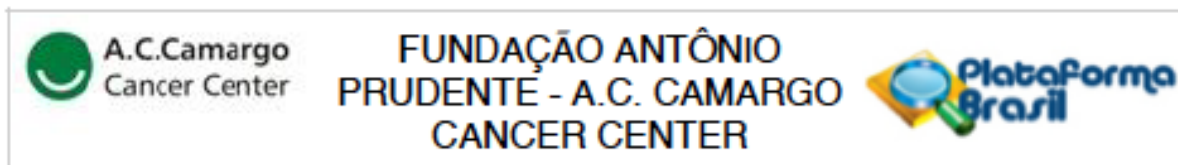
Previsão de inclusão: 376 participantes.

Metodologia Proposta:

Estudo retrospectivo, descritivo, tipo caso-controle, incluindo sujeitos submetidos a auto-TCTH maiores de 18 anos, em 2 períodos de tempo: com profilaxia com quinolona (janeiro de 2016 a setembro de 2018) e sem profilaxia com fluoroquinolona (outubro de 2018 a dezembro de 2021). Revisão de prontuário eletrônico de pacientes que receberam atendimento no A C Camargo Cancer Center (ACCCC), neste período. A fluoroquinolona utilizada foi levofloxacina na dose 500 mg por dia, via oral ou endovenosa. Todos os procedimentos de coleta de dados clínicos e laboratoriais serão seguidos de acordo com um protocolo aprovado pelo Comitê de Ética desta instituição.

Critério de Inclusão:

Endereço: Rua Professor Antonio Prudente, 211 ∟ Liberdade ∟ Atrium - Subsolo
Bairro: Liberdade CEP: 01.509-900
UF: SP Município: SAO PAULO
Telefone: (11)2189-5020 Fax: (11)2189-5020 E-mail: cep_accamargo@accamargo.org.br



Continuação do Parecer: 5.571.901

Idade maior ou igual a que 18 anos, portadores de neoplasias hematológicas, submetidos ao auto-TCTH, a partir de janeiro de 2016.

Critério de Exclusão:

Idade menor que 18 anos, portadores de neoplasias não hematológicas, submetidos a auto-TCTH antes de janeiro de 2016.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Determinar a incidência de neutropenia febril e detecção de microrganismo em culturas em indivíduos submetidos a auto-TCTH com e sem profilaxia com fluoroquinolona.

Objetivo Secundário:

Determinar a mortalidade em 30 dias e em 100 dias em pacientes submetidos a auto-TCTH com e sem profilaxia com fluoroquinolona. Correlacionar a incidência de NF e mortalidade com dados clínicos e microbiológicos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

A análise será a partir de dados de prontuário, com risco de divulgação inadvertida de informações.

Benefícios:

Determinação de protocolo mais adequado de profilaxia bacteriana.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de Emenda 1, submetida para apreciação ética, a qual contempla:

1 - Alteração do título do estudo:

Endereço: Rua Professor Antonio Prudente, 211 º, Liberdade º, Atrium - Subsolo
Bairro: Liberdade **CEP:** 01.509-900
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2189-5020 **Fax:** (11)2189-5020 **E-mail:** cep_accamargo@accamargo.org.br



A.C. Camargo
Cancer Center

FUNDAÇÃO ANTÔNIO
PRUDENTE - A.C. CAMARGO
CANCER CENTER



Continuação do Parecer: 5.571.901

Título: solicitamos mudança do título de "Impacto da profilaxia com fluoroquinolonas na incidência de neutropenia febril em pacientes submetidos a transplante autólogo de células PROGENITORAS hematopoiéticas" para o novo título de "Impacto da profilaxia com fluoroquinolonas na incidência de neutropenia febril em pacientes submetidos a transplante autólogo de células TRONCO hematopoiéticas". O motivo da mudança é que, mesmo ambos termos sendo equivalentes e se referindo ao mesmo procedimento, o termo "células TRONCO" é mais utilizado como palavra-chave. Desta forma acreditamos que o novo título com termo "células tronco" será mais adequado.

2 - Mudança de categoria do projeto:

Categoria do projeto: solicitamos mudança da categoria de "Projeto de Trabalho de Conclusão de Curso" da aluna Fernanda Batista Rosa Pinto para "Projeto de Mestrado Acadêmico" da mesma aluna. Acreditamos que essa mudança é pertinente dada a dimensão do projeto, que pretende avaliar dados de mais de 370 pacientes, e também pelos resultados iniciais promissores dos dados coletados para o trabalho de conclusão de curso.

3 - Alteração do período de inclusão de casos:

Período de inclusão de casos: Ao longo de 2021, 50 pacientes foram submetidos ao transplante autólogo, sem o uso de profilaxia com fluoroquinolonas, enquadrando-se na categoria de casos. Julgamos que os dados desses transplantes do último ano serão úteis para aumentar a amostra e dar mais robustez estatística. Desta forma, onde se lê "casos: pacientes submetidos a auto-TCTH sem profilaxia, entre outubro de 2018 a dezembro de 2020", deve se ler "pacientes submetidos a auto-TCTH sem profilaxia, entre outubro de 2018 a dezembro de 2021". Desta forma o número de pacientes previstos passará a ser de 376.

4 - Alteração do cronograma

Cronograma do estudo: diante da mudança de nível do projeto de "Trabalho de Conclusão de Curso" para "Mestrado Acadêmico" e inclusão de pacientes, solicitamos adequação e ampliação dos prazos no cronograma, conforme documento anexado na Plataforma Brasil. O prazo de término do

Endereço: Rua Professor Antonio Prudente, 211 º Liberdade º Atrium - Subsolo

Bairro: Liberdade

CEP: 01.509-900

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2189-5020

Fax: (11)2189-5020

E-mail: cep_accamargo@accamargo.org.br



A.C. Camargo
Cancer Center

FUNDAÇÃO ANTÔNIO
PRUDENTE - A.C. CAMARGO
CANCER CENTER



Continuação do Parecer: 5.571.901

projeto passa a ser 09 abril de 2024.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Vide campo "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Recomendações:

Vide campo "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não foram observados óbices éticos na documentação submetida para análise. Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa – CEP, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012 e na Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação da emenda proposta para o projeto de pesquisa.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1963103_E1.pdf	22/06/2022 09:30:57		Aceito
Outros	Carta_emenda_CEP2.pdf	22/06/2022 09:23:57	MARJORIE VIEIRA BATISTA	Aceito
Cronograma	Cronograma_2022_CEP.docx	22/06/2022 09:21:10	MARJORIE VIEIRA BATISTA	Aceito
Outros	Mestrado_MODIFICI_CEP2_GRIFO.docx	22/06/2022 09:19:29	MARJORIE VIEIRA BATISTA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Mestrado_MODIFIC_CEP2.docx	22/06/2022 09:17:28	MARJORIE VIEIRA BATISTA	Aceito
Folha de Rosto	folha_rosto_ASSINADA_PB_2022.pdf	22/06/2022 08:49:17	MARJORIE VIEIRA BATISTA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	dispensa_tcle_assinado_atual.pdf	25/08/2021 15:19:05	MARJORIE VIEIRA BATISTA	Aceito
Outros	Identi_curriculos_lattes.pdf	20/07/2021 16:15:09	MARJORIE VIEIRA BATISTA	Aceito
Outros	Declaracao_ciencia_assinada.pdf	20/07/2021 16:09:43	MARJORIE VIEIRA BATISTA	Aceito
Outros	PROJETO_CEP.pdf	20/07/2021 16:08:33	MARJORIE VIEIRA BATISTA	Aceito
Outros	TERMO_CNS.pdf	20/07/2021	MARJORIE VIEIRA	Aceito

Endereço: Rua Professor Antonio Prudente, 211 º Liberdade º Atrium - Subsolo

Bairro: Liberdade

CEP: 01.509-900

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2189-5020

Fax: (11)2189-5020

E-mail: cep_accamargo@accamargo.org.br



A.C. Camargo
Cancer Center

FUNDAÇÃO ANTÔNIO
PRUDENTE - A.C. CAMARGO
CANCER CENTER



Continuação do Parecer: 5.571.901

Outros	TERMO_CNS.pdf	16:05:51	BATISTA	Aceito
Orçamento	Orçamento_financeiro_detalhado.pdf	20/07/2021 15:53:42	MARJORIE VIEIRA BATISTA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao_infraestruturaassinada.pdf	20/07/2021 15:51:06	MARJORIE VIEIRA BATISTA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 09 de Agosto de 2022

Assinado por:
Sandra Caires Serrano
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Professor Antonio Prudente, 211 º Liberdade º Atrium - Subsolo
Bairro: Liberdade CEP: 01.509-900
UF: SP Município: SAO PAULO
Telefone: (11)2189-5020 Fax: (11)2189-5020 E-mail: cep_accamargo@accamargo.org.br