

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA:  
CIÊNCIAS MÉDICAS

ESTADO NUTRICIONAL DOS PACIENTES SUBMETIDOS A TRANSPLANTE  
DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS EM UM CENTRO DO SUL DO BRASIL  
E A INFLUÊNCIA DO ESTADO NUTRICIONAL E DA PERDA DE PESO NOS  
RESULTADOS DO TRANSPLANTE

Aluna: Daniela Terezinha Richter da Silva

Orientadora: Lúcia Mariano da Rocha Silla

Porto Alegre

2022

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA:  
CIÊNCIAS MÉDICAS

ESTADO NUTRICIONAL DOS PACIENTES SUBMETIDOS A TRANSPLANTE  
DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS EM UM CENTRO DO SUL DO BRASIL  
E A INFLUÊNCIA DO ESTADO NUTRICIONAL E DA PERDA DE PESO NOS  
RESULTADOS DO TRANSPLANTE

Aluna: Daniela Terezinha Richter da Silva

Orientadora: Lúcia Mariano da Rocha Silla

Tese apresentada como requisito parcial para  
obtenção do título de Doutora em Medicina:  
Ciências Médicas, da Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul, Programa de Pós-  
Graduação em Medicina: Ciências.

Porto Alegre

2022

## CIP - Catalogação na Publicação

Silva, Daniela Terezinha Richter da  
Estado nutricional dos pacientes submetidos a  
transplante de células tronco hematopoiéticas em um  
centro do Sul do Brasil e a influência do estado  
nutricional e da perda de peso nos resultados do  
transplante / Daniela Terezinha Richter da Silva. --  
2022.

71 f.

Orientador: Lucia Mariano da Rocha Silla.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio  
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de  
Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto  
Alegre, BR-RS, 2022.

1. Transplante de células-tronco . 2. Estado  
nutricional. 3. Redução de Peso. 4. Sobrevida. 5.  
Hematopoéticas. I. Silla, Lucia Mariano da Rocha,  
orient. II. Título.

## **INFORMAÇÕES GERAIS**

**Número Projeto Plataforma Brasil CAAE:** 54405821.9.0000.5327

**Número Projeto no AGHUse:** 20210582

**Local de pesquisa:** Serviço de Hematologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

**Endereço:** Hospital de Clínicas de Porto Alegre: Rua Ramiro Barcelos, 2350

**Telefone:** (+55 51) 33598317

### **Pesquisadores membros do Projeto**

#### **Pesquisador Responsável:**

##### **Lúcia Mariano da Rocha Silla**

Professora Titular do Departamento de Medicina Interna da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Professora permanente do Curso de Pós-Graduação em Medicina: Ciências médicas — UFRGS

##### **Daniela Terezinha Richter da Silva**

Nutricionista graduada pela Universidade do Vale do Rio dos Sinos - UNISINOS  
Mestre em Medicina: ciências médicas pela Universidade do Rio Grande do Sul  
Doutoranda em Medicina: ciências médicas pela Universidade do Rio Grande do Sul

## **AGRADECIMENTOS**

À minha orientadora Dra. Lúcia, por aceitar me orientar no doutorado, pela oportunidade única e confiança depositada em mim e pelos ensinamentos.

Ao meu marido Eduardo, pela paciência, apoio e compreensão, quando mais precisei, por ser este parceiro incentivador, que esteve ao meu lado em todos os momentos. Obrigada por tudo!

Aos meus pais, por sempre me incentivarem!

À Inaê Indiara Wilke, por todo o apoio e parceria nesses anos de pesquisa. Por estar sempre presente e disposta a dividir as angústias do caminho!

À Ana Maria Keller Jochims, pelo apoio e incentivo.

Aos membros da banca, pela disponibilidade em contribuir com este trabalho.

Aos pacientes sem os quais nada disso seria possível.

À Universidade Federal do Rio Grande do Sul e ao Programa de Pós-Graduação de Ciências Médicas.

À CAPES pela concessão da bolsa.

Muito obrigada a todos vocês!

## RESUMO

**Introdução:** O transplante de células-tronco hematopoiéticas é reconhecidamente uma opção terapêutica curativa para doenças neoplásicas hematológicas, deficiências imunológicas e doenças metabólicas. É um procedimento associado a uma alta frequência de complicações agudas e crônicas, causadas pela toxicidade do regime de condicionamento e pela doença do enxerto versus hospedeiro (DECH). Além das complicações, o estado nutricional é fortemente afetado durante o TCTH e pacientes com deficiências nutricionais antes do transplante têm um prognóstico negativo para os resultados do TCTH, sendo o tempo de pega menor em pacientes bem nutridos. **Objetivo:** Avaliar o estado nutricional dos pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas alogênico e a influência da perda de peso nos possíveis desfechos do transplante, tais como óbito, tempo de sobrevida livre de doença e sobrevida global. **Métodos:** Trata-se de um estudo observacional longitudinal retrospectivo, com coleta de dados de prontuário eletrônico, dos pacientes que realizaram o transplante de células-tronco alogênico, aparentado e não aparentado, no período de janeiro de 2010 a janeiro de 2020, onde foram coletados dados de peso e altura, para cálculo de IMC, possíveis complicações que podem surgir em decorrência do transplante, doenças pré-existentes, exames séricos de perfil lipídico e glicemia. **Resultados:** foram incluídos no estudo 185 pacientes que realizaram o TCTH alogênico no período estabelecido, e destes 121 apresentaram IMC alterado no momento da internação, e não houve diferença significativa em relação à mortalidade, recidiva e as complicações avaliadas, decorrentes do transplante. Em relação à perda de peso durante o período de internação, 51 pacientes tiveram perda de peso de >10%, e quando associada com o tempo de sobrevida livre de doença, e ao tempo de sobrevida global, houve associação significativa ( $p=0,041$ ), com essa perda, sendo que o risco de óbito para os pacientes com perda de peso > 10% é cerca de 2 vezes maior, quando comparado ao que perderam < 10% de peso. **Conclusão:** Analisar somente o estado nutricional através do cálculo de IMC no momento da internação pode não ser suficiente para evitar possíveis complicações decorrentes do transplante. A perda de peso durante o período de internação parece estar associada a maiores complicações, como recidiva e menor tempo de sobrevida destes pacientes.

**Palavras-chave:** Transplante de células-tronco hematopoiéticas; Estado nutricional; Perda de peso; Tempo de sobrevida.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Hematopoietic stem cell transplantation is recognized as a curative therapeutic option for hematological neoplastic diseases, immunological deficiencies and metabolic diseases. It is a procedure associated with a high frequency of acute and chronic complications, caused by the toxicity of the conditioning regimen and by graft versus host disease (GVHD). In addition to complications, nutritional status is strongly affected during HSCT and patients with nutritional deficiencies before transplantation have a negative prognosis for HSCT results, with a shorter attachment time in well-nourished patients.

**Objective:** To evaluate the nutritional status of patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and the influence of weight loss on possible outcomes of transplantation, such as death, disease-free survival time and overall survival. **Methods:** This is a retrospective longitudinal observational study, with data collection from electronic medical records, of patients who underwent allogeneic stem cell transplantation, related and unrelated, within the period from January 2010 to January 2020, where data were collected regarding nutritional status, possible complications that may arise as a result of the transplant, pre-existing diseases, serum lipid profile tests and blood glucose. **Results:** 185 patients who underwent allogeneic HSCT in the established period were included in the study, and of these, 121 had an altered BMI at the time of admission, and there was no significant difference in terms of mortality, recurrence and the complications assessed, resulting from the transplant. Regarding weight loss during the hospitalization period, 51 patients had weight loss > 10%, and when associated with disease-free survival time, and overall survival time, there was a significant association with this loss ( $p=0,041$ ), and the risk of death for patients with weight loss > 10% is about 2 times greater, when compared to those who lost < 10% weight.

**Conclusion:** Analyzing only the nutritional status through the calculation of BMI at the time

of admission may not be enough to avoid possible complications resulting from the transplant.

Weight loss during the hospitalization period seems to be associated with greater

complications, such as recurrence and shorter survival time of these patients.

Keywords: Hematopoietic stem cell transplantation; Nutritional status; Weight Loss; Survival time.



## LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Estratégia de Busca Bibliográfica.....	12
Figura 2: Estratégia de seleção.....	13
Figura 3: Marco conceitual.....	40

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Estadiamento da doença do enxerto contra hospedeiro aguda por órgão.....	29
Tabela 2 - Graduação global da doença do enxerto contra hospedeiro aguda.....	29
Tabela 3 - Avaliação global de gravidade da doença do enxerto contra o hospedeiro crônica.....	33
Tabela 4 - Sinais e sintomas relacionados à doença do enxerto contra o hospedeiro crônica.....	34

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CTH	Célula-tronco hematopoiética
DECH	Doença do enxerto versus hospedeiro
ECT	Enxerto contra o tumor
GCSF	Fator estimulador de colônia granulocíticas
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HLA	Antígeno leucocitário humano
IMC	Índice de massa corpórea
LH	Long-term
LLA	Leucemia linfoblástica aguda
LMA	Leucemia mielóide aguda
LMC	Leucemia Mielóide crônica
MHC	Major histocompatibility complex
NE	Nutrição enteral
NK	Célula Natural Killer
NPT	Nutrição parenteral total
REDOME	Registro de doadores voluntários de Medula Óssea
RIC	Regime de intensidade reduzida
ST	Short-term
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TCTH	Transplante de células-tronco hematopoiéticas
TGI	Trato gastrointestinal
TMO	Transplante de medula óssea
TNE	Terapia nutricional enteral
TNF- $\alpha$	Fator de necrose tumoral $\alpha$
TNP	Terapia nutricional parenteral

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>10</b>
<b>2 ESTRATÉGIAS PARA LOCALIZAR E SELECIONAR AS INFORMAÇÕES....</b>	<b>12</b>
<b>3 REVISÃO DA LITERATURA.....</b>	<b>14</b>
3.1 Histórico do transplante de células tronco hematopoiéticas.....	14
<b>4 TIPOS DE TRANSPLANTE.....</b>	<b>15</b>
4.1 Transplante autólogo.....	16
4.2 Transplante alogênico.....	17
4.3 Transplante singênico.....	18
<b>5 CONDICIONAMENTO.....</b>	<b>19</b>
<b>6 INDICAÇÕES.....</b>	<b>20</b>
<b>7 COMPLICAÇÕES DO TRANSPLANTE.....</b>	<b>25</b>
7.1 Doença do enxerto contra o hospedeiro DECH.....	26
7.1.1 DECH Aguda.....	26
7.2.1 DECH Crônica.....	30
<b>8 NUTRIÇÃO NO TRANSPLANTE.....</b>	<b>35</b>
<b>9 OBESIDADE.....</b>	<b>36</b>
<b>10 DESNUTRIÇÃO PROTEICO CALÓRICA.....</b>	<b>38</b>
<b>11 TERAPIA NUTRICIONAL PARENTERAL.....</b>	<b>39</b>
<b>12 MARCO CONCEITUAL.....</b>	<b>40</b>
<b>13 JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>41</b>
<b>14 OBJETIVOS.....</b>	<b>41</b>
14.1 OBJETIVO PRINCIPAL.....	41
14.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	41
<b>15 REFERÊNCIA.....</b>	<b>43</b>
<b>16 ORIGINAL PAPER .....</b>	<b>.....</b>
<b>17 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>54</b>
<b>18 PERSPECTIVAS FUTURAS.....</b>	<b>54</b>
<b>19 ANEXOS.....</b>	<b>55</b>

## INTRODUÇÃO

O transplante de célula-tronco hematopoiéticas (TCTH) é um procedimento terapêutico consagrado, utilizado no tratamento de uma variedade de doenças hematológicas benignas e malignas, em crianças e adultos. (5)

É utilizado para restabelecer as funções imunológicas e a hematopoiese dos pacientes transplantados, onde é realizado a infusão venosa de células-tronco, que podem ser obtidas da medula óssea, sangue periférico ou de cordão umbilical. (1,2) O TCTH é reconhecido como uma opção terapêutica, utilizada no tratamento curativo, em doenças neoplásicas hematológicas, tumores sólidos, deficiências imunológicas e doenças metabólicas. (1)

De acordo com o tipo de doador, o TCTH pode ser denominado autólogo, quando as células-tronco hematopoiéticas enxertadas são do próprio paciente, alogênico, quando as células são provenientes de outro doador e singênico, quando o doador é gêmeo univitelino com o paciente. Nos transplantes do tipo alogênico, o doador pode ser aparentado, com HLA compatível ou não (haploidêntico) ou não aparentado, mas de preferência com HLA compatível, podendo ser de banco de registro de doadores ou de banco de sangue de cordão umbilical e placentário, compatível ou com um determinado grau de compatibilidade HLA. (6)

As células hematopoiéticas possuem a capacidade de autorrenovação e de diferenciação em células especializadas do tecido imuno-hematológico, (4), independente da sua origem, seja embrionária, fetal ou adulta, elas possuem três características que as diferenciam das demais células, são indiferenciadas e não especializadas, capazes de se dividir e se autorrenovar por indefinidas vezes e elas são capazes também de se diferenciar em células especializadas, quando submetidas a determinadas condições fisiológicas ou experimentais. (3)

Estas células podem ser classificadas em embrionárias e não-embrionárias, totipotentes, pluripotentes e multipotentes, dependendo da sua origem e da sua capacidade de diferenciação. As células totipotentes resultam da divisão celular do óvulo fertilizado, e podem dar origem a qualquer tipo de célula ou tecido que compõem o embrião. Da divisão das células totipotentes resulta as células pluripotentes, sendo menos diferenciadas. Com o passar do tempo, as células pluripotentes, passam a constituir tecidos específicos e o seu potencial passa a ser mais restrito, e elas passam a ser chamadas então, de multipotentes ou células-tronco adultas, cujo papel é a reparação e manutenção dos tecidos. (4) As células-tronco em diferentes estágios de desenvolvimento têm diferenças quanto a capacidade de diferenciação e renovação, sendo as células-tronco embrionárias as mais indiferenciadas, capaz de dar origem a qualquer tecido,

diferente das células-tronco hematopoiéticas que dão origem a tipos celulares mais limitados e não possuem tanta capacidade de renovação quanto suas precursoras. (4)

As células-tronco hematopoiéticas são as células tronco adultas mais bem caracterizadas até hoje. Possuem a capacidade de se autorrenovar e se diferenciar em células especializadas do sistema imuno-hematológico. (3)

Sugere-se ainda, em estudos com modelos animais, que as células-tronco hematopoiéticas podem ser divididas em dois tipos, células-tronco hematopoiéticas com capacidade de reconstituição de longo tempo (LT-CTH, long-term-CTH) e células-tronco hematopoiéticas com capacidade de reconstituição hematopoiética de curto tempo (ST-CTH, short-term-CTH). As células-tronco hematopoiéticas de longo tempo (LT-CTH) proliferam-se durante toda a vida do organismo, podendo se autorrenovar e regenerar todos os tipos de células sanguíneas. Já as células-tronco de curto tempo (ST-CTH) possuem a capacidade de se autorrenovar limitada, tendo uma meia vida de poucos meses. As células de curto prazo, responsáveis pela geração de progenitores multipotentes, que vão originar os progenitores das linhagens mielóide e linfóide. As células da linhagem mielóide são os macrófagos, plaquetas, eritrócitos, neutrófilos, eosinófilos e basófilo, e as células da linhagem linfóide são os linfócitos B, T e as células NK. (4,7)

O TCTH é considerado um procedimento de risco, devido às possíveis complicações que podem ocorrer, dentre as quais as reações adversas e transfusionais que podem ocorrer o momento da infusão das células-tronco hematopoéticas, complicações hepáticas, renais, pulmonares, cardíacas, neurológicas, infecciosas, gastrointestinais e a doença do enxerto versus hospedeiro (DECH) aguda e crônica. (8)

## 2 ESTRATÉGIAS PARA LOCALIZAR E SELECIONAR AS INFORMAÇÕES

Este estudo foi elaborado por revisão bibliográfica de artigos científicos publicados em revistas, periódicos e jornais (inter)nacionais, visando identificar artigos publicados nos últimos 32 anos que abordassem temas relacionados a questão de pesquisa: “O estado nutricional pré-transplante, avaliado através de IMC e o percentual de perda de peso durante a internação podem influenciar nos desfechos do transplante?” Assim, o objetivo da revisão foi levantar dados referentes aos estudos já publicados a respeito de determinantes da gravidade e sua aplicação na prática clínica. Foram selecionadas as publicações nas bases de dados do PubMed e Scielo, utilizando-se associados e/ou isoladamente os termos: Weight loss, Hematopoietic stem cell transplantation, Nutritional status, Survival time com os Mesh Terms e Emtree para investigações publicadas entre 1990 e 2022.

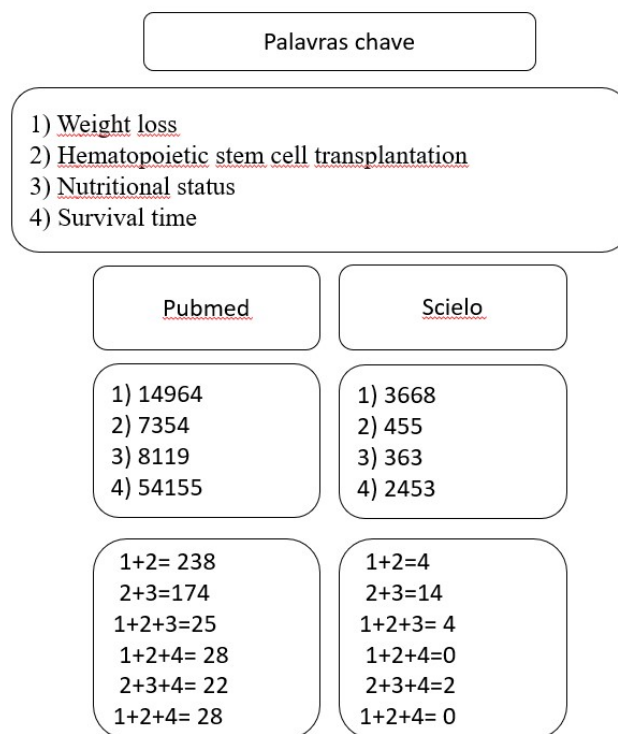


Figura 1: Estratégia de Busca Bibliográfica. Elaborado pelo autor.

Em relação à estratégia de seleção, após consulta nas duas bases de dados (PUBMED e SCIELO) foram selecionados os artigos. A primeira seleção se baseou por triagem dos títulos, considerando os critérios de exclusão. Posteriormente, uma segunda seleção foi aplicada mediante leitura dos resumos dos artigos pré-selecionados na primeira seleção.

Após aplicou-se uma leitura criteriosa acerca do tema, e fez-se uma revisão das referências que incluiu novos artigos, totalizando 126 artigos incluídos na revisão bibliográfica do trabalho, conforme abaixo:

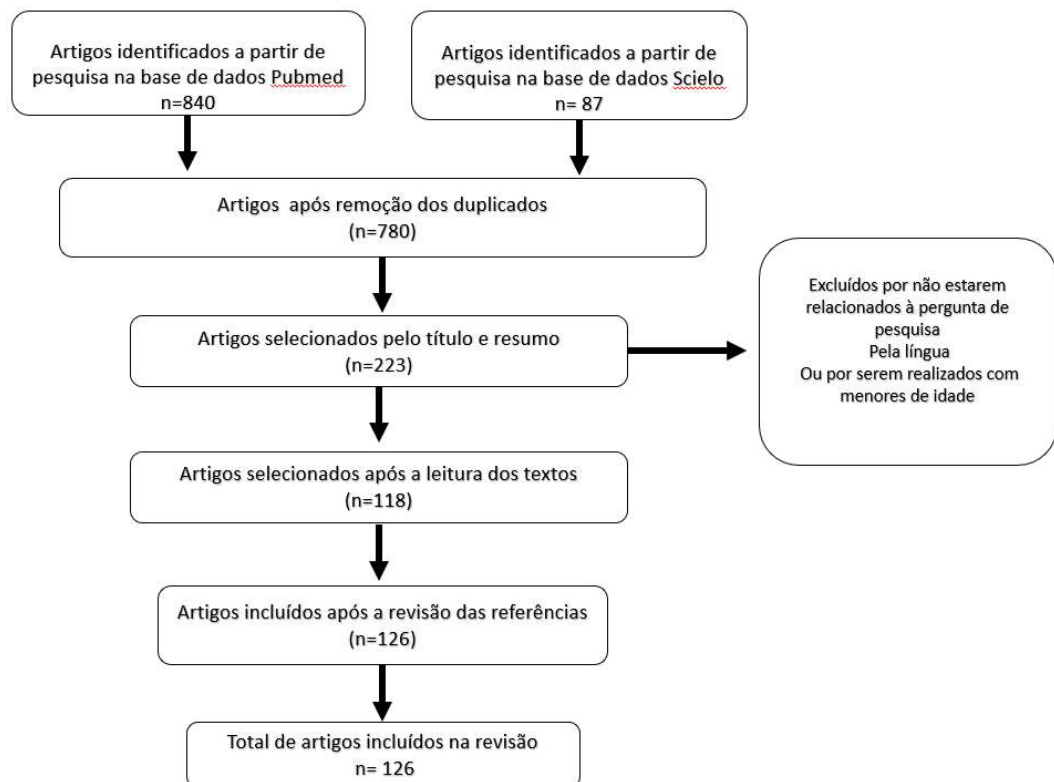


Figura 2: Estratégia de seleção. Elaborado pelo autor.



### 3 REVISÃO DA LITERATURA

#### 3.1 Histórico do transplante de células-tronco hematopoiéticas

A utilização do transplante de células-tronco hematopoiéticas como meio terapêutico teve início em 1939. Nesta época eram realizadas pequenas infusões de medula óssea em animais, sem resultados, e este processo era chamado de transplante de medula óssea. Na Segunda Guerra Mundial, era utilizado sangue de placenta para realização de transfusões e neste mesmo período da guerra foi estudado o uso de medula óssea em cães que eram submetidos a radiação, visando reconstituir a hematopoiese destes animais. (9,10)

Os primeiros estudos em humanos eram realizados em pacientes portadores de neoplasias hematológicas, já em fase terminal, onde eram tratados com radiação e posteriormente, recebiam infusão de medula óssea, e o primeiro transplante bem sucedido ocorreu em 1956. (9,11,12)

As células-tronco hematopoiéticas só foram mais bem caracterizadas em 1963, com a utilização de experimentos com modelos animais, e com a identificação dos genes do complexo antígeno leucocitário humano (HLA), o complexo principal de histocompatibilidade humano, o que tornou possível o transplante de medula óssea. (13,14)

Os números de transplante, tanto autólogo, quanto alogênico vêm aumentando a cada ano, no mundo todo. Nos EUA, o número de transplantes autólogos vem crescendo nos últimos anos, sendo mais proeminente desde 2010, principalmente em pacientes mais velhos. Até 2018, nos EUA, foram realizados mais de 254,663 transplantes autólogos, 251.053 alogênicos de doador relacionado e não relacionado, e 15.057 procedimentos de transplante de sangue do cordão umbilical. (15) No ano de 2018, estima-se que tenham sido realizados 13924 transplante autólogos, 4309 alogênicos não relacionados, 1503 haploidênticos e 466 transplantes de sangue de cordão umbilical. (15)

Dos 13376 transplantes autólogos realizados em adultos, 8924 (67%) tinham como diagnóstico o mieloma múltiplo e distúrbios de plasmócitos relacionados e 3.167 (24%) tinham Linfoma não Hodgkin. Em relação aos transplantes alogênicos em adultos, 3177 (42%) apresentavam leucemia mielóide aguda (LMA), 1754 (23%) síndromes mielodisplásica e 1154 (15%) leucemia linfoblástica aguda. (15)

Nos países da Europa, os números de transplante de células-tronco também vêm aumentando, sendo que foram realizados em 2019, 48512 transplantes, sendo 28714 autólogos e 19798 alogênicos, e as principais indicações foram neoplasias mieloides 10.764 (25%), neoplasias linfoides 27.895 (64%) e distúrbios não malignos 3173 (7%). (16)

No Brasil, o número de transplantes também vem aumentando, acompanhando os números dos EUA e da Europa, tendo um aumento de 26,8% no ano de 2019, segundo o DataSUS. Em 2018, foram realizados 2313 transplantes de células-tronco hematopoiéticas, sendo 936 alogênicos e 1377 autólogos, já entre agosto de 2019 e agosto e 2020 foram realizados 943 transplantes alogênicos. (17)

Esse aumento no número de transplantes se deve ao aumento progressivo do número de centros transplantadores e ao grande número de doadores cadastrados no Registro de doadores voluntários de Medula Óssea (REDOME), com quase 6 milhões de pessoas cadastradas, sendo o terceiro maior centro de registro do mundo. (18)

Inicialmente o TCTH alogênico foi usado como medida desesperada, em pacientes que não respondiam ao tratamento convencional existente, e com o passar do tempo ocorreram avanços nos cuidados de suporte e na compreensão do método, levando ao estabelecimento das suas principais indicações, limitações e complicações, tornando esse procedimento uma estratégia terapêutica cada vez mais utilizada para diversas enfermidades. Entre as principais limitações, pode-se destacar a escolha do doador que, preferencialmente, além de estar saudável, deve ser compatível com o receptor. (19)

#### **4 TIPOS DE TRANSPLANTE**

Dependendo da origem das células progenitoras, os tipos de doadores de medula óssea podem ser:

- Singênico (irmão gêmeo univitelino);
- Alogênico;
  - Relacionado ou aparentado (irmão ou familiar);
  - Não relacionado ou não aparentado (não familiar, de doador voluntário);
- Autólogo ou autogênico (medula óssea originária do próprio paciente).

#### 4.1 Transplante autólogo

No transplante de células-tronco hematopoiéticas autólogo, as células hematopoiéticas são provenientes da medula óssea ou sangue periférico do próprio paciente transplantado. As células são coletadas por aférese, após 5 a 6 dias de estímulos com fator estimulador de colônia granulocíticas (GCSF) e criopreservadas para serem devolvidas, após a administração de altas doses de quimioterapia e/ou radioterapia.(20) As altas doses de quimioterapia para erradicação da doença, levam a aplasia medular irreversível, e após esse processo, ocorre a reinfusão das células progenitoras do próprio paciente, sendo coletadas anteriormente, e estas reduzem a aplasia medular e reestabelecem a hematopoiese. (21,22)

O objetivo do transplante autólogo é ultrapassar a resistência das células tumorais a doses convencionais de quimioterapia, levando uma melhor resposta ao tratamento. (18) Esse tipo de transplante pode ser utilizado em patologias neoplásicas hematológicas ou não, e dentre as indicações mais frequentes está o mieloma, linfoma em primeira remissão ou para pacientes com linfoma não Hodgkin ou doença de Hodgkin que tiveram recidiva após a quimioterapia. (22)

Este tipo de transplante apresenta menor risco quando comparado ao transplante alogênico, pois não existe nenhum tipo de reação imunológica entre o receptor e o doador, podendo ser utilizado inclusive em paciente idosos. Mesmo assim, apresenta complicações relacionadas à toxicidade do regime de condicionamento, tais como mucosite, alterações hepáticas, renais, cardíacas e de outros órgãos, bem como infecções que podem ocorrer durante o período de aplasia. (7,20) Apesar do transplante autólogo ser utilizado em diversas patologias, a recidiva da doença de base ainda é a principal complicação pós transplante. (22)

## 4.2 Transplante alogênico

Transplante de células-tronco Hematopoiéticas alogênico consiste na reconstituição da medula óssea, por meio da infusão intravenosa, de células hematopoiéticas, provenientes da medula óssea, sangue periférico ou de sangue de cordão umbilical, de um doador aparentado ou não, após a utilização de um regime de condicionamento pelo paciente. (23,24,25) O condicionamento tem como objetivo, além de erradicar as células neoplásicas, por meio de citotoxicidade direta, de também criar um espaço imunológico no indivíduo receptor, por meio de imunoblacção e pela imunossupressão, permitindo a enxertia das células hematopoiéticas alogênicas. (23)

O transplante é considerado aparentado quando receptor e doador são consanguíneos, são irmãos ou familiares e não aparentado quando receptor e doador não são consanguíneos, não tem parentesco.

Nos casos em que se haja a necessidade da substituição completa da hematopoeise do receptor, pela de um doador saudável, usualmente utilizasse como doador, algum familiar com compatibilidade no sistema HLA. (24,25)

A seleção do doador com grau adequado de compatibilidade representa uma grande parcela do sucesso do TCTH, e dentre os fatores genéticos, que influenciam diretamente no resultado do transplante, estão os genes do sistema HLA. (26)

A escolha do doador tem como base a compatibilidade HLA, sendo codificada pelo Complexo maior de histocompatibilidade (MHC, *major histocompatibility complex*), que está localizado no cromossomo 6 nos humanos e codifica duas famílias HLA distintas, antígenos HLA de classe I são codificados por três *loci* chamados HLA-A, HLA-B, HLA-C e antígenos HLA de classe II, sendo codificados por outros três *loci*, HLA-DR, HLA-DP e HLA-DQ. (24)

O MHC foi identificado em 1950, observando que o soro de pacientes com reações febris pós transfusão, apresentavam aglutinação de leucócitos provenientes de seus doadores.. (26, 27,29)

As células singênicas (de irmão gêmeos univitelinos), são consideradas como padrão ideal de histocompatibilidade, mas são raras, e a maioria dos transplantes alogênicos tem como doador, algum membro da família que apresente HLA compatível, normalmente algum irmão, com os três *loci* HLA-A, -B, -DR idênticos ao do receptor. Quanto maior a disparidade entre doador e receptor, maiores podem ser as complicações relacionadas ao TCTH. (24,27)

As disparidades genéticas entre doador e receptor, mediadas por meio do complexo de histocompatibilidade, desencadeiam as principais reações autoimunes que ocorrem após o

TCTH, tais como rejeição, doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) e o efeito do enxerto contra o tumor (ECT), sendo o principal desencadeador desses dois últimos efeitos, os linfócitos T do doador. (26) O efeito do enxerto contra o tumor (ECT), é um dos principais no transplante, pois, as células T alorreativas do doador são responsáveis pela eliminação das células malignas residuais, contribuindo para um menor risco de recaída da doença de base, tornando o TCTH alogênico uma forma de terapia antitumor. (22,26)

Encontrar um doador para o TCTH alogênico, que seja totalmente compatível, contribui para as melhores taxas de sobrevida global e livre de progressão da doença, mas infelizmente, apenas 25 a 30% dos candidatos ao TCTH encontram doador HLA aparentado compatível. Nesta situação busca-se doadores não aparentados cadastrados nos bancos de registro de medula óssea, células provenientes de sangue de cordão umbilical e placentário, ou por doadores aparentados que sejam parcialmente compatíveis, os doadores haploidênticos. (22,28)

### **4.3 Transplante singênico**

Transplante de células-tronco singênico é aquele em que as células para transplante são obtidas de um irmão gêmeo idêntico, univitelino, sendo totalmente compatíveis com o receptor. A toxicidade e complicações deste tipo de transplante costumam ser mínimas, porém os índices de recidiva são maiores quando comparamos com pacientes que realizaram transplante alogênico, provavelmente pela inexistência do efeito enxerto contra a doença, sendo ocasionado pela DECH, presente em diferentes graus, na grande maioria dos pacientes submetidos ao TCTH alogênico, mesmo com doadores totalmente compatíveis. (22,25,26)

## 5 CONDICIONAMENTO

O regime de condicionamento tem o objetivo de reduzir ou erradicar uma doença neoplásica existente, reduzindo a imunossupressão no receptor, para ser possível a enxertia das CTH. (20) No processo, a medula óssea do receptor é destruída com altas doses de quimioterapia, podendo ser associada ou não com radioterapia, visando destruir as células do sistema hematopoiético, para erradicar possíveis malignidades, fazendo com que o sistema imunológico do paciente não reconheça e não rejeite as células enxertadas do doador. (29)

Existem muitos tipos de drogas que são administradas, sendo que a mais comum a ciclofosfamida. Os outros quimioterápicos mais frequentemente utilizados são o bussulfano, citarabina, fludarabina, etoposídeo, melfalano e globilina anti-timocítica. Após a aplicação da última dose de quimioterapia espera-se pelo menos 24 horas para que a droga seja eliminada da circulação antes que as células do doador sejam infundidas. A escolha do tipo de condicionamento é definida pela doença de base e pelo agravo da mesma. (31)

O regime de condicionamento está dividido em 3 tipos, o mieloablativo, o não mieloablativo e os de intensidade reduzida, também denominado RIC. O tipo mieloablativo provoca uma “destruição total” da medula do paciente com agentes quimioterápicos em suas doses máximas toleradas. Já o condicionamento não mieloablativo e/ou o de intensidade reduzida, é utilizado com o intuito de reduzir a alta morbidade e a mortalidade principalmente em pacientes idosos ou com comorbidades decorrentes das elevadas doses de citostáticos. Ele causa uma imunossupressão suficiente para permitir a “pega” das células-tronco do doador, e devido a essa característica é menos agressivo, causando complicações menos intensas em comparação com o mieloablativo. (7, 30, 31)

No transplante autólogo, o regime de condicionamento tem como objetivo, administrar toxina quimioterápica ao tumor, sem qualquer comprometimento em relação à toxicidade na medula, preservando a função não hematopoiética, e a administração das células hematopoiéticas posteriormente, serve para restaurar a função da medula e reduzir o tempo de aplasia.

Já no transplante alogênico, doses ablativas de quimioterápicos junto com irradiação corporal total (TBI), são necessários para erradicar a malignidade, fornecendo imunossupressão ao receptor. (20)

## 6 INDICAÇÕES

No Brasil, as primeiras etapas de regulamentação dos processos de transplante surgiram na década de 1990 com o estabelecimento de comissões técnicas de especialistas junto com o Ministério da Saúde. Hoje as diretrizes a serem seguidas nos transplantes, inclusive os de células-tronco, estão na PORTARIA N° 2.600, de 21 de OUTUBRO DE 2009 e a Sociedade Brasileira de TMO estabelece as diretrizes do TCTH, que servem como referência para a indicação do procedimento. (24, 32)

As principais indicações são:

### 1. TCTH Autólogos

#### 1.1 De medula óssea:

Em pacientes com idade igual ou inferior a 75 anos:

- a) Leucemia mielóide aguda em primeira ou segunda remissão;  
linfoma não Hodgkin de graus intermediário e alto, indolente transformado, quimiossensível, como terapia de salvamento após a primeira recidiva;
- b) Doença de Hodgkin quimiossensível, como terapia de salvamento, excluídos os doentes que não se beneficiaram de um esquema quimioterápico atual;
- c) Mieloma múltiplo;
- d) Tumor de células germinativas recidivado, quimiossensível, excluídos os doentes que não se beneficiaram de um esquema quimioterápico atual;
- e) Neuroblastoma em estágio IV e /ou alto risco (estádio II, III e IVS com nMyc amplificado e idade igual ou maior que 6 meses, desde que bom respondedor à quimioterapia (remissão completa ou resposta parcial), em primeira terapia.

#### 1.2 De sangue periférico

Em pacientes com idade igual ou inferior a 75 anos:

- a) leucemia mielóide aguda (LMA) em primeira ou segunda remissão;
- b) linfoma não Hodgkin agressivo quimiossensível, como terapia de salvamento após a primeira recidiva;
- c) Doença de Hodgkin quimiossensível, como terapia de salvamento, excluídos os doentes que não se beneficiaram de um esquema quimioterápico atual;
- d) Mieloma múltiplo;

- e) Tumor de célula germinativa recidivado, quimiossensível, excluídos os doentes que não se beneficiaram de um esquema quimioterápico atual e
- f) Neuroblastoma em estágio IV e/ou alto risco (estadio II, III e IVS com nMyc amplificado e idade igual ou maior do que 6 meses, desde que bom respondedor à quimioterapia (remissão completa ou resposta parcial), em primeira terapia.

## 2. TCTH Alogênicos Aparentados

### 2.1. TCTH alogênico aparentado de medula óssea

#### I - Com mieloablação:

Idade do receptor: igual ou inferior a 65 anos

- a) leucemia mielóide aguda em primeira remissão, exceto leucemia promielocítica (M3), t (8;21) ou inv.16;
- b) leucemia mielóide aguda com falha na primeira indução;
- c) leucemia mielóide aguda em segunda ou terceira remissão;
- d) leucemia linfóide aguda/linfoma linfoblástico em segunda ou remissões posteriores;
- e) leucemia linfóide aguda Ph<sup>+</sup> entre a primeira e a segunda remissão;
- f) leucemia mielóide crônica em fase crônica ou acelerada (de transformação);
- g) anemia apalásica grave adquirida ou constitucional;
- h) síndrome mielodisplásica de risco intermediário ou alto, incluindo-se a leucemia mielomonocítica crônica nas formas adulto e juvenil - LMC juvenil;
- i) imunodeficiência celular primária;
- j) talassemia major, em caso de pacientes com menos de 15 anos de idade, com hepatomegalia até 2 (dois) centímetros do rebordo costal, sem fibrose hepática e tratados adequadamente com quelante de ferro; e
- k) mielofibrose primária em fase evolutiva.

#### II – Sem mieloablação:

Idade do receptor: igual ou inferior a 70 anos

- a) as mesmas indicações do transplante alogênico aparentado com mieloablação, em pacientes com doença associada (co-morbidades);



- b) leucemia linfóide crônica;
- c) mieloma múltiplo;
- d) linfoma não Hodgkin indolente; e
- e) doença de Hodgkin quimiossensível, como terapia de salvamento, excluídos os doentes que não se beneficiaram de um esquema quimioterápico atual.

## 2.2. TCTH alogênico aparentado de sangue periférico

### I - Com mieloablação:

Idade do receptor: igual ou inferior a 65 anos

- a) leucemia mielóide aguda em primeira remissão, exceto leucemia promielocítica (M3), t (8;21) ou inv. 16;
- a) leucemia mielóide aguda em segunda ou terceira remissão;
- b) leucemia linfóide aguda/linfoma linfoblástico em segunda ou remissões posteriores;
- c) leucemia linfóide aguda Ph<sup>+</sup> entre a primeira e a segunda remissão;
- d) leucemia mielóide crônica em fase tardia após um ano do diagnóstico ou em fase acelerada (de transformação);
- e) síndrome mielodisplásica de risco intermediário ou alto, incluindo-se a leucemia mielomonocítica crônica nas formas adulto e juvenil - LMC juvenil;
- f) talassemia major, em caso de paciente com menos de 15 anos de idade, com hepatomegalia até 2 (dois) centímetros do rebordo costal, sem fibrose hepática e tratados adequadamente com quelante de ferro; e
- g) mielofibrose primária em fase evolutiva.

### II- Sem mieloablação:

Idade do receptor: igual ou inferior a 70 anos

- a) as mesmas indicações do transplante alogênico aparentado com mieloablação e em pacientes com doença associada (co-morbidades);
- b) leucemia linfóide crônica;
- c) mieloma múltiplo;
- d) linfoma não Hodgkin indolente; e

- e) doença de Hodgkin quimiossensível, com terapia de salvamento, excluídos os doentes que não se beneficiaram de um esquema quimioterápico atual.

## 2.2 TCTH alogênico aparentado de sangue de cordão umbilical

Idade do receptor: igual ou inferior a 65 anos

- a) Leucemia mielóide aguda em primeira remissão, exceto leucemia promielocítica (M3), t (8;21) ou inv. 16.
- b) leucemia mielóide aguda em segunda ou terceira remissão;
- c) leucemia linfóide aguda/linfoma linfoblástico em segunda ou remissões posteriores;
- d) leucemia linfóide aguda Ph<sup>+</sup> entre a primeira e a segunda remissão;
- e) anemia aplásica grave adquirida ou constitucional;
- f) síndrome mielodisplásica crônica nas formas adulto e juvenil – LMC juvenil;
- g) imunodeficiência celular primária;
- h) talassemia major, em caso de pacientes com menos de 15 anos de idade, com hepatomegalia até 2 (dois) centímetros do rebordo costal, sem fibrose hepática e tratados adequadamente com quelante de ferro;
- i) mielofibrose primária em fase evolutiva;
- j) linfoma não Hodgkin indolente; e
- k) doença de Hodgkin quimiossensível, como terapia de salvamento, excluídos os doentes que não se beneficiaram de esquema quimioterápico atual.

## 3. TCTH alogênicos aparentados

- Compatibilidade HLA

- No caso de TCTH de sangue de cordão umbilical, serão aceitos doadores idênticos ou distintos por até dois antígenos.

### 3.1 TCTH alogênico não aparentado de medula óssea

Idade do receptor: igual ou inferior a 60 anos

- a) Leucemia mielóide aguda em primeira remissão, exceto leucemia promielocítica (M3), t (8;21) ou inv. 16;
- b) leucemia mielóide aguda em segunda ou terceira remissão;
- c) leucemia linfóide aguda/linfoma linfoblástico em segunda ou remissões posteriores;
- d) leucemia linfóide aguda Ph<sup>+</sup> entre a primeira e a segunda remissão;

- e) leucemia mielóide crônica em fase crônica ou acelerada (de transformação);
- f) anemia aplásica grave adquirida ou constitucional;
- g) síndrome mielodisplásica de risco intermediário ou alto, incluindo a leucemia mielomonocítica crônica nas formas adulto e juvenil – LMC juvenil;
- h) imunodeficiência celular primária;
- i) osteopetrose; e
- j) mielofibrose primária em fase evolutiva.

### 3.2 TCTH alogênico não aparentado de sangue periférico

Idade do receptor: igual ou inferior a 60 anos

- a) Leucemia mielóide aguda em primeira remissão, exceto leucemia promielocítica (M3), t (8;21) ou inv. 16;
- b) leucemia mielóide aguda em segunda ou terceira remissão;
- c) leucemia mielóide crônica em fase tardia após um ano do diagnóstico ou em fase acelerada (de transformação);
- d) leucemia linfóide aguda /linfoma linfoblástico em segunda ou remissões posteriores;
- e) leucemia linfóide aguda Ph<sup>+</sup> entre a primeira e a segunda remissão;
- f) síndrome mielodisplásica de risco intermediário ou alto, incluindo a leucemia mielomonocítica crônica nas formas adulto e juvenil – LMC juvenil;
- g) imunodeficiência celular primária;
- h) osteopetrose; e
- i) mielofibrose primária em fase evolutiva.

### 3.3 TCTH alogênico não aparentado de sangue de cordão umbilical

Idade do receptor: igual ou inferior a 60 anos

- a) Leucemia mielóide aguda em primeira remissão, exceto leucemia promielocítica (M3), t (8;21) ou inv. 16;
- b) leucemia mielóide aguda em segunda ou terceira remissão;
- c) leucemia linfóide aguda/linfoma linfoblástico em segunda ou remissões posteriores;
- d) leucemia linfóide aguda Ph<sup>+</sup> entre a primeira e a segunda remissão;
- e) anemia aplásica grave adquirida ou constitucional;

- f) síndrome mielodisplásica de risco intermediário ou alto, incluindo a leucemia mielomonocítica crônica nas formas adulto e juvenil – LMC juvenil;
- g) imunodeficiência celular primária;
- h) Osteopetrose;
- i) Mielofibrose primária em fase evolutiva.

## 7 COMPLICAÇÕES DO TCTH

O TCTH está associado a uma alta frequência de complicações agudas e crônicas, causadas pela toxicidade do regime de condicionamento, pelas drogas utilizadas durante o processo do transplante, por reações imunológicas ou decorrentes da transfusão de hemocomponentes. Após o condicionamento mieloablativo e em alguns casos no de intensidade reduzida (RIC), após a infusão das CTH ocorre uma fase de toxicidade em decorrência da quimioterapia/radioterapia, que dura por volta de 10 a 15 dias, e nesta fase, os pacientes podem apresentar sintomas como náuseas, vômitos, diarreia, mucosite entre outros, e esses sintomas afetam em torno de 47 a 100% dos pacientes transplantados. (22,33) Além dessas complicações, outras também pode surgir, a curto e a longo prazo, tais como complicações cardíacas, renais, hepáticas, pulmonares, neurológicas, endócrinas e metabólicas, musculoesqueléticas, dermatológicas, oculares, complicações por sobrecarga de ferro e DECH, agudo e/ou crônico. (22,29)

As complicações que ocorrem no TCTH podem ser divididas em três categorias, dependendo do período de tempo em relação ao TCTH. Complicações na fase pré transplante, que vai desde o início do regime de condicionamento até a recuperação de neutrófilos, o período logo após o enxerto, que vai desde a recuperação dos neutrófilos até o dia 100 após o TCTH, e o período pós transplante, que vai além do dia 100. (34)

As complicações que podem ocorrer no período pré transplante, são oriundas do resultado das toxicidades do regime de condicionamento, e nesse período podem ocorrer pancitopenia, toxicidades gastrointestinais, infecções e disfunção orgânica. As infecções são frequentemente relacionadas à neutropenia, por bactérias gram-positivas e gram-negativas, vírus da herpes, candidíase e aspergilose. (35)

No período logo após o TCTH, entre 0 e 100 dias, podem ocorrer diferentes complicações, que variam dependendo do regime de condicionamento realizado anteriormente,

do tipo de transplante realizado (compatibilidade HLA), da doença de base e de comorbidades que o receptor possa apresentar. Em TCTH do tipo alogênico mieloablativo é comum ocorrer síndrome endotelial no fígado, onde ocorre a obstrução das veias microscópicas do fígado, também inclui síndrome de vazamento capilar, síndrome de enxerto, hemorragia alveolar difusa e trombose. (36)

Neste período, também pode ocorrer a DECH aguda, exclusivamente em pacientes do TCTH alogênico, podendo afetar a pele o trato gastrointestinal e o fígado. Os pacientes também podem apresentar náuseas, vômitos e diarreia, sinais que podem estar associados a mucosite. A ocorrência de mucosite depende do regime de condicionamento recebido, a utilização de irradiação corporal total, da idade do paciente, do uso de MTX para profilaxia de DECH, da higiene oral, e de alguns polimorfismos genéticos que atuam no metabolismo das quimioterapias. (37)

## **7.1 DECH**

A doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) é a maior causa de morbimortalidade relacionada ao TCTH alogênico, e acomete aproximadamente de 30% a 50% dos pacientes nos pós TCTH, e a sobrevida global destes pacientes, principalmente dos que apresentaram a forma crônica, é de 72% em 1 ano após o transplante e de 55% em 5 anos. (38,39)

A DECH ocorre devido à ativação das células T que reconhecem os antígenos do hospedeiro como não sendo próprios, e provocam reação do tipo aloimune (nos casos de DECH crônico) em órgãos do receptor, como fígado, pele, trato gastrointestinal, pulmões, sistema hematopoiético e possivelmente o sistema nervoso central. (40,41)

### **7.1.1 DECH Aguda**

Na DECH aguda as células T reconhecem os antígenos do hospedeiro como não sendo próprios, e provocam uma reação autoimune nos órgãos do receptor, afetando pele, pulmões, fígado, trato gastrointestinal, timo, e sistema hematopoiético. (18, 24, 44) O maior fator de predisposição para desenvolvimento de DECH na forma aguda, é a disparidade entre os HLA de receptor e doador, porém outros fatores relevantes têm sido identificados, tais como idade

do paciente e do doador, diferença entre sexos de doador e receptor, antígeno de histocompatibilidade menor em transplantes HLA relacionados, a fonte e a dose das CTH, o regime de condicionamento e a profilaxia da DECH. (24,44,46)

A fisiopatologia da DECH aguda, foi definida em três etapas. (47,48,49) Na primeira etapa, o dano tecidual é induzido principalmente pelo regime de condicionamento ou por processos inflamatórios, o que resulta na secreção de citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF-  $\alpha$ ) e interleucina-1 (IL-1), que dão o “sinal de perigo”, e são responsáveis pela resposta imune primária e secundária. (50,51,52) A neo-angiogênese e a infiltração do TGI por células mieloides inatas, são identificadas como os primeiros eventos fisiopatológicos iniciais da DECH aguda, e os neutrófilos atuam através da ativação de espécies reativas de oxigênio no TGI. O TGI desempenha um importante papel na tempestade de citocinas, na amplificação de quimiocinas e na produção de sinais de alerta do desenvolvimento de padrões moleculares associados a patógenos (PAMPS) e derivados de bactérias invasoras, vírus e fungos ou de danos associados a padrões moleculares (DAMPS), incluindo ATP, ácido úrico, interleucina-33 e de proteínas do tipo HMGB-1. (51)

As células mortas liberam DAMPS que ativam seus respectivos receptores, e esses sinais inflamatórios induzem a ativação de células apresentadoras de antígenos (APC) favorecendo a produção de citocinas e ligantes Notch, que levam as células T a se diferenciarem em linhagens distintas de células T efetoras. Esses estímulos extracelulares são convertidos em programas genéticos que promovem ou anulam o desenvolvimento e as respostas de células T alorreativas. As modificações epigenéticas são um dos principais mecanismos que regem esses programas genéticos ao longo das diferentes fases da fisiopatologia do DECH, sendo os principais, a metilação do DNA em nucleotídeos de citosina, modificação de histonas e estruturas da cromatina. (51)

A segunda etapa da fisiopatologia do DECH ocorre dentro de algumas horas após o TCTH, com a ativação e migração de linfócitos T do doador para os tecidos linfoides e uma vez lá, a apresentação dos antígenos do hospedeiro através de APCs leva a ativação, proliferação e diferenciação de células T, que ocorre normalmente entre 2 e 3 dias após o TCTH. (49, 52) As células T do doador reconhecem antígenos do receptor apresentados pelas APC ativadas e fazem uma expansão clonal. Com isso, mais quimiocinas e citocinas são liberadas e as células efetoras não específicas, como células NK, monócitos e macrófagos, são ativadas. (24,49)

Na etapa 3, fase efetora celular e inflamatória, as células T alogênicas aumentam de número nos órgãos alvo da DECH, como o TGI, o fígado, pele. As citocinas inflamatórias TNF- $\alpha$  e IL-1 são produzidas por monócitos e macrófagos após a estimulação. O TNF- $\alpha$  ativa as células dendríticas (DCs) e aumenta a apresentação do aloantígeno, o que induz a produção de quimiocinas inflamatórias que recrutam linfócitos T, neutrófilos e monócitos para os órgãos afetados, e também induz diretamente ao dano tecidual por induzir apoptose e necrose. (53) Ocorre a morte, por apoptose, de queratinócitos, na pele, intestino e no fígado, em razão do desequilíbrio entre as citocinas, e as células T autorreativas do doador atacam o sistema imune do receptor. (24,49)

A primeira manifestação, mais comum, do início da DECH aguda é a ocorrência de rashmáculo-papular que, geralmente, se dá próxima à recuperação hematológica. Em casos graves pode afetar toda a extensão do corpo e também mucosas, com lesões bolhosas e necrólise epidérmica. O envolvimento do fígado se dá através de hepatopatia colestática, na qual as enzimas colestáticas apresentam um grande aumento enquanto as transaminases sofrem apenas modificações não específicas. A DECH aguda no fígado pode ou não manifestar icterícia e seu diagnóstico clínico é difícil de ser estabelecido, pois, muitas vezes não é possível distingui-la de manifestações de hepatotoxicidade relacionadas à terapia, infecções ou doença veno-oclusiva. A ocorrência de DECH aguda no trato gastrointestinal se dá pelo aparecimento inicial de inapetência, náuseas e/ou diarreia. A perda de fluido enteral é utilizada como medida do envolvimento do intestino. Dor abdominal intensa, diarreia sanguinolenta e perdas massivas de fluidos enterais, podendo, na doença avançada, ocorrer íleo paralítico. (22, 43)

As manifestações clínicas são dermatites, enterite e hepatite, e a graduação clínica é obtida conforme os graus de comprometimento das lesões na pele, volume de diarreia e níveis séricos de bilirrubina. Os quadros podem ser extremamente agressivos, podendo levar à laceração da mucosa intestinal e sua eliminação fecal associada a hemorragias, mas também pode esse apresentar como quadros leves, com diagnósticos muitas vezes inconclusivos. A DECH pode ser classificada em estágios (tabela 1) e critérios de gravidade (tabela 2). (24, 38, 54,)

Tabela 1 - Estadiamento da doença do enxerto contra hospedeiro aguda por órgão.

Estágio	Pele	Fígado	TGI
I	Exantema maculopapular em < 25% da superfície corporal	Bilirrubina de 2 a 3 ml/dl	Diarreia (500-1000 ml) persistente e náuseas
II	Exantema maculopapular em 25%-50% da superfície corporal	Bilirrubina de 3 a 6 ml/dl	Diarreia 1000-1500 ml
III	Eritrodermia generalizada	Bilirrubina de 6 a 15 ml/dl	Diarreia >1500 ml/dia,
IV	Descamação e formação de bolhas	Bilirrubina >15 ml/dl	Dor com ou sem obstrução

Tabela 2 - Graduação global da doença do enxerto contra hospedeiro aguda.

Grau/ estágio	Pele	Fígado	TGI	Distúrbio funcional
0 (nenhum)	0	0	0	0
I (leve)	1 a 2	0	0	0
II (moderado)	1 a 3	1	1	1
III (grave)	2 a 3	2 a 3	2 a 3	2
IV (risco de vida)	2 a 3	2 a 3	2 a 3	3

Normalmente a pele é o órgão mais acometido e o alvo inicial da DECH aguda, começando pelas palmas das mãos, planta dos pés, orelhas e mucosa oral e, em geral os achados na pele precedem os achados no TGI e fígado. Inicia com lesões eritematosas e em casos mais graves, as manchas se juntam em um eritema confluyente (grau III) podendo haver comprometimento da subepiderme, com formação de bolhas (grau IV). No TGI o principal sintoma de desenvolvimento da DECH é a diarreia, com ou sem sintomas de acometimento do



TGI alto, anorexia, náusea e emese, e na forma mais severa pode apresentar, sangramentos e paralisação do íleo. (55)

A presença de DECH no fígado é manifestada por hiperbilirrubinemia e aumento da fosfatase alcalina, e em menor grau, aumento nos níveis de transaminases. No entanto, a elevação isolada dos níveis de fosfatase alcalina pode ser o único indicativo. (24, 56, 57)

O diagnóstico da DECH é feito através de biópsia dos tecidos acometidos ou por diagnóstico clínico. O tratamento e a prevenção dessas complicações são baseados na tentativa de interromper o ciclo da doença, através de imunossupressão, com altas doses de corticosteróides. (24)

Aproximadamente metade dos pacientes que recebem tratamento com esteróides na fase inicial da doença alcançam uma resposta parcial ou completa à terapia. Os pacientes que não atingem essa resposta satisfatória necessitam de uma terapia secundária para o tratamento da DECH aguda refratária a esteróides. (24)

### **7.1.2 DECH Crônica**

A DECH crônica é uma síndrome clínico patológica que envolve vários órgãos e sistemas, muito semelhante com doenças autoimunes, e diferentemente da DECH aguda, na DECH crônica não se observam avanços rápidos no conhecimento sobre sua patogênese e seu tratamento. (46) Foi reconhecida na década de 1970, quando pacientes de transplante alogênico com doadores HLA idênticos aparentados passaram a sobreviver por mais tempo, sendo suficiente para manifestá-la. Nesta época os pacientes apresentavam grave acometimento orgânico evoluindo para invalidez, e com muita frequência evoluíam para a forma fatal da doença. (59, 60) De forma geral, a DECH crônica ocorre mais tardiamente, após os 100 dias pós transplante, e seus sintomas, e fisiopatologia ainda não são bem definidos. (61)

O que se sabe, é que a DECH crônica parece estar associada à expansão de células T alorreativas, provenientes do enxerto, que se proliferam, como resposta aos antígenos do hospedeiro, causando os danos nos tecidos dos órgãos acometidos. As lesões são decorrentes da reação inflamatória crônica com a cicatrização e geração de fibrose, liberação de citocinas e estimulação dos linfócitos B, que conseqüentemente levam a uma produção de anticorpos. (61,62) Alguns fatores parecem estar relacionados à maior incidência de DEH crônica, tais

como idade avançada do paciente, DECH aguda prévia, doador do sexo feminino aloimunizado (mulher multípara) e incompatibilidade HLA entre doador e receptor. (24)

As manifestações clínicas mais comuns de diagnóstico de DECH crônica são: esclerose cutânea, lesões semelhantes ao líquem-plano, poiquilodermia, retrações ou trabéculas esofageanas (estenose), fascite e bronquiolite obliterante. As manifestações e sintomas da DECH crônica estão descritas na tabela 3. Outras manifestações são sugestivas de DECH, mas não são suficientes para confirmar o diagnóstico, se encontrados isoladamente, tais como: úlceras e atrofia em mucosa oral, oncodistrofia, e síndrome sicca. Estas precisam de biópsia e outros exames complementares para a confirmação do diagnóstico. (63)

Diferentemente da DECH aguda, que apresenta muitos avanços na sua prevenção, na DECH crônica somente a utilização dos enxertos T-depletados resultou na sua diminuição concomitante. O grande número de casos de DECH crônica pode ser explicado devido ao número crescente de doadores HLA não idênticos ou não relacionados e o uso de sangue periférico como fonte de células progenitoras, entre outros fatores. Além disso, existe percentual crescente de pacientes que sobrevive às complicações peritransplante graças aos avanços na área de suporte clínico, o que permite o acompanhamento a longo prazo destes pacientes, conseqüentemente, com maior probabilidade de desenvolver DECH crônica. (24)

Muito esforços foram feitos para identificar os fatores de risco que estão associados ao aumento da morbimortalidade dos pacientes com DECH crônica. As variáveis identificadas incluíram o envolvimento de múltiplos órgãos ou locais, piora da performance, plaquetopenia no momento do diagnóstico, como contagem de plaquetas menor do que 100.000/ $\mu$ L, aparecimento progressivo de DECH crônica, bilirrubinas elevadas e envolvimento extenso da pele (acometimento de mais de 50% da superfície corpórea). (63,64)

Para o diagnóstico de DECH crônico são recomendados alguns critérios: distinção de DECH aguda, a presença de pelo menos um sinal clínico de DECH crônica ou presença de pelo menos uma manifestação distinta confirmada por biópsia, teste laboratoriais ou de imagens radiológicas e exclusão de outros diagnósticos possíveis. Estão inclusos como órgãos a serem investigados, mais comumente acometidos, pele, boca, olhos, TGI, pulmão, fígado, articulações e trato genital feminino. Os mais acometidos pela DECH crônica leve são a pele, boca e fígado, e o envolvimento do pulmão representa uma maior gravidade à doença. (63,64)

Foram padronizadas as características utilizadas no diagnóstico, além de serem propostos meios para a pontuação dos órgãos envolvidos e avaliação global da gravidade (tabela 3). E a avaliação global da gravidade é baseada no número de órgãos ou locais envolvidos e no grau de acometimento de cada órgão afetado. (64,65,66)

Em 2005 foi estabelecido um consenso pelo National Institutes of Health (NIH), buscando um maior conhecimento sobre a DECH e as maneiras de melhor controlá-la, sendo que ficou definido que a apresentação clínica, e não o tempo, é considerada mais importante para o diagnóstico e para diferenciar os tipos de DECH, entre agudo e crônico. (46) Pelo consenso, sinais e sintomas diagnósticos se referem a manifestações que estabelecem a presença de DECH-c sem a necessidade de testes ou evidências de outros órgãos acometidos (Tabela 4). Sinais e sintomas distintos se referem àquelas manifestações que não são comumente encontradas na DECH-c, mas são insuficientes para estabelecer diagnóstico preciso de DECH-c sem outros testes ou envolvimento de outros órgãos. Outras características definem manifestações raras, controversas e não específicas de DECH-c e não podem ser utilizadas para firmar o diagnóstico de DECH-c. (65, 66)

Tabela 3 - Avaliação global de gravidade da doença do enxerto contra o hospedeiro crônica

Tipos DECH crônica	Critérios para classificação
DECH-c leve	1 ou 2 órgãos envolvidos + pontuação nos órgãos envolvidos 1 + pontuação do pulmão 0
DECH-c moderada	3 ou mais órgãos envolvidos + pontuação 1 em cada órgão ou Pelo menos 1 órgão (exceto pulmão) com pontuação 2 ou Pontuação do pulmão 1
DECH-c grave	Pelo menos 1 órgão com pontuação 3 ou Pontuação do pulmão 2 ou 3

1. Na pele: a pontuação maior será usada para o cálculo da gravidade global
2. No pulmão: VEF1 é usado no lugar da pontuação clínica para o cálculo da gravidade global
3. Se uma anormalidade de um órgão é inequivocamente explicada por uma causa não associada à DECH, a pontuação deste órgão será zero para o cálculo da gravidade global
4. Se uma anormalidade de um órgão é atribuída a causas multifatoriais (DECH mais outras causas), a pontuação do órgão será usada para o cálculo da gravidade global independentemente das causas contribuintes (a pontuação do órgão não será desconsiderada)

Tabela 4 - Sinais e sintomas relacionados à doença do enxerto contra o hospedeiro crônica

Órgão ou sítio	Diagnóstico (suficiente para estabelecer o diagnóstico de DECH-c)	Característico (presente na DECH, mas isoladamente é insuficiente para estabelecer o diagnóstico)	Outras características	Comuns à DECH-a e à DECH-c
Pele	Poiquiloderma Líquen plano Alterações escleróticas Morfeia Líquen esclerosante	Despigmentação	Despigmentação Excesso ou falta de suor Ictose Queratose pilar Hipopigmentação Hiperpigmentação	Eritema Rash Maculopapular Prurido
Unha		Distrofia Sulcos longitudinais Onicólise Pterygium unguis Queda das unhas (geralmente simetricamente)		
Couro cabeludo e pelos		Alopecia total ou alopecia areata após a recuperação pós-quimioterapia Lesões papuloescamosas	Afinamento dos pelos não explicável por outras causas Pelos brancos precocemente	
Boca	Alterações tipo líquen Placas hiperqueratóticas Restrição da abertura da boca por esclerose	Xerostomia Mucocele Atrofia da mucosa Pseudomembranas Úlceras		Gengivite Mucosite Eritema Dor
Olho		Secura e dor nos olhos Conjuntivite cicatricial Ceratconjuntivite seca (teste de Schirmer <5mm/5 minutos) Ceratopatia punctata em áreas confluentes		Fotofobia Hiperpigmentação periorbital Blefarite
Genitais	Líquen plano Estenose vaginal	Erosões Fissuras Úlceras		
TGI	Esophageal web Constricção ou estenose no terço proximal do esôfago		insuficiência pancreática exógena	Anorexia Náusea Vômitos Diarreia Perda de peso
Fígado				Bilirrubina total e fosfatase alcalina > 2 vezes acima do limite normal ALT ou AST >2 vezes limite superior
Pulmão	Bronquiolite obliterante diagnosticada com biópsia	Bronquiolite obliterante diagnosticada com Prova de função pulmonar ou Tomografia Computadorizada de Tórax		BOOP
Músculo, fascia, articulações	Fasciíte Contraturas articulares secundárias à esclerose Rigidez articular	Miosite ou polimiosite	Edema Cãibras Artralgia ou artrite	
Hematopoiético e imunológico				Trombocitopenia Eosinofilia Linfopenia Hipo ou hipergamaglobulinemia Autoanticorpos (AHAI e PTI)
Outros				Derrame pleural ou pericárdico Ascite Neuropatia periférica Síndrome nefrótica Miastenia grave Cardiomiopatia ou defeitos de condução cardíaca

## 8 A NUTRIÇÃO NO TRANSPLANTE

O Transplante de células-tronco (TCTH) é um tratamento potencial curativo utilizado no tratamento de neoplasias hematológicas, doenças autoimunes e distúrbios metabólicos (67), no entanto, está associado também a danos gastrointestinais, diminuição da síntese e ingestão de proteínas e complicações que podem aumentar o risco de sarcopenia e síndrome metabólica, além das complicações que pode surgir durante o TCTH, como mucosite, DECH e infecções, que prejudicam ainda mais o estado nutricional podendo causar grandes alterações na composição corporal através de mudanças no metabolismo. (22, 68,69)

A prevalência de desnutrição em pacientes que realizaram TCTH varia de cerca de 30 a 50% (70,71), se por um lado, isso é consequência da própria doença, por ocorrerem alterações metabólicas e endócrinas que podem desencadear processos inflamatórios e catabólicos, por outro lado, o estado nutricional dos pacientes submetidos ao TCTH é ainda mais afetado por terapias agressivas, como quimioterapia e radioterapia, e seus efeitos colaterais, que incluem náuseas, vômito, diarreia, mucosite, inapetência e complicações como o desenvolvimento do DECH. (72,73,74)

Do ponto de vista nutricional, a população de pacientes submetidas a TCTH é extremamente heterogênea, portanto a avaliação nutricional prévia ao transplante deve ser feita de maneira extremamente individualizada, levando em consideração o tipo de condicionamento ao qual o paciente será submetido e seu potencial impacto na ingestão e consequente nutrição do paciente. Durante o transplante a presença de mucosite e DECH podem também reduzir a ingestão oral, com consequente aumento das necessidades nutricionais e implementação de intervenção nutricional individualizada. (75)

Pacientes com mau estado nutricional apresentam maior risco de desenvolver complicações como infecções fúngicas, mucosite, correm o risco de terem internações hospitalares mais longas e tem maior mortalidade quando comparados com pacientes que apresentaram pouca ou nenhuma perda de peso durante o processo de TCTH. (76,77) Identificar precocemente os pacientes que estejam em risco nutricional minimiza os efeitos deletérios da desnutrição ou do sobrepeso/obesidade, ambos, fatores de risco para complicações e aumento da mortalidade dos pacientes submetidos ao TCTH, associado ou não às recaídas. (78)

As alterações metabólicas mais frequentes que ocorrem nos pacientes submetidos ao TCTH, e em pacientes com neoplasias, incluem as relacionadas ao metabolismo dos carboidratos, resistência à insulina, intolerância a glicose, alterações na sensibilidade das

células beta pancreáticas na liberação de insulina, além de alterações no metabolismo dos ácidos graxos e proteínas provocadas por citocinas. (79,90) Devido a alterações da atividade da lipase lipoproteica e da liberação de fatores tumorais lipolíticos, corre um aumento da lipólise e diminuição da síntese de ácidos graxos, o que leva a um aumento dos lipídios circulantes e o consumo das reservas, também pelo estímulo por citocinas, como o fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ), interleucina -1 e fator indutor de proteólise, há a perda maciça de músculo esquelético, por esses pacientes. (81,82)

Prevenir a desnutrição é essencial, uma vez que ela promove alterações funcionais e morfológicas. No fígado, provoca edema e atrofia dos hepatócitos, esteatose hepática e diminuição da capacidade de metabolização de fármacos e a síntese de peptídeos e albumina, no intestino provoca síndrome de má absorção, podendo ocorrer a translocação de microorganismos, perda de gordura da parede intestinal, hipocloridria pela diminuição das enzimas intestinais, diminuição das microvilosidades e atrofia da mucosa. Podem ocorrer pneumonias pela redução da massa diafragmática e pela diminuição da concentração de lecitina nos alvéolos pulmonares. (83)

Prevenir o desenvolvimento de desnutrição nos pacientes submetidos ao TCTH muitas vezes inclui a utilização de nutrição enteral (NE) ou nutrição parenteral (NPT), no entanto, há um consenso limitado quanto ao modo ideal e tempo de início deste suporte. (84) Devido às complicações no TGI pós TCTH, a NPT é o modo preferido de suporte nutricional, sendo mais fácil de administrar e sem interferência de intolerâncias gastrointestinais (84, 85,86), no entanto, o seu uso inclui risco de o paciente apresentar hiperglicemia, pega plaquetária tardia, risco de infecções, e um aumento do custo de internação. (87,88,89,90,91)

## **9 OBESIDADE**

Sobrepeso e obesidade são definidos como o acúmulo anormal ou excessivo de gordura, que pode prejudicar a saúde. Para classificar o sobrepeso e a obesidade, em adultos, é utilizado o índice de massa corporal (IMC), onde o peso de uma pessoa em quilogramas é dividido pelo quadrado da sua altura em metros (kg/M<sup>2</sup>), e a classificação de sobrepeso é definida com IMC maior ou igual a 25 e obesidade quando o IMC for maior ou igual a 30. O IMC fornece a medida populacional mais útil para avaliar sobrepeso e obesidade, pois é o mesmo para ambos os sexos e para todas as idades nos adultos, porém deve ser considerado como uma referência aproximada, pois não corresponde ao mesmo grau de gordura em diferentes indivíduos.(92)

Os níveis de obesidade vêm aumentando a cada ano, sendo que desde 1975, este número quase que triplicou. Em 2016, segundo a Organização Mundial da Saúde mais de 1,9 bilhão de adultos, maiores de 18 anos, estavam acima do peso, e destes 650 milhões apresentavam obesidade, ou seja, aproximadamente 39 % da população mundial apresenta sobrepeso e 13% eram obesos em 2016. (92) No Brasil, esses dados não diferem, em 2016, mais da metade da população brasileira estava com sobrepeso e 18,9% apresentavam obesidade. (93) A maioria da população mundial vive em países onde o sobrepeso e obesidade matam mais pessoas do que o baixo peso.

O sobrepeso e a obesidade são problemas de saúde complexos e multifatoriais que levam ao aumento da incidência de doenças cardiovasculares, hepáticas, doenças renais, respiratórias, distúrbios metabólicos, bem como alguns tipos de neoplasias (94,95,96), tornando os indivíduos com sobrepeso e obesidade mais propensos ao alto risco de morbidade e mortalidade. (97,98) A obesidade também está associada ao aumento de incidência de doenças infecciosas, bacterianas, fúngicas e virais, por consequência do aumento da hiperglicemia, quando comparado com pacientes com IMC menor que 30 kg/m<sup>2</sup>. (99)

Existem evidências suficientes para sugerir associação entre IMC mais elevado e o risco aumentado de vários tipos de câncer incluindo, neoplasias gastrointestinais, câncer de mama e mieloma múltiplo, no entanto, a associação entre IMC elevado e a piora no prognóstico é mais fortemente verificada em pacientes que apresentaram câncer de mama. (100,101,102)

No TCTH alogênico, a obesidade e as suas complicações associadas podem representar uma barreira para o sucesso do transplante, sendo que a obesidade está associada ao um maior risco de mortalidade por recidiva de dois anos após o TCTH, sendo o IMC > 35 considerado um marcador de pior sobrevida. (103, 106,107) No entanto o impacto geral da obesidade nos demais resultados após o TCTH alogênico, considerando somente neoplasias hematológicas, permanece incerto, e outros estudos não encontraram correlação com piora da sobrevida. (104,105)

Pacientes com índice de massa corporal mais altos no pré transplante, são mais propensos a enfrentar recaídas quando comparados aos pacientes com índice de IMC normal. O IMC Alterado, também está correlacionado como o desenvolvimento de DECH pós transplante e pacientes com hiperglicemia apresentaram risco significativo aumentado para o desenvolvimento de DECH em graus mais graves e diminuição da sobrevida. (107,108) Menor tempo de sobrevida pós transplante também foi relacionado com maior perímetro de circunferência abdominal. (107)



## 10 DESNUTRIÇÃO PROTEICO CALÓRICA

Mesmo na atual situação de transição epidemiológica, com números crescentes de sobrepeso e obesidade, ainda existe um percentual considerável de pacientes que apresentam sarcopenia, desnutrição proteico calórica e risco nutricional. (109, 110, 111)

O IMC inferior a 20 kg/m<sup>2</sup> está relacionado com maiores índices de mortalidade por infecções e por recidivas nos pós TCTH, e a perda de peso superior a 10% também foi associada à maior taxa de mortalidade nos pós TCTH alogênico. (112, 113,114)

Pacientes com neoplasias hematológicas apresentam desnutrição em decorrência da própria doença, devido a alterações metabólicas e endócrinas que podem desencadear processos inflamatórios e catabólicos, e o estado nutricional é ainda mais afetado por terapias, como a quimioterapia e a radioterapia, e seus efeitos colaterais que incluem náusea, vômitos, inapetência, mucosite, diarreia, e complicações como o desenvolvimento do DECH. (70, 71, 72 73, 74)

O mau estado nutricional também apresenta maior risco de o paciente desenvolver complicações como infecções fúngicas e mucosite, além de hospitalizações mais longas e maior risco de mortalidade quando comparado com pacientes que apresentaram pouca ou nenhuma perda de peso (76,77) e somente o fato de estar em risco nutricional antes do TCTH, já representa um preditor para mortalidade. (115)

Nos estágios de desnutrição proteico calórica, com perda involuntária de peso e com a redução de proteínas plasmáticas, como a albumina, há o risco aumentado do paciente apresentar toxicidade à quimioterapia e aos demais medicamentos administrados, uma vez que a albumina, além de desempenhar outras funções no organismo, é essencial como proteína de transporte de drogas, e a sua redução pode implicar na farmacocinética, tendo consequência nas concentrações plasmáticas dos quimioterápicos e de outras medicações. (116,117)

O estado nutricional afetado também pode acarretar maior duração da aplasia durante o transplante, onde o baixo IMC, a hipoalbuminemia e o aumento do nitrogênio urinário estão associados ao maior tempo de enxertia neutrofílica, acarretando aumento do risco de infecções. (118) A desnutrição proteico calórica e a baixa ingestão oral, também estão associadas ao aumento da incidência de DECH, principalmente de pulmão, de TGI e de cavidade oral. (119)

## 11 TERAPIA NUTRICIONAL PARENTERAL

A manutenção do bom estado nutricional é crucial no TCTH e a terapia nutricional tem como objetivo manter ou melhorar o estado nutricional, evitando ou reduzindo as deficiências nutricionais decorrentes da quimioterapia e radioterapia, fornecendo os nutrientes de forma adequada para a recuperação do sistema hematopoiético e imunológico. (22) A desnutrição pode ocorrer rapidamente durante o processo de TCTH se não houver acompanhamento nutricional adequado, e é considerado fator de risco para complicações como infecções, DECH, maior morbidade e mortalidade, e aumento do tempo de internação, levando a atraso na obtenção do enxerto e pior prognóstico. (120, 121)

O risco nutricional aumentado dos pacientes do TCTH, é devido à doença de base, a alta demanda metabólica e complicações relacionadas ao condicionamento, que afetam o TGI, causando náusea, vômito, mucosite, odinofagia, diarreia, dor abdominal e constipação, que levam a uma piora da ingestão de alimentos e conseqüentemente uma piora na ingestão e absorção de nutrientes. (22, 122,123)

O monitoramento da ingestão alimentar é de extrema importância para identificar quais pacientes estão em risco nutricional e iniciar a terapia nutricional o mais rápido possível para atender às necessidades nutricionais dos pacientes e evitar complicações. (22, 124) Em relação ao tipo de terapia nutricional que deve ser utilizada, dados mostram uma menor tendência de complicações com o uso de terapia nutricional enteral (TNE) em relação à terapia nutricional parenteral (TNP), particularmente em relação a infecções e a formas mais graves de DECH intestinal. (125) Entretanto, alguns estudos não encontraram associação entre o uso de TNP e pior desfecho, em pacientes em terapia intensiva, (126,127) e a TNP mostrou-se mais segura e eficaz na manutenção e recuperação do estado nutricional em relação aos pacientes em TNE, e que apresentaram intolerância gastrointestinal e mucosite grave. (128,129)

Quanto a indicação de uso de TNP, esta está recomendada desde a fase pré transplante, para os pacientes com perda de peso significativa, pacientes com IMC inferior a 18,5 kg/ m<sup>2</sup>, quando identificada a redução da ingestão oral para menos de 50% nos 3 primeiros dias após a infusão do enxerto, para pacientes que apresentarem toxicidade gastrointestinal associada à mucosite nos graus III e IV, com ingestão alimentar inadequada nos últimos 10 dias, sem sinais de melhora, sem opção de uso de via enteral. (130)

Apesar de ser amplamente utilizada, a TNP apresenta risco de complicações, incluindo sepse, complicações metabólicas, como hiperglicemia, hipertrigliceridemia e desequilíbrio

eletrolítico, distúrbios hepáticos (esteatose hepática, colestase intra-hepática e colelitíase), e atrofia da mucosa intestinal, além de maiores custos. (84, 131,132)

## 12 MARCO CONCEITUAL

O presente projeto visa responder a seguinte pergunta de pesquisa: “O estado nutricional pré-transplante de células-tronco hematopoiéticas alogênico e a perda de peso durante a internação podem influenciar nos desfechos do transplante?” (Figura 3)

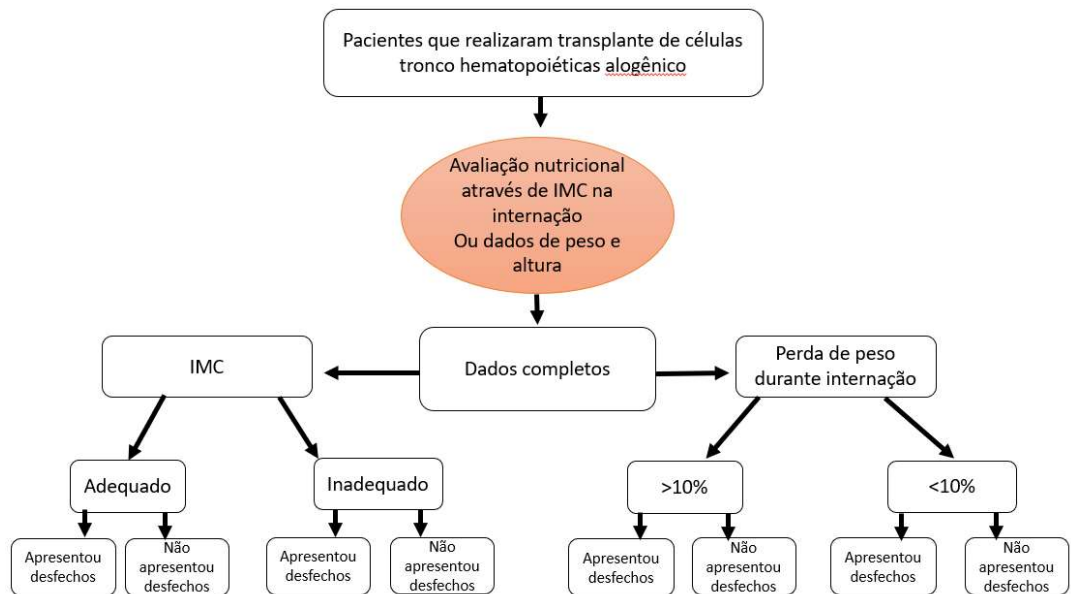


Figura 3: Marco Conceitual. Elaborado pelo autor.

## **13 JUSTIFICATIVA**

Apesar dos números crescentes dos níveis de sobrepeso e obesidade, muitos pacientes ainda apresentam desnutrição e perda de peso durante o período de internação para a realização do transplante de células-tronco hematopoiéticas. O mau estado nutricional e a perda de peso durante o período de internação, estão diretamente relacionados ao aumento do tempo de internação, piora nos desfechos do transplante (diminuição do tempo de sobrevida global e livre de doença e aumento da mortalidade) complicações que podem surgir durante a internação, diminuição da sobrevida e aumento das taxas de mortalidade. Diante deste contexto, este estudo teve como objetivo, analisar se o estado nutricional pré-transplante, avaliado através de IMC e o percentual de perda de peso durante a internação podem influenciar nos desfechos do transplante. E diante deste contexto que o trabalho se justifica.

## **14 OBJETIVOS**

Apresentam-se a seguir os objetivos propostos para o estudo.

### **14.1 Objetivo principal**

Analisar o estado nutricional dos pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas alogênico no centro de Transplante de Medula Óssea do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, e avaliar a influência do estado nutricional nos desfechos do transplante.

### **14.2 Objetivos Específicos**

Avaliar o impacto do estado nutricional dos pacientes com o tempo de sobrevida livre de doença;

Avaliar o impacto do estado nutricional dos pacientes com o tempo de sobrevida global;

Avaliar a utilização de NPT durante a internação e correlacionar com o estado nutricional e perda de peso;

Avaliar as patologias relacionadas ao estado nutricional;

Avaliar alterações de estado nutricional, antes, durante e após o TCTH;

Avaliar o tipo de doador e tipo de condicionamento e correlacionar com o estado nutricional e perda de peso;

Avaliar a presença de DECH e correlacionar com o estado nutricional e perda de peso;

Avaliar a presença de mucosite e correlacionar com o estado nutricional e perda de peso.

## REFERÊNCIAS

1. Anelli A. Transplante de medula óssea. In: Aibara EHI. Nutrição em oncologia. São Paulo: Marina e Tecmed Editora, 2003. p.219-35.
2. Duncombe A. ABC of clinical haematology. Bone marrow and stem cell transplantation. *BMJ* 1997;314(7088):1179-82.
3. Silva Junior FC, Odongo FCA, Dulley FL. Células-tronco hematopoéticas: utilidades e perspectivas. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* [online]. 2009;31(1 Suppl):53-58.
4. Weissman IL. Stem cells: units of development, units of regeneration, and units in evolution. *Cell.* 2000;100(1):157-68.
5. Copelan EA. Hematopoietic stem-cell transplantation. *N Engl J Med.* 2006; 354(17):1813-26.
6. Passweg JR, Halter J, Bucher C, Gerull S, Heim D, Rovó A, et al. Hematopoietic stem cell transplantation: a review and recommendations for follow-up care for the general practitioner. *Swiss Med Wkly.* 2012;142:w13696. Review.
7. Voltarelli JC. Transplante de células-tronco hematopoéticas. 1 ed. Atheneu, 2009.
8. Curcioli ACJV, Carvalho EC. Infusion of hematopoietic stem cells: types, characteristics, adverse and transfusion reactions and implications for nursing. *Rev. Latino-Am. Enfermagem.* 2010;18(4):716-24.
9. Appelbaum FR, Thomas ED, editors. Thomas' hematopoietic cell transplantation: stem cell transplantation. 4th ed. Chichester, UK; Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2009. 1718p.
10. O'Brien TA, Tiedemann K, Vowels MR. No longer a biological waste product: umbilical cord blood. *Med J Aust.* 2006;184(8):407-10.
11. Farag SS, Elder PJ, Marcuzi G, Penza S, Mrozek E, Molina A, et al. Radiation-free regimens result in similar outcomes of allogeneic hematopoietic progenitor cell transplantation in patients age  $\geq$  50 years compared to younger adults with low-risk disease. *Bone Marrow Transplant.* 2003 Jan;31(2):87-93.
12. Thomas ED, Lochte HL, Lu WC, Ferrebee JW. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *N Engl J Med.* 1957 Sep 12;257(11):491-6.
13. Copelan EA. Hematopoietic stem-cell transplantation. *N Engl J Med.* 2006;354(17):1813-26.
14. Ho AD, Punzel M. Hematopoietic stem cells: can old cells learn new tricks? *J Leukoc Biol.* 2003;73(5):547-55.
15. Corrigendum to 'Current Use and Trends in Hematopoietic Cell Transplantation in the United States' [Transplantation and Cellular Therapy 26/8 (2020) e177-e182]

Transplantation and Cellular Therapy, Official Publication of the American Society for Transplantation and Cellular Therapy.

16. Passweg JR, Baldomero H, Chabannon C, Basak GW, de la Cámara R, Corbacioglu S, et al. Hematopoietic cell transplantation and cellular therapy survey of the EBMT: monitoring of activities and trends over 30 years. *Bone Marrow Transplant.* 2021;56(7):1651–64.
17. Brasil, Ministério da Saúde. Banco de dados do Sistema Único de Saúde-DATASUS. Disponível em <http://www.datasus.gov.br> [Acessado em 28 de maio de março de 2022] .
18. Instituto Nacional do Câncer (INCA). Medula Net. Redome [Internet]. Rio de Janeiro: INCA: 2013 . Disponível em: <http://redome.inca.gov.br/o-redome/dados>
19. Storey JA, Conor RF, Lewis ZT, Hurd D, Pomper G, Keung YK, et al. The transplant iron score as a predictor of stem cell transplant Survival. *Journal of Hematology & Oncology.* 2009;2:44. doi:10.1186/1756-8722-2-44
20. Passweg JR, Halter J, Bucher C, Gerull S, Heim D, Rovó A, et al. Hematopoietic stem cell transplantation: a review and recommendations for follow-up care for the general practitioner. *Swiss Med Wkly.* 2012;142:w13696. Review
21. Porojnicu A, Robsahm TE, Berg JP, Moan J. Season of diagnosis is a predictor of cancer survival. Sun-induced vitamin D may be involved: a possible role of sun-induced Vitamin D. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2007;103(3-5):675-678. PubMed: 17229569
22. Barban JB, Simões BP, Moraes BD, Anunciação CR, Rocha CS, Pintor DC, et al. Consenso Brasileiro de Nutrição em Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas: Adultos. *einstein (São Paulo).* 2020;18:eAE4530. [http://dx.doi.org/10.31744/einstein\\_journal/2020AE4530](http://dx.doi.org/10.31744/einstein_journal/2020AE4530)
23. Buchholz S, Ganser A. [Hematopoietic stem cell transplantation. Indications, foundations and perspective]. *Internist (Berl).* 2009;50(5):572-80. Review. German
24. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Tópicos em transplante de células-tronco hematopoéticas. Rio de Janeiro: INCA, 2012. 192 p.. Available at: [bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/topicos\\_transplantes.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/topicos_transplantes.pdf)
25. Azevedo W, Ribeiro MCC. Fontes de células-tronco hematopoéticas para transplantes. *Medicina* 2000 out./dez.;33:381-389, 2000.
26. Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea. Transplantante de células-tronco hematopoéticas. São Paulo: Atheneu; 2010. 1280 pp
27. Thomas ED. A History of Bone Marrow Transplantation. In: Blume KG, Forman SJ, Appelbaum FR, editors. *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation.* 3rd ed. Malden: Blackwell Publishing; 2004. p. 3-8.
28. Symons HJ, Fuchs EJ. Hematopoietic SCT from partially HLA-mismatched (HLA-haploidentical) related donors. *Bone Marrow Transplant.* 2008; 42(6):365-77

29. Mickelson E, Petersdorf EW. Histocompatibility. In: Blume KG, Forman SJ, Appelbaum FR editors. *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation*. 3rd ed. Malden: Blackwell Publishing; 2004. p. 31-42.
30. Gyurkocza B, Storb R, Storer BE, et al. Nonmyeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. DOI:10.1200/JCO.2009.27.1460 (2010).
31. Apperley J, Carreras E, Gluckman E, Masszi T. *Hematopoietic stem cell Transplantation*. Paris: European School of hematology; 2008.
32. PORTARIA Nº 2.600, de 21 de OUTUBRO DE 2009  
[https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt2600\\_21\\_10\\_2009.html](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt2600_21_10_2009.html)
33. Chaudhry HM, Bruce AJ, Wolf RC, Litzow MR, Hogan WJ, Patnaik MS, et al. The Incidence and Severity of Oral Mucositis among Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Patients: A Systematic Review. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(4):605-16.
34. Bazinet A and Popradi G. A general practitioner's guide to hematopoietic stem-cell transplantation. *Curr Oncol* 2019; 26: 187-191.
35. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, et al. on behalf of the Center for International Blood and Marrow Research, the National Marrow Donor program, the European Blood and Marrow Transplant Group, the American Society of Blood and Marrow Transplantation, the Canadian Blood and Marrow Transplant Group, the Infectious Diseases Society of America, the Society for Healthcare Epidemiology of America, the Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada, and the Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15:1143–238.
36. Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N, eds. *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. 7th ed. Cham, Switzerland: Springer Nature Switzerland; 2019
37. Chaudhry HM, Bruce AJ, Wolf RC, Litzow MR, Hogan WJ, Patnaik MS, et al. The Incidence and Severity of Oral Mucositis among Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Patients: A Systematic Review. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(4):605-16.
38. Sullivan KM, Agura E, Anasetti C, Appelbaum F, Badger C, Bearman S, et al. Chronic graft-versus-host disease and other late complications of bone marrow transplantation. *Semin Hematol*. 1991;28(3):250-9. Review
39. Ferrara JL, Levine JE, Reddy P, Holler E. Graft-versus-host disease. *Lancet*. 2009;373(9674):1550-61. Review
40. Martin PJ, Schoch G, Fisher L, Byers V, Anasetti C, Appelbaum FR, et al. A retrospective analysis of therapy for acute graft-versus-host disease: initial treatment. *Blood*. 1990;76(8):1464-72. 2.



41. Sullivan KM, Agura E, Anasetti C, Appelbaum F, Badger C, Bearman S, et al. Chronic graft-versus-host disease and other late complications of bone marrow transplantation. *Semin Hematol.* 1991;28(3):250-9. Review.
42. FILIPOVICH AH, WEISDORF D, PAVLETIC S, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005; 11(12):945-56
43. APPERLEY, J.;CARRERAS, E., et al. *Haematopoietic Stem Cell Transplantation.* Paris, France: European School of Haematology. 2008.
44. FERRARA JL, DEEG HJ. Graft-versus-host disease. *N Engl J Med.* 1991; 324:667–74.
45. JACOBSON DA, VOGELSANG GB. Acute graft versus host disease. *Orph J Rare Dis* 2007; 2:35.
46. Pereira AZ, Vigorito AC, Almeida AM, Candolo AA, Silva AC, Brandão-Anjos AE, et al. Consenso Brasileiro de Nutrição no Transplante de Células -Tronco Hematopoiéticas: doença do enxerto contra o hospedeiro. *einstein (São Paulo).* 2020;18:eAE4799. [http://dx.doi.org/10.31744/einstein\\_journal/2020AE4799](http://dx.doi.org/10.31744/einstein_journal/2020AE4799)
47. Ferrara JLM, Antin J. The pathophysiology of graft-vs.-host disease. In: Blume KG, Forman SJ, Appelbaum FR, editors. *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation.* 3rd ed. Blackwell Publishing Ltd.; 2004. p. 353.
48. Li A, Abraham C, Wang Y, Zhang Y. New insights into the basic biology of acute graft versus-host-disease. *Haematologica* 2020. <https://doi.org/10.3324/hematol.2019.240291> [ahead of print].
49. Schlomchik WD, Couzens MS, Tang CB, McNiff J, Robert ME, Liu J, et al. Prevention of graft versus host disease by inactivation of host antigen-presenting cells. *Science* 1999;285(5426):412–5. [10]
50. Hart B, Kooyk Y. Yin-Yang regulation of autoimmunity by DCs. *Trends Immunol* 2004;25(7):353–9.
51. Martinez-Cibrian, N.; Zeiser, R.; Perez-Simon, J.A. Graft-versus-host disease prophylaxis: Pathophysiology-based review on current approaches and future directions. *Blood Rev.* 2020, 48, 100792. [CrossRef] [PubMed]
52. Ferrara JLM, Antin J. The pathophysiology of graft-vs.-host disease. In: Blume KG, Forman SJ, Appelbaum FR, editors. *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation.* 3rd ed. Blackwell Publishing Ltd.; 2004. p. 353.
51. Li A, Abraham C, Wang Y, Zhang Y. New insights into the basic biology of acute graft versus-host-disease. *Haematologica* 2020. <https://doi.org/10.3324/hematol.2019.240291> [ahead of print].

52. Wysocki CA, Panoskaltsis-Mortari A, Blazar BR, Serody JS. Leukocyte migration and graft-versus-host disease. *Blood* 2005;105(11):4191–9
53. Zeiser R, Blazar BR. Pathophysiology of chronic graft-versus-host disease and therapeutic targets. *N Engl J Med* 2017;377(26):2565–79.
54. Nikolic B, Lee S, Bronson RT, Grusby MJ, Sykes M. Th1 and Th2 mediate acute graft-versus-host disease, each with distinct end-organ targets. *J Clin Invest*. 2000;105(9):1289-98.
55. IQBAL N, SALZMAN D, LAZENBY AJ, WILCOX CM. Diagnosis of gastrointestinal graft- -versus-host disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:3034–3038.
56. ARAI S, LEE LA, VOGELSANG GB. A systematic approach to hepatic complications in hematopoietic stem cell transplantation. *J Hematother Stem Cell Res* 2002; 11:215–229. 18.
57. AKPEK G, BOITNOTT JK, LEE LA et al. Hepatic variant of graft-versus-host disease after donor lymphocyte infusion. *Blood* 2002; 100:3903–3907.
58. Horowitz MM, Gale RP, Sondel PM, Goldman JM, Kersey J, Kolb HJ, et al. Horowitz MM, Gale RP, Sondel PM, et al. Graft-versus-leukemia reactions after bone marrow transplantation. *Blood*. 1990;75:555-62.
59. Storb R, Thomas ED, Buckner CD, Clift RA, Fefer A, Fernando LP, et al. Allogeneic marrow grafting for treatment of aplastic anemia: a follow-up on long term survivors. *Blood*. 1976;48:485-90.
60. Sullivan KM. Graft-versus-host-disease. In: Blume KG, Forman SJ, Appelbaum FR, editors. , eds Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation Blackwell Science Ltd., 2004:635-64.
61. Lee SJ. New Approachs for preventing and treating chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2005;105:4200-6.
- 62 . Atkinson K, Horowitz MM, Gale RP, Lee MB, Rimm AA, Bortin MM. Consensus among bone marrow transplanters for diagnosis, grading and treatment of chronic graft vs host disease. *Bone Marrow Transplant*. 1989;4:247-54.
63. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard JR, Lee SJ, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplan.t* 2005;11(12):945-56.
64. Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, Williams KM, Wolff D, Cowen EW, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(3):389-401.e1.
65. Inamoto Y, Flowers ME, Sandmaier BM, Aki SZ, Carpenter PA, Lee SJ, et al. Failure-free survival after initial systemic treatment of chronic graft-versushost disease. *Blood*. 2014;124(8):1363-71. 11.

66. Wingard JR, Vogelsang GB, Deeg HJ. Stem cell transplantation: supportive care and long-term complications. *Am Soc Hematol.* 2002;422-44. Review
67. Gratwohl A, Baldomero H, Aljurf M, et al. Hematopoietic stem cell transplantation: a global perspective. *JAMA* 2010;303(16):1617–24.
68. Chughtai K, Song Y, Zhang P, Derstine B, Gatz E, Friedman J, et al. Analytic morphomics: a novel CT imaging approach to quantify adipose tissue and muscle composition in allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2015;51:446.
69. Majhail NS, Flowers ME, Ness KK, Jagasia M, Carpenter PA, Arora M, et al. High prevalence of metabolic syndrome after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2009;43(1):49
70. Yilmaz M, Atilla FD, Sahin F, Saydam G. The effect of malnutrition on mortality in hospitalized patients with hematologic malignancy. *Supportive Care Cancer: Off J Multinatl Assoc Supportive Care Cancer.* 2020;28:1441–8. <https://doi.org/10.1007/s00520-019-04952-5>.
71. Arends J, Baracos V, Bertz H, Bozzetti F, Calder PC, Deutz NEP, et al. ESPEN expert group recommendations for action against cancer-related malnutrition. *Clin Nutr.* 2017;36:1187–96. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.06.017>
72. Eglseder D, Seymann C, Lohrmann C, Hoedl M. Nutritional problems and their non-pharmacological treatment in adults undergoing haematopoietic stem cell transplantation—a systematic review. *Eur J Cancer Care.* 2020;29:e13298. <https://doi.org/10.1111/ecc.13298>.
73. Ryan AM, Power DG, Daly L, Cushen SJ, Ni Bhuachalla E, Prado CM. Cancer-associated malnutrition, cachexia and sarcopenia: the skeleton in the hospital closet 40 years later. *Proc Nutr Soc.* 2016;75:199–211. <https://doi.org/10.1017/s002966511500419x>.
74. Cederholm T, Jensen GL, Correia M, Gonzalez MC, Fukushima R, Higashiguchi T, et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition—a consensus report from the global clinical nutrition community. *Clin Nutr.* 2019;38:1–9. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.08.002>.
75. Macris PC, McMillen KK. Nutrition Support of the Hematopoietic Cell Transplant Recipient. In: S J Forman, Negrin RS, Antin JH, Appelbaum FR, editor. *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation: Stem Cell Transplantation.* 5th edi. Wiley-Blackwell; 2016. p.1177-85
76. Baumgartner A, Zueger N, Bargetzi A, Medinger M, Passweg JR, Stanga Z, et al. Association of nutritional parameters with clinical outcomes in patients with acute myeloid leukemia undergoing haematopoietic stem cell transplantation. *Ann Nutr Metab.* 2016;69:89–98. <https://doi.org/10.1159/000449451>.
77. Urbain P, Birlinger J, Ihorst G, Biesalski HK, Finke J, Bertz H. Body mass index and bioelectrical impedance phase angle as potentially modifiable nutritional markers are independent risk factors for outcome in allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Ann Hematol.* 2013;92:111–9. <https://doi.org/10.1007/s00277-012-1573-4>.

78. Rzepecki P, Barzal J, Oborska S. Blood and marrow transplantation and nutritional support. *Support Care Cancer*. 2010;18(Suppl 2):S57-65.
79. Jankowska R, Kosacka M. Cancer cachexia syndrome in patients with lung cancer. *Wiad Lek*, v. 56, n. 7-8, p. 308-12, 2003.
80. Farooki A, Schneider SH. Insulin resistance and cancer-related mortality. *J Clin Oncol*. 2007 Apr;25(12):1628-9.
81. Cerne D, Melkic E, Trost Z, Sok M, Marc J. Lipoprotein lipase activity and gene expression in lung cancer and in adjacent non cancer lung tissue. *Exp Lung Res*. 2007 Jun./Jul;33(5):217-25.
82. Melstrom LG, Melstrom KA, Ding XZ, Adrian TE. Mechanisms of skeletal muscle degradation and its therapy in cancer cachexia. *Histol Histopathol*. 2007;22(7):805-14.
83. Moreira JC, Waitzberg DL. Consequências funcionais da Desnutrição. *Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica*. São Paulo: Atheneu; 2000.
84. Murray SM, Pindoria S (2009) Nutrition support for bone marrow transplant patients. *Cochrane Database Syst Rev* 1: CD002920
85. Thompson JL, Duffy J (2008) Nutrition support challenges in hematopoietic stem cell transplant patients. *Nutr Clin Pract* 23(5): 533–546
86. Andersen S, Kennedy G, Banks M (2015) A randomised controlled comparison of enteral versus parenteral nutritional support post allogeneic haematopoietic cell transplantation. *Clinical Nutrition ESPEN* 10(3):e102–e106
87. Sheean PM, Braunschweig C, Rich E (2004) The incidence of hyperglycemia in hematopoietic stem cell transplant recipients receiving total parenteral nutrition: a pilot study. *J Am Diet Assoc* 104(9):1352–1360
88. Seguy D, Duhamel A, Rejeb MB, Gomez E, Buhl ND, Bruno B, Cortot A, Yakoub-Agha I (2012) Better outcome of patients undergoing enteral tube feeding after myeloablative conditioning for allogeneic stem cell transplantation. *Transplantation* 94(3):2
89. Andersen S, Weber N, Kennedy G, Brown T, Banks M, Bauer J (2019) Tolerability of proactive enteral nutrition post allogeneic haematopoietic progenitor cell transplant: a randomised comparison to standard care. *Clin Nutr*
90. Elke G, van Zanten A, Lemieux M, McCall M, Jeejeebhoy K, Kott M, Jiang X, Day A, Heyland D (2016) Enteral versus parenteral nutrition in critically ill patients: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care* 20(117)
91. Seguy D, Berthon C, Micol JB, Darre S, Dalle JH, Neuville S, Bauters F, Jouet JP, Yakoub-Agha I (2006) Enteral feeding and early outcomes of patients undergoing allogeneic stem cell transplantation following

92. WHO. Obesity and overweight. (2016). <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> .
93. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção da Saúde. Vigitel Brasil 2016: Vigilância de Fatores de Risco e Proteção Para Doenças Crônicas Por Inquérito Telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2016 [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2017. Disponível em: [http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/junho/07/vigitel\\_2016\\_jun17.pdf](http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/junho/07/vigitel_2016_jun17.pdf)
94. Poirier P, Giles TD, Bray GA, et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2006;113:898–918.
95. Ng M, Fleming T, Robinson M, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the global burden of disease study 2013. *Lancet* 2014;384:766–81.
96. Bhaskaran K, Douglas I, Forbes H, dos-Santos-Silva I, Leon DA, Smeeth L. Body-mass index and risk of 22 specific cancers: a population-based cohort study of 5·24 million UK adults. *Lancet* 2014;384:755–65.
97. De Pergola G, Silvestris F. Obesity as a major risk factor for cancer. *J Obes* 2013;2013:291546
98. Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2013;309:71–82
99. Fuji S, Kim SW, Yoshimura K, Akiyama H, Okamoto S, Sao H, Takita J, Kobayashi N, Mori S; Japan Marrow Donor Program. Possible association between obesity and posttransplantation complications including infectious diseases and acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15(1):73-82
100. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Grosse Y, Bianchini F, Straif K. Body fatness and cancer—viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med*. 2016;375:794–798.
101. Goodwin PJ. Obesity and breast cancer outcomes: how much evidence is needed to change practice? *J Clin Oncol*. 2016;34:646–648.
102. Chlebowski RT, Blackburn GL, Thomson CA, et al. Dietary fat reduction and breast cancer outcome: interim efficacy results from the Women’s Intervention Nutrition Study. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98:1767–1776.

103. Sorrow ML, Maris MB, Storb R, et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood*. 2005;106:2912–2919.
104. Navarro WH, Agovi MA, Logan BR, et al. Obesity does not preclude safe and effective myeloablative hematopoietic cell transplantation (HCT) for acute myelogenous leukemia (AML) in adults. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010;16:1442–1450.
105. Nikolousis E, Nagra S, Paneesha S, et al. Allogeneic transplant outcomes are not affected by body mass index (BMI) in patients with haematological malignancies. *Ann Hematol*. 2010;89:1141–1145
106. Voshtina E, Szabo A, Hamadani M, et al. Impact of obesity on clinical outcomes of elderly patients undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation for myeloid malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019; 25:e33–e38.
107. Jian Yu, Shangnao Lin, Yi Luo, Jimin Shi, Yamin Tan, Xiaoyu Lai, Yanmin Zhao, Yishan Ye, Yuanyuan Zhu, Weiyan Zheng, He Huang, Obesity is correlated with poor outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with acute leukemia, *Japanese Journal of Clinical Oncology*, Volume 50, Issue 8, August 2020, Pages 889–896, <https://doi.org/10.1093/jjco/hyaa053>
108. Fuji S, Kim SW, Mori S, et al. Hyperglycemia during the neutropenic period is associated with a poor outcome in patients undergoing myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transplantation*. 2007;84:814–820
109. Fuji S, Mori T, Khattry N, Cheng J, Do YR, Yakushijin K, et al. Severe weight loss in 3 months after allogeneic hematopoietic SCT was associated with an increased risk of subsequent non-relapse mortality. *Bone Marrow Transplant*. 2015;50(1):100-5.
110. Morishita S, Kaida K, Tanaka T, Itani Y, Ikegame K, Okada M, et al. Prevalence of sarcopenia and relevance of body composition, physiological function, fatigue, and health-related quality of life in patients before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Support Care Cancer*. 2012;20(12):3161-8
111. Baumgartner A, Bargetzi M, Bargetzi A, Zueger N, Medinger M, Passweg J, et al. Nutritional support practices in hematopoietic stem cell transplantation centers: A nationwide comparison. *Nutrition*. 2017;35:43-50.
112. Urbain P, Birlinger J, Ihorst G, Biesalski HK, Finke J, Bertz H. Body mass index and bioelectrical impedance phase angle as potentially modifiable nutritional markers are independent risk factors for outcome in allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Ann Hematol*. 2013;92(1):111-9.
113. Le Blanc K, Ringdén O, Remberger M. A low body mass index is correlated with poor survival after allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica*. 2003;88(9):1044-52.
114. Baumgartner A, Zueger N, Bargetzi A, et al. Association of nutritional parameters with clinical outcomes in patients with acute myeloid leukemia undergoing haematopoietic stem cell transplantation. *Ann Nutr Metab*. 2016; 69:89–98.

115. Eglseer, D., Bauer, S., Huber-Kraßnitzer, B. et al. Malnutrition risk prior to hematopoietic stem cell transplantation predicts mortality in adults. *Bone Marrow Transplant* 56, 2268–2271 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41409-021-01292-z>
116. Sivgin S, Baldane S, Ozenmis T, Keklik M, Kaynar L, Kurnaz F, et al. The impact of pretransplant hypoalbuminemia on survival in patients with leukemia who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (alloHSCT): a nutritional problem? *Transplant Proc.* 2013;45(9):3371-4.
117. Ladas EJ, Sacks N, Meacham L, Henry D, Enriquez L, Lowry G, et al. A Multidisciplinary Review of Nutrition Considerations in the Pediatric Oncology Population: A Perspective From Children’s Oncology Group. *Nutr Clin Pract.* 2005;20(4):377-93. Review.
118. Hadjibabaie M, Tabeefer H, Alimoghaddam K, Iravani M, Eslami K, Honarmand H, et al. The relationship between body mass index and outcomes in leukemic patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Transplant.* 2012;26(1):149-55
119. von Bahr L, Blennow O, Alm J, Björklund A, Malmberg KJ, Mougiakakos D, et al. Increased incidence of chronic GvHD and CMV disease in patients with vitamin D deficiency before allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2015;50(9):1217-23
120. Defranchi RL, Bordalejo A, Canueto ~ I, Villar A, Navarro E. Evolution of nutritional status in patients with autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplant. *Support Care Cancer.* 2015;23(5):1341–7.
121. Hadjibabaie M, Iravani M, Taghizadeh M, Ataie-Jafari A, Shamshiri AR, Mousavi SA, et al. Evaluation of nutritional status in patients undergoing hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transpl.* 2008;42(7):469–73.
122. Ferreira EE, Guerra DC, Baluza K, Furtado WR, Bouzas LF. Nutritional status of patients submitted to transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells: a retrospective study. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2014;36(6):414–9.
123. August DA, Huhmann MB. The American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) Board of Directors, A.S.P.E.N. clinical guidelines: nutrition support therapy during adult anticancer treatment and in hematopoietic cell transplantation. *J Parenter Enteral Nutr.* 2009;33(5):472–500.
124. Prockmann S, Freitas AH, Ferreira MG, Vieira FG, Salles RK. Evaluation of diet acceptance by patients with haematological cancer during chemotherapeutic treatment. *Nutr Hosp.* 2015;32(2):779–84.
125. Guièze R, Lemal R, Cabrespine A, Hermet E, Tournilhac O, Combal C, et al. Enteral versus parenteral nutritional support in allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation. *Clin Nutr.* 2014;33(3):533-8.
126. Azoulay E, Pène F, Darmon M, Lengliné E, Benoit D, Soares M, et al.; Groupe de Recherche Respiratoire en Réanimation Onco-Hématologique (Grrr-OH). Managing critically ill hematology patients: time to think differently. *Blood Rev.* 2015;29(6):359-67.

127. Bayraktar UD, Nates JL. Intensive care outcomes in adult hematopoietic stem cell transplantation patients. *World J Clin Oncol*. 2016;7(1):98-105.
128. Andersen S, Brown T, Kennedy G, Banks M. Implementation of an evidenced based nutrition support pathway for haematopoietic progenitor cell transplant patients. *Clin Nutr*. 2015;34(3):536-40.
129. August DA, Huhmann MB; American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) Board of Directors. A.S.P.E.N. clinical guidelines: nutrition support therapy during adult anticancer treatment and in hematopoietic cell transplantation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2009;33(5):472-500.
130. Baumgartner A, Bargetzi A, Zueger N, Bargetzi M, Medinger M, Bounoure L, et al. Revisiting nutritional support for allogeneic hematologic stem cell transplantation—a systematic review. *Bone Marrow Transplant*. 2017; 52(4):506-13.
131. Hartl WH, Jauch KW, Parhofer K, Rittler P. Complications and monitoring— guidelines on parenteral nutrition, Chapter 11. *Ger Med Sci*. 2009;7:Doc17
132. Cangelosi MJ, Auerbach HR, Cohen JT. A clinical and economic evaluation of enteral nutrition. *Curr Med Res Opin*. 2011;27:413–422.



## **17 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Nosso trabalho demonstrou a importância de se evitar a perda de peso durante o período de internação para a realização do transplante de células tronco hematopoiéticas, e como essa perda pode influenciar no tempo de sobrevida destes pacientes, e na chance de recidiva, com o passar do tempo. Confirmamos também a importância de se realizar uma avaliação nutricional adequada, não somente considerando peso e altura, para cálculo de IMC, mas sim buscando outros métodos que sejam mais fiéis ao estado nutricional destes pacientes no momento da internação. E, principalmente, a importância de se manter um adequado acompanhamento nutricional durante a internação e uma melhor avaliação da utilização da terapia nutricional, que beneficiaria esses pacientes, evitando uma possível perda de peso.

## **18 PERSPECTIVAS FUTURAS**

Muitos estudos ressaltam o bom estado nutricional pré-transplante como um preditor para bons resultados nos pós transplante, mas pouco se fala em como evitar a desnutrição e a perda de peso durante a internação. Uma melhor avaliação dos métodos e do tempo de utilização da terapia nutricional parece ser um caminho a ser melhor investigado, buscando entender se está sendo utilizada de forma adequada e no tempo certo, pois mesmo utilizando NPT, o número de pacientes com perda de peso durante a internação é muito alto. Nosso trabalho demonstrou a importância de se evitar a perda de peso durante o período de internação para a realização do transplante de células tronco hematopoiéticas, e como essa perda pode influenciar no tempo de sobrevida destes pacientes, e na chance de recidiva, com o passar do tempo.

## ANEXOS

## Checklist Strobe

STROBE Statement—Checklist of items that should be included in reports of *cohort studies*

	<b>Item No</b>	<b>Recommendation</b>
<b>Title and abstract</b>	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract <b>página - 56</b>
		(b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found <b>página - 56</b>
<b>Introduction</b>		
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported <b>página - 57</b>
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses <b>página - 57</b>
<b>Methods</b>		
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper <b>página - 57</b>
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection <b>página - 57</b>
Participants	6	(a) Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up <b>página - 57</b>
		(b) For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed <b>Na</b>
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable <b>página - 58</b>
Data sources/ measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group <b>página - 58</b>
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias
Study size	10	Explain how the study size was arrived at <b>página - 57</b>
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why <b>página - 58</b>
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding
		(b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions

		(c) Explain how missing data were addressed	
		(d) If applicable, explain how loss to follow-up was addressed	
		(e) Describe any sensitivity analyses	<b>página 58</b>
<b>Results</b>			
Participants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed	
		(b) Give reasons for non-participation at each stage	
		(c) Consider use of a flow diagram	<b>página 59</b>
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders	
		(b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest	
		(c) Summarise follow-up time (eg, average and total amount)	<b>página - 59</b>
Outcome data	15*	Report numbers of outcome events or summary measures over time	<b>página - 59</b>
Main results	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included	
		(b) Report category boundaries when continuous variables were categorized	
		(c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period	<b>Páginas 59 e 60</b>
Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses	<b>Na</b>
<b>Discussion</b>			
Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives	<b>pag. 59 /60</b>
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias	<b>Na</b>
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence	<b>página 65</b>
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results	<b>Na</b>
<b>Other information</b>			
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based	<b>Na</b>

\*Give information separately for exposed and unexposed groups.

**Note:** An Explanation and Elaboration article discusses each checklist item and gives methodological background and published examples of transparent reporting. The STROBE checklist is best used in conjunction with this article (freely available on the Web sites of PLoS Medicine at <http://www.plosmedicine.org/>, Annals of Internal Medicine at <http://www.annals.org/>, and Epidemiology at <http://www.epidem.com/>). Information on the STROBE Initiative is available at <http://www.strobe-statement.org>.