

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

**Daniela Terezinha Richter da Silva**

**AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS E DE INGESTÃO DE  
MICRONUTRIENTES EM PACIENTES SUBMETIDOS AO TRANSPLANTE DE  
CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS**

**Porto Alegre**

**2015**

Daniela Terezinha Richter da Silva

**AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS E DE INGESTÃO DE  
MICRONUTRIENTES EM PACIENTES SUBMETIDOS AO TRANSPLANTE DE  
CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS**

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

Orientador: Prof. Dra: Lucia Mariano da Rocha Silla

Porto Alegre

2015

## CIP - Catalogação na Publicação

Silva, Daniela Terezinha Richter da  
Avaliação dos níveis sérico e de ingestão de  
micronutrientes em pacientes submetidos ao  
transplante de células tronco hematopoiéticas /  
Daniela Terezinha Richter da Silva. -- 2015.  
85 f.

Orientadora: Lucia Mariano da Rocha Silla.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa  
de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto  
Alegre, BR-RS, 2015.

1. Transplante de células tronco hematopoiéticas.  
2. Micronutrientes. 3. DECH. 4. Mucosite. 5.  
Infecções. I. Silla, Lucia Mariano da Rocha, orient.  
II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os  
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Daniela Terezinha Richter da Silva

**AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS E DE INGESTÃO DE  
MICRONUTRIENTES EM PACIENTES SUBMETIDOS AO TRANSPLANTE DE  
CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS**

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

**Banca Examinadora:**

Professora Doutora Liane Esteves Daudt - PPGSCA - UFRGS

Professor Doutor Wolnei Caumo - PPGCM - UFRGS

Doutora Maria Aparecida da Silva - PPGCM - UFRGS

Professora Doutora Ingrid D. Schweigert Perry - PPGSC - UNESC

Porto Alegre

2015

## **AGRADECIMENTOS**

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

A Ana Maria Keller Jochims, pelo apoio e incentivo.

A equipe de enfermagem da Unidade de Ambiente Protegido e TCTH pelo apoio.

A Dra. Alessandra Aparecida Paz pelo apoio durante o decorrer do mestrado.

Ao meu marido Eduardo, pela paciência, apoio e compreensão durante todo o mestrado. Obrigada por tudo.

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

Aos pacientes sem os quais nada disso seria possível.

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

Muito obrigada a todos vocês!

## RESUMO

**Introdução:** O transplante de células tronco hematopoiéticas é reconhecidamente uma opção terapêutica para doenças neoplásicas hematológicas, tumores sólidos, 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, dentre elas a mucosite, Doença do Enxerto versus Hospedeiro - DECH e infecções. Essas complicações podem causar grandes mudanças na composição corporal através de mudanças no metabolismo, piorando o estado nutricional. Um adequado consumo de alguns micronutrientes como zinco, vitamina D e ferro, tem sido investigado como forma de evitar ou minimizar essas complicações. **Objetivo:** Avaliar em pacientes submetidos a transplante de células tronco hematopoiéticas os níveis séricos de zinco, vitamina D e ferritina e o seu impacto nos desfechos do TCTH alogênico e os níveis de ingestão de zinco, vitamina D e ferro. **Métodos:** Foram avaliadas as dosagens séricas de zinco, vitamina D e ferritina, e os níveis de ingestão de zinco, vitamina D e ferro, os tipos de condicionamento, o grau de DECH e mucosite, a presença de infecções e o estado nutricional. **Resultado:** Foram incluídos na análise 32 pacientes. Não foi encontrado associação significativa entre a deficiência sérica de Zinco e mucosite e os níveis elevados de ferritina sérica com a ocorrência de infecções. Deficiência sérica de vitamina D aos 45 dias pós transplante foi associado com o desenvolvimento de DECH. **Conclusão:** Os nossos resultados reforçam a importância dos pacientes manterem os níveis adequados de micronutrientes e reforçam o papel da vitamina D na prevenção de DECH durante o TCTH.

**Palavras-chave:** Transplante de células tronco hematopoiéticas. DECH. Mucosite. Infecções. Vitamina D. Ferritina. Zinco. Estado Nutricional.

## ABSTRACT

**Introduction:** The transplantation of hematopoietic stem cells is recognized as a treatment option for hematological neoplastic diseases, solid tumors, immune 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, among them mucositis, Graft-versus-Host Disease - GVHD and infections. These complications can cause major changes in body composition through changes in metabolism, worsening the nutritional status. An adequate intake of some micronutrients such as zinc, vitamin D and iron, has been investigated as a way to avoid or minimize these complications. **Objective:** To evaluate in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation serum levels of zinc, vitamin D and ferritin and its impact on the outcomes of allogeneic HSCT and zinc intake levels of vitamin D and iron. **Method:** The following aspects were evaluated: serum levels of zinc, vitamin D and ferritin, and zinc intake levels of vitamin D and iron, the conditioning types, the degree of GVHD and mucositis, the presence of infections, the nutritional status. **Result:** The analysis included 32 patients. No significant association has been found between zinc serum deficiency and mucositis and elevated levels of serum ferritin with the occurrence of infections. The serum deficiency of vitamin D at 45 days post-transplantation has been associated with the development of GVHD. **Conclusion:** Our results reinforce that it is important for the patients to maintain adequate levels of micronutrients and reinforce the role of vitamin D in the prevention of GVHD during the HSCT. **Keywords:** hematopoietic stem cell transplantation, GVHD, mucositis, infections, Vitamin D, ferritin, zinc, nutritional status.

**Keywords:** Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Graft Versus Hosts Diseases. Mucositis. Infections. D Vitamin. Ferritin. Zinc. Nutritional Status.

## **LISTA DE ANEXOS**

Anexo A - Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).....	84
Anexo B - Ficha de Dados. ....	86

## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1 - Critérios para o estadiamento dos órgãos com doença do enxerto-contra-hospedeiro aguda.....	33
Tabela 2 - Graduação da doença do enxerto-contra-hospedeiro aguda.....	34

## **LISTA DE FIGURAS**

Figura 1 – Estratégias de busca de referências bibliográficas para revisão da literatura.....17

## **LISTA DE QUADROS**

Quadro 1 - Escala de graduação de mucosite proposta pela OMS.....	30
Quadro 2 - Sinais e sintomas de DECH crônica.....	37

## LISTA DE TABELAS DO ARTIGO

Table 1 - Sample characterization. ....	77
Table 2 - Complications of the HSCT. ....	78
Table 3 - Nutrient intake during hospitalization.....	78
Table 4 - Zinc, vitamine D and serum ferritin. ....	79
Table 5 - Ferritin and infections. ....	79
Table 6 - Serum zinc and mucositis.....	80
Table 7 - Vitamine D and GVHD.....	80

## **LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS**

APC	Células Apresentadoras de Antígenos
AO	Agentes Oxidantes
ATP	Trifosfato de Adenosina
BU	Bussulfano
CMV	Citomegalovirus
CTH	Célula Tronco Hematopoiética
DECH	Doença do Enxerto Contra Hospedeiro
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
EBV	Epstein-Barr vírus
HAV	Vírus da hepatite A
HBV	Vírus da hepatite B
HCV	Vírus da hepatite C
HLA	Antígeno Leucocitário Humano
HSV	Vírus herpes simples
ICT	Irradiação corporal total
LMA	Leucemia Mielóide Aguda
LMC	Leucemia Mielóide Crônica
LT-CTH	Long -term-CTH
MEL	Melfalano
MHC	Major Histocompatibility Complex
NK	Natural Killer
PTH	Paratormônio
RNA	Ácido ribonucleico
SBTMO	Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea
ST-CTH	Short-term-CTH
TB	Mycobacterium tuberculosis
TBI	Irradiação Corporal Total
TCTH	Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas
TGI	Trato gastrointestinal
TMO	Transplante de Medula Óssea
UVB	Radiação Ultravioleta B
VZV	Vírus varicela zoster

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	14
<b>2 REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	16
<b>2.1 Estratégias para localizar e selecionar as informações</b> .....	16
<b>2.2 Histórico do transplante de células tronco hematopoiéticas</b> .....	18
<b>3 TIPOS DE TRANSPLANTE</b> .....	20
<b>3.1 Transplante alogênico</b> .....	20
<b>3.2 Transplante autólogo</b> .....	22
<b>3.3 Transplante singênico</b> .....	22
<b>4 INDICAÇÕES</b> .....	23
<b>5 CONDICIONAMENTO</b> .....	26
<b>6 COMPLICAÇÕES DO TCTH</b> .....	29
<b>6.1 Mucosite</b> .....	29
<b>6.2 Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro</b> .....	31
<b>6.2.1 DECH Aguda</b> .....	32
<b>6.2.2 DECH Crônica</b> .....	35
<b>6.3 Infecções</b> .....	38
<b>7 NUTRIÇÃO NO TCTH</b> .....	39
<b>8 VITAMINA D</b> .....	42
<b>9 ZINCO</b> .....	45
<b>10 FERRITINA</b> .....	49
<b>11 JUSTIFICATIVAS</b> .....	52
<b>12 OBJETIVOS</b> .....	53
<b>12.1 Objetivo Principal</b> .....	53
<b>12.2 Objetivos Específicos</b> .....	53
<b>13 REFERÊNCIAS</b> .....	53
<b>14 ARTIGO EM INGLÊS</b> .....	65
<b>15 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	81
<b>16 PERSPECTIVAS FUTURAS</b> .....	82
<b>ANEXOS</b> .....	83

## 1 INTRODUÇÃO

O transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH) é reconhecidamente uma opção terapêutica de intenção curativa para doenças neoplásicas hematológicas, tumores sólidos, deficiências imunológicas e doenças metabólicas. (1) É um procedimento onde se busca restabelecer a hematopoese e as funções imunológicas dos pacientes transplantados, realizando a infusão venosa de células tronco que podem ser obtidas da medula óssea, sangue periférico ou cordão umbilical. (2,3) As células tronco hematopoiéticas são células que possuem a capacidade de autorenovação e de diferenciação em células especializadas do tecido imuno-hematológico. (4)

Todas as células tronco, independente de sua origem embrionária, fetal ou adulta, possuem três características que as diferenciam das demais células. São células indiferenciadas e não especializadas, são capazes de se dividir e se autorrenovar indefinidamente e de se diferenciar em células especializadas quando são submetidas a determinadas condições fisiológicas ou experimentais. (4)

Dependendo da origem ou da capacidade de diferenciação das células tronco, elas podem ser classificadas em embrionárias e não-embrionárias e totipotentes, pluripotentes e multipotentes. 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, que são menos diferenciadas. Com o passar do tempo, estas células passam a constituir tecidos específicos e o seu potencial passa a ser mais restrito, passam a ser chamadas então de multipotentes ou células tronco adultas, cujo papel é a reparação e manutenção dos tecidos. (5) 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, capazes 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. (5)

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. (4)

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 e T e as células NK. (5,6)

A terapia com células tronco hematopoiéticas é a terapia celular com eficácia comprovada no tratamento de doenças malignas e benignas em crianças e adultos, sendo utilizado rotineiramente no tratamento de linfomas, leucemias e em imunodeficiências congênitas. (7)

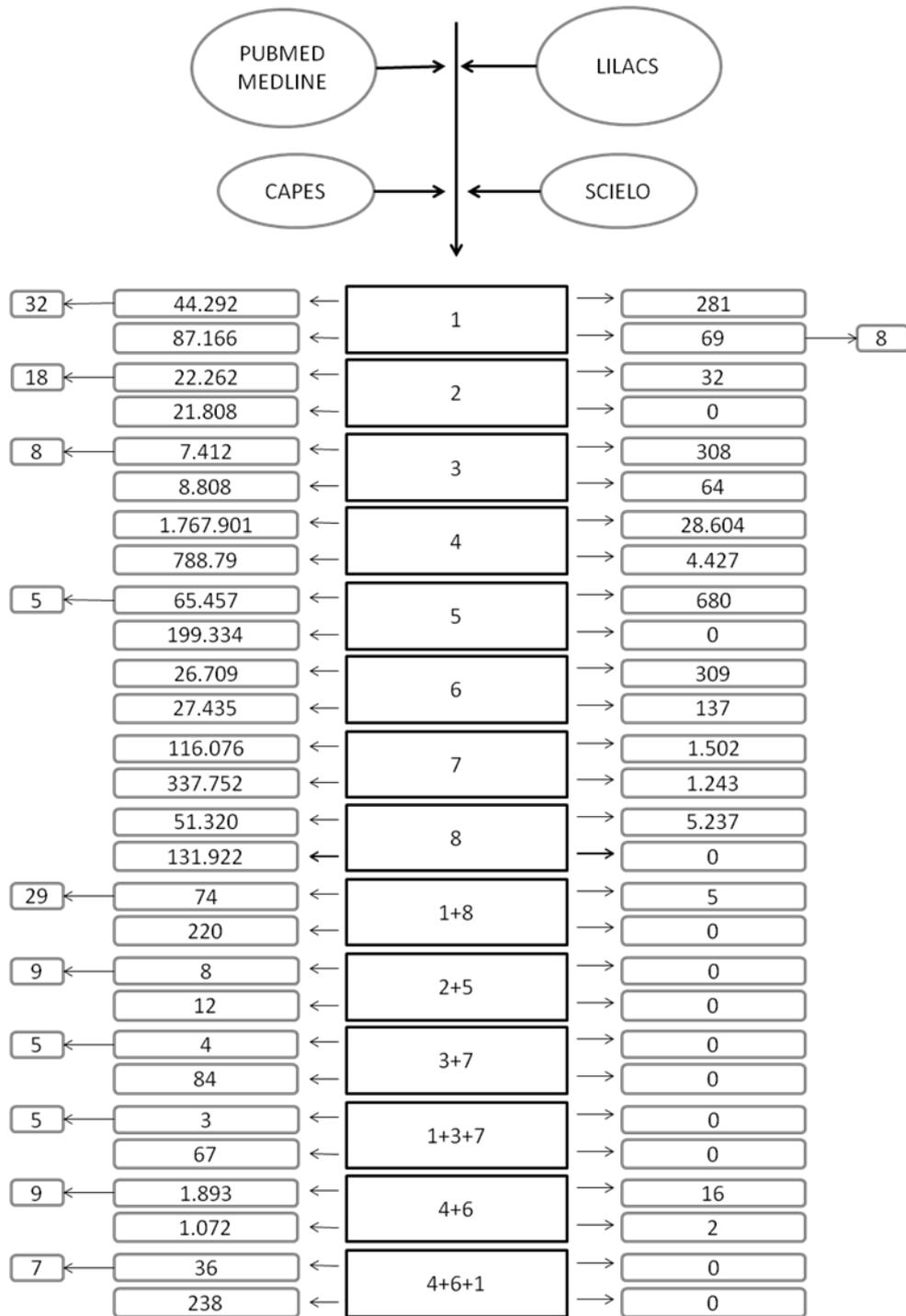
## **2 REVISÃO DA LITERATURA**

### **2.1 Estratégias para localizar e selecionar as informações**

Esta revisão da literatura está focada nos níveis séricos e de ingestão de micronutrientes dos pacientes submetidos ao transplante de células tronco hematopoiéticas e nas suas principais complicações, como mucosite, DECH e infecções. A estratégia de busca envolveu as seguintes bases de dados: LILACS, SciELO, PubMed e banco de teses da CAPES, no período de 19 a 2015.

Foram realizadas buscas através dos termos:

- 1- hematopoietic stem cell transplantation
- 2- Graft versus hosts diseases
- 3- Mucositis
- 4- infections
- 5- D vitamin
- 6- ferritin
- 7- zinc
- 8- nutritional status



- 1- hematopoietic stem cell transplantation
- 2- Graft versus host diseases
- 3- Mucositis
- 4- infections
- 5- D vitamin
- 6- ferritin
- 7- zinc
- 8- nutritional status

Figura 1 – Estratégias de busca de referências bibliográficas para revisão da literatura.

## 2.2 Histórico do transplante de células tronco hematopoiéticas

O transplante de células tronco hematopoiéticas ou transplante de medula óssea como era chamado, teve início em 1939 com a realização de pequenas infusões de medula óssea em animais, sem nenhum resultado (8) Na época da segunda guerra mundial, sangue de placenta era armazenado e utilizado como fonte de sangue para transfusão. (9) Neste mesmo período foi estudada a possibilidade de uso da medula óssea em cães que foram submetidos à radiação, buscando reconstituir a hematopoese. (8)

Estudos clínicos em humanos iniciaram em 1957 com pacientes portadores de neoplasias hematológicas em fases terminais. Estes pacientes eram tratados com radiação e infusão de medula óssea, mas apenas um teve pega transitória do enxerto. (8, 10, 11) Em 1959, Thomas et al. utilizaram o transplante de medula óssea no tratamento de uma paciente com leucemia submetida à radiação corpora total e infusão da medula óssea da irmã gêmea saudável. Este paciente recuperou a função hematopoiética e permaneceu em remissão por 4 meses. (7, 11) Somente em 1963 é que as células tronco hematopoiéticas puderam ser mais bem caracterizadas, utilizando modelos animais, e com a identificação dos genes do complexo antígeno leucocitário humano (HLA), o complexo principal de histocompatibilidade humano, tornando o transplante alogênico de medula óssea possível. (7, 12)

Atualmente o número de transplantes realizados, tanto autólogo como alogênico continuam aumentando. Nos EUA, o número de transplantes autólogos vem crescendo nos últimos anos, sendo mais proeminente desde 2010, principalmente em pacientes mais velhos. Já o transplante alogênico ultrapassa os 8.000 realizados anualmente, sendo que os transplantes com doador não relacionado é o de maior número desde 2006. (13)

Nos EUA e Europa a célula tronco de sangue periférico é a fonte primária para a maioria dos transplantes, e seu uso vem aumentando, representando atualmente 65% da fonte de enxerto para os transplantes alogênicos. Os transplantes que utilizam sangue de cordão umbilical também aumentaram entre 2008 e 2012, em comparação com os anos anteriores, mas ainda representam uma minoria entre adultos. Já os transplantes que utilizam como enxerto a medula óssea, reduziram neste mesmo período, respondendo a 24% dos transplantes alogênicos. (13) No Brasil, por outro lado, a medula óssea é a fonte de células tronco hematopoiéticas mais frequentemente utilizada. (14)

O número total de transplantes que utilizam regimes de condicionamento com intensidade reduzida também vem aumentando, sendo responsáveis por 42% dos transplantes

alogênicos realizados em 2012. Essa tendência cresce paralela ao aumento de idade dos pacientes que realizam transplante. Entre 2006 e 2012, 39% dos pacientes que realizaram transplantes autólogos e 17% dos pacientes que realizaram transplantes alogênicos tinha idade superior a 60 anos. (13)

Dentre as patologias com indicações para transplante autólogo, as mais comuns são mieloma múltiplo e linfoma, correspondendo a 57% dos transplantes realizados nos EUA, e para o transplante alogênico as principais indicações são para leucemia mielóide aguda e mielodisplasia com 51 % dos transplantes alogênicos. (13) Depois do transplante autólogo, a doença primária é a causa mais relatada de morte. Entre receptores de transplante alogênico, os com doadores relacionados têm menos mortes relacionadas a doença primária, no entanto, falência de órgãos e as infecções são mais elevadas pós transplante não relacionado. (13)

O TCTH alogênico foi usado inicialmente 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. (15)

### 3 TIPOS DE TRANSPLANTE

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

- singênico (irmão gêmeo);
- 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).

#### 3.1 Transplante alogênico

Transplante de células Tronco Hematopoiéticas alogênico é quando as células hematopoiéticas provêm da medula óssea, sangue periférico ou de sangue de cordão umbilical de um outro indivíduo doador. É considerado aparentado quando o receptor e o doador são consanguíneos, irmão ou familiar, e não-aparentado quando o receptor e o doador não são consanguíneos. Em alguns casos é necessária a substituição completa da hematopoese do receptor pela de um doador saudável, habitualmente de um familiar com compatibilidade no sistema HLA. (1,15)

A escolha do doador tem como base a compatibilidade HLA, codificada pelo MHC, 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, que são codificados por outros três *loci*, HLA-DR, HLA-DP e HLA-DQ. (15)

As fontes de células-tronco hematopoiéticas com padrão de histocompatibilidade ideal, como as singênicas, são raras e muitas vezes não podem ser utilizadas. A maioria dos transplantes alogênicos tem como doador os membros da família com o HLA compatível, normalmente irmão, com os três loci HLA-A, -B, -DR idênticos ao do receptor. A probabilidade de ter um irmão compatível é de 25%, reduzindo para menos de 5% para os demais membros da família. Quanto maior a disparidade de compatibilidade entre doador e receptor, maiores podem ser as complicações relacionadas ao TCTH, tais como risco de rejeição, de desenvolvimento tardio ou incompleto do enxerto e de DECH. (16, 17, 18)

O Complexo maior de histocompatibilidade (MHC, *major histocompatibility complex*) é uma família gênica onde estão incluídos genes altamente polimórficos que participam

ativamente na defesa de todos os vertebrados contra parasitas e outros patógenos, controlando a atuação do sistema imune. Os antígenos que são codificados pelos genes do MHC estão expressos em todas as células do organismo. Foi identificado na década de 1950, observando que o soro de pacientes com reações febris pós-transfusionais causavam aglutinação de leucócitos provenientes de seus doadores. (16, 19) Para cada espécie, o MHC recebe dominação específica. O MHC humano, está localizado no braço curto do cromossomo 6 e codifica genes conhecidos como Human-1(HU-1) e Leukocyte antigen (LA) – HLA. (20)

Quando ocorre a resposta imune, as células do sistema imunológico interagem reconhecendo as moléculas de superfície celular codificadas por genes do MHC ou as proteínas do HLA. As células T reconhecem os antígenos estranhos presentes como fragmentos de peptídeos com associação a moléculas do HLA. Para que o reconhecimento do antígeno ocorra, ele precisa ser processado por células apresentadoras de antígenos, ligadas às moléculas do HLA e transportadas para a superfície da célula. Muitos tipos de antígenos podem ser processados e apresentados às células T, como os derivados de bactérias, toxinas, vírus, células e tecidos de outros organismos e os provenientes de produtos celulares. A definição das características da ligação da molécula de HLA com os peptídeos fornece importante subsídio para o papel do sistema HLA na apresentação de antígenos, na resposta imune e suscetibilidade a doenças. Quanto maior o polimorfismo do MHC, maior a gama de peptídeos estranhos que serão apresentados ao sistema imune. Desta forma, o MHC pode influenciar a resposta imune mediada por células T, pela seleção de antígenos que pode ser ligados e apresentados para reconhecimento. (19, 21)

O HLA exerce papel importante nos transplantes de órgão, tecidos e células por exercer papel fundamental sobre a ativação de células T e a iniciação da resposta alogênica. A análise do seu polimorfismo é importante para o entendimento de como os antígenos de histocompatibilidade funcionam como determinantes nos transplantes. (15, 22, 23) Pelo fato do MCH ser altamente polimórfico é pouco provável que dois indivíduos escolhidos aleatoriamente expressem grupos de moléculas HLA idênticas, sendo esta a base para a rejeição rápida de enxerto entre indivíduos geneticamente diferentes. (6)

No TCTH, o tecido transplantado é precisamente o imunológico, cujos receptores HLA não reconhecem plenamente as células do organismo do receptor como próprias. Este tecido, estranho ao organismo, pode ser rejeitado por linfócitos remanescentes no doador configurando a rejeição do enxerto (receptor-doador) ou, após a enxertia, “rejeitar” o receptor configurando a DECH, aguda ou crônica. Essas reações imunológicas atuam também sobre as

células neoplásicas residuais, causando um efeito antitumor, contribuindo para uma menor tendência de recaída neste tipo de transplante. (1)

### **3.2 Transplante autólogo**

Transplante de células tronco hematopoiéticas Autólogo ocorre quando as células hematopoiéticas provêm da medula óssea ou sangue periférico do próprio indivíduo a ser transplantado. É utilizado em doenças neoplásicas hematológicas ou não. Dependendo da patologia e da fase em que ela se encontra, pode haver indicação de altas doses de quimioterapia para erradicar completamente a doença de base, produzindo normalmente aplasia medular irreversível e muito prolongada. A reinfusão de células progenitoras coletadas previamente a quimioterapia, reduz o tempo de aplasia medular e restabelece a hematopoese, minimizando as complicações do tratamento. (6)

As células progenitoras são obtidas quando o paciente encontra-se em completa remissão da doença ou na melhor resposta possível. Esse tipo de transplante apresenta menor risco em relação ao alogênico, por não existir nenhum tipo de reação imunológica entre receptor e doador, podendo ser utilizado em pacientes idosos. No entanto, o efeito antitumoral é menor, aumentando o índice de recidivas. (6)

### **3.3 Transplante singênico**

Transplante de células tronco singênico é realizado entre gêmeos idênticos. Como a identidade antigênica entre doador e receptor é absoluta e não se produz, não há complicações imunológicas. Neste caso pode haver recidivas, uma vez que não existirá o efeito antitumoral. (1)

## 4 INDICAÇÕES

No Brasil, na década de 1990 surgiam as primeiras etapas de regulamentação dos transplantes, estabelecendo comissões técnicas de especialistas que junto com o Ministério da Saúde realizaram as primeiras discussões para a criação de normas para a realização de transplante de células tronco hematopoiéticas.

Para a realização do transplante é levado em conta alguns aspectos, como a idade do paciente, a sua saúde e as condições médicas, as maiores chances de cura do transplante comparando com outros tratamentos, a disponibilidade de doador compatível em caso de transplante alogênico ou a possibilidade de usar as células-tronco saudáveis do próprio paciente, no caso do transplante autólogo. (11)

O Ministério da Saúde, por meio da PORTARIA N° 2.600, de 21 de OUTUBRO DE 2009, estabelece as indicações a serem seguidas. A Sociedade Brasileira de TMO publicou as diretrizes do TCTH, que servem como norteador para a indicação do procedimento (diretrizes do SBTMO), sendo a sua última versão revisada em 2012 ( <http://goo.gl/9LIk2Q> ).

As principais indicações de transplante são:

a) Transplante autólogo, em pacientes com idade igual ou inferior a 70 anos:

- Mieloma múltiplo;
- Doença de Hodgkin quimiossensível;
- Linfoma não Hodgkin, intermediário e alto grau;
- Leucemia mielóide aguda em primeira ou segunda remissão completa;
- Tumores germinativos.

b) Transplante alogênico aparentado, sem mieloablação, em pacientes com idade igual ou inferior a 70 anos:

- Segue as mesmas indicações do transplante alogênico aparentado com mieloablação, em pacientes com doenças associadas;
- Leucemia linfóide crônica;
- Mieloma múltiplo;
- Linfoma não Hodgkin indolente;
- Doença de Hodgkin quimiossensível, com terapia de salvamento.

c) Transplante alogênico aparentado, em pacientes com mieloablação, com idade inferior a 65 anos:

- Leucemia mielóide aguda (LMA) em primeira remissão, exceto leucemia promielocítica;
- Leucemia mielóide aguda com falha na primeira indução;
- Leucemia mielóide aguda em segunda ou terceira remissão;
- Leucemia linfóide aguda/linfoma linfoblástico em segunda ou posteriores remissões;
- Leucemia linfóide aguda Ph+ entre a primeira e a segunda remissão;
- Leucemia mielóide crônica (LMC) em fase crônica ou acelerada ( de transformação) ou segunda fase crônica e crise blástica;
- Anemia aplástica grave adquirida ou constitucional;
- Síndrome mielodisplásica de risco intermediário ou alto, incluindo a leucemia mielomonocítica crônica nas formas adulto e juvenil (LMC Juvenil);
- Imunodeficiência celular primária.

d) Transplante alogênico não aparentado, de sangue periférico em pacientes com idade igual ou inferior a 60 anos:

- Leucemia mielóide aguda em primeira remissão, exceto leucemia promielocítica;
- Leucemia mielóide aguda em segunda ou terceira remissão;
- Leucemia mielóide crônica tardia, após um ano do diagnóstico ou em fase acelerada (de transformação);
- Leucemia Linfóide aguda/Linfoma linfoblástico em segunda ou posteriores remissões;
- Leucemia linfóide aguda Ph+ entre a primeira e a segunda remissão;
- Síndrome mielodisplásica de risco intermediário ou alto, incluindo a leucemia mielomonocítica crônica nas formas adulto e juvenil;
- Imunodeficiência celular primária;
- Osteopetrose;
- Mielofibrose primária evolutiva.

e) Transplante alogênico não aparentado, de sangue de cordão umbilical em pacientes com idade igual ou inferior a 60 anos:

- Leucemia mielóide aguda em primeira remissão, exceto leucemia promielocítica;
- Leucemia mielóide aguda em segunda ou terceira remissão;
- Leucemia linfóide aguda/linfoma linfoblástico em segunda ou remissões posteriores;
- Leucemia linfóide aguda Ph+ entre a primeira e a segunda remissão;
- Anemia aplásica grave adquirida ou constitucional;
- Síndrome mielodisplásica de risco intermediário ou alto, incluindo a leucemia mielomonocítica crônica nas formas adulto e juvenil ;
- Imunodeficiência celular primária;
- Osteopetrose;
- Mielofibrose primária em fase evolutiva.

## 5 CONDICIONAMENTO

Condicionamento é o regime preparatório prévio a infusão das células tronco hematopoiéticas quando sua medula é destruída com altas doses de quimioterapia associada ou não com radioterapia. Esse regime é aplicado com o intuito de destruir as células do sistema hematopoiético, a fim de erradicar possíveis malignidades, fazendo com que o sistema imunológico do paciente fique sem capacidade de reconhecer e rejeitar o enxerto, as células tronco hematopoiéticas do doador. A medula doente é destruída e substituída por células sadias do doador compatível. (24) No procedimento, o paciente (receptor) irá receber as células tronco hematopoiéticas do doador, colocadas em uma bolsa de sangue que será transfundida. Estas células transfundidas circulam pelo sangue e se instalam na medula óssea do paciente, e depois de um período variável de tempo, relacionado ao tipo de fonte das células tronco (sangue periférico, medula óssea ou cordão umbilical), as células do doador se multiplicam, produzindo as células sanguíneas, glóbulos brancos, vermelhos e plaquetas. (24, 25)

Os regimes de condicionamento utilizado no transplante de células tronco hematopoiéticas são compostos por uma combinação entre fármacos quimioterápicos com ou sem radioterapia, administrado em altas doses antes da infusão da medula óssea, buscando vencer a resistência que as células tumorais têm às doses convencionais do regime de tratamento. Busca também causar no receptor do transplante, uma imunossupressão que permita a enxertia das células do doador, evitando a rejeição. A dosagem de quimio/radioterapia não pode ser tóxica, mas também não pode ser menor que o necessário, pois pode haver recidiva tumoral. (6, 8, 15)

Existem muitos tipos de drogas que são administradas nos regimes quimioterápicos, sendo que a mais comum é 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. (26, 27)

Os regimes de condicionamento estão divididos 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 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 mieloblatoivo. (6, 26, 27)

O condicionamento, sobretudo o mieloablatoivo com o sem radioterapia é uma causa importante de mortalidade precoce, mas é fundamental para o controle da doença a longo prazo e para a cura; também, como já ressaltado tem o objetivo de “criar espaço” e imunossuprimir para evitar a rejeição do enxerto. Na “criação de espaço”, acredita-se que as células progenitoras ocupem nichos definidos no estroma medular, buscando obter suporte necessário para a sua proliferação e diferenciação. Por esse motivo, seria importante erradicar as células-tronco do receptor, para que as células do doador tenham acesso a esses nichos para reconstituição hematopoiética. (15)

Os tecidos imuno-hematopoiéticos como a medula óssea são sensíveis a radiação, por esse motivo a irradiação corporal total (ICT ou, em inglês, total body irradiation, TBI) foi o primeiro método terapêutico, utilizado desde 1970, para os transplantes autólogos e alogênicos, proporcionando excelente imunossupressão e atividade antitumoral contra diversas doenças malignas. No entanto, ao penetrar o corpo, a irradiação não atinge somente os tecidos linfóides, mas todos os órgãos, podendo causar lesões significativas. No início do uso da TBI uma complicação importante que ocorria era a pneumonite intersticial, devido ao fato de ser utilizada em uma única aplicação, diferente de como é feito hoje. Doses maiores de radioterapia não são mais utilizadas, devido ao risco de toxicidade pulmonar, gastrointestinal e problemas de crescimento e desenvolvimento e pelo risco de desenvolvimento de neoplasias secundárias. (28, 29) Aplicada de forma fracionada é melhor tolerada, sem comprometer a ação tumoral e com menor efeito colateral a longo prazo, principalmente em crianças. (30)

Nas últimas décadas procurou-se criar um regime de condicionamento que combinasse mais de um fármaco quimioterápico, com o intuito de substituir a TBI, buscando reduzir os danos tardios, como cataratas, esterilidade, neoplasias secundárias, alterações de crescimento e desenvolvimento das crianças, hipotireoidismo, osteonecroses e fibrose pulmonar. (31, 32) Na década de 70, a associação da TBI com ciclofosfamida permitiu o sucesso do TCTH e também iniciou a utilização de regimes de condicionamento com outras drogas como efeito antileucêmico, como o bussulfano (BU), o melfalano (Mel), etoposide, citarabina e carmustina. (6, 33)

Recentemente tem sido utilizado fármacos tumor-específicos de forma combinada, buscando potencializar a ação tumoral sem toxicidade para outros órgãos e tecidos. Desenvolveu-se também nos últimos anos um grande número de condicionamentos de intensidade reduzida que não causam mielotoxicidade, considerados não mieloablativos (de intensidade variável). (34)

## **6 COMPLICAÇÕES DO TCTH**

O TCTH é conhecidamente um procedimento associado a uma alta frequência de complicações agudas e crônicas, causadas pela toxicidade do regime de condicionamento e ou de drogas utilizadas durante o processo de transplante, por reações imunológicas ou decorrentes da transfusão de hemoderivados. (6)

As complicações podem ocorrer de curto a longo prazo após o transplante, tais como mucosite, DECH (aguda e crônica), complicações cardíacas, renais e de vias urinárias, digestivas e hepáticas, pulmonares, neurológicas, endocrinológicas e metabólicas, oculares, dermatológicas, ginecológicas, musculoesqueléticas ou ainda complicações por sobrecarga de ferro.

### **6.1 Mucosite**

A mucosite induzida por quimioterapia ou radioterapia é uma complicação comum que atinge 60 a 100% dos pacientes que realizaram o transplante de células tronco hematopoiéticas mieloablativos, com associação ou não de TBI, e está significativamente associada ao aumento da mortalidade. (6, 35)

A mucosite oral é definida como uma inflamação da mucosa, que se manifesta por alterações na cor, atrofia, presença de úlceras, edema e mudanças na perfusão local que podem levar a sangramentos. Os primeiros sinais aparecem durante o condicionamento, se intensificando nas primeiras duas semanas após o transplante. A gravidade da mucosite é classificada em graus que vão de zero a cinco, onde grau zero significa ausência de mucosite e grau cinco com mucosite avançada, quando o paciente não consegue se alimentar Quadro 1. (36, 37, 38)

Grau 0	Ausência de mucosite
Grau I	Mucosa eritematosa e dolorida
Grau II	Mucosa com eritema e úlceras. O paciente alimenta-se normalmente
Grau III	Mucosa ulcerada e com extenso eritema. O paciente não consegue ingerir dieta sólida
Grau IV	Mucosite avançada. O paciente não consegue se alimentar

Quadro 1 - Escala de graduação de mucosite proposta pela OMS.

Fonte: WHO (1997). (37)

Clinicamente, as alterações na mucosa começam por volta de 5 a 10 dias do início do condicionamento. Apresenta inicialmente alterações atróficas e eritema, principalmente em áreas não queratinizadas, podendo progredir para ulcerações, piorando ao redor de 7 a 11 dias após o início do condicionamento. A cicatrização ocorre gradualmente durante os 15 dias após a "pega" do enxerto. (6)

As lesões ulcerosas podem ser muito dolorosas, com impacto sobre a higiene oral, qualidade de vida, além de diminuir a ingestão de alimentos e, no trato gastro-intestinal a absorção de nutrientes, podendo exigir a utilização de nutrição parenteral total, aumentando significativamente os custos e prolongando o período de internação. Adicionalmente, todas as medicações se possível devem ser administradas por via parenteral, pois a absorção adequada está comprometida. (39, 40, 41, 42)

Alguns fatores podem aumentar a gravidade da mucosite, tais como:

- Alterações da glândula salivar: hipossalivação pode piorar as lesões, devido à lubrificação deficiente da mucosa, e pelas alterações do padrão antimicrobiano da saliva;
- Traumas: causados pelo uso de prótese dentária, ou ainda por agentes irritantes, como raízes radiculares, dentes fraturados etc;
- Infecções ou irritações causadas pela microbiota bucal ou outras lesões associadas. (6)

Inicialmente pensava-se que a mucosite oral era resultante da citotoxicidade na camada basal do epitélio da mucosa causada pela ação da quimioterapia. Entretanto, recentemente se viu que a mucosite oral é expressão clínica de mecanismos fisiológicos complexos e das suas interações. (43)

A quimioterapia e a radioterapia podem iniciar a mucosite pela quebra do DNA, por meio da produção de agentes oxidantes (AO), ou através da ativação de fatores de transcrição.

Os agentes oxidantes danificam outras células e tecidos e estimulam mediadores secundários de lesão, resultando em um efeito cascata, com liberação de citocinas e resposta positiva que servem para ampliar e prolongar os danos causados nos tecidos. Os danos causados estão localizados na submucosa e na camada basal do epitélio, fazendo com que a superfície da mucosa permaneça falsamente normal. (6)

Na fase ulcerativa ocorre a lesão e a morte das células-tronco da camada basal epitelial, como consequência das fases que ocorreram anteriormente. Resulta em alterações atróficas que terminam na deterioração e quebra da mucosa. Esta é a fase mais sintomática da mucosite. (6) Estas lesões podem ser secundariamente infectadas por translocação bacteriana e potencialmente levar a sepse sistêmica em pacientes imunocomprometidos. (42)

## **6.2 Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro**

A elevada frequência de doença do enxerto contra o hospedeiro ou DECH, continua sendo um desafio já que a maioria dos pacientes de transplante alogênico desenvolve algum grau de DECH após o transplante. A DECH é mediada por fatores imunológicos e é definida como uma enfermidade sistêmica que progride rapidamente, caracterizada por injúria tissular em vários órgãos mais frequentemente a pele, fígado e trato gastro-intestinal. Ocorre devido à reação dos linfócitos do doador com os tecidos do receptor (3, 44, 45, 46). A DECH pode ocorrer na forma aguda ou crônica.

A DECH aguda ocorre, geralmente, nas primeiras semanas após o transplante, nos três primeiros meses. É mais severa e frequente quando os HLA do doador e receptor não são idênticos ou em transplantes não relacionados. Já a DECH crônica ainda é pouco conhecida, ocorre mais tardiamente, após o período de três meses (47). No passado, se o paciente apresentasse a doença depois de 100 dias após o transplante ou se a DECH aguda persistisse até depois do dia 100 pós transplante, era considerado como DECH crônica. Hoje se sabe que a DECH aguda pode se manifestar após os três meses do transplante e que a DECH crônica pode ocorrer junto com a forma aguda, ou seja, as duas formas de DECH podem ocorrer juntas. (48) A DECH é mediada pelas células T alorreativas. O HLA tem maior efeito no transplante por ter um papel fundamental na ativação das células T e na alorresposta. Uma parte das células T circulantes é alorreativa, elas reconhecem HLA estranhos, e essas diferenças estruturais induzem a ativação das células T e as reações imunológicas mediadas pelas células T e pelos anticorpos anti-HLA produzidos pelas células B. (49)

Um grande número de pacientes desenvolve DECH, mesmo que tenham HLA idênticos aos do doador, este fato está relacionado com a diferença nos antígenos de histocompatibilidade menor. Sistemas de antígenos segregados não HLA foram encontradas em modelos animais, no entanto, em humanos esses sistemas ainda não estão precisamente definidos. A maioria destes antígenos é expressa na superfície celular como peptídeos degradados ligados a molécula de HLA específicas, o que torna a seleção de um doador limitada. A chance de um paciente encontrar um doador compatível em sua família é de 20% a 30%, e quando esses não existem, recorre-se a um banco de doadores voluntários ou banco de sangue de cordão umbilical. Entretanto, transplante não aparentado aumentam ainda mais a chance do paciente desenvolver DECH. (50)

Para o desenvolvimento da DECH algumas condições são necessárias, primeiro o enxerto deve conter células competentes imunologicamente. O hospedeiro tem que parecer estranho para o enxerto e ser capaz de estimular as células do doador, e por fim, o sistema imune do hospedeiro deve ser incapaz de gerar resposta imune, evitando a rejeição do enxerto, por um tempo suficiente para que o enxerto seja sensibilizado e o ataque imunológico ao hospedeiro seja aumentado. (51)

### **6.2.1 DECH Aguda**

A DECH aguda aparece como a principal causa de morbidade e mortalidade no pós transplante, mesmo em pacientes que receberam enxertos com HLA idênticos, chegando a grau II em 30 % dos casos de transplante com doadores relacionados e na maioria dos que recebem enxertos de outras fontes, independente da imunossupressão. (52, 53)

Além da disparidade entre os HLA, que aparece como principal fator para o desenvolvimento da DECH, outros fatores têm sido identificados como predisposição para o seu desenvolvimento, como idade do doador e do receptor, diferenças de sexos entre doador e receptor, antígeno de histocompatibilidade menor em transplante HLA relacionados, intensidade do condicionamento, fonte e doses de CTH e profilaxia da DECH. (54)

São descritos três fatores necessários para que ocorra a reação enxerto contra hospedeiro, o enxerto deve conter um número suficiente de células imunologicamente competentes, o receptor deve ter antígenos de histocompatibilidade que faltam no doador e o sistema imunológico do receptor tem que ser incapaz de exercer resposta imunológica eficaz contra o enxerto, por tempo suficiente para que este adquira a sua capacidade imunológica. (51)

O aparecimento da DECH se dá em três fases: (1) condicionamento que produz injúria tissular, fazendo com que quimiocinas e citocinas inflamatórias sejam liberadas e as células dendríticas do receptor se ativem no baço e nos tecidos periféricos; (2) com a infusão das CTH, as células do doador reconhecem os antígenos do receptor manifestados pelas APC (células apresentadoras de antígenos) ativadas e sofrem expansão clonal. Com isso, mais quimiocinas e citocinas são liberadas e as células efectoras não específicas (NK), monócitos e macrófagos) são ativadas; (3) na última fase, a injúria do tecido ocorre. Queratinócitos morrem por apoptose na pele, no trato gastro-intestinal e no fígado, adicionalmente, devido ao desequilíbrio entre as citocinas as células autorreativas do doador atacam o sistema imune do receptor levando a uma imunossupressão adicional. (55)

A DECH aguda acomete principalmente a pele, o fígado e o trato gastrintestinal. O grau da DECH é obtido de acordo com o grau de comprometimento da pele, volume de diarreia e níveis de bilirrubina no sangue. O estadiamento da DECH e a graduação de acordo com o órgão afetado estão nas tabelas 1 e 2.

Tabela 1 - Critérios para o estadiamento dos órgãos com doença do enxerto-contra-hospedeiro aguda.

<b>Estágio</b>	<b>Pele</b>	<b>Fígado</b>	<b>TGI</b>
0	nada	Bilirrubina < 2 mg/dl	Nada
I	Rash macropapular < 25% da superfície corporal sem outros sintomas associados	Bilirrubina de 2 mg/dl a 3 ml/dl	Diarreia > 500-1000 ml/dia, náusea e emese
II	Rash macropapular ou eritema com prurido ou outro sintoma associado cobrindo de > 25% a < 50% da superfície corporal	Bilirrubina de 3 mg/dl a 6 ml/dl	Diarreia > 1000-1500 ml/dia, náusea e emese
III	Eritroderma generalizado ou erupção vesicular com formação de bolhas cobrindo >50% da área da superfície corporal	Bilirrubina de 6 mg/dl a 15 ml/dl	Diarreia >1500 ml/dia, náusea e emese
IV	Dermatite esfoliativa generalizada ou dermatite ulcerativa ou formação de bolhas	Bilirrubina >15 ml/dl	Dor abdominal severa e paralização do íleo

Fonte: Adaptado de Przespiorka et al. (1995).

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

Grau	Estágio			
	Pele	Fígado	TGI	Debilitamento funcional
0 (nenhuma)	0	0	0	0
I (leve)	1 a 2	0	0	0
II (moderada)	1 a 3	1	1	1
III (severa)	2 a 3	2 a 3	2 a 3	2
IV (risco de vida)	2 a 3	2 a 3	2 a 3	2 a 4

Fonte: Adaptado de Przespiorka et al. (1995).

A primeira manifestação geralmente ocorre na pele, começando pelas palmas das mãos, planta dos pés, orelhas e mucosas. O mais comum é a ocorrência de rash máculo-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 diarreia, com ou sem anorexia, náusea e emese. 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 ocorrer também íleo paralítico, manifestam-se na doença avançada. (56)

O diagnóstico da DECH é feito através de biópsia dos tecidos envolvidos ou por diagnóstico clínico. O tratamento e a prevenção dessas complicações é baseado na tentativa de interromper o ciclo da doença, através de imunossupressão, com altas doses de corticosteróides. (15)

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. (15)

As estratégias utilizadas na prevenção da DECH aguda geralmente buscam interferir com a fase aferente da resposta, tentando eliminar as células T do doador ou bloquear a sua

ativação. (6) Apesar de sua morbidade ser muito significativa, a DECH também pode ser benéfica, já que a sua presença tem sido associada a menor incidência de recaídas, nos dois tipos de DECH. (57)

### **6.2.2 DECH Crônica**

A doença do enxerto contra o hospedeiro crônica 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. (58, 59)

Diferente da DECH aguda que ocorre, de uma forma geral, nos 100 primeiros dias pós-transplante e tem os sintomas e fisiopatologia definidos, na DECH crônica não se observam avanços semelhantes, sendo o conhecimento sobre sua patogênese e seu tratamento mais lento. Em parte, isso ocorre devido à ausência de modelos experimentais apropriados, que apresentem os eventos patológicos observados no DECH crônico. Alguns estudos com modelos murinos não conseguiram obter um modelo único que expressasse a amplitude clínica e cinética, que em humanos costuma ser mais lenta, e normalmente se observa após o término do tratamento ou profilaxia para a DECH aguda. (60)

O que se sabe da DECH crônica, é que sua incidência parece estar associada à expansão de células T alorreativas, provenientes do enxerto, que se proliferam em resposta aos antígenos do hospedeiro, causando dano tecidual em diversos órgãos. As lesões aparecem como consequência a reação inflamatória crônica com cicatrização secundária, com geração de fibrose, liberação de citocinas e estimulação de linfócitos B, que levam a produção de autoanticorpos. (61, 62) É a principal causa de morbidade e mortalidade tardia nos sobreviventes do transplante. (63)

A DECH crônica é umas das complicações tardias mais frequentes do TCTH alogênico e apresenta diversos sintomas, que se assemelham às doenças autoimunes e doenças imunológicas como a esclerodermia, síndrome de Sjögren, cirrose biliar primária, bronqueolite obliterante, citopenias imunes e imunodeficiência crônica. A incidência varia de 30 a 80 %, variando conforme a idade do paciente, do tipo de doador, da fonte de células transplantada, da manipulação do enxerto e o uso de infusão de linfócitos do doador pós transplante. (64) Alguns fatores de risco aumentam a incidência de DECH crônica, como

idade avançada do paciente, DECH aguda prévia, incompatibilidade do sistema HLA entre doador e receptor, doador do sexo feminino aloimunizado (mulher múltipara). (65, 66)

O aumento de casos de DECH crônica se deve ao número crescente de doadores HLA não idênticos ou não relacionados, ao uso de sangue periférico como fonte de células progenitoras e ao percentual crescente de pacientes que sobrevivem às complicações pós transplante, permitindo um acompanhamento em longo prazo deste grupo, que tem maior probabilidade de desenvolver DECH crônica. (67, 68, 69)

Algumas manifestações clínicas são suficientes para estabelecer o diagnóstico da DECH crônica, como: esclerose cutânea, lesões semelhantes ao líquem-plano, poiquilodermia, retrações ou trabéculas esofageanas (estenose), fasciite e bronquiolite obliterante. As manifestações e sintomas da DECH crônica estão descritas no quadro 2. 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, onicodistrofia, e síndrome sicca. Estas precisam de biópsia e outros exames complementares para a confirmação do diagnóstico.

O tratamento para DECH crônica varia conforme o grau de comprometimento e estadiamento da doença, podendo ser tratada com corticóide de uso tópico nas formas mais brandas e nas formas mais intensas com corticoterapia sistêmica. (48)

<b>Local</b>	<b>Diagnóstico Estabelece o DECH crônico</b>	<b>Característico (não é suficiente para o diagnóstico)</b>	<b>Comun em DECH agudo e crônico</b>
Pele	Poiquilodermia Liquen plano Morfea Liquen scleroso	Despigmentação	Eritema Rash Maculo papular Prurido
Unhas		Distrofia Separações longitudinais e fraqueza	
Cabelos e pelos corporais	Surgimento de alopecia (após a recuperação da quimio e radioterapia) Descamações Lesões papuloescamosas		
Boca	Achados tipo liquen Placas hiperkeratoticas Restrição da abertura por esclerose	Xerostomia Mucocele Atrofia da mucosa Pseudomembranas Úlceras	Gengivite Mucosite Eritema e dor
Olhos		Olho seco e doloroso Conjuntivite Ceratconjuntivite sicca Áreas confluentes de ceratconjuntivite Conjuntivite puntata	
Genitais	Achados de liquen plano Cicatrizes ou estenose vaginal	Erosões Fissuras Úlceras	
TGI	Membrana esofágica Estreitamento ou estenose até o terço médio do esôfago		Anorexia Náusea ou vômito Diarréia Perda de peso
Fígado			BT, FA 2vezes acima do normal ALT ou AST vezes acima do normal
Pulmão	Bronquiolite obliterante (BOOP) diagnóstica por biópsia	Bronquiolite obliterante por provas pulmonares alteradas e achados radiológicos	BOOP
Músculos, faciais e articulações	Fasceites, Esclerose Rigidez articular	Miosites Polimiosites	

Quadro 2 - Sinais e sintomas de DECH crônica.

Fonte: Filipovich AH, et al. (2005) (48)

### 6.3 Infecções

A ocorrência de infecções virais, fúngicas e bacterianas no período pós-transplante são comuns, representando uma complicação grave no TCTH devido ao período prolongado de neutropenia e está associada a altas taxas de morbidade e mortalidade. A utilização de doadores alternativos, utilização de novos agentes imunossuppressores e outras medidas relacionadas ao procedimento, influenciam diretamente o tipo e a intensidade da imunossupressão, modificando o risco de desenvolver infecção. (70, 71)

A fim de reduzir as infecções que podem ocorrer, na avaliação pré-transplante deve-se investigar infecções já existentes e persistentes, através de detecção laboratorial e pela história clínica do doador e do receptor. O estado imunológico do receptor deve ser avaliado, com o intuito de definir o risco de reativação de possíveis infecções no período pós-transplante, permitindo a implementação de estratégias preventivas. O transplante pode ser adiado temporariamente ou mesmo cancelado, dependendo do estado imunológico e das possíveis infecções detectadas na fase de avaliação. (70)

Na fase de avaliação pré-transplante são investigadas as patologias tais como, citomegalovírus (CMV), Epstein-Barr vírus (EBV), vírus herpes simples (HSV), vírus varicela zoster (VZV), vírus da hepatite A (HAV), vírus da hepatite B (HBV), vírus da hepatite C (HCV), *Mycobacterium tuberculosis* (TB), *Toxoplasma gondii*, *Strongyloides stercoralis*, *Trypanosoma cruzi* e malária. (70)

O patógeno envolvido na infecção varia conforme a fase do TCTH, tendo ligação direta com a reconstituição imunológica do paciente. Na fase inicial, logo após o TCTH as infecções estão mais relacionadas com a neutropenia severa em que os pacientes se encontram. As infecções mais comuns nesta fase são por bactérias gram positivas e gram negativas, infecções fúngicas por *Candida* sp. e por micoses invasivas como o *Aspergillus* sp. Na fase intermediária pós transplante é mais comum a reativação do citomegalovírus, poliomavírus e adenovírus. Na fase mais tardia pós transplante o risco maior é de infecções por vírus e fungos, além de infecções por germes como o *H. influenzae* e *S. pneumoniae*. (7, 8, 27, 72, 73, 74)

## 7 NUTRIÇÃO NO TCTH

O transplante de células hematopoiéticas é um procedimento potencialmente curativo em pacientes com doenças hematológicas, anormalidades genéticas e alguns tipos de tumores sólidos, no entanto, é um procedimento que pode causar muitas complicações como mucosite, infecções e DECH. O transplante, associado com essas complicações pode causar grandes mudanças na composição corporal através de mudanças no metabolismo. (75, 76, 77, 78, 79)

Dentre as alterações metabólicas que podem ocorrer, estão as relacionadas com o metabolismo dos carboidratos, intolerância à glicose, resistência periférica à ação da insulina e à alteração na sensibilidade das células beta do pâncreas à liberação de insulina. Podem ocorrer também alterações no metabolismo dos ácidos graxos e de proteínas provocadas por citocinas. (80, 81, 82, 83, 84) Com o aumento da lipólise e a diminuição da síntese de ácidos graxos, ocorre o aumento dos lipídios circulantes e o consumo das reservas, devido a alterações da atividade da lipase lipoproteica e da liberação de fatores tumorais lipolíticos. Pacientes com neoplasias têm perda maciça de músculo esquelético, estimulado por citocinas, como o fator de necrose tumoral, interleucina-1 beta e fator indutor de proteólise. (85, 86)

A desnutrição calórica e protéica é muito frequente em pacientes com câncer. Alguns fatores determinam a desnutrição nestes pacientes, como a redução da ingestão de alimentos, alterações metabólicas provocadas pelo câncer e aumento da demanda calórica devido ao crescimento do tumor. (87, 88, 89, 90, 91, 92, 93)

A desnutrição promove alterações funcionais e morfológicas. No fígado, provoca edema e atrofia dos hepatócitos, esteatose hepática, diminuindo a capacidade de depuração de fármacos e síntese de albumina e peptídeos. Podem ocorrer pneumonias decorrentes da redução da massa diafragmática e pela diminuição da concentração de lecitina nos alvéolos pulmonares. No intestino provoca a síndrome da má absorção, pode ocorrer translocação de micro-organismos no intestino, hipocloridria devido à diminuição das enzimas intestinais, perda da gordura da parede intestinal, diminuição das microvilosidades, atrofia da mucosa gástrica e intestinal. (94)

Podem ocorrer também alterações no sistema imune do paciente desnutrido, devido à diminuição da produção de imunoglobulinas, da redução na atividade do sistema complemento, do número de linfócitos T e CD4 e pela prostração do poder bactericida dos neutrófilos, aumentando a susceptibilidade às infecções de feridas, sépsis abdominal e pneumonia. (94)

Ainda, como efeito colateral da quimioterapia esses pacientes podem apresentar náusea, dor abdominal, anorexia, diarreia e odinofagia, levando a uma diminuição da nutrição oral e muitas vezes da ingestão da medicação via oral. (95) Alterações no olfato e no paladar são comuns, e podem contribuir para a anorexia, comumente encontrada em indivíduos com câncer. No contexto do TCTH, as complicações gastrointestinais podem iniciar durante o condicionamento permanecendo por volta de 21 dias após o transplante. (96, 97) Estas manifestações digestivas que acometem os pacientes determinam implicações negativas no aporte calórico-protéico e prejuízos na absorção de nutrientes, além de aumentar as necessidades energéticas impostas pelo tratamento, diagnóstico e internação prolongada. Como consequência, ocorre a piora progressiva do estado nutricional e aumento da morbidade e mortalidade. (98, 99)

A desnutrição diminui a resposta ao tratamento, nos tumores sólidos, contribui para a ocorrência de complicações no pós-operatório, aumentando o tempo de internação e prejudicando a qualidade de vida destes pacientes. O suporte nutricional deve ser orientado em qualquer estágio do câncer, seja durante a terapia ativa, na recuperação, na remissão ou como tentativa de prevenir a recorrência do câncer. Os pacientes com câncer devem ser orientados a consumir uma dieta adequada, com as quantidades recomendadas de nutrientes essenciais, incluindo proteínas, carboidratos, gorduras, vitaminas, minerais e água. (100)

O impacto do câncer, bem como o seu tratamento aumentam as necessidade nutricionais, e neste momento os pacientes podem se beneficiar de uma intervenção nutricional individualizada com o intuito de garantir uma adequada ingestão de nutrientes e para garantir a manutenção do peso. (100)

A terapia nutricional tem como objetivo prevenir e reverter as deficiências nutricionais evitando a progressão da desnutrição até caquexia, preservar a massa corporal magra, minimizar os efeitos colaterais relacionados com a nutrição e maximizar a qualidade de vida dos pacientes. (91, 92, 106) Pode ser por via oral, enteral via sonda ou parenteral. A melhor opção é por via oral, por ser menos invasiva e mais natural. A via enteral por sonda é indicada quando o paciente não tem a ingestão oral suficiente para garantir as necessidades diárias e a parenteral é indicada quando o trato gastrointestinal estiver impossibilitado para o uso. (101, 102, 103, 104, 105, 106)

Embora o gasto energético possa diferir entre transplante autólogo e alogênico, existe consenso de que as necessidades energéticas variam de 130 a 150% do gasto energético basal, ou 30 a 35 Kcal/kg/dia. As necessidades protéicas são estimadas, a fim de promover substrato para reparo dos tecidos após a citorredução e para diminuir a perda de massa magra após o

TCTH, e seus valores variam entre 1,4 a 1,5 g/kg de peso. Cerca de 50% dos pacientes permanecem com alteração nutricional por até um ano após o transplante. (107, 108, 109, 110) Entretanto, estudos relacionados ao impacto clínico da desnutrição nos pacientes submetidos ao TCTH ainda apresentam resultados limitados.

## 8 VITAMINA D

As vitaminas são compostos orgânicos que apresentam variação quanto à sua estrutura química e atividade biológica, podendo exercer papel de co-fator para enzimas em diferentes reações químicas, podem ser antioxidantes/oxidantes, modulando o balanço oxidativo e até mesmo como hormônios, regulando a expressão gênica. (111)

Os níveis de vitaminas, tanto as hidrossolúveis quanto as lipossolúveis estão alterados nos pacientes submetidos ao TCTH como resultado da baixa ingestão ou da má absorção. Outros fatores interferem também, como o uso da ciclosporina e radioterapia, que provocam um aumento das necessidades de vitaminas antioxidantes como a alfa-tocoferol e o betacaroteno. (112)

A vitamina D ou colecalciferol preenche mais a definição de um hormônio do que de uma vitamina, e normalmente atua como um hormônio esteroide. A vitamina D dietética é incorporada junto com os outros lipídios nas micelas, e é absorvida junto com os lipídios no intestino por difusão passiva. Dentro das células absorptivas, ela é incorporada nos quilomícrons, entra no sistema linfático e posteriormente no plasma, onde é liberada para o fígado pelos remanescentes de quilomícrons ou para proteínas carreadoras ligantes de vitamina D (DBP) ou transcalferrina. A eficiência deste processo de absorção é de aproximadamente 50%. Já a vitamina D sintetizada pela pele a partir do colesterol, entra no sistema capilar e é transportada pela DBP, é então liberada para os tecidos periféricos e uma pequena parte é armazenada no fígado. (100)

A principal função da vitamina D é a regulação da homeostase do cálcio e do fósforo, na formação e na reabsorção óssea, através da interação com as paratireoides, os rins e intestino, onde pode atuar de três modos. Primeiro através da expressão gênica, o calcitriol no intestino delgado intensifica o transporte ativo do cálcio através do intestino, estimulando a síntese de proteínas ligadoras de cálcio na borda em escova da mucosa intestinal. Estas proteínas aumentam a absorção de cálcio. Também pode aumentar a absorção de cálcio de outra maneira, através de outro mecanismo, não relacionado à expressão gênica, que funciona através da abertura dos canais de cálcio ativados por voltagem. Também aumenta a absorção do fosfato pela intensificação da atividade da fosfatase ácida que cliva os ésteres de fosfato, permitindo a absorção aumentada de fósforo. Em segundo, nos ossos, o PTH sozinho ou associado ao calcitriol ou estrógeno ou por ambos mobiliza o cálcio e o fósforo dos ossos para manter a concentração sanguínea normal. E por final, no rim, o calcitriol aumenta a

reabsorção tubular renal de cálcio e fosfato. Essas atividades mantêm as concentrações plasmáticas dentro de uma pequena variação. (100, 113)

A vitamina D é necessária para o desenvolvimento e manutenção do tecido ósseo e para a manutenção da homeostase do cálcio e do fósforo. Sem a ação da vitamina D apenas 10 a 15% do cálcio que ingerimos e aproximadamente 60% do fósforo seriam absorvidos. A deficiência de vitamina D leva ao raquitismo, osteomalácia e hiperparatiroidismo secundário, acelerando a perda de massa óssea. Algumas evidências sugerem também o envolvimento da vitamina D em diversos processos celulares, incluindo efeitos na diferenciação e proliferação celular, na secreção hormonal, no sistema imune e em diversas doenças crônicas não transmissíveis. (114, 115)

A vitamina D sérica representa a soma da ingestão tanto de vitamina D<sub>2</sub> (ergocalciferol) quanto de vitamina D<sub>3</sub> (colecalfiferol), das fontes vegetais e animal, e a síntese de vitamina D pela pele. O nível sérico da 25-hidroxivitamina D ou colecalfiferol é o indicador da biodisponibilidade da vitamina D no organismo.

A principal forma de se obter vitamina D é pela formação endógena nos tecidos cutâneos após a exposição à radiação ultravioleta B (UVB). O efeito biológico é exercido por meio de receptor RVD, que é amplamente distribuído no organismo, inclusive nas células do sistema imune. A vitamina D é uma das responsáveis pela regulação do sistema imunológico devido à grande distribuição e expressão do receptor RVD na maioria das células imunes, incluindo monócitos, macrófagos, células dendríticas, células natural Killer e linfócitos T e B, além de atuar na proliferação e diferenciação celular. (113, 116, 117)

Uma forma menos eficaz de se obter vitamina D é através da dieta, onde é possível atingir 20% das necessidades diárias. Os principais alimentos ricos em vitamina D são peixes oleosos, gema de ovo e leite. (114, 118)

A vitamina D sintetizada na pele ou ingerida é biologicamente inativa, é necessário então a hidroxilação inicial no fígado e uma segunda no rim, para então ser transformada em dihidroxi-vitamina D<sub>3</sub> ou calcitriol, que são as suas formas ativas. (118, 119)

Indivíduos com exposição inadequada ao sol, com disfunção hepática ou renal terão deficiência da forma ativa dessa vitamina. A deficiência de vitamina D também pode ser causada por alguns medicamentos que interferem na atuação do sistema citocromo P-450, como os anticonvulsivantes, que aceleram o catabolismo da vitamina D e diminuem o nível sérico. (119, 120)

Pacientes submetidos ao TCTH apresentam insuficiência ou deficiência de vitamina D, possivelmente pela reclusão pós transplante, evitando a exposição solar. Esta deficiência

foi relacionada em alguns estudos, com o desenvolvimento de DECH. (121, 122, 123, 124, 125, 126)

Um estudo de coorte realizado entre os anos de 2005 e 2011, com 166 pacientes encontrou uma incidência menor de DECH aguda em pacientes que apresentavam níveis adequados de vitamina D, quando comparado com pacientes que apresentavam níveis insuficientes ou deficientes da vitamina. O mesmo ocorreu para a DECH crônica, onde pacientes que apresentavam níveis adequados de vitamina D apresentaram incidência menor de DECH crônica, em um período de 2 anos pós transplante. Este mesmo estudo constatou que níveis insuficientes de vitamina D no momento do transplante, e baixos níveis de vitamina D antes do transplante aumentam significativamente o risco de desenvolvimento de DECH, e que além disso, poderiam representar um fator de risco significativo para infecção por CMV, perda do enxerto e morte. (124)

Dados semelhantes foram relatados em outros estudos. Um realizado com 53 pacientes, encontrou associação entre os níveis séricos inadequados de vitamina D com DECH crônico. Neste estudo, os níveis séricos de vitamina D foram analisados aos 100 dias após o transplante e 2 anos após o transplante. Aos 100 dias, a incidência de DECH aguda nos pacientes com níveis adequados de vitamina D foi de 33,3%, e nos pacientes com níveis mais baixos de vitamina D a presença de DECH foi de 53,1%. Aos 2 anos após o transplante, os resultados foram semelhantes, 63,8% dos pacientes com níveis menores de vitamina D desenvolveram DECH crônica, contra 23,8% no grupo com níveis maiores de vitamina D. (125)

A suplementação de vitamina D também foi analisada. Em um estudo retrospectivo, foram analisados pacientes que receberam suplementação de vitamina D, e pacientes que não receberam suplementação. A suplementação com vitamina D teve início quando os pacientes já haviam desenvolvido DECH crônico. Os pacientes que receberam suplementação tiveram menor tempo de resolução do DECH, receberam imunossupressão mais tardiamente e não tiveram progressão ou recaídas, quando comparado com o grupo que não recebeu o suplemento. (126)

## 9 ZINCO

O zinco é amplamente distribuído no corpo humano, ficando em segundo lugar apenas em relação ao ferro entre os elementos traço. O zinco é um íon intracelular que atua em associação com mais de 300 enzimas diferentes de diversas classes. Ele participa de várias reações do metabolismo celular, tais como, processos fisiológicos, função imune, defesa antioxidante, crescimento e desenvolvimento. Mesmo que o zinco esteja em quantidade abundante no citosol, basicamente todo o zinco está ligado a proteínas, estando em equilíbrio com uma pequena fração iônica. (100, 127, 128)

No organismo o conteúdo total do zinco varia de 1,5 a 2,5 g e está presente em todos os órgãos. Está mais concentrado nos ossos, músculos voluntários, fígado e pele, e também é encontrado no pâncreas, rins e em outros tecidos e fluidos corporais. No sangue é encontrado em cerca de 80% nos eritrócitos, no plasma está ligado principalmente a albumina e a  $\alpha$ 2-macroglobulina. A concentração plasmática normal de zinco é de aproximadamente 100 mg/dL e apesar de representar apenas cerca de 0,1% do conteúdo corporal, é a fonte primária deste mineral para todas as células. (129, 130)

A absorção e excreção do zinco são controladas por mecanismos homeostáticos ainda pouco compreendidos. Uma forma de absorção envolve duas vias similares as do cálcio, a primeira com um mecanismo de carreador saturável que opera de forma mais eficiente quando há baixa ingestão de zinco e as concentrações lúminais de zinco estão baixas, e um segundo mecanismo passivo que envolve o movimento paracelular, quando as ingestões de zinco e a concentração no lúmen estão altas. No lúmen intestinal os íons de zinco estão ligados a aminoácidos ou a peptídios curtos, e estes íons são liberados na borda em escova para a absorção através do mecanismo carreador. Após a absorção através da borda em escova os íons são ligados à metalotioneína e outras proteínas dentro do citosol da célula absorptiva. A metalotioneína carrega o zinco através do movimentotranscelular para aborda basolateralpara para a etapa de saída da célula absorptiva para o sangue. A saída ocorre por transporte ativo, uma vez que a concentração sanguínea de zinco é significativamente maior do que a concentração citosólica do íon. (100)

A absorção do zinco é afetada não apenas pelo conteúdo de zinco na dieta, mas também pela presença de substâncias que interferem na sua absorção, principalmente fitatos. Após o consumo de uma refeição com zinco, a concentração sérica de zinco aumenta e logo após diminui em um padrão dose-resposta. Uma dieta rica em proteínas promove a absorção de zinco pela formação de quelatos de zinco-aminoácidos que apresentam o zinco em uma

forma mais absorvível. Durante a gravidez e lactação a absorção de zinco é um pouco maior. O zinco que foi absorvido é captado da circulação portal primeiramente pelo fígado, e posteriormente a maior parte é distribuída para os demais tecidos. Algumas doenças intestinais como a doença de Crohn e insuficiência pancreática estão associadas a uma menor absorção de zinco. (100)

Muitos fatores dietéticos afetam a absorção de zinco. O fitato diminui a absorção de zinco, mas outros agentes formadores de complexo como os taninos, não exercem essa influência. O cádmio e o cobre também reduzem a absorção do zinco, pois competem pela mesma proteína carreadora. Alta ingestão de ferro também pode reduzir as quantidades de zinco absorvidas, bem como as altas concentrações de cálcio que reduzem a absorção e o balanço do zinco. Quando a ingestão de zinco for baixa, o ácido fólico também pode reduzir a sua absorção. Já as altas doses de zinco podem prejudicar a absorção do ferro a partir do sulfato ferroso, forma encontrada em suplementos. A fibra dietética também pode interferir na absorção do zinco, mas não está bem clara como essa interação ocorre no lúmen intestinal. A absorção de zinco pode ser aumentada pela glicose ou pela lactose e pela proteína da soja quando consumida sozinha ou com carne bovina. (100)

A absorção do zinco em dietas mistas é de 30%, influenciada pela solubilidade dos compostos de zinco na dieta, pela presença de ligantes de baixo peso molecular, como aminoácidos, peptídeos e ácido picolínico, secretado pelo pâncreas, e pela competição entre zinco com outros minerais por carreadores ou sítios de captação no intestino. A absorção de zinco pode ser ainda menor, por volta de 15%, em dietas ricas em cereais integrais e leguminosas, devido a grande quantidade de fitatos presente neste tipo de dieta. (130)

Após a absorção, o zinco é liberado pelas células intestinais, passa pelos capilares mesentéricos e é transportado no sangue portal, sendo captado pelo fígado e posteriormente distribuído para os demais tecidos. A albumina é o principal carreador plasmático de zinco e a quantidade de zinco que vai ser transportada não depende apenas dos níveis de concentração de zinco no sangue, mas também da disponibilidade de albumina, uma vez que ela é uma proteína transportadora para muitos cátions minerais. A maior parte do zinco no sangue está localizado no eritrócito e nos leucócitos. O zinco plasmático é metabolicamente ativo, e varia em resposta à ingestão dietética e fatores fisiológicos como lesão e inflamação, podendo reduzir em torno de 50% a sua concentração plasmática na fase aguda de resposta a uma lesão, provavelmente por sequestro de zinco pelo fígado. Ele é perdido no organismo por meio dos rins, da pele e do intestino. As perdas endógenas intestinais podem variar de 0,5 a 3,0 mg/dia. Em condições normais, 95% do zinco filtrado do plasma é reabsorvido na parte

distal do túbulo renal. As perdas urinárias variam de 300 a 600 mg/dia, influenciadas por mecanismo de secreção do túbulo proximal do néfron. (100, 129, 131, 132)

A deficiência de zinco ocasiona primeiramente a mobilização das reservas funcionais, e a deficiência por longos períodos está associada com disfunções bioquímicas, imunológicas e clínicas, tais como acrodermatite enteropática, hipogonadismo, intolerância a glicose, anorexia, fragilidade osmótica dos eritrócitos, diminuição da utilização da vitamina A, desordens de comportamento, aprendizado e memória, déficit de crescimento e aumento da mortalidade infantil decorrente de doenças respiratórias e diarreia. A deficiência severa de zinco é acompanhada por atrofia tímica, linfopenia, redução de resposta proliferativa de linfócitos aos mitógenos, diminuição seletiva das células T4 auxiliares, diminuição da atividade celular de NK, energia e atividade hormonal tímica diminuída. (100, 133, 134)

Os principais alimentos fontes de zinco são de origem animal como ovo, frango, mariscos, ostras, carne vermelha, fígado e miúdos. Outra fonte relativamente boa de zinco são as nozes e leguminosas. Os cereais integrais também são boas fontes de zinco, mas a presença de fatores antinutricionais diminui a sua biodisponibilidade. (130)

O zinco é necessário para o bom funcionamento genético, imunidade, formação de glóbulos vermelhos, órgãos, função muscular e óssea, estabilidade de membrana celular e para o crescimento das células, divisão, diferenciação e genética. O zinco também tem um papel importante no contexto da resposta metabólica a lesões e cicatrização de feridas. (135, 136)

O sulfato de zinco aparece como agente promissor para a prevenção de mucosite que ocorre durante o TCTH. Por ser um co-fator essencial em vários processos celulares, tais como a síntese de DNA, polimerase de RNA e transcriptase reversa, possuindo efeito sobre a cicatrização de feridas, crescimento e imunidade. (137)

O zinco também teria efeito sobre a intensidade e o tempo de resolução da mucosite. Um estudo randomizado realizado com 50 pacientes verificou que o grupo que recebeu suplementação com sulfato de zinco, apresentou uma resolução um pouco mais rápida da mucosite, quando comparada com o grupo que recebeu placebo. A suplementação com sulfato de zinco melhorou também a intensidade da mucosite e a xerostomia, mas não conseguiu diminuir a incidência da mucosite. (138) Em outro estudo, que também testou suplementação com sulfato de zinco comparado com placebo, não foi encontrado diferença significativa entre os grupos, com relação a mucosite. (139)

Resultado semelhante em relação à intensidade da mucosite foi encontrado em um estudo que comparou o uso de anti-séptico bucal contendo sulfato de zinco e outra preparação

com gluconato de clorexidina. O grupo que utilizou a preparação contendo sulfato de zinco apresentou menor intensidade da mucosite em comparação com o grupo que utilizou a preparação com gluconato de clorexidina. (140)

A deficiência de zinco também aparece em alguns estudos correlacionados com o aumento da mortalidade após o TCTH, com má absorção e aumento das perdas a partir do trato gastrointestinal. (141, 142, 143) A análise de zinco sérico em um grupo de crianças, verificou que a concentração plasmática de zinco cai significativamente 10 dias após o transplante de células tronco hematopoiéticas. Essa queda nas concentrações de zinco foi associada com perdas intestinais, decorrente da diarreia que estas crianças apresentaram durante o processo de transplante. Os pacientes com níveis mais baixos de zinco também apresentaram maior incidência de picos febris e infecções. (143)

## 10 FERRITINA

A Ferritina é uma proteína intracelular de armazenamento e transporte do ferro encontrada em praticamente todas as células do organismo, mas principalmente nos hepatócitos e nos fluídos orgânicos. No plasma ela está presente em pequenas concentrações, correlacionando-se com os estoques de ferro do organismo. Sua função primária é acumular o ferro intracelular, que está na sua forma biologicamente disponível para os processos celulares vitais protegendo proteínas, lipídios e DNA do potencial tóxico do metal livre, constituindo uma reserva de ferro rapidamente mobilizável, além de exercer papel importante em condições inflamatórias. (144, 145, 146)

O ferro dietético é encontrado em duas formas, o ferro heme, encontrado na hemoglobina, mioglobina e em algumas enzimas e o ferro não heme, que é encontrado principalmente em alimentos de origem vegetal, podendo ser encontrado também em alimentos de origem animal, em enzimas não heme e na ferritina. A absorção do ferro heme se dá através das células absorptivas intestinais da borda em escova, após ser digerido de fontes de origem animal. Após o ferro heme entrar no citosol, o ferro ferroso é enzimaticamente removido do complexo ferroporfirina. Os íons de ferro livres combinam-se com a apoferritina para formar a ferritina, da mesma forma, o ferro não heme livre combina-se com a apoferritina. A ferritina leva o ferro ligado da borda em escova para a membrana basolateral da célula absorptiva. O final da absorção, quando os íons de ferro são levados para o sangue, ocorre na membrana basolateral da célula absorptiva, por meio de mecanismo de transporte ativo, tanto para o ferro heme como para o ferro não heme. (100)

O ferro é fundamental para as sínteses de citocromos e principalmente para os normoblastos, que por sua vez, são utilizados na síntese de hemoglobina. A maioria do ferro do organismo encontra-se na hemoglobina, e ele também é armazenado em outros tecidos como nas células reticulares do baço e da medula óssea e nas células de Kupffer do fígado, onde fica armazenado na forma de ferritina e na forma de hemossiderina. Entre 200 e 1500 mg de ferro são armazenados no corpo na forma de ferritina e hemossiderina, sendo que 30% do estoque de ferro corporal está no fígado, 30% na medula óssea e o restante é encontrado no baço e nos músculos. Diariamente, até 50mg podem ser mobilizados das reservas de ferro, dos quais 20 mg são utilizados na síntese de hemoglobina. (145, 100)

As proteínas mediadoras de distribuição do ferro são três, a transferrina, o receptor de transferrina e a ferritina. A transferrina conduz o ferro para os tecidos que possuem receptor de transferrina. Os íons de ferro ligados à transferrina são originários da degradação da

hemoglobina e de eritrócitos velhos pelos macrófagos do sistema reticuloendotelial (baço, fígado e medula óssea) proporcionando a reciclagem do ferro. (145)

A principal proteína de armazenamento fisiológico de ferro é a ferritina, e normalmente aparece em pequenas quantidades no soro. (147) Nesta forma de armazenamento a mobilização de ferro para a síntese de hemoglobina é mais fácil. O nível sérico de ferritina em adultos está diretamente associado à quantidade de ferro disponível no corpo, e pode ser medida por radioimunoensaio. O nível de ferritina é a melhor medida sérica isolada dos estoques de ferro, portanto, a quantidade de ferritina no plasma é proporcional ao total de ferro armazenado. (145, 147)

As funções do ferro estão relacionadas com a sua capacidade de participar das reações de oxidação e redução. (148) O ferro é um elemento altamente reativo, que pode interagir com o oxigênio para formar intermediários com potencial para danificar as membranas celulares ou degradar o DNA. Para prevenir estes efeitos oxidativos o ferro deve estar fortemente ligado às proteínas. Devido as suas propriedades de oxirredução, o ferro possui papel importante no transporte sanguíneo e respiratório de oxigênio e dióxido de carbono, além de ser um componente ativo dos citocromos envolvidos no processo de respiração celular e geração de energia (ATP). A produção oxidativa de ATP dentro das mitocôndrias envolve enzimas que contém ferro heme e não heme. Os citocromos funcionam na cadeia respiratória mitocondrial na transferência de elétrons e armazenando energia através da oxidação e redução alternadas de ferro. (100)

Uma adequada ingestão de ferro é essencial para o funcionamento normal do sistema imunológico, e as sobrecargas de ferro podem resultar em alterações na resposta imunológica. As bactérias necessitam ferro, portanto, uma sobrecarga principalmente intravenosa, pode resultar em risco aumentado de infecções. Já a deficiência de ferro afeta a imunidade humoral e celular. As baixas concentrações de ferro fazem com que as concentrações de linfócitos T circulantes diminuam, afetando a resposta mitogênica, a atividade das células natural killer (NK) também diminuem e a produção de interleucina-2 também é reduzida. (100)

Fisiologicamente, não temos condições de aumentar a excreção de ferro, mesmo que o organismo esteja em condições de sobrecarga de ferro, e o aumento progressivo do aporte de ferro, seja por via intestinal ou parenteral, leva à condição patológica de sobrecarga de ferro. Este acúmulo de ferro tem sido associado com diversos processos patológicos, como doenças hepáticas e cardíacas, disfunções hormonais e doenças crônico-degenerativas. (149)

Em condições basais, as reservas de ferro regulam a produção de ferritina, entretanto, durante os processos inflamatórios, a síntese de ferritina é aumentada por influência de

interleucina-1 e de fator de necrose tumoral. A elevação da ferritina sérica ocorre em 24 a 48 horas do início do processo inflamatório, tendo um pico no terceiro dia e mantendo elevada por algumas semanas. (150, 151)

Estudos recentes têm demonstrado associação entre sobrecarga de ferro no pré-transplante de células tronco hematopoiéticas com o aumento do risco de infecções e maior número de mortes relacionadas ao transplante. (144, 152) Um estudo que analisou os níveis séricos de ferritina dos pacientes, 2 semanas antes do transplante de células tronco hematopoiéticas, encontrou maiores níveis de mortalidade nos pacientes que apresentavam níveis maiores de ferritina, e a incidência de recaídas também foi significativamente maior nestes grupo. (152)

Níveis elevados de ferritina sérica foram associados ao desenvolvimento de infecções dentro de 100 dias pós transplante alogênico, em um estudo retrospectivo, realizado com 114 pacientes. Os níveis de ferritina foram analisados antes do transplante. No grupo com níveis maiores de ferritina, a incidência de infecções foi significativamente maior, sendo de 42,1% no grupo com níveis elevados de ferritina, contra 21,1% no grupo com níveis menores. (154)

Em contrapartida, outro estudo com 190 pacientes, não encontrou associação com infecções e altos níveis séricos de ferritina. Entretanto, neste mesmo estudo, os níveis elevados de ferritina sérica foram preditor negativo para a recuperação dos neutrófilos e os níveis elevados de ferritina sérica foram associados a distúrbios da hematopoiese. (155)

## 11 JUSTIFICATIVAS

O TCTH é um processo muito utilizado como cura ou para aumento da sobrevida em várias patologias, mas também é um procedimento associado a uma alta frequência de complicações agudas e crônicas, causadas pela toxicidade do regime de condicionamento e ou de drogas utilizadas durante o processo de transplante, por reações imunológicas ou decorrentes da transfusão de hemoderivados, dentre elas mucosite, DECH e infecções.

Durante o processo de transplante de células tronco hematopoiéticas a ingestão de alimentos também é afetada, e os níveis adequados de micronutrientes parecem estar associados com algumas das complicações decorrentes do transplante. Sendo assim, pretende-se contribuir para o entendimento da associação dos níveis adequados de alguns micronutrientes com as complicações decorrentes do transplante de células tronco hematopoiéticas.

## **12 OBJETIVOS**

### **12.1 Objetivo Principal**

Avaliar em pacientes submetidos a transplante de células tronco hematopoiéticas os níveis séricos de zinco, Vitamina D e ferritina e o seu impacto nos desfechos do TCTH alogênico bem como a ingestão alimentar.

### **12.2 Objetivos Específicos**

- Avaliar a associação dos níveis de zinco sérico com a presença de mucosite;
- Avaliar a associação dos níveis de vitamina D sérica com a ocorrência de DECH;
- Avaliar a associação dos níveis de ferritina sérica com a ocorrência de infecções;
- Avaliar o estado nutricional do paciente submetido ao transplante;
- Avaliar a ingestão alimentar dos pacientes durante o transplante;

## **REFERÊNCIAS**

1. Azevedo W, Ribeiro MCC. Fontes de células-tronco hematopoéticas para transplantes. *Medicina* 2000 out./dez.;33:381-389, 2000.
2. Duncombe A. ABC of clinical haematology. Bone marrow and stem cell transplantation. *BMJ* 1997;314(7088):1179-82.
3. Anelli A. Transplante de medula óssea. In: Aibara EHI. *Nutrição em oncologia*. São Paulo: Marina e Tecmed Editora; 2003. p.219-35.
4. Silva Junior FC, Odongo FCA, Dulley FL. Células-tronco hematopoéticas: utilidades e perspectivas. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* [online]. 2009;31(1 Suppl):53-58.
5. Weissman IL. Stem cells: units of development, units of regeneration, and units in evolution. *Cell*. 2000;100(1):157-68.
6. Voltarelli JC. *Transplante de células -tronco hematopoiéticas*. 1 ed. Atheneu, 2009.
7. Copelan EA. Hematopoietic stem-cell transplantation. *N Engl J Med*. 2006;354(17):1813-26.
8. Appelbaum FR, Thomas ED, editors. *Thomas' hematopoiétic cell transplantation: stem cell transplantation*. 4th ed. Chichester, UK; Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2009. 1718p.
9. O'Brien TA, Tiedemann K, Vowels MR. No longer a biological waste product: umbilical cord blood. *Med J Aust*. 2006;184(8):407-10.
10. 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  $>$  or  $=$  50 years compared to younger adults with low-risk disease. *Bone Marrow Transplant*. 2003 Jan;31(2):87-93.
11. 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.
12. Ho AD, Punzel M. Hematopoietic stem cells: can old cells learn new tricks? *J Leukoc Biol*. 2003;73(5):547-55.
13. Pasquini MC, Zhu X. Current use and outcome of hematopoietic stem cell transplantation: CIBMTR summary slides [internet]. 2014. [access in 18/10/2015]. Available at: <http://www.cibmtr.org>
14. Campregher PV, Hamerschlak N, Culturato VAR, Mauad MA, Souza MP, Bouzas LFS, et al. Survival and graft-versus-host disease in patients receiving peripheral stem cell compared to bone marrow transplantation from HLA-matched related donor: retrospective analysis of 334 consecutive patients. *European Journal of Haematology*. 2015;36.
15. 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: [bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/topicos\\_transplantes.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/topicos_transplantes.pdf)

16. 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.
17. Bouzas LFS. Transplante de Medula Óssea em Pediatria e Transplante de Cordão Umbilical. *Medicina Ribeirão Preto* 2000;33:241-63.
18. Horowitz MM. Uses and Growth of Hematopoietic Cell Transplantation. In: Blume KG, Forman SJ, Appelbaum FR, editors. *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation*. 3rd ed. Malden: Blackwell Publishing 2004. p. 9-15.
19. 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.
20. Pena SD. Reasons for banishing the concept of race from Brazilian medicine. *Hist Cienc Saude* . 2005;12(2):321-46.
21. Martin PJ. Overview of Hematopoietic Cell Transplantation. In: Blume KG, Forman SJ, Appelbaum FR, editors. *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation*. 3rd ed. Malden: Blackwell Publishing; 2004. p. 16-30.
22. Petersdorf EW, Hansen JA, Martin PJ, Woolfery A, Malkki M, Gooley T, et al. Major-histocompatibility-complex class I alleles and antigens in hematopoietic cell transplantation. *N Engl J Med* 2001;345(25):1794-800.
23. Hurley CK, Wade JA, Oudshoorn M, Middleton D, Kukuruga D, Navarrete C, et al. Histocompatibility testing guidelines for hematopoietic stem cell transplantation using volunteer donors: report from the World Marrow Donor Association. *Bone Marrow Transplant*. 1999;24:119-21.
24. Carreras E, Brunet S, Ortega JJ, Rovira M, Sierra J, Urbano-Ispizua, et al. *Manuel de transplante hemopoyético*. 3 ed. Editorial Antares: Espanha; 2004.
25. Voltarelli JC, Pasquini R, Ortega ETT. História, bases científicas e legais do transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) no Brasil e no mundo. In: *Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas*. São Paulo: Atheneu, 2009.
26. Apperley J, Carreras E, Gluckman E, Masszi T. *Hematopoietic stem cell Transplantation*. Paris: European School of hematology; 2008.
27. Hoffbrand AV, Pettit JE, Moss PAH. *Essencial Haematology*. Oxford Malden: Blackwell Science; 2001.
28. Borg M, Hughes T, Horvath N, Rice M, Thomas AC. Renal toxicity after total body irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002 Nov 15;54(4):1165-73.

29. Girinsky T, Benhamou E, Bourhis JH, Dhermain F, Guillot-Valls D, Ganansia V, et al. Prospective randomized comparison of single-dose versus hyper-fractionated total-body irradiation in patients with hematologic malignancies. *J Clin Oncol*. 2000;18;981-6.
30. Thomas ED, Clift RA, Hersman J, Sanders JE, Stewart P, Buckner CD, et al. Marrow transplantation for acute nonlymphoblastic leukemia in first remission using fractionated or single-dose irradiation *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1982 May;8(5):817-21.
12. Metayer C, Curtis RE, Vose J, Sobocinski KA, Horowitz MM, Bhatia S, et al. Myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia after autotransplantation for lymphoma: a multicenter case-control study. *Blood*. 2003 Mar 1;101(5):2015-23.32. Ghavamzadeh A, Larijani B, Jahani M, Khoshniat M, Bahar B, Tabatabaei O. Thyroid, parathyroid, gonadal, and pancreatic beta-cell function after bone marrow transplantation with chemotherapy-only conditioning. *Transplant Proc*. 2003 Dec;35(8):3101-4.
33. Copelan EA, Deeg HJ. Conditioning for allogeneic marrow transplantation in patients with lymphohematopoietic malignancies without the use of total body irradiation. *Blood*. 1992 Oct 1;80(7):1648-58.
34. Raab MS, Preitkreutz I, Anderson KC. Targeted treatments to improve stem cell outcome: old and new drugs. *Bone marrow transplantation*. 2007;40:1129-37.
35. Sonis ST, Fey EG. Oral complications of cancer therapy. *Oncology (Williston Park)*. 2002;16(5):680-6; discussion 686, 691-2, 695.
36. Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, Keefe D, McGuire D, Epstein J, et al. Mucositis Study Section of the Multinational Association for Supportive Care in Cancer; International Society for Oral Oncology. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer*. 2004;100(9 Suppl):2026-46
37. World Health Organization. Handbook for reporting results of cancer treatment. Geneva; 1997
38. McGuire DB, Rubenstein EB, Peterson DE. Evidencebased guidelines for managing mucositis. *Semin Oncol Nurs*. 2004;20(1):59-66. Review.
39. Posner MR, Haddad RI. Novel agents for the treatment of mucositis. *J Support Oncol* 2007;5(9 suppl 4):33-9.
40. Herrstedt J. Prevention and management of mucositis in patients with cancer. *Int J Antimicrob Agents* 2000;16(2):161-163.
41. Sonis ST. A biological approach to mucositis. *J Support Oncol*. 2004;2(1):21-36.
42. Yarom N, Ariyawardana A, Hovan A, Barasch A, Jarvis V, Jensen SB, et al. Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). Systematic review of natural agents for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer*. 2013 Nov;21(11):3209-21. doi: 10.1007/s00520-013-1869-5. Epub 2013 Jun 14.

43. Sonis ST, Elting LS, Keefe D, Peterson DE, Schubert M, Hauer-Jensen M, et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology and consequences for patients. *Cancer*. 2004;100(9 Suppl):1995-2015.
44. Wilmore DW, Schloerb PR, Ziegler TR. Glutamine in the support of patients following bone marrow transplantation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 1999;2(4):323-7.
45. Baker MB, Altman NH, Podack ER, Levy RB. The role of cell mediated cytotoxicity in acute GVHD after MHC-matched allogeneic bone marrow transplantation in mice. *J Exp Med*. 1996;183:2645-56.
46. Ferrara JL, Deeg HJ. Graft-versus-host disease. *N Engl J Med*. 1991;324:667-74.
47. Glucksberg H, Storb R, Fefer A, Buckner CD, Neiman PE, Clift RA, et al. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HLA matched sibling donors. *Transplantation*. 1984;18:295-304.
48. 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 Transplant*. 2005;11(12):945-56.
49. Weistein A, Dexter D, Kukuruga DL et al. Acute graft-versus-host disease in pancreas transplantation: a comparison of two case presentations and a review of the literature. *Transplantation*. 2006;82(1):127-31.
50. Bolanos MJ. Update on the management of acute graft-versus-host disease. *Curr Opin Oncol*. 2006;18:120-125.
51. Billingham RE. The biology of graft-versus-host reactions. *Harvey Lect*. 1966;62:21-78
52. Courfield D, Caldera H, Champlin R, Komanduri K. Acute graft-versus-host disease: pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Cancer*. 2004;101(9):1936-46.
53. Goker H, Haznedaroglu IC, Chao NJ. Acute graft-vs-host disease: pathobiology and management. *Exp Hematol*. 2001;29:259-277.
54. Jacobsohn DA, Vogelsang GB. Acute graft versus host disease. *Orph J Rare Dis*. 2007;2:35.
55. Teshima T, Ferrera JL. Understanding the alloresponse: new approaches to graft-versus-host disease prevention. *Semin Hematol*. 2002; 39(1):15-22.
56. Iqbal N, Salzman D, Lazenby AJ, Wilcox CM. Diagnosis of gastrointestinal graft- -versus-host disease. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:3034-8.
57. 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.

58. 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.
59. 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.
60. Lee SJ. New Approachs for preventing and treating chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2005;105:4200-6.
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. Martin PJ, Inamoto Y, Carpenter PA, Lee SJ, Flowers MD. Treatment of chronic graft-versus-host diseases: Past, present and future. *Korean J Hematol*. 2011 Sep;46(3):153-63.
64. Remberger M, Aschan J, Lönnqvist B, Carlens S, Gustafsson B, Hentschke P, et al. An ethnic role for chronic, but not acute, graft-versu-host disease after HLA-identical sibling stem cell transplantation. *Eur J Haematol*. 2001;66(1):50-6.
65. Vogelsang G. Chronic graft versus host disease. *Brit J Haematol*. 2004;125:435-54.
66. Glucksberg H, Storb R, Fefer A, Buckner CD, Neiman PE, Clift RA, et al. Clinical manifestations of graft vs host disease in human recipients of marrow from HLA-matched sibling donors. *Transplantation*. 1974;18:295-304.
67. Kiss TL, Abdoell M, Jamal N, Minden MD, Lipton JH, Messner HA. Long term medical outcomes and quality- of life assessment of patients with chronic myeloid leukemia followed at least 10 years after allogeneic bone marrow transplantation. *J Clin Oncol*. 2002;20:2334-43.
68. Scott MA, Gandhi MK, Jestice HK, Mahendra P, Bass G, Marcus RE. A trend towards an increased incidence of chronic graft vs host disease following allogeneic peripheral blood progenitor cell transplantation: a case controlled study. *Bone Marrow Transplant*. 1998;22;273-6.
69. Flowers ME, Parker PM, et al. Comparison of chronic graft vs host disease after transplantation of peripheral blood stem cells vs bone marrow in allogeneic recipients: long term follow-up of a randomized trial. *Blood*. 2002;100:41
70. II Reunião da SBTMO de Diretrizes Brasileiras em Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas (Consenso 2012). ISBN: 978-85-88902-17-6.
71. Wingard JR, Volgelsang GB, Dee HJ. Stem cell transplantation: supportive care and long-term complications. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2002;422-44.

72. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JL, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2011 Feb 15;52(4):427-31.
73. Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, Livermore DM, Mikulska M, Viscoli C, et al. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. *Haematologica.* 2013 Dec;98(12):1826-35.
74. Herbrecht R, Caillot DE, Cordonnier C, Auvrignon A, Thiébaud A, Brethon B, et al. Indications and outcomes of antifungal therapy in France patients with haematological conditions or recipients of haematopoietic stem cell transplantation. *J Antimicrob Chemother.* 2012 Nov;67(11):2731-8.
75. Tabbara IA, Zimmerman K, Morgan C, Nahleh Z. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: complications and results. *Arch Intern Med.* 2002;162:1558-1566.
76. Bearman SI, Appelbaum FR, Back A, Petersen FB, Buckner CD, Sullivan KM et al. Regimen-related toxicity and early posttransplant survival in patients undergoing marrow transplantation for lymphoma. *J Clin Oncol.* 1989;7:1288-1294.
77. Urbain P, Raynor A, Bertz H, Lambert C, Biesalski HK. Role of antioxidants in buccal mucosa cells and plasma on the incidence and severity of oral mucositis after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Support Care Cancer.* 2012;20:1831-1838.
78. Hickson RC, Marone JR. Exercise and inhibition of glucocorticoid-induced muscle atrophy. *Exerc Sport Sci Rev.* 1993;21:135-167.
79. LaPier TK. Glucocorticoid-induced muscle atrophy. The role of exercise in treatment and prevention. *J Cardiopulm Rehabil.* 1997;17:76-84.
80. Jatoi A, Foster N, Wieland B, Murphy B, Nikcevich D, LaPlant B, et al. The proteolysis-inducing factor: in search of its clinical relevance in patients with metastatic gastric/esophageal cancer. *Dis Esophagus.* 2006;19(4):241-7.
81. Ehrmann-Jóska A, Siemińska J, Górnicka B, Ziarkiewicz-Wróblewska B, Ziółkowski B, Muszyński J. Impaired glucose metabolism in colorectal cancer. *J. Scand J Gastroenterol.* 2006 Sept;41(9):1079-86.
82. Kayacan O, Karnak D, Beder S, Güllü E, Tutkak H, Senler FC, et al. Impact of TNF-alpha and IL-6 levels on development of cachexia in newly diagnosed NSCLC patients. *Am J Clin Oncol.* 2006;29(4):328-35.
83. Jankowska R, Kosacka M. Cancer cachexia syndrome in patients with lung cancer. *Wiad Lek,* v. 56, n. 7-8, p. 308-12, 2003.

84. Farooki A, Schneider SH. Insulin resistance and cancer-related mortality. *J Clin Oncol*. 2007 Apr;25(12):1628-9.
85. 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.
86. 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.
87. Deutsch J, Kolhouse JF. Assessment of gastrointestinal function and response to megesterol acetate in subjects with gastrointestinal cancers and weight loss. *Support Care Cancer*. 2004 Jul;12(7):503-10.
88. Barrera R. Nutritional support in cancer patients. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 2002;(26):563-71.
89. Soliani P, Franzini C, Ziegler S, Del Rio P, Dell'Abate P, Piccolo D, et al. Pancreatic pseudocysts following acute pancreatitis: risk factors influencing therapeutic outcomes. *JOP*; 2004 Sept;10(5):338-47.
90. Yang YH. Relationship between fatigue and nutritional status in patients with cancer undergoing radiotherapy. *Taehan Kanho Hakhoe Chi*. 2003 Jun;33(4):478-87.
91. Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Marques Vidal P, Camilo ME. Impact of nutrition on outcome: a prospective randomized controlled trial in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy. *Head Neck*. 2005 Aug;27(8):659-68.
92. Isering EA, Bauer JD, Capra S. Nutrition intervention is beneficial in oncology outpatients receiving radiotherapy to the gastrointestinal or head and neck area. *Br J Cancer*. 2004 Aug;91(3):447-52.
93. Shang E, Weiss C, Post S, Kaehler G. Influence of early supplementation of parenteral nutrition on quality of life and body composition in patients with advanced cancer. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 2006 May/June;(25):245.
94. Moreira JC, Waitzberg DL. Consequências funcionais da Desnutrição. *Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica*. São Paulo: Atheneu; 2000.
95. Cetin T, Arpacı F, Dere Y. Total parenteral nutrition delays platelet engraftment in patients who undergo autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Nutrition*. 2002;18:599-603.
96. Rzepecki P, Barzal J, Oborska S. Blood and marrow transplantation and nutritional support. *Support Care Cancer*. 2010;18(2):57-65.
97. Silva ML, Vasconcelos MI, Dias MC, Costa GC, Moraes P. Terapia nutricional no transplante de célula hematopoiética. *Associação Médica Brasileira e Conselho Federal De Medicina: Projeto Diretrizes*; 2011 [access in 20/10/2015]. Available at:

[http://www.projetodiretrizes.org.br/9 volume/terapia nutricional notransplante de celula hematopoietica.pdf](http://www.projetodiretrizes.org.br/9%20volume/terapia%20nutricional%20notransplante%20de%20celula%20hematopoietica.pdf) [07.06.14].

98. Lenssen P, Sherry ME, Cheney CL, Nims JW, Sullivan KM, Stern JM, et al. Prevalence of nutrition-related problems among long-term survivors of allogeneic marrow transplantation. *J Am Diet Assoc.* 1990;90:835-42.

99. Layton PB, Gallucci BB, Aker SN. Nutritional assessment of allogeneic bone marrow recipients. *Cancer Nurs.* 1981;4:127-34.

100. Mahan LK, Escott-Stump SK. *Alimentos, Nutrição e Dietoterapia.* 12 ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2010.

101. Anders JC, Soler VM, Brandão EM, Vendramini EC, Bertagnolli CLS, Giovani PG, et al. Aspectos de enfermagem, nutrição, fisioterapia e serviço social no transplante de medula óssea. *Medicina.* 2000 out/dez;33:463-85.

102. Muscaritoli M, Grieco G, Capria S, Iori AP, Rossi Fanelli F. Nutritional and metabolic support in patients undergoing bone marrow transplantation. *American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 75, p. 183-90, 2002.

103. Mekhail TM, Adelstein DJ, Rybicki LA, Larto MA, Saxton JP, Lavertu P. Enteral Nutrition during the Treatment of Head and Neck Carcinoma. *American Cancer Society.* 2001;91(9):1785-1790.

104. Justino SR, Waitzberg LD. Terapia nutricional no TCTH. In: Waitzberg LD. *Dieta, nutrição e câncer.* 2. ed. rev. São Paulo: Atheneu; 2006. Cap. 67, p. 608-17.

105. Scolapio JS, Ukleja A, Burnes JU, Kelly DG. Outcome of Patients with Radiation Enteritis Treated with Home Parenteral Nutrition. *The American Journal of Gastroenterology.* 2002;97(3):662-6.

106. Marian AE. Nutritional support strategies for malnourished cancer patients. *European Journal of Oncology Nursing.* 2005;9:74-83.

107. Consenso Nacional de Nutrição Oncológica. Instituto Nacional de Câncer. V. 2. Coordenação Geral de Gestão Assistencial. Hospital do Câncer I. Serviço de Nutrição e Dietética. Rio de Janeiro: INCA; 2011.

108. Szeluga DJ, Stuart RK, Brookmeyer R, Utermohlen V, Santos GW. Energy requirements of parenterally fed bone marrow transplant recipients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1985;9:139-43.

109. Szeluga DJ, Stuart RK, Brookmeyer R, Utermohlen V, Santos GW. Nutritional support of bone marrow transplant recipients: a prospective, randomized clinical trial comparing total parenteral nutrition to an enteral feeding program. *Cancer Res.* 1987;47:3309-16.

110. Hutchinson ML, Clemans GW, Springmeyer SC, Flournoy N. Energy expenditure estimation in recipients of marrow transplants. *Cancer.* 1984 15;54:1734-8.

111. Olson, J.A. Benefits and liabilities of vitamin A and carotenoids. *Journal of Nutrition*. 1996;126(4 Suppl):1208S-12S.
112. Muscaritoli M, Grieco G, Capria S, Iori AP, Rossi Fanelli F. Nutritional and metabolic support in patients undergoing bone marrow transplantation. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2002;75:183-90.
113. Arnson Y, Amital H, Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(9):1137-42.
114. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357(3):266-81.
115. McKenna MJ, Freaney R. Secondary hyperparathyroidism in the elderly: means to defining hypovitaminosis D. *Osteoporosis International*. 1998;8(3-6).
116. Leventis P, Patel S. Clinical aspects of vitamin D in the management of rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2008;47:1617-21.
117. Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocr Rev*. 2005;26(5):662-87.
118. Bringhurst FR, Demay MB, Kronenberg HM. Hormones and Disorders of Mineral Metabolism. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, editors. *Williams Textbook of Endocrinology*. 11 ed. Philadelphia: Elsevier; 2008.
119. Filardi S, Guerreiro CA, Magna LA, Marques Neto JF. Bone mineral density, vitamin D and anticonvulsant therapy. *Arq Neuropsiquiatr*. 2000;58(3A):616-20.
120. Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Olivares N, Martinez-Berriotxo A, Aguirre C. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus: prevalence, predictors and clinical consequences. *Rheumatology*. 2008; 47:920-3.
121. Schulte C, Beelen DW, Schaefer UW, et al. Bone loss in long-term survivors after transplantation of hematopoietic stem cells: a prospective study. *Osteoporosis International*. 2000;11:344-53.
122. Daniels MW, Wilson DM, Paguntalan HG, et al. Bone mineral density in pediatric transplant recipients. *Transplantation*. 2003;76:673-8.
123. Kreutz M, Eissner G, Hahn J, Andreesen R, Drobnik W, Holler E. Variations in 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> serum levels during allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplantation*. 2004;33:871-3.
124. Von Bahr L, Blennow O, Alm J, Bjorklund A, 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 Jun 1. doi: 10.1038/bmt.2015.

125. Glotzbecker B, Ho VT, Aldridge J, Kim HT, Horowitz G, Ritz J, et al. Low levels of 25-hydroxyvitamin D before allogeneic hematopoietic SCT correlate with the development of chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant*. 2012;48:593-7.
126. Silva F, Pérez-Simón JA, Caballero-Velazquez T, Sánchez-Guijo FM, Villanueva-Gomez F, Vazquez L, et al. Effect of vitamin D treatment in chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant*. 2011;46:1395-7.
127. Gibson RS, Hess SY, Hotz C, Brown KH. Indicators of zinc status at the population level: A review of the evidence. *Br J Nutr*. 2008;99(Suppl 3):14-23.
128. Szckurek EI, Bjornsson CS, Taylor CG. Dietary zinc deficiency and repletion modulate metallothionein immunolocalization and concentration in small intestine and liver of rats. *J Nutr*. 2001;131:2132-8.
129. Vallee BL, Falchuk KH. The biochemical basis of zinc physiology. *Physiol Rev*. 1993;73(1).
130. Sandström B. Bioavailability of zinc. *Eur J Clin Nutr*. 1997;51(1 Suppl):S17-S9.
131. Food and Nutrition Board. Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. Washington: National Academy of Sciences; 2001.
132. Mafra D, Cozzolino SF. Importância do zinco na nutrição humana. *Rev Nutr*. 2004 jan/mar;17(1):79-87.
133. Mafra D, Cozzolino SMF. Importância do zinco na nutrição humana. *Rev Nutr*. 2004;17(1):79-87. doi: 10.1590/S1415-5273200400100009.
134. Silva LSV, Thiapó AP, Souza GG, Saunders C, Ramalho A. Micronutrientes na gestação e lactação. *Rev Bras Saúde Mater Infant*. 2007;7(3):237-44.
135. Maitra AK, Dorani B. Role of zinc in post-injury wound healing. *Arch Emerg Med*. 1992;9:122-124.
136. Hallmans G, Linden S. Penetration of Zn through skin of rats. *Acta Derm Venereo*. 1979;59:105-107.
137. Yanagisawa H. Zinc deficiency and clinical practice validity of zinc preparations. *Yakugaku Zasshi*. 2008;128:333-339.
138. Arbabi-kalati F, Arbabi-kalati F, Deghatipour M, Ansari Moghadam A. Evaluation of the efficacy of zinc sulfate in the prevention of chemotherapy-induced mucositis: a double-blind randomized clinical trial. *Arch Iran Med*. 2012 Jul;15(7):413-7. doi: 012157/AIM.008
139. Mansouri A, Hadjibabaie M, Irvani M, Shamschiri AR, Hayatshahi A, Javadi MR, et al. The effect of zinc sulfate in the prevention of high-dose chemotherapy-induced mucositis: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Hematol Oncol*. 2012 Mar;30(1):22-6. doi: 10.1002/hon.999. Epub 2011 Jun 21.

140. Mehdipour M, Taghavi Zenoz A, Asvadi Kermani I, Hosseinpour A. A comparison between zinc sulfate and chlorhexidine gluconate mouthwashes in the prevention of chemotherapy-induced oral mucositis. *Daru*. 2011;19(1):71-3.
141. Antila HM, Salo MS, Kirvelä O, Näntö V, Rajamäki A, Toivanen A. Serum Trace Element Concentration and Iron Metabolism in Allogeneic Bone Marrow Transplant Recipients. *Ann Med*. 1992;24:55-9.
142. Herrmann VM, Petruska PJ. Marrow Transplant Recipients. *Nutr Clin Pract*. 1993;8:19-27.
143. Papadopoulou A, Nathavitharana K, Williams MD, et al. Diagnosis and Clinical Association of Zinc Depletion Following Bone Marrow Transplantation. *Arch Dis Child*. 1996;74:328-331.
144. Morado M, Ojeda E, Garcia-Bustos J, Aguado MJ, Arrieta R, Quevedo E, et al. Serum ferritin as risk factor for veno-occlusive disease of the liver. Prospective Cohort Study. *Hematology*. 2000;4:505-12.
145. Andrews NC. Disorders of iron metabolism and heme synthesis. In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, editores. *Wintrobe's Clinical Hematology*. 2a. ed. Philadelphia: Lippincott Williams e Wilkins; 2003. p. 980-1009.
146. Coppell JA, Brown SA, Perry DJ. Veno-occlusive disease: cytokines, genetics, and haemostasis. *Blood Rev*. 2003;17:63-70.
147. Brittenham GM, Badman DG. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK) Workshop. Noninvasive measurement of iron: report of an NIDDK workshop. *Blood*. 2003;101:15-9.
148. Beard JL. Iron biology in immune function, muscle metabolism, and neuronal function. *J Nutr*. 2001;131:568.
149. Trinder D, Fox C, Vautier G, Olynyk JK. Molecular pathogenesis of iron overload. *Gut*. 2002;51:290-295.
150. Jurado RL. Iron, infections, and anemia of inflammation. *Clin Infect Dis*. 1997;25:888-95.
151. Baynes R, Bezwoda W, Bothwell T, Khan Q, Mansoor N. The nonimmune inflammatory response: serial changes in plasma iron, ironbinding capacity, lactoferrin, ferritin and C-reactive protein. *Scand J Clin Lab Invest*. 1986;46:695-704.
152. Tanaka M, Tachibana T, Numata A, Takasaki H, Matsumoto K, Maruta A, et al. A prognostic score with pretransplant serum ferritin and disease status predicts outcome following reduced-intensity SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2012 Apr;47(4):596-7. doi: 10.1038/bmt.2011.122. Epub 2011 Jun 6.

153. Moscardó F, Sanz GF, de La Rubia J, Jiménez C, Saavedra S, Regadera A, et al. Marked reduction in the incidence of hepatic veno-occlusive disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with CD34(+) positive selection. *Bone Marrow Transplant.* 2001;27:983-8.
154. Tachibana T, Tanaka M, Takasaki H, Numata A, Ito S, Watanabe R, et al. Pretransplant serum ferritin is associated with bloodstream infections within 100 days of allogeneic stem cell transplantation for myeloid malignancies. *Int J Hematol.* 2011 Mar;93(3):368-74. doi: 10.1007/s12185-011-0784-0. Epub 2011 Feb 18.
155. Tanaka M, Kanamori H, Matsumoto K, Tachibana T, Numata A, Ohashi K, et al. Kanto Study Group for Cell Therapy. Clinical significance of pretransplant serum ferritin on the outcome of allogeneic hematopoietic SCT: a prospective cohort study by the Kanto Study Group for Cell Therapy. *Bone Marrow Transplant.* 2015 May;50(5):727-33. doi: 10.1038/bmt.2015.17. Epub 2015 Mar 2. PMID:25730191

**SERUM AND MACRONUTRIENT INTAKE ASSESSMENT IN PATIENTS  
UNDERGOING HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION**

**Status:** draft

Daniela Terezinha Richter da Silva<sup>2</sup>

Alessandra Aparecida Paz<sup>1</sup>

Ana Maria Keller Jochims<sup>3</sup>

Lúcia Mariano da Rocha Silla<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Serviço de Hematologia e Transplante de Células tronco Hematopoiéticas do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

<sup>2</sup> Programa de Pós-Graduação de Ciências Médicas - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre - Porto Alegre Rio Grande do Sul - Brasil

<sup>3</sup> Serviço de nutrição e dietética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

**Corresponding Author:** Lúcia Silla

Serviço de Hematologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Ramiro Barcelos, 2350

Zip Code: 90035-903 Porto Alegre/ RS, Brasil

Telephone:(51) 3359-8317

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Hematopoietic stem cells transplantation (HSCT) is recognized as a therapeutic option for hematological neoplastic diseases, solid tumors, immunological deficiencies and metabolic diseases. It is associated with a high frequency of acute and chronic complications, triggered by the toxicity of the conditioning regimen such as mucositis, acute Graft-versus-Host Disease - GVHD and infections. These complications can cause major changes in the body composition through changes in metabolism, worsening the nutritional status with delay in the recovery of the aforementioned complications. An adequate intake of some micronutrients such as zinc, vitamin D and iron has been investigated as a way to avoid or minimize these complications. **Objective:** To evaluate the impact on allogeneic HSCT outcomes of serum levels of zinc, vitamin D and ferritin as well as its intake. **Methods:** Serum dosages of zinc, vitamin D and ferritin, and its intake were correlated with, conditioning regimens, mucositis, infection, GVHD, and nutritional status in consecutive patients submitted to allogeneic HSCT at a southern Brazil public hospital. **Results:** The analysis included 32 patients. There was no significant association between zinc deficiency and mucositis or high level of serum ferritin with infections. Deficiency of vitamin D at 45 days post-transplantation was associated with the development of acute GVHD. **Conclusion:** In our study, serum levels of zinc and ferritin did not impact immediate allogeneic HSCT outcomes, while low level of vitamin D was related to the development of acute GVHD. A higher number of patients have to be analyzed in order to confirm these findings.

**Keywords:** Hematopoietic Stem Cell Transplantation. GVHD. Mucositis. Infections. Vitamin D. Ferritin. Zinc. Nutritional Status.

## INTRODUCTION

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) is a procedure used to restore the hematopoiesis and the immune function after high dose chemotherapy aiming to destroy a malignant disease or to substitute a defective stem cell such as in hemoglobinopathies. Intravenous infusion of hematopoietic stem cells, derived from bone marrow, peripheral blood or umbilical cord, can restore the immune-hematopoietic system.(1,2)Allogeneic HSCT can cure acquired or inherited hematological diseases such as hematological neoplasms, as well as some solid tumors. Allo-HSCT is considered a risky procedure because of its potential complications such as adverse reactions that may occur at the time of stem cell infusion, oral and intestinal mucositis, acute hepatic, renal, pulmonary, cardiac or neurological toxicities secondary to conditioning regimens, infectious diseases and graft versus host disease (GVHD). (3,4,5)

In addition to these complications, the nutritional status is strongly affected during the HSCT. Patients with nutritional deficiencies before transplantation appear to have a negative prognostic for the outcome post HSCT (6), and the engraftment time is lower in well-nourished patients. (7) Some studies demonstrate that micronutrient supplementation is favorable to HSCT patients, avoiding or reducing the intensity and duration of some complications. An example is zinc supplementation during chemotherapy and radiation therapy that appears to reduce time and severity of mucositis that occurs in 75 to 85% of the patients(8, 9), increasing food intake and therefore maintaining adequate nutritional status. (10, 11) However, this is a matter of debate since not all studies found beneficial effects in zinc supplementation. (12,13) Another nutrient that seems to have a beneficial effect on alloHSTC is vitamin D. There is evidence suggesting that patients who have had a proper maintenance of vitamin D over the course of transplantation had a lower risk of chronic GVHD, infectious complications and recurrence of the disease, resulting in improvement of survival compared to subjects with vitamin D deficiency (6,14). In addition, issues related to iron metabolism also seem to influence the outcome of HSCT as high level of serum ferritin appears to have an impact on patient survival mainly due to an increase rate of infections (15). This excessive accumulation of iron can result from repeated blood transfusions prior to and during the HSCT. (16)Our study aimed to shed some more light on micronutrient impact on alloHSCT, since we measured not only micronutrients intake but also its serum levels before and at different time points after allogeneic SCT, correlating to its immediate outcomes.

## **METHODS**

The study was conducted in the Hematology and Bone Marrow Transplantation Unit at Hospital de Clinicas, Porto Alegre, southern Brazil, from August 2013 to October 2015. All patients signed a cohort of consecutive patients older than 18 years of age, submitted to allogeneic HSCT evaluated in a cross-sectional study, with prospective data collection. Data collection was performed at admission, through a structured form that included identification, anthropometric data (weight and height) to calculate Body Mass Index (BMI) and classify nutritional status according to OMS, diagnosis, type of transplant (related or unrelated), and the presence of comorbidities. Zinc, serum ferritin and vitamin D analyzes were performed. Serum zinc and ferritin were measured in two stages: on admission and 10 days (D10) after transplantation, and serum vitamin D was measured at three time points: on admission, D10 and 45 days (D45) after the transplantation. For the zinc analysis, the atomic absorption spectrophotometry method was used, taking as reference values 70.0 to 120.0  $\mu\text{mol/L}$ . Ferritin analyzes were performed by chemiluminescence method, with the upper threshold ferritin values of more than 322 ng/ml for men, 291 ng/ml for women. Vitamin D (1,25-Dihydroxy vitamin D) was analyzed by radioimmunoassay, taking the following reference values: desirable above 30 ng/ml, borderline (insufficient) between 20 and 30 ng/ml and deficient below 20 ng/ml. Food intake was measured twice a week during hospitalization for transplant through the intake control, evaluating the rest-intake, and these data were calculated using Nutwin nutrition program. Data on the occurrence of infection, degree of mucositis, acute GVHD and death were collected from medical records.

## **STATISTICAL ANALYSIS**

The quantitative variables were expressed as mean and standard deviation or median and interquartile range. The categorical variables were described by absolute and relative frequencies. Student's t-test was utilized to compare averages between groups. In the case of asymmetry, the Mann-Whitney test was used. Pearson's qui-square test or the Fisher's exact test were applied to compare the proportions. The adopted significance level was 5% ( $p \leq 0.05$ ) and the analyses were performed using the SPSS program, version 21.0. The study was approved by the Hospital de Clinicas review board under the number 120370

## RESULTS

After giving written informed consent, a total of 32 consecutive patients who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation were included, 1 with acute myeloid leukemia, 8 with acute lymphocytic leukemia, 9 with Hodgkin disease, 10 with chronic myeloid leukemia, 3 with non-Hodgkin lymphoma and 1 patient with other diseases. Of these patients, 26 (81.3%) have undergone related HSCT, and 23 (71.9%) were submitted to myeloablative conditioning regimen. The mean time to engraft was  $17.8 \pm 4.6$  days (Table 1).

At admission, 11 (34.4%) patients were eutrophic as measured by body mass index - BMI classification, 10 (31.3%) had some degree of obesity, 8 (25.0%) were overweight and 3 (9.4%) were underweight. BMI average was  $27.0 \pm 6.1$  kg/s<sup>2</sup>. The average length of hospitalization was 36 (32-49) days.

During the study period, 21 (65.6%) patients presented mucositis: 2 (9.5%) grade 1; 3 (14.3%) grade 2; 11 (52.4%) grade 3, and 5 (23.8%) had grade 4. The presence of acute GVHD was observed in 14 (43.8%) patients, and the most frequent type was skin GVHD, in 9 (69.2%) patients. During the follow-up period 29 (90,6%) patients had some type of infection and 7(21,8%) patients died(Table 2).

The average calorie intake by patient at admission was  $1940,4 \pm 967,1$  kcal,  $56,1 \pm 29,0$  grams for protein,  $49,5 \pm 36,7$  grams for lipids, and  $327 \pm 178,3$  grams for carbohydrates. The average iron, zinc and vitamin D intake was  $8,1 \pm 4,9$  mg,  $7,3 \pm 5,5$  mg and  $3,4 \pm 2,3$  mcg, respectively. At D10 the average calorie intake by patient was  $1321,4 \pm 661,1$  Kcal,  $37,8 \pm 22,3$  grams for protein,  $33,8 \pm 21,3$  grams for lipids, and  $216,6 \pm 117,4$  grams for carbohydrates. The average iron, zinc and vitamin D intake was  $6,8 \pm 7,2$  mg,  $4,2 \pm 4,2$  mg and  $2,3 \pm 2,6$  mcg, respectively (Table 3). At admission, 28 (87.5%) patients had adequate serum level of zinc, averaging  $95.7 \pm 25.6$   $\mu$ mol/L. At D10 the average was  $95.3 \pm 32.1$   $\mu$ mol/L, being adequate in 25 (78.1%) patients. At admission, serum ferritin was normal in 4 (12.9%) patients with a median of 1159 (844-2653) ng/ml. At D10 after transplantation, all patients had increased level of serum ferritin, with a median of 1422 (1098-2250) ng/ml (Table 4).

On admission median 25-hydroxyvitamin D serum concentration was 15.6 (9.9 to 24.3) ng/ml, at D10 it was 11.4 (8.5 - 16.6) ng/ml, and of the 25 patients alive at D45 post-transplant it was 10.3 (6.8 - 14.1) ng/mL (Table 4).

In this cohort of patients the occurrence of acute GVHD did not correlated with the type of donor (related or unrelated) possibly because most of them were submitted to a related allogeneic HSCT( $p = 0.672$ ). Lower serum zinc level at admission, and at D10 was not significantly associated with the presence of mucositis ( $p=0.106$  and  $p=1,0$  respectively), and high level of serum ferritin on admission, and at D10, was not associated with the presence of infection ( $p=1.0$ ).

Regarding vitamin D and acute GVHD, at D45, those who developed acute GVHD of any grade, had a median of 7.7 mcg/L (5.9 to 12.3) as opposed to a median of 11.2 mcg/L (9.5 - 18.6) for those who did not ( $p=0.04$ ). At hospitalization and at D10 after transplantation, this association was not found ( $p = 0.4$  and  $p = 0.8$ ). At admission the medians was 13,5 mcg / L (8.7 to 21.7) in patients with GVHD and 15,7 mcg / L (11.5 to 25.3) for those who did not GVHD, and D10 was 11,7 mcg / L (9.1 to 17.1) and 11,2mcg / L (8.2 to 16.3), respectively.

In table 5 ferritin levels and adequation in patients with or without infection are showed. There was no difference between them at admission as well as at D10. In table 6 zinc levels and adequation in patients with or without mucositis are showed, in table 7 vitamin D levels and adequation in patients with or without GVHD are showed. In both cases there was no significant difference between them at different times of analysis.

## **DISCUSSION**

Our results show a decline in both zinc and vitamin D serum level after HSCT at D10 for zinc and D10 and D45 for vitamin D. On the other hand, serum ferritin level tend to increase, possibly because its acute phase protein nature which levels are affected by several inflammatory complications post-HSCT.

The decrease in micronutrients serum levels may be associated with a decrease in the food intake, since the average of nutrients intake in our study is below the recommended level. This reduction may also be due to metabolic changes toward an increased energy expenditure in these patients. These changes may result from metabolic stress caused by the therapy, as occurs in the inflammatory response caused by other similar situations, such as trauma, surgery, cancer, and sepsis. (17,18) On the other hand, the presence of mucositis may affect food intake, since it is identified in a large number of patients. In addition to the oral mucositis, whose lesions resulting there from can be very painful, the mucosal damage affects the entire gastro-intestinal tract by decreasing the absorption of nutrients. (19,20,21) In

accordance with these considerations, the low levels of vitamin D serum found in this study may result from a dietary intake of vitamin D below the ideal, malabsorption, the use of immunosuppressive drugs and/or low sun exposure. (22, 23, 24) The low levels of vitamin D found in this study seem to agree with data from several other publications which have shown that vitamin D deficiency is common in patients who undergo HSTC-allo. One retrospective study found that 70% of patients who undergone allogeneic transplantation had a deficiency in vitamin D, and this had a median of 16 ng/ml. Similarly, another cohort study reported similar results with 89% of patients who undergone allogeneic transplantation were deficient in vitamin D, and the serum concentrations were 16,4ng/ml. (25)

The low vitamin D serum levels at 45 days after the allogeneic transplantation were significantly associated with the development of acute GVHD in this study, in contrast to the literature where lower vitamin D serum levels were associated with chronic GVHD; in a retrospective study of 53 patients who underwent allogeneic transplantation, the vitamin D deficiency before transplantation was associated with the incidence of chronic GVHD at 2 years post transplantation. (25) The incidence of chronic GVHD was also analyzed two years post transplantation in another study which included 166 patients, where 56% of patients who developed GVHD have deficient amounts of vitamin D prior to transplantation, compared to 21% who had adequate levels. (26) In the literature, studies have observed the presence of chronic GVHD and vitamin D deficiency and found a significant association. As this study was conducted only during the hospitalization period, and the primary clinical outcome of interest was mucositis, only the presence of acute GVHD which has happened more often in vitamin D-deficient patients on day + 40 was evaluated; this correlation had not been observed in the literature and these results must be confirmed by prospective studies including a larger number of patients.

In regards to the ferritin before the HSTC-allo, it was not significantly associated with infections observed in the period. Similar results were reported in a multicenter prospective cohort trial with 190 patients, where the ferritin serum was not significantly associated with infections. (27) On the other hand, another study found an association between high levels of ferritin and infections. The increase in ferritin in the pre-transplantation period, observed in a retrospective series of 114 patients, was associated significantly with the occurrence of infections (28), suggesting that prospective studies are required, including a significantly greater population of patients to clarify this correlation.

In our group of patients, the zinc deficiency was not significantly associated with mucositis, and most of the patients had adequate levels of zinc, both before HSCT as at 10

days which is not in accordance with a study of 55 patients in which it was found that zinc levels before transplantation are higher as compared with levels in 10 days. (29) Moreover, besides being only a few studies which measured the serum zinc levels before and after the HSCT, there is controversy about the connection with the supplementation of zinc sulfate as this significantly reduced the severity of mucositis in a randomized clinical trial including 50 patients (30), but had no impact on mucositis in 60 patients who have undergone a randomized clinical trial, controlled by placebo. (31)

## **CONCLUSION**

In this prospective study, including 32 patients, ferritin and zinc serum dosed before the HSTC-allo not correlated with the occurrence of mucositis or infection, respectively. On its turn, the vitamin D deficiency in the post-transplantation phase was positively correlated with the occurrence of acute GVHD. The controversies in the literature on the importance of zinc supplementation and the increase or not in infections in patients with elevated serum ferritin levels in pre-transplantation and the fact that vitamin D supplementation appears to be important in acute and/or chronic GVHD, suggest the need for further prospective studies including a significantly greater number of patients.

## **REFERENCES**

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. 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.
4. Bellm LA, Epstein JB, Rose-Ped A, Martin P, Fuchs HJ. Patient reports of complications of bone marrow transplantation. *Support Care Cancer*. 2000;8(1):33-39.
5. Wilmore DW, Schloerb PR, Ziegler TR. Glutamine in the support of patients following bone marrow transplantation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 1999;2(4):323-7.

6. 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
7. Weisdorf S, Hofland C, Sharp HL, Teasley K, Schissel K, McGlave PB, et al. Total parenteral nutrition in bone marrow transplantation: a clinical evaluation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1984;3:95-100.
8. Epstein JB, Truelove EL, Hanson-Huggins K, Mancl LA, Chen A, Press OW, et al. Topical polyene antifungals in hematopoietic cell transplant patients: tolerability and efficacy. *Support Care Cancer.* 2004;12(7):517-25.
9. Worthington HV, Clarkson JE, Eden OB. Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Syst Rev.* 17;(4):CD000978. 2007
10. Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, Keefe D, McGuire D, Epstein J, et al. Mucositis Study Section of the Multinational Association for Supportive Care in Cancer; International Society for Oral Oncology. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer.* 2004;100(9 Suppl):2026-46.
11. Scully C, Sonis S, Diz PD. Oral mucositis. *Oral Dis.* 2006;12(3):229-41.
12. Mansouri A, Hadjibabaie M, Iravani M, Shamschiri AR, Hayatshahi A, Javadi MR, et al. The effect of zinc sulfate in the prevention of high-dose chemotherapy induced mucositis: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Hematol Oncol* 2012; 30:22-26.
13. Tran CD, Sundar S, Howart GS. Dietary zinc supplementation and methotrexate-induced small intestinal mucositis in metallothionein-knockout and wild-type mice. *Cancer Biology & Therapy.* 2009;8(17):1662-1667.
14. Glotzbecker B, Ho VT, Aldridge J, Kim HT, Horowitz G, Ritz J, et al. Low levels of 25-hydroxyvitamin D before allogeneic hematopoietic SCT correlate with the development of chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant.* 2012;48:593-7.
15. Storey JA, Connor 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
16. Butt NM, Clark RE. Autografting as a risk factor for persisting iron overload in long-term survivors of acute myeloid leukaemia. *Bone Marrow Transplant.* 2003;32(9):909-13.
17. Ringwald-Smith K, Williams R, Horwitz E, Schmidt M. Determination of energy expenditure in bone marrow transplant patient. *NPC.* 1998;13:215-8.
18. Raguso CA, Dupertuis YM, Pichard C. The role of visceral proteins in the nutritional assessment of intensive care unit patients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2003;6(2):211-6.
19. Posner MR, Haddad RI. Novel agents for the treatment of mucositis. *J Support Oncol.* 2007;5(9 suppl, 4): 33-9.

20. Herrstedt J. Prevention and management of mucositis in patients with cancer. *Int J Antimicrob Agents*. 2000;16(2):161-3.
21. Sonis ST. A biological approach to mucositis. *J Support Oncol*. 2004;2(1):21-36
22. Courbebaisse M, Souberbielle JC, Thervet E. Potential nonclassical effects of vitamin D in transplant recipients. *Transplantation*. 2010;89:131-7.
23. Tangpricha V, Turner A, Spina C, Decastro S, Chen TC, Holick MF. Tanning is associated with optimal vitamin D status (serum 25-hydroxyvitamin D concentration) and higher bone mineral density. *Am J Clin Nutr*. 2004;80:1645-9.
24. Akeno N, Matsunuma A, Maeda T, Kawane T, Horiuchi N. Regulation of vitamin D-1alpha-hydroxylase and -24-hydroxylase expression by dexamethasone in mouse kidney. *J Endocrinol*. 2000;164:339-348.
25. Urbain P, Ihorst G, Biesalski HK, Bertz H. Course of serum 25-hydroxyvitamin D(3) status and its influencing factors in adults undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Ann Hematol*. 2012;91:759-66.
26. 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 Sep;50(9):1217-23. doi: 10.1038/bmt.2015.123. Epub 2015 Jun 1.
27. Tanaka M, Kanamori H, Matsumoto K, Tachibana T, Numata A, Ohashi K, et al. Clinical significance of pretransplant serum ferritin on the outcome of allogeneic hematopoietic SCT: a prospective cohort study by the Kanto Study Group for Cell Therapy. *Bone Marrow Transplant*. 2015 May;50(5):727-33. doi: 10.1038/bmt.2015.17. Epub 2015 Mar 2.
28. Tachibana T, Tanaka M, Takasaki H, Numata A, Ito S, Watanabe R, et al. Pretransplant serum ferritin is associated with bloodstream infections within 100 days of allogeneic stem cell transplantation for myeloid malignancies. *Int J Hematol*. 2011 Mar;93(3):368-74. doi: 10.1007/s12185-011-0784-0. Epub 2011 Feb 18
29. Hadjibabaie M, Irvani M, Shamshiri AR, Zaker Z, Mousavi A, Alimoghaddam K, et al. Serum Zinc Values in Adult Patients Undergoing Bone Marrow Transplantation. *Iranian Society of Clinical [internet]*. 2014 [access in 16/10/2015] Available at: <http://journals.tums.ac.ir/>.
30. Arbabi-kalati F, Arbabi-kalati F, Deghatipour M, Ansari Moghadam A. Evaluation of the efficacy of zinc sulfate in the prevention of chemotherapy-induced mucositis: a double-blind randomized clinical trial. *Arch Iran Med*. 2012 Jul;15(7):413-7. doi: 012157/AIM.008.
31. Mansouri A, Hadjibabaie M, Irvani M, Shamshiri AR, Hayatshahi A, Javadi MR, et al. The effect of zinc sulfate in the prevention of high-dose chemotherapy-induced mucositis: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Hematol Oncol*. 2012 Mar;30(1):22-6. doi: 10.1002/hon.999. Epub 2011 Jun 21



## TABLES

Table 1 - Sample characterization.

Variables	n=32
Age (years) – average $\pm$ DP	38.8 $\pm$ 13.6
Gender – n(%)	
Male	17 (53.1)
Female	15 (46.9)
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) – mean $\pm$ SD	27.0 $\pm$ 6.1
BMI classification – n(%)	
Low weight	3 (9.4)
Eutrophic	11 (34.4)
Overweight	8 (25.0)
Obesity	10 (31.3)
Diagnosis – n(%)	
LLA	8 (25.0)
LMC	10 (31.3)
Non-Hodgking Lymphoma	3 (9.4)
Hodgking Disease	9 (28.1)
LMA	1 (3.1)
Others	1 (3.1)
TMO type – n(%)	
Living-relative	26 (81.3)
Non living-relative	6 (18.8)
Conditioning – n(%)	
Myeloablative	23 (71.9)
Non myeloablative	9 (28.1)
Engraftment time (days) – average $\pm$ DP	17.8 $\pm$ 4.6

Abbreviations: ALL = acute lymphoblastic leukemia; CML = chronic myeloid leukemia; BMI: Body Mass index. BMI classification: OMS.

Table 2 - Complications of the HSCT.

<b>Variables</b>	<b>n=32</b>
Mucositis – n(%)	21 (65.6)
Degree of mucositis – n(%)	
1	2 (9.5)
2	3 (14.3)
3	11 (52.4)
4	5 (23.8)
GVHD – n(%)	14 (43.8)
GVHD Type – n(%)	
Skin	9/13 (69.2)
Gastrointestinal	4/13 (30.8)
Infection – n(%)	29 (90.6)
Death – n(%)	7 (21.9)

Table 3 - Nutrient intake during hospitalization.

<b>Variables</b>	<b>Admission</b>	<b>D10</b>
Kcal – average $\pm$ DP	1940 $\pm$ 967.1	1321.4 $\pm$ 661.1
Protein – average $\pm$ DP	56.1 $\pm$ 29	37.8 $\pm$ 22.3
Lipids – average $\pm$ DP	49.5 $\pm$ 36.7	33.8 $\pm$ 21.3
Carbohydrates – average $\pm$ DP	327 $\pm$ 178.3	216.6 $\pm$ 117.4
Iron – average $\pm$ DP	8.1 $\pm$ 4.9	6.8 $\pm$ 7.2
Zinc – average $\pm$ DP	7.3 $\pm$ 5.5	4.2 $\pm$ 4.2
Vitamine D – average $\pm$ DP	3.4 $\pm$ 2.3	2.3 $\pm$ 2.6

Table 4 - Zinc, vitamine D and serum ferritin.

<b>Variables</b>	<b>n=32</b>
Zinc – average $\pm$ DP	
Admission	95.7 $\pm$ 25.6
D10	95.3 $\pm$ 32.1
Zinc adequation – n(%)	
Admission	28 (87.5)
D10	25 (78.1)
Vitamine D – md (P25 – P75)	
Admission	15.6 (9.9 – 24.3)
D10	11.4 (8.5 – 16.6)
D45	10.3 (6.8 – 14.1)
Vitamine D adequation – n(%)	
Admission	
Regular	2 (6.5)
Borderline	9 (29.0)
Deficient	20 (64.5)
D10	
Regular	1 (3.1)
Borderline	4 (12.5)
Deficient	27 (84.4)
D45	
Regular	1 (3.1)
Borderline	1 (3.1)
Deficient	23 (92.0)
Ferritin – md (P25 – P75)	
Admission	1159 (844 – 2653)
D10	1422 (1098 – 2250)
Ferritin adequation – n(%)	
Admission	4 (12.5)
D10	0 (0.0)

Table 5 - Ferritin and infections.

<b>Variables</b>	<b>With infection</b>	<b>Without infection</b>	<b>p</b>
Ferritin – md (P25 – P75)			
Admission	1159 (529 – 3052)	1216 (856 – 2610)	1
D10	1740 (1348 – 3023)	1273 (899 – 2250)	0,204
Ferritina adequation – n(%)			
Admission	1 (14.3)	3 (12.5)	1
D10	0 (0.0)	0 (0.0)	-

Table 6 - Serum zinc and mucositis.

Variables	With mucositis	Without mucositis	p
Zinc – average $\pm$ DP			
D0	97.9 $\pm$ 18.9	91.6 $\pm$ 34.8	0.512
D10	97.8 $\pm$ 35.4	90.3 $\pm$ 25.5	0,541
Zinco adequation – n(%)			
D0	20 (95.2)	8 (72.7)	0,106
D10	16 (76.2)	9 (81.8)	1

Table 7 - Serum vitamin D and GVHD.

Variables	With GVHD	Without GVHD	p
Vitamine D – md (P25 – P75)			
Hospitalization	15.3 (8.7 – 21.7)	15.7 (11.5 – 25.3)	0.417
D10	11.7 (9.1 – 17.1)	11.2 (8.2 – 16.3)	0,808
D45	7.7 (5.9 – 12.3)	11.2 (9.5 – 18.6)	0.046
Vitamine D adequation – n(%)			
Hospitalization			0,462
Regular	0 (0.0)	2 (11.1)	
Borderline	4 (30.8)	5 (27.8)	
Deficient	9 (69.2)	11 (61.1)	
D10			0,655
Regular	0 (0.0)	1 (5.6)	
Borderline	2 (14.3)	2 (11.1)	
Deficient	12 (85.7)	15 (83.3)	
D45			0,367
Regular	0 (0.0)	1 (7.7)	
Borderline	0 (0.0)	1 (7.7)	
Deficient	12 (100)	11 (84.6)	

## **15 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Durante o período de internação para a realização do transplante de células tronco hematopoiéticas os pacientes são acompanhados por nutricionista, e recebem dieta adequada, porém, como um grande número de pacientes desenvolve mucosite, a ingestão alimentar acaba ficando prejudicada.

## **16 PERSPECTIVAS**

Avaliar a suplementação com vitamina D nos pacientes submetidos ao transplante de células tronco Hematopoiéticas alôgenico e verificar também a incidência de DECH, permitindo assim estabelecer possível relação entre a deficiência de vitamina D e DECH.

**ANEXOS**

## **Anexo A - Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).**

**Pesquisa:** Avaliação dos níveis séricos e de ingestão de micronutriente em pacientes submetidos ao Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas

Estamos realizando um estudo, cujo objetivo é avaliar a associação entre os níveis séricos e de ingestão de micronutrientes (vitamina D, ferritina e zinco) com possíveis complicações do Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas (infecções, mucosite e DECH).

Também queremos verificar o estado nutricional, os hábitos alimentares e o nível socioeconômico dos pacientes que vão realizar o Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas. Desse modo, gostaríamos de convidar você a participar do presente estudo. Para avaliação dos níveis séricos de micronutrientes será realizada a coleta de 2ml de sangue (menos de uma colher de sopa) no momento da internação e 10 dias após o Transplante.

Para avaliação dos hábitos alimentares e do nível socioeconômico será realizado um questionário, com duração de alguns minutos para o preenchimento.

Para avaliação nutricional serão utilizadas medidas de peso e altura.

Alguns riscos e desconfortos podem ocorrer no momento da coleta de sangue, como desconforto pela picada da agulha e hematoma no local. A coleta de sangue será feita por profissional treinado, visando reduzir esses possíveis desconfortos.

O presente estudo não trás benefício direto, mas busca melhorar a qualidade de vida dos pacientes que futuramente venham a se submeter ao Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas.

A participação no estudo não terá custos para você.

Em caso de dúvidas você poderá contatar a Pesquisador responsável Dra. Lucia Mariano da Rocha Silla, no Serviço de Hematologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, através do telefone (051) 3359-8317, ou a pesquisadora Daniela Richter da Silva, pelo fone (51) 95951610. O Comitê de Ética em Pesquisa HCPA poderá ser contatado através do telefone (51) 3359-7640.

Você receberá uma cópia deste Termo de consentimento Livre e Esclarecido.

Pelo presente Consentimento declaro estar esclarecido (a) das questões referentes ao desenvolvimento da pesquisa e que concordo em participar dela. Também fui informado:

- de que tenho a garantia de receber respostas a qualquer dúvida acerca dos assuntos relacionados à pesquisa e terei acesso aos resultados da pesquisa;

- de que terei garantido o anonimato e o sigilo vinculados às minhas informações. Os resultados serão divulgados sem que meu nome apareça.
- da segurança de que não serei identificado e que será mantido o caráter confidencial das informações relacionadas com minha privacidade;
- da liberdade de recusar-me a responder qualquer pergunta e de não aceitar fazer parte deste estudo, sem que isto acarrete qualquer tipo de prejuízo ao cuidados que receberei na instituição, inclusive os nutricionais.

---

Nome do participante

---

Assinatura do participante

---

Nome Pesquisador que aplicou o TCLE

---

Assinatura Pesquisador

Data:    /    /

**Anexo B - Ficha de Dados.****Dados Pessoais****Data:**

\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

ID: \_\_\_\_\_

-

Prontuário: \_\_\_\_\_

Diagnóstico: \_\_\_\_\_

Data de nascimento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Idade: \_\_\_\_\_

**Sexo:** ( 1 ) masculino ( 2 ) feminino**Tipo de TMO:** \_\_\_\_\_**Data do último ciclo de quimioterapia:** \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_**Patologias associadas:** ( ) Sim ( ) Não

Quais: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_**Alergias:** ( ) Sim ( ) Não

Quais: \_\_\_\_\_

Medicação em  
uso: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Alterações gastrointestinais: ( ) Sim ( ) Não

Quais: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**Avaliação Antropométrica:**

Peso atual (kg): \_\_\_\_\_

Estatura (cm): \_\_\_\_\_

IMC: \_\_\_\_\_

Peso usual: \_\_\_\_\_

% de perda de peso: \_\_\_\_\_

Período: \_\_\_\_\_