

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Graduação em Nutrição

Juliana Elert Maia

Associação entre Índice de Massa Corporal e Desfecho
Clínico em Transplante de Células-Tronco
Hematopoiéticas Alogênico

Porto Alegre

2009

Juliana Elert Maia

Associação entre Índice de Massa Corporal e Desfecho Clínico
em Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas Alogênicas

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao
Curso de Nutrição da Faculdade de Medicina da
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como
requisito parcial para aquisição do título de
Nutricionista.

Orientador: Prof^a Dr^a Ingrid Dalira Schweigert
Colaboradores: Nut. Heloisa M. Sommacal
Nut. Ana Maria K. Jochims
Dr^a Alessandra A. Paz

Porto Alegre
2009

RESUMO

O Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas (TCTH) é composto por uma série de procedimentos agressivos, os quais acarretam diversas complicações para o indivíduo. Tais consequências afetam o estado nutricional que, por sua vez, também influencia no desfecho do transplante. Sabe-se, também, que a sociedade vivencia um processo de transição nutricional no qual há a diminuição gradual da prevalência de desnutrição e o aumento do excesso de peso. Em vista disso, diversos estudos já elucidaram o efeito deletério da desnutrição prévia no desfecho de TCTH e, recentemente, pesquisas vem associando o efeito do sobrepeso e obesidade sobre o mesmo. Contudo, tais pesquisas são escassas e ainda inconclusivas. Portanto, o objetivo do presente trabalho é analisar o impacto do Índice de Massa Corporal sobre o desfecho clínico em TCTH Alogênico. Realizou-se estudo retrospectivo, através de análise de 112 prontuários de pacientes adultos submetidos a TCTH alogênico no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), no período de 2002 a 2008. Foram coletados dados antropométricos e de ocorrência de complicações e mortalidade relacionadas ao tratamento até cem dias após o transplante. Os dados foram analisados estatisticamente através dos testes ANOVA e correlação de *Pearson*, em programa SPSS statistical package (SPSS Inc. Chicago, 11, EUA) e foi considerado significativo valores de *p* menores que 0,05. O tempo médio de hospitalização foi $47 \pm 15,7$ dias. Do total de prontuários revisados, 61 (54,47%) dos pacientes apresentaram algum grau de excesso de peso. Entre os desfechos, 25,89% (n=29) foram a óbito relacionado ao transplante nos primeiros 100 dias; 32,14% (n=36) obtiveram grau leve ou moderado de DECH agudo, enquanto 16,96% (n=19) grau de moderado a grave. Ainda, 28,18% (n=31) apresentaram reativação do CMV e, em relação à graduação de mucosite, 35,19% (n=39) desenvolveram grau I, seguido de 31,48% (n=34) grau II, 17,59% (n=19) grau III e 15,74% (n=17) grau IV. O tempo médio para a “pega” do enxerto foi de $19,57 \pm 6,99$ dias. Nenhuma das variáveis analisadas apresentou diferença estatisticamente significativa de manifestação entre indivíduos com classificação de IMC eutrófico, sobrepeso ou obesidade. Contudo, houve uma tendência de correlação inversa entre IMC e tempo de internação, mortalidade relacionada ao transplante, intensidade de manifestação de DECH, grau de ocorrência de mucosite e tempo

para a “pega” do enxerto. Porém, mais estudos se fazem necessários para elucidar a associação da elevação do IMC com desfecho clínico em TCTH alogênico, através de avaliações prospectivas, levando-se em consideração a padronização da classificação do estado nutricional, bem como o ajuste da dosagem de quimioterápicos e medicamentos profiláticos para indivíduos com excesso de peso.

Palavras-chave: Índice de Massa Corporal. Sobrepeso. Obesidade. Transplante de Células-tronco. Transplante Alogênico.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Linha de tempo das ocorrências de diferentes infecções após TCTH alogênico. Hoffbrand et al., 2001.....	19
Quadro 1 - Classificação do IMC.....	27
Figura 2 – Prevalências das causas de óbito relacionadas ao transplante por IMC	32
Figura 3 - Percentual de mortalidade em 100 dias de acordo com classificação do IMC.....	32
Figura 4 - Média de tempo, em dias, para “pega” do enxerto de acordo com a classificação do IMC.....	33
Figura 5 – Frequência de manifestação de diferentes graus de desenvolvimento de DECH agudo de acordo com as classificações de IMC ...	34
Figura 6 – Reativação do CMV entre os grupos por IMC	36

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Indicações para TCTH Alogênico de acordo com a fonte das células – Não aparentado.....	10
Tabela 2 - Indicações para TCTH Alogênico de acordo com a fonte das células – Aparentado.....	11
Tabela 3 - Indicações para TCTH Autólogo de acordo com a fonte das células.....	12
Tabela 4 - Complicações precoces e tardias decorrentes do TCTH.....	17
Tabela 5 - Média de idade e distribuição de acordo com o IMC dos pacientes.....	30
Tabela 6 – Prevalência dos diagnósticos e distribuição por classificação de IMC	31
Tabela 7 – Frequência dos diferentes graus de mucosite entre os grupos classificados segundo o IMC	35

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CMV - Citomegalovírus

CTH – Células-Tronco Hematopoiéticas

DECH – Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro

DEP – Desnutrição Energético-Protéica

G-CSF – Fator Estimulador de Colônias de Granulócitos

HCPA – Hospital de Clínicas de Porto Alegre

HLA – Antígenos Leucocitários Humanos

IMC – Índice de Massa Corporal

LA – Leucemia Aguda

LC – Leucemia Crônica

LLA – Leucemia Linfoblástica Aguda

LLC – Leucemia Linfocítica Crônica

LMA – Leucemia Mielóide Aguda

LMC – Leucemia Mielóide Crônica

MRT – Mortalidade Relacionada ao Transplante

OMS – Organização Mundial da Saúde

RIC – Condicionamento de Intensidade Reduzida

SPSS – *Statistical Package for the Social Science*

TCTH – Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas

UTMO – Unidade de Transplante de Medula Óssea

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
1.1 TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS (TCTH).....	9
1.1.1 Condicionamento	12
1.1.2 Coleta e processamento das células-tronco hematopoiéticas	13
1.1.3 Infusão das células-tronco hematopoiéticas	15
1.1.4 “Pega” do transplante	15
1.1.5 Imunidade pós-TCTH	15
1.1.6 Complicações	16
1.1.6.1 Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro (DECH).....	18
1.1.6.2 Infecções.....	19
1.1.7 Transplante de células-tronco hematopoiéticas alogênico	20
1.2 ESTADO NUTRICIONAL E TCTH.....	21
1.3 RELEVÂNCIA E JUSTIFICATIVA.....	24
1.4 OBJETIVOS.....	25
1.4.1 Objetivo geral	25
1.4.2 Objetivos específicos	25
2 METODOLOGIA	26
2.1 DADOS ANTROPOMÉTRICOS.....	26
2.1.1 Aferição da massa corporal	26
2.1.2 Aferição da estatura	27
2.1.3 Índice de Massa Corporal	27
2.2 DESFECHO CLÍNICO.....	27
2.3 AMOSTRA E CRITÉRIOS DE INCLUSÃO/EXCLUSÃO.....	28
2.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	28
2.5 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	29
3 RESULTADOS	30
3.1 MORTALIDADE EM 100 DIAS.....	31
3.2 TEMPO PARA “PEGA” DO ENXERTO.....	33
3.3 DECH AGUDO.....	34
3.4 MUCOSITE.....	35
3.5 REATIVAÇÃO DO CITOMEGALOVIRUS (CMV).....	35

4 DISCUSSÃO.....	37
5 CONCLUSÃO.....	42
REFERÊNCIAS.....	43
APÊNDICE A – TERMO DE COMPROMISSO PARA UTILIZAÇÃO DE DADOS...48	

1 INTRODUÇÃO

1.1 TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS (TCTH)

O Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas (TCTH) é um procedimento terapêutico agressivo que consiste na administração prévia de um regime condicionante de quimioterapia, podendo ou não haver radioterapia corporal total, seguido de infusão intravenosa de células-tronco hematopoiéticas, as quais podem ser obtidas através de diferentes procedimentos (HOFFBRAND, A.V., PETTIT, J.E. *et al.*, 2001; MUSCARITOLI, M., GRIECO, G. *et al.*, 2002; KUMAR, V., FAUSTO, N. *et al.*, 2005; LOPES, A., IYAYASU, H. *et al.*, 2005; WAITZBERG, D.L., 2006; MAHAN, L.K. e ESCOTT-STUMP, S., 2008; MARTIN-SALCES, M., DE PAZ, R. *et al.*, 2008).

De acordo com o doador, o transplante pode ser classificado de três diferentes modos: autólogo, quando as células infundidas são obtidas do indivíduo que receberá o transplante; alogênico, no caso das células-tronco serem de um doador histocompatível, aparentado ou não; ou singênico, tipo de transplante no qual as células provêm de um irmão gêmeo idêntico (HOFFBRAND, A.V., PETTIT, J.E. *et al.*, 2001; KUMAR, V., FAUSTO, N. *et al.*, 2005; LOPES, A., IYAYASU, H. *et al.*, 2005; WAITZBERG, D.L., 2006; MAHAN, L.K. e ESCOTT-STUMP, S., 2008). No transplante autólogo há a coleta das células progenitoras, as quais são criopreservadas. O indivíduo passa pelo regime de condicionamento e então há a infusão das células imediatamente após o degelo. As células que serão reinfundidas podem ser tratadas com quimioterapia ou anticorpos no intuito de remover possíveis células malignas residuais. Já no transplante alogênico há o condicionamento e, após, a coleta das células progenitoras seguido de infusão das mesmas, sem a necessidade de criopreservação (HOFFBRAND, A.V., PETTIT, J.E. *et al.*, 2001; LOPES, A., IYAYASU, H. *et al.*, 2005).

O TCTH desempenha diferentes funções no manejo de cada enfermidade e depende de fatores como subtipo e severidade da doença, nível de remissão desta, idade do paciente e, nos casos de transplante alogênico, da disponibilidade de doadores (HOFFBRAND, A.V., PETTIT, J.E. *et al.*, 2001).

Atualmente, o transplante de células-tronco hematopoiéticas é indicado no tratamento de tumores malignos sólidos, algumas desordens auto-imunes e doenças hematológicas malignas, como leucemia e linfoma (HOFFBRAND, A.V., PETTIT, J.E. *et al.*, 2001; HOLOWIECKI, J., 2008). As tabelas a seguir resumem as principais indicações de TCTH para cada tipo de transplante segundo o doador, de acordo com a portaria nº 931 do Ministério da Saúde (Ministério da Saúde, 2006).

Tabela 1-Indicações para TCTH Alogênico de acordo com a fonte das células – Não-aparentado

Medula Óssea	Sangue Periférico	Cordão Umbilical
Leucemia Mielóide Aguda (LMA) em primeira remissão, exceto leucemia promielocítica (M3), t(8;21) ou inv. 16	Leucemia Mielóide Aguda (LMA) em primeira remissão, exceto leucemia promielocítica (M3), t(8;21) ou inv. 16	Leucemia Mielóide Aguda (LMA) em primeira remissão, exceto leucemia promielocítica (M3), t(8; 21) ou inv. 16
Leucemia Mielóide Aguda (LMA) em segunda ou terceira remissão	Leucemia Mielóide Aguda (LMA) em segunda ou terceira remissão	Leucemia Mielóide Aguda (LMA) em segunda ou terceira remissão
Leucemia Linfóide Aguda (LLA)/linfoma linfoblástico em segunda ou remissões posteriores	Leucemia Linfóide Aguda (LLA)/linfoma linfoblástico em segunda ou remissões posteriores	Leucemia Linfóide Aguda (LLA)/linfoma linfoblástico em segunda ou remissões posteriores
Leucemia Linfóide Aguda (LLA) Ph+ entre a primeira e a segunda remissão	Leucemia Linfóide Aguda (LLA) Ph+ entre a primeira e a segunda remissão	Leucemia Linfóide Aguda (LLA) Ph+ entre a primeira e a segunda remissão
Leucemia Mielóide Crônica (LMC) em fase crônica ou acelerada (de transformação)	Leucemia Mielóide Crônica (LMC) em fase tardia após um ano do diagnóstico ou em fase acelerada (de transformação)	Anemia aplástica grave adquirida ou constitucional
Síndrome mielodisplásica de risco intermediário ou alto, incluindo-se a leucemia mielomonocítica crônica nas formas adulto e juvenil - LMC juvenil	Síndrome mielodisplásica de risco intermediário ou alto, incluindo-se a leucemia mielomonocítica crônica nas formas adulto e juvenil - LMC juvenil	Síndrome mielodisplásica de risco intermediário ou alto, incluindo-se a leucemia mielomonocítica crônica nas formas adulto e juvenil - LMC juvenil
Imunodeficiência celular primária	Imunodeficiência celular primária	Imunodeficiência celular primária
Mielofibrose primária em fase evolutiva	Mielofibrose primária em fase evolutiva	Mielofibrose primária em fase evolutiva
Anemia aplástica grave adquirida ou constitucional		

Tabela 2 - Indicações para TCTH Alogênico de acordo com a fonte das células – Aparentado

Medula Óssea	Sangue Periférico	Cordão Umbilical
Leucemia Mielóide Aguda (LMA) em primeira remissão, exceto leucemia promielocítica (M3), t(8;21) ou inv. 16	Leucemia Mielóide Aguda (LMA) em primeira remissão, exceto leucemia promielocítica (M3), t(8;21) ou inv. 16	Leucemia Mielóide Aguda (LMA) em primeira remissão, exceto leucemia promielocítica (M3), t(8;21) ou inv. 16
Leucemia Mielóide Aguda (LMA) com falha na primeira indução e em segunda ou terceira remissão	Leucemia Mielóide Aguda (LMA) em segunda ou terceira remissão	Leucemia Mielóide Aguda (LMA) em segunda ou terceira remissão
Leucemia Linfóide Aguda (LLA)/linfoma linfoblástico em segunda ou remissões posteriores	Leucemia Linfóide Aguda (LLA)/linfoma linfoblástico em segunda ou remissões posteriores	Leucemia Linfóide Aguda (LLA)/linfoma linfoblástico em segunda ou remissões posteriores
Leucemia Linfóide Aguda (LLA) Ph+ entre a primeira e a segunda remissão	Leucemia Linfóide Aguda (LLA) Ph+ entre a primeira e a segunda remissão	Leucemia Linfóide Aguda (LLA) Ph+ entre a primeira e a segunda remissão
Leucemia Mielóide Crônica (LMC) em fase crônica ou acelerada (de transformação)	Leucemia Mielóide Crônica (LMC) em fase tardia após um ano do diagnóstico ou em fase acelerada (de transformação)	Anemia aplástica grave adquirida ou constitucional
Síndrome mielodisplásica de risco intermediário ou alto, incluindo-se a leucemia mielomonocítica crônica nas formas adulto e juvenil - LMC juvenil	Síndrome mielodisplásica de risco intermediário ou alto, incluindo-se a leucemia mielomonocítica crônica nas formas adulto e juvenil - LMC juvenil	Síndrome mielodisplásica de risco intermediário ou alto, incluindo-se a leucemia mielomonocítica crônica nas formas adulto e juvenil - LMC juvenil
Imunodeficiência celular primária	Mielofibrose primária em fase evolutiva	Imunodeficiência celular primária
Talassemia major, em caso de pacientes com menos de 15 anos de idade, com hepatomegalia até 2 (dois) centímetros do rebordo costal, sem fibrose hepática e tratados adequadamente com quelante de ferro	Talassemia major, em caso de pacientes com menos de 15 anos de idade, com hepatomegalia até 2 (dois) centímetros do rebordo costal, sem fibrose hepática e tratados adequadamente com quelante de ferro	Talassemia major, em caso de pacientes com menos de 15 anos de idade, com hepatomegalia até 2 (dois) centímetros do rebordo costal, sem fibrose hepática e tratados adequadamente com quelante de ferro
Leucemia Linfóide Crônica (LLC)	Leucemia Linfóide Crônica (LLC)	Mielofibrose primária em fase evolutiva
Mieloma múltiplo	Mieloma múltiplo	
Linfoma não Hodgkin indolente	Linfoma não Hodgkin indolente	Linfoma não Hodgkin indolente
Doença de Hodgkin quimiossensível, como terapia de salvamento, excluídos os doentes que não se beneficiaram de um esquema quimioterápico atual	Doença de Hodgkin quimiossensível, como terapia de salvamento, excluídos os doentes que não se beneficiaram de um esquema quimioterápico atual	Doença de Hodgkin quimiossensível, como terapia de salvamento, excluídos os doentes que não se beneficiaram de um esquema quimioterápico atual
Mielofibrose primária em fase evolutiva		
Anemia aplástica grave adquirida ou constitucional		

Tabela 3 - Indicações para TCTH Autólogo de acordo com a fonte das células

Medula Óssea	Sangue Periférico
Leucemia Mielóide Aguda (LMA) em primeira ou segunda remissão	Leucemia Mielóide Aguda (LMA) em primeira ou segunda remissão
Linfoma não Hodgkin de graus intermediário e alto, indolente transformado, quimiossensível, como terapia de salvamento após a primeira recidiva	Linfoma não Hodgkin agressivo quimiossensível, como terapia de salvamento após a primeira recidiva
Doença de Hodgkin quimiossensível, como terapia de salvamento, excluídos os doentes que não se beneficiaram de um esquema quimioterápico atual	Doença de Hodgkin quimiossensível, como terapia de salvamento, excluídos os doentes que não se beneficiaram de um esquema quimioterápico atual
Mieloma múltiplo	Mieloma múltiplo
Tumor de célula germinativa recidivado, quimiossensível, excluídos os doentes que não se beneficiaram de um esquema quimioterápico atual	Tumor de célula germinativa recidivado, quimiossensível, excluídos os doentes que não se beneficiaram de um esquema quimioterápico atual

1.1.1 Condicionamento

Condicionamento é o regime preparatório prévio à infusão de células-tronco hematopoiéticas no qual o paciente recebe altas doses de quimioterapia, podendo haver ou não combinação com radiação corporal total. Este regime é aplicado com o intuito de destruir células do sistema hematopoiético, a fim de erradicar possíveis malignidades. Ainda, no transplante alogênico, tem a finalidade de suprimir o sistema imune para que não haja uma resposta de rejeição às células hematopoiéticas do doador (HOFFBRAND, A.V., PETTIT, J.E. *et al.*, 2001; LOPES, A., IYEYASU, H. *et al.*, 2005; APPERLEY, J., CARRERAS, E. *et al.*, 2008).

Entre as drogas ministradas para quimioterapia, a mais comum é a ciclofosfamida. Outros quimioterápicos como citarabina, etoposídeo, melfalano, bussulfano, citosina arabinosida, nitrosuréias, fludarabina, citorabina e timulina também são utilizadas em alguns protocolos. Após a última dose de quimioterapia espera-se pelo menos 24 horas para eliminação das drogas da circulação antes que as células-tronco do doador sejam infundidas. O tipo de condicionamento é definido

pela doença de base e agravo da mesma (HOFFBRAND, A.V., PETTIT, J.E. *et al.*, 2001; LOPES, A., IYEYASU, H. *et al.*, 2005; APPERLEY, J., CARRERAS, E. *et al.*, 2008).

A irradiação corporal total é associada à quimioterapia geralmente em casos de doenças malignas. A administração de radioterapia pode ser em dose única ou fracionada, na qual doses menores são aplicadas durante vários dias (HOFFBRAND, A.V., PETTIT, J.E. *et al.*, 2001; LOPES, A., IYEYASU, H. *et al.*, 2005).

O condicionamento é um regime mielotóxico e, devido a isso, antibióticos, antifúngicos e antivirais são ministrados profilaticamente durante a neutropenia, período no qual há a redução da quantidade de neutrófilos circulantes (HOFFBRAND, A.V., PETTIT, J.E. *et al.*, 2001; LOPES, A., IYEYASU, H. *et al.*, 2005; APPERLEY, J., CARRERAS, E. *et al.*, 2008).

No intuito de diminuir a morbidade e mortalidade nos transplantes alogênicos, em determinadas situações é possível a utilização de um regime não mieloablativo, através de um condicionamento de intensidade reduzida, também denominado RIC (*Reduced-Intensity Conditioning*). Tal procedimento tem o objetivo de causar imunossupressão suficiente para permitir a “pega” das células-tronco do doador e, devido a isso, é menos agressivo e causa complicações menos intensas em comparação ao condicionamento mieloablativo (HOFFBRAND, A.V., PETTIT, J.E. *et al.*, 2001; APPERLEY, J., CARRERAS, E. *et al.*, 2008).

1.1.2 Coleta e processamento das células-tronco hematopoiéticas

As Células-Tronco Hematopoiéticas (CTH) podem ser provenientes da medula óssea, do sangue periférico, através da administração de fatores de crescimento hematopoiético, ou ainda do sangue do cordão umbilical. Após a coleta há a separação das células-tronco e, em presença de incompatibilidade do sistema ABO entre receptor e doador, a remoção das células vermelhas e concentração das mononucleadas (HOFFBRAND, A.V., PETTIT, J.E. *et al.*, 2001; LOPES, A., IYEYASU, H. *et al.*, 2005).

A retirada das CTH da medula óssea se dá sob anestesia geral ou bloqueio espinal, em centro cirúrgico. Com o auxílio de agulhas e seringas retiram-se de 500 a 1200 mL de medula das cristas ilíacas posteriores. Em média são necessários de 10 a 20 mL por quilo de peso corporal do receptor. A medula é heparinizada e então faz-se a contagem de células mononucleadas. O rendimento deve ser em torno de 2 a 4 x 10⁸ células nucleadas por quilo de peso corporal do receptor (HOFFBRAND, A.V., PETTIT, J.E. *et al.*, 2001; LOPES, A., IYEYASU, H. *et al.*, 2005).

No sangue periférico as CTH são coletadas por leucoaférese após alguns dias de aplicação de fator de crescimento, sendo o mais utilizado o estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF). A citocina indutora de crescimento hematopoiético é utilizada pois o sangue periférico contém um número muito pequeno de CTH. Ela pode ser ministrada por 4 a 6 dias, até que a contagem de células brancas do indivíduo aumente. A quimioterapia prévia, nos casos de transplante autólogo, e a utilização de fatores de crescimento podem aumentar, cada um, o número de células progenitoras circulantes por volta de 100 vezes (HOFFBRAND, A.V., PETTIT, J.E. *et al.*, 2001; LOPES, A., IYEYASU, H. *et al.*, 2005).

O procedimento de leucoaférese envolve uma máquina separadora de células que é conectada ao paciente ou doador através de uma veia periférica. O sangue é então bombeado por esse equipamento, no qual células mononucleadas são coletadas por centrifugação antes das células vermelhas retornarem ao indivíduo. Dependendo da eficiência da mobilização de células-tronco, a coleta pode ser necessária por até 3 dias para que se atinja uma quantidade suficiente de células para o transplante (HOFFBRAND, A.V., PETTIT, J.E. *et al.*, 2001; LOPES, A., IYEYASU, H. *et al.*, 2005).

A coleta de CTH do sangue do cordão umbilical é feita após o nascimento da criança e clampeamento do cordão. Pode ser realizado em partos normais ou cesárea, com a placenta aderida ou dequitada. O sangue fetal contém um grande número de CTH, contudo, é obtido em pequenas quantidades, o que limita essa fonte de células progenitoras a transplantes para crianças e adultos pequenos (HOFFBRAND, A.V., PETTIT, J.E. *et al.*, 2001; LOPES, A., IYEYASU, H. *et al.*, 2005).

1.1.3 Infusão das células-tronco hematopoiéticas

Após a coleta, processamento e tratamento das CTH há a infusão dessas no indivíduo receptor do transplante (LOPES, A., IYEYASU, H. *et al.*, 2005).

Os pacientes que irão realizar TCTH possuem acesso venoso central, o qual é utilizado na coleta de sangue para realização de exames, infusão de medicamentos e hemoderivados. A infusão das CTH se dá através deste mesmo cateter central e ocorre como uma transfusão de sangue comum (LOPES, A., IYEYASU, H. *et al.*, 2005).

1.1.4 “Pega” do transplante

Os dias que antecedem a infusão das células-tronco hematopoiéticas são, por definição, contados como negativos (D-) até a data do transplante, convencionalmente dia zero (D0). Os dias subsequentes passam a ser contados como positivos (D+) (LOPES, A., IYEYASU, H. *et al.*, 2005). Inicialmente o indivíduo vivencia um período de pancitopenia grave, no qual há uma diminuição global dos componentes celulares do sangue, durante 2 a 3 semanas. Após, espera-se observar os primeiros sinais de sucesso do transplante, caracterizados por um aumento do número de granulócitos e plaquetas no sangue periférico, verificado por hemograma. Tal acontecimento é um indício de hematopoiese no indivíduo transplantado. Por definição, a data da “pega” do transplante é determinada pelo primeiro dia em que a contagem sanguínea seja de 500 granulócitos e 20 000 plaquetas (HOFFBRAND, A.V., PETTIT, J.E. *et al.*, 2001; LOPES, A., IYEYASU, H. *et al.*, 2005).

1.1.5 Imunidade pós-TCTH

Após realizado o TCTH, o indivíduo passa por um período de 3 a 12 meses de deficiência imune importante, pois, apesar da celularidade da medula

gradualmente voltar ao normal, sua reserva ainda encontra-se prejudicada. A recuperação da contagem de neutrófilos, das funções de imunidade celular e humoral pode levar até um ano, enquanto o processo de reconstituição medular pode durar anos até que esteja completo (HOFFBRAND, A.V., PETTIT, J.E. *et al.*, 2001; LOPES, A., IYAYASU, H. *et al.*, 2005; APPERLEY, J., CARRERAS, E. *et al.*, 2008).

Fatores que influenciam essa reconstituição imunológica incluem o tipo de enxerto, se alogênico, autólogo ou singênico, havendo uma recuperação imune mais rápida nos dois últimos, o tipo de terapia imunossupressora aplicada após o transplante e, ainda, a ocorrência de Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro (DECH) (HOFFBRAND, A.V., PETTIT, J.E. *et al.*, 2001; LOPES, A., IYAYASU, H. *et al.*, 2005; APPERLEY, J., CARRERAS, E. *et al.*, 2008).

O reconhecimento da demora da reconstituição imunológica é de suma importância, pois mesmo mantendo cautela após o TCTH, o indivíduo transplantado pode manifestar infecções bacterianas e oportunistas graves meses após o procedimento ter sido realizado (LOPES, A., IYAYASU, H. *et al.*, 2005).

1.1.6 Complicações

Os processos que compõem o regime imunossupressor preparatório, o transplante em si e o período posterior a esse comumente acarretam graves consequências para o indivíduo, incluindo vômitos, náuseas, diarreia, disgeusia, anorexia, estomatite, neutropenia, mucosite, Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro (DECH), doença venoclusiva do fígado e alterações metabólicas como balanço nitrogenado negativo e tolerância diminuída à glicose (MUSCARITOLI, M., GRIECO, G. *et al.*, 2002; WAITZBERG, D.L., 2006; MAHAN, L.K. e ESCOTT-STUMP, S., 2008; MARTIN-SALCES, M., DE PAZ, R. *et al.*, 2008). O regime condicionante torna, ainda, o paciente mais suscetível a infecções, inclusive por reativação de citomegalovírus (CMV). Entre essas consequências, a DECH e as complicações inerentes a ela ocorrem somente em transplantes alogênicos, o que faz com que esse tipo tenha um prognóstico ruim, com maiores morbidade e mortalidade (HOFFBRAND, A.V., PETTIT, J.E. *et al.*, 2001; MUSCARITOLI, M.,

GRIECO, G. *et al.*, 2002; LOPES, A., IYEYASU, H. *et al.*, 2005; VERA-LLONCH, M., OSTER, G. *et al.*, 2007).

As complicações decorrentes do TCTH podem ser divididas em precoces, as quais ocorrem, usualmente, nos primeiros cem dias após o transplante e são relacionadas à quimioterapia e compatibilidade do transplante, e tardias, cujas manifestações acontecem após cem dias do transplante e geralmente estão relacionadas à aplicação de radioterapia no condicionamento, porém, alguns efeitos tardios podem ser oriundos da intensidade do regime preparatório. A tabela 2 resume as principais complicações, classificando-as em precoces ou tardias (HOFFBRAND, A.V., PETTIT, J.E. *et al.*, 2001; LOPES, A., IYEYASU, H. *et al.*, 2005).

Tabela 4 - Complicações precoces e tardias decorrentes do TCTH

Complicações Precoces	Complicações Tardias
Rejeição do enxerto	Doença Venoclusiva Crônica
Mucosite	Retardo do crescimento (crianças)
Infecção no período de neutropenia, especialmente bacteriológicas, fúngicas e virais (herpes simples e CMV)	Catarata
DECH aguda	DECH crônica
Doença Venoclusiva	Anormalidades Tireoidianas
Cistite Hemorrágica	Neoplasias Secundárias
Síndrome Hemolítico-urêmica	Recidiva da neoplasia primária
Hemorragia	Infecções por Vírus da Varicela Zoster, bacterianas
Pneumonite Intersticial	Esterilidade
	Desordens autoimunes

Adaptado de Hoffbrand et al. (2001) e Lopes et al. (2005)

Das consequências passíveis de ocorrência devido aos processos realizados em TCTH, entre as mais prevalentes e de gravidade importante estão a DECH e as infecções em geral (HOFFBRAND, A.V., PETTIT, J.E. *et al.*, 2001; LOPES, A., IYEYASU, H. *et al.*, 2005).

1.1.6.1 Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro (DECH)

A DECH é uma síndrome clínico-patológica que ocorre quando as células imunes provenientes do doador, em especial linfócitos T, reconhecem disparidades antigênicas e reagem contra os tecidos do receptor. Trata-se do resultado, portanto, da infusão de células de um doador imuno-competente em um hospedeiro imunologicamente incompetente e, sem tratamento profilático, tornar-se-ia inevitável a sua ocorrência em transplantes alogênicos (HOFFBRAND, A.V., PETTIT, J.E. *et al.*, 2001; LOPES, A., IYEYASU, H. *et al.*, 2005; APPERLEY, J., CARRERAS, E. *et al.*, 2008).

A DECH é subdividida em dois tipos: aguda, quando ocorre até cem dias da data do transplante, e crônica, manifestando-se posteriormente aos cem dias da infusão das células-tronco (HOFFBRAND, A.V., PETTIT, J.E. *et al.*, 2001; LOPES, A., IYEYASU, H. *et al.*, 2005).

A DECH aguda acomete principalmente a pele, o fígado e o trato gastrointestinal. A primeira manifestação 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 náusea e diarreia. A perda de fluido enteral é utilizada como medida do envolvimento do intestino. Dor abdominal intensa, diarreia sanguinolenta e perdas massivas de fluidos enterais, podendo ocorrer também íleo paralítico, manifestam-se na doença avançada. O tratamento dessas complicações é realizado com altas doses de corticosteróides (HOFFBRAND, A.V., PETTIT, J.E. *et al.*, 2001; LOPES, A., IYEYASU, H. *et al.*, 2005; APPERLEY, J., CARRERAS, E. *et al.*, 2008).

A DECH crônica usualmente é uma evolução da doença aguda, atingindo os mesmos órgãos, além das articulações e outras superfícies serosas, mucosa oral e

glândulas lacrimais. Anormalidades pulmonares e má absorção são frequentemente observadas (HOFFBRAND, A.V., PETTIT, J.E. *et al.*, 2001; LOPES, A., IYEYASU, H. *et al.*, 2005).

1.1.6.2 Infecções

A ocorrência de infecções bacterianas, fúngicas e virais são frequentes no período pós-transplante e representam uma complicação grave no TCTH devido ao tempo prolongado de neutropenia. Para evitar a manifestação de infecções, medidas preventivas são adotadas, como uso de anti-sépticos, terapia medicamentosa profilática, cuidados para manter o ambiente estéril, oferta de alimentos com controle microbiológico rigoroso, não podendo ser crus, entre outras. Tais ações tem papel de suma importância na atenção ao indivíduo transplantado (HOFFBRAND, A.V., PETTIT, J.E. *et al.*, 2001; LOPES, A., IYEYASU, H. *et al.*, 2005; APPERLEY, J., CARRERAS, E. *et al.*, 2008).

Os tipos de infecções ocorrem em tempos diferentes durante os processos que compõem o TCTH, conforme ilustra a figura 1 (HOFFBRAND, A.V., PETTIT, J.E. *et al.*, 2001).

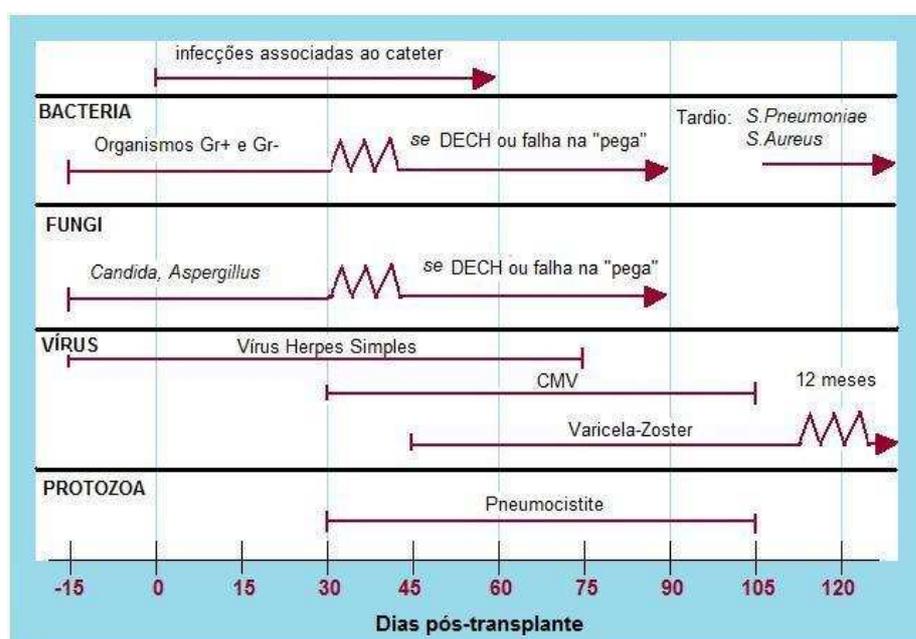


Figura 1 - Linha de tempo das ocorrências de diferentes infecções após TCTH alogênico. Hoffbrand et al., 2001.

As infecções virais são frequentes, especialmente por herpes simples, citomegalovirus (CMV) e varicela zoster, as quais ocorrem em momentos distintos da evolução do tratamento (figura 1). Destas, a reativação do CMV representa uma ameaça em particular, pois está associada com o desenvolvimento de uma pneumonite intersticial potencialmente fatal, bem como com hepatite e queda da contagem hematológica. Tal ocorrência pode acontecer por uma reativação do CMV no paciente ou ser uma nova infecção transmitida pelo doador. Devido à gravidade, os centros que realizam TCTH, em sua maioria, escaneiam frequentemente a reativação do CMV, no intuito de suprimir o vírus antes mesmo que a doença se instale (HOFFBRAND, A.V., PETTIT, J.E. *et al.*, 2001; LOPES, A., IYAYASU, H. *et al.*, 2005).

1.1.7 Transplante de células-tronco hematopoéticas alogênico

O transplante de células-tronco hematopoiéticas alogênico, como já descrito, consiste na infusão de células que são obtidas de um doador, com a finalidade de recuperação dos sistemas hematopoiético e imune do receptor (HOFFBRAND, A.V., PETTIT, J.E. *et al.*, 2001; LOPES, A., IYAYASU, H. *et al.*, 2005).

Este tipo de transplante tem taxas de mortalidade superiores no período precoce quando comparado ao TCTH autólogo. Apresenta, também, grandes morbidade e mortalidade, sendo uma das principais causas a incompatibilidade imunológica, apesar da compatibilidade HLA (Antígenos Leucocitários Humanos). Sem o advento da realização da tipagem HLA e reconhecimento da compatibilidade entre doador e receptor, seria impossível a realização do TCTH alogênico (HOFFBRAND, A.V., PETTIT, J.E. *et al.*, 2001; APPERLEY, J., CARRERAS, E. *et al.*, 2008).

O sistema de Antígenos Leucocitários Humanos – HLA é codificado por um complexo principal de histocompatibilidade localizado no braço curto do cromossomo 6, responsável pela formação de uma série de outras moléculas, incluindo componentes complementares, fator de necrose tumoral e proteínas associadas com o processamento de antígenos. O papel das moléculas HLA é

direcionar as respostas dos linfócitos T e, portanto, quanto maior for a incompatibilidade entre as células do doador e do receptor, mais grave será a resposta imune mediada. Por tal motivo, a tipagem HLA é um ponto crítico na seleção de doadores para TCTH. Embora seja fundamental a compatibilidade do sistema HLA para TCTH alogênico, não é necessária a compatibilidade do sistema ABO, pois a partir da “pega” do enxerto, o receptor passa a ter a tipagem sanguínea do doador (HOFFBRAND, A.V., PETTIT, J.E. *et al.*, 2001; LOPES, A., IYEYASU, H. *et al.*, 2005).

Apesar de apresentar altas taxas de mortalidade, em enxertos alogênicos existe a possibilidade da realização de um transplante não mieloablativo, o RIC (*Reduced-Intensity Conditioning*). Nesta situação, aplicam-se regimes condicionantes de baixa intensidade com o objetivo de gerar imunossupressão suficiente para permitir a “pega” das CTH do doador. Tal proposta permite um tratamento menos agressivo e, portanto, com efeitos colaterais menos intensos. Contudo, sua indicação é específica para determinados casos devido ao fato de apresentar altas taxas de recaída da doença (HOFFBRAND, A.V., PETTIT, J.E. *et al.*, 2001; APPERLEY, J., CARRERAS, E. *et al.*, 2008).

1.2 ESTADO NUTRICIONAL E TCTH

O estado nutricional possui uma clara relação com o TCTH, pois tanto pode influenciar o desfecho clínico do transplante (DICKSON, T.M., KUSNIERZ-GLAZ, C.R. *et al.*, 1999; HORSLEY, P., BAUER, J. *et al.*, 2005; LANGE, B.J., GERBING, R.B. *et al.*, 2005; NAVARRO, W.H., FAUSTO R. LOBERIZA, J. *et al.*, 2006; WAITZBERG, D.L., 2006; HADJIBABAIE, M., IRAVANI, M. *et al.*, 2008) quanto as consequências inerentes aos processos que compõem o tratamento podem também afetá-lo (PAPADOPOULOU, A., LLOYD, D.R. *et al.*, 1996; MUSCARITOLI, M., GRIECO, G. *et al.*, 2002; LIPKIN, A.C., LENSSEN, P. *et al.*, 2005; WAITZBERG, D.L., 2006).

A associação entre desnutrição e TCTH está bem descrita. Os efeitos adversos decorrentes das etapas que constituem o transplante afetam diretamente a ingestão calórica total, de macro e de micronutrientes, além de alterar o metabolismo

dos mesmos e, com isso, geram efeitos deletérios no estado nutricional do indivíduo, muitas vezes levando ao quadro de desnutrição (MUSCARITOLI, M., GRIECO, G. *et al.*, 2002; KUMAR, V., FAUSTO, N. *et al.*, 2005; LIPKIN, A.C., LENSSEN, P. *et al.*, 2005; WAITZBERG, D.L., 2006; MAHAN, L.K. e ESCOTT-STUMP, S., 2008; MARTIN-SALCES, M., DE PAZ, R. *et al.*, 2008). Ainda, já está relatado o estado nutricional deficitário prévio como fator prognóstico negativo para o desfecho clínico pós-transplante (SCHULTE, C., REINHARDT, W. *et al.*, 1998; HORSLEY, P., BAUER, J. *et al.*, 2005; MARTIN-SALCES, M., DE PAZ, R. *et al.*, 2008). Navarro *et al.* (2006) verificaram em análise retrospectiva que entre pacientes com linfoma submetidos a TCTH autólogo aqueles considerados desnutridos apresentaram maior incidência de mortalidade relacionada ao tratamento e mortalidade geral quando comparados aos indivíduos eutróficos. A desnutrição também é relacionada com um maior tempo de hospitalização (HORSLEY, P., BAUER, J. *et al.*, 2005; KYLE, U.G., GENTON, L. *et al.*, 2005; NAVARRO, W.H., FAUSTO R. LOBERIZA, J. *et al.*, 2006).

Em contraposição à gama de referências sobre desnutrição, ainda está pouco relatada a influência do sobrepeso e obesidade no TCTH. Diferentemente dos tumores sólidos, nas doenças hematológicas malignas não ocorre perda ponderal severa nos pacientes, que apresentam, assim, melhor estado nutricional (WAITZBERG, D.L., 2006). Ainda, sabe-se que nos últimos 30 anos houve uma inversão nos padrões de alimentação do brasileiro, que passou a ingerir menos fibras, mais gorduras saturadas, açúcares e alimentos industrializados. Somam-se a isso as alterações no estilo de vida e na estrutura do trabalho, além dos avanços tecnológicos (MONTEIRO, C.A., MONDINI, L. *et al.*, 2000; BATISTA FILHO, M., ASSIS, A.M. *et al.*, 2007). Essas variações geraram o processo de transição nutricional, caracterizado por uma alteração no perfil da população, que mudou de uma maior prevalência de Desnutrição Energético-Protéica (DEP) para o predomínio do sobrepeso e obesidade e das co-morbidades que estes estados acarretam, gerando assim um novo padrão de morbi-mortalidade na população (GUIMARÃES, L.V. e BARROS, M.B.A., 2001; KAC, G. e VELASQUÉZ-MELENDEZ, G., 2003; SARTORELLI, D.S. e FRANCO, L.J., 2003; BATISTA FILHO, M., ASSIS, A.M. *et al.*, 2007). O aumento da prevalência de obesidade na população associado ao fato de não ser característico dos tumores hematológicos malignos a perda ponderal culminou com a representação desta realidade em estudos da última década sobre TCTH, que passaram a analisar as possíveis consequências do excesso de peso

sobre o tratamento (TARELLA, C., CARACCILOLO, D. *et al.*, 2000; MELONI, G., PROIA, A. *et al.*, 2001; FUJI, S., KIM, S.-W. *et al.*, 2009).

Entre as complicações que podem ocorrer durante o TCTH estão as alterações metabólicas, como a intolerância à glicose e o balanço nitrogenado negativo (MUSCARITOLI, M., GRIECO, G. *et al.*, 2002; MARTIN-SALCES, M., DE PAZ, R. *et al.*, 2008). Majhail *et al.* (2009) verificaram que pacientes que foram submetidos a TCTH alogênico obtiveram 2,2 vezes mais prevalência de síndrome metabólica no período pós-transplante do que indivíduos não transplantados. Também, Tichelli *et al.* (2008) concluíram que pessoas que realizam TCTH alogênico estão propensas a terem um risco aumentado para eventos cardiovasculares prematuros. Ainda, o estado hiperglicêmico pós-transplante devido ao uso de corticóides é fator de risco para doenças infecciosas (SHEEAN, P.M., FREELS, S.A. *et al.*, 2006; FUJI, S., KIM, S.-W. *et al.*, 2009). A ocorrência de síndrome metabólica, intolerância à glicose, eventos cardiovasculares e hiperglicemia são características cujo desenvolvimento é também relacionado à obesidade (OPAS/OMS, 2003; MS, 2006).

Devido a este quadro, pesquisas têm sido desenvolvidas no intuito de verificar o impacto da obesidade no TCTH. Tais estudos ainda são escassos e, alguns deles demonstram uma associação entre excesso de peso prévio e desfecho do transplante, evidenciando maior risco de toxicidade relacionada ao tratamento e mortalidade em geral em obesos quando comparados com indivíduos eutróficos (FLEMING, D.R., RAYENS, M.K. *et al.*, 1997; DICKSON, T.M., KUSNIERZ-GLAZ, C.R. *et al.*, 1999; TARELLA, C., CARACCILOLO, D. *et al.*, 2000; MELONI, G., PROIA, A. *et al.*, 2001). Fuji *et al.* (2009) avaliaram a relação entre obesidade pré-transplante e complicações pós-transplante e verificaram que o aumento do Índice de Massa Corporal (IMC) foi associado com maior incidência de DECH agudo graus II a IV, mortalidade após um ano do transplante sem recidiva e infecções sistêmicas. Contudo, outros estudos não verificaram associação negativa entre obesidade e desfecho do TCTH (NAVARRO, W.H., FAUSTO R. LOBERIZA, J. *et al.*, 2006; HADJIBABAIE, M., IRAVANI, M. *et al.*, 2008), não estando, portanto, elucidado o impacto do excesso de peso neste tipo de transplante.

Ainda, deve ser considerado que a obesidade no cenário moderno adquiriu um comportamento epidêmico: nos últimos 25 anos seu índice duplicou no sudeste e

triplicou no nordeste do país e sua incidência, que era praticamente restrita aos estratos mais ricos da sociedade, atualmente atinge todas as faixas de renda, ou seja, trata-se de um fenômeno que atingiu a população em geral e que também abrange, portanto, os indivíduos submetidos ao TCTH (OPAS/OMS, 2003; SARTORELLI, D.S. e FRANCO, L.J., 2003; BATISTA FILHO, M., ASSIS, A.M. *et al.*, 2007).

1.3 RELEVÂNCIA E JUSTIFICATIVA

O TCTH é composto por uma série de procedimentos agressivos que acarretam diversas complicações e, muitas vezes, afetam o estado nutricional que, por sua vez, influencia no desfecho do transplante.

Estudos já relacionaram os efeitos adversos do transplante em pacientes com estado nutricional deficitário e o efeito dessa condição prévia no decorrer do tratamento. A associação entre desnutrição e câncer está bem elucidada e ainda é muito vigente em estudos sobre oncologia (ANTOUN, S., MERAD, M. *et al.*, 2006; ANTOUN, S. e BARACOS, V., 2009).

Contudo, a sociedade está vivenciando um processo de transição nutricional no qual a prevalência de desnutrição na população gradualmente diminui enquanto aumenta a de excesso de peso. Esse fenômeno atinge todas as classes sociais, tendo o sobrepeso e obesidade sua prevalência aumentada na população de um modo geral, inclusive nos estratos sociais mais baixos. Diante disso, nos últimos anos estudos vem relacionando excesso de peso com desfecho clínico pós TCTH, sendo os resultados disponíveis ainda inconclusivos.

Torna-se importante, portanto, analisar a relação entre estado nutricional e TCTH, verificando sua influência no tratamento e, em especial, avaliar qual o impacto da obesidade, realidade recente nos transplantes, no desfecho.

1.4 OBJETIVOS

1.4.1 Objetivo geral

Analisar o impacto do Índice de Massa Corporal prévio sobre o desfecho clínico em Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas Alogênico.

1.4.2. Objetivos específicos

- Analisar a associação entre o IMC prévio ao TCTH e a taxa de mortalidade relacionada ao transplante em 100 dias
- Avaliar a associação entre o IMC prévio ao TCTH e as complicações advindas do tratamento nos 100 primeiros dias, quais sejam: ocorrência das diferentes gravidades de DECH agudo, reativação do CMV, desenvolvimento de mucosite em suas graduações
- Avaliar a associação entre o IMC prévio ao TCTH e o tempo para a “pega” do enxerto
- Analisar a associação entre o IMC prévio ao TCTH e o tempo de hospitalização

2 METODOLOGIA

Estudo retrospectivo, realizado através de análise de prontuários. Foram incluídos na pesquisa pacientes adultos submetidos a TCTH alogênico na unidade de Transplante de Medula Óssea do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), no período de janeiro de 2002 a dezembro de 2008.

Os dados analisados encontram-se disponíveis em prontuários individuais de cada paciente e foram coletados segundo a rotina do HCPA. Os pesquisadores envolvidos neste estudo se comprometeram a preservar a privacidade, bem como os dados dos pacientes, conforme o termo de compromisso para utilização de dados (Apêndice A).

As variáveis estudadas foram: informações antropométricas, ocorrência das complicações e mortalidade relacionadas ao tratamento até cem dias após o transplante. Os dados foram analisados estatisticamente de acordo com os objetivos supracitados. As informações obtidas dos prontuários foram coletadas conforme descrito a seguir.

2.1 DADOS ANTROPOMÉTRICOS

O estado nutricional foi analisado pelo Índice de Massa Corporal (IMC) dos pacientes. Para realização do cálculo de tal parâmetro foram aferidas massa corporal e estatura, no momento da internação hospitalar, previamente ao TCTH. Os dados antropométricos foram coletados e classificados como descrito a seguir.

2.1.1 Aferição da massa corporal

Os pacientes eram pesados no momento da internação por técnicos de enfermagem treinados e devidamente orientados ou pela nutricionista da Unidade de

Transplante de Medula Óssea (UTMO). Foi utilizada balança antropométrica da marca Filizola® com capacidade para 150 kg e variação de 0,050 g.

2.1.2 Aferição da estatura

A medida da estatura foi realizada no momento da internação hospitalar por técnicos de enfermagem treinados e devidamente orientados ou pela nutricionista da Unidade de Transplante de Medula Óssea (UTMO), utilizando-se estadiômetro vertical marca Sanny®, variação em cm.

2.1.3 Índice de Massa Corporal

O índice de massa corporal foi calculado pela fórmula $IMC = \text{peso}/(\text{estatura})^2$, com as medidas antropométricas realizadas no momento da internação. A classificação foi feita segundo preconizado pela Organização Mundial da Saúde (OMS, 1995), conforme o quadro 1.

Quadro 1 – Classificação do IMC

> 30 kg/m ²	Obesidade
25 – 29,99 kg/m ²	Sobrepeso
18,5 – 24,99 kg/m ²	Eutrofia
< 18,49 kg/m ²	Desnutrição

OMS, 1995

2.2. DESFECHO CLÍNICO

O desfecho clínico considerado foi a Mortalidade Relacionada ao Transplante (MRT). A MRT ocorre devido a complicações oriundas do tratamento as quais, neste estudo, foram analisadas: DECH aguda, classificada e graduada de acordo com os

critérios de Glucksberg (PRZEPIORKA, D., WEISDORF, D. *et al.*, 1995), conforme adotado pelo HCPA; ocorrência e graduação de mucosite, de I a IV, conforme escala de toxicidade da Organização Mundial da Saúde - OMS (WHO, 1997), reativação de Citomegalovírus (CMV) e tempo para a “pega” do enxerto. O tempo de hospitalização também foi considerado como variável. As complicações e mortalidade relacionadas ao transplante foram analisadas durante os primeiros cem dias após o TCTH.

2.3 AMOSTRA E CRITÉRIOS DE INCLUSÃO/ EXCLUSÃO

Foram incluídos todos os pacientes adultos, maiores de 18 anos, submetidos a TCTH alogênico no período de Janeiro de 2002 a Dezembro de 2008, independente das suas características clínicas e demográficas, que seguiram o protocolo estabelecido pela unidade. Utilizaram-se dados secundários de pacientes aos quais foi recomendado TCTH pela equipe assistencial de acordo com as indicações descritas na literatura e aceitas internacionalmente como doenças hematológicas malignas (leucemias, doenças mieloproliferativas, mieloma múltiplo, linfomas não-Hodgkin e doença de Hodgkin) e outras doenças patológicas (anemia aplásica severa, beta-talassemia, imunodeficiência combinada severa, doenças autoimunes, amiloidose e doenças metabólicas hereditárias).

Foram excluídos do estudo pacientes que não possuíam descritos em seus prontuários dados antropométricos.

2.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

O banco de dados foi armazenado em Software Microsoft® Excel. Realizou-se análise descritiva utilizando cálculo de médias, desvio padrão, frequência e percentual através dos pacotes estatísticos *Statistical Package for the Social Science* (SPSS), expressos através de gráficos e tabelas. O teste de correlação de *Pearson* foi realizado para analisar a intensidade da associação linear existente

entre as variáveis. Utilizou-se, também, o teste de análise de variância ANOVA, para comparação de médias na ocorrência de mais de dois grupos. Foram considerados estatisticamente significativos os valores de p menores que 0,05.

2.5 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O protocolo do presente estudo foi submetido e aprovado pelo comitê de ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

3 RESULTADOS

Foram revisados 112 prontuários de pacientes adultos submetidos a TCTH alogênico entre janeiro de 2002 e dezembro de 2008. Os homens perfazem 59,82% da amostra (n=67), enquanto as mulheres representam 40,18% (n=45). Em relação ao tipo de condicionamento, 89 pacientes (79,46%) foram submetidos a um regime mieloablativo e 23 (20,54%), não-mieloablativo.

O tempo médio de hospitalização, em dias, foi $47 \pm 15,7$; tendo a internação mais curta 24 e a mais longa 98 dias. Não houve diferença estatisticamente significativa entre o tempo de internação de indivíduos com obesidade ($43 \pm 9,3$ dias), sobrepeso ($49 \pm 17,2$ dias) e eutrofia ($48 \pm 16,4$ dias) ($p=0,505$; ANOVA). Contudo, foi observada a tendência a uma correlação inversa ($r= -0,051$) entre tempo de hospitalização e IMC, ou seja, indivíduos com excesso de peso permaneceram menos dias internados em relação aos eutróficos, embora não haja significância estatística ($p>0,05$; Correlação de *Pearson*).

Entre os transplantes, 99 (88,39%) obtiveram células-tronco de doador aparentado e 13 (11,61%) foram de doador não-relacionado. A média das idades dos pacientes, bem como a distribuição de acordo com a classificação do IMC no momento da internação hospitalar estão demonstrados na tabela 3. Devido ao baixo número de indivíduos classificados como desnutridos, estes foram incorporados ao grupo dos eutróficos para efeitos estatísticos.

Tabela 5 – Média de idade e distribuição de acordo com o IMC dos pacientes

	TOTAL (n=112)	%	Homens (n=67)	%	Mulheres (n=45)	%
Média de idade (anos)	36,64 ± 10,27		36,92 ± 10,46		36,22 ± 10,09	
Classificação do IMC						
Desnutrição	4	3,57	1	1,49	3	6,66
Eutrofia	47	41,96	27	40,30	20	44,44
Sobrepeso	41	36,61	26	38,81	15	33,33
Obesidade	20	17,86	13	19,40	7	15,56

Entre os diagnósticos, os mais prevalentes foram anemia aplásica (10,71%), Leucemia Linfoblástica Aguda – LLA (12,5%), Leucemia Mielóide Crônica – LMC (22,32%) e Leucemia Mielóide Aguda – LMA (24,11%). A prevalência das

enfermidades e sua distribuição de acordo com a classificação do IMC estão descritos na tabela 4.

Tabela 6 – Prevalência dos diagnósticos e distribuição por classificação de IMC

Diagnóstico	TOTAL (n=112)	%	Eutrofia (n=51)	%	Sobrepeso (n=41)	%	Obesidade (n=20)	%
LLA	14	12,50	6	11,76	4	9,76	4	20
LMA	27	24,11	12	23,53	10	24,39	5	25
Mielodisplasia	8	7,14	1	1,96	4	9,76	3	15
LMC	25	22,32	10	19,61	12	29,27	3	15
LLC	3	2,68	2	3,92	1	2,44	0	0
Linfoma Não-Hodgkin	9	8,04	5	9,80	3	7,32	1	5
Doença de Hodgkin	7	6,25	4	7,84	1	2,44	2	10
Mieloma	1	0,89	0	0,00	1	2,44	0	0
Anemia aplásica	12	10,71	7	13,73	4	9,76	1	5
Outros	6	5,36	4	7,84	1	2,44	1	5

3.1 MORTALIDADE EM 100 DIAS

No período até 100 dias após o transplante 25,89% dos pacientes (n=29) foram a óbito em função de complicações relacionadas ao procedimento. Entre as causas mais frequentes estão infecção viral (17,24%), infecção bacteriana (13,79%), Doença do Enxerto contra o Hospedeiro – DECH (13,79%) e hemorragia (13,79%). As prevalências das causas de mortalidade relacionadas ao transplante por classificação do IMC estão demonstradas na figura 2, na qual se observa que entre os eutróficos é mais frequente o óbito por hemorragia (7,84%; n=4), enquanto nos indivíduos com sobrepeso é DECH (7,32%; n=3) e infecção viral (7,32%; n=3) e, nos obesos, infecção bacteriana (10%; n=2).

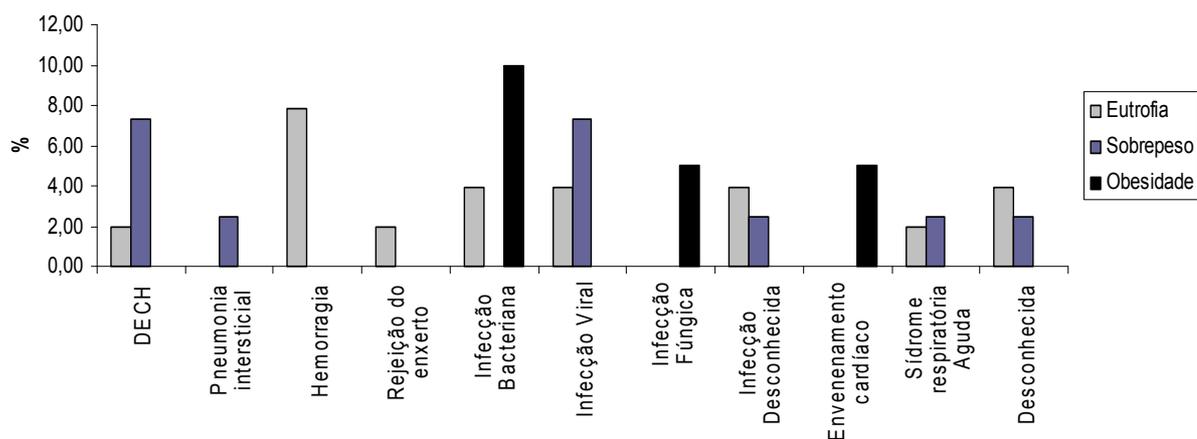


Figura 2 – Prevalências das causas de óbito relacionadas ao transplante por IMC

A diferença da mortalidade em 100 dias entre os indivíduos com IMC previamente ao transplante classificado como eutrófico (28,3%; n=15), sobrepeso (24,4%; n=10) e obesidade (20%; n=4) não apresentou significância estatística ($p=0,932$; ANOVA) (Figura 3). Ao aplicarmos teste de correlação de *Pearson* observamos a tendência ($r = -0,063$) a uma relação inversa entre IMC prévio ao TCTH e mortalidade em 100 dias após o transplante, ou seja, com o aumento do IMC há a diminuição da mortalidade em 100 dias. Esta associação, contudo, não foi estatisticamente significativa ($p>0,05$).

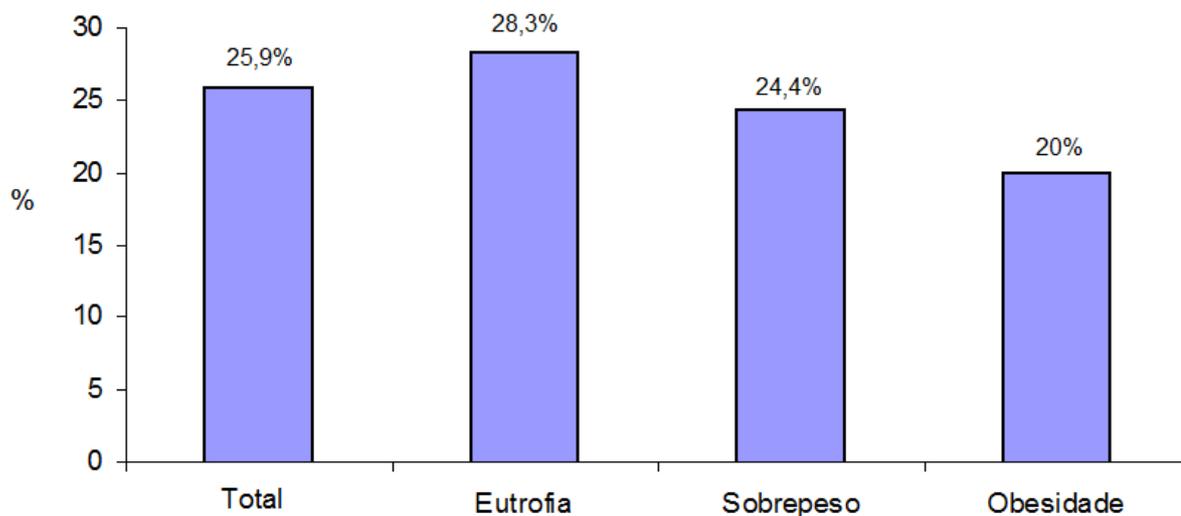


Figura 3 – Percentual de mortalidade em 100 dias de acordo com classificação do IMC

3.2 TEMPO PARA “PEGA” DO ENXERTO

A “pega” do transplante é definida pelo aumento da quantidade plasmática de granulócitos, sendo determinada pela contagem de neutrófilos maior que $0,5 \times 10^9$ células por litro de sangue. Tal fato indica o sucesso do transplante (APPERLEY, J., CARRERAS, E. *et al.*, 2008).

A média de dias a partir do transplante para ocorrência da “pega” foi de $19,57 \pm 6,99$. Não houve diferença estatisticamente significativa de tempo, em dias, para a “pega” do enxerto nos indivíduos eutróficos ($20,07 \pm 7,38$), com sobrepeso ($19,25 \pm 7,26$) e com obesidade ($19,00 \pm 5,43$) ($p= 0,074$; ANOVA), dados demonstrados na figura 4. A realização do teste de correlação de *Pearson* demonstra, contudo, uma tendência à associação inversa ($r = -0,10$) entre o tempo para a “pega” do enxerto e a classificação do IMC, ocorrendo em menos dias o sucesso do transplante para aqueles indivíduos com maior IMC, não sendo, porém, uma relação estatisticamente significativa ($p>0,05$).

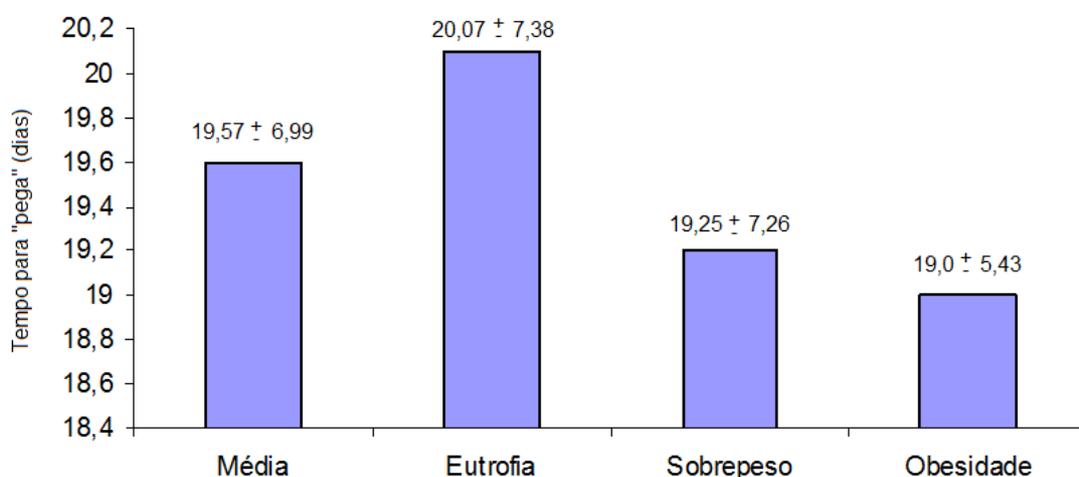


Figura 4 – Média de tempo, em dias, para “pega” do enxerto de acordo com a classificação do IMC

Ainda, existe correlação positiva ($r = 0,22$) entre o tempo para a “pega” do enxerto e mortalidade em 100 dias após o TCTH, havendo maior taxa de óbitos nesse período nos indivíduos que obtiveram maior tempo para ocorrência da “pega” ($p<0,05$).

3.3 DECH AGUDO

Em relação à Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro (DECH) agudo, 50,89% (n= 57) da amostra não apresentou a complicação enquanto 32,14% (n=36) desenvolveram grau leve (Grau I) ou moderado (Grau II). Ainda, 16,96% (n=19) obtiveram a manifestação da doença em grau moderado a grave (Graus III-IV).

Os indivíduos eutróficos apresentaram maior prevalência de DECH agudo em grau moderado/grave (19,61%; n=10) quando comparados com aqueles classificados como sobrepeso (14,63%; n=6) e obesidade (15%; n=3). Contudo, em nenhuma das graduações de DECH agudo houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos de classificação de IMC ($p=0,617$; ANOVA). A frequência de manifestação de diferentes graus de desenvolvimento da complicação entre os indivíduos eutróficos, sobrepeso e obesos está ilustrado na figura 5.

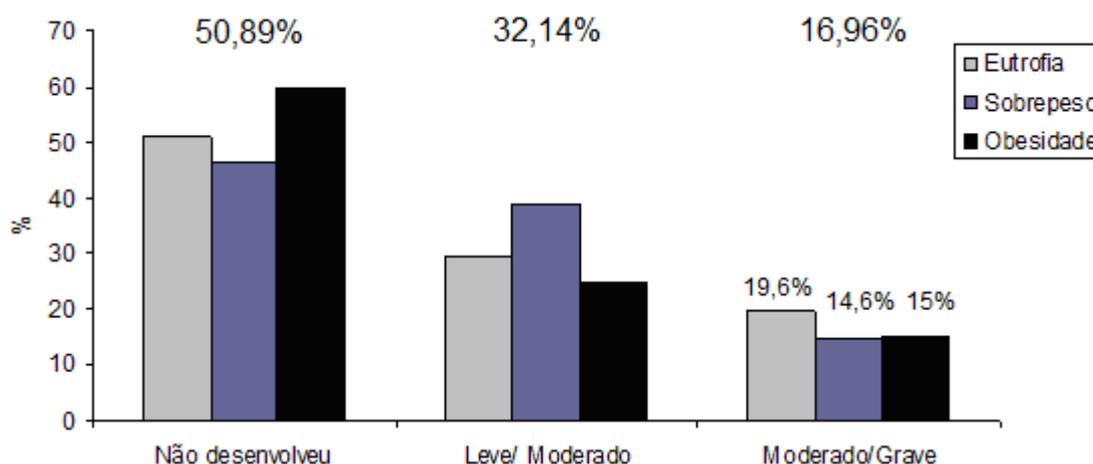


Figura 5 – Frequência de manifestação de diferentes graus de desenvolvimento de DECH agudo de acordo com as classificações de IMC

Há uma tendência à correlação negativa ($r = -0,043$) entre o grau de DECH e a classificação do IMC, ocorrendo graus mais amenos da complicação nos indivíduos com maior índice de massa corporal, não sendo, contudo, significativo estatisticamente ($p>0,05$; Correlação de *Pearson*).

Foi observada, ainda, correlação positiva entre DECH, tempo de internação ($r = 0,341$) e reativação do CMV ($r = 0,445$), havendo maiores períodos de hospitalização e reativação do citomegalovírus naqueles indivíduos que apresentaram maiores graduações de DECH ($p<0,01$; Correlação de *Pearson*).

3.4 MUCOSITE

Dos 112 prontuários, 4 não possuíam informações sobre mucosite e foram excluídos desta análise. O desenvolvimento de algum grau desta complicação ocorreu em todos os pacientes deste estudo. A maior prevalência foi observada para o grau I (35,19%; n=38), seguido dos graus II (31,48%; n=34), III (17,59%; n=19) e IV (15,74%; n=17) de mucosite (tabela 5). Entre os grupos de classificação de IMC não houve diferença estatística significativa para o desenvolvimento dos diferentes graus da complicação ($p=0,386$; ANOVA).

Tabela 7 – Frequência dos diferentes graus de mucosite entre os grupos classificados segundo o IMC

	Total (n=108)	%	Eutrofia (n=50)	%	Sobrepeso (n=39)	%	Obesidade (n=19)	%
Grau I	38	35,19	16	32,00	14	35,90	8	42,11
Grau II	34	31,48	16	32,00	12	30,77	6	31,58
Grau III	19	17,59	9	18,00	6	15,38	4	21,05
Grau IV	17	15,74	9	18,00	7	17,95	1	5,26

Houve, porém, uma tendência de correlação negativa ($r = -0,053$) entre os graus de mucosite e classificação do IMC, ocorrendo casos mais graves da complicação nos indivíduos eutróficos em comparação com sobrepeso/obesidade. Esta relação, porém, não apresentou significância estatística ($p>0,05$; Correlação de Pearson).

O grau de mucosite se relacionou positivamente ($r = 0,388$) com a mortalidade em 100 dias, ou seja, aqueles indivíduos que desenvolveram mucosite mais severa apresentaram maiores taxas de mortalidade em 100 dias após o transplante ($p<0,01$; correlação de *Pearson*). Ainda, houve também relação entre condicionamento mieloablativo e desenvolvimento de mucosite com maior gravidade ($p<0,01$).

3.5 REATIVAÇÃO DO CITOMEGALOVIRUS (CMV)

A infecção por CMV geralmente precede ao TCTH e, devido a um pior prognóstico para aqueles pacientes que desenvolvem a doença, o monitoramento da

reativação da mesma deve ser realizado semanalmente até o centésimo dia após a infusão das CTH naqueles indivíduos que realizaram transplante alogênico (APPERLEY, J., CARRERAS, E. *et al.*, 2008).

Dois prontuários não possuíam informação a respeito da reativação do CMV e foram excluídos desta análise. A ocorrência da complicação foi observada em 28,18% (n=31) da amostra, sendo a maior prevalência encontrada em indivíduos com sobrepeso (35%; n=14), seguido dos eutróficos (24,5%; n=13) e obesos (21,1%; n=4), dados expressos na figura 6. Porém, não houve diferença estatisticamente significativa para ocorrência de reativação de CMV entre as diferentes classificações de IMC ($p=0,812$; ANOVA).

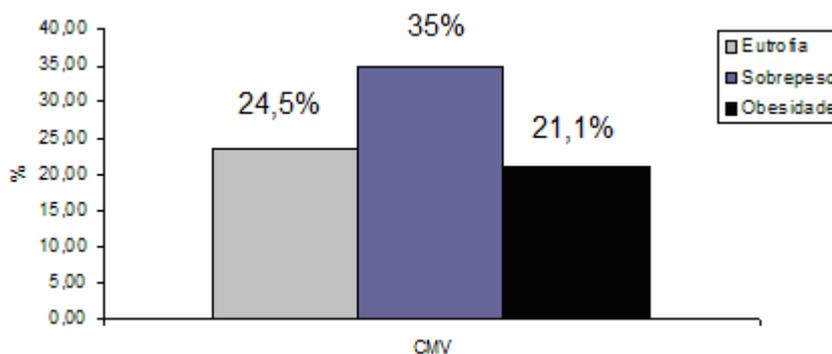


Figura 6 – Reativação do CMV entre os grupos por IMC

Aplicando-se teste de *correlação de Pearson*, foi observada associação positiva ($r = 0,318$) entre reativação do CMV e tempo de internação, havendo mais dias de hospitalização nos indivíduos com maior ocorrência da complicação ($p<0,05$).

4 DISCUSSÃO

A prevalência de excesso de peso observada nesta pesquisa foi elevada. Os indivíduos que foram classificados com sobrepeso ou obesidade representam mais da metade da amostra analisada (54,47%; n= 61), evidenciando os efeitos da transição nutricional nesta população submetida a TCTH alogênico. Estudos que decorreram entre as décadas de 80 e 90 demonstram prevalências menores de excesso de peso, que variam em torno de 20%, nos pacientes submetidos a transplante de células-tronco (DICKSON, T.M., KUSNIERZ-GLAZ, C.R. *et al.*, 1999; MELONI, G., PROIA, A. *et al.*, 2001). O aumento do sobrepeso e obesidade na população foi evidenciado inicialmente nos países desenvolvidos do ocidente (PINHEIRO, A.R.D.O., FREITAS, S.F.T. *et al.*, 2004). Esse fato também abrangeu a população submetida a TCTH. Em pesquisa realizada entre os anos de 1990 e 2000, nos Estados Unidos, Navarro *et al.* (2006) descreveram prevalência de 19,78% de obesidade em indivíduos que realizaram TCTH autólogo. Ao reunir todas as pessoas com excesso de peso, ou seja, tanto aqueles classificados como sobrepeso quanto os obesos, tem-se 56,63% da amostra deste grupo. No Brasil, a inversão da prevalência entre os padrões de sobrepeso/obesidade e desnutrição ocorreu acentuadamente nas últimas décadas: dados da Pesquisa Nacional sobre Saúde e Nutrição, de 1989, apontavam que em torno de 32% dos adultos do país já apresentavam algum grau de excesso de peso. Essa situação mostra-se ainda mais crítica na região sul, aonde ocorrem as maiores taxas populacionais de sobrepeso e obesidade (PINHEIRO, A.R.D.O., FREITAS, S.F.T. *et al.*, 2004; BATISTA FILHO, M., ASSIS, A.M. *et al.*, 2007). Tal dado corrobora a alta prevalência de excesso de peso encontrada no presente estudo.

A associação entre sobrepeso/obesidade e dias de internação é pouco descrita na literatura, havendo maior enfoque no papel da desnutrição neste assunto. Horsley *et al.* (2005) concluíram que um estado nutricional prejudicado prévio a TCTH de sangue periférico é associado a um tempo de internação mais prolongado quando comparado com bom estado nutricional. Ainda, Kyle *et al.* (2005), em artigo de revisão, demonstram que o risco nutricional é associado com maior tempo de internação por enfermidades em geral. Contudo, os autores chamam atenção para a falta de uniformidade na classificação do estado nutricional, pois diferentes estudos utilizam parâmetros distintos (KYLE, U.G., GENTON, L. *et*

al., 2005). Nesse sentido, analisando o trabalho de Horsley et al (2005), observa-se que o critério de classificação nutricional adotado foi um tipo de avaliação subjetiva global. A média de IMC dos indivíduos classificados como bem nutridos foi de $26,7 \pm 4$ e dos mal nutridos, $23,8 \pm 3,4$; ou seja, segundo classificação do IMC pelos critérios da OMS (1995), dentro do grupo dos mal nutridos enquadram-se eutrofia e sobrepeso e, nos bem nutridos, sobrepeso e obesidade. A classificação adotada acaba por omitir dados de excesso de peso, fato que dificulta relacionar os resultados obtidos com os de outros estudos.

Neste trabalho não foi observada diferença no tempo de hospitalização entre indivíduos com excesso de peso e eutróficos. A baixa prevalência de desnutrição nesta pesquisa impossibilita a comparação analítica com outros estudos sobre o papel do baixo peso no tempo de internação.

Em relação à reativação do CMV, não houve diferença estatística de manifestação desta complicação, no presente trabalho, entre indivíduos classificados como eutróficos, sobrepesos e obesos. Também, na literatura não foi encontrado relato de associação entre peso corporal e aparecimento da infecção ou reativação da mesma. Contudo, em estudo com chineses submetidos a transplante cardíaco, observou-se que a utilização de valganciclovir, medicamento antiviral utilizado no tratamento e profilaxia de infecção por CMV, indivíduos com menor IMC apresentaram maior risco de desenvolver leucopenia, deixando-os contraditoriamente mais suscetíveis a infecções, inclusive por citomegalovirus (CHEN, I.M., CHANG, H.H. *et al.*, 2007). Porém, tal pesquisa não apresenta dados de infecção por CMV, bem como esta não teve a proposta de analisar tipos de medicamentos utilizados e seus efeitos. Ainda, há de ser considerada a diferença entre os procedimentos, pois em TCTH os indivíduos passam, independentemente do IMC, por extenso período de neutropenia como parte do tratamento (HOFFBRAND, A.V., PETTIT, J.E. *et al.*, 2001; LOPES, A., IYAYASU, H. *et al.*, 2005).

Quanto à ocorrência de mortalidade relacionada ao transplante, contrariamente a diversos estudos (FLEMING, D.R., RAYENS, M.K. *et al.*, 1997; TARELLA, C., CARACCILOLO, D. *et al.*, 2000; MELONI, G., PROIA, A. *et al.*, 2001), não foi observada diferenças entre os grupos de sobrepeso e obesidade em comparação com os indivíduos eutróficos. Devido ao fato das doenças hematológicas malignas não provocarem perda ponderal acentuada, como acontece

nos tumores sólidos, concomitantemente ao processo de transição nutricional, as taxas de sobrepeso e obesidade tem apresentado altas prevalências no TCTH (FLEMING, D.R., RAYENS, M.K. *et al.*, 1997; WAITZBERG, D.L., 2006; HADJIBABAIE, M., IRAVANI, M. *et al.*, 2008). Tal fato suscitou a realização de estudos recentes, embora ainda escassos, que avaliassem o efeito desse excesso de peso no desfecho clínico do transplante de células-tronco hematopoiéticas (SCHULTE, C., REINHARDT, W. *et al.*, 1998; DICKSON, T.M., KUSNIERZ-GLAZ, C.R. *et al.*, 1999; LANGE, B.J., GERBING, R.B. *et al.*, 2005). Tarella *et al.* (2000), em estudo envolvendo pacientes com diagnóstico de linfoma não-Hodgkin, encontraram um risco relativo 2,9 vezes maior de mortalidade em indivíduos obesos em comparação com não obesos em TCTH autólogo. Ainda, Meloni *et al.* (2001) concluem como fator preditivo para mortalidade um valor alto de IMC em TCTH autólogo em pacientes com diagnóstico de leucemia mieloide aguda. Contudo, a relação adversa entre excesso de peso e desfecho em TCTH ainda não está elucidada, havendo pesquisas que não encontraram tal associação entre as variáveis, em acordo com os resultados observados no presente estudo. Similarmente aos dados desta pesquisa, Fuji *et al.* (2009) não observaram impacto do IMC prévio ao transplante na mortalidade precoce relacionada ao mesmo.

Os estudos que associam excesso de peso com pior prognóstico em TCTH apresentam diferentes definições e critérios de classificação de obesidade e, tal fato, inviabiliza a comparação entre os resultados obtidos. Ainda, outro fator que varia entre os centros de transplante é a dose de quimioterápicos e drogas profiláticas de infecções e DECH ministradas aos pacientes com excesso de peso. A maior parte dos estudos que associaram sobrepeso e obesidade com pior prognóstico e mortalidade no transplante utilizam como base o peso atual para calcular as doses de medicamentos a serem ministradas (HANSEN, J.A., GOOLEY, T.A. *et al.*, 1998; TARELLA, C., CARACCILO, D. *et al.*, 2000; MELONI, G., PROIA, A. *et al.*, 2001). Alguns dos autores inclusive discutem a possibilidade do desfecho estar relacionado a uma possível toxicidade devido à dosagem excessiva de drogas para pacientes com excesso de peso, devendo, portanto, ser adequada (MELONI, G., PROIA, A. *et al.*, 2001; LANGE, B.J., GERBING, R.B. *et al.*, 2005; FUJI, S., KIM, S.-W. *et al.*, 2009). A conduta adotada pelo HCPA é o ajuste da dose dos medicamentos quimioterápicos e profiláticos de acordo com o peso ideal para os pacientes que apresentam excesso de peso.

De um modo geral, as correlações entre os grupos de classificação do IMC e as variáveis de desfecho clínico propostas nos objetivos do estudo, embora não estatisticamente significativas, mostraram uma tendência a complicações menos agressivas em indivíduos com sobrepeso e obesidade em comparação a eutróficos. Tal dado contradiz parte dos estudos que associaram excesso de peso com piores desfechos no TCTH (FLEMING, D.R., RAYENS, M.K. *et al.*, 1997; HANSEN, J.A., GOOLEY, T.A. *et al.*, 1998; DICKSON, T.M., KUSNIERZ-GLAZ, C.R. *et al.*, 1999; MELONI, G., PROIA, A. *et al.*, 2001). Contudo, as limitações já discutidas, como as diferenças entre os métodos para classificação do estado nutricional e a falta de padronização na dosagem dos medicamentos para indivíduos com excesso de peso, prejudicam a comparação entre os resultados desses estudos com os obtidos nesta pesquisa.

Ainda, outros trabalhos que, assim como esse também apresentam prevalências elevadas de excesso de peso, tem demonstrado que sobrepeso e obesidade não estão associados com piores desfechos (NAVARRO, W.H., FAUSTO R. LOBERIZA, J. *et al.*, 2006; HADJIBABAIE, M., IRAVANI, M. *et al.*, 2008). No intuito de avaliar o efeito do IMC na mortalidade de pacientes com linfoma submetidos à TCTH autólogo, Navarro et al. (2006) observaram que esta, em geral, teve menor prevalência nos pacientes com excesso de peso em relação aos eutróficos. Também descreveram que indivíduos com sobrepeso obtiveram menos risco de falha no tratamento, enquanto os obesos apresentaram chances similares ao de pessoas com peso adequado (NAVARRO, W.H., FAUSTO R. LOBERIZA, J. *et al.*, 2006). Hadjibabaie et al. (2008) em análise sobre o estado nutricional de pacientes submetidos a TCTH observaram uma correlação negativa entre IMC e tempo para a “pega” do enxerto, que ocorreu, portanto, mais cedo naqueles indivíduos com maiores índices de massa corporal. No presente estudo, embora não tenha sido observada diferença estatisticamente significativa no tempo para o sucesso do transplante, houve uma tendência à correlação inversa desta variável com o IMC, sendo mais breve em indivíduos com sobrepeso e obesidade quando comparados com eutróficos.

Em acordo com os resultados obtidos nesta pesquisa, outros estudos também não verificaram associação entre IMC e ocorrência de mucosite e suas graduações (MELONI, G., PROIA, A. *et al.*, 2001; HADJIBABAIE, M., IRAVANI, M. *et al.*, 2008). Vokurka et al. (2009), em estudo sobre fatores de risco para desenvolvimento de

mucosite oral em TCTH alogênico, evidenciaram que não houve correlação entre IMC e a incidência e a gravidade da complicação (VOKURKA, S., STEINEROVA, K. *et al.*, 2009).

Em relação à doença do enxerto contra o hospedeiro e seus graus de manifestação, não foi observada, neste trabalho, associação deste desfecho com IMC, embora também tenha havido a tendência de indivíduos com excesso de peso apresentarem graus mais amenos da complicação. Este resultado discorda do encontrado por Fuji *et al.* (2009), que relatou um aumento da incidência dos graus II a IV de DECH com o aumento do IMC. Contudo, ao relacionarem o IMC com manifestações mais graves da complicação (graus III a IV), não encontraram significância estatística (FUJI, S., KIM, S.-W. *et al.*, 2009).

Os dados recentes a respeito do excesso de peso não apresentar risco para pacientes submetidos à TCTH propicia questionamentos sobre as condutas adotadas pelos centros de transplante: segundo trabalho realizado nos Estados Unidos, publicado em 1999, o *National Marrow Donor Program* contra-indicava o tratamento para pacientes que apresentassem peso 130% acima do ideal (CLARKE, B. e ENGLER, H., 1999). No mesmo estudo é relatado que os planos de saúde daquele país não cobriam a terapêutica em casos de obesidade. De um modo geral, há uma visão negativa de profissionais da saúde em relação ao excesso de peso (HARVEY, E.L. e HILL, A.J., 2001 ; KAMINSKY, J. e GADALETA, D., 2002). Diante disso, maior atenção deve ser dada a pesquisas que analisam o impacto do excesso de peso no desfecho de TCTH. Navarro *et al.* (2006) afirmam que a obesidade não deve ser vista como contra-indicação ao tratamento.

5 CONCLUSÃO

Os efeitos da transição nutricional atingem a população de um modo geral. Tal fato pode ser observado na amostra deste estudo, que apresentou grande prevalência de sobrepeso e obesidade. Devido ao aumento de casos de excesso de peso entre indivíduos com indicação de transplante de células-tronco, torna-se importante investigar o impacto dessa realidade sobre o desfecho do tratamento, pois é um assunto contraditório e que ainda não está elucidado.

No presente trabalho não foi encontrada relação entre classificação de IMC e mortalidade até 100 dias após o transplante, dias de hospitalização, tempo para a “pega” do enxerto, ocorrência de DECH agudo e suas diferentes graduações, manifestação de mucosite em seus diversos graus e reativação do CMV. Porém, verificou-se uma discreta tendência a melhores desfechos nos indivíduos classificados com sobrepeso e obesidade em comparação aos eutróficos. Tal característica encontra-se em acordo com resultados de estudos recentes que apresentam prevalências elevadas de excesso de peso e investigam o papel dessa realidade no TCTH. Contudo, mais estudos são necessários para elucidar a associação da elevação do IMC com desfecho clínico em TCTH alogênico, através de avaliações prospectivas, levando-se em consideração a padronização da classificação do estado nutricional, bem como o ajuste da dosagem de quimioterápicos e medicamentos profiláticos para indivíduos com excesso de peso.

REFERÊNCIAS

ANTOUN, S. e BARACOS, V. Malnutrition in cancer patient: when to have a specialized consultation? **Bull Cancer**, v.96, n.5, p.615-23. 2009.

ANTOUN, S.;MERAD, M., *et al.* Malnutrition in cancer patients. **Rev Prat**, v.56, n.18, p.2025-9. 2006.

APPERLEY, J.;CARRERAS, E., *et al.* **Haematopoietic Stem Cell Transplantation**. Paris, France: European School of Haematology. 2008.

BATISTA FILHO, M.;ASSIS, A.M., *et al.* Epidemiologia Nutricional. In: M. Batista Filho, A. M. D. Assis, *et al* (Ed.). **Transição nutricional: conceito e características** Rio de Janeiro: Fiocruz/Atheneu, 2007

CHEN, I.M.;CHANG, H.H., *et al.* Correlation between body mass index and leucopenia after administration of valganciclovir for cytomegalovirus infection in chinese cardiac recipients. **Circ J**, v.71, n.6, p.968-72. 2007.

CLARKE, B. e ENGLER, H. Patients with morbid obesity don't get life-saving bone marrow transplants. **Obes Surg**, v.9, n.1, p.77-9. 1999.

DICKSON, T.M.;KUSNIERZ-GLAZ, C.R., *et al.* Impact of admission body weight and chemotherapy dose adjustment on the outcome of autologous bone marrow transplantation. **Biol Blood Marrow Transplant**, v.5, n.5, p.299-305. 1999.

FLEMING, D.R.;RAYENS, M.K., *et al.* Impact of obesity on allogeneic stem cell transplant patients: a matched case-controlled study. **Am J Med**, v.102, n.3, p.265-8. 1997.

FUJI, S.;KIM, S.-W., *et al.* Possible Association between Obesity and Posttransplantation Complications Including Infectious Diseases and Acute Graft-versus-Host Disease. **Biol Blood Marrow Transplant**, v.15, p.73-82. 2009.

GUIMARÃES, L.V. e BARROS, M.B.A. As diferenças de estado nutricional em pré-escolares de rede pública e a transição nutricional. **J Pediatr**, v.77, n.5, p.381-6. 2001.

HADJIBABAIE, M.;IRAVANI, M., *et al.* Evaluation of nutritional status in patients undergoing hematopoietic SCT. **Bone Marrow Transplant**, v.42, n.7, p.469-73. 2008.

HANSEN, J.A.;GOOLEY, T.A., *et al.* Bone marrow transplants from unrelated donors for patients with chronic myeloid leukemia. **N Engl J Med**, v.338, n.14, p.962-8. 1998.

HARVEY, E.L. e HILL, A.J. Health professionals' views of overweight people and smokers. **International Journal of Obesity**, v.25, p.1253-1261. 2001

HOFFBRAND, A.V.;PETTIT, J.E., *et al.* **Essential Haematology**. Oxford Malden, MA: Blackwell Science. 2001.

HOLLOWIECKI, J. Indications for hematopoietic stem cell transplantation. **Pol Arch Med Wewn**, v.118, n.11, p.658-63. 2008.

HORSLEY, P.;BAUER, J., *et al.* Poor nutritional status prior to peripheral blood stem cell transplantation is associated with increased length of hospital stay. **Bone Marrow Transplant**, v.35, n.11, p.1113-6. 2005.

KAC, G. e VELASQUÉZ-MELENDEZ, G. A transição nutricional e a epidemiologia da obesidade na América Latina. **Cad. Saúde Pública**, v.19 n.sup.1, p.S4-S5. 2003.

KAMINSKY, J. e GADALETA, D. A Study of Discrimination within the Medical Community as Viewed by Obese Patients. **Obesity Surgery**, v.12, p.14-18. 2002.

KUMAR, V.;FAUSTO, N., *et al.* **Robbins and Cotran pathologic bases of disease**. Rio de Janeiro. 1592 p. p. (Elsevier). 2005.

KYLE, U.G.;GENTON, L., *et al.* Hospital length of stay and nutritional status. **Curr Opin Clin Nutr Metab Care**, v.8, n.4, p.397-402. 2005.

LANGE, B.J.;GERBING, R.B., *et al.* Mortality in overweight and underweight children with acute myeloid leukemia. **Jama**, v.293, n.2, p.203-11. 2005.

LIPKIN, A.C.;LENSEN, P., *et al.* Nutrition issues in hematopoietic stem cell transplantation: state of the art. **Nutr Clin Pract**, v.20, n.4, p.423-39. 2005.

LOPES, A.;IYAYASU, H., *et al.* **Oncologia para a Graduação**. Ribeirão Preto: Tecmedd. 604 p., 2005.

MAHAN, L.K. e ESCOTT-STUMP, S. **Krause's food & nutrition therapy**. St. Louis, Mo., 1352 p. p., 2008.

MARTIN-SALCES, M.;DE PAZ, R., *et al.* Nutritional recommendations in hematopoietic stem cell transplantation. **Nutrition**, v.24, n.7-8, p.769-75. 2008.

MELONI, G.;PROIA, A., *et al.* Obesity and autologous stem cell transplantation in acute myeloid leukemia. **Bone Marrow Transplant**, v.28, n.4, p.365-7. 2001.

MONTEIRO, C.A.;MONDINI, L., *et al.* Mudanças na composição e adequação nutricional da dieta familiar nas áreas metropolitanas do Brasil (1988-1996) **Rev. Saúde Pública**, v.34, n.3 p.251-258. 2000.

MS. **Cadernos de Atenção Básica - nº 12. Obesidade**. Ministério da Saúde - MS. Brasília, DF. 2006

MS. **Portaria nº 931 de 2 de Maio de 2006 - Anexo I**. Ministério da Saúde - MS. Brasília, DF. 2006

MUSCARITOLI, M.;GRIECO, G., *et al.* Nutritional and metabolic support in patients undergoing bone marrow transplantation. **Am J Clin Nutr**, v.75, n.2, p.183-90. 2002.

NAVARRO, W.H.;FAUSTO R. LOBERIZA, J., *et al.* Effect of Body Mass Index on Mortality of Patients with Lymphoma Undergoing Autologous Hematopoietic Cell Transplantation. **Biol Blood Marrow Transplant**, v.12, p.541-551. 2006.

OPAS/OMS. **Doenças crônico-degenerativas e obesidade: Estratégia mundial sobre alimentação saudável, atividade física e saúde.** ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE/ ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE – OPAS/OMS. Brasília, DF. 2003

PAPADOPOULOU, A.;LLOYD, D.R., *et al.* Gastrointestinal and nutritional sequelae of bone marrow transplantation. **Arch Dis Child**, v.75, n.3, p.208-13. 1996.

PINHEIRO, A.R.D.O.;FREITAS, S.F.T., *et al.* Uma abordagem epidemiológica da obesidade. **Rev. Nutr.**, v.17, n.4, p.523-533. 2004.

PRZEPIORKA, D.;WEISDORF, D., *et al.* 1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading. **Bone Marrow Transplant**, v.15, n.6, p.825-8. 1995.

SARTORELLI, D.S. e FRANCO, L.J. Tendências do diabetes mellitus no Brasil: o papel da transição nutricional. **Cad. Saúde Pública**, v.19 n.sup.1 p.S29-S36. 2003.

SCHULTE, C.;REINHARDT, W., *et al.* Low T3-syndrome and nutritional status as prognostic factors in patients undergoing bone marrow transplantation. **Bone Marrow Transplant**, v.22, n.12, p.1171-8. 1998.

SHEEAN, P.M.;FREELS, S.A., *et al.* Adverse clinical consequences of hyperglycemia from total parenteral nutrition exposure during hematopoietic stem cell transplantation. **Biol Blood Marrow Transplant**, v.12, n.6, p.656-64. 2006.

TARELLA, C.;CARACCIOLO, D., *et al.* Overweight as an adverse prognostic factor for non-Hodgkin's lymphoma patients receiving high-dose chemotherapy and autograft. **Bone Marrow Transplantation**, v.26, p.1185–1191. 2000.

VERA-LLONCH, M.;OSTER, G., *et al.* Oral mucositis and outcomes of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in patients with hematologic malignancies. **Support Care Cancer**, v.15, n.5, p.491-6. 2007.

VOKURKA, S.;STEINEROVA, K., *et al.* Characteristics and risk factors of oral mucositis after allogeneic stem cell transplantation with FLU/MEL conditioning regimen in context with BU/CY2. **Bone Marrow Transplantation**, v.44, n.9, p.601-605. 2009.

WAITZBERG, D.L. **Dieta, nutrição e câncer** São Paulo: Atheneu. 783 p p., 2006.

WHO. **Handbook for reporting results of cancer treatment.** World Health Organization - WHO. 1997

APÊNDICE A - TERMO DE COMPROMISSO PARA UTILIZAÇÃO DE DADOS

Título do Projeto

Associação entre Índice de Massa Corporal Desfecho Clínico em Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas Alogênico	Cadastro no GPPG 09243
---	--

Os pesquisadores do presente projeto se comprometem a preservar a privacidade dos pacientes cujos dados serão coletados em prontuários e bases de dados do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Concordam, igualmente, que estas informações serão utilizadas única e exclusivamente para execução do presente projeto. As informações somente poderão ser divulgadas de forma anônima.

Nome dos Pesquisadores	Assinatura
Prof ^a Dr ^a Ingrid Dalira Schweigert	
Acad. Nut. Juliana Elert Maia	
Nut. Heloisa M. Sommacal	
Nut. Ana Maria Keller Jockims	
Dr ^a Alessandra Paz	

Porto Alegre, 15 de maio de 2009.