

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia

**Desnutrição em pacientes submetidos ao Transplante de Células-Tronco
Hematopoiéticas e desfechos clínicos: uma revisão sistemática**

Lílian Joana Pegorini

Porto Alegre, maio de 2024

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia

**Desnutrição em pacientes submetidos ao Transplante de Células-Tronco
Hematopoiéticas e desfechos clínicos: uma revisão sistemática**

Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Endocrinologia à Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia.

Orientadora: Tatiana Pedroso de Paula

Lílian Joana Pegorini

Porto Alegre, junho de 2024

CIP - Catalogação na Publicação

Pegorini, Lillian Joana
Desnutrição em pacientes submetidos ao Transplante
de Células-Tronco Hematopoiéticas e desfechos
clínicos: uma revisão sistemática / Lillian Joana
Pegorini. -- 2024.
55 f.
Orientadora: Tatiana Pedroso de Paula.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia,
Porto Alegre, BR-RS, 2024.

1. Desnutrição. 2. TCTH. 3. Avaliação nutricional.
I. de Paula, Tatiana Pedroso, orient. II. Título.

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

Esta dissertação de mestrado segue o formato proposto pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia: Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Será constituída de um referencial teórico e um artigo original. Artigo original referente ao tema desnutrição em pacientes submetidos ao Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas, a ser submetido para publicação em periódico internacional (Nutrition Reviews –Nutrição, Qualis Capes A1. Fator de Impacto 6.1).

DEDICATÓRIA

Aos meus pacientes, razão da minha dedicação e busca por conhecimento.

Meu irmão, eu te agradeço pelas vezes que me disse para entrar num grupo de pesquisa, por me incentivar a fazer mestrado, por cada texto que leu e corrigiu na minha graduação, hoje, escrevendo, teus conselhos ainda ecoam no meu pensamento, então quero que saiba que esse título também é teu.

Aos meus pais me deram todo o amor que tinham, mas que não souberam demonstrar alegria no crescimento e saída da filha do ninho. Eu sei que posso voltar a qualquer momento, mas desejo que fiquem felizes com meus voos para cada vez mais longe.

Ao Serginho, que não saberá ler esse agradecimento, mas que a cada sorriso me ensina o significado de um amor verdadeiro, puro, e que a cada abraço me faz sentir a pessoa mais importante de sua vida.

AGRADECIMENTOS

Inicialmente agradeço a minha orientadora Tatiana de Paula, pelos ensinamentos e por toda a calma e tranquilidade que me passou. À Professora Luciana Verçosa pela revisão e auxílio com o artigo. E à Mauren, por ter sido minha dupla de revisões de artigos.

Ao longo dessa trajetória tive a honra de encontrar pessoas que me fizeram evoluir, como profissional e como ser humano. Pessoas que me incentivam, que me resgatam quando a tempestade está muito forte, que deixam seus afazeres de lado para me ajudar, que tentam me convencer diariamente de quem eu sou, que compartilham a vida comigo, que comemoram conquistas e consolam nos momentos de tristeza. Nesses três longos anos conheci muitas pessoas assim, as quais eu só tenho a agradecer. Amigos, família que eu escolhi para ter por perto, muito obrigada por tudo.

Além dessas, agradeço imensamente às minhas fontes de inspiração, que admiro, que almejo um dia poder chegar perto do que essas pessoas são. Pessoas que tem um coração gigante além da excelência profissional e que também incentivam teu crescimento.

Meus pacientes, certamente aprendo diariamente com vocês, aprendo que a vida as vezes é rápida demais, que não temos controle sobre nada, que o amor, o pôr do sol e o vento no rosto valem muito mais do que qualquer bem material. Obrigada por me ensinarem a alegria que é viver, a importância de ouvir e o que realmente importa na vida. Espero um dia poder retribuir de alguma forma todo o conhecimento que me proporcionam.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS E TABELAS.....	8
ABREVIATURAS REFERENCIAL TEORICO.....	9
ABREVIATURAS ARTIGO.....	10
RESUMO	11
CAPITULO I - REFERENCIAL TEÓRICO	13
TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS	13
TIPOS DE TRANSPLANTES.....	14
TRANSPLANTE AUTÓLOGO	14
TRANSPLANTE ALOGÊNICO	15
TRANSPLANTE SINGÊNICO.....	17
COMPLICAÇÕES DO TCTH.....	18
DOENÇA DE ENXERTO CONTRA HOSPEDEIRO	19
DESNUTRIÇÃO.....	20
TRIAGEM E AVALIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL.....	22
JUSTIFICATIVA.....	25
OBJETIVOS	25
REFERÊNCIAS	26
CAPITULO II - ARTIGO.....	Erro! Indicador não definido.

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

Figure 1 – Study selection flowchart.....	51
Table 1 - Characteristics of Studies.....	52
Table 2 - Predictive validity of nutritional assessment tools in patients undergoing HSCT.....	53
Table 3 - Methodological quality of studies.....	54
Supplementary Table 1 – PECO Acronym for the Research Question of this Systematic Review.....	57
Supplementary Table 2 - Search Strategy Used in the Systematic Review for Article Retrieval from Databases.....	57

ABREVIATURAS REFERENCIAL TEORICO

ABTO	Associação Brasileira de Transplante de Órgãos
ASG	Avaliação Subjetiva Global
ASG-PPP	Avaliação Subjetiva Global Produzida Pelo Paciente
DECH	Doença do Enxerto Contra Hospedeiro
DECH-a	Doença do Enxerto Contra Hospedeiro Aguda
DECH-c	Doença do Enxerto Contra Hospedeiro Crônica
EECT	Efeito Enxerto Contra o Tumor
GCSF	Fator estimulador de colônia granulocíticas
GLIM	Global Leadership Initiative on Malnutrition
HLA	Complexo Antígeno Leucocitário Humano
IMC	Índice de Massa Corporal
MHC	Complexo de histocompatibilidade humano
MNA	Mini Nutritional Assessment
MST	Malnutrition Screening Tool
MUST	Malnutrition Universal Screening Tool
NRS	Nutritional Risk Screening
NUTRIC	Nutrition Risk in Critically Ill
REDOME	Registro Brasileiro de Doadores Voluntários de Medula Óssea
TCTH	Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas
TGI	Trato gastrointestinal
UTI	Unidade de Terapia Intensiva

ABREVIATURAS ARTIGO

AA	Aplastic Anemia
AND	Academy of Nutrition and Dietetics
ASPEN	American Society of Parenteral and Enteral Nutrition
BMI	Body Mass Index
CLL	Chronic Lymphocytic Leukemia
CML	Chronic Myeloid Leukemia
CONUT	Controlling Nutritional Status
GLIM	Global Leadership Initiative on Malnutrition
GVHD	Graft Versus Host Disease
HL	Hodgkin-Lymphoma
HSCT	Hematopoietic Stem Cell Transplantation
LAL	Lymphocytic Acute Leukemia
MAL	Myeloid Acute Leukemia
MDS	Myeloproliferative disease
MM	Multiple Myeloma
MNA	Mini Nutritional Assessment
NHL	Non-Hodgkin Lymphoma
NOS	Newcastle Ottawa Scale
NRM	Non-relapse Mortality
NRS	Nutritional Risk Screening
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis
PROSPERO	International Prospective Register of Systematic Reviews
QUADAS-2	Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies
SGA	Subjective Global Assessment

RESUMO

O Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas (TCTH) é um tratamento curativo para doenças hematológicas, que envolve a infusão de células-tronco após quimioterapia associado ou não à radioterapia. Desde 1949, quando se observou os efeitos protetores da infusão de células da medula contra a radiação em ratos, até a identificação dos genes HLA na década de 1960, o TCTH evoluiu significativamente. Em 2022, foram realizados 3.991 TCTH no Brasil, refletindo um aumento no número de transplantes. As complicações e o sucesso do TCTH são influenciados por fatores incluindo o estado nutricional do paciente. A desnutrição, comum em pacientes hospitalizados, é agravada em pacientes submetidos ao TCTH devido à toxicidade dos tratamentos e ao estado hipermetabólico e hipercatabólico induzido pela doença e pelas terapias. O objetivo desse estudo foi revisar sistematicamente estudos que avaliam a relação da desnutrição com desfechos clínicos em pacientes submetidos ao TCTH. Seguindo as diretrizes do PRISMA, esta revisão sistemática, registrada no PROSPERO, investigou a desnutrição e ferramentas nutricionais em pacientes de TCTH e sua associação com mortalidade, doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) e tempo de internação. Foram incluídos estudos observacionais em adultos submetidos ao TCTH, avaliando o estado nutricional e suas associações com desfechos clínicos. A busca incluiu bases de dados como MEDLINE, Embase, Web of Science, Lilacs e Cochrane, com avaliação de qualidade utilizando ferramentas padronizadas como a NOS. Nove estudos foram incluídos, com um total de 9.154 pacientes. A prevalência de desnutrição variou de 1,2% a 67%, utilizando várias ferramentas de avaliação como IMC, Avaliação Subjetiva Global (ASG) e critérios GLIM. A desnutrição foi associada à mortalidade em três dos quatro estudos analisados.

ABSTRACT

Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) is a curative treatment for hematological diseases that involves the infusion of stem cells after chemotherapy, with or without associated radiotherapy. Since 1949, when the protective effects of bone marrow cell infusion against radiation in rats were observed, and the identification of HLA genes in the 1960s, HSCT has evolved significantly. In 2022, 3,991 HSCTs were performed in Brazil, reflecting an increase of transplantation numbers. The complications and success of HSCT are influenced by factors including the patient's nutritional status. Malnutrition, common in hospitalized patients, is aggravated in patients undergoing HSCT due to the toxicity of treatments and the hypermetabolic and hypercatabolic state induced by the disease and therapies. This study aimed to systematically review studies evaluating the relationship between malnutrition and clinical outcomes in patients undergoing HSCT. Following PRISMA guidelines, this systematic review, registered with PROSPERO, investigated malnutrition and nutritional tools in HSCT patients and their association with mortality, graft-versus-host disease (GVHD), and length of hospital stay. Observational studies in adults undergoing HSCT, evaluating nutritional status and its associations with clinical outcomes, were included. The search included databases such as MEDLINE, Embase, Web of Science, Lilacs, and Cochrane, with quality assessment using standardized tools such as NOS. Nine studies were included, with a total of 9,154 patients. The prevalence of malnutrition ranged from 1.2% to 67%, using various assessment tools such as BMI, Subjective Global Assessment (SGA), and GLIM criteria. Malnutrition was associated with mortality in three of the four studies analyzed.

CAPITULO I - REFERENCIAL TEÓRICO

TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS

O Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas (TCTH) consiste na infusão de células-tronco após o paciente ser submetido ao condicionamento com quimioterapia associado ou não à radioterapia¹⁻³. É um tratamento potencialmente curativo, visa o aumento da sobrevivência dos pacientes e tem sido estudado para cada vez mais patologias, entretanto, possui uma alta morbimortalidade entre os pacientes durante o tratamento devido complicações^{3,4}.

Este procedimento começou a ser estudado em 1949 quando observou-se que a infusão de células da medula tinha um efeito protetor contra a radiação em ratos. A primeira publicação sobre transplante em humanos se deu em 1957⁵, trazendo a dificuldade do transplante de medula alogênico na espécie humana. Mas somente em 1963 que as células-tronco hematopoiéticas foram mais detalhadamente compreendidas, devido à realização de experimentos em modelos animais. Nesse mesmo período, ocorreu a identificação dos genes do complexo antígeno leucocitário humano (HLA), que constitui o principal complexo de histocompatibilidade humano (MHC). Esse avanço essencial proporcionou as bases necessárias para viabilizar o procedimento de transplante de medula óssea.⁶⁻⁸

Conforme dados apresentados pela Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO), em 2022 foram realizados 3991 transplantes de células-tronco hematopoiéticas, sendo desses, 1462 alogênicos e 2529 autólogos, com tendência de aumento, sendo o ano com maior número de transplantes realizados, com exceção de 2019, quando foram realizados 4025, prévio a pandemia de COVID-19⁹. Esse aumento pode estar associado ao número expressivos de brasileiros cadastrados no Registro Brasileiro de Doadores Voluntários de Medula Óssea (REDOME), com mais de 5,6 milhões de cadastrados, sendo o terceiro maior banco de doadores de medula óssea do mundo.

A partir da infusão endovenosa de células-tronco, que podem ser obtidas da medula óssea, sangue periférico ou cordão umbilical, o TCTH se apresenta como alternativa terapêutica, a fim de restabelecer funções imunológicas e relacionadas a hematopoiese. E, de acordo com a doença de base, idade, condições do paciente, define-se o tipo de transplante de células-tronco a ser realizado. Atualmente são realizados três tipos de transplante, de acordo com a origem das células-tronco: autólogo, alogênico e singênico^{2,3}.

TIPOS DE TRANSPLANTES

Transplante Autólogo

No transplante de células-tronco hematopoiéticas autólogo, as células-tronco infundidas são de origem do próprio paciente, podendo ser de medula óssea ou sangue periférico¹⁰. A coleta de células-tronco por sangue periférico é a mais utilizada, sendo realizada por técnica de aférese, após a administração de fator estimulador de colônia granulocíticas (GCSF) para estimular a produção e migração das células para periferia. Em seguida são criopreservadas e, após a administração de altas doses de quimioterapia e/ou radioterapia, as células são reinfundidas no paciente^{2,11}.

Ultrapassando as doses convencionais de quimioterapia, altas doses são administradas no paciente a fim de erradicar ou controlar a doença, entretanto, como efeito colateral importante causam períodos a aplasia medular irreversível. Dessa forma, a reinfusão de células-tronco ocorre como forma de reduzir a aplasia e reestabelecer a hematopoiese^{2,11}.

Para que ocorra o TCTH autólogo é necessário que as funções das células-tronco hematopoiéticas estejam integras antes da coleta das células, além do tratamento realizado nas células após a coleta para assegurar o processo. Dentre as patologias com indicações para o transplante autólogo, estão inclusas doenças neoplásicas hematológicas ou não. Em adultos, as doenças mais frequentes são o mieloma múltiplo e linfomas^{2,10,11}.

Conforme a portaria nº 931 de 2 de maio de 2006, Portaria de consolidação Nº 4 de 28 de setembro de 2017 e atualizações na portaria Nº 1813 de 22 de julho de 2020, as indicações para a realização do TCTH no Brasil, em pacientes igual ou inferior à 75 anos são:

- a) doença de Hodgkin quimiossensível;
- b) leucemia mieloide aguda;
- c) linfoma não Hodgkin;
- d) mieloma múltiplo;
- e) neuroblastoma em estágio IV e/ou alto risco; e
- f) tumor de célula germinativa recidivado.

Dentre as complicações frequentes nesse tipo de transplante, além do período prolongado de aplasia, levando ao risco aumentado de infecções, estão os sintomas trato gastrointestinal, que interferem diretamente no consumo alimentar e estado nutricional dos pacientes, complicações hepáticas, cardíacas e renais¹¹. O que diferencia as complicações do transplante autólogo para o alogênico são a intensidade dos sintomas, o período menor de aplasia e a inexistência de efeitos relacionados a reações imunológicas entre o enxerto e o hospedeiro^{2,11}.

Transplante Alogênico

O transplante de células-tronco hematopoiéticas alogênico consiste na infusão de células-tronco coletada de um indivíduo compatível no paciente, após passar pelo regime de condicionamento quimioterápico, associado ou não a radioterapia. Essas células podem ser coletadas de familiares consanguíneos, 100% compatíveis ou haploidenticos, ou de doadores não aparentados compatíveis com o paciente¹². A fonte das células nesse tipo de transplante pode ser de origem periférica, da medula óssea e, raramente, de cordão umbilical. Nesses casos, o objetivo do condicionamento é erradicar a doença por meio da citotoxicidade, além de criar

um ambiente imunológico por meio da imunossupressão, para ser possível a enxertia das células do doador^{2,11}.

A seleção cautelosa de um doador com um grau adequado de compatibilidade desempenha um papel fundamental no sucesso do TCTH. Entre os fatores genéticos que impactam diretamente o resultado do transplante, a avaliação da compatibilidade dos genes do sistema HLA é crucial. O sistema HLA é codificado pelo Complexo Maior de Histocompatibilidade, localizado no cromossomo 6 em humanos, compreendendo duas famílias distintas de antígenos HLA^{2,11,12}.

As células singênicas, provenientes de irmãos gêmeos univitelinos, são consideradas o padrão ideal de histocompatibilidade¹⁰. No entanto, devido à sua raridade, a maioria dos transplantes alogênicos envolve membros da família como doadores, preferencialmente irmãos, que apresentam compatibilidade HLA nos três loci -A, -B, -DR, idênticos aos do receptor^{2,11}.

Aumentos na disparidade genética entre doador e receptor podem resultar em complicações significativas relacionadas ao TCTH. As disparidades genéticas, mediadas pelo complexo de histocompatibilidade, desencadeiam reações autoimunes após o TCTH, incluindo rejeição, doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) e o efeito do enxerto contra o tumor (EECT). Os linfócitos T do doador desempenham um papel crucial no desencadeamento do DECH e do ECT, sendo este último particularmente eficaz na eliminação de células malignas residuais, reduzindo o risco de recidiva da doença de base e tornando o TCTH alogênico uma terapia antitumoral eficaz^{2,11}.

As indicações para realização do TCTH alogênico no Brasil, conforme a portaria nº 931 de 2 de maio de 2006, Portaria de consolidação Nº 4 de 28 de setembro de 2017 e atualizações na portaria Nº 1813 de 22 de julho de 2020, com variações de idade em relação ao grau de parentesco, ablação, fonte de células, as indicações são:

- a) adrenoleucodistrofia;

- b) anemia aplástica;
- c) doença de Hodgkin;
- d) doença falciforme;
- e) hemoglobinúria paroxística noturna;
- f) imunodeficiência celular primária;
- g) leucemia linfoide aguda;
- h) leucemia linfoide crônica;
- i) leucemia mieloide aguda;
- j) leucemia mieloide crônica;
- k) linfoma não-Hodgkin;
- l) mielofibrose primária;
- m) mieloma múltiplo;
- n) mucopolissacaridose;
- o) osteopetrose;
- p) síndrome mielodisplásica; e
- q) talassemia major.

Transplante Singênico

O transplante de células-tronco singênico é um transplante raro, uma vez que necessita que o paciente tenha um irmão gêmeo idêntico, univitelino para realizar a doação de células-tronco. As complicações desse tipo de transplante são expressivamente menores, uma vez que a compatibilidade do doador com o receptor é total. Ainda, a probabilidade de exposição aos mesmos ambientes também diminuirá o risco de complicações. Contudo, os índices de recidiva da doença são maiores quando comparados ao transplante alogênico, pela inexistência da DECH, que pode ser benéfica em algum grau como tratamento da doença^{2,10,11}.

COMPLICAÇÕES DO TCTH

Apesar do aumento do número de TCTH realizados ao longo dos anos, diversas são as complicações decorrentes desse tratamento, tanto agudas quanto crônicas, em decorrência da toxicidade do regime de condicionamento, das substâncias utilizadas durante o transplante, reações imunológicas e transfusões de hemocomponentes. Estas complicações podem afetar órgãos e sistemas, influenciando na qualidade de vida, tempo de internação hospitalar, as complicações a longo prazo e os resultados do transplante^{2,10,13}.

As complicações relacionadas ao TCTH podem ocorrer nos períodos distintos em relação ao transplante. As complicações pré-transplante ocorrem desde o início do regime de condicionamento até a recuperação de neutrófilos, abrangendo pancitopenia, toxicidades gastrointestinais, infecções e disfunção orgânica. Infecções, frequentemente associadas à neutropenia, envolvem bactérias gram-positivas e gram-negativas, vírus da herpes, candidíase e aspergilose^{2,13}.

No período imediato pós-transplante, entre zero e 100 dias, as complicações variam conforme o regime de condicionamento, tipo de transplante (compatibilidade HLA), doença de base e comorbidades do receptor. Ainda, pode-se citar dentre as complicações os sintomas relacionados ao trato gastrointestinal, como náuseas, vômitos, diarreia, odinofagia, disgeusia, disosmia, xerostomia e mucosite, com altas taxas de incidência, períodos prolongados de aplasia, infecções, complicações em sistemas cardiovascular, renal, hepático, pulmonar, neurológico, endócrino, metabólico, musculoesquelético, dermatológico, síndrome obstrutiva sinusoidal, e doença de enxerto-contra hospedeiro^{1,3}.

Doença de enxerto contra hospedeiro

A Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro (DECH) é desencadeada pela ativação das células T, que reconhecem os antígenos do hospedeiro como não pertencentes ao próprio organismo, desencadeando uma reação autoimune em vários órgãos do receptor, incluindo pele, pulmões, fígado, trato gastrointestinal, timo, sistema hematopoiético e, possivelmente, o sistema nervoso central^{14,15}.

A forma aguda grave da DECH (DECH-a) é caracterizada por lesões intensas na pele, trato gastrointestinal e fígado, enquanto a forma crônica está associada a danos progressivos do tipo ulcerativos nas mucosas e lesões sistêmicas em outros órgãos, como pele e pulmões^{10,16}.

O desenvolvimento da DECH agudo pode ser dividido em três fases: a primeira envolve a lesão dos tecidos do receptor pelos agentes utilizados nos regimes de condicionamento necessários para prevenir a recidiva de doenças neoplásicas e a rejeição do enxerto. Nesta fase, o sistema hematopoiético e o TGI são mais suscetíveis à toxicidade².

A segunda fase consiste na ativação dos linfócitos T por células apresentadoras de antígenos do hospedeiro e do doador, adquirindo funções de células T-helper efetoras e secretando citocinas que aceleram a ativação imunológica. Na terceira fase, a ativação imunológica de funções citotóxicas efetoras de células mediadoras, como as células T CD 8+, causa lesões diretas das células-alvo características da DECH em órgãos como o fígado, a pele e o TGI².

Em 2005 foi estabelecido um consenso com a formação de um grupo de trabalho do National Institutes of Health (NIH), para auxiliar no diagnóstico e controle da doença. O consenso definiu que a apresentação clínica, em vez do tempo, é crucial para o diagnóstico e a diferenciação entre DECH-c e DECH-a. Embora alguns sinais e sintomas possam ser semelhantes em ambas, as diferenças são distintas, permitindo a delimitação de duas síndromes clínicas separadas¹⁶.

A DECH crônica (DECH-c) exibe características de aloimunidade e imunodeficiência. Semelhante à DECH-a, a DECH-c é induzida por células imunes do doador, embora sua fisiopatologia seja menos compreendida. Apesar de os linfócitos T serem considerados um fator-chave em seu desenvolvimento, dados recentes indicam que as células B também desempenham um papel importante².

As complicações e o sucesso do TCTH podem ser influenciados por diversos fatores como o diagnóstico da doença, o condicionamento realizado para o TCTH, o tipo de TCTH, a fonte de células progenitoras, a idade. Ainda, pode-se incluir o estado nutricional, apresenta influência prognóstica desses pacientes^{2,11,17}.

DESNUTRIÇÃO

A desnutrição ocorre como consequência de múltiplos fatores, incluindo ingestão inadequada de nutrientes, absorção prejudicada, transporte alterado e utilização comprometida de nutrientes. Além disso, condições hipermetabólicas e hipercatabólicas aumentam a demanda por nutrientes, agravando o quadro de desnutrição, conforme descrito pela Academia de Nutrição e Dietética e a Sociedade Americana de Nutrição Parenteral e Enteral¹⁸. A prevalência de desnutrição em ambientes hospitalares é alarmantemente elevada, atingindo mais de 50% dos pacientes hospitalizados em alguns estudos. Em um estudo multicêntrico realizado no Brasil, a prevalência de desnutrição de 48,1%¹⁹, enquanto em outros países da América Latina esse número variou de 40 à 60%²⁰. Em países desenvolvidos, a prevalência de desnutrição hospitalar alcança 44%²¹, destacando-se como um problema global de saúde²².

A desnutrição está associada a vários desfechos adversos na saúde pública, incluindo o aumento da morbidade e mortalidade, prolongamento do tempo de internação hospitalar, maior frequência de readmissões hospitalares e elevação dos custos de cuidados de saúde²³. Em

pacientes oncológicos, a prevalência de desnutrição pode ser ainda mais alta devido aos impactos diretos da doença e dos tratamentos antineoplásicos. A desnutrição em pacientes oncológicos afeta negativamente o seguimento do tratamento, reduzindo a tolerância e exigindo ajustes nas doses de quimioterápicos administrados devido à perda de peso e massa muscular. Os efeitos colaterais das terapias, como anorexia, mucosite, náuseas, vômitos, xerostomia, diarreia e constipação, influenciam diretamente a ingestão alimentar e, conseqüentemente, o estado nutricional dos pacientes. Além disso, a própria doença de base frequentemente exacerba o estado inflamatório e hipercatabólico, contribuindo significativamente para a desnutrição²⁴⁻²⁷.

Segundo o Consenso Brasileiro de Nutrição em Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas (TCTH) publicado em 2020^{17,28}, a deterioração do estado nutricional também influencia negativamente o prognóstico de pacientes submetidos ao TCTH. Estudos demonstram que alterações no estado nutricional após o TCTH podem aumentar a mortalidade, causar recaídas e influenciar negativamente o tempo de enxertia²⁹⁻³¹. A composição corporal dos pacientes também tem sido correlacionada com o aumento de complicações e a diminuição da sobrevida³².

Devido à complexidade da doença de base, ao regime de condicionamento e à toxicidade dos tratamentos, pacientes submetidos ao TCTH são frequentemente considerados em risco de desnutrição ou já desnutridos na primeira avaliação¹⁷. A diminuição da ingestão alimentar devido às alterações gastrointestinais, alta demanda metabólica e má absorção de nutrientes agravadas pelos quimioterápicos são fatores contribuintes significativos¹⁷. Além disso, o desenvolvimento de Doença do Enxerto contra o Hospedeiro (DECH) afeta ainda mais o estado nutricional, especialmente quando acomete o trato gastrointestinal (TGI)¹⁵.

O estado nutricional está intimamente relacionado com a tolerância ao tratamento e o restabelecimento da homeostase. Pacientes desnutridos recebem doses menores de

quimioterápicos e tendem a apresentar mais efeitos colaterais. A ingestão inadequada de proteínas, essenciais para a produção de células de defesa, pode aumentar o risco de infecções e influenciar o tempo de enxertia^{2,17}.

Para identificar precocemente pacientes em risco nutricional, recomenda-se a realização de triagem de risco nutricional e avaliação nutricional o mais breve possível e de forma seriada, permitindo a programação de uma intervenção nutricional adequada para minimizar os efeitos deletérios de um estado nutricional inadequado, idealmente antes do TCTH.

TRIAGEM E AVALIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL

A triagem de risco nutricional necessita de ferramentas com alta sensibilidade para abranger todos os pacientes em risco de desnutrição. Deve ser seguida por uma avaliação nutricional de alta especificidade em pacientes identificados como de risco. Assim, pode-se definir o nível de assistência necessário e implementar uma terapia nutricional específica e individualizada. A triagem do risco nutricional deve ser realizada em até 48 horas após a internação, seguida da avaliação nutricional^{33,34}.

Entidades de referência em nutrição recomendam que as ferramentas de triagem nutricional incluam certos requisitos essenciais^{33,34}. Para pacientes submetidos ao TCTH, o Consenso Brasileiro de Nutrição de TCTH no adulto e o Consenso Brasileiro de Nutrição Oncológica sugerem o uso do Nutritional Risk Screening 2002³⁵. Este instrumento considera a idade do paciente, a ingestão alimentar, a perda de peso, o IMC e o estresse metabólico da doença, atribuindo pontuação máxima para a classificação de risco nutricional no TCTH. Portanto, todos os pacientes submetidos a esse tratamento apresentam risco nutricional estabelecido, independentemente de outros critérios. Dado que todos os pacientes apresentam risco nutricional, uma avaliação nutricional minuciosa é necessária^{17,35}.

Além das ferramentas já mencionadas, outras ferramentas de triagem nutricional amplamente reconhecidas incluem o Malnutrition Universal Screening Tool (MUST)³⁶, utilizado no Reino Unido, que avalia o IMC, a perda de peso não intencional e o efeito de uma doença aguda; a Mini Nutritional Assessment (MNA)³⁷, destinada principalmente a populações idosas e que avalia a ingestão alimentar, perda de peso recente, mobilidade, doenças agudas ou estresse psicológico e IMC; o Nutrition Risk in Critically Ill (NUTRIC) Score³⁸, específico para pacientes em unidades de terapia intensiva (UTI) e que considera idade, comorbidades, dias de internação antes da UTI, níveis de inflamação e gravidade da doença; e a Malnutrition Screening Tool (MST)³⁹, uma ferramenta rápida e eficiente composta por perguntas focadas em perda de peso e redução de ingestão alimentar. Essas ferramentas auxiliam na identificação precoce de pacientes em risco nutricional, permitindo intervenções nutricionais adequadas e personalizadas, contribuindo assim para a melhoria dos desfechos clínicos e da qualidade de vida dos pacientes.

Após a realização da triagem nutricional, a avaliação nutricional se faz necessária. Esta avaliação pode ser realizada por diversas medidas e instrumentos, preferencialmente associando mais de um. As medidas mais utilizadas incluem peso, estatura e índice de massa corporal (IMC). Contudo, quando utilizadas de forma isolada, essas medidas podem não identificar adequadamente a desnutrição nessa população⁴⁰.

A Avaliação Subjetiva Global (ASG) é um instrumento validado comumente utilizado na prática clínica para o diagnóstico nutricional. A ASG considera aspectos como a ingestão alimentar, sintomas gastrointestinais, histórico de peso, capacidade funcional e exame físico de perda de massa muscular⁴¹. Também há disponível a Avaliação Subjetiva Global Produzida pelo Paciente (ASG-PPP) que é um instrumento validado especificamente para pacientes oncológicos, que também considera aspectos como a ingestão alimentar, sintomas gastrointestinais, histórico de peso, capacidade funcional e exame físico de perda de massa

muscular. Porém vale ressaltar que não são todos os pacientes submetidos ao TCTH apresentem neoplasias malignas⁴².

Em 2019, a publicação do Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM) introduziu uma ferramenta de avaliação de desnutrição que inclui várias etapas: triagem de risco nutricional utilizando uma ferramenta validada, avaliação diagnóstica e classificação da severidade da desnutrição. A avaliação diagnóstica inclui três critérios fenotípicos (perda de peso involuntária, IMC e redução de massa muscular) e dois critérios etiológicos (redução da ingestão alimentar ou absorção e inflamação). O diagnóstico é estabelecido quando o paciente apresenta pelo menos um critério fenotípico e um critério etiológico. A severidade da desnutrição é avaliada pelos critérios fenotípicos⁴³.

Outros aspectos a serem avaliados incluem a composição corporal, utilizando medidas como circunferência do braço, dobra cutânea tricipital, circunferência muscular do braço, circunferência da panturrilha e medida do músculo adutor do polegar. Dados bioquímicos disponíveis na prática clínica também podem ser utilizados na avaliação nutricional, mas é necessário atenção às alterações causadas pela patologia e pelo tratamento⁴⁰. Considerando o estado de catabolismo e inflamação do paciente, a utilização da Proteína C-reativa pode ter baixa aplicabilidade, pois pode ser mascarada por ser uma proteína de fase aguda¹⁷.

Contudo, destaca-se que não há uma ferramenta que englobe todos os critérios clínicos, sintomas e complicações de pacientes submetidos ao TCTH. Da mesma forma, não há um consenso sobre as ferramentas disponíveis para serem utilizadas nessa população. A avaliação do estado nutricional é o primeiro passo no atendimento nutricional e tem influência direta na tomada de decisões e na implementação precoce da terapia nutricional. Portanto, mais estudos são necessários nessa área, dada a sua associação com o prognóstico desses pacientes.

JUSTIFICATIVA

A desnutrição parece apresentar influência no prognóstico dos pacientes submetidos ao TCTH, contudo estudos são controversos quanto as complicações resultantes da desnutrição, bem como de quais ferramentas são acuradas para avaliar o estado nutricional nessa população. Diante desse contexto, esse estudo tem por objetivo identificar os estudos que avaliaram desnutrição dessa população, quais as ferramentas empregadas e o impacto de sua alteração nas complicações desses pacientes.

OBJETIVOS

Objetivo principal

Revisar sistematicamente estudos que avaliam a relação da desnutrição com desfechos clínicos em pacientes submetidos ao TCTH.

Objetivos específicos

- a) Verificar a prevalência de desnutrição em pacientes submetidos ao TCTH.
- b) Avaliar o impacto da desnutrição nos desfechos de pacientes submetidos ao TCTH.
- c) Identificar as ferramentas de avaliação nutricional utilizadas para pacientes submetidos ao TCTH.

REFERÊNCIAS

1. Bazinet A, Popradi G. A general practitioner's guide to hematopoietic stem-cell transplantation. *Current Oncology*. 2019;26(3). doi:10.3747/co.26.5033
2. *The EBMT Handbook*.; 2019. doi:10.1007/978-3-030-02278-5
3. Gilleece MH. Blood and marrow transplant handbook: comprehensive guide for patient care. *Bone Marrow Transplant*. 2021;46(12). doi:10.1038/bmt.2011.200
4. Passweg JR, Baldomero H, Bader P, et al. Use of haploidentical stem cell transplantation continues to increase: The 2015 European Society for Blood and Marrow Transplant activity survey report. *Bone Marrow Transplant*. 2017;52(6). doi:10.1038/bmt.2017.34
5. Thomas ED, Lochte HL, Lu WC, Ferrebee JW. Intravenous Infusion of Bone Marrow in Patients Receiving Radiation and Chemotherapy. *New England Journal of Medicine*. 1957;257(11). doi:10.1056/nejm195709122571102
6. Thomas ED. Stem Cell Transplantation: Past, Present and Future. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 1997;45(1).
7. Thomas ED. History, current results, and research in marrow transplantation. *Perspect Biol Med*. 1995;38(2). doi:10.1353/pbm.1995.0001
8. Copelan EA. Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. *New England Journal of Medicine*. 2006;354(17):1813-1826. doi:10.1056/NEJMra052638
9. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. *Dimensionamento Dos Transplantes No Brasil e Em Cada Estado*. São Paulo; 2022.
10. Saúde BrasilM da. *Tópicos Em Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas*.; 2012.
11. *The European Blood and Marrow Transplantation Textbook for Nurses*.; 2023. doi:10.1007/978-3-031-23394-4

12. Symons HJ, Fuchs EJ. Hematopoietic SCT from partially HLA-mismatched (HLA-haploidentical) related donors. *Bone Marrow Transplant.* 2008;42(6). doi:10.1038/bmt.2008.215
13. Penack O, Peczynski C, Mohty M, et al. Association of pre-existing comorbidities with outcome of allogeneic hematopoietic cell transplantation. A retrospective analysis from the EBMT. *Bone Marrow Transplant.* 2022;57(2). doi:10.1038/s41409-021-01502-8
14. Bassim CW, Fassil H, Mays JW, et al. Validation of the National Institutes of Health chronic GVHD Oral Mucosal Score using component-specific measures. *Bone Marrow Transplant.* 2014;49(1):116-121. doi:10.1038/bmt.2013.137
15. Pereira AZ, Vigorito AC, Almeida A de M, et al. Brazilian Nutritional Consensus in Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Graft- versus -host disease. *einstein (São Paulo).* 2020;18. doi:10.31744/einstein_journal/2020ae4799
16. Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group Report. *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* 2015;21(3). doi:10.1016/j.bbmt.2014.12.001
17. Barban JB, Simões BP, Moraes BDG de C, et al. Brazilian Nutritional Consensus in Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Adults. *einstein (São Paulo).* 2020;18. doi:10.31744/einstein_journal/2020ae4530
18. White J V., Guenter P, Jensen G, Malone A, Schofield M. Consensus statement: Academy of nutrition and dietetics and American society for parenteral and enteral nutrition: Characteristics recommended for the identification and documentation of adult malnutrition (undernutrition). *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition.* 2012;36(3). doi:10.1177/0148607112440285

19. Waitzberg DL, Caiaffa WT, Correia MITD. Hospital malnutrition: The Brazilian national survey (IBRANUTRI): A study of 4000 patients. *Nutrition*. 2001;17(7-8). doi:10.1016/S0899-9007(01)00573-1
20. Correia MITD, Perman MI, Waitzberg DL. Hospital malnutrition in Latin America: A systematic review. *Clinical Nutrition*. 2017;36(4). doi:10.1016/j.clnu.2016.06.025
21. Bistrrian BR, Blackburn GL, Vitale J, Cochran D, Naylor J. Prevalence of Malnutrition in General Medical Patients. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 1976;235(15). doi:10.1001/jama.1976.03260410023017
22. Meier R, Stratton R. Basics concepts in nutrition: Epidemiology of malnutrition. *e-SPEN*. 2008;3(4). doi:10.1016/j.eclnm.2008.04.002
23. Correia MITD, Waitzberg DL. The impact of malnutrition on morbidity, mortality, length of hospital stay and costs evaluated through a multivariate model analysis. *Clinical Nutrition*. 2003;22(3). doi:10.1016/S0261-5614(02)00215-7
24. Arends J, Bachmann P, Baracos V, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr*. 2017;36(1):11-48. doi:10.1016/j.clnu.2016.07.015
25. Pinho NB de. CONSENSO NACIONAL DE NUTRIÇÃO ONCOLÓGICA. *MINISTÉRIO DA SAÚDE Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA)*. 2015;2ª Edição.
26. Brasil. *Consenso Nacional de Nutrição Oncológica*. Vol 53.; 2013.
27. Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P, et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. *Clinical Nutrition*. 2021;40(5). doi:10.1016/j.clnu.2021.02.005
28. Gonçalves SEAB, Ribeiro AAF, Hirose EY, et al. Brazilian Nutritional Consensus in Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Elderly. *einstein (São Paulo)*. 2019;17(2). doi:10.31744/einstein_journal/2019ae4340

29. Hirose EY, de Molla VC, Goncalves MV, et al. The impact of pretransplant malnutrition on allogeneic hematopoietic stem cell transplantation outcomes. *Clin Nutr ESPEN*. 2019;33:213-219. doi:10.1016/j.clnesp.2019.05.005
30. Baumgartner AC, Schuetz P. Nutritional support practices in hematopoietic stem cell transplantation centers: A nationwide comparison. *Endocr Rev*. 2017;38(3). <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L617152555&from=export>
31. Fuji S, Kim SW, Yoshimura K ichi, et al. Possible Association between Obesity and Posttransplantation Complications Including Infectious Diseases and Acute Graft-versus-Host Disease. *BIOLOGY OF BLOOD AND MARROW TRANSPLANTATION*. 2009;15(1):73-82. doi:10.1016/j.bbmt.2008.10.029
32. Price S, Kim Y. Body Composition Impacts Hematopoietic Stem Cell Transplant Outcomes in Both Autologous and Allogeneic Transplants: A Systematic Review. *NUTRITION AND CANCER-AN INTERNATIONAL JOURNAL*. doi:10.1080/01635581.2021.2020303
33. Kondrup J, Allison SP, Elia M, Vellas B, Plauth M. ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. *Clinical Nutrition*. 2003;22(4). doi:10.1016/S0261-5614(03)00098-0
34. Jensen GL, Compher C, Sullivan DH, Mullin GE. Recognizing malnutrition in adults: Definitions and characteristics, screening, assessment, and team approach. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2013;37(6). doi:10.1177/0148607113492338
35. Kondrup J, Ramussen HH, Hamberg O, et al. Nutritional risk screening (NRS 2002): A new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clinical Nutrition*. 2003;22(3). doi:10.1016/S0261-5614(02)00214-5
36. Stratton RJ, Hackston A, Longmore D, et al. Malnutrition in hospital outpatients and inpatients: prevalence, concurrent validity and ease of use of the 'malnutrition universal screening tool' ('MUST') for adults. *British Journal of Nutrition*. 2004;92(5). doi:10.1079/bjn20041258

37. Guigoz Y. The Mini Nutritional Assessment (MNA®) review of the literature - What does it tell us? *Journal of Nutrition, Health and Aging*. 2006;10(6).
38. Heyland DK, Dhaliwal R, Jiang X, Day AG. Identifying critically ill patients who benefit the most from nutrition therapy: the development and initial validation of a novel risk assessment tool. *Crit Care*. 2011;15(6). doi:10.1186/cc10546
39. Ferguson M, Capra S, Bauer J, Banks M. Development of a valid and reliable malnutrition screening tool for adult acute hospital patients. *Nutrition*. 1999;15(6). doi:10.1016/S0899-9007(99)00084-2
40. Cederholm T, Bosaeus I, Barazzoni R, et al. Diagnostic criteria for malnutrition - An ESPEN Consensus Statement. *Clinical Nutrition*. 2015;34(3). doi:10.1016/j.clnu.2015.03.001
41. Detsky AS, McLaughlin J, Baker JP, et al. What is subjective global assessment of nutritional status? *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 1987;11(1). doi:10.1177/014860718701100108
42. Bauer J, Capra S, Ferguson M. Use of the scored Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) as a nutrition assessment tool in patients with cancer. *Eur J Clin Nutr*. 2002;56(8). doi:10.1038/sj.ejcn.1601412
43. Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD, et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition – A consensus report from the global clinical nutrition community. *Clinical Nutrition*. 2019;38(1). doi:10.1016/j.clnu.2018.08.002