



UFRJ

Universidade Federal do Rio de Janeiro

Centro de Ciências da Saúde

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Medicina - Clínica Médica

Núcleo de Pesquisa em Micronutrientes - NPqM

FELIPE DOS SANTOS MELO

Avaliação do Estado Nutricional de Vitamina A e sua Relação com Desfechos Clínicos em Adultos Submetidos ao Transplante Alogênico de Células Tronco Hematopoiéticas

Linha de Pesquisa: Nutrição Clínica

RIO DE JANEIRO

2024

FELIPE DOS SANTOS MELO

Avaliação do Estado Nutricional de Vitamina A e sua Relação com Desfechos Clínicos em Adultos Submetidos ao Transplante Alogênico de Células Tronco Hematopoiéticas

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências.

Orientador: Prof^a-Dr^a-Andréa Ramalho

Co - Orientador: Dr^a-Cristiane D'Almeida

RIO DE JANEIRO

Março de 2024

Avaliação do Estado Nutricional de Vitamina A e sua Relação com Desfechos Clínicos em Adultos Submetidos ao Transplante Alogênico de Células Tronco Hematopoiéticas

FELIPE DOS SANTOS MELO

Orientador:

Prof^aDr^a Andréa Ramalho

Co - Orientador:

Dr^a Cristiane D'Almeida

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências.

Aprovada por:

Presidente da Banca Examinadora - Prof. Dra. Rejane Andréa Ramalho Vukasin

Banca :Dr. Leonardo Borges Murad

Banca Dr^a. Wanélia Vieira Afonso

Banca Prof. Dr. Renata de Mello Perez

Rio de Janeiro

Março de 2024

AGRADECIMENTOS

Ao templo, que faz tudo acontecer por meio de uma luz Maior.

Aos meus progenitores pelo apoio, mesmo com pouca compreensão do peso dessa obra.

À Dra. Eliana Abdelhay por acreditar e depositar sua confiança ao me conceder espaço no conjunto de laboratórios do CEMO. Sem este apoio este estudo não seria possível.

À toda equipe do laboratório do CEMO e pra todos aqueles que fazem do transplante uma trajetória mais humana e saudável para o paciente transplantado.

À equipe e a chefia do Serviço de Nutrição e Dietética do Hospital do Câncer I que sempre me apoia e credita sua confiança no trabalho que desenvolvo.

À Dra. Cristiane D'Almeida por sua paciência e cuidado desde o final da minha residência em oncologia no INCA.

À Dra. Renata Martucci pelo apoio logo no início da concepção deste trabalho.

À todos os membros desta banca por seu interesse em participar desse passo importante em minha vida.

À Dra. Andrea Ramalho sendo um ser humano ímpar, capaz de trazer luz pros nossos pensamentos e ao mesmo tempo acolher e ensinar com amor no que faz.

“O importante não é ser o primeiro ou primeira, o importante é abrir caminhos.”

Conceição Evaristo.

RESUMO

MELO, Felipe dos Santos. **Avaliação do estado nutricional de vitamina A e sua relação com desfechos clínicos em adultos submetidos ao transplante alogênico de células tronco hematopoiéticas.** Rio de Janeiro, 2024. Dissertação (Mestrado em Medicina: área de concentração Ciências) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2024.

Introdução: Pacientes submetidos ao Transplante Alogênico de Células Tronco Hematopoiéticas (TACTH) possuem risco potencial para deficiências de micronutrientes, incluindo a vitamina A. As funções essenciais dessa vitamina podem estar diretamente associadas aos desfechos clínicos observados no contexto do TACTH.

Objetivo: Avaliar a concentração de retinol e sua relação com desfechos clínicos em adultos submetidos ao TACTH.

Métodos: Estudo de coorte retrospectivo composto por 40 adultos entre 20 e 59 anos. A Doença do Enxerto contra o Hospedeiro aguda (DECHa) e a variante aguda gastrointestinal (DECHa G) foram estabelecidas por critérios clínicos e histopatológicos. Obteve-se dados sobre a incidência de complicações clínicas e IMC dos pacientes pelos prontuários da instituição, sendo este último categorizado de acordo com critérios estabelecidos pela OMS. O retinol sérico foi analisado por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência com detector ultravioleta nos dias do transplante (D0), D+30 e D+60 após o transplante. O ponto de corte para diagnosticar a deficiência de vitamina A (DVA) foi estabelecido em retinol sérico $<1,05 \mu\text{mol/L}$. A DVA foi categorizada como grave, moderada e leve, utilizando classes intervalares de $0,35 \mu\text{mol/L}$ do retinol sérico. As concentrações de retinol foram confrontadas com as categorias de IMC e divididos em tercís ($\geq T3$ ou $< T3$) para análise de sua associação com os desfechos clínicos seguintes: mucosite oral, neutropenia febril, DECHa de qualquer órgão e DECHa G, bem como mortalidade, ao longo de 1 ano. As análises estatísticas foram realizadas pelo Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) com nível de significância de 5%.

Resultados: Dos pacientes avaliados, 59,6% eram do sexo masculino, com média de idade de 39 ± 10 anos. As doenças mais frequentes incluíam Leucemia Mieloide

Aguda (46,2%) e Leucemia Linfóide Aguda (28,8%). O TACTH mais prevalente foi o Alogênico Aparentado (48,1%), seguido pelo Alogênico Não Aparentado (30,8%) e pelo Transplante Haploide. A fonte de células-tronco hematopoiéticas foi predominantemente de medula óssea (77,5%), seguida por sangue periférico (22,5%). Houve uma distribuição significativa de pacientes em eutrofia (37,5%) e sobrepeso (30,0%), sendo que apenas 5,0% apresentaram desnutrição no momento da admissão. A DVA foi diagnosticada em 47,5% dos pacientes no D0. As concentrações de retinol aumentaram significativamente no D+30 em comparação com o D0 ($p < 0,001$), mantendo-se elevados também no D+60 ($p < 0,001$). A maioria dos casos de DVA foi categorizada como leve (73%) e moderada (21%), apresentando uma diminuição para 15% no D+60. Houve menor incidência de DECHa (36% vs. 67%; $p < 0,01$) e DECHGa G (9% vs. 25%; $p = 0,02$) nos grupos com valores mais elevados de retinol. Além disso, a mortalidade em 1 ano também foi inferior no grupo com valores de retinol mais elevados (20% vs. 40%; $p = 0,05$).

Conclusão: Os níveis séricos de retinol não permanecem constantes ao longo do TCTH, apresentando uma redução significativa no D0, coincidindo com a maioria dos casos de DVA. Observa-se que níveis mais elevados de retinol parecem exercer uma influência positiva sobre os desfechos clínicos associados ao TCTH.

Palavras-chave: vitamina A, retinol, deficiência de vitamina A, transplante alogênico, doença do enxerto contra o hospedeiro aguda, mucosite, neutropenia febril

ABSTRACT

MELO, Felipe dos Santos. **Assessment of vitamin A nutritional status and its relationship with clinical outcomes in adults undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.** Rio de Janeiro, 2024. Dissertação (Mestrado em Medicina: área de concentração Ciências) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2024.

Background: Patients undergoing Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation (ASCT) are potential at risk for micronutrient deficiencies, including vitamin A. The functions of this vitamin are essential and may be directly related to the clinical outcomes observed in the context of ASCT.

Objective: To evaluate serum levels of Retinol and its relationship with clinical outcomes in adults undergoing ASCT.

Methods: Retrospective study involving 40 patients where serial analyzes of serum Vitamin A levels were carried out on the day of transplantation (D0) and on days D+30 and D+60 post-transplant. Acute Graft-versus-Host Disease (aGVHD) and the acute gastrointestinal variant (aGVHD G) were established based on clinical criteria and histopathological examinations. Vitamin A was analyzed by High Performance Liquid Chromatography (HPLC-UV). Individuals were classified as having vitamin A deficiency (VAD) when the serum retinol value was $< 1.05 \mu\text{mol/L}$. VAD was classified into severe ($< 0.35 \mu\text{mol/L}$), moderate ($\geq 0.35 \mu\text{mol/L} < 0.70 \mu\text{mol/L}$) and mild ($\geq 0.70 \mu\text{mol/L} < 1.05 \mu\text{mol/L}$) deficiency. Data about the incidence of complications and BMI values were obtained from the medical records. BMI was classified according to cutoff points adopted by WHO. Subsequently, results of retinol analyzes were compared with BMI values and dichotomized into $\geq T3$ or $< T3$ tertiles to relate to clinical outcomes such as incidence of Oral Mucositis, Mortality, Febrile Neutropenia, aGVHD of any organ and aGVHD G at 1 year. Statistical analyzes were performed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) with a significance level of 5%.

Results: Among the patients selected for the analyses, 59.6% (n=24) were male. The average age of the individuals was 39 ± 10 years. The most common diseases in this study were Acute Myeloid Leukemia (46.2%), followed by Acute Lymphoid Leukemia (28.8%). The most prevalent type of ASCT in this study was related Allogeneic

(48.1%), followed by unrelated Allogeneic (30.8%) and Haploidentical Transplant. As for the source of hematopoietic stem cells, the majority were from Bone Marrow, comprising 77.5% (n=31) while Peripheral Blood represented only 22.5% (n=9). A significant distribution of patients was observed between the diagnoses of Normal Weight (37.5%) and Overweight (30.0%), while only 5.0% were classified as Malnutrition at the time of admission. Retinol levels were significantly higher on D+30 compared to D0 ($p<0.001$), also remaining high on D+60 ($p<0.001$). VAD was found in 47.5% of patients on D0, with a significantly greater number of patients being diagnosed with VAD in this period compared to D+30 and D+60 ($p<0.01$). The majority of DVA cases found in this study were classified as mild (73% of cases) and moderate (21% of cases), with a reduction to just 15% of VAD cases at D+60. There was a lower incidence of aGVHD (36% vs. 67%; $p<0.01$) and aGVHD G (9% vs. 25%; $p=0.02$) in the groups with higher retinol values. One-year mortality was also lower in the group with higher serum vitamin A concentration (20% vs. 40%; $p=0.05$).

Conclusions: Retinol levels do not remain constant throughout HSCT, showing a significant reduction in D0, coinciding with most cases of VAD. It is observed that higher levels of retinol seem to have a positive influence on the clinical outcomes associated with HSCT.

Key words: retinol, vitamin A deficiency, allogeneic transplant, acute graft-versus-host disease, mucositis, febrile neutropenia

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- AAS** – Anemia Aplástica Severa
AF – Anemia de Fanconi
ALH – Antígeno Leucocitário Humano
AR – Ácido Retinóico
CAA – Células Apresentadoras de Antígeno
CEMO – Centro de Transplante de Medula Óssea
CMV – Citomegalovírus
CTH – Células Tronco Hematopoiéticas
CTL – Linfócitos T Citotóxicos
DECH – Doença do Enxerto contra o Hospedeiro
DECHa – Doença do Enxerto contra o Hospedeiro Aguda
DECHc – Doença do Enxerto contra o Hospedeiro Crônica
DECHG - Doença do Enxerto contra o Hospedeiro Gastrointestinal
DECHGa - Doença do Enxerto contra o Hospedeiro Gastrointestinal Aguda
DVA – Deficiência de Vitamina A
EN – Estado Nutricional
EO – Estresse Oxidativo
ER - Éster de Retinol
EROs – Espécies Reativas de Oxigênio
FasL – Via do Ligante Fas/Fas
HPN – Hemoglobinúria Paroxística Noturna
INCA – Instituto Nacional de Câncer
LLA - Leucemia Linfóide Aguda
LMA- Leucemina Mielóide Aguda
LMC – Leucemia Mieloide Crônica
LNH – Linfoma não Hodgkin
LPS - Lipopolissacarídeo
MAP- Moléculas Associadas a Antígeno
MF – Micose Fungoide
MM- Mieloma Múltiplo
MO- Medula Óssea

MUCO – Mucosite Oral
NF- Neutropenia Febril
NK – *Natural Killer*
PCR – Proteína C- Reativa
T3 – 3º Tercil
RBP- Proteína Transportadora de Retinol
REDOME - Registro Nacional de Doadores de Medula Óssea
RIR - Regime de Intensidade Reduzida
SP – Sangue Periférico
SLD- Sobrevida Livre de Doença
TCTH – Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas
TGI – Trato Gastrointestinal
TH – Transplante Haploidêntico
THA – Transplante Alogênico Aparentado
TACTH- Transplante Alogênico de Células Tronco Hematopoiéticas
THNA- Transplante de Alogênico Não Aparentado
TNF – α – Fator de Necrose Tumoral alfa
μmol/L – Micromol por Litro

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Características clínicas e gerais da população do estudo.	33
Tabela 2	Níveis de retinol ao longo do estudo	34
Tabela 3	Distribuição e Graus de DVA	35
Tabela 4	Níveis de retinol (D0) conforme diagnóstico nutricional por IMC.	36
Tabela 5	Distribuição de Casos de DVA por Classificação de Estado Nutricional segundo o IMC(D0).	36
Tabela 6	Distribuição das incidências dos desfechos clínicos de acordo com a concentração de retinol, nos dias D0, D+30 e D+60.	37

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Impacto nutricional do TCTH.	21
Figura 2	Fluxograma de seleção de pacientes e análises do estudo.	33
Figura 3	Valores de IMC não se correlacionam com concentração de retinol no D0.	35

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	Critérios para diagnóstico e graus de DECHG.	30
-----------------	--	----

LISTA DE ANEXOS

Anexo I	Aprovação no Comitê de Ética	54
----------------	------------------------------	----

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	17
2 REFERENCIAL TEÓRICO	18
2.1 O TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS E AS DOENÇAS HEMATOLÓGICAS: O PANORAMA ATUAL	18
2.2 O TCTH E SUAS IMPLICAÇÕES NUTRICIONAIS: O IMPACTO NA DEFICIÊNCIA DE MICRONUTRIENTES	19
2.3 VITAMINA A E COMPLICAÇÕES CLÍNICAS ASSOCIADAS AO TCTH	21
2.3.1 VITAMINA A	21
2.3.2 DOENÇA DO ENXERTO CONTRA O HOSPEDEIRO AGUDA (DECHA)	23
2.3.3 MUCOSITE ORAL E NEUTROPENIA FEBRIL	26
3 JUSTIFICATIVA	27
4 OBJETIVO GERAL	28
4.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	28
5 CASUÍSTICA E MÉTODOS	28
5.1 DESENHO DO ESTUDO	28
5.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO	28
5.3 POPULAÇÃO DO ESTUDO	29
5.4 INSTRUMENTOS E TÉCNICAS PARA ANÁLISES DOS DADOS	29
5.4.1 CONCENTRAÇÃO SÉRICA DE RETINOL (VITAMINA A) E SUA RELAÇÃO COM OS DESFECHOS CLÍNICOS	30
5.4.2 ANÁLISES ESTATÍSTICAS	31
6 RESULTADOS	32
7 DISCUSSÃO	38
8 CONCLUSÃO	47
9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	48
ANEXOS	55
ANEXO I. APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA	55

1 INTRODUÇÃO

O Transplante Alogênico de Células Tronco Hematopoiéticas (TACTH) compreende uma modalidade de tratamento amplamente utilizada para indivíduos portadores de doenças que acometem linhagens de células sanguíneas. Este procedimento envolve uma abordagem complexa que, inicialmente, visa reduzir as células hematopoiéticas na medula óssea do indivíduo sob tratamento. Em seguida, é realizada a infusão de células saudáveis proveniente de um doador, que pode ser aparentado ou não aparentado que substituirão o processo de hematopoese defeituoso (BALASSA; DANBY; ROCHA, 2019; BAZINET; POPRADI, 2019).

A vitamina A é um micronutriente essencial, cujo papel na saúde humana destaca-se pela sua funcionalidade em diversos contextos. Além de desempenhar importantes funções durante a gestação e contribuir para a manutenção adequada da função visual, ela integra o complexo antioxidante na bicamada lipídica celular, apresentando outras funções fisiológicas conhecidas. Não obstante, alguns estudos têm apontado a importância desta vitamina como um fator de modulação no sistema imunológico, em diversas situações (RAMALHO, 2017; 2024; D'AMBROSIO; CLUGSTON; BLANER, 2011; BLANER et al., 2016). Uma das funções já estabelecidas da Vitamina A inclui o seu tropismo de células T associadas à mucosa do Trato Gastrointestinal (TGI) e a resistência a doenças infecciosas (D'AMBROSIO; CLUGSTON; BLANER, 2011; BLANER et al., 2016).

Existem evidências que sugerem uma associação entre concentração sérica diminuída de vitamina A e uma maior incidência de complicações clínicas relacionadas ao Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas (TCTH), tais como a Doença do Enxerto contra o Hospededeiro Aguda (DECHa), Mucosite Oral e Óbito por mecanismos ainda pouco explorados (AOYAMA et al., 2013; DODGE et al., 2016; LOUNDER et al., 2017; CHEN; MAYNE, 2018; ZHENG; TAYLOR; CHEN, 2018). Da mesma maneira, o Estado Nutricional (EN) dos indivíduos nas fases que antecedem o tratamento, assim como nos dias consecutivos ao transplante, desempenham um papel fundamental na redução de complicações tanto precoces quanto tardias. Isso inclui benefícios como a diminuição do tempo de internação, melhoria na resposta ao enxerto e aumento da qualidade de vida no pós-transplante (BLANER et al., 2016).

O risco associado ao desenvolvimento das complicações clínicas relacionadas ao transplante é principalmente vinculado a fatores não modificáveis, distribuídos entre os receptores e doadores, como idade, protocolo de condicionamento, profilaxia empregada, e a compatibilidade relacionada ao Antígeno Leucocitário Humano (ALH) (RUUTU et al., 2012; GONÇALVES et al., 2019). Entretanto, outros fatores modificáveis como o EN e certos nutrientes, estão sendo investigados como estratégias para prevenir ou reduzir a incidência destas complicações (CHEN; MAYNE, 2018; ZHENG; TAYLOR; CHEN, 2018).

Contudo, observa-se uma lacuna significativa na quantidade de estudos abordando essa temática, e os resultados disponíveis até o momento são inconclusivos. Diante desse cenário, o presente estudo tem como objetivo investigar o estado nutricional de Vitamina A e sua possível correlação com a incidência de complicações clínicas em indivíduos submetidos ao transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas como modalidade terapêutica para suas malignidades hematológicas.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 O TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS E AS DOENÇAS HEMATOLÓGICAS: O PANORAMA ATUAL

O TCTH é um procedimento de alta complexidade empregado no tratamento de doenças hematológicas potencialmente fatais como a Anemia Aplásica Severa (AAS), Mieloma Múltiplo (MM), Leucemias, Linfomas, entre outras (BALASSA; DANBY; ROCHA, 2019; BAZINET; POPRADI, 2019a).

Nos últimos anos, observou-se um aumento significativo no número de pacientes submetidos a esse procedimento, impulsionado pelas melhorias nas práticas, resultando em maior segurança e sobrevida para os pacientes (PEREIRA et al., 2021). Atualmente, mais de 50,000 transplantes são realizados anualmente no mundo (BAZINET; POPRADI, 2019b).

No Brasil, segundo a Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea (SBTMO, 2021), no período de 2008 a 2019, foram registrados cerca 7.264 transplantes. Durante esse intervalo, observou-se um aumento tanto no número de

centros de transplante quanto no número de doadores cadastrados no Registro Nacional de Doadores de Medula Óssea (REDOME), ampliando significativamente a capacidade de realização de novos transplantes em todo o país. O número de TCTH também aumentou no período, passando de 208 procedimentos registrados em 2008 para 1.073 transplantes realizados em 2019. A maioria dos transplantes realizados no Brasil é de origem alogênica, ultrapassando o número de transplantes autólogos. Em 2019, foram realizados mais de 500 procedimentos alogênicos. Entre as principais doenças hematológicas que foram tratadas através do TACTH estão a Leucemia Mielóide Aguda (LMA) e a Leucemia Linfóide Aguda (LLA).

2.2 O TCTH E SUAS IMPLICAÇÕES NUTRICIONAIS: O IMPACTO NA DEFICIÊNCIA DE MICRONUTRIENTES

O TCTH é um procedimento que consiste em substituir as células doentes no organismo do hospedeiro por Células Tronco Hematopoiéticas (CTH) saudáveis na Medula Óssea (MO). Para que esse processo ocorra, é necessário a implantação de um regime de condicionamento que tem como o objetivo induzir a mielossupressão, reduzindo, assim, a níveis aceitáveis o número de células progenitoras viáveis na MO. Posteriormente, o paciente é submetido à infusão efetiva de CTH proveniente de um doador compatível (BAZINET; POPRADI, 2019b).

O doador de CTH pode assumir duas formas distintas no contexto do transplante: o próprio paciente, no caso do Transplante Autólogo, ou um doador, que pode ser aparentado ou não aparentado, caracterizando assim o Transplante Alogênico. Na prática clínica, as fontes mais utilizadas de CTH podem compreender tanto a MO quanto o Sangue Periférico (SP). Ambas as fontes apresentam vantagens e desvantagens que devem ser cuidadosamente avaliadas, de acordo com o risco de complicações esperadas para o paciente (AMOUZEGAR; DEY; SPITZER, 2019; PEREIRA et al., 2021).

A indução da mielossupressão pode ser atingida por meio de diferentes regimes de condicionamento. O regime mieloablativo, caracterizado por altas doses de quimioterapia ou radioterapia, é uma abordagem, assim como o não mieloablativo e o Regime de Intensidade Reduzida (RIR). Para cada doença podem existir diferentes protocolos ou protocolos de condicionamento mais indicados que são constantemente revisados de acordo com estudos observacionais (DEEG;

SANDMAIER, 2010; GYURKOCZA; SANDMAIER, 2014). A fim de facilitar a implementação das intervenções clínicas nas diferentes fases do transplante, um cronograma é seguido, marcado por uma contagem regressiva nos dias que antecedem o transplante (por exemplo, D-5, D-4, D-3...), durante o período de condicionamento. A infusão CTH ocorre no dia designado como D0, a partir do qual é estabelecida uma contagem progressiva dos dias pós-transplante (por exemplo, D+1, D+2, D+3...). Essa abordagem estruturada visa otimizar o acompanhamento e a avaliação do paciente ao longo do processo.

Apesar da curta duração do regime de condicionamento, devido aos efeitos combinados da quimioterapia e radioterapia, esse período é considerado de extrema relevância, durante o qual o paciente enfrenta efeitos adversos de impacto clínico e nutricional. Esses efeitos incluem acentuada redução na ingestão alimentar, náuseas, vômitos, diarreia, aumento das demandas nutricionais, estresse oxidativo, Neutropenia Febril (NF), infecções, mucosite, constipação, disbiose intestinal, disgeusia, entre outros. A sintomatologia experimentada por estes pacientes contribui para alterações significativas no hábito alimentar e conseqüentemente na redução da ingestão de alimentos e nutrientes essenciais (BARBAN et al., 2018). O TACTH é um procedimento complexo, no qual é reconhecida a diminuição da ingestão de nutrientes, devido aos efeitos adversos do protocolo de condicionamento pré-transplante. Além disso, durante esse período, o risco das deficiências nutricionais é elevada (TANAKA et al., 2019) (Figura 1).

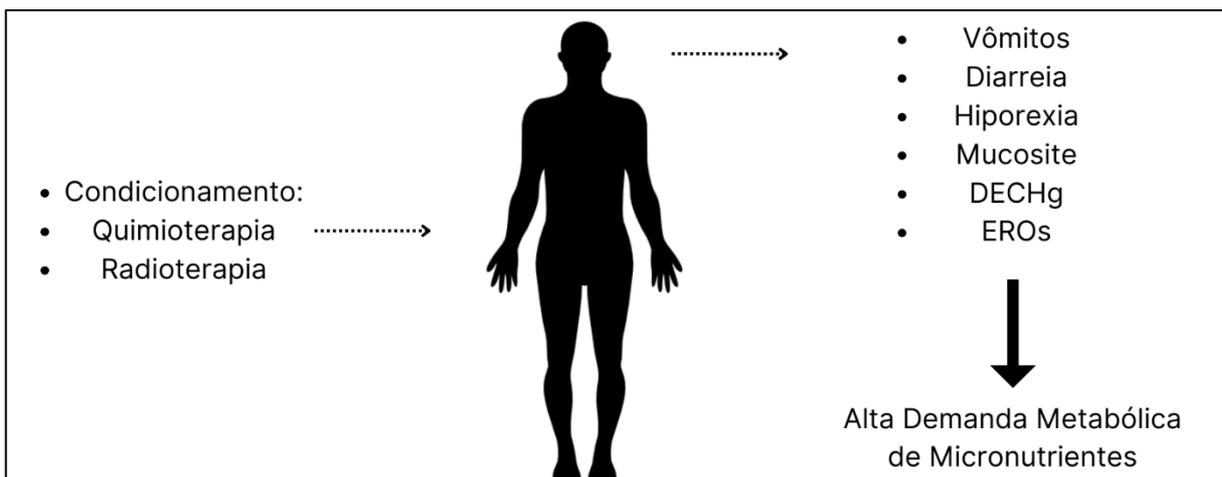
Dessa forma, durante o período do TCTH, uma importante parcela de pacientes está em risco de desnutrição, apresentando inadequações quanto ao seu estado nutricional (MARTIN-SALCES et al., 2008). As deficiências nutricionais são evidenciadas principalmente por meio de alterações da composição corporal e a redução da ingestão de nutrientes, exercendo impacto direto nos desfechos clínicos destes pacientes (HORSLEY; BAUER; GALLAGHER, 2005; URBAIN et al., 2013; SCHAFFRATH et al., 2022).

NANNYA et. al, 2014 encontraram deficiências ou inadequação de pelo menos três nutrientes em 15 pacientes submetidos ao TCTH no período pré-transplante até o D+28. Essas evidências incluíram a Vitamina C (ácido ascórbico), Zinco e a Vitamina B1 (tiamina). A deficiência de zinco foi associada ao evento de diarreia, atribuído às

perdas gastrointestinais, enquanto a deficiência de Vitamina C correlacionou-se com o aumento dos marcadores inflamatórios, como a Proteína C – Reativa (PCR).

De acordo com FARHADFAR et. al 2020, uma análise envolvendo 90 sobreviventes do TCTH revelou inadequação na ingestão de nutrientes. A ingestão insuficiente de vitaminas A, C e D (calciferol), bem como magnésio e cálcio, sugeriu inadequação, tendo como o principal fator limitante, a redução da ingestão dos alimentos e a alteração de paladar (p=0.02). JABBOUR et. al 2021, em um estudo prospectivo randomizado envolvendo 46 pacientes, encontraram baixos níveis de ingestão de vitaminas lipossolúveis como o alfa-tocoferol (Vitamina E), beta – caroteno (Vitamina A) e vitamina D no período pré-transplante. A mediana de ingestão dessas vitaminas atendeu a menos de 15 a 20% das necessidades destes indivíduos. Porém, não foram observadas deficiências de ingestão para outras vitaminas e minerais durante esse período.

Figura 1. Impacto nutricional do TCTH.



Fonte: (MELO, 2024)

2.3 VITAMINA A E COMPLICAÇÕES CLÍNICAS ASSOCIADAS AO TCTH

2.3.1 VITAMINA A

O termo “vitamina A” comumente refere-se aos metabólitos do retinol, incluindo sua forma de armazenamento em Éster de Retinol (ER) além de suas formas ativas, o retinaldeído e o Ácido Retinóico (AR). Também pode ser utilizado para descrever componentes com atividade de vitamina A, como o β -caroteno, α -caroteno e β -criptoxantina (BLANER et al., 2016).

Essa vitamina pertence ao grupo de vitaminas lipossolúveis que devem ser adquiridas por meio da dieta devido ao fato do metabolismo humano ser incapaz de sintetizá-la. Seu principal sítio de armazenamento é o tecido hepático, de forma que cerca de 70% de Vitamina A no corpo humano encontra-se no fígado, órgão também responsável pela regulação dos níveis séricos desta vitamina por meio da síntese da proteína ligadora de retinol (RBP) (D'AMBROSIO; CLUGSTON; BLANER, 2011; BLANER et al., 2020)).

A vitamina A é um micronutriente essencial e seu papel na saúde humana tem como destaque a sua funcionalidade: (i) durante a gestação contribuindo para a regulação do processo mitótico e epitelização de tecidos do feto ; (ii) na manutenção da função adequada da visão, participando da estrutura da rodopsina nos bastonetes do tecido oftálmico; (iii) integrando o complexo antioxidante na bicamada lipídica celular, além de outras funções fisiológicas bem estabelecidas (RAMALHO, 2010; 2017 ;BANG, 2023; BLANER ET AL., 2016, 2020; THIRUNAVUKARASU; ROSS; GILBERT, 2022).

Os metabólitos do retinol (AR, ER, β -caroteno, α -caroteno e β -criptoxantina) atuam como antioxidantes não enzimáticos por mecanismos capazes de reduzir o estresse oxidativo, doando ou recebendo elétrons na bicamada lipídica, quelando o oxigênio singlete, e dessa forma reduzindo EROs (BENTO et al., 2020; BURZYŃSKI; FICHNA; TARASIUK, 2023; RIBAMAR et al., 2022).

Não obstante, alguns estudos têm apontado a importância desta vitamina como um fator de modulação do sistema imunológico, em diversas situações (RAMALHO, 2017; D'AMBROSIO; CLUGSTON; BLANER, 2011, 2016). Ao desempenhar papel-chave na manutenção da integridade das mucosas, diferenciação, crescimento e função de neutrófilos, células Natural Killer (NK), monócitos, células de Langerhans e linfócitos T e B, na modulação da resposta de células fagocitárias, no estímulo à fagocitose, expressão de mucina, queratina e citocinas, na produção de imunoglobulinas, participação na hematopoiese e no processo de apoptose; ainda participa da ativação da citotoxicidade mediada por células e o aumento na resposta de timócitos a mitógenos específicos (CHEN; WEISKIRCHEN; WEISKIRCHEN, 2023).

De outra maneira, o AR aumenta a porcentagem de células linfóides que expressam marcadores de superfície de linfócitos-T auxiliares, enquanto o β -caroteno

aumenta a percentagem de células linfoides com expressão de marcadores de células Natural Killer, o que sugere uma atuação diferenciada dos vários retinoides na imunidade celular específica. Estudos prévios demonstraram que um ambiente de Deficiência de Vitamina A (DVA) favorece a diferenciação de células Th1 e uma dieta rica em vitamina A está associada ao aumento da produção de citocinas em células Th2 (CANTORNA; NASHOLD; HAYES, 1995; CUI; MOLDOVEANU; STEPHENSEN, 2000 CHEN; WEISKIRCHEN; WEISKIRCHEN, 2023; O'CONNOR; VARSHOSAZ; MOISE, 2022).

Uma das funções já estabelecidas da Vitamina A inclui a influência no tropismo de células T associadas à mucosa do TGI e a resistência a doenças infecciosas. Estes fatores devem-se a presença de Receptores de AR (RAR) nos linfócitos T. (D'AMBROSIO; CLUGSTON; BLANER, 2011; BLANER et al., 2016).

Por outro lado, as Células Apresentadoras de Antígeno (CAA) expressam retinoaldeído desidrogenase e secretam AR. Os efeitos do AR per se incluem funções autócrinas e parácrinas no sistema imunológico. Os efeitos autócrinos incluem regulação positiva da molécula tipo I de histocompatibilidade principal não clássica de CD1d e metaloproteinase-9 da matriz. Os efeitos parácrinos, por sua vez regulam várias populações de células de linhagem de linfócitos. O AR aumenta a regulação das células T e direciona o *homing* dos linfócitos para as mucosas dos tecidos. A apresentação do antígeno lipídico CD1d expande as populações de células Natural Killer (NK), de modo que as CAA também podem ser sítios centrais na realização das funções do sistema imunológico da vitamina A (DURIANCIK; LACKEY; HOAG, 2010).

2.3.2 DOENÇA DO ENXERTO CONTRA O HOSPEDEIRO AGUDA (DECHA)

A DECH representa a principal complicação e uma das principais causas de morbimortalidade associada ao transplante em pacientes que recebem CTH de um doador aparentado ou não aparentado, também conhecido como transplante alogênico (JAGASIA et al., 2012; ZEISER; TESHIMA, 2021). Essa condição manifesta-se como uma doença sistêmica de rápida progressão, sendo mediada por componentes do sistema imunológico, principalmente os Linfócitos T, resultando em injúria dos tecidos envolvidos (BRASIL, 2012).

A escassez de doadores que apresentam compatibilidade histológica com o receptor resulta em uma significativa proporção de pacientes suscetíveis ao

desenvolvimento da DECH, uma das principais complicações que surgem após um procedimento de transplante alogênico. A DECH pode afetar diversos tecidos e órgãos como pulmão, fígado, pele, olhos, além do TGI. A incidência de DECH pode variar entre 40 a 60% dos pacientes transplantados e a mortalidade pode atingir cerca de 15% dos pacientes submetidos ao TACTH (RAMACHANDRAN; KOLLI; STROWD, 2019). Os principais sítios de desenvolvimento da DECH são a pele (81%), TGI (54%) e fígado (50%), entretanto, vários órgãos e tecidos podem ser acometidos pela DECH de maneira isolada ou em concomitância. (GHIMIRE et al., 2017).

Os fatores de risco não modificáveis para DECH incluem disparidade do sexo entre o doador e receptor/ número de filhos no sexo feminino, relação entre a idade do doador/receptor, fonte de CTH, o protocolo de condicionamento empregado e a compatibilidade associada ao ALH. (RUUTU et al., 2012; GONÇALVES et al., 2019). Por outro lado, a DECH do Trato Gastrointestinal (DECHG) representa uma complicação que pode se manifestar em cerca de 39 a 59% nos pacientes transplantados (BOUZAS et al., 2010; PELED; HANASH; JENQ, 2016; GONÇALVES et al., 2019).

A DECH pode manifestar-se de duas maneiras distintas: a forma aguda (DECHa) e a forma crônica (DECHc). Embora ambas as apresentações possam compartilhar mecanismos fisiopatológicos semelhantes, é conhecido que a DECHa atua como um fator de risco para o subsequente desenvolvimento da DECHc (GHIMIRE et al., 2017). Este elo entre as duas formas da DECH destaca a complexidade do curso evolutivo dessa complicação pós-transplante.

De outra forma, os tipos de DECH podem apresentar diferenciações quanto as manifestações clínicas, dependendo dos órgãos envolvidos. Na primeira variante, existe uma resposta imunomediada por células T do doador aos tecidos do hospedeiro, enquanto na segunda uma síndrome com características clínicas variáveis que se assemelham a doenças autoimunes e outras doenças imunológicas se manifesta (MURRAY; STRINGER; HUTT, 2018). Entretanto, durante muito tempo, a diferenciação entre DECHa, ocorrendo nos primeiros 100 dias pós-transplante, e DECHc, manifestando-se após esse período, foi estabelecida como parâmetro. Atualmente, sabe-se que a DECHa pode se manifestar após três meses pós transplante, podendo ocorrer simultaneamente com a DECHc (BRASIL, 2012; MURRAY; STRINGER; HUTT, 2018; RAMACHANDRAN; KOLLI; STROWD, 2019).

Existem três componentes essenciais para o desenvolvimento da DECHa no hospedeiro:

- (i) Durante a fase do regime de condicionamento, ocorrem danos nas células dos tecidos, desencadeando liberação de conteúdos intracelulares e citocinas pró-inflamatórias, tais como o Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- α) e a Interleucina 1 (IL-1) nas mucosas. Esses elementos são reconhecidos pelas CAA iniciando um processo inflamatório e a migração de células T do doador ao local da inflamação (FERRARA et al., 2009; GHIMIRE et al., 2017; GIACCONE et al., 2021);
- (ii) Devido as diferenças genéticas provenientes do doador alogênico, as CAA's dos receptores exibem complexos de histocompatibilidade ou regiões do ALH com variações estruturais em sua proteína, especialmente nas porções onde os antígenos são apresentados. Essas variações são reconhecidos pelas células T CD4+ e CD8+ do doador como “proteínas não - próprias”, iniciando uma resposta contra os tecidos do receptor. Esse reconhecimento desencadeia danos teciduais e sustenta a inflamação (FERRARA et al., 2009; HARRIS et al., 2016; RAMACHANDRAN; KOLLI; STROWD, 2019)
- (iii) Por último, observa-se um sinergismo na resposta inflamatória entre o doador e receptor, resultando na indução da apoptose e perda de função nas células do tecido. Mediadores celulares, como linfócitos T citotóxicos (CTLs) e células NK, utilizam tanto a via do ligante Fas/Fas (FasL) quanto e a via perforina/granzima para promover a lise das células-alvo (FERRARA et al., 2009).

Além dos mecanismos anteriormente mencionados, reconhece-se também o papel do TGI como parte importante no processo inflamatório e no desenvolvimento da DECH. Durante a fase de condicionamento, o uso de quimio/radioterapia favorece a injúria tecidual intestinal, enquanto o uso de antibióticos durante esta fase impede o crescimento da microbiota antipatogênica que habita no intestino. Essa interação entre os tratamentos utilizados durante o condicionamento e o TGI destaca a importância da integridade intestinal na modulação do processo inflamatório. (PELED; HANASH; JENQ, 2016; HASHIMOTO, 2020; ARA; HASHIMOTO, 2021).

O protocolo de condicionamento, juntamente com o crescimento exacerbado de microrganismos patogênicos favorecem um ambiente propício para a redução da barreira intestinal contra os microrganismos patogênicos, especialmente do gênero *Enterococcus*. Esse fenômeno, também conhecido como *leaky gut* ou intestino permeável, caracteriza-se pela translocação bacteriana, em que microrganismos presentes no intestino atravessam as camadas da mucosa. Isso possibilita que Moléculas Associadas a Patógenos (MAP's), como as endotoxinas bacterianas ou Lipopolissacarídeos (LPS), sejam reconhecidas por células efectoras do sistema imunológico, perpetuando a inflamação e favorecendo o estabelecimento da DECH (GHIMIRE et al., 2017; STEIN-THOERINGER et al., 2019). Vários fatores contribuem para o estabelecimento da DECH, e, atualmente, há um crescente interesse na identificação de biomarcadores, estratégias de prevenção e terapias complementares com o objetivo de melhorar a qualidade de vida e a sobrevida livre de DECH em pacientes submetidos a transplantes (GIACCONE et al., 2021).

2.3.3 MUCOSITE ORAL E NEUTROPENIA FEBRIL

As complicações como a Mucosite Oral (MUCO) e a Neutropenia Febril (NF) estão diretamente relacionadas ao tipo de regime de condicionamento, de modo que os protocolos mieloablativos apresentam uma associação mais forte com o desenvolvimento da MUCO. Por outro lado, a NF representa uma complicação grave, que se relaciona à inflamação ocasionada por um processo infeccioso secundário à neutropenia causada pelos protocolos de condicionamento (CARR et al., 2020; WYSOCKA-SŁOWIK et al., 2021).

A MUCO pode ocorrer entre 73% a 86% dos pacientes submetidos ao TCTH, representando uma das principais complicações com impacto nutricional. Isso ocorre devido à sensação de dor experimentada ao manter alimentos na cavidade oral. Conforme a gravidade da mucosite aumenta, torna-se necessárias adaptações na consistência e composição química da dieta. Nos casos mais graves, a ingestão por via oral pode ser contraindicada (BARBAN et al., 2018; CHAUDHRY et al., 2016).

Segundo SONIS (2010), a MUCO se desenvolve em cinco estágios distintos. No primeiro estágio, os agentes quimioterápicos e a radioterapia danificam as fitas duplas de DNA das células da mucosa oral, causando a liberação de uma grande quantidade de Espécies Reativas de Oxigênio (EROs), danificando o epitélio, os

tecidos e as células vasculares endoteliais. Esses fatores levam à segunda fase, na qual EROs, juntamente com quimioterapia e radioterapia ativam fatores de transcrição, como o NF- κ B, que, por sua vez, pode ativar genes relacionados à destruição tecidual. Na terceira fase, há amplificação da cascata inflamatória. Os sintomas clínicos se manifestam na quarta fase, caracterizados por ulcerações na mucosa oral, permitindo a infiltração das bactérias gram-negativas. Isto, por sua vez, ativa os macrófagos locais, ampliando ainda mais a resposta inflamatória. Durante o quinto e último estágio, a lesão é controlada, e a matriz extracelular envia sinais que promovem a proliferação e diferenciação celular. Nesse ponto, a composição microbiana oral normal começa a reconstruir-se, completando a cicatrização em quatro semanas.

Em todas as complicações citadas, a Vitamina A poderia exercer influência significativa, seja pelo seu efeito antioxidante ou por seus efeitos conhecidos no sistema imunológico. Nesse contexto, ainda é pouco conhecido seu papel nos mecanismos das complicações associadas ao TCTH.

3 JUSTIFICATIVA

Os estudos nesta área são limitados, e a avaliação adequada da condição nutricional pode ser fundamental para a tomada das decisões e planejamento das ações específicas dos indivíduos com neoplasias hematológicas.

Além disso, ainda não está bem estabelecido qual o papel que a vitamina A desempenha no TACTH. Na América Latina, este é o primeiro estudo que se propõe a investigar o estado nutricional e o impacto dos níveis séricos de retinol em desfechos clínicos em pacientes que receberam CTH como forma de tratamento para as suas doenças hematológicas. Este estudo visa gerar informações que possam subsidiar profissionais da área e aos gestores de saúde, oferecendo *insights* sobre a importância do estado nutricional de vitamina A como possível estratégia para reduzir a morbidade e complicações clínicas associadas ao transplante.

4 OBJETIVO GERAL

Avaliar a concentração de retinol e sua relação com desfechos clínicos em adultos submetidos ao Transplante Alogênico de Células Tronco Hematopoiéticas.

4.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar as concentrações séricas de retinol nos períodos D0, D+30 e D+60 dos pacientes submetidos ao TACTH;
- Classificar os indivíduos quanto ao seu estado nutricional de vitamina A nos períodos D0, D+30 e D+60;
- Avaliar o estado nutricional dos indivíduos e correlacionar com a concentração de retinol de acordo com o IMC na admissão;
- Avaliar a incidência de desfechos clínicos como MUCO, NF, DECHa, DECHa G e Óbito nos indivíduos submetidos ao TCTH de acordo com a concentração de retinol em até 1 ano pós transplante;

5 CASUÍSTICA E MÉTODOS

5.1 DESENHO DO ESTUDO

O presente estudo faz parte do projeto original de pesquisa intitulado “Abordagem integrada das complicações virais no paciente submetido a transplante de células tronco hematopoiética” aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa sob o número CAAE: 53571116.4.0000.5274. Trata-se de um estudo descritivo, quantitativo, de coorte retrospectivo. O estudo foi realizado no Hospital do Câncer I, no Centro de Medula Óssea (CEMO), do Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva (RJ), na Divisão de Laboratórios Especializados do CEMO - Laboratório de Células Tronco. Por ser um estudo de coorte foram seguidas as recomendações da estratégia *STROBE* para estudos observacionais.

5.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram incluídos no estudo pacientes adultos com idade maior ou igual a 20 anos e não mais do que 60 anos completos, de ambos os sexos, que foram submetidos ao TCTH alogênico aparentado ou não aparentado. Foram adotados como critérios de exclusão, pacientes diagnosticados com doenças inflamatórias ou infecções ativas; pacientes diagnosticados com Leucemia Promielocítica Aguda (LPA); pacientes submetidos ao TCTH autólogo ou transplantados previamente.

5.3 POPULAÇÃO DO ESTUDO

A população deste estudo incluiu uma coorte de pacientes submetidos ao TCTH alogênico de medula óssea atendidos no Instituto Nacional do Câncer (INCA) no período março de 2017 a julho de 2021, onde as amostras de conveniência de pacientes que se encontravam nos critérios de inclusão foram analisadas. Foram utilizadas amostras sanguíneas dos pacientes previamente coletadas durante a realização do projeto de pesquisa original e que foram armazenadas em biorrepositório específico desde o dia - 8 (D-8) pré-transplante até o dia +360 pós-transplante.

5.4 INSTRUMENTOS E TÉCNICAS PARA ANÁLISES DOS DADOS

Os dados como a identificação dos mesmos, data de nascimento, informações do tratamento e de intercorrências durante a internação, protocolos de condicionamento, tempo de internação, ocorrência de DECHa G ou DECHa, NF, MUCO, foram obtidas diretamente do prontuário individual físico e/ou eletrônico, disponibilizado pela instituição. Também foram coletados dados como o diagnóstico das enfermidades, tipo de transplante (alogênico não aparentado/ aparentado ou haploidêntico), fonte de células, data do transplante, data da pega do enxerto, óbito e data de óbito para posteriores análises e associação com as concentrações de retinol no D0 , D+30 e D+60.

A DECHa ou DECHa G assim como o estágio de DECHa G foram definidos por critérios clínicos ou exames histopatológicos, conforme as rotinas adotadas no CEMO para seu diagnóstico, tais dados também foram colhidos dos prontuários dos

pacientes, seguindo as recomendações da Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea (FUNKE et al., 2021), conforme exposto no Quadro 1.

Também foram coletados diretamente do prontuário as informações de peso, estatura e Índice de Massa Corporal (IMC). O cálculo do IMC é dado pela fórmula de Quetelet (Peso/Altura X Altura) e o diagnóstico nutricional dos pacientes foi obtido de acordo com os pontos de corte propostos pela Organização Mundial da Saúde (OMS, 1997) para a população adulta classificando-os em Desnutrição < 18,5 Kg/m², Eutrofia entre 18,5 Kg/m² e 24,9 Kg/m², Sobrepeso entre 25 Kg/m² e 29,9 Kg/m² e Obesidade acima de 30,0 Kg/m².

A Neutropenia Febril foi definida como uma única medição de temperatura > 38 °C sustentada durante um período de 1 h com contagem absoluta de neutrófilos < 500 células/μL ou expectativa de diminuição para < 500 células /μL em 48 horas. A pega de medula foi definida como uma contagem absoluta de neutrófilos > 500 células/μL por 3 dias consecutivos após o TCTH (MAIOLINO; CARLESSE; RAMOS, 2021). O diagnóstico de MUCO foi obtido a partir das anotações dos prontuários pela equipe de odontologia.

Quadro 1. Critérios para diagnóstico e graus de DECHG.

Estágio	TGI Superior	TGI Inferior (diarreia/dia)
0 (Ausente)	Náuseas, vômitos ou anorexia intermitentes ou ausentes	<500 mL/dia ou <3 episódios /dia
1	Náuseas, vômitos ou anorexia persistentes	500-999 mL/dia ou 3-4 episódios/dia
2	-	1000-1500 mL/dia ou 5-7 episódios/dia
3	-	>1500 mL/dia ou >7 episódios/dia
4	-	Dor abdominal intensa com ou sem íleo ou fezes com sangue grosseiro (independentemente do volume das fezes).

Critério adaptado por HARRIS et al., (2016) & FUNKE et al., (2021)

5.4.1 CONCENTRAÇÃO SÉRICA DE RETINOL (VITAMINA A) E SUA RELAÇÃO COM OS DESFECHOS CLÍNICOS

A concentração sérica de retinol, foi obtida por amostra de 5 ml de sangue, por punção venosa dos pacientes, sob proteção da luz. O método para a quantificação sérica do retinol será a Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE-UV), utilizando o cromógrafo líquido, Shimadzu®, com detectores UV/Vis, degaseificador Thornton® T7, bomba de gradiente Olidef® CZAC 49 e o comprimento de onda usado foi de 325nm, coluna cromatográfica de 5 µm, volume de injeção de 20 µl, fase móvel de metanol 98% e água 2%, fluxo da fase móvel 1ml/min. As análises foram realizadas no Laboratório Escola de Análises Clínicas da Faculdade de Farmácia (LACFar) da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

Os valores séricos de retinol obtidos foram comparados com os pontos de corte para normalidade propostos pela OMS (1996), e para tal foram apresentados em classes intervalares de 0,35 µmol/L. Deste modo, a DVA foi classificada em deficiência grave ($<0,35$ umol/L), moderada ($\geq 0,35$ umol/L $< 0,70$ umol/L) e leve ($\geq 0,70$ umol/L $< 1,05$ umol/L). E ainda, sendo considerado adequado o valor de retinol sérico $\geq 1,05$ µmol/L, sendo o ponto de corte $< 1,05$ µmol/L utilizado para diagnosticar DVA (IVACG, 2003).

Para as medidas de associação, as concentrações de retinol obtidas das análises foram dicotomizados entre os valores maiores ou iguais ao terceiro tercil (T3) ou menores do que o T3 desde o D0 até o D+60. A dicotomização levou em consideração subanálises anteriores onde foi constatado por medidas de associação que valores abaixo do T3 não apresentavam efeito sobre os desfechos analisados.

Para associação entre a concentração de retinol e os desfechos clínicos como NF e MUCO utilizou-se os resultados obtidos no D0. Foram utilizados os valores dos níveis séricos de retinol do D+30 para avaliar a incidência de DECHa e DECHa G e para comparação entre a mortalidade por qualquer causa em 1 ano e a concentração de retinol, foram utilizados os valores séricos do D+60.

5.4.2 ANÁLISES ESTATÍSTICAS

Os dados preliminares foram inseridos em um banco de dados no programa Excel® versão 2010 para Windows®. Após os dados foram transferidos para o pacote estatístico SPSS versão 20.0 e foram realizadas análises das variáveis estudadas, com apresentação de médias, medianas e desvios-padrão ou proporções, conforme

a natureza da variável. Para testes de normalidade foi empregado o teste Kolmogorov-Smirnov. As análises seguintes obedeceram a testes não paramétricos para as todas as variáveis estudadas.

O teste Wilcoxon foi realizado para análise intergrupo para as concentrações séricas de retinol. Foi realizado o teste de Spearman para correlacionar o retinol com os níveis de IMC, o teste McNemar foi empregado para avaliar as diferenças entre o diagnóstico de DVA entre os grupos ao longo do acompanhamento e o teste qui-quadrado foi executado para avaliar a diferença entre as incidências das complicações clínicas no período de 1 ano. Para todas as análises, o nível de significância adotado foi de $p \leq 0,05$.

6 RESULTADOS

Do período de março de 2017 a julho de 2021, uma coorte de 40 pacientes foi selecionada para as análises. Este número corresponde a 76,9% da média do número de transplantes realizados alogênicos no período de um ano. Foram avaliados apenas os pacientes considerados elegíveis para a pesquisa e cujo as amostras foram viáveis e, portanto, possíveis de serem avaliadas, conforme explicitado na Figura 1.

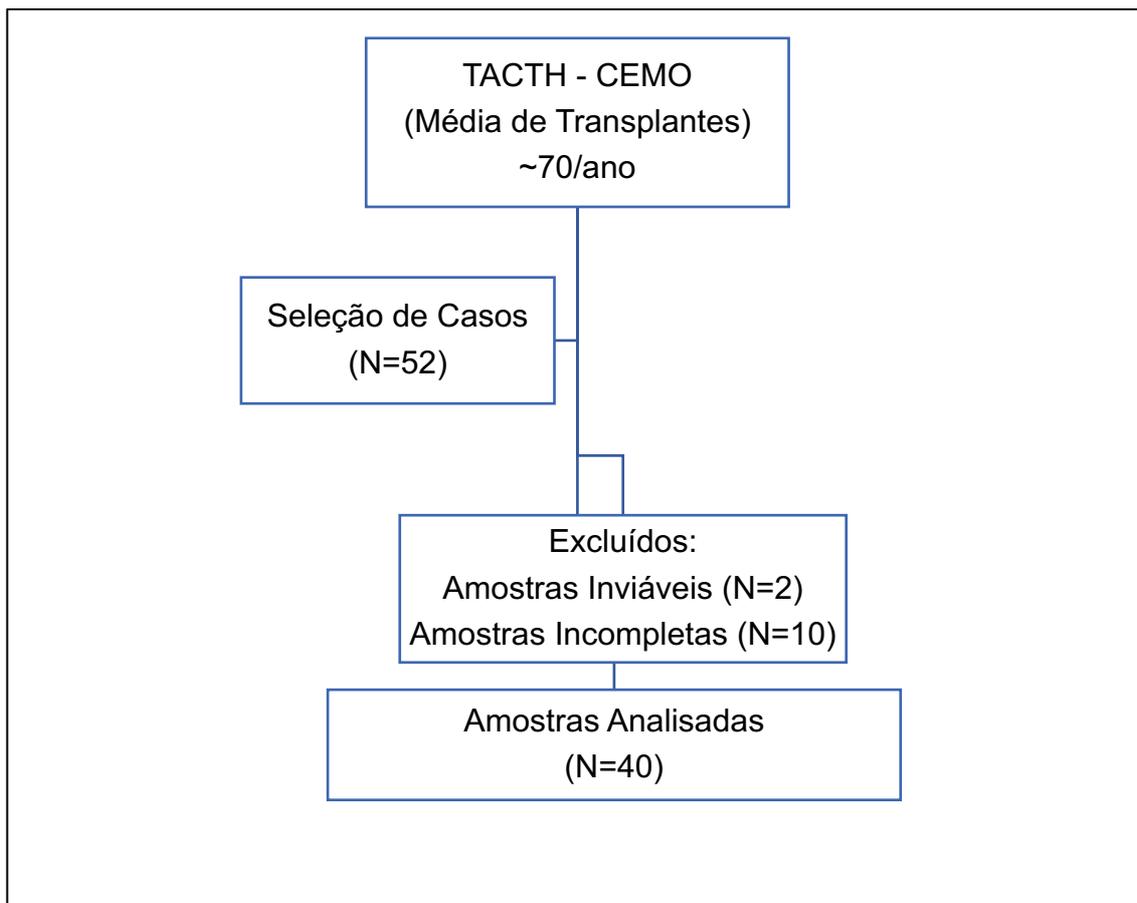


Figura 1. Fluxograma de seleção de pacientes e análises do estudo.

Na Tabela 1, são apresentadas as características clínicas dos pacientes incluídos no estudo. Do total de pacientes selecionados para as análises, 40,0 % (n=16) eram do sexo feminino e 59,6% (n=24) eram do sexo masculino. A média de idade dos indivíduos foi de 39 ± 10 anos. As doenças mais frequentes neste estudo foram a LMA (46,2%), seguido de LLA (28,8%). O tipo de TACTH mais prevalente neste estudo foi o Alogênico Aparentado (48,1%), seguido do Alogênico Não Aparentado (30,8%) e do Transplante Haploidêntico. Quanto a fonte de células tronco hematopoiéticas, a maioria foi de MO, compreendendo 77,5% (n=31) do total, enquanto de SP representou apenas 22,5% (n=9).

Foi observado uma distribuição significativa dos pacientes entre os diagnósticos de Eutrofia (37,5%) e Sobrepeso (30,0%), enquanto apenas 5,0% foram classificados com Desnutrição no momento da admissão.

Tabela 1. Características clínicas e gerais da população do estudo.

Variáveis	n(%)
Sexo	
Masculino	24(60,0)
Feminino	16(40,0)
Diagnóstico	
LMA	18(45,0)
LLA	12(30,0)
LMC	3(7,5)
AAS	1(2,5)
MM	1(2,5)
LNH	1(2,5)
AF	1(2,5)
MF	2(5,0)
HPN	1(2,5)
Tipo de TCTH	
Alogênico Aparentado	22(55,0)
Alogencio Não Aparentado	12(30,0)
Haploidêntico	6(15,0)
Fonte de Células	
Medula Óssea	31(77,5)
Sangue Periférico	9(22,5)
Diagnóstico Nutricional por IMC	
Desnutrição	2(5,0)
Eutrofia	15(37,5)
Sobrepeso	12(30,0)
Obesidade	11(27,5)
Incidência^a de Complicações associadas ao TCTH em 1 ano	
Mucosite Oral	35(87,5)
Neutropenia Febril	29(72,5)
DECH	25(62,5)
DECH TGI	9(22,5)
DECH TGI I-II	6(15,0)
DECH TGI III-IV	3(7,5)

^a.Incidência a partir da data da admissão. LMA= Leucemia Mielóide Aguda;LLA= Leucemia Linfoblástica Aguda; LMC= Leucemia Mielóide Crônica; AAS= Anemia Aplástica Severa; MM= Mieloma Múltiplo; LNH= Linfoma Não-Hodjikin; AF= Anemia de Fanconi; MF= Micose Fungoide; HPN= Hemoglobinúria Paroxística Noturna;TCTH: Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas. DECH: Doença do Enxerto vs Hospedeiro Aguda. DECH TGI: Doença do Enxerto vs Hospedeiro Gastrointestinal

A incidência de MUCO foi de 87,5%, enquanto NF foi observada em 72,5% dos casos. A incidência de DECH em qualquer órgão foi de 62,5 % (n=25), enquanto a incidência de DECHa G foi de 22,5%.

Neste estudo, foram realizadas análises sequenciais dos valores séricos de retinol com o objetivo de compreender a dinâmica desse micronutriente e seu possível papel nos desfechos clínicos durante o transplante alogênico. A Tabela 2 apresenta a descrição da concentração de retinol nos momentos D0, D+30 e D+60, proporcionando uma visão temporal desse marcador.

Tabela 2. Níveis de Retinol ao longo do estudo (n=40).

Estatísticas Descritivas	Retinol (umol/ml)		
	D0	D+30	D+60
Média (DP)	0,85(0,30)	1,39(0,63) ^a	1,86(0,99) ^{a,b}
Mínimo	0,07	0,70	0,70
Mediana (T1-T3)	1,02(0,70-1,05)	1,22(1,05-1,75)	1,57(1,05-2,45)
Máximo	1,40	3,50	4,20

a. $p < 0,001$ em relação ao D0; **b.** $p < 0,05$ em relação ao D30 (teste Wilcoxon); **DP:** Desvio-Padrão; **T1-T3:** 1ºTercil-3ºTercil

No momento D0, a concentração de retinol apresentou valores significativamente inferiores em comparação com o período pós transplante. A análise utilizando o teste Wilcoxon evidenciou que a concentração de retinol foi significativamente maior no D+30 em relação ao D0 ($Z = -4,291$; $p < 0,001$), assim como no D+60 ($Z = -5,16$; $p < 0,001$) (Tabela 2).

Entre os participantes estudados, foi identificado que 47,5% apresentavam DVA (Retinol $< 1,05 \mu\text{mol/L}$) no D0. Além disso, foi constatado um número significativamente maior de pacientes diagnosticados com DVA no D0 em comparação com os períodos de D+30 e D+60, conforme evidenciado na Tabela 3. A maioria dos casos de DVA neste estudo foi classificada como leve, correspondendo a 73% dos casos, e moderada, representando 21% dos casos, no D0. Contudo, ao avançar para o período D+60, observou-se uma redução significativa, com apenas 15% dos casos de DVA, sendo todos classificados como a forma leve dessa deficiência.

Tabela 3. Distribuição e Graus de DVA (n=40).

DVA	D0 n(%)	D+30 n(%)	p - valor*	D+60 n(%)	p - valor*
Sim	19(47,5)	8(20,0)	0.01	6(15,0)	<0.01
Não	21(52,5)	32(80,0)		34(85,0)	
Total	40(100,0)	40(100,0)		40(100,0)	
Graus DVA	D0 n(%)	D+30 n(%)	p - valor*	D+60 n(%)	p - valor*
Leve	14(73,0)	8(100,0)	0.03	6(100,0)	<0.001
Moderado	4(21,0)	0		0	
Grave	1(6,0)	0		0	
Total	19(100,0)	8(100,0)		6(100,0)	

* teste McNemar em relação ao D0.

Neste estudo, não foi observado correlação estatisticamente significativa entre os valores de IMC e a concentração de Retinol ($p=0,004$, $p=0,98$), como observado na Figura 2. Além disso, não houve diferença significativa entre as médias dos níveis de Vitamina A quando considerada as classificações propostas pelo IMC no D0 (Tabela 4). Esses resultados indicam que o IMC não foi capaz de identificar pacientes em risco de DVA ou ainda com valores inadequados desse micronutriente. A distribuição de casos de DVA em relação ao IMC é apresentada na Tabela 5.

Figura 2. Valores de IMC não se correlacionam com níveis de Retinol no D0.

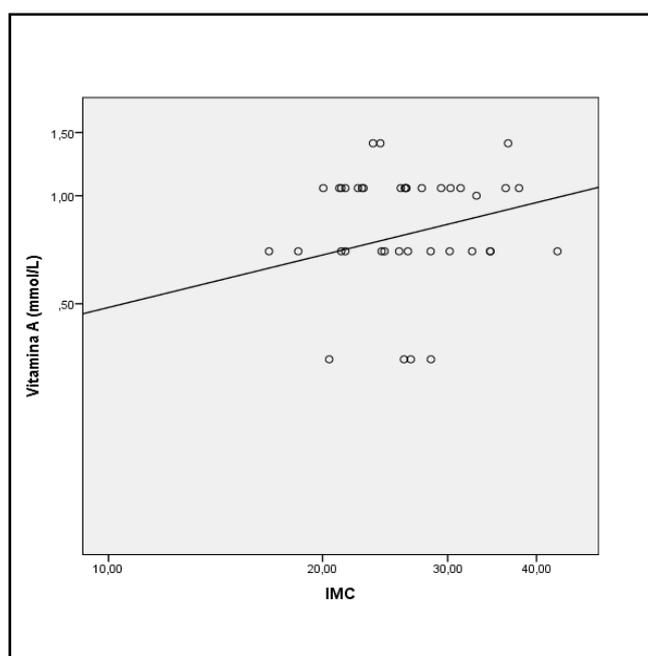


Tabela 4. Concentração de Retinol (D0) conforme diagnóstico nutricional por IMC.

	IMC (Kg/m ²)			p valor*
	Eutrofia	Sobrepeso	Obesidade	
Retinol (umol/ml)**	0,89(0,35)	0,78(0,30)	0,91(0,23)	0,57

*Teste Kruskal - Wallis **Valores expressos em médias e desvio-padrão.

Tabela 5. Distribuição de Casos de DVA por Classificação de Estado Nutricional segundo o IMC(D0).

Classificação por IMC (Kg/m ²)	DVA n(%)		DVA Leve n(%) ^a	DVA Moderada n(%) ^a	DVA Grave n(%) ^a
	Não	Sim			
Desnutrição (<18,5)	0(0,0)	2(10,5)	2(100,0)	*	*
Eutrofia (18,5-24,9)	9(43,0)	6(31,6)	4(66,6)	1(16,6)	1(16,6)
Sobrepeso (25-29,9)	6(28,5)	6(31,6)	3(50,0)	3(50,0)	*
Obesidade (≥30)	6(28,5)	5(26,3)	5(100,0)	*	*
Total	21(100,0)	19(100,0)			

Legendas: a. Em relação ao total de casos de DVA por Estado Nutricional. * Não houve casos de DVA.

Neste estudo, as correlações entre as incidências das complicações clínicas observadas e a concentração de retinol foram avaliadas de acordo com a proximidade temporal dos eventos. Dessa maneira, MUCO e NF, que ocorreram aproximadamente $5,1 \pm 5,6$ dias e $5,6 \pm 2,8$ dias após a admissão, foram associadas aos valores de Vitamina A no D0.

Em contraste, a pega de medula ocorrida em torno $17,7 \pm 3,1$ dias, foi associada com a concentração de retinol no momento D+30. A partir da ocorrência da pega da MO, é esperado o início da maturação e ativação dos Linfócitos TCD4+, que desempenham papel fundamental no mecanismo efetor da DECHa. Essa interação também envolve a participação do retinol e seus receptores celulares específicos. A incidência das complicações clínicas associadas ao TCTH e sua relação com a concentração de retinol estão apresentadas na Tabela 6.

Foram propostos valores acima do tercil superior (T3) como referência comparativa e para a dicotomização da população, dada a ausência de valores de referência específicos para pacientes submetidos ao TCTH. Foi possível observar que pacientes com níveis maiores de retinol apresentaram incidências reduzidas de complicações, tais como a DECHa (36% vs 67%; $p < 0.01$) e DECHa G (9% vs 25%; $p = 0.02$) no D+30. No caso desta última, registrou-se apenas um caso de DECHa G no grupo $\geq T3$ contra oito casos no grupo $< T3$. Resultados semelhantes também foram encontrados para óbito em um ano (20% vs 40%; $p = 0.05$) (Tabela 6).

A incidência de MUCO não apresentou diferenças significativas entre os pacientes com níveis de retinol maiores ou iguais ao T3 em comparação com aqueles abaixo do T3 (90% vs 80%; $p = 0.73$). Resultados semelhantes foram observados em relação à incidência de casos de Neutropenia Febril (80% vs 60%; $p = 0.45$).

Tabela 6. Distribuição das incidências dos desfechos clínicos de acordo com a concentração de retinol, nos dias D0, D+30 e D+60.

Dia Retinol (umol/ml)	D0 $\geq 1,05(T3)$	D0 $< 1,05(T3)$	Total(n)	p valor*
Mucosite Oral	90%	80%	35	0.73
Neutropenia Febril	80%	60%	29	0.45
	D+30 $\geq 1,75(T3)$	D+30 $< 1,75(T3)$		
DECHa	36%	67%	25	<0.01
DECHa G	9%	25%	9	0.02
	D+60 $\geq 2,45(T3)$	D+60 $< 2,45(T3)$		
Óbito em 1 ano	20%	40%	13	0.05

Legendas: **DECH a**: Doença do Enxerto contra o Hospedeiro Aguda ; **DECHa G**: Doença do Enxerto contra o Hospedeiro Gastrointestinal Aguda *Teste qui-quadrado

7 DISCUSSÃO

Neste estudo, as concentrações séricas de retinol exibiram flutuação ao longo do tratamento e os menores níveis foram encontrados no D0. Neste período, houve maior incidência de DVA, comparativamente aos momentos D+30 e D+60. A incidência de complicações clínicas foi observada em maior proporção em pacientes que apresentaram menores concentrações de retinol.

A distribuição dos diagnósticos das malignidades do presente estudo coincide com uma pesquisa envolvendo 484 pacientes submetidos ao TACTH em um centro de transplante no qual foi avaliada o impacto da rota de terapia nutricional com a incidência de DECH e sobrevida livre de DECH após cinco anos do transplante. Houve maior distribuição tanto de Leucemias Agudas (33%) quanto para as Leucemias Crônicas, porém com maior destaque para esta última (38%) (BECKERSON et al., 2019).

Entretanto, é importante observar que este estudo demonstrou uma elevada prevalência de leucemias agudas. Essa constatação era esperada, considerando que essas categorias de doenças têm sido as principais neoplasias hematológicas com indicação de TACTH nos últimos anos, conforme dados da Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea (2021). É importante ressaltar que, não obstante a diversidade de neoplasias hematológicas, a LMA destaca-se como a doença hematológica mais prevalente na população adulta.

Houve maior distribuição de casos de TCTH aparentados. Em relação ao tipo de transplante cabe ressaltar que a seleção criteriosa do doador é um ponto de extrema relevância para o sucesso no TACTH. Nesse sentido, procura-se primariamente encontrar em familiares próximos fontes de CTH que apresentem maior compatibilidade de HLA possível, com o objetivo de reduzir complicações pós transplante como a DECH. Ressalta-se ainda, que a compatibilidade de HLA é um fator de risco independente bem estabelecido para essa complicação, podendo justificar a maior prevalência de TACTH aparentado neste estudo. Além disso, há restrições adicionais no que se diz respeito aos critérios adotados para doadores não aparentados, como a limitação de idade que não pode ultrapassar 60 anos no THNA. Apesar desse empenho direcionado para encontrar doadores familiares compatíveis, apenas 30% dos pacientes têm oportunidade de encontrar doadores familiares que atendam com segurança a todos os requisitos do protocolo de transplante (PEREIRA et al., 2021).

Os resultados desta pesquisa corroboram com a tendência observada no Brasil, onde menos de 10% do total de transplantes registrados utilizam células provenientes de SP. Sabe-se que existe menores riscos associados ao transplante em pacientes que recebem MO como fonte de CTH em relação ao SP. Uma das principais preocupações relacionadas ao uso do SP é a elevada presença de células

T do doador nesse tecido, aumentando potencialmente os riscos de complicações agudas e crônicas da DECH (AMOUZEGAR; DEY; SPITZER, 2019). Em contrapartida, mais de 80% dos procedimentos de TACTH são realizados com MO como fonte, destacando a preferência e a segurança associadas a essa abordagem (SBTMO, 2021).

O EN avaliado pelo IMC foi obtido dos prontuários no momento da admissão, visando caracterizar o EN da amostra de pacientes. É importante salientar que, na prática clínica, o IMC serve como um complemento na avaliação do EN durante a admissão de pacientes submetidos ao TACTH. Isso ocorre porque todos os pacientes são considerados em risco nutricional devido ao protocolo de condicionamento, e não existe uma ferramenta de diagnóstico nutricional específica para este público (BARBAN et al., 2018).

Os achados relativos ao EN categorizados pelo IMC neste estudo são semelhantes aos resultados pré-transplante em um estudo conduzido por BRAUER et al., 2021, envolvendo 662 pacientes com LMA e submetidos ao TCTH. Naquela pesquisa, a maioria da população encontrava-se distribuída entre a Eutrofia (50%) e o Sobrepeso (35%), enquanto o diagnóstico de Desnutrição foi de apenas 3%. Os autores encontraram associações negativas entre valores mais elevados de IMC e Sobrevida Livre de Doença (SLD). Entretanto, pacientes com Sobrepeso e/ou Obesidade apresentaram um índice de mortalidade mais alto em um período de 10 anos, quando comparados aos Eutróficos ($p=0.004$).

A incidência de MUCO observada neste estudo foi elevada, assim como em um estudo retrospectivo envolvendo 467 indivíduos australianos (NAKAGAKI et al., 2022). Em outra investigação abrangendo uma coorte de 496 pacientes, a incidência de MUCO foi significativamente maior nos grupos autólogo e mieloablativo em comparação com o grupo submetido a condicionamento não mieloablativo ($p < 0,001$) (RADOCHOVÁ et al., 2021). Esses resultados corroboram a expectativa de uma maior incidência de MUCO em contextos nos quais são administradas maiores cargas de agentes mielosupressores, como é o caso de protocolos mieloablativos.

Poucos estudos se aprofundaram na investigação do perfil de micronutrientes em adultos, especialmente a Vitamina A, no contexto do tratamento hematológico ou do TCTH. Este é o primeiro estudo conduzido na América Latina onde são realizadas análises seriadas da concentração de retinol em pacientes submetidos ao TCTH. A

maioria das investigações a cerca do estado nutricional de vitaminas e minerais nesse grupo de pacientes tem sido direcionada a população pediátrica candidata ao transplante (GANGULY et al., 2022; LOUNDER et al., 2019; PATTANAKITSAKUL et al., 2020).

Como visto neste estudo, menores níveis de retinol se concentraram no D0, além disso, os casos de DVA foram significativamente maiores neste período. A DVA é considerada um problema de saúde pública no Brasil, com uma prevalência na população variando entre 14% a 17,4% (CEDIEL et al., 2015). Além disso, os dados da Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF 2018 - 2019) divulgados pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2020) indicam que o percentual de inadequação na ingestão de vitamina A no país é consideravelmente elevado, superando os 80% nos adultos de ambos os sexos.

No contexto do tratamento hematológico, onde são realizados ciclos com altas doses de quimioterápicos, e no TCTH, que incorpora também a radioterapia durante o período de condicionamento, os efeitos adversos já conhecidos com impacto nutricional são exacerbados. Além disso, há um aumento na demanda celular por nutrientes da matriz antioxidante. Esse fato é particularmente relevante, visto que tanto a quimioterapia quanto a radioterapia, em especial esta última, favorecem a morte das células malignas através do aumento do Estresse Oxidativo (EO) (BEHAIRY et al., 2023; CARR et al., 2020; LALLA et al., 2019; WYSOCKA-SŁOWIK et al., 2021).

Pacientes em tratamento clínico oncológico frequentemente apresentam elevação nos marcadores de EO, concomitantemente à redução na ingestão de nutrientes antioxidantes, como a Vitamina A (DOBROVOLSKAYA et al., 2021; MATOS et al., 2014; ROSA et al., 2019; RUIZ DE PORRAS et al., 2023). Nesse sentido, os mecanismos subjacentes aos níveis reduzidos de retinol observados no período compreendido entre o D-7 e D0, tanto neste estudo quanto no estudo de HIGH et al., 2002 podem ser justificados pelo aumento da demanda celular e redução da ingestão alimentar deste nutriente. Esses fatores, por sua vez, contribuem para um risco elevado de complicações agudas relacionadas ao tratamento oncológico, bem como para uma maior incidência de diagnóstico de DVA durante esse período.

Embora o presente estudo não tenha identificado uma relação entre as concentrações de retinol e o IMC, estudos prévios com indivíduos saudáveis

apresentam resultados importantes quanto a essa associação. O estudo conduzido por BENTO et al., em 2018, que envolveu 200 mulheres demonstrou uma diminuição significativa nas concentrações de retinol à medida que o IMC aumentava ($p < 0,001$). Por outro lado, pesquisas mais recentes, também conduzida em mulheres sem malignidade, destacou que a distribuição de gordura corporal, em particular a adiposidade visceral, estava mais fortemente correlacionada com os níveis séricos de Vitamina A, se comparada ao IMC (RIBAMAR et al., 2022; GÓES et al., 2023).

É importante ressaltar que diversas instituições de saúde no Brasil, incluindo centros de transplante, adotam recomendações relacionadas ao IMC como uma ferramenta direta ou indireta, utilizada em instrumentos de triagem nutricional. Essa prática visa orientar as prescrições dietéticas dos profissionais envolvidos no cuidado aos pacientes candidatos ao TCTH. As condutas adotadas podem abranger desde intervenções nutricionais precoces e a prescrição de suplementos nutricionais até a modificação da proporção de oferta de alimentos, considerando fontes específicas, bem como a orientação nutricional personalizada, levando em consideração possíveis deficiências nutricionais (BARBAN et al., 2018; CEDERHOLM et al., 2018; GOUVEIA CASTRO et al., 2023; MARTINS et al., 2021).

Como visto neste estudo, a ausência de especificidade do IMC para sugerir deficiências de micronutrientes pode ser um fator preocupante, podendo levar a erros da equipe multiprofissional em relação a intervenção nutricional necessária aos indivíduos submetidos ao TCTH em todas as fases do transplante. Nossos achados sugerem que, ao considerar o estado nutricional da Vitamina A, outros parâmetros além do IMC podem ser necessários para uma avaliação mais precisa do status nutricional nesse grupo de pacientes.

Os desfechos clínicos analisados ao final deste estudo incluíram MUCO, NF, DECHa em qualquer órgão, e DECHa G. É importante salientar que a maioria dos estudos anteriores enfatizaram a análise dos níveis de micronutrientes no período pré-transplante para estabelecer as relações com os desfechos clínicos propostos. Porém, a maioria desses estudos não considerou as mudanças ocorridas nesses níveis ao longo do tratamento, negligenciando a disponibilidade e a potencial interação dos micronutrientes com as células e tecidos-alvo (GJÆRDE et al., 2021, 2022; HIGH et al., 2002; SEGON et al., 2022).

Somente no estudo de LOUNDER et al., 2019, que envolveu crianças, os pesquisadores abordaram o tempo médio necessário para o desenvolvimento do desfecho primário, no caso, a DECHa Gastrointestinal, para fins de comparação com os níveis de vitamina A no D+30. Dessa forma, neste estudo, também foi proposta a análise comparativa dos níveis séricos de retinol próximos ao desfecho, porém, em uma população adulta.

Semelhante aos achados de HIGH et al., 2002 também não foram encontradas associações entre a concentração de retinol com a incidência de MUCO, bem como com seus respectivos graus. Além disso, não foi observada associação entre retinol e a ocorrência de NF. Como visto anteriormente, o EO ocasionado pela terapia antineoplásica é fator fundamental para o desenvolvimento da MUCO e houve menores concentrações de retinol no período do D0 (Tabela 1) o que pode justificar em parte, a alta incidência desta complicação.

CARR et al., 2020, ao investigar Vitamina C, também reconhecida pelo seu efeito antioxidante, em 38 pacientes submetidos ao TCTH, também encontraram valores reduzidos desse micronutriente no decorrer do tratamento. Uma correlação inversa significativa foi identificada entre os níveis de vitamina C e o ácido tiobarbitúrico, um indicador de EO ($r = -0,306$, $p < 0,001$) ao mesmo tempo em que o marcador de inflamação Proteína C – Reativa (PCR) também mostrou uma relação inversa com este micronutriente ($r = -0.424$, $p < 0.001$). Curiosamente, todos os pacientes desenvolveram NF, com exceção do paciente que apresentou valores de Vitamina C elevados (~100 $\mu\text{mol/L}$).

Nossos achados encontraram que pacientes com menores níveis de retinol apresentaram maiores incidências de DECHa e DECHa G. Como demonstrado anteriormente, tanto as células T quanto as CAA são fatores chave na fisiopatologia da DECH, assim como as funções da vitamina A incluem a promoção da migração, diferenciação e estabelecimento dos linfócitos T na mucosa intestinal. Em estudos pré-clínicos, Koenecke et al 2012, encontraram uma redução significativa na expressão das moléculas $\alpha 4\beta 7$ e CCR9, responsáveis pelo direcionamento (*homing*) em células T do doador, em células isoladas de receptores de TCTH com DVA, em comparação com camundongos controle com níveis adequados vitamina A. Esse fato resultou em uma redução na migração de células T do doador para o intestino, contribuindo para uma melhoria na sobrevida global durante o estado de DVA.

Por outro lado, LOUNDER et al., 2017, identificaram um aumento significativo na incidência de DECHG em pacientes pediátricos quando os níveis de vitamina A estavam abaixo da mediana no 30^o dia após TCTH alogênico. É importante ressaltar que a incidência de DECHG graus 2-4 aumentou significativamente em pacientes com níveis séricos de vitamina A abaixo da mediana em comparação com aqueles com níveis acima da mediana (38.6% vs 12.4% em 100 dias, $p = 0.0008$). Mesmo após ajustes que incluíram variáveis como diagnóstico, fonte de células-tronco e compatibilidade de HLA, os níveis de vitamina A permaneceram como um fator de risco independente para DECHG, apresentando um aumento de três vezes na incidência $OR = 3.3$ (IC 1.5-6.7, $p = 0.003$).

O estudo conduzido por GJÆRDE et al., 2020, não encontrou diferenças significativas na incidência de DECHG em pacientes em relação a baixos níveis séricos de vitamina A no período pré-transplante. Entretanto, a avaliação e a associação de Vitamina A com os desfechos clínicos concentrou-se exclusivamente no período pré-transplante, com as amostras colhidas entre os dias -38 e -12. Sabe-se que as complicações clínicas no TCTH ocorrem próximas ao período de condicionamento e posteriormente durante a pega da medula, sugerindo que a avaliação da associação entre os desfechos e os níveis de Vitamina A deva ser realizada com maior proximidade a tais eventos.

Embora não exista uma recomendação formal para a suplementação compulsória de micronutrientes durante as fases do TCTH, o Consenso Brasileiro de Nutrição em Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas enfatiza a importância da investigação de possíveis deficiências nutricionais. Se identificadas, a prescrição de suplementação deve ser feita de maneira a atender às necessidades dos indivíduos ao longo de todas as fases do TCTH (BARBAN et al., 2018).

Apenas um estudo realizou suplementação nutricional de Vitamina A em um período próximo ao transplante. O grupo de intervenção recebeu uma única dose oral de 200.000 UI de vitamina A antes do TCTH. O desfecho primário analisado foi a lesão da mucosa gastrointestinal, analisado por meio dos níveis séricos de citrulina. Os autores não observaram diferenças significativas entre os dois grupos em relação ao desfecho primário, assim como os desfechos secundários, que incluíram DECH, NF, MUCO, infecções, diarreia, cistite hemorrágica, pega de medula, tempo de internação hospitalar e mortalidade. No entanto, os pacientes também não apresentaram

diferenças significativas nos níveis de Vitamina A tanto no grupo suplementado quanto no grupo controle. Além disso, o estudo não avaliou o efeito dose-resposta deste micronutriente após a suplementação de Vitamina A (PATTANAKITSAKUL et al., 2020).

A maioria dos estudos até o momento concentrou-se em estabelecer relações entre os desfechos referentes aos níveis de Vitamina A, utilizando como referência a população saudável ou valores acima da mediana para comparação entre os grupos (GJÆRDE et al., 2020; HIGH et al., 2002; LOUNDER et al., 2019). Segundo SEGON et al., 2022, permanece incerto se o TCTH aumenta a necessidade de determinadas vitaminas, e, conseqüentemente, aumenta o risco de deficiência desses micronutrientes.

No entanto, os estudos realizados com os pacientes transplantados demonstraram deficiências significativas das Vitaminas A, D, C, B1 e zinco. Isso sugere que além da diminuição na ingestão calórica, pode ocorrer um aumento da demanda por esses micronutrientes devido ao EO gerado pelo tratamento com quimioterapia e altas doses de radioterapia somado às perdas nutricionais decorrentes de sintomas como vômitos, diarreia e hemorragias (CABALLERO-VELAZQUEZ et al., 2016; CARR et al., 2020; GANGULY et al., 2022; HIGH et al., 2002; NANNYA et al., 2014).

O estudo em questão não teve como objetivo investigar a viabilidade de estabelecer protocolos de suplementação nutricional, especialmente em relação aos níveis mais elevados de vitamina A, visando a prevenção de desfechos clínicos indesejáveis. Porém identificou-se uma menor incidência de complicações importantes, como a DECHa e a DECHa G, no grupo com maiores concentrações de retinol.

Dessa forma, sugere-se que estudos prospectivos, controlados por placebo e com amostras representativas, sejam conduzidos para orientar intervenções nutricionais futuras nessa população. Essa abordagem poderia esclarecer a eficácia de estratégias uni ou multimodais de suplementação nutricional, contribuindo para o desenvolvimento de diretrizes mais específicas e fundamentadas para a nutrição durante o TCTH.

Este estudo apresenta algumas limitações, que incluem a sua natureza retrospectiva e o reduzido número de participantes incluídos nas análises. Ao mesmo

tempo, é importante destacar que este estudo oferece oportunidades para interpretar os níveis de vitamina A nesta população, especialmente em relação aos achados de outros estudos que envolvem um maior número de participantes. Isso lança luz sobre a possível correlação entre os níveis de Vitamina A e a demanda metabólica, particularmente durante o período de condicionamento. Esses achados fornecem uma base para futuras pesquisas e enfatizam a necessidade de estudos mais abrangentes para validar e expandir os achados deste estudo inicial.

8 CONCLUSÃO

A concentração de retinol sérico durante o transplante de TCTH exibe variações, sendo mais baixos no período próximo ao condicionamento, o que se correlaciona com um aumento nos casos de DVA em pacientes transplantados. O IMC, um dos indicadores mais utilizados para avaliação nutricional dos pacientes submetidos ao TCTH, parece não fornecer dados referentes ao perfil nutricional de vitamina A. Pacientes com níveis mais elevados de retinol parecem apresentar menores intercorrências clínicas consideradas graves associadas ao tratamento hematológico.

Uma avaliação nutricional mais detalhada incluindo variáveis bioquímicas, pode ser útil para prevenir deficiências de micronutrientes durante todas as fases do transplante. Mais estudos com amostras representativas dessa população são necessários, a fim de identificar de maneira mais precisa o papel da vitamina A durante as fases do TCTH.

9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMOUZEGAR, A.; DEY, B. R.; SPITZER, T. R. Peripheral Blood or Bone Marrow Stem Cells? Practical Considerations in Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Transfusion medicine reviews*, v. 33, n. 1, p. 43–50, 1 jan. 2019.

ARA, T.; HASHIMOTO, D. Novel Insights Into the Mechanism of GVHD-Induced Tissue Damage. *Frontiers in immunology*, v. 12, 27 ago. 2021.

BALASSA, K.; DANBY, R.; ROCHA, V. Haematopoietic stem cell transplants: Principles and indications. **British Journal of Hospital Medicine**, v. 80, n. 1, p. 33–39, 1 jan. 2019.

BANG, Y. J. Vitamin A: a key coordinator of host-microbe interactions in the intestine. **BMB reports**, v. 56, n. 2, p. 133–139, 2023.

BARBAN, J. B. et al. Brazilian Nutritional Consensus in Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Adults Consenso Brasileiro de Nutrição em Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas: Adultos. **Einstein**, v. 16, n. 4, p. 1–6, 2018.

BAZINET, A.; POPRADI, G. A general practitioner's guide to hematopoietic stem-cell transplantation. **Current Oncology**, v. 26, n. 3, p. 187, 2019.

BECKERSON, J. et al. Impact of route and adequacy of nutritional intake on outcomes of allogeneic haematopoietic cell transplantation for haematologic malignancies. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*, v. 38, n. 2, p. 738–744, 1 abr. 2019.

BEHAIRY, A. et al. Antioxidant and anti-inflammatory potential of spirulina and thymoquinone mitigate the methotrexate-induced neurotoxicity. **Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology**, n. 0123456789, 2023.

BENTO, C. et al. Vitamin A deficiency is associated with body mass index and body adiposity in women with recommended intake of vitamin A. **Nutricion hospitalaria**, v. 35, n. 5, p. 1072–1078, 2018.

BENTO, C. et al. Serum concentration of vitamin A and its relationship with body adiposity, oxidative stress, and cardiovascular risk in women with recommended dietary intake of vitamin A. **Nutricion hospitalaria**, v. 37, n. 6, p. 1135–1142, 1 nov. 2020.

BLANER, W. S. et al. Vitamin A absorption, storage and mobilization. **Sub-Cellular Biochemistry**, v. 81, p. 95–125, 1 nov. 2016.

BLANER, W. S. et al. Retinol-binding protein 2 (RBP2): biology and pathobiology. **Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology**, v. 55, n. 2, p. 197–218, 3 mar. 2020.

BRAUER, D. et al. Nutritional Status at Diagnosis and Pre-transplant Weight Loss Impact Outcomes of Acute Myeloid Leukemia Patients Following Allogeneic Stem Cell Transplantation. **HemaSphere**, v. 5, n. 3, p. E532, 10 mar. 2021.

BOUZAS, L. F. S. et al. Diretrizes para o diagnóstico, classificação, profilaxia e tratamento da doença enxerto contra hospedeiro crônica. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 32, n. SUPPL. 1, p. 22–39, maio 2010.

BURZYŃSKI, J.; FICHNA, J.; TARASIUK, A. Putative molecular targets for vitamin A in neutralizing oxidative stress in acute and chronic pancreatitis - a systematic review. **Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology**, v. 396, n. 7, p. 1361–1370, 1 jul. 2023.

CABALLERO-VELAZQUEZ, T. et al. Immunomodulatory effect of Vitamin D after allogeneic stem cell transplantation: Results of a prospective multicenter clinical trial. **Clinical Cancer Research**, v. 22, n. 23, p. 5673–5681, 2016.

CARR, A. C. et al. Patients undergoing myeloablative chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation exhibit depleted vitamin C status in association with febrile neutropenia. **Nutrients**, v. 12, n. 6, p. 1–9, 2020.

CEDERHOLM, T. et al. ESPEN Endorsed Recommendation GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition e A consensus report from the global clinical nutrition community . 2018.

CEDIEL, G. et al. Interpretation of Serum Retinol Data From Latin America and the Caribbean. *Food and nutrition bulletin*, v. 36, n. 2 Suppl, p. S98–S108, 1 jun. 2015.

CHAUDHRY, H. M. et al. The Incidence and Severity of Oral Mucositis among Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Patients: A Systematic Review. **Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation**, v. 22, n. 4, p. 605–616, 1 abr. 2016.

CHEN, G.; WEISKIRCHEN, S.; WEISKIRCHEN, R. Vitamin A: too good to be bad? **Frontiers in pharmacology**, v. 14, 2023.

D'AMBROSIO, D. N.; CLUGSTON, R. D.; BLANER, W. S. Vitamin A metabolism: An update. **Nutrients**. MDPI Aug 2011.

DEEG, H. J.; SANDMAIER, B. M. Who is fit for allogeneic transplantation? **Blood**, v. 116, n. 23, p. 4762–4770, 2 dez. 2010.

DOBROVOLSKAYA, M. M. et al. Oxidative stress and endogenous intoxication in cancer patients. **Klinicheskaia laboratornaia diagnostika**, v. 66, n. 7, p. 401–406, 16 jul. 2021.

DURIANCIK, D. M.; LACKEY, D. E.; HOAG, K. A. Vitamin A as a regulator of antigen presenting cells. **The Journal of nutrition**, v. 140, n. 8, p. 1395–1399, ago. 2010.

FARHADFAR, N. et al. Dietary Intake and Diet Quality of Hematopoietic Stem Cell Transplantation Survivors. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, v. 26, n. 6, p. 1154–1159, 1 jun. 2020.

FERRARA, J. L. et al. Graft-versus-host disease. **Lancet** (London, England), v. 373, n. 9674, p. 1550–1561, 2009.

FUNKE, V. et al. DIAGNOSIS AND TREATMENT OF GVHD. **JOURNAL OF BONE MARROW TRANSPLANTATION AND CELLULAR THERAPY**, v. 2, n. 1, p. 164–173, 11 mar. 2021.

GANGULY, S. et al. Prevalence of micronutrient deficiency and its impact on the outcome of childhood cancer: A prospective cohort study. **Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)**, v. 41, n. 7, p. 1501–1511, 1 jul. 2022.

GHIMIRE, S. et al. Pathophysiology of GvHD and Other HSCT-Related Major Complications. **Frontiers in Immunology**, v. 8, n. MAR, p. 1, 20 mar. 2017.

GIACCONE, L. et al. Biomarkers for acute and chronic graft versus host disease: state of the art. **Expert Review of Hematology**, v. 14, n. 1, p. 79–96, 2021.

GJÆRDE, L. K. et al. Pretransplantation vitamin A plasma levels and risk of acute graft-versus-host disease following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. **Bone Marrow Transplantation**, v. 55, n. 7, p. 1457–1459, 2020.

GJÆRDE, L. K. et al. Vitamin E and acute graft-versus-host disease after myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation. **European Journal of Haematology**, v. 106, n. 3, p. 417–424, 1 mar. 2021.

GJÆRDE, L. K. et al. Pre-transplantation vitamin E levels and acute graft-versus-host disease after non-myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation. **Transplant Immunology**, v. 74, p. 101650, 1 out. 2022.

GÓES, É. et al. Vitamin A Deficiency and Its Association with Visceral Adiposity in Women. **Biomedicines**, v. 11, n. 3, 2023.

GOUVEIA CASTRO, M. et al. Brazilian Society of Parenteral and Enteral Nutrition Diretriz BRASPEN de Terapia Nutricional no Paciente Grave. [s.d.].

GYURKOCZA, B.; SANDMAIER, B. M. Conditioning regimens for hematopoietic cell transplantation: one size does not fit all. **Blood**, v. 124, n. 3, p. 344–353, 17 jul. 2014.

HARRIS, A. C. et al. International, Multicenter Standardization of Acute Graft-versus-Host Disease Clinical Data Collection: A Report from the Mount Sinai Acute GVHD International Consortium. **Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation**, v. 22, n. 1, p. 4–10, 1 jan. 2016.

HASHIMOTO, D. [Graft-versus-host disease: new insights into disease pathogenesis]. **[Rinsho ketsueki] The Japanese journal of clinical hematology**, v. 61, n. 8, p. 959–964, 2020.

HIGH, K. P. et al. Low plasma concentrations of retinol and α -tocopherol in hematopoietic stem cell transplant recipients: the effect of mucositis and the risk of infection 1 – 4. p. 1358–1366, 2002.

HORSLEY, P.; BAUER, J.; GALLAGHER, B. Poor nutritional status prior to peripheral blood stem cell transplantation is associated with increased length of hospital stay. **Bone marrow transplantation**, v. 35, n. 11, p. 1113–1116, jun. 2005.

JABBOUR, J. et al. Vitamins and minerals intake adequacy in hematopoietic stem cell transplant: results of a randomized controlled trial. **Bone marrow transplantation**, v. 56, n. 5, p. 1106–1115, 1 maio 2021.

JAGASIA, M. et al. Risk factors for acute GVHD and survival after hematopoietic cell transplantation. **Blood**, v. 119, n. 1, p. 296–307, 5 jan. 2012.

KOENECKE, C. et al. Shift of graft-versus-host-disease target organ tropism by dietary vitamin A. **PloS one**, v. 7, n. 5, 30 maio 2012.

LALLA, R. V. et al. Oral Mucositis Due to High-Dose Chemotherapy and/or Head and Neck Radiation Therapy. **Journal of the National Cancer Institute - Monographs**, v. 2019, n. 53, 1 ago. 2019.

LOUNDER, D. T. et al. Lower levels of vitamin A are associated with increased gastrointestinal graft-versus-host disease in children. *v. 129, n. 20, p. 2801–2808, 2019.*

MAIOLINO, M. G.; CARLESSE, F.; RAMOS, J. F. Prevention and Treatment of Infectious Complications Post Hsct. **Jbmtct**, v. 2, n. 1, p. 197–217, 2021.

MARTIN-SALCES, M. et al. Nutritional recommendations in hematopoietic stem cell transplantation. **Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)**, v. 24, n. 7–8, p. 769–775, jul. 2008.

MARTINS, C. et al. **BRASPEN JOURNAL**. Diretriz BRASPEN de Terapia Nutricional no Paciente com Doença Renal. 2021

MATOS, A. et al. The relationship between serum vitamin A and breast cancer staging before and after radiotherapy. **Nutricion hospitalaria**, v. 29, n. 1, p. 136–139, 2014.

MURRAY, J.; STRINGER, J.; HUTT, D. Graft-Versus-Host Disease (GvHD). **The European Blood and Marrow Transplantation Textbook for Nurses**, p. 221–251, 2018.

NAKAGAKI, M. et al. The incidence of severe oral mucositis in patients undergoing different conditioning regimens in haematopoietic stem cell transplantation. **Supportive Care in Cancer**, v. 30, n. 11, p. 9141, 1 nov. 2022.

NANNYA, Y. et al. Serial profile of vitamins and trace elements during the acute phase of allogeneic stem cell transplantation. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, v. 20, n. 3, p. 430–434, 2014.

O'CONNOR, C.; VARSHOSAZ, P.; MOISE, A. R. Mechanisms of Feedback Regulation of Vitamin A Metabolism. **Nutrients**, v. 14, n. 6, 1 mar. 2022.

PATTANAKITSAKUL, P. et al. Effect of vitamin A on intestinal mucosal injury in pediatric patients receiving hematopoietic stem cell transplantation and chemotherapy: A quasai-randomized trial. **BMC Research Notes**, v. 13, n. 1, p. 1–6, 2020.

PELED, J. U.; HANASH, A. M.; JENQ, R. R. Role of the intestinal mucosa in acute gastrointestinal GVHD. **Hematology**, v. 2016, n. 1, p. 119–127, 2016.

PEREIRA, S. C. M. et al. Donor selection: general aspects. **JOURNAL OF BONE MARROW TRANSPLANTATION AND CELLULAR THERAPY**, v. 2, n. 1, p. 14–21, 11 mar. 2021.

RADOCHOVÁ, V. et al. Oral Mucositis Association with Periodontal Status: A Retrospective Analysis of 496 Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation. **Journal of Clinical Medicine** 2021, Vol. 10, Page 5790, v. 10, n. 24, p. 5790, 10 dez. 2021.

RAMACHANDRAN, V.; KOLLI, S. S.; STROWD, L. C. Review of Graft-Versus-Host Disease. **Dermatologic clinics**, v. 37, n. 4, p. 569–582, 1 out. 2019.

RAMALHO, A. **Funções Plenamente Reconhecidas de Nutrientes Vitamina A Força-tarefa Alimentos Fortificados e Suplementos Comitê de Nutrição ILSI Brasil Março 2010.**

RIBAMAR, A. et al. Visceral and body adiposity are negatively associated with vitamin A nutritional status independently of Body Mass Index and recommended intake of vitamin A in Brazilian Women. **The Journal of nutritional biochemistry**, v. 109, 1 nov. 2022.

ROSA, C. et al. Reduction of Serum Concentrations and Synergy between Retinol, β -Carotene, and Zinc According to Cancer Staging and Different Treatment Modalities Prior to Radiation Therapy in Women with Breast Cancer. **Nutrients**, v. 11, n. 12, 1 dez. 2019.

RUIZ DE PORRAS, V. et al. Curcumin as a hepatoprotective agent against chemotherapy-induced liver injury. **Life sciences**, v. 332, 1 nov. 2023.

SCHAFFRATH, J. et al. Correlation of nutrition-associated parameters with non-relapse mortality in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. **Annals of hematology**, v. 101, n. 3, 2022.

SKAARUD, K. J. et al. Effects of individualized nutrition after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation following myeloablative conditioning; a randomized controlled trial. **Clinical nutrition ESPEN**, v. 28, p. 59–66, 1 dez. 2018.

SEGON, B. et al. Vitamin requirements during stem cell transplantation: a systematic review. **Supportive Care in Cancer**, v. 30, n. 12, p. 10391–10405, 2022.

SONIS, S. T. New thoughts on the initiation of mucositis. **Oral Diseases**, v. 16, n. 7, p. 597–600, 1 out. 2010.

STEIN-THOERINGER, C. K. et al. Lactose drives Enterococcus expansion to promote graft-versus-host disease. **Science (New York, N.Y.)**, v. 366, n. 6469, p. 1143–1149, 29 nov. 2019.

TANAKA, M. et al. Consenso Brasileiro de Nutrição em Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas : Idosos Stem Cell Transplantation : **Elderly**. v. 17, n. 2, p. 1–16, 2019.

THIRUNAVUKARASU, A. J.; ROSS, A. C.; GILBERT, R. M. Vitamin A, systemic T-cells, and the eye: Focus on degenerative retinal disease. **Frontiers in nutrition**, v. 9, 18 jul. 2022.

URBAIN, P. et al. Longitudinal follow-up of nutritional status and its influencing factors in adults undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation. **Bone marrow transplantation**, v. 48, n. 3, p. 446–451, mar. 2013.

WYSOCKA-SŁOWIK, A. et al. Oral mucositis in patients with acute myeloid leukemia treated with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in relation to the conditioning used prior to transplantation. **Annals of Hematology**, v. 1, p. 3, 2021.

ZEISER, R.; TESHIMA, T. Nonclassical manifestations of acute GVHD. **Blood**, v. 138, n. 22, p. 2165–2172, 2 dez. 2021.

ANEXOS

ANEXO I. APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA

Portal do Governo Brasileiro

Público Pesquisador Alterar Meus Dados

FELIPE DOS SANTOS MELO - |V3.2
Sua sessão expira em: 36min 46

Você está em: Público > Buscar Pesquisas Aprovadas > Detalhar Projeto de Pesquisa

DETALHAR PROJETO DE PESQUISA

- DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título Público: Abordagem integrada das complicações virais no paciente submetido a transplante de células tronco hematopoiética
Pesquisador Responsável: ELIANA SAUL FURQUIM WERNECK ABDELHAY
Contato Público: Claudia Esther Alicia Rocío Hassan
Condições de saúde ou problemas estudados:
Descritores CID - Gerais:
Descritores CID - Específicos:
Descritores CID - da Intervenção:
Data de Aprovação Ética do CEP/CONEP: 30/11/2020



- DADOS DA INSTITUIÇÃO PROPONENTE

Nome da Instituição: Centro de Transplante de Medula Óssea
Cidade: RIO DE JANEIRO

- DADOS DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Comitê de Ética Responsável: 5274 - Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva - INCA
Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 204
Telefone: (21)3207-4550
E-mail: cesp@inca.gov.br

- CENTRO(S) PARTICIPANTE(S) DO PROJETO DE PESQUISA