

Izabella Barbosa Vieira

**EVOLUÇÃO DO GASTO ENERGÉTICO DURANTE O TRANSPLANTE DE  
CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS EM PACIENTES COM DOENÇA  
HEMATOLÓGICA E FATORES ASSOCIADOS**

Universidade Federal de Minas Gerais

Belo Horizonte

2021

Izabella Barbosa Vieira

**EVOLUÇÃO DO GASTO ENERGÉTICO DURANTE O TRANSPLANTE DE  
CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS EM PACIENTES COM DOENÇA  
HEMATOLÓGICA E FATORES ASSOCIADOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição e Saúde da Escola de Enfermagem da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Nutrição e Saúde

Linha de Pesquisa: Nutrição Clínica e Experimental

Orientadora: Profa. Simone de Vasconcelos Generoso

Co-orientadora: Profa. Camila Kümmel Duarte

Vieira, Izabella Barbosa.  
V658i Evolução do gasto energético durante o transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas em pacientes com Doença Hematológica e fatores associados [manuscrito]. / Izabella Barbosa Vieira. - - Belo Horizonte: 2021. 104f.  
Orientador (a): Simone de Vasconcelos Generoso.  
Coorientador (a): Camila Kummel Duarte.  
Área de concentração: Nutrição e Saúde.  
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de Enfermagem.

1. Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas. 2. Calorimetria Indireta. 3. Metabolismo Energético. 4. Mieloma Múltiplo. 5. Necessidade Energética. 6. Transplante de Medula Óssea. 7. Dissertação Acadêmica. I. Generoso, Simone de Vasconcelos. II. Duarte, Camila Kummel. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de Enfermagem. IV. Título.

NLM: WH 380

Bibliotecário responsável: Fabian Rodrigo dos Santos CRB-6/2697



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO E SAÚDE



## FOLHA DE APROVAÇÃO

**EVOLUÇÃO DO GASTO ENERGÉTICO DURANTE O TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS EM PACIENTES COM DOENÇA HEMATOLÓGICA E FATORES ASSOCIADOS**

**IZABELLA BARBOSA VIEIRA**

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em NUTRIÇÃO E SAÚDE, como requisito para obtenção do grau de Mestre em NUTRIÇÃO E SAÚDE, área de concentração NUTRIÇÃO E SAÚDE, linha de pesquisa Nutrição Clínica e Experimental.

Aprovada em 31 de março de 2021, pela banca constituída pelos membros:

Profa. Dra. Simone de Vasconcelos Generoso - Orientador  
UFMG

Profa. Dra. Camila Kummel Duarte  
UFMG

Dr. Nivaldo Barroso de Pinho  
Sociedade Brasileira de Nutrição Oncológica

Profa. Dra. Ann Kristine Jansen  
UFMG

Belo Horizonte, 6 de julho de 2021.

  
Prof. Dr. Rafael Moreira Claro

Coordenador do Colegiado do Programa  
de Pós-Graduação em NUTRIÇÃO E SAÚDE

Dedico este trabalho aos meus pais,  
exemplos de determinação e perseverança,  
e à Dri, minha companheira e maior incentivadora.

## AGRADECIMENTOS

Nesta data, gratidão maior à Deus por ser o meu guia e sustento nos momentos difíceis, e gratidão também pelas pessoas maravilhosas que cruzaram o meu caminho para que essa conquista fosse possível.

À minha família por todo o apoio, palavras de encorajamento, pelo exemplo de determinação e perseverança que cada um de vocês me proporciona diariamente;

À minha companheira de vida, Dri, pela parceria, compreensão, cuidado, e por tornar mais leve os dias mais árduos;

À minha orientadora profa Simone Generoso pelos ensinamentos, incentivos, confiança e toda a empatia durante o percurso, e à profa Camila Kimmel igualmente pelos ensinamentos e contribuições, vocês são admiráveis!

Ao grupo de pesquisa PENCE, pelo apoio dos colegas que me acompanharam em distintos momentos, especialmente à Aline Souza, Marcelo Teixeira, vocês foram inspiração para mim;

À Álida Ferreira pelos ensinamentos e orientação quanto as análises estatísticas e delineamentos do estudo;

À equipe do setor do Transplante de Medula Óssea do Hospital das Clínicas/UFMG, na pessoa da nutricionista Cristiane Oliveira, enfermeira Bethânia Lourenço e doutor Gustavo Moreira, pela parceria e suporte;

À aluna Nayara Salgado pelo seu comprometimento na coleta e processamento de dados;

Aos pacientes que gentilmente aceitaram participar desta pesquisa;

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo financiamento;

A todos os demais que contribuíram, direta e indiretamente, para a realização deste trabalho, o meu agradecimento.

*“A vida é amiga da arte  
É a parte que o sol me ensinou  
O sol que atravessa essa estrada  
Que nunca passou”*

Caetano Veloso

## RESUMO

O transplante de células-tronco hematopoiéticas (CTH) é um tratamento potencialmente curativo para pacientes com distúrbios hematológicos malignos e não malignos. As alterações metabólicas e nutricionais decorrentes são bem conhecidas, no entanto, são escassas as pesquisas que tenham avaliado a influência desses fatores no gasto energético dos pacientes pré e pós-transplante, a fim de determinar a demanda metabólica nos diferentes momentos do tratamento. Dessa forma, o presente trabalho tem como objetivo investigar o impacto do transplante de CTH no gasto energético total de pacientes com doença hematológica e os fatores associados. Trata-se de estudo prospectivo realizado no setor de Transplante de Medula Óssea do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG). No momento pré-transplante – antes do regime de condicionamento, bem como nos dias 10 e 17 pós-transplante, o gasto energético de repouso foi mensurado por calorimetria indireta e posteriormente ajustado por fator atividade (1,20); os desfechos clínicos foram analisados entre os períodos D+1 a D+10 e D+11 a D+17; a adequação da ingestão energética e proteica foi obtida por meio de Recordatório 24h aplicado em todos os momentos avaliados. As análises foram feitas de forma pareada, no intuito de identificar alterações entre pré e pós-transplante. Ao final, foram avaliados 20 pacientes com idade a média de  $45,65 \pm 17,25$  anos, maioria homens (65%), e os diagnósticos mais incidentes foram Leucemia Mieloide Crônica (25%) e Mieloma Múltiplo (25%), sendo que mais da metade dos transplantes foram alogênicos (60%). Comparado ao pré-transplante, o gasto energético total aumentou cerca de 115% a 120% no pós-transplante, visto que a necessidade energética ajustada por quilograma de peso foi de 28Kcal/Kg em D+10 e de 33Kcal/Kg em D+17. Durante o período de seguimento, foi observada inadequação energética e proteica em todos os momentos analisados. Febre, mucosite graus I-II, número total de eventos infecciosos e não infecciosos foram associados ao aumento do gasto energético total em D+10, enquanto que as queixas álgicas relacionadas com a diminuição do mesmo. Dessa forma, concluímos que o gasto energético total (GET) aumentou quando comparado ao pré-transplante (28Kcal/Kg, e 33Kcal/Kg em D+10 e D+17, respectivamente. Febre, mucosite graus I-II, número total de eventos infecciosos e não infecciosos estão associados com o aumento do GET em D+10, enquanto que queixas álgicas estão relacionadas com a diminuição.

**Palavras-chave:** Transplante de células-tronco hematopoiéticas. Calorimetria indireta. Gasto energético. Estado nutricional.



## ABSTRACT

Hematopoietic stem cell transplantation is a potentially curative treatment for patients with malignant and non-malignant hematological disorders. Metabolic and nutritional changes are well known, but there is little research assessing the influence of these factors on energy expenditure of patients before and after transplantation, to determine the metabolic demand at different times of treatment. The aim of this research was to investigate the impact of hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) on the total energy expenditure of patients with hematological disease and related factors. This is a prospective study carried out in the Bone Marrow Transplant sector at Hospital das Clínicas, Federal University of Minas Gerais (HC-UFMG). In the pre-transplant, before the conditioning regime, and also on the 10th and 17th post-transplant, the resting energy expenditure was measured by indirect calorimetry and subsequently adjusted by an activity factor (1.20); clinical outcomes were analyzed between periods D+1 to D+10 and D+11 to D+17; the energy and protein balance was obtained through a 24-hour recall applied at all times evaluated. The analyses were performed in a paired way, to identify changes between pre- and post-transplantation. Twenty patients with an average age of  $45.65 \pm 17.25$  years were evaluated; mostly were men (65%), and the most frequent diagnoses was Chronic Myeloid Leukemia (25%) and Multiple Myeloma (25%). Half of the transplants were allogeneic (60%). Compared to before the transplant, the total energy expenditure increased about 115% to 120% in the post-transplant, and the adjusted energy requirement per kilogram of weight was 28Kcal/Kg in D+10 and 33Kcal/Kg in D+17. Negative energy and protein balance were observed at all times of the study. Fever, mucositis grades I-II, total number of infectious and non-infectious events, were associated with an increase in total energy expenditure in D+10, in contrast, the pain complaints were related to its decrease. So, we concluded that the total energy expenditure increased compared with before HSCT (28Kcal/Kg, and 33Kcal/Kg in D+10 and D+17, respectively). Fever, mucositis grades I-II, total number of infectious and non-infectious events are associated with an increase in total energy expenditure in D+10, while pain complaints were related to the decrease.

**KEY-WORDS:** Hematopoietic stem cell transplantation. Indirect calorimetry. Energy expenditure. Nutrition status.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CTH: célula-tronco hematopoiética  
RAR $\gamma$ : receptor de ácido retinóico gama  
DMP: distúrbios mieloproliferativos  
CXCL12: CXC quimiocina ligante 12  
LMA: Leucemia Mieloide Aguda  
LLA: Leucemia Linfoide Aguda  
TNF-  $\alpha$ : Fator de Necrose Tumoral- $\alpha$   
LMC: Leucemia Mieloide Crônica  
AA: anemia aplásica  
IFN-  $\gamma$ : Interferon- $\gamma$   
T-reg: T-regulatória  
BCR-ABL: Breakpoint Cluster Region- Abelson Leukemia Gene  
TCTH: transplante de células-tronco hematopoiéticas  
ICT: irradiação corporal total  
MA: mieloablativo  
HLA: antígenos leucocitários humanos  
NMA: não mieloablativo  
RIC: intensidade reduzida  
ABTO: Associação Brasileira de Transplante de Órgãos  
G-CSF: estimulador de colônias de granulócitos  
Auto-TCTH: transplante de células-tronco hematopoiéticas autólogo  
Alo-TCTH: transplante de células-tronco hematopoiéticas alogênico  
REDOME: Registro Nacional de Doadores Voluntários de Medula Óssea  
ECT: enxerto contra tumor  
DECH: doença do enxerto contra o hospedeiro  
APC: célula apresentadora de antígeno  
CDI: infecção por Clostridium difficile  
IMC: Índice de Massa Corporal  
INCA: Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva  
GEB: gasto energético basal  
GET: gasto energético total  
HB: Harris-Benedict

MLG: massa livre de gordura  
CI: calorimetria indireta  
VO<sub>2</sub>: volume de oxigênio  
VCO<sub>2</sub>: volume de dióxido de carbono  
QR: quociente respiratório  
GER: gasto energético de repouso  
HC-UFGM: Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais  
TCLE: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido  
UTI: unidade de terapia intensiva  
COEP: Comitê de Ética em Pesquisa  
UFGM: Universidade Federal de Minas Gerais  
AGS: Avaliação Global Subjetiva  
BIA: bioimpedância elétrica  
R24h: recordatório 24 horas  
DC: desfechos clínicos  
AF: ângulo de fase  
MG: massa de gordura  
AFP: ângulo de fase padronizado  
CP: circunferência da panturrilha  
CB: circunferência do braço  
DCT: dobra cutânea tricipital  
AMBc: área muscular do braço corrigida  
TACO: Tabela de Composição de Alimentos  
SPSS: Statistical Package for Social Science  
Pré-TCTH: pré transplanta de células-tronco hematopoiéticas  
BE: balanço energético  
BP: balanço proteico  
ASTCT: American Society for Transplantation and Cellular Therapy  
ESPEN: European Society for Clinical Nutrition and Metabolism  
mTOR: mammalian target of rapamycin  
NFK-β: fator nuclear kappa-beta  
IL-6: interleucina-6

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Delineamento do estudo. Avaliações realizados durante o acompanhamento intra-hospitalar dos pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas.....	27
Figura 2. Fluxograma dos pacientes avaliados no período da pesquisa, motivos de exclusões e perdas .....	32
Figura 3. Ingestão calórica e balanço energético dos pacientes durante o período de seguimento, Belo Horizonte - MG, 2021.....	37
Figura 4. Percentual de adequação calórica (Kcal/Kg) dos pacientes durante o período de seguimento, Belo Horizonte - MG, 2021.....	38
Figura 5. Ingestão proteica e balanço proteico dos pacientes durante o período de seguimento, Belo Horizonte - MG, 2021.....	39
Figura 6. Consumo de proteínas por quilograma de peso e percentual de adequação durante o período de seguimento, Belo Horizonte - MG, 2021.....	39

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Caracterização geral, estado nutricional e funcional dos pacientes no momento do pré-transplante, Belo Horizonte - MG, 2021.....	33
Tabela 2. Variação do Gasto Energético de Repouso nos momentos subsequentes ao transplante de células-tronco hematopoiéticas, Belo Horizonte - MG, 2021.....	34
Tabela 3. Comparação entre o gasto energético de repouso e o gasto energético total por quilograma de peso, Belo Horizonte - MG, 2021.....	34
Tabela 4. Utilização de substratos durante o período de seguimento, Belo Horizonte - MG, 2021.....	35
Tabela 5. Comparação do gasto energético de repouso entre voluntários saudáveis e pacientes no momento pré-TCTH, Belo Horizonte - MG, 2021.....	35
Tabela 6. Variação bruta e evolução dos parâmetros avaliados durante o período de seguimento, Belo Horizonte - MG, 2021.....	36
Tabela 7. Frequência dos desfechos clínicos pós-transplante, Belo Horizonte - MG, 2021.....	40
Tabela 8. Análise de correlação dos desfechos clínicos com o gasto energético total (Kcal/Kg) pós-transplante, Belo Horizonte - MG, 2021.	
Tabela 9. Comparação de diferentes variáveis conforme a variação percentual do GET em D+10, Belo Horizonte - MG, 2021.....	41

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	16
1.1. Medula óssea e células-tronco hematopoiéticas.....	16
1.2. Doenças hematológicas.....	17
1.2.1. Fisiopatologia das doenças hematológicas malignas e manifestações clínicas.....	17
1.2.2. Fisiopatologia das doenças hematológicas não malignas e manifestações clínicas .....	19
1.3. Tratamento clínico.....	20
1.3.1. Regime de condicionamento.....	20
1.3.2. Transplante de células-tronco hematopoiéticas e complicações.....	21
1.4. Estado nutricional.....	24
1.5. Mensuração do gasto energético.....	25
1.5.1. Calorimetria Indireta .....	26
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	28
2.1. Objetivo Geral .....	28
2.2. Objetivos secundários.....	28
<b>3. MÉTODOS</b> .....	29
3.1. População de estudo.....	29
3.2. Logística do estudo .....	29
3.2.1. Calorimetria Indireta .....	30
3.2.1.1. Comparação do Gasto Energético de Repouso (GER).....	31
3.2.2. Avaliação Global Subjetiva (AGS) .....	31
3.2.3. Bioimpedância elétrica (BIA) .....	32
3.2.4. Avaliação antropométrica.....	32
3.2.5. Dinamometria.....	33
3.2.6. Consumo alimentar.....	33
3.2.7. Medicamentos.....	34
3.2.8. Desfechos clínicos.....	34
3.2.9. Análises Estatísticas.....	34
<b>4. RESULTADOS</b> .....	36
4.1 Caracterização da amostra.....	36

4.2 Avaliação do gasto energético.....	38
4.3 Evolução do estado nutricional .....	39
4.3.1. Composição corporal e estado funcional.....	39
4.3.2. Balanço calórico e proteico.....	40
4.3.3. Desfechos clínicos.....	44
<b>5. DISCUSSÃO.....</b>	<b>48</b>
<b>6. CONCLUSÃO .....</b>	<b>55</b>
<b>7. REFERÊNCIAS.....</b>	<b>56</b>
<b>8. APÊNDICE.....</b>	<b>71</b>
8.3.Artigo original.....	71

# 1. INTRODUÇÃO

## 1.1 Medula óssea e células-tronco hematopoiéticas

A medula óssea é encontrada nas cavidades centrais dos ossos axiais e nas extremidades proximais de ossos longos esponjosos do corpo humano, sendo importante componente do sistema reticuloendotelial. Além disso, é considerada o maior órgão hematopoiético, responsável pela produção de aproximadamente 1 trilhão ( $10^{12}$ ) de células sanguíneas diariamente (1,2). A imensa variedade de linhagens de células sanguíneas e seus respectivos estágios de diferenciação foram observados primariamente por anatomistas em meados do século XIX. No ano de 1909, o cientista russo-americano Alexander A. Maximow fundamentou que “a hematopoiese está arranjada semelhantemente a uma hierarquia celular proveniente de um precursor comum, a célula-tronco hematopoiética (CTH)” (3). No entanto, apenas em 1961 pesquisadores observaram por meio de ensaio *in vivo* de repovoamento clonal a capacidade regenerativa da CTH, o que estabeleceu a existência de células-tronco multipotentes (4).

Desde a década de 90, estudiosos com o intuito de identificar, purificar, e isolar as CTH, denotaram a importância das moléculas de superfícies para a identificação dessas células. (5–8). Em estudo clássico, desenvolvido por Irving Weissman e colaboradores (6,9–12), utilizando modelo murino, foi possível diferenciar as CTH conforme a glicoproteína de superfície celular *cluster of differentiation 34*, sendo subdivididas em  $CD34^-$  ou  $CD34^+$ . Trata-se de fator de adesão que possibilita a ligação de CTH tanto à matriz extracelular quanto às células estromais da medula óssea.

A partir desse conceito, identificou-se que as CTH  $CD34^-$  possuem ampla competência de autorrenovação, com capacidade total de reconstituição entre 3-4 meses, e por isso, foram classificadas como de longa duração. Já as CTH  $CD34^+$  têm a capacidade de renovação inferior a 1 mês e são denominadas de curta duração (13). Essa última, por sua vez, forma progenitores multipotentes comprometidos com a linhagem mieloide, que precede a formação de monócitos, macrófagos, neutrófilos, basófilos, eosinófilos, eritrócitos, megacariócitos/plaquetas e células dendríticas; e com a linhagem linfóide, responsável pela proveniência de células T, células B e células *natural killer*. À medida em que as células-tronco se especializam, perdem o potencial de diferenciação até originarem células sanguíneas maduras (14).

Vale ressaltar que as CTH são exemplos das chamadas células quiescentes, que permanecem em estado de repouso reversível, podendo adentrar no ciclo de proliferação celular



em decorrência de estímulos específicos (15). Nesse sentido, os processos de quiescência e proliferação são devidamente regulados por fatores intrínsecos, extrínsecos, e também por sinais locais do microambiente ou “nicho” da medula óssea (16–18).

Em suma, a medula óssea é formada por células hematopoiéticas e não hematopoiéticas, como as células estromais, células vasculares, células da osteolinagem, células neuronais, que por sua vez produzem fatores de crescimento, citocinas, quimiocinas e moléculas de adesão. Esses elementos precisam estar em harmonia e equilíbrio para garantir a homeostase hematopoiética (19).

## 1.2 Doenças hematológicas

Há uma diversidade de patologias que podem ser oriundas do desbalanço da homeostase hematopoiética, decorrentes de alterações típicas na medula óssea e no seu respectivo microambiente, ou da ineficiência na produção de células-tronco (19). São considerados fatores de risco para o desenvolvimento de doença hematológica: tabagismo, exposição ocupacional a substâncias químicas tóxicas, radiação ionizante, história familiar, entre outros (20).

Recentemente, dados sobre a incidência de câncer no Brasil revelaram a estimativa, para cada ano do triênio 2020-2022, de 625 mil novos casos de câncer, incluindo nessa razão novos casos de doenças hematológicas malignas: 10.810 de leucemia, 12.030 de Linfoma não Hodgkin, e 2.640 de Linfoma de Hodgkin (20).

Considerando distúrbios hematológicos não malignos pode-se incluir: anemia aplástica, doença falciforme, hemoglobinúria paroxística noturna, imunodeficiência primária e talassemias (21) que são classificadas como doenças raras pelo Ministério da Saúde, ou seja, casos em que a prevalência é de 5 a cada 10.000 pessoas.

### 1.2.1 Fisiopatologia das doenças hematológicas malignas e manifestações clínicas

Fatores como estresse, resposta autoimune, desregulação das propriedades das CTH, proliferação de clones mutados, e metástases, podem promover alterações na medula óssea e no próprio microambiente e, por outro lado, a própria malignidade pode advir do desequilíbrio do microambiente da medula óssea (22–24).

Alguns trabalhos têm demonstrado que o desenvolvimento de doenças hematológicas malignas, tais como leucemia, síndrome mielodisplásica, mieloma múltiplo e linfomas, são decorrentes de alterações no nicho da medula óssea e de seu próprio remodelamento, e não apenas da mutação das células hematopoiéticas *per se* (25–27). Walkley e colaboradores (28) observaram que camundongos com deficiência do receptor de ácido retinóico gama (RAR $\gamma$ ) – regulador transcricional dependente de ligantes, foram acometidos por distúrbios mieloproliferativos (DMP). Desse modo, houve redução significativa do número de CTH juntamente com o aumento de células progenitoras imaturas, indicando que os DMP não foram ocasionados por fatores intrínsecos às células hematopoiéticas, mas pela ausência do RAR $\gamma$  no microambiente.

Pesquisadores também evidenciaram mecanismos demonstrando a ação de osteoblastos na modulação das CTH por meio de fatores de crescimento e de citocinas que regulam a sua manutenção em quiescência, bem como o processo mobilização e *homing*. Esse último refere-se ao processo em que as células-tronco migram e retornam para o respectivo nicho da medula óssea (29). Um dos fatores envolvidos nesses processos é a CXC quimiocina ligante 12 (CXCL12), que foi encontrada diminuída em indivíduos diagnosticados com Leucemia Mieloide Aguda (LMA) e Leucemia Linfóide Aguda (LLA) comparado a indivíduos saudáveis. Quanto a esse último, foi observado ainda a diminuição da expressão dos principais fatores tróficos linfóides relacionados às células estromais além da CXCL12, tais como a Interleucina-7 e o fator de ativação de células B, demonstrando que a mutação genética no nicho da medula óssea pode induzir a alterações intrínsecas irreversíveis nas CTH (17,19,26).

Não obstante, estudiosos constataram que células estromais mesenquimais da medula óssea de indivíduos com síndrome mielodisplásica ou LMA, apresentavam diferenciação osteogênica reduzida, além do aumento da expressão de fatores presentes no nicho responsáveis por estimularem, de forma seletiva, o crescimento do clone maligno em detrimento de CTH normais (30,31). Do mesmo modo, foi descoberta a importante interrelação entre as células estromais com as células tumorais do linfoma, de forma a viabilizar a sobrevivência, proliferação e progressão do tumor (27). Há evidências de que essa interação resulta em superregulação de componentes imunossupressores, tais como: Fator de Necrose Tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), Interleucina-1 $\beta$  e Fator de Transformação de Crescimento- $\beta$ ; além da diminuição da apoptose das células malignas (32,33).

Apesar de diferentes mecanismos ocasionarem distintas doenças hematológicas malignas, as manifestações clínicas podem ser semelhantes. A respeito da Leucemia Mieloide

Crônica (LMC), por exemplo, são referidos com frequência os sintomas de cansaço, palidez, sudorese, perda de peso e desconforto abdominal - decorrente da esplenomegalia; na LMA, cansaço, palidez, sinais de sangramento, febre, infecções e dores ósseas são muito relatados; já na LLA, os sintomas são semelhantes aos da LMA, no entanto, ainda pode ocorrer o aumento dos gânglios, inflamação dos testículos, dor de cabeça e vômitos que sugerem o comprometimento do sistema nervoso; no mieloma múltiplo, por sua vez, fraqueza, palidez, hemorragias, infecções e dor óssea são os sintomas mais comuns (34).

### 1.2.2 Fisiopatologia das doenças hematológicas não malignas e manifestações clínicas

Outras consequências graves decorrentes da deficiência na produção de células-tronco ou, propriamente da falência da medula óssea, são as doenças hematológicas não malignas (14,35,36).

A injúria do processo de hematopoiese observada na anemia aplásica (AA), por exemplo, está relacionada a fatores etiológicos heterogêneos, cita-se: exposição ocupacional a componentes químicos e/ou radiação, alguns tipos de fármacos e acúmulo de metabólitos tóxicos. Esses elementos são responsáveis por ocasionarem a destruição de progenitores hematopoiéticos, o que gera hipoplasia da medula óssea e citopenia periférica de duas ou mais linhagens celulares, ou seja, redução da contagem de eritrócitos, leucócitos e/ou plaquetas (37).

Além das alterações supracitadas, a AA é caracterizada por expansão clonal desordenada de linfócitos T CD8+ e CD4+, e consequente superprodução de citocinas pró-inflamatórias, como Interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) e TNF- $\alpha$ , ressalta-se ainda que na AA há redução da ativação e funcionalidade das células T-regulatória (T-reg), o que acarreta em disfunção da habilidade de suprimir e regular as atividades das células T, contribuindo para a proliferação de células T desordenadas e aberrantes (38,39). Vale dizer que, frequentemente, os pacientes acometidos por esse agravo relatam os sintomas de fadiga, palidez, cefaleia, sangramento gengival e petéquias (34).

Outra doença não maligna é a amiloidose de cadeia leve (ou primária), em que as proteínas das cadeias leves de imunoglobulinas monoclonais sofrem dobramento incorreto, tornando-se termodinamicamente instáveis. Posteriormente, acumulam e depositam-se na matriz extracelular de órgãos e tecidos em forma de fibrilas amiloides, gerando morte celular e disfunção, sendo que os órgãos mais comumente afetados são os rins e o coração. A amiloidose

é frequentemente descrita no curso de discrasias de células plasmáticas e de patologias linfoproliferativas, todavia, pode subsistir ainda que na ausência de doença hematológica detectável (40–42). Por esse motivo, configura-se uma doença de difícil diagnóstico, uma vez que os sintomas são inespecíficos, os quais: fadiga, tontura, e perda de peso, e o acometimento dos órgãos afetados pode advir mais tardiamente, como insuficiência cardíaca progressiva, e insuficiência renal (43).

### 1.3 Tratamento clínico

Nesse contexto, nota-se que por distintos mecanismos a homeostase hematopoiética pode ser alterada, e atualmente, há distintas modalidades de tratamento. Em casos de AA, por exemplo, a terapia imunossupressora pode ser indicada para pacientes idosos que não tenham encontrado doador de CTH compatível (44); para LLA do tipo B e mieloma múltiplo, o uso de anticorpo monoclonal, cuja toxicidade é mediada por células dependentes de anticorpos, configura uma alternativa (45,46); ou ainda pode ser utilizado anticorpo monoclonal conjugado com um agente citotóxico visando a ligação por afinidade com o antígeno tumoral para posterior liberação do fármaco e promoção da morte celular em LMA (47); bem como o uso de fármacos que promovam a inibição seletiva, como no caso do oncogene *Breakpoint Cluster Region-Abelson Leukemia Gene* (BCR-ABL) no tratamento da LMC (48).

Havendo ineficiência do tratamento por outras modalidades, ou se indicado como primeira opção, pode ser feito tratamento por meio do transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH), sendo que a preparação para esse procedimento tem início no regime de condicionamento.

#### 1.3.1 Regime de condicionamento

Quando a modalidade de tratamento é o transplante de CTH, os pacientes precisam ser submetidos a uma fase preparatória denominada regime de condicionamento, em que os pacientes recebem quimioterapia e/ou Irradiação Corporal Total (ICT) no intuito de promover a aplasia hematopoiética, reduzir ou erradicar a doença de base, visando sobretudo preparar a medula óssea para a enxertia e prevenir a rejeição das CTH infundidas (49–51).

O regime de condicionamento subdivide-se em três categorias, de acordo com o efeito e duração da citopenia induzida: mieloablativo, não mieloablativo e de intensidade reduzida.

O condicionamento mieloablativo (MA) refere-se à aplicação de altas doses de agentes alquilantes juntamente ou não à ICT sendo, portanto, de alta intensidade. As combinações mais utilizadas são: bussulfano e ciclofosfamida; ICT e ciclofosfamida; melfalano e ICT; bussulfano, ciclofosfamida e melfalano, dentre outras. Esse tipo de condicionamento está associado a erradicação irreversível da medula óssea e maior toxicidade. Para a sua aplicabilidade deve-se considerar a idade do paciente, idade do doador, compatibilidade antígeno leucocitário humano (HLA) doador/receptor, e o estágio da doença (52,53).

Nas últimas décadas, o regime mieloablativo esteve relacionado a uma maior taxa de mortalidade relacionada ao transplante, sendo a idade avançada do paciente considerada o maior fator de risco. Dessa forma, foram desenvolvidas outras modalidades, como o condicionamento não mieloablativo (NMA) e o de intensidade reduzida (RIC) (49).

O regime NMA é considerado de baixa intensidade, pois baseia-se na administração de fludarabina e ciclofosfamida; baixas doses de ICT; irradiação linfóide total; ou globulina anti-timócito. Trata-se de condicionamento menos tóxico que ocasiona citopenia mínima, no entanto, suficiente para viabilizar a enxertia. Representa melhor indicação para pacientes mais idosos e com comorbidades, pois o condicionamento não mieloablativo possui menor taxa de mortalidade relacionada ao transplante comparado ao mieloablativo (52,54).

A respeito da modalidade de intensidade reduzida, a toxicidade subsequente é intermediária, representando uma categoria entre o mieloablativo e o não mieloablativo, e responsável por ocasionar citopenias potencialmente prolongadas. Estão incluídos: fludarabina; doses intermediárias de agentes alquilantes (melfalano e bussulfano); e ICT reduzidos em pelo menos 30% quando comparados ao MA. Essa modalidade objetiva reduzir as toxicidades e complicações pós-transplante, que são maiores na proporção da dose dos fármacos utilizados (49,52).

Nesse contexto, a intensidade do regime de condicionamento bem como os agentes utilizados – concomitante ou não com a irradiação corporal total – interferem não apenas no sucesso do transplante, mas também nos fatores complicadores.

### 1.3.2 Transplante de células-tronco hematopoiéticas e complicações

O transplante de células-tronco hematopoiéticas é tratamento bem estabelecido e potencialmente curativo para pacientes com distúrbios hematológicos malignos e não malignos, de origem congênita ou adquirida (55). Dados da Associação Brasileira de Transplante de

Órgãos (ABTO) revelaram que em 2019 foram feitos 3.805 TCTH no Brasil – maior número contabilizado nos últimos 10 anos, e a estimativa é de que mais de 50 mil pessoas sejam submetidas a esse tratamento em todo o mundo, índice que tem aumentado progressivamente a cada ano (50,56).

Donnall Thomas, muitas vezes referenciado como o "pai do transplante de sangue e medula óssea", foi o primeiro a transladar resultados de estudos feitos em animais na tentativa de tratar a leucemia em humanos. Em 1959, Thomas e colaboradores tiveram sucesso no primeiro transplante singênico em que uma paciente com leucemia foi tratada com ICT, e posteriormente recebeu as células-tronco da medula de seu irmão gêmeo idêntico (55,57,58).

Já os primeiros relatos de humanos submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas autólogo (auto-TCTH) foi entre 1959 – 1962, em que pesquisadores buscaram tratar, principalmente, Linfoma de Hodgkin e Linfoma não Hodgkin (59). Nessa modalidade, as CTH infundidas são do próprio paciente, sendo que primeiramente o indivíduo é submetido ao processo de mobilização, ou seja, um fator de crescimento como o fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF), faz com que as células-tronco migrem da medula óssea para o sangue periférico, possibilitando a coleta por aférese. Posteriormente, as CTH são processadas e criopreservadas; o paciente inicia o regime de condicionamento mieloablativo no intuito de promover a aplasia medular e logo em seguida as células-tronco são reinfundidas (50,60).

Tratando-se do transplante de células-tronco hematopoiéticas alogênico (alo-TCTH), as células-tronco são doadas de outro indivíduo, e podem ser aspiradas da medula óssea propriamente dita, ou coletadas do sangue periférico posteriormente ao processo de mobilização por G-CSF. O receptor, por sua vez, é submetido ao regime de condicionamento para então receber a infusão das CTH processadas (53). Essa modalidade de transplante tornou-se viável a partir dos anos 1960, após Dausset e Van Rood (58) identificarem o HLA. Em tempo, está elucidado que os genes HLA são altamente polimórficos, possuem aproximadamente quatro milhões de pares de base que se agrupam em três regiões no braço curto do cromossomo 6. As regiões podem ser classe I ou II, que codificam antígenos com a função de apresentar peptídeos aos linfócitos T como parte da resposta de reconhecimento imunológico das células, o *selfie* e não *selfie*; e classe III que são responsáveis por codificarem as proteínas que tem ação no sistema complemento (61).

A respeito do alo-TCTH, é fundamental que haja, entre o doador e o receptor, compatibilidade das moléculas codificadas pelos genes HLA de classe I e II, a fim de reduzir as chances de complicações e aumentar a sobrevida global. No entanto, apenas de 25 a 30%

dos candidatos ao transplante apresentam doador aparentado compatível, de outro modo, deve-se buscar doador não aparentado no banco de dados do Registro Nacional de Doadores Voluntários de Medula Óssea (REDOME), sendo que no ano de 2017 essa instituição já tinha proporcionado mais 2.500 transplantes alogênicos não aparentados no Brasil e em outros países (50).

O transplante alogênico tem sido considerado uma forma de terapia celular antitumor, posto que as células T do doador são responsáveis por mediar resposta imunológica e eliminar as células malignas remanescentes do receptor (enxerto contra tumor – ECT), contribuindo para menor risco de reincidência da doença de base (50). No entanto, um efeito adverso que pode ocorrer é a doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH), em que as células imunes do doador reconhecem e orquestram resposta inflamatória contra os tecidos do receptor (46). As células T infundidas são ativadas por células apresentadoras de antígenos (APCs) e geram superprodução de citocinas pró-inflamatórias, se esse processo não for controlado, podem ser acometidos, principalmente, a pele, o fígado e o trato gastrointestinal (44).

Destaca-se, oportunamente, que o período de aplasia medular ocasionado pelo regime de condicionamento configura alto risco de infecções oportunistas ou de reativação de vírus previamente latentes. Nesse contexto, pode ser desencadeada a infecção por Citomegalovírus, da família herpesvírus humano, cujo índice de reativação pós-TCTH é de 30 a 70%, sendo que a pneumonia e a encefalite decorrentes estão altamente relacionadas à mortalidade nesses pacientes (46).

Outra complicação grave descrita é a infecção por *Clostridium difficile* (CDI), que pode ser desencadeada pelo regime de condicionamento e/ou antibioticoterapia. Essa infecção ocasiona graves condições ao paciente, como colite pseudomembranosa, perfuração intestinal, sepse, e potencialmente morte (47,48). Estudos apontam que a incidência de CDI é cerca de cinco vezes maior em pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas quando comparado a pacientes não transplantados.

A saber, a mucosite corresponde a outro tipo de injúria que acomete de 47 a 80% dos pacientes transplantados, dependendo do grau de toxicidade do condicionamento e da aplicação ou não da irradiação corporal total (62). Essa injúria é resultante de eventos multifatoriais, uma vez que primeiramente tem-se danos no DNA, atrofia epitelial devido a produção de espécies reativas de oxigênio, seguido de translocação bacteriana, e lesões inflamatórias na mucosa gastrointestinal que podem ser erosivas e ulcerativas. Esses danos influenciam diretamente na

ingestão alimentar e predispõe a outras complicações pós-transplante que culminam em degradação do estado nutricional (50,63).

Ademais, o sucesso do transplante de CTH é determinado por um conjunto de fatores inerentes a doença de base, ao regime de condicionamento, modalidade de transplante, complicações, peculiaridades do paciente, bem como o estado nutricional (64).

#### 1.4 Estado nutricional

O desfecho do transplante é influenciado por diversos aspectos, entre esses, o estado nutricional é fator independente que influencia na qualidade de vida, bem como na tolerância ao tratamento e seus respectivos resultados (65).

Estudos apontam que tanto a desnutrição quanto a obesidade previamente ao transplante de CTH são fatores de risco independentes para complicações, sendo, portanto, relacionados a maior taxa de mortalidade (66–68). A desnutrição está associada a maior duração da aplasia devido a hipoalbuminemia, baixo Índice de Massa Corporal (IMC) e aumento da excreção do nitrogênio urinário, além de predispor a maior gravidade da DECH e toxicidade do condicionamento (68). A obesidade, por sua vez, está interligada ao aumento da mortalidade, ao risco de infecções, a incidência de DECH aguda graus II-IV, e maior toxicidade do condicionamento (69).

Não obstante, o regime de condicionamento – principalmente o mieloablativo, ocasiona relevante toxicidade que pode perdurar de 10 a 15 dias, gerando danos não apenas nas células tumorais, mas também nas saudáveis e de rápida proliferação: células da medula óssea, folículos capilares, revestimento mucoso do trato gastrointestinal e da pele, e células germinativas (70). Essas injúrias tem como consequência intercorrências e sintomas que afetam diretamente a ingestão e absorção de nutrientes, tais como náusea, vômito, diarreia, perda do apetite, disgeusia, entre outros (65).

De fato, os pacientes submetidos ao TCTH possuem características heterogêneas que precisam ser contempladas devido as consequências nutricionais e metabólicas que contribuem direta e indiretamente para uma ingestão alimentar sub-ótima, diminuição da absorção de nutrientes, perda de peso não intencional, e consequente deterioração da composição corporal (50,64,71). No que se refere a esse último, a massa livre de gordura (MLG) é formada por órgãos de alta atividade metabólica que contribuem com cerca de 60% do gasto energético de repouso (GER), incluindo o músculo esquelético – responsável pelo dispêndio de 18 a 22%,



enquanto que a massa de gordura é responsável por cerca de 3 a 4% do GER (72). Apesar da provável diminuição do gasto energético de tais pacientes devido a deterioração da composição corporal, principalmente da MLG e músculos esqueléticos, o TCTH configura um tratamento caracterizado pelo aumento do catabolismo e metabolismo, além dos danos decorrentes do regime de condicionamento, e propensão à infecções, fatores que podem contribuir para maior condição de estresse e subseqüente aumento da necessidade energética (73).

Nesse sentido, amenizar a depleção do estado nutricional por meio de um suporte nutricional adequado, baseado nas necessidades energéticas do paciente é fundamental. De acordo com o Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), a diminuição da ingestão e absorção de nutrientes juntamente com o aumento da demanda metabólica, são fatores que requerem a manutenção do estado nutricional durante todo o percurso do TCTH, e por isso, recomendam 1,5 vezes o gasto energético basal (GEB) ou de 30 a 35kcal por quilograma de peso corporal. No entanto, tal recomendação é baseada em estudos que não utilizaram método adequado (padrão) para a mensuração do gasto energético dos pacientes (64).

### 1.5 Mensuração do gasto energético

Por definição o gasto energético total (GET) refere-se a energia utilizada pelo corpo humano para a realização de suas funções diárias, dividindo-se em três componentes: gasto energético basal, termogênese induzida por alimentos, e a energia gasta em atividade física. GEB, por sua vez, representa a energia para a manutenção da atividade metabólica celular e o funcionamento de órgãos, bem como a respiração e a manutenção da temperatura corporal normal (74).

No manejo nutricional do paciente submetido ao TCTH, estudiosos afirmam haver diferença no gasto energético de acordo com a modalidade de transplante efetuada, sendo postulado que o gasto energético desses pacientes corresponde ao valor de 130 a 150% do GEB estimado (50,64,75–78). Dessa forma, devido a facilidade de aplicação e rapidez, utilizam-se na prática clínica equações preditivas para estimar a necessidade energética, sendo que a fórmula mais recorrente é a de *Harris-Benedict* (HB), que estima o GEB com base nas variáveis altura, peso, idade e sexo (79).

No entanto, a HB tem sido amplamente discutida nas últimas décadas devido a questionável acurácia em pacientes hospitalizados, uma vez que, de forma similar a maioria das equações preditivas, foi elaborada com sujeitos majoritariamente eutróficos (80,81), e o ajuste

do GEB por fator atividade e fator injúria pode superestimar ainda mais a demanda energética (82). Adicionalmente, a HB não prediz de forma adequada a necessidade energética de pacientes com IMC extremos ( $<16\text{Kg}/\text{m}^2$  e  $>40\text{Kg}/\text{m}^2$ ), seja pelo excesso ou depleção da massa de gordura que é menos ativa metabolicamente comparada a MLG, seja pelo peso corporal utilizado para o cálculo: atual, ideal, ajustado ou estimado (74).

Sendo assim, estimar o gasto energético pode sujeitar o paciente a duas condições indesejáveis: hiperalimentação, que pode ocasionar em efeitos deletérios e piores desfechos devido a hiperglicemia, hiperlipidemia, complicações infecciosas, agravamento da imunidade e aumento da massa de gordura; ou hipoalimentação, também relacionada a piores desfechos, podendo gerar hipoglicemia, prejudicar a imunidade e predispor a complicações infecciosas, perda da massa de gordura, e perda da massa magra e sua função (74,83). Dessa forma, o uso da calorimetria indireta (CI), método padrão, permite determinar a necessidade energética de repouso a fim de otimizar o suporte nutricional e evitar o agravamento da condição clínica dos pacientes (84–86).

### 1.5.1 Calorimetria Indireta

A calorimetria indireta é um método não invasivo utilizado para mensurar o gasto energético, utilizando valores do volume de oxigênio ( $\text{VO}_2$ ) consumido e o volume de dióxido de carbono ( $\text{VCO}_2$ ) produzido. A proporção entre  $\text{VCO}_2$  e  $\text{VO}_2$  resulta no quociente respiratório (QR) que determina a utilização de substratos energéticos metabolizados pelo organismo, visto que:  $\text{QR} = 1$  indica carboidrato,  $\text{QR} = 0,7$  lipídeo, e  $\text{QR} = 0,8$  proteína (82,87).

Para a determinação do GEB faz-se necessário condições estritas de repouso: mínimo 5 horas de jejum, nenhuma atividade física ou ingestão de nicotina, cafeína e outros estimulantes do metabolismo energético (82). Dessa forma, no contexto hospitalar torna-se mais viável mensurar o GER, uma vez que representa a taxa metabólica apropriada para a manutenção das funções fisiológicas vitais, sendo superior ao GEB em apenas 10% (88).

Para que a CI reproduza resultados fidedignos, é preciso levar em consideração fatores inerentes ao ambiente, ao paciente, e ao equipamento. Conforme protocolo, o teste deve ser feito em ambiente silencioso, com temperatura constante e confortável. O paciente deve manter-se em repouso, sem promover atitudes alterem o padrão respiratório (89). Em caso de procedimentos dolorosos, é orientado aguardar uma hora para iniciar o teste, e após a administração de analgésicos e sedativos, 30 minutos. Além do mais, o calorímetro deve ser

corretamente calibrado, e o profissional deve garantir que não haja vazamento de ar no equipamento para evitar resultados imprecisos (83,90).

Na modalidade calorimetria indireta em circuito aberto, utiliza-se máscara bucal ou canópia ventilada para coletar o gás inspirado e expirado espontaneamente pelo paciente, durante o período de 12 a 30 minutos (90). O *software* do calorímetro utiliza os valores de VO<sub>2</sub> e VCO<sub>2</sub> para determinar o gasto energético por meio da equação de Weir (91), em que o “uN<sub>2</sub>” na fórmula refere-se ao nitrogênio urinário excretado em 24h, que frequentemente é excluído do cálculo, gerando um erro irrisório de cerca de 1 a 2% no valor do gasto energético mensurado (82).

$$\text{REE (Kcal/dia)} = [(3,941 \times \text{VO}_2) + (1,106 \times \text{VCO}_2) - (2,17 \times \text{uN}_2)] \times 1440$$

A limitação da CI compreende, sobretudo, no alto custo do equipamento, e da necessidade de profissional treinado tanto para aplicar o teste, quanto para interpretar os resultados. Ainda assim, representa o melhor método para mensurar o gasto energético no âmbito hospitalar no intuito de otimizar o suporte nutricional às necessidades individuais dos pacientes (83,92).

Tratando-se da mensuração do gasto energético por meio da calorimetria indireta em pacientes submetidos ao transplante de CTH, observa-se na literatura uma variedade de trabalhos que avaliaram indivíduos com a idade entre 6 e 22 anos, com alguns apontamentos relevantes a serem feitos: população muito heterogênea devido a diferentes fases de desenvolvimento; mensuração do gasto energético em períodos muito espaçados: admissão, dia da alta hospitalar, e após 30 ou 100 dias da alta hospitalar; avaliação apenas de pacientes submetidos ao transplante alogênico; ausência de cálculo amostral; delineamentos obscuros (93–99). Quanto a população adulta, acima de 18 anos de idade, os trabalhos também apresentam aspectos importantes a serem indicados: ausência de cálculo amostral, e por vezes tamanho amostral muito pequeno para inferir diferença estatística (n=7); delineamentos obscuros; avaliação somente de pacientes da modalidade alogênica; e novamente, período de análises do gasto energético com intervalos consideráveis (100–102).

Diante do exposto, é notável a escassez de pesquisas que tenham avaliado o gasto energético dos pacientes, pré e pós-transplante, com amostra representativa, a fim de determinar a demanda metabólica nos diferentes momentos.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo Geral**

Investigar a evolução do gasto energético no período do transplante de células-tronco hematopoiéticas de pacientes com doença hematológica

### **2.2 Objetivos secundários**

- Avaliar a evolução do gasto energético total nos períodos analisados
- Comparar o gasto energético de repouso com o de voluntários saudáveis
- Avaliar a adequação calórico-proteica nos momentos investigados
- Acompanhar a evolução do estado nutricional e funcional dos pacientes
- Avaliar os desfechos clínicos nos períodos apreciados
- Avaliar as variáveis que influenciaram no gasto energético de total (sexo; idade; composição corporal; medicamentos e desfechos clínicos)

### 3. MÉTODOS

#### 3.1 População de estudo

Trata-se de estudo prospectivo observacional, realizado no setor de Transplante de Medula Óssea do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFGM). Foram incluídos pacientes com doença hematológica, de idade igual ou superior a 15 anos, de ambos os sexos, internados no referido hospital, cujo tratamento seja o transplante de células-tronco hematopoiéticas. Os indivíduos recrutados receberam informações sobre o estudo e, mediante aceite, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Pacientes que não concordaram em participar do projeto; com impedimento de realizar a calorimetria indireta (oxigenoterapia, ventilação mecânica); e pacientes internados na unidade de terapia intensiva (UTI) sem pelo menos um resultado da calorimetria indireta pós-transplante, foram excluídos.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFGM) CAAE 58010016.0.0000.5149, e encontra-se devidamente registrado no *Clinical Trials* (NCT04535570).

#### 3.2 Logística do estudo

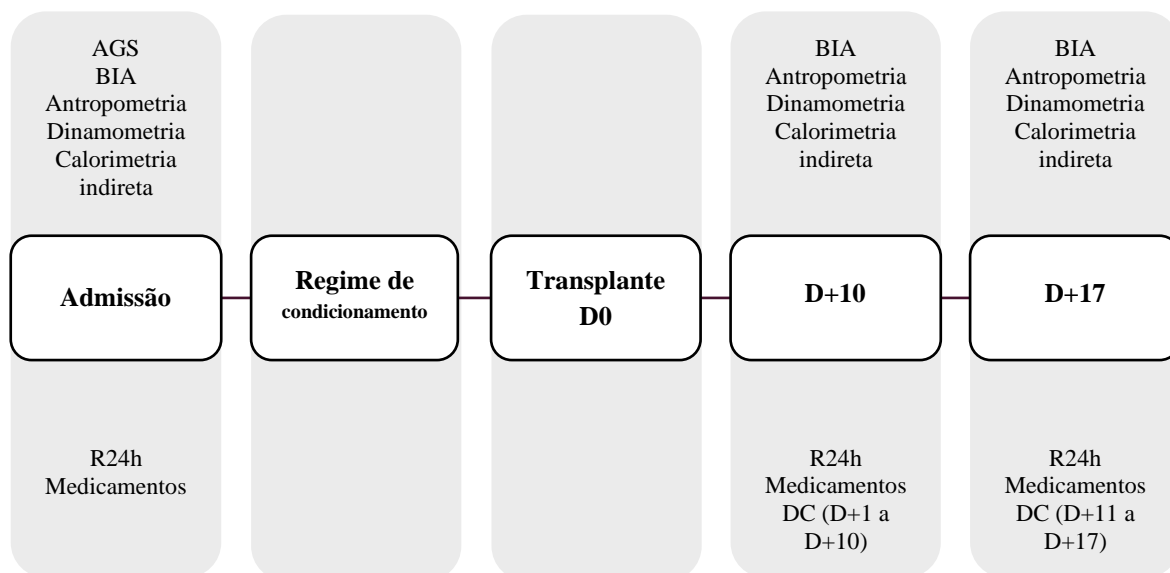
Após o recrutamento no estudo, os participantes foram avaliados em dois momentos:

I) Pré-transplante: antes do início do regime de condicionamento, foram coletadas informações para identificar e caracterizar o paciente: nome, idade, sexo, data de nascimento, data da internação e doença de base. Posteriormente, foi feita a avaliação nutricional por meio da Avaliação Global Subjetiva (AGS), bioimpedância elétrica (BIA), e avaliação antropométrica. A força de preensão palmar foi avaliada por meio da dinamometria, e a mensuração do gasto energético de repouso por calorimetria indireta.

II) Pós-transplante: em que os pacientes foram reavaliados nos dias 10 e 17 após o transplante. Os parâmetros nutricionais e a força de preensão palmar foram mensurados novamente, bem como o GER. Haja vista que as avaliações foram repetidas em D+10 por configurar um período precoce pós-condicionamento, e de início dos sintomas inerentes das etapas do transplante; e em D+17 para possibilitar o acompanhamento dos parâmetros avaliados e, principalmente, identificar as alterações oriundas da enxertia medular.

No intuito de identificar variáveis confundidoras que poderiam alterar o gasto energético de repouso, foram registrados os medicamentos em uso no dia em que a calorimetria foi feita, ou seja, na admissão, no D+10 e no D+17; bem como os desfechos clínicos no período compreendido entre o D+1 a D+10 e o D+11 a D+17. Tais dados foram coletados por meio do prontuário eletrônico e também diretamente com o paciente à beira do leito, durante todo o período de acompanhamento. Para a análise da ingestão calórica-proteica foi aplicado o Recordatório 24h, sistematicamente, antes de iniciar a calorimetria indireta.

**Figura 1.** Delineamento do estudo. Avaliações realizadas durante o acompanhamento intra-hospitalar dos pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas.



AGS: avaliação global subjetiva; BIA: bioimpedância elétrica; R24h: recordatório 24 horas; DC: desfechos clínicos; D0: dia do transplante; D+10: dez dias após o transplante; D+17: dezessete dias após o transplante.

### 3.2.1 Calorimetria Indireta

O gasto energético em repouso foi mensurado com equipamento previamente validado por vários estudiosos (103–105). Trata-se de calorímetro de circuito aberto, Quark RMR (Cosmed®, Roma, Itália), com uso do sistema em campânula, em que a proporção de  $VO_2$  e  $VCO_2$  resultam no RQ, responsável por determinar a utilização de substratos energéticos metabolizados pelo organismo, sendo que:  $RQ=1$  para carboidrato,  $RQ=0,7$  lipídeo, e  $RQ=0,8$  proteína (82,87). Ao final, o gasto energético de repouso é calculado pelo próprio programa Quark RMR por meio da equação de Weir (91).

As avaliações foram feitas no próprio leito do paciente, no período da manhã entre 08:30 e 10:30. Ao contrário do que é presumido, a calorimetria não foi feita com os pacientes em jejum devido a dificuldade em estabelecer tal critério, uma vez que trata-se pacientes que experienciam decaimento relevante do consumo alimentar decorrente de inúmeros sintomas e complicações, sendo, portanto, admitido o erro sistemático de que todos os pacientes haviam se alimentado previamente.

Conforme protocolo, o teste foi realizado em ambiente silencioso, com temperatura constante e confortável para evitar alterações causadas por frio, calor ou ansiedade (89). Os indivíduos foram orientados a permanecerem deitados em repouso, sem cochilar, conversar, ou qualquer outra atitude que pudesse modificar o padrão respiratório. A duração estimada do exame foi de 20 minutos, sendo que o primeiro e último minutos foram descartados. Em caso de instabilidade do equipamento, o teste foi prorrogado por 15 minutos.

Para a determinação do GET, o gasto energético de repouso foi corrigido pelo Fator Atividade 1,20 (106), indicado para pacientes acamados e que deambulam. No intuito de averiguar variáveis que possivelmente interferiram na alteração do GET, optou-se por dicotomizar o GET a partir da mediana da variação percentual entre os tempos pré TCTH e D+10 (momento pós-transplante em que o N de pacientes está maior). Desta forma, os pacientes foram agrupados conforme variação do GET < ou > 15%.

#### 3.2.1.1 Comparação do Gasto Energético de Repouso (GER)

Para verificar se os indivíduos submetidos ao TCTH eram hipo, normo ou hipermetabólicos foi realizada a comparação do GER com indivíduos saudáveis. Os indivíduos da comunidade foram convidados a participarem da pesquisa por meio de chamamento público em redes sociais. Conforme o aceite, os voluntários foram convidados a se apresentarem no Hospital das Clínicas em data pré-agendada para a realização das avaliações de bioimpedância elétrica e calorimetria indireta. Foi feito o pareamento das variáveis: sexo, idade, peso e MLG. Ressalta-se que os voluntários foram avaliados em estado alimentado, de forma semelhante aos pacientes pareados.

#### 3.2.2 Avaliação Global Subjetiva (AGS)

Trata-se de método subjetivo, baseado em critérios qualitativos, que combina informações a respeito das alterações na ingestão, digestão e absorção de nutrientes, e seus efeitos na capacidade funcional e composição corporal. Tal avaliação foi aplicada conforme proposto por Detsky e colaboradores (107), visto que a classificação foi adaptada: “A” para pacientes bem nutridos, enquanto que suspeita de desnutrição ou desnutrido grave foram agrupados em “B”.

### 3.2.3 Bioimpedância elétrica (BIA)

Utilizou-se o aparelho tetrapolar Quantum X (RJL Systems, Clinton Township, EUA), frequência única de 50 Khz, para mensurar a composição corporal e ângulo de fase. Importante salientar que, em todas as avaliações, os pacientes estavam em estado alimentado devido a impossibilidade de realizar tal avaliação na condição de jejum. Conforme predito por Kyle e colaboradores (108), o paciente esteve em decúbito dorsal, com os braços separados cerca 30° do tronco, e as pernas separadas a 45°, além de ter sido estabelecida uma distância mínima de 5cm entre os eletrodos, sendo que dois foram colocados na mão: um na superfície dorsal do punho direito entre os ossos ulnar e rádio, e outro no terceiro metacarpo; e dois eletrodos no pé: um na superfície anterior do tornozelo direito entre as porções proeminentes dos ossos, e outro na superfície dorsal do terceiro metacarpo.

Os dados obtidos de reactância e resistência foram processados no programa *BodyComposition*, e posteriormente registrados os valores do ângulo de fase (AF), MLG e massa de gordura (MG) para análise da composição corporal. Os dados do AF foram utilizados para o cálculo do ângulo de fase padronizado (AFP), que corresponde ao valor da população saudável de mesmo sexo e idade, a partir da equação:  $AF \text{ medido} - AF \text{ médio (para idade e sexo)} / \text{desvio-padrão da população para idade e sexo}$ . Pacientes com valores de AFP abaixo do percentil 5 foram classificados em risco nutricional (108).

### 3.2.4 Avaliação antropométrica

O peso (Kg) foi coletado em balança portátil (Tanita Solar Scale®, Arlington, EUA) e a altura (cm) autorreferida. Em caso de impossibilidade de pesar o paciente, tal dado foi coletado da avaliação mais recente realizada pela Nutricionista do setor. A circunferência da panturrilha (CP) foi obtida com o paciente deitado e perna esquerda dobrada no ângulo de 90°.



O ponto mais protuberante da panturrilha esquerda foi aferido horizontalmente com fita métrica inelástica.

Medidas da circunferência do braço (CB) e dobra cutânea tricipital (DCT) foram aferidas no ponto médio do braço com o uso de fita inelástica com resolução de 0,1 centímetros (cm) e plicômetro *Skinfold Caliper*® (Lange, Ann Arbor, EUA) e utilizadas para o cálculo da área muscular do braço corrigida (AMBc) de acordo com fórmula descrita por Heymsfield *et al.* (109):

$$\text{Homens: } \text{AMBc} = \frac{(\text{CB} - \pi * \text{DCT})^2}{4\pi} - 10$$

$$\text{Mulheres: } \text{AMBc} = \frac{(\text{CB} - \pi * \text{DCT})^2}{4\pi} - 6,5$$

Posteriormente, foi calculado o percentual de adequação da AMBc conforme Frisancho (110), seguida da classificação sugerida por Blackburn (111), sendo que os resultados foram dicotomizados em déficit nutricional para percentual de adequação de AMBc <80% ou eutróficos para percentual acima de 80%.

### 3.2.5 Dinamometria

A força de preensão palmar foi mensurada com o dinamômetro *Jamar*® *Plus+* (Sammons Preston, Bolingbrook, EUA), de acordo com o protocolo sugerido por Budziareck e colaboradores (112). Os pacientes permaneceram sentados e apoiados em ângulo de 45° na cama, com o braço flexionado em ângulo de 90°. Os pacientes foram estimulados a pressionarem o equipamento com força máxima. O teste foi feito em triplicata, com intervalo de 15 segundos entre estes, e o período de contração muscular foi contínuo por 3 segundos. A medida utilizada para análise foi obtida a partir da média das 3 medidas aferidas, sendo que os valores abaixo do percentil 5 foram classificados como depleção de força muscular segundo a classificação sugerida por Budziareck, Duarte e Barbosa-Silva (112).

### 3.2.6 Consumo alimentar

A quantificação de calorias total e proteínas ingeridas se deu por meio de aplicação do Recordatório 24h no mesmo dia em que foi realizada a calorimetria indireta. Para cálculos calóricos e proteicos dos pacientes em via oral, foram utilizadas as tabelas de padronização do

serviço de nutrição e dietética do referido hospital, sendo essas baseadas na Tabela de Composição de Alimentos (TACO) (113). Em caso de suporte nutricional enteral ou parenteral, as informações foram compiladas da evolução nutricional diária feita pela nutricionista do setor. Posteriormente, foi feito o balanço energético (BE) subtraindo a ingestão calórica do GET, e a ingestão proteica foi comparada com a recomendação de 1,5g/Kg (64).

### 3.3.7 Medicamentos

No intuito de avaliar os medicamentos que pudessem interferir no gasto energético dos pacientes, esses foram analisados conforme a classe, indicação geral, e posteriormente categorizados em: agentes hematopoiéticos; anti-histamínico e antialérgico; antiinflamatório e analgésico; antimicrobianos; imunomoduladores; medicamentos/fármacos de ação neurológica; medicamentos/fármacos que afetam a função gastrointestinal; medicamentos/fármacos que alteram a função pulmonar; e medicamentos/fármacos que modulam a função cardiovascular.

### 3.2.8 Desfechos clínicos

Os seguintes desfechos foram analisados em eventos infecciosos: febre ( $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ ), mucosite graus I-II, mucosite graus III-IV, GVHD agudo graus I-II, GVHD agudo graus III-IV, tunelite, candidíase, infecção por Citomegalovírus, infecção por *Clostridium difficile*, visto que os diagnósticos infecciosos foram considerados posteriori a exames laboratoriais e confirmação da equipe médica; eventos não infecciosos: diarreia ( $\geq 3$  evacuações líquidas ou pastosas nas últimas 24h), constipação ( $< 3$  evacuações na semana e necessidade do uso de laxativos), vômito, náusea, anorexia, odinofagia, sialorreia e queixas álgicas (os últimos, conforme relato do paciente). Internação na UTI também foi considerado um desfecho.

O tempo de internação considerado foi entre a admissão e alta hospitalar/óbito; foi avaliado também o tempo decorrido entre D0 e alta hospitalar.

## 3.3 Análises Estatísticas

A análise estatística foi realizada com o auxílio do software *Statistical Package for Social Science* (SPSS), versão 25.0. O nível de significância adotado foi de 5% ( $p < 0,05$ ) e intervalo de confiança de 95%.

O cálculo amostral foi realizado a partir de um estudo piloto ( $n=10$ ). A priori, foi feito o teste de normalidade Shapiro-Wilk, e a amostra teve distribuição normal. Foram obtidos os valores de média e desvio-padrão da variável gasto energético de repouso mensurados na admissão ( $1442 \pm 300\text{Kcal}$ ), e no D+10 ( $1723 \pm 263\text{Kcal}$ ). Tais valores foram utilizados para calcular a amostra, que resultou em  $n=13$  e poder de teste de 80%.

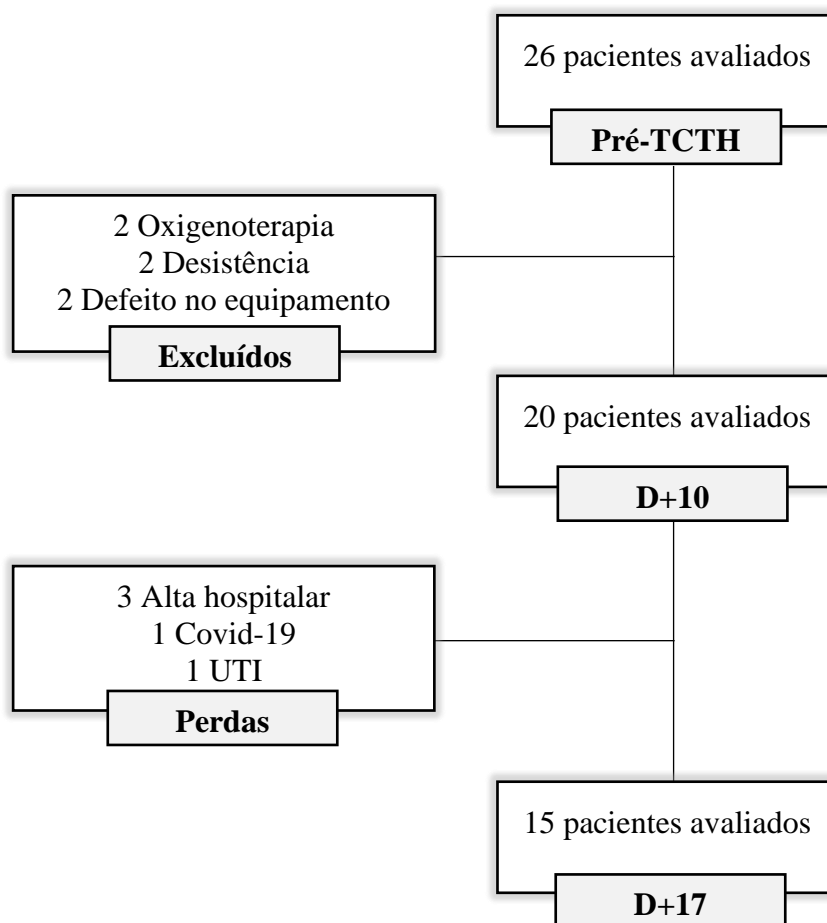
As variáveis categóricas foram descritas em distribuição de frequência, e as variáveis contínuas em média e desvio-padrão. Utilizou-se o teste de normalidade *Shapiro-Wilk*, e variáveis com distribuição normal foram apresentadas em média e desvio-padrão, enquanto que as variáveis com distribuição não paramétrica foram descritas em mediana e intervalo interquartil mínimo e máximo. Uma vez que o objetivo maior do estudo foi o de investigar a alteração no gasto energético oriunda do transplante de células-tronco hematopoiéticas, utilizou-se o teste t pareado ou teste de *Wilcoxon* na comparação entre valores mensurados pré-transplante com os demais em D+10 e D+17 para todas as variáveis. Para amostras independentes utilizou-se teste *t Student* ou teste de *Mann-Whitney*; e teste *exato de Fisher* para variáveis categóricas. A correlação entre variáveis foi testada por meio da correlação de *Spearman*. Por fim, foi feita regressão linear univariada considerando o gasto energético total (Kcal/Kg) em D+10 como variável dependente; e as seguintes variáveis independentes: modalidade de transplante, doença hematológica maligna ou não, além de outras referentes a composição corporal e parâmetros antropométricos. Haja vista que o modelo de regressão foi ajustado para massa livre de gordura e/ou idade considerando a significância de  $p < 0,100$ .

## 4. RESULTADOS

### 4.1 Caracterização da amostra

O estudo foi realizado no período entre fevereiro de 2018 a novembro de 2020, totalizando a participação de 26 pacientes. Seis foram excluídos no decorrer da pesquisa e 20 concluíram as avaliações (Fig.2).

**Figura 2.** Fluxograma dos pacientes avaliados no período da pesquisa, motivos de exclusões e perdas



Pré-TCTH: pré transplante de células-tronco hematopoiéticas; D+10: dez dias pós-transplante; D+17: dezessete dias pós-transplante

A idade média dos pacientes foi de  $45,70 \pm 17,41$  anos, sendo a maioria do sexo masculino (65%), com os diagnósticos mais incidentes de Leucemia Mieloide Crônica (25%) e Mieloma Múltiplo (25%). Mais da metade dos transplantes realizados foram alogênicos (60%). No momento da avaliação pré-transplante, 80% dos pacientes foram classificados como bem

nutridos de acordo com a AGS. O ângulo de fase padronizado e a dinamometria revelaram que 40% dos pacientes estavam em condição de risco nutricional e depleção de força muscular, respectivamente. Os dados com as características da população pré-transplante estão descritos na Tabela 1.

**Tabela 1.** Caracterização geral, estado nutricional e funcional dos pacientes no momento do pré-transplante, Belo Horizonte - MG, 2021.

<b>Característica</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Sexo</b>		
Masculino	13	65
Feminino	7	35
<b>Faixa etária</b>		
15 a 18 anos	2	10
19 a 64 anos	14	70
>65 anos	4	20
<b>Diagnóstico</b>		
Amiloidose primária	1	5
Anemia falciforme	2	10
Leucemias (LMA, LLA, LMC)	9	45
Linfomas (Hodgkin e folicular)	2	10
Mielodisplasia	1	5
Mieloma múltiplo	5	25
<b>Modalidade de transplante</b>		
Autólogo	8	40
Alogênico	12	60
<b>Avaliação Global Subjetiva</b>		
Bem nutrido (A)	16	80
Desnutrido (B/C)	4	20
<b>AFP &lt;p5</b>	8	40
<b>Dinamometria &lt;p5</b>	8	40

LMA: Leucemia Mieloide Aguda; LMC: Leucemia Mieloide Crônica; LLA: Leucemia Linfoide Aguda; AFP: ângulo de fase padronizado; p5: percentil 5.

## 4.2 Avaliação do gasto energético

A tabela 2 demonstra a variação do gasto energético de repouso dos pacientes avaliados. Os dados foram apresentados em variação delta e percentual. O GER no momento pré-transplante foi de 1.375,50 Kcal [849,00; 2.452,00]. Na análise pareada foi observada diferença entre o GER no momento pré-transplante e os valores mensurados no D+10 (1.703,50 [1.102,00; 2.142,00] Kcal; p=0,005) e no D+17 (1.580,00 [1.008,00; 2.059,00] Kcal; p=0,041), com o percentual de variação de 14,52% e 19,12% respectivamente.

**Tabela 2.** Variação do Gasto Energético de Repouso nos momentos subsequentes ao transplante de células-tronco hematopoiéticas, Belo Horizonte – MG, 2021.

	<b>D+10/ Pré-TCTH</b>	<b>P-valor</b>	<b>D+17/ Pré-TCTH</b>	<b>P-valor</b>
Varição delta (Kcal)	+217,00 (-435,00; 710,00)	0,005	+238,00 (-861,00; 731,00)	0,041
Varição delta (percentual)	+14,52 (-17,70; 52,60)		+19,12 (-37,30; 86,10)	

Pré-TCTH: pré-transplante de células-tronco hematopoiéticas; D+10: dez dias pós-transplante (n=20); D+17: dezessete dias pós-transplante (n=15). Teste de Wilcoxon

Na tabela 3 são apresentadas as medianas do GER e GET ajustados por quilograma de peso dos pacientes, assim como os substratos de oxidação nos três momentos avaliados. A partir da comparação dos resultados, observou-se que a diferença entre o gasto energético pré-transplante com os momentos posteriores permaneceu significativa, configurando uma variação de 13,47% em D+10 e de 20,59% em D+17, tanto no GER quanto no GET. Ademais, quando analisado o coeficiente respiratório, bem como a oxidação de substratos, não houve diferença entre os três momentos (tabela 4).

**Tabela 3.** Comparação entre o gasto energético de repouso e o gasto energético total por quilograma de peso, Belo Horizonte - MG, 2021.

	<b>Pré-TCTH n=20</b>	<b>D+10 n=20</b>	<b>D+17 n=15</b>
GER (Kcal)/peso (Kg)	20,11 <sup>a</sup> (13,11; 41,21)	23,33 <sup>b</sup> (15,35; 39,60)	27,19 <sup>c</sup> (13,28; 38,29)

GET (Kcal)/peso (Kg)	24,14 <sup>a</sup> (15,73; 49,46)	27,99 <sup>b</sup> (18,42; 47,52)	32,62 <sup>c</sup> (15,90; 46,00)
----------------------	--------------------------------------	--------------------------------------	--------------------------------------

Pré-TCTH: pré-transplante de células-tronco hematopoiéticas; D+10: dez dias pós-transplante; D+17: dezessete dias pós-transplante; GER: gasto energético de repouso; GET: gasto energético total. Letras diferentes na mesma linha indicam p<0,05. Teste de Wilcoxon.

**Tabela 4.** Utilização de substratos durante o período de seguimento, Belo Horizonte - MG, 2021.

	<b>Pré-TCTH</b> <b>n=20</b>	<b>D+10</b> <b>n=20</b>	<b>D+17</b> <b>n=15</b>
QR	0,90 <sup>a</sup> (0,72; 1,22)	0,87 <sup>a</sup> (0,73; 1,08)	0,90 <sup>a</sup> (0,72; 1,08)
C-oxi	0,17 <sup>a</sup> (0,10; 0,65)	0,14 <sup>a</sup> (-0,20; 0,43)	0,13 <sup>a</sup> (0,00; 0,40)
L-oxi	0,03 <sup>a</sup> (-0,18; 0,07)	0,05 <sup>a</sup> (-0,07; 0,22)	0,04 <sup>a</sup> (-0,06; 0,11)

Pré-TCTH: pré-transplante de células-tronco hematopoiéticas; D+10: dez dias pós-transplante; D+17: dezessete dias pós-transplante; QR: coeficiente respiratório; C-oxi: oxidação de carboidratos; L-oxi: oxidação de lipídeos. Letras iguais na mesma linha indicam p>0,05. Teste de Wilcoxon.

O GER de nove pacientes submetidos à TCTH foi comparado ao de nove indivíduos saudáveis pareados por sexo, idade e MLG. Foi observada diferença pontual no GER dos pacientes no momento pré TCTH (1.349,00 [1046,00; 1.860,00] Kcal) quando comparado GER dos indivíduos saudáveis (1.627,00 [1.195,00; 1.843,00] Kcal). No entanto, apesar de uma diferença de -278,00 Kcal, essa não foi significativa, mesmo quando analisado o GER por quilograma de peso (tabela 5).

**Tabela 5.** Comparação do gasto energético de repouso entre voluntários saudáveis e pacientes no momento pré-TCTH, Belo Horizonte - MG, 2021.

	<b>Controle</b>	<b>Pré-TCTH</b>	<b>P-valor</b>
<b>GER</b> <b>(Kcal/Kg)</b>	21,00 <sup>a</sup> (16,60; 29,10)	20,40 <sup>a</sup> (13,10; 29,60)	0,436

Pré-TCTH: pré-transplante de células-tronco hematopoiética; GER: gasto energético de repouso. Teste de Mann-Whitney. (n=9)

#### 4.3 Evolução do estado nutricional

##### 4.3.1 Composição corporal e estado funcional

A tabela 6 demonstra a comparação dos parâmetros antropométricos, de composição corporal e do estado funcional, descritos em variação delta. Observa-se que não houve diferença do peso durante o período de seguimento. No entanto, os dados antropométricos demonstraram alterações significativas nos valores de CP, CB e AFP ( $p < 0,05$ ). Vale ressaltar que, apesar da variação da AMBc não ter sido significativa, a mediana do percentual de adequação deste parâmetro foi  $< 80\%$  em todos os momentos analisados. Os valores de DCT, MLG, MG e dinamometria não alteraram.

**Tabela 6.** Variação bruta e evolução dos parâmetros avaliados durante o período de seguimento, Belo Horizonte - MG, 2021.

<b>Parâmetros</b>	<b>D+10/ Pré-TCTH</b>	<b>P-valor</b>	<b>D+17/ Pré-TCTH</b>	<b>P-valor</b>
Peso ( $\Delta$ Kg)	$-0,62 \pm 1,55$	0,091	$-1,33 \pm 2,56$	0,063
CP ( $\Delta$ cm)	$-1,15 \pm 1,52$	0,003*	$-2,30 \pm 1,47$	0,000*
CB ( $\Delta$ cm)	$-0,81 \pm 1,44$	0,022*	$-0,57 \pm 1,65$	0,205
DCT ( $\Delta$ mm)	$-0,97 \pm 3,65$	0,247	$0,91 \pm 3,30$	0,301
AMBc ( $\Delta$ cm)	$-2,18 \pm 7,42$	0,205	$-1,24 \pm 6,39$	0,468
AFP ( $\Delta$ °)	$-1,06 \pm 1,53$	0,006*	$-1,31 \pm 1,38$	0,002*
MLG ( $\Delta$ Kg)	$0,87 \pm 5,50$	0,486	$-0,86 \pm 4,62$	0,485
MG ( $\Delta$ Kg)	$-1,42 \pm 5,45$	0,258	$-0,47 \pm 3,83$	0,639
Dinamometria D ( $\Delta$ Kg)	$0,05 \pm 4,38$	0,960	$-1,16 \pm 5,52$	0,429
Dinamometria ND ( $\Delta$ Kg)	$1,03 \pm 5,03$	0,373	$-0,31 \pm 5,66$	0,835

Pré-TCTH: Pré-transplante de células-tronco hematopoiéticas; D+10: dez dias pós-transplante (n=20); D+17: dezessete dias pós-transplante (n=15); CP: circunferência panturrilha; CB: circunferência do braço; DCT: dobra cutânea tricriptal; AMBc: área muscular do braço corrigida; AFP: ângulo de fase padronizado; MLG: massa livre de gordura; MG: massa de gordura; Dinamometria D: dinamometria mão dominante; dinamometria ND: dinamometria mão não dominante. Teste t pareado.

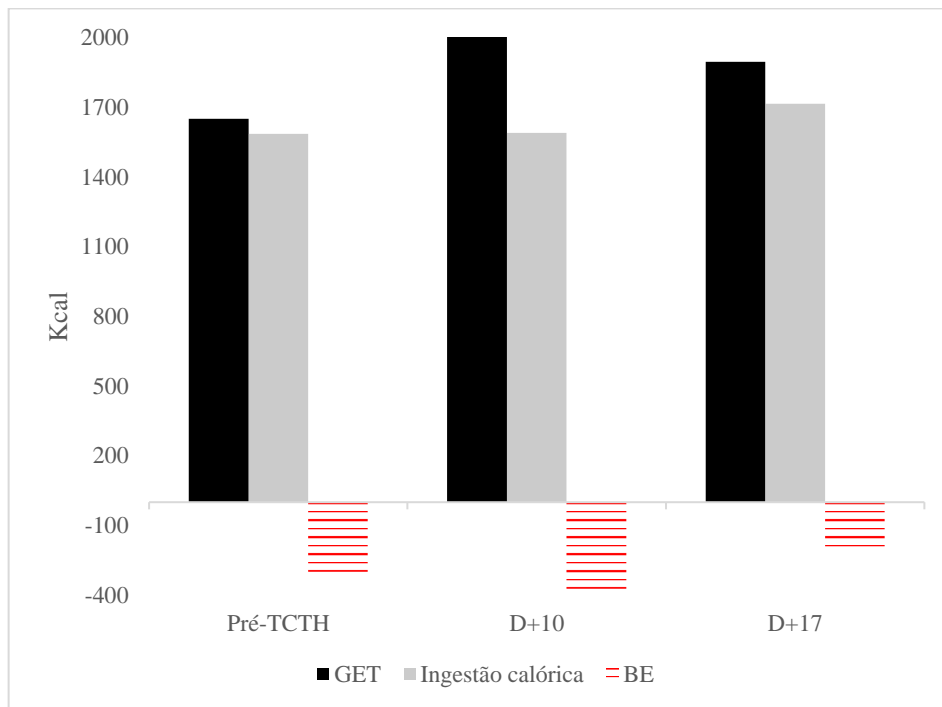
#### 4.3.2 Balanço calórico e proteico

Durante o seguimento, 45% dos pacientes necessitaram de suplemento nutricional, 40% fizeram uso de terapia nutricional enteral, e apenas 5% utilizaram nutrição parenteral no período pós-transplante. Conforme demonstrado na figura 3, o BE manteve-se negativo em todos os momentos, sem diferença estatística quando comparada a mediana de -299 (-1911,90; 1617,20) Kcal obtida no pré-transplante com os demais momentos. A figura 4 demonstra o percentual de adequação calórica considerando o GET, sendo que 55% dos pacientes estiveram abaixo do



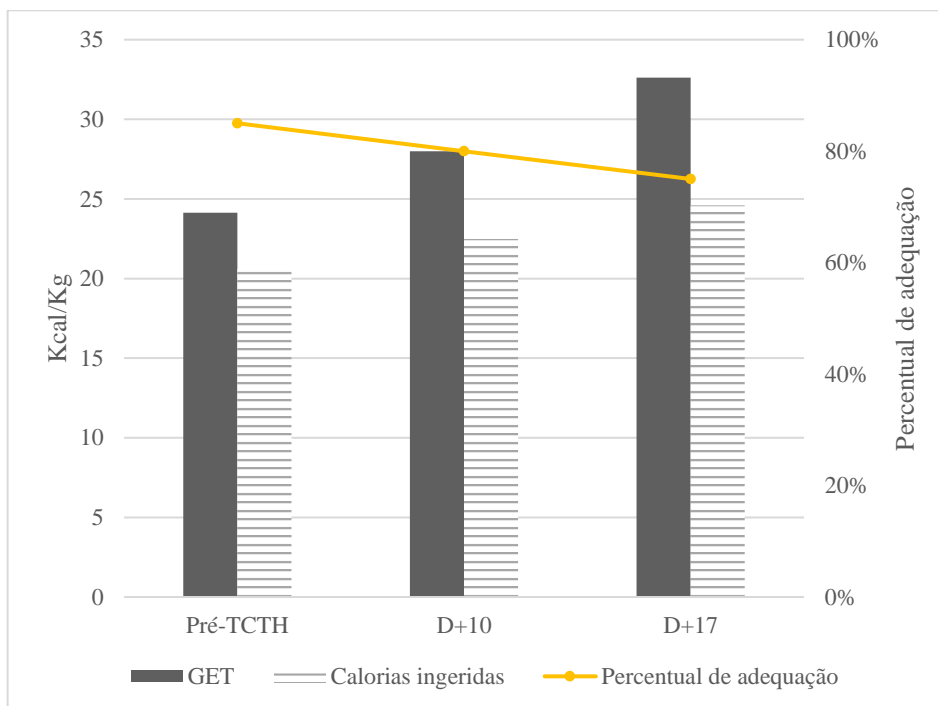
percentual de adequação calórica antes do transplante, 75% em D+10, e 35% em D+17. Pacientes com BE negativo acumulado no pós-transplante tiveram a média do tempo de internação maior ( $41,77 \pm 21,89$  dias), quando comparado com os que tiveram BE positivo ( $37,00 \pm 11,00$  dias), porém, sem diferença estatística ( $p= 0,877$ ).

**Figura 3.** Ingestão calórica e balanço energético dos pacientes durante o período de seguimento, Belo Horizonte - MG, 2021.



Pré-TCTH: pré-transplante de células-tronco hematopoiéticas; D+10: dez dias pós-transplante (n=20); D+17: dezessete dias pós-transplante (n=15); BE: balanço energético. Teste de Wilcoxon,  $p>0,05$ .

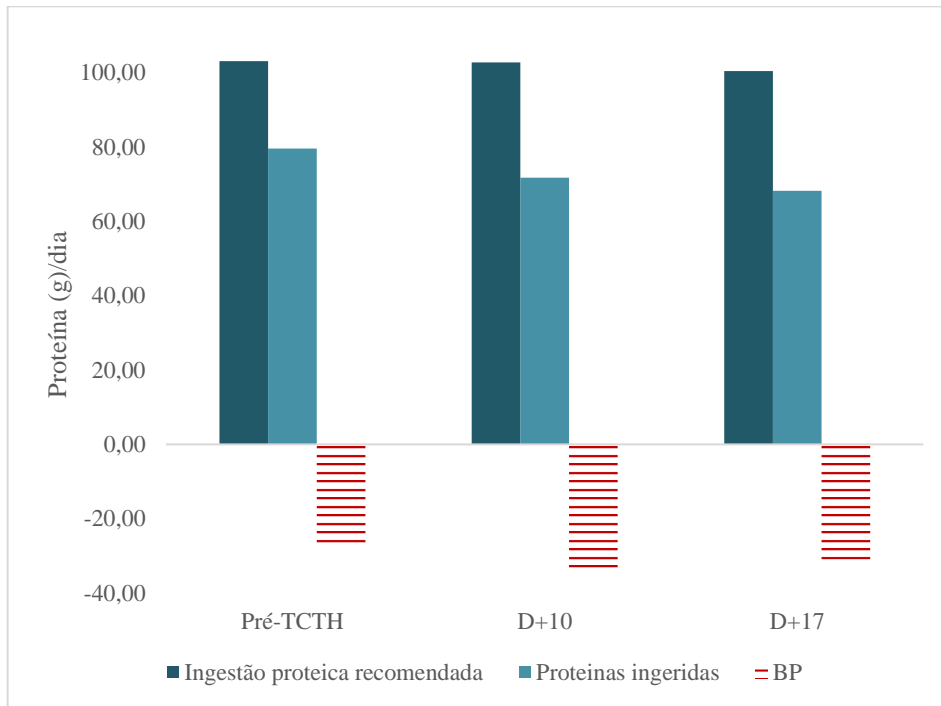
**Figura 4.** Percentual de adequação calórica (Kcal/Kg) dos pacientes durante o período de seguimento, Belo Horizonte - MG, 2021.



Pré-TCTH: pré-transplante de células-tronco hematopoiéticas; D+10: dez dias pós-transplante (n=20); D+17: dezessete dias pós-transplante (n=15); GET: gasto energético total.

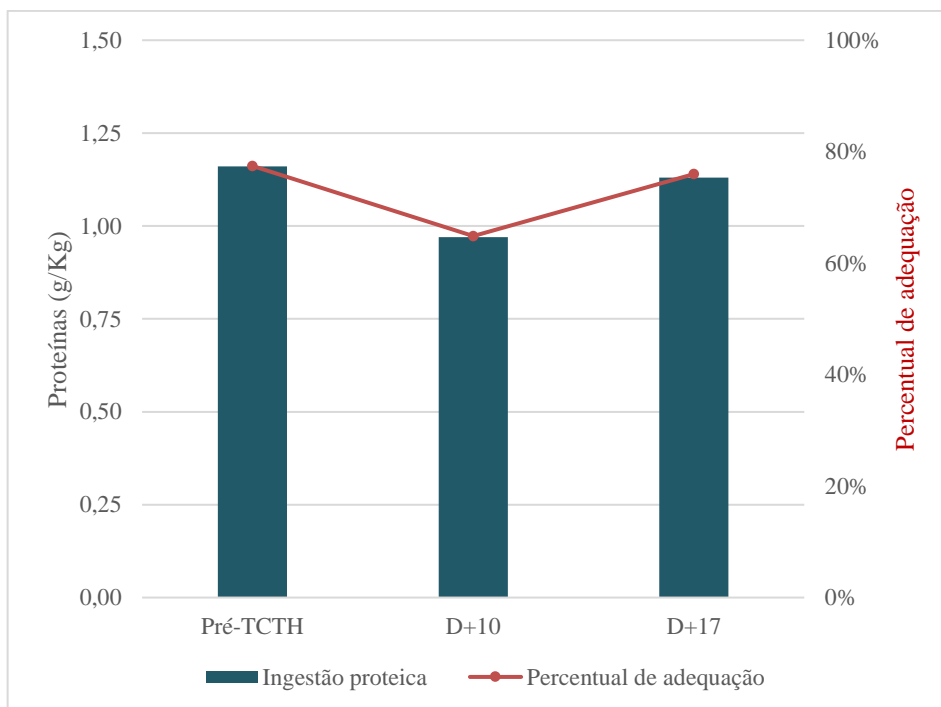
O balanço proteico (BP) manteve-se negativo em todos os momentos analisados (figura 5), sem diferença entre a média de  $-27,28 \pm 47,04$ g observada no pré-transplante e a obtida em D+10 ( $-37,18 \pm 34,19$ g;  $p= 0,481$ ) e em D+17 ( $-31,04 \pm 42,25$ g;  $p=0,233$ ). Similarmente, o consumo de proteínas por quilograma de peso não variou de forma significativa quando comparado o momento pré-transplante (1,16 [0,15; 2,52] g/Kg) com os demais momentos do pós-transplante (figura 6). Em todos os períodos avaliados a ingestão esteve abaixo da recomendação de 1,5g de proteínas/Kg, visto que o menor percentual de adequação foi encontrado em D+10 (65%).

**Figura 5.** Ingestão proteica e balanço proteico dos pacientes durante o período de seguimento, Belo Horizonte - MG, 2021.



Pré-TCTH: pré-transplante de células-tronco hematopoiéticas; D+10: dez dias pós-transplante (n=20); D+17: dezessete dias pós-transplante (n=15); BP: balanço proteico.

**Figura 6.** Consumo de proteínas por quilograma de peso e percentual de adequação durante o período de seguimento, Belo Horizonte - MG, 2021.



Pré-TCTH: pré-transplante de células-tronco hematopoiéticas; D+10: dez dias pós-transplante (n=20); D+17: dezessete dias pós-transplante (n=15)

### 4.3.3 Desfechos clínicos

A mediana do tempo de permanência hospitalar foi de 38 (18,00; 88,00) dias, sendo que o período entre o TCTH e a alta hospitalar foi de 29,00 (13,00; 73,00) dias. Os desfechos clínicos foram analisados separados por períodos. Conforme tabela 7, os eventos mais incidentes entre D+1 a D+10 foram náusea (85%), anorexia (75%), e diarreia (70%); e entre D+11 a D+17: odinofagia (65%) seguido de diarreia, anorexia, febre e mucosite I-II (40%).

**Tabela 7.** Frequência dos desfechos clínicos pós-transplante, Belo Horizonte - MG, 2021.

Desfechos clínicos	D+1 a D+10		D+11 a D+17	
	Incidência	(%)	Incidência	(%)
<b>Não infecciosos</b>				
Vômito	10	50	6	30
Náusea	17	85	5	25
Diarreia	14	70	8	40
Constipação	1	5	3	15
Anorexia	15	75	8	40
Odinofagia	12	60	13	65
Sialorreia	3	15	5	25
Queixas algícas	13	65	6	30
<b>Infecciosos</b>				
Febre	7	32	8	40
Mucosite I-II	7	32	8	40
Mucosite III-IV	4	20	7	35
Candidíase	0	0	1	5
Tunelite	1	5	1	5

D+10: dez dias pós-transplante; D+17: dezessete dias pós-transplante.

Posteriori, investigou-se a correlação entre o GET (Kcal/Kg) com os desfechos clínicos analisados (tabela 8). Foi encontrada correlação significativa com “anorexia” e o GET (D+17), visto que os pacientes que apresentaram esse sintoma obtiveram a mediana de 25,03 (15,94; 34,62) Kcal/Kg, enquanto que os demais, de 32,98 (24,83; 45,95) Kcal/Kg. A incidência de complicações não infecciosas nos momentos avaliados no pós-transplante foi de 100%, sendo que as complicações infecciosas estiveram presentes em 65% dos pacientes em D+10 e 80% em D+17. Avaliou-se também se os desfechos clínicos tiveram correlação com a adequação calórica e proteica. Desse modo, foi observado que a adequação calórica se correlacionou negativamente com os sintomas “anorexia” ( $\rho = -0,495$ ;  $p = 0,045$ ) e “febre” ( $\rho = -0,604$ ;  $p =$

0,017) em D+10 e D+17, respectivamente, ao passo que a adequação proteica obteve correlação negativa com os sintomas “vômito” ( $\rho = -0,633$ ;  $p = 0,011$ ) e “anorexia” ( $\rho = -0,691$ ;  $p = 0,004$ ), ambos em D+17.

**Tabela 8.** Análise de correlação dos desfechos clínicos com o gasto energético total (Kcal/Kg) pós-transplante, Belo Horizonte - MG, 2021.

Desfechos clínicos	GET (Kcal/Kg) D+10		GET (Kcal/Kg) D+17	
	$\rho$	P-valor	$\rho$	P-valor
<b>Não infecciosos</b>				
Vômito	-0,014	0,954	-0,386	0,156
Náusea	0,258	0,272	-0,332	0,277
Diarreia	-0,153	0,519	-0,132	0,638
Constipação	0,020	0,934	-0,146	0,605
Anorexia	0,092	0,699	-0,606	0,017*
Odinofagia	-0,238	0,312	-0,444	0,098
Sialorreia	0,143	0,548	0,197	0,481
Queixas álgicas	0,084	0,726	0,250	0,368
<b>Infecciosos</b>				
Febre	0,052	0,827	0,169	0,548
Mucosite I-II	-0,130	0,586	-0,058	0,836
Mucosite III-IV	-0,308	0,187	-0,138	0,623
Candidíase	-	-	0,247	0,374
Tunelite	-0,259	0,271	-	-

D+10: dez dias pós-transplante; D+17: dezessete dias pós-transplante; \*Desfecho clínico correlacionado com o gasto energético total. Correlação de Spearman,  $P < 0,05$ .

No momento pré-transplante os medicamentos mais utilizados foram os antimicrobianos, os de ação gastrointestinal, e neurológica, cujo percentual foi de 75%, 70% e 65%, respectivamente. Em D+10, os antimicrobianos e os medicamentos com ação gastrointestinal foram utilizados por 100% dos pacientes, a alta frequência de uso manteve-se em D+17, ambos com o percentual de 93,33%, seguido do uso de medicamentos anti-inflamatórios e analgésicos (80%).

Analisou-se a variação percentual do GET em D+10 comparado ao pré-transplante, em que, três pacientes que tiveram diminuição do gasto energético, e outros sete com aumento inferior a 15%, foram comparados com os demais (10) que obtiveram aumento superior a 15% (tabela 9). De forma que, febre, mucosite graus I-II e o número total de eventos infecciosos e não infecciosos tiveram relação com o aumento do GET, enquanto que queixas álgicas esteve

relacionada a diminuição. Por último, no intuito de identificar as variáveis que determinaram o GET em D+10, foi feita regressão linear univariada ajustada para idade e/ou massa livre de gordura, no entanto, não foram obtidos resultados significativos ( $p > 0,100$ ).

**Tabela 9.** Comparação de diferentes variáveis conforme a variação percentual do GET em D+10, Belo Horizonte - MG, 2021.

Variáveis	Varição <15%	Varição >15%	P-valor
Doença hematológica <sup>a</sup>	Não Maligna (3) Maligna (7)	Não Maligna (0) Maligna (10)	0,211
Tipo de transplante <sup>a</sup>	Autólogo (3) Alogênico (7)	Autólogo (5) Alogênico (5)	0,650
Sexo <sup>a</sup>	Homem (7) Mulher (3)	Homem (6) Mulher (4)	1,000
Idade <sup>b</sup>	42,20 ± 17,43	49,10 ± 17,23	0,385
MLG <sup>b</sup>	51,89 ± 9,37	49,25 ± 5,99	0,461
MG <sup>b</sup>	23,89 ± 13,13	16,36 ± 8,41	0,186
<b>Eventos sintomáticos</b>			
Anorexia <sup>c</sup>	2,50 (0; 8)	4 (0; 7)	0,789
Odinofagia <sup>c</sup>	0,50 (0; 2)	1,50 (0; 8)	0,065
Queixas álgicas <sup>c</sup>	1,50 (0; 9)	0 (0; 4)	0,038*
Febre <sup>c</sup>	0 0; 1)	1,50 (0; 4)	0,014*
<b>Infecções</b>			
Mucosite I-II <sup>c</sup>	0 (0; 1)	1 (0; 4)	0,018*
Mucosite III-IV <sup>c</sup>	0 (0; 1)	0 (0; 4)	0,214
Nº total de eventos infecciosos e não infecciosos <sup>c</sup>	11,50 (5;20)	16,00 (9; 37)	0,043*
<b>Medicamentos</b>			
Agentes hematopoiéticos <sup>c</sup>	0 (0; 1)	0 (0; 1)	0,280
Anti-histamínicos e antialérgicos <sup>c</sup>	0 (0; 2)	0 (0; 1)	0,971
Anti-inflamatórios e analgésicos <sup>c</sup>	1,50 (0; 4)	1,00 (0; 2)	0,126
Antimicrobianos <sup>c</sup>	3,00 (2; 4)	2,00 (1; 4)	0,143
Imunomoduladores <sup>c</sup>	1,00 (0; 1)	1,00 (0; 1)	0,739

Ação cardiovascular <sup>c</sup>	0 (0; 4)	0 (0; 2)	0,256
Ação gastrointestinal <sup>c</sup>	1,00 (1; 4)	1,50 (1; 3)	0,684
Ação neurológica <sup>c</sup>	1,00 (0; 2)	1,00 (0; 1)	0,768

MLG: massa livre de gordura; MG: massa de gordura. <sup>a</sup> Teste exato de Fisher; <sup>b</sup> Teste t Student; <sup>c</sup> Teste de Mann-Whitney  
\*Valor de p <0,05.

## 5. DISCUSSÃO

As alterações metabólicas e nutricionais oriundas do transplante de células-tronco hematopoiéticas são bem conhecidas. No entanto, ainda não há evidências sobre o real impacto desses fatores no gasto energético dos pacientes, podendo levar à piores desfechos devido a hipo ou hiperalimentação. Dessa forma, o presente trabalho se destaca por avaliar a evolução do TCTH no gasto energético de pacientes com doença hematológica e os fatores associados. Nossos resultados demonstraram que há aumento no gasto energético dos pacientes no período pós-transplante, e em D+10 está relacionado a fatores inerentes aos desfechos clínicos. Além disso, observou-se alteração da composição corporal, do estado nutricional, além de inadequação calórica e proteica em todos os momentos avaliados.

Os pacientes submetidos ao TCTH apresentaram elevação no GER de 14,5% em D+10 e de 19,1% em D+17 quando comparado ao pré-transplante. De forma semelhante, outros estudos também encontraram alteração no GER mensurado pela calorimetria indireta. Cogoluenhes et al. (76) observaram, durante a aplasia medular, aumento de 11,0% para transplantes autólogos e diminuição de 7,30% em alogênicos comparado ao pré-transplante. No entanto, a maioria dos pacientes submetidos ao auto-TCTH foi para o tratamento de tumores sólidos. Por outro lado, Hutchinson et al. (100) observaram em pacientes em tratamento de leucemia não linfoblástica aguda em remissão aumento de 5,0% do GER em relação ao predito pela equação de Harris Benedict por 3 semanas pós-transplante alogênico. Ringwald-Smith et al. (114) relataram, em um estudo de caso, 2 pacientes que tiveram aumento do GER, de 52,0% e 76,0% comparado com a HB, porém, sem indicar em qual momento pós-transplante o gasto energético foi mensurado.

Alguns trabalhos mensuraram o GER de pacientes com idade inferior à do nosso trabalho. Ringwald-Smith et al. (99) acompanharam pacientes com a idade mediana de 14,0 anos (6,00; 21,00), submetidos ao TCTH para tratamento de doenças hematológicas e tumores sólidos, e relataram aumento de 20,0% em D+7 e 25,0% em D+14, tendo a HB como referência. Em contrapartida, Bechard et al. (95) avaliaram o GER de pacientes com idade média de  $14,9 \pm 4,2$  anos e observaram a redução no GER de 5,0 a 25,0% do estimado pela equação de *Schofield* em até 5 semanas pós-transplante. O mesmo foi observado por Duro et al. (96) que avaliaram pacientes com idade média de  $12,3 \pm 5,0$  anos com redução do gasto energético pós-transplante, de 80% quando comparado ao predito pela Organização Mundial da Saúde. Ressalta-se que levar em consideração o gasto energético estimado por fórmulas preditivas



como o ideal, e compará-lo com o gasto energético mensurado por calorimetria indireta não configura um bom parâmetro, uma vez que tais equações possuem limitações não sendo possível determinar se a diferença encontrada é resultado do erro de predição das fórmulas, ou se de fato retrata as alterações metabólicas.

Além disso, a heterogeneidade nos estudos como: distintos delineamentos utilizados, diferentes faixas etárias avaliadas, inclusão de doenças de base não hematológicas (tumores sólidos), comparação do gasto energético mensurado com o estimado por meio de equações preditivas, e ausência de estudos que tenham feito cálculo amostral para determinar a representatividade da amostra, dificultam a comparação com os nossos achados.

Quando corrigimos o GER pelo fator atividade e por quilo de peso dos pacientes (GET/Kg) observamos que a necessidade calórica pós-transplante perfaz de 28Kcal/Kg em D+10 e 33Kcal/Kg em D+17, enquanto que pré-transplante foi de 24Kcal/Kg. Especialistas do Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein (50) recomendaram o valor de 35 a 50kcal/kg antes do transplante e de 30 a 50Kcal/kg pós-transplante, enquanto que o Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), de 30 e 35Kcal/kg pré e pós-transplante (64). Já a *American Society for Transplantation and Cellular Therapy* (ASTCT) indica que o consumo ideal calórico seja de 25 a 30Kcal/kg para pacientes bem nutridos, e de que 35 a 45kcal/kg para desnutridos (115), enquanto que a *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism* (ESPEN), propõe o valor de 25 a 30Kcal/Kg para pacientes oncológicos, mesmo afirmando haver diferença no GER entre diferentes tipos de cânceres (116). Ainda, cabe destacar que o estudo de Szeluga et al (117), muito referenciado direta ou indiretamente nos *guidelines*, demonstrou a necessidade de 30 a 50Kcal/Kg para adultos e adolescentes submetidos ao TCTH. Entretanto, os resultados desse trabalho foram baseados na avaliação da ingestão proteica (oral e parenteral) *versus* balanço nitrogenado nulo, e posterior elaboração de fórmula preditiva do requerimento energético não-proteico. No entanto, é possível perceber que não há consenso entre as recomendações de grandes centros de pesquisa quanto a demanda energética do paciente submetido ao TCTH.

Assim, conforme brevemente exposto, são diversas as diretrizes que abordam o manejo da necessidade energética dos pacientes submetidos ao TCTH, no entanto, as recomendações são contrastantes. Isso pode ser explicado por dois motivos: embasamento em pesquisas que utilizaram equações preditivas para determinar a necessidade energética dos pacientes; e o fato de a maioria das recomendações serem fundamentadas na percepção de especialistas, enquanto que a construção dessa ferramenta para nortear e apoiar as decisões na prática clínica deveria

perpassar o julgamento da qualidade das evidências bem como a força das recomendações. No entanto, comumente têm-se fortes recomendações embasadas em evidências com baixa certeza (118).

Sabe-se que os pacientes vivenciam fases distintas inerentes ao processo do TCTH, o que sujeita o organismo a estresse elevado podendo levar ao aumento da demanda energética (119). Dessa forma, o regime de condicionamento ocasiona toxicidade que pode perdurar por 10 a 15 dias (70), visto que nesse período os efeitos adversos da quimioterapia juntamente ou não a irradiação corporal total, resultam em dano na barreira da mucosa gastrointestinal, aumento do estresse oxidativo, alteração de síntese proteica muscular via inibição de vias dependentes de mTOR (*mammalian target of rapamycin*), e hipercatabolismo (120). Posteriormente à infusão das CTH, o paciente vivencia uma fase de aplasia medular e de alta incidência de infecções, que pode ser descrito como um período de grande atividade metabólica e inflamatória (50). Por fim, a reconstrução medular ou enxertia refere-se à migração das células infundidas para a medula óssea (*homing*) e seu subsequente repovoamento. O reestabelecimento da hematopoiese depende da ligação entre as moléculas de adesão expressas na superfície das células-tronco e das células endoteliais – responsáveis por redirecioná-las para a medula óssea, além de quimiocinas, fatores de crescimento, e outros componentes (29). Nesse sentido, a nossa hipótese para justificar os nossos achados é que o gasto energético em D+10 tenha sido influenciado pelos efeitos agudos da toxicidade do regime de condicionamento e as subsequentes alterações metabólicas e nutricionais; e que em D+17 o aumento esteja relacionado ao processo inerente ao reestabelecimento da hematopoiese e enxertia medular.

Entretanto, interessante, ao comparar o GER no momento pré-TCTH dos pacientes avaliados com os de indivíduos saudáveis, não foi observada diferença significativa o que, apesar da amostra pequena (n=9), sugere que os pacientes são normometabólicos. Um dos pontos primordiais nessa análise foi determinar que os pacientes, mesmo sob os efeitos da doença hematológica e dos tratamentos anteriores, não apresentaram alteração no gasto energético na admissão para o transplante, sugerindo que o efeito sobre o GER está mais associado ao TCTH do que a doença em si.

Além disso, é bem estabelecido que a composição corporal configura um dos elementos determinantes do gasto energético, uma vez que a MLG é formada por tecidos altamente ativos metabolicamente (121). Por esse motivo, os pacientes foram acompanhados quanto a possíveis alterações na composição corporal. A priori, a maioria dos pacientes antes do transplante foi classificado como bem nutridos, por meio da AGS, corroborando com os

achados de outros estudos (122–125). Durante o acompanhamento, os pacientes apresentaram alteração na CP e AFP pós-transplante. A CP tem sido utilizada como parâmetro para quantificar a massa muscular e representa importante preditor da depleção muscular precoce (126). Estudos têm sugerido que valores diminuídos estão relacionados a desnutrição e menor capacidade funcional (127,128). De forma semelhante, Liu et al (125) também observaram diminuição apenas na circunferência da panturrilha quando comparada a outras medidas antropométricas no pós-transplante. Esse resultado pode demonstrar maior sensibilidade na CP para prever alterações na composição corporal em curto prazo quando comparado com outros indicadores visto que esses pacientes também apresentaram balanço energético e proteico negativo ao longo de todo o acompanhamento. (129).

Referente a AMB, não denotamos alteração durante os momentos avaliados, no entanto, foi observada relevante inadequação nos períodos pré e pós-transplante, assim como encontrado por Thomaz et al (130), sendo que esse parâmetro foi ainda associado a piores desfechos clínicos e mortalidade. De Souza et al. (131), assim como esse trabalho, identificou declínio na circunferência do braço e AFP, e não na MLG e MG durante os períodos pós-transplante. A depleção dos músculos superiores bem como a diminuição do AFP, sugeriram perda de massa muscular e risco nutricional. Norman et al. (132) identificaram que 78% dos pacientes oncológicos hospitalizados e diagnosticados com desnutrição moderada ou grave pela AGS apresentaram menor valor de ângulo de fase, enquanto que Paiva e colaboradores (133) relataram que o AFP configurou fator prognóstico independente para complicações clínicas e maior taxa de mortalidade de pacientes oncológicos. Ademais, o ângulo de fase permite inferir a integridade das membranas celulares, ou seja, menores valores estão associados a alteração das membranas e funcionalidade celular (131). A diminuição desse parâmetro em nosso estudo pode estar associado a alteração da composição corporal e estado nutricional, e poderia ainda explicar a não observância da alteração nos valores de MLG e MG devido ao extravasamento da água corporal para o espaço extracelular, assim como encontrado por Cheney et al (134), embora pequeno número amostral.

Por fim, em relação a força de preensão palmar, os valores da dinamometria, não alteraram durante o período de seguimento, o que é controverso ao encontrado por Yilmaz et al (128), tendo em vista que os pacientes submetidos ao TCTH estão sujeitos à alteração no estado nutricional e composição corporal, resultando em alteração na capacidade funcional. Por outro lado, a população do nosso estudo era mais jovem ( $45,65 \pm 17,25$  anos) comparado ao estudo

acima, e a maioria do sexo masculino, fatores que estão associados a menor depleção da capacidade funcional (135).

Não obstante, sabe-se que inadequada ingestão calórica e proteica estão associadas com a depleção do músculo esquelético e massa de gordura, com conseqüentemente alteração no GET (116). Em nosso estudo, a inadequação calórica e proteica persistiram antes e depois do transplante, configurando balanço negativo quando considerado o GET e a recomendação proteica de 1,5g/Kg (64). O estudo de Tanaka et al (136), por exemplo, revelou por meio de regressão multivariada que a diminuição da ingestão oral pós-transplante esteve relacionada com a perda de massa muscular. Essa mesma pesquisa demonstrou que a ingestão calórica total diminuiu de maneira considerável pós-transplante, apesar de não terem comparado com a necessidade energética dos avaliados. De forma semelhante, um estudo prospectivo (123) reportou ingestão calórica e proteica abaixo de 90% em até duas semanas pós-transplante, embora o GET tenha sido estimado considerando 30Kcal/Kg, e a proteína em 1,1g/Kg, valor abaixo da recomendação (64).

Em suma, houve aumento do GER concomitantemente ao baixo consumo calórico e proteico, sendo que esse último teve início no momento pré-TCTH e manteve-se durante toda a internação. As alterações decorrentes do aumento da demanda energética, do estresse orgânico e da inadequada ingestão nutricional, foram perceptíveis na piora da condição nutricional dos pacientes, evidenciada também pelas alterações de AFP e CP, marcadores mais precoces de diminuição de massa muscular e risco nutricional. Em contrapartida, não foi identificada alteração na musculatura esquelética devido a não observância de alteração de MLG, AMBc e força de prensão palmar, o que pode ser explicado pelo curto espaço de tempo para que esses parâmetros fossem alterados.

Ademais, outro ponto importante que pode levar a alterações no GET são as complicações clínicas associadas ao TCTH. Pacientes submetidos ao TCTH experienciam diversas complicações sendo que o regime de condicionamento é referido como o principal motivo associado às infecções e aos danos gastrointestinais, podendo perdurar por 2 a 3 semanas após o transplante (77). Ressalta-se que a gravidade de tais eventos depende do tipo de quimioterápicos e da dosagem utilizada, além da tolerância do paciente. De forma geral, as complicações não infecciosas associadas à inadequação calórica e proteica em nosso trabalho foram: vômito, anorexia, e febre, sintomas também referidos em outros estudos (71,76,137). Ao passo que somente a anorexia foi inversamente correlacionada com o GET (D+17). Pesquisa de único centro (138) evidenciou que o vômito está presente em 33% dos pacientes submetidos

a alta dose de radiação, e é mais frequente naqueles com leucemia (45%). A elevada incidência desse sintoma está altamente relacionada com o tipo de transplante e o regime preparativo, uma vez que os agentes citotóxicos liberados por esse último estimulam o nervo vago e, em consequência, tem-se a indução do esvaziamento gástrico (138). No que diz respeito a anorexia, essa pode ser explicada pelo desbalanço entre hormônios anorexígenos e orexígenos, (139). Isso explicaria, portanto, a correlação negativa entre anorexia e a diminuição do GET, uma vez que a ingestão alimentar pode ser influenciada por alterações gastrointestinais no pós-transplante (50), o que pode levar a alteração da composição corporal e a diminuição da massa livre de gordura, o principal componente determinante do gasto energético.

Em nosso estudo 50% dos pacientes obtiveram aumento do GET em D+10, 35% mantiveram o *baseline*, e 15% diminuíram, quando analisado pela mediana da variação percentual comparada com pré-transplante. Ao avaliarmos os fatores que poderiam ter influenciado o aumento do GET observamos correlação positiva com febre, mucosite graus I-II, e nº de eventos sintomáticos e infecções, e negativamente por queixas algícas. A mucosite pode acometer de 47 a 100% dos pacientes devido à toxicidade do regime de condicionamento, cuja patogênese inicia na produção de radicais livres por meio do dano epitelial, seguido de sinalização e amplificação de resposta inflamatória mediada por fator nuclear *kappa-beta* (NFK- $\beta$ ) e TNF- $\alpha$ , e ulceração da mucosa (50,140). Já a febre decorre de processo inflamatório ou infeccioso. Fatores pirógenos endógenos, tais como citocinas e eicosanóides, promovem o aumento da temperatura corporal, o que resulta em estímulo de mecanismos imunológicos (141,142). Nesse sentido, intercorrências inflamatórias e febre propiciando o aumento da demanda energética é bem estabelecido na literatura. Além disso, Góes, Balbi e Ponce (143) acompanharam o gasto energético de pacientes críticos, e o aumento da temperatura corporal foi um dos componentes que determinaram a diferença entre hiper e normometabólicos; Frankenfield et al (143) avaliaram pacientes hospitalizados agrupados em: trauma, cirurgia maior e outras doenças, e a febre esteve associada ao aumento do GER nos 3 grupos; Haugen, Chan e Li (82), por exemplo, relataram que a febre e a inflamação pode aumentar cerca de 80% do gasto energético quando comparado a indivíduos saudáveis. Por sua vez, Takemura et al observaram que pacientes com câncer pulmonar obtiveram o gasto energético de repouso elevado quando comparado a sujeitos saudáveis, sendo que o nível plasmático de interleucina-6 (IL-6) se correlacionou positivamente. Ademais, os achados do nosso trabalho sugerem que quanto maior o número de eventos sintomáticos e infecciosos, maior a variação do gasto

energético, indicando que a associação desses eventos induz ao aumento da demanda energética por diferentes mecanismos.

A respeito das queixas álgicas, um estudo identificou que esse sintoma estava presente em mais de 50% dos pacientes entre o período de infusão das CTH (D0) até o término da aplasia medular (144), demonstrando ser um sintoma comum nos pacientes submetidos ao transplante. Ressalta-se que, durante a internação hospitalar, os medicamentos comumente utilizados para o alívio da dor são os antiinflamatórios não esteroidais e os analgésicos (144,145). Nesse último, estão incluídos aqueles da classe opioides, tais como morfina, tramadol e codeína, que ocasionam efeitos de depressão respiratória, sedação, e subsequente diminuição do metabolismo energético (82,146). Porquanto, as queixas álgicas podem ser associadas indiretamente a diminuição do GET por intermédio dos medicamentos utilizados para o tratamento desse sintoma.

Baseado no exposto, recomenda-se que a conduta nutricional dos pacientes submetidos ao TCTH seja avaliada e aplicada com cautela, uma vez que há, de fato, aumento no gasto energético desses pacientes, no entanto, esse aumento é inferior ao preconizado pela maioria das diretrizes. Além disso, deve-se atentar-se para os sinais clínicos e bioquímicos de depleção proteica e risco nutricional para evitar o agravamento do quadro nutricional e clínico dos pacientes.

As limitações desse estudo foram: inclusão de pacientes adolescentes; pequeno número de indivíduos no pareamento com o grupo de controle saudáveis; ingestão alimentar não foi quantificada separadamente de acordo com a via de administração; não foi avaliados parâmetros inflamatórios; ausência de dados sobre a pega medular; eventos não infecciosos foram relatados de forma qualitativa, não sendo explorado o *score* dos sintomas; medicamentos avaliados de forma qualitativa, não sendo possível definir os desfechos clínicos mediante a dose administrada.

## **6. CONCLUSÃO**

Os achados deste estudo corroboram as recomendações das atuais diretrizes de que o gasto energético total de pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas está aumentado pós-transplante. Entretanto, esse aumento é menor que o atualmente recomendado e perfaz aproximadamente 115 a 120% do mensurado no pré-transplante; sendo que a demanda energética em D+10 foi de 28Kcal/Kg, e em D+17 de 33Kcal/Kg. Febre, mucosite graus I-II, número total de eventos infecciosos e não infecciosos estão associados ao aumento do gasto energético total em D+10, enquanto as queixas álgicas foram relacionadas com a diminuição.

## 7. REFERÊNCIAS

1. Hartmann L, Metzeler KH. Clonal hematopoiesis and preleukemia—Genetics, biology, and clinical implications. Vol. 58, *Genes Chromosomes and Cancer*. Blackwell Publishing Inc.; 2019. p. 828–38.
2. Riley RS, Williams D, Ross M, Zhao S, Chesney A, Clark BD, et al. Bone marrow aspirate and biopsy: a pathologist's perspective. II. interpretation of the bone marrow aspirate and biopsy. *J Clin Lab Anal* [Internet]. 2009;23(5):259–307. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/jcla.20305>
3. Doulatov S, Notta F, Laurenti E, Dick JE. Hematopoiesis: A human perspective. *Cell Stem Cell*. 2012 Feb 3;10(2):120–36.
4. Till JE, McCulloch EA. A Direct Measurement of the Radiation Sensitivity of Normal Mouse Bone Marrow Cells. *Radiat Res*. 1961;14(2):213–22.
5. Ikuta K, Weissman IL. Evidence that hematopoietic stem cells express mouse c-kit but do not depend on steel factor for their generation. *Med Sci*. 1992;89:1502–6.
6. Weissman IL, Anderson DJ, Gage F. Stem and progenitor cells: Origins, Phenotypes, Lineage Commitments, and Transdifferentiations. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2001;17:387–403.
7. Rieger MA, Schroeder T. Hematopoiesis. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2012 Dec;4(12).
8. Oguro H, Ding L, Morrison SJ. SLAM family markers resolve functionally distinct subpopulations of hematopoietic stem cells and multipotent progenitors. *Cell Stem Cell* [Internet]. 2013;13(1):102–16. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.stem.2013.05.014>
9. Yang L, Bryder D, Adolfsson J, Nygren J, Månsson R, Sigvardsson M, et al. Identification of Lin-Sca1+kit+CD34 +Flt3- short-term hematopoietic stem cells capable of rapidly reconstituting and rescuing myeloablated transplant recipients. *Blood*. 2005 Apr 1;105(7):2717–23.
10. Kondo M, Weissman IL, Akashi K. Identification of Clonogenic Common Lymphoid Progenitors in Mouse Bone Marrow. *Cell*. 1997;91:661–72.
11. Morrison SJ., Wandycz AM., Hemmati HD., Wright DE., Weissman IL. Identification of a lineage of multipotent hematopoietic progenitors. *Development* [Internet]. 1997 [cited 2020 Mar 30];124(10):1929–39. Available from:



- <https://dev.biologists.org/content/develop/124/10/1929.full.pdf>
12. Manz MG, Miyamoto T, Akashi K, Weissman IL. Prospective isolation of human clonogenic common myeloid progenitors [Internet]. Vol. 99, PNAS. 2002 [cited 2020 Mar 30]. p. 11872–7. Available from: [www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.172384399](http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.172384399)
  13. Cheng H, Zheng Z, Cheng T. New paradigms on hematopoietic stem cell differentiation. *Protein Cell*. 2020 Jan 1;11(1):34–44.
  14. Aggarwal R, Lu J, Pompili VJ, Das H. Hematopoietic Stem Cells: Transcriptional Regulation, Ex Vivo Expansion and Clinical Application. *Curr Mol Med*. 2012;12(1):34–49.
  15. van Velthoven CTJ, Rando TA. Stem Cell Quiescence: Dynamism, Restraint, and Cellular Idling. *Cell Stem Cell* [Internet]. 2019 Feb;24(2):213–25. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1934590919300013>
  16. Wang LD, Wagers AJ. Dynamic niches in the origination and differentiation of haematopoietic stem cells. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2011 Oct;12(10):643–55.
  17. Giles AJ, Chien CD, Reid CM, Fry TJ, Park DM, Kaplan RN, et al. The functional interplay between systemic cancer and the hematopoietic stem cell niche. *Pharmacol Ther*. 2016 Dec 1;168:53–60.
  18. Wang A, Zhong H. Roles of the bone marrow niche in hematopoiesis, leukemogenesis, and chemotherapy resistance in acute myeloid leukemia. *Hematology* [Internet]. 2018 [cited 2020 Mar 30];23(10):729–39. Available from: <https://doi.org/10.1080/10245332.2018.1486064>
  19. Yu VWC, Scadden DT. Hematopoietic Stem Cell and Its Bone Marrow Niche. *Curr Top Dev Biol*. 2016 Jan 1;118:21–44.
  20. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020: Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2019.
  21. Costa PB e. Doenças raras de A a Z. Fedra; 2012. 206 p.
  22. Jones RJ, Armstrong SA. Cancer Stem Cells in Hematopoietic Malignancies. *Biol Blood Marrow Transpl*. 2008;14:12–6.
  23. Mu LL, Ke F, Guo XL, Cai JJ, Hong DL. Neoplasms in the bone marrow niches: disturbance of the microecosystem [Internet]. Vol. 105, *International Journal of Hematology*. Springer Tokyo; 2017 [cited 2020 Mar 30]. p. 558–65. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12185-017-2193-5>
  24. Dalerba P, Cho RW, Clarke MF. Cancer Stem Cells: Models and Concepts. *Annu Rev*

- Med. 2007;58(1):267–84.
25. Kode A, Manavalan JS, Mosialou I, Bhagat G, Rathinam C V, Luo N, et al. Leukemogenesis Induced by an Activating  $\beta$ -catenin mutation in Osteoblasts. *Nature* [Internet]. 2014 [cited 2020 Mar 31];506(7487):240–4. Available from: [http://www.nature.com/authors/editorial\\_policies/license.html#terms](http://www.nature.com/authors/editorial_policies/license.html#terms)
  26. Galán-Díez M, Kousteni S. The osteoblastic niche in hematopoiesis and hematological myeloid malignancies. *Curr Mol Biol Rep*. 2017;3(2):53–62.
  27. Lwin T, Hazlehurst LA, Li Z, Dessureault S, Sotomayor E, Moscinski LC, et al. Bone marrow stromal cells prevent apoptosis of lymphoma cells by upregulation of anti-apoptotic proteins associated with activation of NF- $\kappa$ B (RelB/p52) in non-Hodgkin's lymphoma cells. *Leukemia* [Internet]. 2007 Jul 3;21(7):1521–31. Available from: <http://www.nature.com/articles/2404723>
  28. Walkley CR, Haines Olsen G, Dworkin S, Fabb SA, Swann J, McArthur GA, et al. A Microenvironment-Induced Myeloproliferative Syndrome Caused by RAR $\gamma$  Deficiency. *Cell*. 2007;129(6):1097–110.
  29. Liesveld JL, Sharma N, Aljitawi OS. Stem cell homing: From physiology to therapeutics. *Stem Cells* [Internet]. 2020 Jul 21; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/stem.3242>
  30. Uy GL, Hsu Y-MS, Schmidt AP, Stock W, Fletcher TR, Trinkaus KM, et al. Targeting Bone Marrow Lymphoid Niches In Acute Lymphoblastic Leukemia. *Leuk Res*. 2015;39(12):1437–42.
  31. Karantanou C, Godavarthy PS, Krause DS. Targeting the bone marrow microenvironment in acute leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2018 Nov 2;59(11):1–12.
  32. Kumar D, Xu ML. Microenvironment Cell Contribution to Lymphoma Immunity. *Front Oncol* [Internet]. 2018 Jul 27;8. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fonc.2018.00288/full>
  33. Mangolini M, Ringshausen I. Bone Marrow Stromal Cells Drive Key Hallmarks of B Cell Malignancies. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020 Feb 21;21(4):1466. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/4/1466>
  34. Hamerschlak N. Manifestações reumáticas associadas a doenças oncohematológicas. *einstein*. 2008;6((supl 1)):S89–97.
  35. Sevilla J, Fernández-Plaza S, Diaz MA, Madero L. Hematopoietic transplantation for bone marrow failure syndromes and thalassemia. *Bone Marrow Transplant* [Internet].

- 2005 [cited 2020 Apr 21];35:17–21. Available from: [www.nature.com/bmt](http://www.nature.com/bmt)
36. Kallen ME, Dulau-Florea A, Wang W, Calvo KR. Acquired and germline predisposition to bone marrow failure: Diagnostic features and clinical implications. Vol. 56, *Seminars in Hematology*. W.B. Saunders; 2019. p. 69–82.
  37. Boddu PC, Kadia TM. Updates on the pathophysiology and treatment of aplastic anemia: a comprehensive review. Vol. 10, *Expert Review of Hematology*. Taylor and Francis Ltd; 2017. p. 1–17.
  38. Shallis RM, Ahmad R, Zeidan AM. Aplastic anemia: Etiology, molecular pathogenesis, and emerging concepts [Internet]. Vol. 101, *European Journal of Haematology*. Blackwell Publishing Ltd; 2018 [cited 2020 Apr 21]. p. 711–20. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/ejh.13153>
  39. Zhao S, Zhang Y, Huang G, Luo W, Li Y, Xiao Y, et al. Increased CD8 + CD27 + perforin + T cells and decreased CD8 + CD70 + T cells may be immune biomarkers for aplastic anemia severity. *Blood Cells, Mol Dis*. 2019 Jul 1;77:34–42.
  40. Zhang C, Huang X, Li J. Light chain amyloidosis: Where are the light chains from and how they play their pathogenic role? Vol. 31, *Blood Reviews*. Churchill Livingstone; 2017. p. 261–70.
  41. Blancas-Mejia LM, Misra P, Dick CJ, Cooper SA, Redhage KR, Bergman MR, et al. Immunoglobulin light chain amyloid aggregation. *Chem Commun*. 2018;54(76):10664–74.
  42. Merlini G, Dispenzieri A, Santhorawala V, Schönland SO, Palladini G, Hawkins PN, et al. Systemic immunoglobulin light chain amyloidosis. *Nat Rev Dis Prim*. 2018 Dec 1;4(38):1–19.
  43. Peslak SA, Olson T, Babushok D V. Diagnosis and Treatment of Aplastic Anemia. *Curr Treat Options Oncol* [Internet]. 2017 Dec 16;18(12):70. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11864-017-0511-z>
  44. Wang J, Shen P, Wu X, Jin W. Risk factors associated with poor response to immunosuppressive therapy in acquired aplastic anemia: A meta-analysis of retrospective studies. *Exp Ther Med* [Internet]. 2020 Feb 19; Available from: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/etm.2020.8536>
  45. Zhao Y, Aldoss I, Qu C, Crawford JC, Gu Z, Allen EK, et al. Tumor-intrinsic and -extrinsic determinants of response to blinatumomab in adults with B-ALL. *Blood* [Internet]. 2021 Jan 28;137(4):471–84. Available from:

- <https://ashpublications.org/blood/article/137/4/471/463621/Tumor-intrinsic-and-extrinsic-determinants-of>
46. Zannetti BA, Faini AC, Massari E, Geuna M, Maffini E, Poletti G, et al. Novel Insights in Anti-CD38 Therapy Based on CD38-Receptor Expression and Function: The Multiple Myeloma Model. *Cells* [Internet]. 2020 Dec 11;9(12):2666. Available from: <https://www.mdpi.com/2073-4409/9/12/2666>
  47. Koshy AG, Daver NG, Fathi AT. A new era of immuno-oncology in acute myeloid leukemia - antibody-based therapies and immune checkpoint inhibition. *Best Pract Res Clin Haematol* [Internet]. 2020 Dec;33(4):101220. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1521692620300888>
  48. Ozkan T, Hekmatshoar Y, Karabay AZ, Koc A, Altinok Gunes B, Karadag Gurel A, et al. Assessment of azithromycin as an anticancer agent for treatment of imatinib sensitive and resistant CML cells. *Leuk Res* [Internet]. 2021 Mar;102:106523. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0145212621000242>
  49. Bacigalupo A, Ballen K, Rizzo D, Giralt S, Lazarus H, Ho V, et al. Defining the Intensity of Conditioning Regimens: Working Definitions. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15(12):1628–33.
  50. Barban JB, Simões BP, Moraes BDG de C, Anunciação CR da, Rocha CS da, Pintor DCQ, et al. Consenso Brasileiro de Nutrição em Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas: Adultos. *Einstein*. 2020;18:1–50.
  51. Paix A, Antoni D, Waissi W, Ledoux MP, Bilger K, Fornecker L, et al. Total body irradiation in allogeneic bone marrow transplantation conditioning regimens: A review. Vol. 123, *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. Elsevier Ireland Ltd; 2018. p. 138–48.
  52. Atilla E, Atilla PA, Demirer T. A review of myeloablative vs reduced intensity/non-myeloablative regimens in allogeneic hematopoietic stem cell transplantations [Internet]. Vol. 34, *Balkan Medical Journal*. 2017 [cited 2020 May 14]. p. 1–9. Available from: [www.balkanmedicaljournal.org](http://www.balkanmedicaljournal.org)
  53. Balassa K, Danby R, Rocha V. Haematopoietic stem cell transplants: principles and indications. *Br J of Hospital Med*. 2019;80(1):33–9.
  54. Resnick IB, Shapira MY, Slavin S. Nonmyeloablative stem cell transplantation and cell therapy for malignant and non-malignant diseases. In: *Transplant Immunology*. 2005. p. 207–19.

55. Koniarczyk HL, Ferraro C, Miceli T. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Multiple Myeloma. Vol. 33, Seminars in Oncology Nursing. W.B. Saunders; 2017. p. 265–78.
56. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO), Registro Brasileiro de Transplantes (RBT). Dimensionamento dos Transplantes no Brasil e em cada estado 2012-2019 [Internet]. São Paulo; 2019 [cited 2020 May 1]. p. 14-. Available from: [www.abto.org.br](http://www.abto.org.br)
57. Copelan EA. Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. *N Engl J Med*. 2006;354:1813–26.
58. Thomas ED, Blume KG. Historical markers in the development of allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 1999;5:341–6.
59. Blume KG, Thomas ED. A History of Allogeneic and Autologous Hematopoietic Cell Transplantation. In: Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation: Fifth Edition [Internet]. Chichester, UK: Wiley Blackwell; 2016 [cited 2020 May 5]. p. 1–11. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/9781118416426.ch1>
60. Michel RP, Berry GJ, editors. Pathology of Transplantation: A Practical Diagnostic Approach. Springer; 2016. 401–440 p.
61. Kransdorf EP, Pando MJ, Gragert L, Kaplan B. HLA population genetics in solid organ transplantation. *Transplantation*. 2017;101(9):1971–6.
62. Chaudhry HM, Bruce AJ, Wolf RC, Litzow MR, Hogan WJ, Patnaik MS, et al. The Incidence and Severity of Oral Mucositis among Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Patients: A Systematic Review. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2016 [cited 2020 May 20];22:605–16. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2015.09.014>
63. Bowen JM, Wardill HR. Advances in the understanding and management of mucositis during stem cell transplantation. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2017;11(4):341–6.
64. Brasil. Consenso nacional de nutrição oncológica [Internet]. 2nd ed. Ministério da Saúde (Brasil). Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), editor. Rio de Janeiro: Fox Print; 2015. 186 p. Available from: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//consenso-nacional-de-nutricao-oncologica-2-edicao-2015.pdf>
65. Krawczyk J, Kraj L, Korta T, Wiktor-Jędrzejczak W. Nutritional Status of Hematological Patients before Hematopoietic Stem Cell Transplantation and in Early

- Posttransplantation Period. *Nutr Cancer* [Internet]. 2017;69(8):1205–10. Available from: <https://doi.org/10.1080/01635581.2017.1367937>
66. Dickson TMC, Kusnierz-Glaz CR, Blume KG, Negrin RS, Hu WW, Shizuru JA, et al. Impact of admission body weight and chemotherapy dose adjustment on the outcome of autologous bone marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 1999 Oct;5(5):299–305. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1083879199700054>
  67. Le Blanc K, Ringdén O, Remberger M. A low body mass index is correlated with poor survival after allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica* [Internet]. 2003 Sep;88(9):1044–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12969813>
  68. Hirose EY, de Molla VC, Gonçalves MV, Pereira AD, Szor RS, da Fonseca ARBM, et al. The impact of pretransplant malnutrition on allogeneic hematopoietic stem cell transplantation outcomes. *Clin Nutr ESPEN*. 2019;33.
  69. de Defranchi RLB, Bordalejo A, Cañueto I, Villar A, Navarro E. Evolution of nutritional status in patients with autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplant. *Support Care Cancer*. 2015;23(5):1341–7.
  70. Todd K, Thomas Jr C, editors. *Oncology emergency medicine: Principles and practice*. Springer; 2016.
  71. Garios RS, Oliveira PM de, Aguiar AS de, Luquetti SCPD. Caloric and protein intake in different periods of hospitalization of patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2018 Oct 1;40(4):332–8.
  72. Gallagher D, Belmonte D, Deurenberg P, Wang Z, Krasnow N, Pi-Sunyer FX, et al. Organ-tissue mass measurement allows modeling of REE and metabolically active tissue mass. *Am J Physiol Metab* [Internet]. 1998 Aug 1;275(2):E249–58. Available from: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/ajpendo.1998.275.2.E249>
  73. Hadjibabaie M, Irvani M, Taghizadeh M, Ataie-Jafari A, Shamshiri AR, Mousavi SA, et al. Evaluation of nutritional status in patients undergoing hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 2008 Oct 7;42(7):469–73. Available from: <http://www.nature.com/articles/bmt2008188>
  74. Delsoglio M, Achamrah N, Berger MM, Pichard C. Indirect Calorimetry in Clinical Practice. *J Clin Med*. 2019 Sep 5;8(9):1387.
  75. Forchielli ML, Azzi N, Cadranel S, Paolucci G. Total parenteral nutrition in bone marrow transplant: What is the appropriate energy level? *Oncology*. 2003;64(1):7–13.

76. Cogoluenhes VC, Chambrier C, Michallet M, Gordiani B, Ranchere JY, Combret D, et al. Energy expenditure during allogeneic and autologous bone marrow transplantation. *Clin Nutr.* 1998;17(6):253–7.
77. Muscaritoli M, Grieco G, Capria S, Paola Iori A, Rossi Fanelli F. Nutritional and metabolic support in patients undergoing bone marrow transplantation. *Am J Clin Nutr.* 2002;75:183–90.
78. Martin-Salces M, de Paz R, Canales MA, Mesejo A, Hernandez-Navarro F. Nutritional recommendations in hematopoietic stem cell transplantation. *Nutrition.* 2008;24(7–8):769–75.
79. Harris JA, Benedict FG. A biometric study of human basal metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1918;4:370–3.
80. Jésus P, Achamrah N, Grigioni S, Charles J, Rimbert A, Folope V, et al. Validity of predictive equations for resting energy expenditure according to the body mass index in a population of 1726 patients followed in a Nutrition Unit. *Clin Nutr.* 2015;34(3):529–35.
81. Kruizenga HM, Hofsteenge GH, Weijs PJM. Predicting resting energy expenditure in underweight, normal weight, overweight, and obese adult hospital patients. *Nutr Metab.* 2016 Nov 24;13(1):1–9.
82. Haugen HA, Chan L-N, Li F. A Practical Guide for Clinicians Determining Energy Expenditure. *Nutr Clin Pract.* 2007;(22):377–88.
83. Oshima T, Berger MM, De Waele E, Guttormsen AB, Heidegger C-P, Hiesmayr M, et al. Indirect calorimetry in nutritional therapy. 2016 [cited 2020 May 29]; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2016.06.010>
84. Annis K. Measured energy expenditure in bone marrow transplant patients. *J Parenter Enter Nutr.* 1986;15:34S.
85. Tomalis L, Kennedy MJ, Caballero B. Resting energy expenditure in patients undergoing autologous bone marrow transplant. *JPEN.* 1994;18:27S.
86. Hutchinson ML, Clemans GGW, Springmeyer SSC, Flournoy N, Hutchinson A, Clemans GGW, et al. Energy expenditure estimation in recipients of marrow transplants. *Cancer.* 1984;54(8):1734–8.
87. Uher F, Hajdu M, Vas V. Self-renewal and differentiation of hematopoietic stem cells: a molecular approach. *Acta Microbiol Immunol Hung.* 2003;50(1):3–21.
88. McClave SA, Snider HL. Use of Indirect Calorimetry in Clinical Nutrition. *Nutr Clin*

- Pract [Internet]. 1992 Oct;7(5):207–21. Available from:  
<http://doi.wiley.com/10.1177/0115426592007005207>
89. Mtaweh H, Taira L, Floh AA, Parshuram CS. Indirect calorimetry: History, technology, and application. *Front Pediatr*. 2018;6(September):1–8.
  90. Da Rocha EEM, Alves VGF, Da Fonseca RB V. Indirect calorimetry: Methodology, instruments and clinical application. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2006;9(3):247–56.
  91. Weir JB d. V. New methods for calculating metabolic rate with special reference to protein metabolism. *J Physiol*. 1949 Aug 1;109(1–2):1–9.
  92. Patel H, Bhardwaj A. Physiology, Respiratory Quotient. In *Treasure Island: StatPearls Publishing*; 2018. p. 11.
  93. Bechard LJ, Feldman HA, Gordon C, Gura K, Sonis A, Leung K, et al. A multi-center, randomized, controlled trial of parenteral nutrition titrated to resting energy expenditure in children undergoing hematopoietic stem cell transplantation (“PNTREE”): Rationale and design. *Contemp Clin Trials* [Internet]. 2010 Mar;31(2):157–64. Available from:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1551714409002092>
  94. Sharma TS, Bechard LJ, Feldman HA, Venick R, Gura K, Gordon CM, et al. Effect of titrated parenteral nutrition on body composition after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children: a double-blind, randomized, multicenter trial. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2012 Feb 1;95(2):342–51. Available from:  
<https://academic.oup.com/ajcn/article/95/2/342/4576739>
  95. Bechard LJ, Feldman HA, Venick R, Gura K, Gordon C, Sonis A, et al. Attenuation of resting energy expenditure following hematopoietic SCT in children. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 2012 Oct;47(10):1301–6. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22343669>
  96. Duro D, Bechard LJ, Feldman HA, Klykov A, O’Leary A, Guinan EC, et al. Weekly Measurements Accurately Represent Trends in Resting Energy Expenditure in Children Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *J Parenter Enter Nutr* [Internet]. 2008 Jul;32(4):427–32. Available from:  
<http://doi.wiley.com/10.1177/0148607108319804>
  97. White M, Murphy AJ, Hastings Y, Shergold J, Young J, Montgomery C, et al. Nutritional status and energy expenditure in children pre-bone-marrow-transplant.



- Bone Marrow Transplant [Internet]. 2005 Apr 14;35(8):775–9. Available from: <http://www.nature.com/articles/1704891>
98. Duggan C, Bechard L, Donovan K, Vangel M, O’Leary A, Holmes C, et al. Changes in resting energy expenditure among children undergoing allogeneic stem cell transplantation. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2003 Jul 1;78(1):104–9. Available from: <https://academic.oup.com/ajcn/article/78/1/104/4689904>
  99. Ringwald-Smith K, Heslop H, Krance R, Mackert P, Hancock M, Stricklin L, et al. Energy expenditure in children undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 2002 Jul 22;30(2):125–30. Available from: <http://www.nature.com/articles/1703608>
  100. Hutchinson ML, Clemans GW, Springmeyer SC, Flournoy N. Energy expenditure estimation in recipients of marrow transplants. *Cancer* [Internet]. 1984 Oct 15;54(8):1734–8. Available from: [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1097-0142\(19841015\)54:8%3C1734::AID-CNCR2820540844%3E3.0.CO;2-0](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1097-0142(19841015)54:8%3C1734::AID-CNCR2820540844%3E3.0.CO;2-0)
  101. Chamouard Cogoluenhes V, Chambrier C, Michallet M, Gordiani B, Ranchere JY, Combret D, et al. Energy expenditure during allogeneic and autologous bone marrow transplantation. *Clin Nutr* [Internet]. 1998 Dec;17(6):253–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0261561498803166>
  102. Rzepecki R, Barzal J, Sarosiek T, Oborska S, Szczylik C. Nutritional assessment during allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: single centre experience. *J BUON* [Internet]. 2007;12(2):253–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17600881>
  103. Ashcraft CM, Frankenfield DC. Validity Test of a New Open-Circuit Indirect Calorimeter. *J Parenter Enter Nutr* [Internet]. 2015 Aug 10;39(6):738–42. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1177/0148607114526242>
  104. Graf S, Karsegard VL, Viatte V, Maisonneuve N, Pichard C, Genton L. Comparison of three indirect calorimetry devices and three methods of gas collection: A prospective observational study. *Clin Nutr* [Internet]. 2013 Dec;32(6):1067–72. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0261561413002367>
  105. Blond E, Maitrepierre C, Normand S, Sothier M, Roth H, Goudable J, et al. A new indirect calorimeter is accurate and reliable for measuring basal energy expenditure, thermic effect of food and substrate oxidation in obese and healthy subjects. *Eur E J Clin Nutr Metab* [Internet]. 2011 Feb;6(1):e7–15. Available from:

- <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S175149911000065X>
106. Long CL, Schaffel N, Geiger JW, Schiller WR, Blakemore WS. Metabolic Response to Injury and Illness: Estimation of Energy and Protein Needs from Indirect Calorimetry and Nitrogen Balance. *J Parenter Enter Nutr* [Internet]. 1979 Nov 6;3(6):452–6. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1177/014860717900300609>
  107. Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, Johnston N, Whittaker S, Mendelson RA, et al. What is Subjective Global Assessment of Nutritional Status? *J Parenter Enter Nutr*. 1987;11(1):8–13.
  108. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gómez JM, et al. Bioelectrical impedance analysis: Utilization in clinical practice. *Clin Nutr*. 2004;23(6):1430–53.
  109. Heymsfield SB, McManus C, Smith J, Stevens V, Nixon DW. Anthropometric measurement of muscle mass: Revised equations for calculating bone-free arm muscle area. *Am J Clin Nutr*. 1982;36(4):680–90.
  110. Frisancho AR. *Anthropometric Standards for the Assessment of Growth and Nutritional Status*. MI: The University of Michigan Press; 1990.
  111. Blackburn GL, Thornton PA. *Nutritional Assessment of the Hospitalized Patient*. *Med Clin North Am* [Internet]. 1979 Sep;63(5):1103–15. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0025712516316637>
  112. Budziareck MB, Pureza Duarte RR, Barbosa-Silva MCG. Reference values and determinants for handgrip strength in healthy subjects. *Clin Nutr* [Internet]. 2008 Jun;27(3):357–62. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0261561408000629>
  113. NEPA: Núcleo de estudos e pesquisas em alimentação. *Tabela brasileira de composição de alimentos*. NEPA - Unicamp; 2011. p. 161.
  114. Ringwald-Smith K, Williams R, Horwitz E, Schmidt M. Determination of energy expenditure in the bone marrow transplant patient. *Nutr Clin Pract*. 1998;13(5):215–8.
  115. Fuji S, Einsele H, Savani BN, Kapp M. Systematic Nutritional Support in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2015 Oct;21(10):1707–13. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1083879115004590>
  116. Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr* [Internet]. 2017 Feb;36(1):11–48.

- Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0261561416301819>
117. Szeluga DJ, Stuart RK, Brookmeyer R, Utermohlen V, Santos GW. Energy Requirements of Parenterally Fed Bone Marrow Transplant Recipients. *J Parenter Enter Nutr* [Internet]. 1985 Mar 2;9(2):139–43. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1177/0148607185009002139>
  118. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* [Internet]. 2004 Jun 19;328(7454):1490. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.328.7454.1490>
  119. Albertini S, Ruiz MA. Nutrição em transplante de medula óssea: a importância da terapia nutricional. *Arq Ciênc Saúde*. 2004;11(3):182–8.
  120. Schiessel DL, Baracos VE. Barriers to cancer nutrition therapy: excess catabolism of muscle and adipose tissues induced by tumour products and chemotherapy. *Proc Nutr Soc* [Internet]. 2018 Nov 30;77(4):394–402. Available from: [https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0029665118000186/type/journal\\_article](https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0029665118000186/type/journal_article)
  121. Purcell SA, Elliot SA, Baracos VE, Chu QSC, Prado CM. Key determinants of energy expenditure in cancer and implications for clinical practice. *Eur J Clin Nutr*. 2016;70(11):1230–8.
  122. Hung Y-C, Bauer J, Horsley P, Waterhouse M, Bashford J, Isenring E. Changes in nutritional status, body composition, quality of life, and physical activity levels of cancer patients undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Support Care Cancer* [Internet]. 2013 Jun 10;21(6):1579–86. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00520-012-1698-y>
  123. So EJ, Lee JS, Kim JY. Nutritional Intake and Nutritional Status by the Type of Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Clin Nutr Res* [Internet]. 2012;1(1):3. Available from: <https://e-cnr.org/DOIx.php?id=10.7762/cnr.2012.1.1.3>
  124. 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 Transplant* [Internet]. 2005 Jun 11;35(11):1113–6. Available from: <http://www.nature.com/articles/1704963>
  125. Liu P, Wang B, Yan X, Cai J, Wang Y. Comprehensive evaluation of nutritional status before and after hematopoietic stem cell transplantation in 170 patients with

- hematological diseases. *Chinese J Cancer Res* [Internet]. 2016;28(6):626–33. Available from: [http://www.cjcrn.org/article/html\\_9698.html](http://www.cjcrn.org/article/html_9698.html)
126. Sousa IM, Bielemann RM, Gonzalez MC, da Rocha IMG, Barbalho ER, de Carvalho ALM, et al. Low calf circumference is an independent predictor of mortality in cancer patients: A prospective cohort study. *Nutrition* [Internet]. 2020 Nov;79–80:110816. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S089990072030099X>
  127. Lidoriki I, Schizas D, Mpaili E, Vailas M, Sotiropoulou M, Papalampros A, et al. Associations between skeletal muscle mass index, nutritional and functional status of patients with oesophago-gastric cancer. *Clin Nutr ESPEN* [Internet]. 2019 Dec;34:61–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2405457719304565>
  128. Yilmaz M, Atilla FD, Sahin F, Saydam G. The effect of malnutrition on mortality in hospitalized patients with hematologic malignancy. *Support Care Cancer* [Internet]. 2020 Mar 4;28(3):1441–8. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00520-019-04952-5>
  129. Maria Monteiro Sampaio R, José Maia Pinto F, Machado Coelho souza de Vasconcelos C. Nutritional assessment of hospitalized patients: agreement between different methods. *Rev Bras em Promoção da Saúde* [Internet]. 2012 Mar 30;25(1):110–5. Available from: [http://www.unifor.br/images/pdfs/rbps/artigo15\\_2012.1.pdf](http://www.unifor.br/images/pdfs/rbps/artigo15_2012.1.pdf)
  130. Thomaz AC, Silvério CI, Campos DJ, Kieuteka EEM, Rabito EI, Funke VAM, et al. Pre-transplant arm muscle area: a simple measure to identify patients at risk. *Support Care Cancer* [Internet]. 2015 Nov 21;23(11):3385–91. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00520-015-2850-2>
  131. de Souza A, Campos DJ, Schieferdecker MEM, Funke VAM, Vilela RM. Phase angle as a screening tool for mortality risk among hematopoietic stem cell transplanted adult patients. *Clin Nutr ESPEN* [Internet]. 2019 Feb;29:65–71. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S240545771830367X>
  132. Norman K, Stobäus N, Zocher D, Bosy-Westphal A, Szramek A, Scheufele R, et al. Cutoff percentiles of bioelectrical phase angle predict functionality, quality of life, and mortality in patients with cancer. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2010 Sep 1;92(3):612–9. Available from: <https://academic.oup.com/ajcn/article/92/3/612/4597445>
  133. Paiva SI, Borges LR, Halpern-Silveira D, Assunção MCF, Barros AJD, Gonzalez MC. Standardized phase angle from bioelectrical impedance analysis as prognostic factor for survival in patients with cancer. *Support Care Cancer* [Internet]. 2011

- Feb;19(2):187–92. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00520-009-0798-9>
134. Cheney CL, Abson KG, Aker SN, Lenssen P, Cunningham BA, Buerger NS, et al. Body composition changes in marrow transplant recipients receiving total parenteral nutrition. *Cancer* [Internet]. 1987 Apr 15;59(8):1515–9. Available from: [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1097-0142\(19870415\)59:8%3C1515::AID-CNCR2820590821%3E3.0.CO;2-D](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1097-0142(19870415)59:8%3C1515::AID-CNCR2820590821%3E3.0.CO;2-D)
  135. de Almeida LB, Mira PA de C, Fioritto AP, Malaguti C, Hallack Neto AE, Fernandes Trevizan P, et al. Functional Capacity Change Impacts the Quality of Life of Hospitalized Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Am J Phys Med Rehabil* [Internet]. 2019 Jun;98(6):450–5. Available from: <https://journals.lww.com/00002060-201906000-00004>
  136. Tanaka S, Imataki O, Kitaoka A, Fujioka S, Hanabusa E, Ohbayashi Y, et al. Clinical impact of sarcopenia and relevance of nutritional intake in patients before and after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Cancer Res Clin Oncol* [Internet]. 2017 Jun 21;143(6):1083–92. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00432-016-2336-8>
  137. Hockenbery DM, Strasse SI, McDonald GB. Gastrointestinal and hepatic complications. In: *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation: Stem Cell Transplantation*. 2015. p. 1140–60.
  138. Adel NG, Khan A, Lucarelli C. Use of palonosetron 0.25 mg IV daily and incidence of nausea and vomiting in patients undergoing bone marrow transplantation (BMT). *J Clin Oncol* [Internet]. 2006 Jun 20;24(18\_suppl):16510–16510. Available from: [https://ascopubs.org/doi/10.1200/jco.2006.24.18\\_suppl.16510](https://ascopubs.org/doi/10.1200/jco.2006.24.18_suppl.16510)
  139. Ramos EJ, Suzuki S, Marks D, Inui A, Asakawa A, Meguid MM. Cancer anorexia-cachexia syndrome: cytokines and neuropeptides. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* [Internet]. 2004 Jul;7(4):427–34. Available from: <http://journals.lww.com/00075197-200407000-00012>
  140. Riley P, Glenny A, Worthington H V, Littlewood A. Interventions for preventing oral mucositis in patients with cancer receiving treatment: cytokines and growth factors. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2017;11(11). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6486203/>
  141. Roth J, Rummel C, Barth SW, Gerstberger R, Hübschle T. Molecular aspects of fever

- and hyperthermia. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2009;29(2):229–45.
142. Conti B, Tabarean I, Andrei C, Bartfari T. Cytokines and fever. *Front Biosci* [Internet]. 2004;1(9):1443–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14977558/>
143. Góes CR de, Balbi AL, Ponce D. Evaluation of Factors Associated with Hypermetabolism and Hypometabolism in Critically Ill AKI Patients. *Nutrients* [Internet]. 2018;10(4):505. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5946290/>
144. Larsen J, Nordström G, Ljungman P, Gardulf A. Symptom Occurrence, Symptom Intensity, and Symptom Distress in Patients Undergoing High-dose Chemotherapy With Stem-cell Transplantation. *Cancer Nurs*. 2004;27(1):55–67.
145. Castillo MD, Chantry AD, Lawson MA, Heegaard A-M. Multiple myeloma - A painful disease of the bone marrow. *Seminars in Cell & Developmental Biology*. 2020.
146. Smith HS. Opioid Metabolism. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2009;84(7):613–24. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2704133/>

## 8. APÊNDICE

### 8.1 Artigo original

#### EVOLUTION OF THE ENERGY EXPENDITURE DURING HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION IN PATIENTS WITH HEMATOLOGICAL DISEASE AND ASSOCIATED FACTORS

Izabella Barbosa Vieira<sup>1</sup>; Camila KümmeL Duarte<sup>2</sup>; Maria Isabel T.D. Correia<sup>3</sup>; Nayara Salgado Vieira Sette<sup>4</sup>; Simone de Vasconcelos Generoso<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Master Nursing School / Department of Nutrition / Nutrition and Health Program/ UFMG/ Professor Alfredo Balena Avenue, 190, Santa Efigênia, 30130-100, Belo Horizonte, MG

<sup>2</sup>Professor, PhD, Nursing School / Department of Nutrition / Nutrition and Health Program/ UFMG/ Professor Alfredo Balena Avenue, 190, Santa Efigênia, 30130-100, Belo Horizonte, MG

<sup>3</sup>Professor, PhD, Faculty of Medicine / Department of Surgery / Department of Surgery UFMG/ Professor Alfredo Balena Avenue, 190, Santa Efigênia, 30130-100, Belo Horizonte, MG

<sup>4</sup>Undergraduate Student in Nutrition / Nursing School / Department of Nutrition / UFMG/ Professor Alfredo Balena Avenue, 190, Santa Efigênia, 30130-100, Belo Horizonte, MG.

\*Corresponding author: Department of Nutrition, Nursing School, Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Alfredo Balena 190, Belo Horizonte, Minas Gerais 30130100, Brazil. Tel: +55 3134098029; e-mail: [simonenutufmg@gmail.com](mailto:simonenutufmg@gmail.com).

The authors declare no conflict of interest

## ABSTRACT

Hematopoietic stem cell transplantation is a potentially curative treatment for patients with malignant and non-malignant hematological disorders. Metabolic and nutritional changes are well known, but there is little research assessing the influence of these factors on energy expenditure of patients before and after transplantation, to determine the metabolic demand at different times of treatment. The aim of this research was to investigate the impact of hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) on the total energy expenditure of patients with hematological disease and related factors. This is a prospective study carried out in the Bone Marrow Transplant sector at Hospital das Clínicas, Federal University of Minas Gerais (HC-UFMG). In the pre-transplant (before the conditioning regime), and also on the 10th and 17th post-transplant, the resting energy expenditure (REE) was measured by indirect calorimetry and subsequently adjusted by an activity factor (1.20); clinical outcomes were analyzed between periods D+1 to D+10 and D+11 to D+17; the energy and protein balance was obtained through a 24-hour recall applied at all times evaluated. The analyses were performed in a paired way, to identify changes between pre- and post-transplantation. Twenty patients with an average age of  $45.65 \pm 17.25$  years were evaluated; mostly were men (65%), and the most frequent diagnoses was Chronic Myeloid Leukemia (25%) and Multiple Myeloma (25%). Half of the transplants were allogeneic (60%). Compared to before the transplant, the total energy expenditure increased about 115% to 120% in the post-transplant, and the adjusted energy requirement per kilogram of weight was 28Kcal / Kg in D + 10 and 33Kcal / Kg in D + 17. Negative energy and protein balance were observed at all times of the study. Fever, mucositis grades I-II, total number of infectious and non-infectious events, were associated with an increase in total energy expenditure in D + 10, in contrast, the pain complaints were related to its decrease. So, we concluded that the total energy expenditure increased compared with before HSCT (28Kcal / Kg, and 33Kcal / Kg in D+10 and D+17, respectively). Fever, mucositis grades I-II, total number of infectious and non-infectious events are associated with an increase in total energy expenditure in D + 10, while pain complaints were related to the decrease.

**KEY WORDS:** hematopoietic stem cell transplantation; total energy expenditure; nutrition status



## INTRODUCTION

The imbalance of hematopoietic homeostasis lead to the emergence of several diseases such as lymphomas; leukemias and anemias. This imbalance results from typical changes in the bone marrow and its respective microenvironment, or from the inefficiency in the production of hematopoietic stem cells (HSC) (1).

There are different treatments for the eradication of the underlying disease and the reestablishment of hematopoiesis. However, when treatment inefficiency occurs, the hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is the alternative for the cure of patients with hematological disorders (2). The types of transplantation depend on the relatedness of the HSC donor. When the donor is an identical sibling, it is called syngeneic (2-4); autologous when the infused cells come from the patient himself (5,6); allogeneic matched related for stem cells donated by a member of family; or unrelated when the donor is found in the national registry (7).

The preparation for the transplant begins in the conditioning regime, in which patients receive chemotherapy and / or Total Body Irradiation (5,8,9). The conditioning regime is subdivided into three categories according to the intensity and duration of induced cytopenia: myeloablative, non-myeloablative and of reduced intensity (7,10). Such modalities, as well as the agents used, interfere not only in the success of the transplant, but also in the associated complications.

Another determining factor in HSCT success is the nutritional status (11), which represents an independent factor for treatment tolerance and its results (12). The conditioning phase leads to toxicity not only on tumor cells but also on healthy and rapidly proliferating cells, such as those of the gastrointestinal tract (13), affecting the intake and absorption of nutrients (12). In addition, patients suffer nutritional and metabolic changes that contribute to unintentional weight loss, and consequent deterioration of body composition (5,11,14). Regarding body composition, the fat-free mass is formed by organs with high metabolic activity and a skeletal muscle, which are the main determinants of resting energy expenditure (REE) (15–17).

In this sense, mitigating the depletion of nutritional status through nutritional support based on the patient's energy requirement is essential. According to the National Cancer Institute José Alencar Gomes da Silva (INCA), it is recommended 1.5 times the baseline energy expenditure or 30 to 35kcal per kilogram of body weight for the management of nutritional status during the course of HSCT. On the other hand, other studies recommend that energy

expenditure corresponds to the value of 130 to 150% of the estimated in basal energy expenditure (BEE) (5,11,18–21). Predictive equations are used in clinical practice to estimate energy requirements, with the most recurrent formula being Harris-Benedict (HB) (22). However, estimating energy expenditure can subject the patient to undesirable conditions: hyperalimentation or hypoalimentation (23,24).

Thus, the use of indirect calorimetry (IC), the standard method, allows determining the energetic need for rest in order to optimize nutritional support and avoid worsening the clinical condition of patients (25–27). Regarding the use of IC in patients undergoing HSCT, heterogeneous studies with inconsistent results are observed in the literature (27,29–31), reflecting the scarcity of research with representative samples that have evaluated, pre- and post- transplantation, the metabolic demand of patients at different times of the transplantation in addition to factors that could influence the energy expenditure of these patients.

Therefore, the aim of the present study was to investigate the evolution of energy expenditure during the hematopoietic stem cell transplantation period in patients with hematological disease and associated factors.

## **METHODS**

### **Study Design**

Prospective, observational study, carried out in the Bone Marrow Transplant division at Hospital das Clínicas from Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFGM). Patients with hematological disease, aged 15 years old or older and accepted signing the Free and Informed Consent Form were included. Patients who were unable to perform IC (oxygen therapy, mechanical ventilation); and patients admitted to the Intensive Care Unit (ICU) without at least one result of post-transplant indirect calorimetry were excluded. The project was approved by the Research Ethics Committee of the Universidade Federal de Minas Gerais (UFGM) CAAE 58010016.0.0000.5149, and registered in the Clinical Trials (NCT04535570).

After recruitment, the participants were assessed at two times:

I) Pre-transplant: before the conditioning regime started. Information was collected to identify and characterize the patient: name, age, sex, date of birth, date of hospitalization and underlying disease. Subsequently, nutritional assessment was carried out through the Subjective Global Assessment (SGA), electrical bioimpedance (BIA), and anthropometric assessment. Functional

capacity was assessed by means of dynamometry, and the measurement of resting energy expenditure by indirect calorimetry (IC).

II) Post-transplant: in which patients were reassessed on days 10 and 17 after transplantation (D + 10 and D + 17). The nutritional and functional parameters were measured again, as well as the REE.

In order to identify confounding variables that could alter REE, the medications in use were recorded on the day the IC was performed (on admission, at D + 10 and D + 17); as well as clinical outcomes in the period between D + 1 to D + 10 and D + 11 to D + 17. Such data were collected through the electronic medical record and also directly with the patient, during the entire follow-up period.

For the analysis of caloric-protein intake, the 24-hour recall was applied systematically before starting IC.

### **Indirect Calorimetry**

An open circuit calorimeter, Quark RMR (Cosmed®, Rome, Italy), was used to determine resting energy expenditure. The proportion of oxygen consumption ( $VO_2$ ) and carbon dioxide production ( $VCO_2$ ) values result in the respiratory quotient (RQ), responsible for determining the use of energy substrates metabolized by the body, where: RQ=1 for carbohydrate, RQ=0.7 lipid, and RQ=0.8 protein (32). At the end, the resting energy expenditure was calculated by the Quark RMR program itself using the Weir equation (34).

The total energy expenditure (TEE) was calculated by multiplying the value of the resting energy expenditure, measured by the IC, by an activity factor of 1.2 (106).

### **Subjective Global Assessment**

The SGA was applied as proposed by Detsky and collaborators (35), and the patients were classified as: nourished (A) and suspected or severely malnourished (B/C).

### **Bioelectrical Impedance**

The Quantum X (RJL Systems, Clinton Township, USA) was used to measure the reactance and resistance data, which were processed in the Body Composition software, and later the values of the phase angle (PA), fat free mass (FFM) and fat mass (FMC) were recorded for body composition analysis. The PA data were used to calculate the standardized phase angle (SPA), which corresponds to the value of the healthy population of the same sex and age, from

the equation: measured PA - mean PA (for age and sex) / population standard deviation for age and sex. Patients with SAF values below the 5th percentile were classified as being at nutritional risk (36).

### **Anthropometric assessment**

Weight (Kg) was collected on portable scales (Tanita Solar Scale®, Arlington, USA) and height (cm) was self-reported. The calf circumference (CC) was obtained with the patient lying down and the left leg bent at a 90° angle. The most protruding point of the left calf was measured horizontally with an inelastic tape measure. Measurements of the mid-arm circumference (MAC) and triceps skinfold (TSF) were measured and used to calculate the corrected arm muscle area (cAMA) according to the formula described by Heymsfield et al. (38). Subsequently, the percentage of cAMA adequacy was calculated according to Frisancho (39), followed by the classification suggested by Blackburn (40), and the results were dichotomized into nutritional deficit for cAMA adequacy percentage <80% or eutrophic for percentage above 80%.

### **Dynamometry**

The functional capacity was measured with the *Jamar® Plus+* dynamometer (Sammons Preston, Bolingbrook, USA), according to the protocol suggested by Budziareck and collaborators (41). The measure used for analysis was obtained from the average of the 3 measures measured, and the values below the 5th percentile were classified as muscle strength depletion according to the classification suggested by Budziareck, Duarte and Barbosa-Silva (112).

### **Food Consumption**

The quantification of total calorie and protein intake was performed by applying the 24-hour dietary Recall on the same day that the IC was performed. For calorie and protein intake evaluation of the patients the standardization tables of the nutrition and dietetics service of the hospital were used, based on the Food Composition Table - TACO (42). Subsequently, the energy balance was performed by subtracting the caloric intake from the TEE (106) and protein intake was compared to the recommendation of 1.5g/Kg (11).

### **Medication**

The prescribed medication were categorized into: hematopoietic agents; antihistamine and antiallergic; anti-inflammatory and analgesic; antimicrobials; immunomodulators; drugs/drugs with neurological action; drugs/drugs that affect gastrointestinal function; drugs/drugs that alter lung function; and drugs/drugs that modulate cardiovascular function.

### **Clinical outcomes**

The following outcomes were analyzed as infectious events: fever ( $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ ), mucositis grades I-II, mucositis grades III-IV, acute GVHD grades I-II, acute GVHD grades III-IV, tunnelitis, candidiasis, Cytomegalovirus infection, *Clostridium difficile* infection, since infectious diagnoses were considered posterior to laboratory tests and confirmation by the medical team; non-infectious events: diarrhea ( $\geq 3$  liquid or pasty bowel movements in the last 24h), constipation ( $< 3$  bowel movements in the week and need for the use of laxatives), vomiting, nausea, anorexia, odynophagia, sialorrhea and pain complaints (the last ones as reported by the patient). ICU admission was also considered an outcome. The length of stay considered was between admission and hospital discharge/death; the time between D0 and hospital discharge was also evaluated.

### **Statistical analyses**

Statistical analyses were performed using the *Statistical Package for Social Science* (SPSS) software, version 25.0. The significance level adopted was 5% ( $p < 0.05$ ) and confidence interval of 95%.

The sample size calculation was based on a pilot study ( $n=10$ ). A priori, the *Shapiro-Wilk* normality test was performed, and the sample had normal distribution. The values of mean and standard deviation of the REE measured at admission ( $1442 \pm 300\text{Kcal}$ ), and on D+10 ( $1723 \pm 263\text{Kcal}$ ) were obtained. These values were used to calculate the sample, which resulted in  $n=13$  and test power of 80%.

Categorical variables were described as frequency distribution, and continuous variables as mean and standard deviation. The *Shapiro-Wilk* normality test was used to test normality distribution, and variables with normal distribution were presented as mean and standard deviation, while variables with non-parametric distribution were described as median and minimum and maximum range.

Since the main objective of the study was to investigate the change in energy expenditure resulting from hematopoietic stem cell transplantation, the paired t-test or *Wilcoxon*

test was used to compare pre-transplant values with those measured at T+10 and T+17 for all variables. For independent samples we used Student's t test or *Mann-Whitney* test; and *Fisher's exact test* for categorical variables. The correlation between variables was tested using *Spearman's correlation*. Finally, univariate linear regression adjusted for fat-free mass and/or age was performed considering a significance level of  $p > 0.100$ .

## RESULTS

### Characterization of the sample

The study was conducted from February 2018 to November 2020, with a sample of 26 patients. Six were excluded during the course of the research and 20 completed the evaluations (Fig.2).

The mean age of the patients was  $45.70 \pm 17.41$  years, and the majority were male (65%), with the most incident diagnoses of Chronic Myeloid Leukemia (25%) and Multiple Myeloma (25%). More than half of the transplants performed were allogeneic (60%). At the time of pre-transplant evaluation, 80% of patients were classified as well-nourished according to the SGA. Standardized phase angle and dynamometry revealed that 40% of patients were in a condition of nutritional risk and muscle strength depletion, respectively. The data with the characteristics of the pre-transplant population are described in Table 1.

### Evaluation of energy expenditure

Table 2 shows the REE variation of the evaluated patients. The data are presented as delta and percentage variation. The pre-transplant REE was 1,375.50 Kcal (849.00; 2,452.00). In the paired analysis, a difference was observed between the pre-transplant REE and the values measured on D+10 (1,703.50 [1,102.00; 2,142.00] Kcal;  $p=0.005$ ) and on D+17 (1,580.00 [1,008.00; 2,059.00] Kcal;  $p=0.041$ ), with a percent variation of 14.52% and 19.12% respectively.

Table 3 shows the median REE and TEE adjusted per kilogram weight of the patients, as well as the oxidation substrates in the three moments evaluated. Comparing the results, it was observed that the difference between the pre-transplant energy expenditure with the later moments remained significant, configuring a variation of 13.47% at T+10 and 20.59% at T+17,

both in REE and TEE. Moreover, when the respiratory coefficient was analyzed, as well as the oxidation of substrates, there was no difference between the three moments (table 3).

The REE of nine patients who underwent HSCT were compared to those of nine healthy individuals matched for sex, age, and MLG (Table 4). A point difference was observed in the REE of patients at the pre HSCT time point (1,349.00 [1046.00; 1,860.00] Kcal) when compared REE of healthy subjects (1,627.00 [1,195.00; 1,843.00] Kcal). However, despite a difference of -278.00 Kcal, this was not significant. Similarly, the REE of the controls was not different from the other evaluated time points of the patients in the post-HSCT period, although adjusted per kilogram weight.

## **Evolution of nutritional status**

### **Body composition and functional status**

Table 5 demonstrates the comparison of anthropometric parameters, body composition and functional status, described as variation from baseline. There was no difference in weight during the follow-up period. However, the anthropometric data showed significant changes in MAC, CC, and SPA values ( $p < 0.05$ ). It is worth mentioning that, although the variation in cAMA was not significant, the median percentage of adequacy of this parameter was  $< 80\%$  at all analyzed moments. The values of TSF, MLG, MG, and dynamometry did not change.

### **Energy and protein balance**

During the post-transplant period, 45% of the patients required nutritional supplementation, 40% used enteral nutritional therapy, and only 5% used parenteral nutrition in. The energy intake balance (EIB) remained negative at all times, with no statistical difference when comparing the median of -299 Kcal/day (-1911.90; 1617.20) obtained pre-transplant with the other times. Regarding the percentage of caloric adequacy 55% of patients were below the percentage of caloric adequacy before transplantation, 75% at D+10, and 35% at D+17. Patients with negative cumulative EIB post-transplantation had a longer mean hospital stay ( $41.77 \pm 21.89$  days) when compared to those with positive EIB ( $37.00 \pm 11.00$  days), but without statistical difference ( $p = 0.877$ ).

The protein intake balance (PIB) remained negative at all analyzed moments with no difference between the mean of  $-27.28 \pm 47.04$ g observed pre-transplant and that obtained on T+10 ( $-37.18 \pm 34.19$ g;  $p = 0.481$ ) and on T+17 ( $-31.04 \pm 42.25$ g;  $p = 0.233$ ). Similarly, the

protein intake per kilogram weight did not vary significantly when comparing the pre-transplantation moment (1.16 [0.15; 2.52] g/Kg) with the other post-transplantation moments. In all periods evaluated, the intake was below the recommendation of 1.5g of protein/kg, since the lowest percentage of adequacy was found on D+10 (65%).

### **Clinical outcomes**

The median length of hospital stay was 38 (18.00; 88.00) days, and the period between HSCT and hospital discharge was 29.00 (13.00; 73.00) days. It is worth mentioning that after the completion of the study there was 1 death (D+73), and 1 patient remained hospitalized due to complications (D+72).

The clinical outcomes were analyzed separated by periods. The most incident events between D+1 to D+10 was nausea (85%), anorexia (75%), and diarrhea (70%); and between D+11 to D+17: odynophagia (65%) followed by diarrhea, anorexia, fever, and mucositis I-II (40%).

We investigated the correlation between TEE (Kcal/Kg) with the clinical outcomes analyzed (table 6). A significant correlation was found with "anorexia" and TEE (D+17), since patients who presented this symptom obtained a median of 25.03 (15.94; 34.62) Kcal/Kg, while the others, 32.98 (24.83; 45.95) Kcal/Kg. The incidence of non-infectious complications at the evaluated time points post-transplantation was 100%, and infectious complications were present in 65% of patients at D+10 and 80% at D+17.

Therefore, it was evaluated whether the clinical outcomes correlated with caloric and protein adequacy. Thus, it was observed that caloric adequacy correlated negatively with the symptom "anorexia" ( $\rho = -0.495$ ;  $p = 0.045$ ) and "fever" ( $\rho = -0.604$ ;  $p = 0.017$ ) at D+10 and D+17, respectively, whereas protein adequacy was negatively correlated with the symptoms "vomiting" ( $\rho = -0.633$ ;  $p = 0.011$ ) and "anorexia" ( $\rho = -0.691$ ;  $p = 0.004$ ), both at D+17.

In the pre-transplant period, the most frequently used drugs were antimicrobials, gastrointestinal, and neurological drugs, which were 75%, 70%, and 65%, respectively. At T+10, antimicrobials and drugs with gastrointestinal action were used by 100% of the patients, and the high frequency of use continued at T+17, both with a percentage of 93.33%, followed by the use of anti-inflammatory and analgesic drugs (80%).

The percentage variation of TEE on D+10 compared to pre-transplantation was analyzed (Table 7). Three patients who had decreased energy expenditure, and seven others with an increase of less than 15%, were compared to the other 10 who increased more than 15% (table



8). Fever, grade I-II mucositis, and the total number of infectious and non-infectious events were related to increased TEE, while pain complaints were related to a decrease. Finally, in order to identify the variables that determined TEE on D+10, univariate linear regression adjusted for age and/or fat-free mass was performed; however, no significant results were obtained ( $p>0.100$ ).

## **DISCUSSION**

The metabolic and nutritional changes resulting from hematopoietic stem cell transplantation are well known. However, there is no evidence of the real impact of these factors on the energy expenditure of patients, which may result in worse outcomes due to hypo- or hyperalimantation. This study evaluated the evolution of energy expenditure of patients with hematologic disease undergoing HSCT and associated factors. Our results showed that there is an increase in energy expenditure of patients in the post-transplant period, and in D+10 it is related to clinical outcomes. In addition, changes in body composition and nutritional status were observed, and there was caloric and protein inadequacy at all time points.

Patients undergoing HSCT increased REE 14.5% at D+10 and 19.1% at D+17 when compared to pre-transplant. Similarly, other studies also found changes in REE measured by indirect calorimetry. Cogoluenhes et al. (19) observed, during medullary aplasia, an increase of 11.0% for autologous transplants and a decrease of 7.30% in allogeneic transplants compared to pre-transplantation. However, most patients undergoing auto-HSCT were for the treatment of solid tumors. On the other hand, Hutchinson et al. (44) observed in patients undergoing treatment for acute non-lymphoblastic leukemia in remission, and noted a 5.0% increase in REE compared to that predicted by the Harris Benedict equation by 3 weeks post-allogeneic transplantation. Ringwald-Smith et al. (45) reported in a case study 2 patients who had increased REE, of 52.0% and 76.0% compared with HB, but without indicating at which time post-transplant energy expenditure was measured.

Others studies have also measured the REE of patients undergoing HSCT, but with a younger group than the ones in our study. Ringwald-Smith et al. (46) followed patients with a median age of 14.0 years (6.00; 21.00), submitted to HSCT for treatment of hematological diseases and solid tumors, and reported an increase of 20.0% at D+7 and 25.0% at D+14, with HB as reference. In contrast, Bechard et al. (47) evaluated the REE of patients with a mean age

of  $14.9 \pm 4.2$  years and observed a reduction in REE from 5.0 to 25.0% of that estimated by the Schofield equation within 5 weeks post-transplantation. The comparison of energy expenditure measured by IC with energy expenditure estimated by predictive formulas as the standard, it is not recommended, because these equations have limitations and it is not possible to determine whether the difference is the result of prediction error of the formulas, or whether it portrays the metabolic changes. Moreover, the heterogeneity of the studies, such as: different designs, different age groups, inclusion of non-hematological diseases (such as solid tumors), comparison of energy expenditure measured with that estimated by predictive equations, and the absence of studies that performed sample calculation to determine the representativeness of the sample, all these points make it difficult to compare with our findings.

When the REE was corrected by the activity factor and per kilo of patients' weight (TEE/Kg), we observed a post-transplant caloric requirement of 28Kcal/Kg at D+10 and 33Kcal/Kg at D+17, while before transplantation it was 24Kcal/Kg. Experts at the National Cancer Institute José Alencar Gomes da Silva (INCA) recommend 30 to 35Kcal/kg pre and post transplantation (11). The American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) recommends 25 to 30Kcal/kg for well-nourished patients and 35 to 45kcal/kg for malnourished patients (49); the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) proposes 25 to 30Kcal/Kg for oncologic patients, but affirms the difference in REE among different types of cancers (50). Furthermore, the study by Szeluga et al (51), referenced in several guidelines, demonstrated the requirement of 30 to 50Kcal/Kg for adults and adolescents undergoing HSCT. Nevertheless, the results of this research were based on the evaluation of protein intake (oral and parenteral) versus null nitrogen balance, and subsequent developed predictive formula of the non-protein energy requirement. Thus, there is no consensus among the recommendations of various research centers about the energy requirement of patients undergoing HSCT.

As briefly exposed, there are several guidelines that address the management of energy requirements of patients undergoing HSCT, however, the recommendations are contrasting. This can be explained by two reasons: they are based on research that used predictive equations to determine the energy needs of patients and most recommendations are based on the perception of experts. In the construction of guidelines, one should consider the judgment of the certainty of evidence and the strength of recommendations, but strong recommendations have been supported by evidence with low quality (52).

Patients experience different phases of the HSCT process, which exposes the body to high stress and increased energy requirements (53). The conditioning regimen causes toxicity for 10 to 15 days (13), and the adverse effects of chemotherapy with or without total body irradiation result in damage to the gastrointestinal mucosal barrier, increased oxidative stress, altered muscle protein synthesis through inhibition of mammalian target of rapamycin (mTOR)-dependent pathways, and hypercatabolism (54). After HSC infusion, the patient experiences a phase of medullary aplasia and high incidence of infections, resulting in a period of high metabolic and inflammatory activity (5). Medullary reconstruction or engraftment refers to the migration of the infused cells to the bone marrow (homing) and its repopulation. The reestablishment of hematopoiesis depends on the binding between adhesion molecules expressed on the surface of stem cells and endothelial cells - responsible for redirecting them to the bone marrow, along with chemokines, growth factors, and others (55). Therefore, our hypothesis to justify our findings is that energy expenditure at D+10 was influenced by the acute effects of the toxicity of the conditioning regime, and the metabolic and nutritional changes; and that at D+17 the increase is related to the process of reestablishment of hematopoiesis and engraftment.

However, interestingly, when comparing the REE of the evaluated patients with that of a control group of healthy individuals, no significant difference was observed at any of the analyzed time points, and despite the small sample size (n=9); it suggests that the patients are normometabolic. The highlight was to determine that the patients, despite the effects of hematologic disease and previous treatments, showed no change in energy expenditure on admission for transplantation when compared to healthy controls, suggesting that the effect on REE is more associated with HSCT than the disease itself.

Furthermore, it is well established that body composition is an important determinant of energy expenditure, because FFM is composed of metabolically active tissues (56). For this reason, patients were followed up to detect possible changes in body composition. At first, most patients before transplantation were classified as well-nourished by SGA, which corroborates with other studies (57-60). During follow-up, patients showed change in post-transplant CC and SPA. CC is measured to quantify muscle mass and represents an important predictor of early muscle depletion (61). Studies have suggested that decreased values are related to malnutrition and lower functional capacity (62,63). Similarly, Liu et al (60) observed a decrease only in calf circumference when compared to other anthropometric measurements in the post-transplant period. This result demonstrates the greater sensitivity of CC to predict short-term changes in

body composition when compared to other indicators, since patients had negative energy and protein balance during follow-up. (64).

Regarding AMA, we did not find any alteration during the moments evaluated; however, a relevant inadequacy was observed pre- and post-transplantation, similar to what was found by Thomaz et al (65), and this parameter was also associated with poorer clinical outcomes and mortality. De Souza et al. (66), like our study, identified a decline in arm circumference and SPA, but not in FFM and FM during post-transplantation. The depletion of upper muscles as well as the decrease in SPA, suggested loss of muscle mass and nutritional risk. Norman et al. (67) found that 78% of hospitalized cancer patients diagnosed with moderate or severe malnutrition by SGA had a lower phase angle value, while Paiva et al. (68) reported that SPA was an independent prognostic factor for clinical complications and higher mortality rate in cancer patients. Furthermore, the phase angle reflects the integrity of cell membranes, and lower values are associated with altered membranes and cellular functionality (66). The decrease of this parameter in our study may be associated with altered body composition and nutritional status, and could explain the nonobservance of the alteration in FFM and FM values because of the extravasation of body water into the extracellular space, as found by Cheney et al (69), although with a small sample size.

Concerning functional capacity, the dynamometry values did not change during the follow-up period, which is controversial to what was found by Yilmaz et al (63), considering that patients undergoing HSCT are subject to changes in nutritional status and body composition, which results in changes in functional capacity. On the other hand, our study population was younger ( $45.65 \pm 17.25$  years) compared to the previous study, and mostly male, factors that are associated with less depletion of functional capacity (70).

Nevertheless, it is known that inadequate caloric and protein intake are associated with skeletal muscle depletion and consequently altered TEE (50). In our study, the caloric and protein inadequacy persisted before and after transplantation, configuring a negative balance when considering the TEE and the protein recommendation of 1.5g/Kg (11). The study by Tanaka et al (71), for example, revealed by multivariate regression that the decrease of oral intake post-transplantation was related to the loss of muscle mass. This same research showed that total caloric intake decreased considerably post-transplantation, although the authors did not compare it with the energy requirements of the evaluated subjects. Similarly, a prospective study (58) reported caloric and protein intake below 90% for two weeks after transplantation,

even though the TEE was estimated considering 30Kcal/Kg, and protein at 1.1g/Kg, a value below the recommendation (11).

Another important factor that alters TEE is the clinical complications associated with HSCT. Patients undergoing transplantation experience several complications and the conditioning regimen is the main reason associated with infections and gastrointestinal damage, which last for 2 to 3 weeks after transplantation (20). The severity of these injuries depends on the type of chemotherapy drugs, dosage used, and patient tolerance. In general, the non-infectious complications associated with caloric and protein inadequacy in our study were: vomiting, anorexia, and fever - symptoms also reported in other studies (14,19,72), but only anorexia was inversely correlated with TEE (D+17). Single-center research (73) found that vomiting is present in 33% of patients undergoing high-dose radiation, and is more frequent in patients with leukemia (45%). The incidence of this symptom is highly related to the type of transplant and the preparative regimen, since the cytotoxic agents delivered by the conditioning stimulate the vagal nerve and, consequently, it induces gastric emptying (73). Anorexia can be explained by the imbalance between anorexigenic and orexigenic hormones (74). Considering that food intake can be influenced by gastrointestinal alterations in the post-transplantation period (5), this can alter the body composition and the decrease of fat-free mass, which would explain the negative correlation, indirectly, between anorexia and the decrease of TEE.

In our study 50% of the patients had increased TEE on D+10, 35% maintained the baseline, and 15% decreased, when analyzed by the median percentage variation compared to pre-transplant. When we evaluated the factors that could have influenced the increased TEE, we observed a positive correlation with fever, grade I-II mucositis, and number of symptomatic events and infections, and a negative correlation with pain. Mucositis can affect 47 to 100% of patients because of the toxicity of the conditioning regime, whose pathogenesis begins with the production of free radicals through epithelial damage, followed by signaling and amplification of the inflammatory response mediated by nuclear factor kappa-beta (NFK- $\beta$ ) and TNF- $\alpha$ , and subsequent ulceration of the mucosa (5,75). Fever, on the other hand, derives from an inflammatory or infectious process. Endogenous pyrogenic factors, such as cytokines and eicosanoids, promote increased body temperature, which results in stimulation of immune mechanisms (76,77). In this sense, inflammatory interurrences and fever causing increased energy demand is well established in the literature. Researchers (78) followed-up the energy expenditure of critically ill patients, and the increase in body temperature was one of the factors that determined the difference between hyper and normometabolic patients; Frankenfield et al

(79) evaluated hospitalized patients grouped into trauma, major surgery and other diseases, and fever was associated with increased REE in all three groups; Haugen, Chan and Li (32), for example, reported that fever and inflammation can increase about 80% of energy expenditure when compared to healthy individuals. In addition, Takemura et al. (80) reported that lung cancer patients had elevated resting energy expenditure compared with healthy subjects, and plasma IL-6 levels correlated positively. Furthermore, the findings of our study suggest that the greater the number of symptomatic and infectious events, the greater the variation in energy expenditure, indicating that the association of these events induces an increase in energy demand by different mechanisms.

Regarding pain, a study identified that this symptom was present in more than 50% of the patients between the HSC infusion period (D0) and the time of completion of the medullary aplasia (81), showing that it is a common symptom in patients submitted to transplantation. During hospitalization, the drugs used for pain relief are nonsteroidal anti-inflammatory drugs and analgesics (81,82). The latter include those drugs of the opioid class, such as morphine, tramadol, and codeine, which result in respiratory depression, sedation, and subsequent decrease in energy metabolism (32,83). Therefore, pain complaints may be indirectly associated with decreased TEE because of the drugs used to treat this symptom.

Although continuous attention was taken in all the stages of this study, it has some limitations, like: small number of subjects matched to the healthy control group; food intake was not quantified separately according to route of administration; inflammatory parameters were not assessed; absence of data on engraftment; non-infectious events reported qualitatively, so symptom scores were not assessed; drugs were assessed qualitatively, so clinical outcomes could not be defined by dose.

The findings in our study corroborate the recommendations of the current guidelines that the TEE of patients undergoing HSCT is increased post-transplantation. However, this increase is less than that currently recommended, being approximately 115 to 120% of that measured pre-transplant; and the energy demand at D+10 was 28Kcal/Kg, and at D+17 was 33Kcal/Kg. Fever, mucositis grades I-II, total number of infectious and non-infectious events were associated with increased total energy expenditure at D+10, while complaints were related to decreased.

## REFERENCES

1. Yu VWC, Scadden DT. Hematopoietic Stem Cell and Its Bone Marrow Niche. *Curr Top Dev Biol.* 2016 Jan 1;118:21–44.
2. Koniarczyk HL, Ferraro C, Miceli T. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Multiple Myeloma. Vol. 33, *Seminars in Oncology Nursing.* W.B. Saunders; 2017. p. 265–78.
3. Copelan EA. Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. *N Engl J Med.* 2006;354:1813–26.
4. Thomas ED, Blume KG. Historical markers in the development of allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 1999;5:341–6.
5. Barban JB, Simões BP, Moraes BDG de C, Anunciação CR da, Rocha CS da, Pintor DCQ, et al. Consenso Brasileiro de Nutrição em Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas: Adultos. *Einstein.* 2020;18:1–50.
6. Michel RP, Berry GJ, editors. *Pathology of Transplantation: A Practical Diagnostic Approach.* Springer; 2016. 401–440 p.
7. Balassa K, Danby R, Rocha V. Haematopoietic stem cell transplants: principles and indications. *Br J of Hospital Med.* 2019;80(1):33–9.
8. Bacigalupo A, Ballen K, Rizzo D, Giralt S, Lazarus H, Ho V, et al. Defining the Intensity of Conditioning Regimens: Working Definitions. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009;15(12):1628–33.
9. Paix A, Antoni D, Waissi W, Ledoux MP, Bilger K, Fornecker L, et al. Total body irradiation in allogeneic bone marrow transplantation conditioning regimens: A review. Vol. 123, *Critical Reviews in Oncology/Hematology.* Elsevier Ireland Ltd; 2018. p. 138–48.
10. Atilla E, Atilla PA, Demirer T. A review of myeloablative vs reduced intensity/non-myeloablative regimens in allogeneic hematopoietic stem cell transplantations [Internet]. Vol. 34, *Balkan Medical Journal.* 2017 [cited 2020 May 14]. p. 1–9. Available from: [www.balkanmedicaljournal.org](http://www.balkanmedicaljournal.org)
11. Brasil. Consenso nacional de nutrição oncológica [Internet]. 2nd ed. Ministério da Saúde (Brasil). Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), editor. Rio de Janeiro: Fox Print; 2015. 186 p. Available from: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//consenso-nacional-de-nutricao-oncologica-2-edicao-2015.pdf>

12. Krawczyk J, Kraj L, Korta T, Wiktor-Jędrzejczak W. Nutritional Status of Hematological Patients before Hematopoietic Stem Cell Transplantation and in Early Posttransplantation Period. *Nutr Cancer* [Internet]. 2017;69(8):1205–10. Available from: <https://doi.org/10.1080/01635581.2017.1367937>
13. Todd K, Thomas Jr C, editors. *Oncology emergency medicine: Principles and practice*. Springer; 2016.
14. Garios RS, Oliveira PM de, Aguiar AS de, Luquetti SCPD. Caloric and protein intake in different periods of hospitalization of patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2018 Oct 1;40(4):332–8.
15. Wang Z, Heshka S, Wang J, Gallagher D, Deurenberg P, Chen Z, et al. Metabolically active portion of fat-free mass: a cellular body composition level modeling analysis. *Am J Physiol Metab* [Internet]. 2007 Jan;292(1):E49–53. Available from: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/ajpendo.00485.2005>
16. Kyle U, Genton L, Hans D, Karsegard L, Slosman D, Pichard C. Age-related differences in fat-free mass, skeletal muscle, body cell mass and fat mass between 18 and 94 years. *Eur J Clin Nutr* [Internet]. 2001 Aug 24;55(8):663–72. Available from: <http://www.nature.com/articles/1601198>
17. Lazzer S, Bedogni G, Lafortuna CL, Marazzi N, Busti C, Galli R, et al. Relationship Between Basal Metabolic Rate, Gender, Age, and Body Composition in 8,780 White Obese Subjects. *Obesity* [Internet]. 2010 Jan;18(1):71–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1038/oby.2009.162>
18. Forchielli ML, Azzi N, Cadranel S, Paolucci G. Total parenteral nutrition in bone marrow transplant: What is the appropriate energy level? *Oncology*. 2003;64(1):7–13.
19. Cogoluenhes VC, Chambrier C, Michallet M, Gordiani B, Ranchere JY, Combret D, et al. Energy expenditure during allogeneic and autologous bone marrow transplantation. *Clin Nutr*. 1998;17(6):253–7.
20. Muscaritoli M, Grieco G, Capria S, Paola Iori A, Rossi Fanelli F. Nutritional and metabolic support in patients undergoing bone marrow transplantation. *Am J Clin Nutr*. 2002;75:183–90.
21. Martin-Salces M, de Paz R, Canales MA, Mesejo A, Hernandez-Navarro F. Nutritional recommendations in hematopoietic stem cell transplantation. *Nutrition*. 2008;24(7–8):769–75.
22. Harris JA, Benedict FG. A biometric study of human basal metabolism. *Proc Natl Acad*



- Sci USA. 1918;4:370–3.
23. Delsoglio M, Achamrah N, Berger MM, Pichard C. Indirect Calorimetry in Clinical Practice. *J Clin Med*. 2019 Sep 5;8(9):1387.
  24. Oshima T, Berger MM, De Waele E, Guttormsen AB, Heidegger C-P, Hiesmayr M, et al. Indirect calorimetry in nutritional therapy. 2016 [cited 2020 May 29]; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2016.06.010>
  25. Annis K. Measured energy expenditure in bone marrow transplant patients. *J Parenter Enter Nutr*. 1986;15:34S.
  26. Tomalis L, Kennedy MJ, Caballero B. Resting energy expenditure in patients undergoing autologous bone marrow transplant. *JPEN*. 1994;18:27S.
  27. Hutchinson ML, Clemans GGW, Springmeyer SSC, Flournoy N, Hutchinson A, Clemans GGW, et al. Energy expenditure estimation in recipients of marrow transplants. *Cancer*. 1984;54(8):1734–8.
  28. McClave SA, Snider HL. Use of Indirect Calorimetry in Clinical Nutrition. *Nutr Clin Pract* [Internet]. 1992 Oct;7(5):207–21. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1177/0115426592007005207>
  29. Bechard LJ, Feldman HA, Gordon C, Gura K, Sonis A, Leung K, et al. A multi-center, randomized, controlled trial of parenteral nutrition titrated to resting energy expenditure in children undergoing hematopoietic stem cell transplantation (“PNTREE”): Rationale and design. *Contemp Clin Trials* [Internet]. 2010 Mar;31(2):157–64. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1551714409002092>
  30. Sharma TS, Bechard LJ, Feldman HA, Venick R, Gura K, Gordon CM, et al. Effect of titrated parenteral nutrition on body composition after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children: a double-blind, randomized, multicenter trial. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2012 Feb 1;95(2):342–51. Available from: <https://academic.oup.com/ajcn/article/95/2/342/4576739>
  31. Rzepecki R, Barzal J, Sarosiek T, Oborska S, Szczylik C. Nutritional assessment during allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: single centre experience. *J BUON* [Internet]. 2007;12(2):253–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17600881>
  32. Haugen HA, Chan L-N, Li F. A Practical Guide for Clinicians Determining Energy Expenditure. *Nutr Clin Pract*. 2007;(22):377–88.

33. Weir JB d. V. New methods for calculating metabolic rate with special reference to protein metabolism. *J Physiol.* 1949 Aug 1;109(1-2):1-9.
34. Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, Johnston N, Whittaker S, Mendelson RA, et al. What is Subjective Global Assessment of Nutritional Status? *J Parenter Enter Nutr.* 1987;11(1):8-13.
35. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gómez JM, et al. Bioelectrical impedance analysis: Utilization in clinical practice. *Clin Nutr.* 2004;23(6):1430-53.
36. World Health Organization et al. *Obesity: preventing and managing the global epidemic.* 894th ed. Geneva: World Health Organization; 2000.
37. Heymsfield SB, McManus C, Smith J, Stevens V, Nixon DW. Anthropometric measurement of muscle mass: Revised equations for calculating bone-free arm muscle area. *Am J Clin Nutr.* 1982;36(4):680-90.
38. Frisancho AR. *Anthropometric Standars for the Assessment of Growth and Nutritional Status.* MI: The University of Michigan Press; 1990.
39. Blackburn GL, Thornton PA. Nutritional Assessment of the Hospitalized Patient. *Med Clin North Am* [Internet]. 1979 Sep;63(5):1103-15. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0025712516316637>
40. Budziareck MB, Pureza Duarte RR, Barbosa-Silva MCG. Reference values and determinants for handgrip strength in healthy subjects. *Clin Nutr* [Internet]. 2008 Jun;27(3):357-62. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0261561408000629>
41. NEPA: Núcleo de estudos e pesquisas em alimentação. *Tabela brasileira de composição de alimentos.* NEPA - Unicamp; 2011. p. 161.
42. Long CL, Schaffel N, Geiger JW, Schiller WR, Blakemore WS. Metabolic Response to Injury and Illness: Estimation of Energy and Protein Needs from Indirect Calorimetry and Nitrogen Balance. *J Parenter Enter Nutr* [Internet]. 1979 Nov 6;3(6):452-6. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1177/014860717900300609>
43. Hutchinson ML, Clemans GW, Springmeyer SC, Flournoy N. Energy expenditure estimation in recipients of marrow transplants. *Cancer* [Internet]. 1984 Oct 15;54(8):1734-8. Available from: [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1097-0142\(19841015\)54:8%3C1734::AID-CNCR2820540844%3E3.0.CO;2-0](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1097-0142(19841015)54:8%3C1734::AID-CNCR2820540844%3E3.0.CO;2-0)
44. Ringwald-Smith K, Williams R, Horwitz E, Schmidt M. Determination of energy

- expenditure in the bone marrow transplant patient. *Nutr Clin Pract*. 1998;13(5):215–8.
45. Ringwald-Smith K, Heslop H, Krance R, Mackert P, Hancock M, Stricklin L, et al. Energy expenditure in children undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 2002 Jul 22;30(2):125–30. Available from: <http://www.nature.com/articles/1703608>
  46. Bechard LJ, Feldman HA, Venick R, Gura K, Gordon C, Sonis A, et al. Attenuation of resting energy expenditure following hematopoietic SCT in children. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 2012 Oct;47(10):1301–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22343669>
  47. Duro D, Bechard LJ, Feldman HA, Klykov A, O’Leary A, Guinan EC, et al. Weekly Measurements Accurately Represent Trends in Resting Energy Expenditure in Children Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *J Parenter Enter Nutr* [Internet]. 2008 Jul;32(4):427–32. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1177/0148607108319804>
  48. Fuji S, Einsele H, Savani BN, Kapp M. Systematic Nutritional Support in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2015 Oct;21(10):1707–13. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1083879115004590>
  49. Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr* [Internet]. 2017 Feb;36(1):11–48. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0261561416301819>
  50. Szeluga DJ, Stuart RK, Brookmeyer R, Utermohlen V, Santos GW. Energy Requirements of Parenterally Fed Bone Marrow Transplant Recipients. *J Parenter Enter Nutr* [Internet]. 1985 Mar 2;9(2):139–43. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1177/0148607185009002139>
  51. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* [Internet]. 2004 Jun 19;328(7454):1490. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.328.7454.1490>
  52. Albertini S, Ruiz MA. Nutrição em transplante de medula óssea: a importância da terapia nutricional. *Arq Ciênc Saúde*. 2004;11(3):182–8.
  53. Schiessel DL, Baracos VE. Barriers to cancer nutrition therapy: excess catabolism of muscle and adipose tissues induced by tumour products and chemotherapy. *Proc Nutr*

- Soc [Internet]. 2018 Nov 30;77(4):394–402. Available from:  
[https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0029665118000186/type/journal\\_article](https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0029665118000186/type/journal_article)
54. Liesveld JL, Sharma N, Aljitaoui OS. Stem cell homing: From physiology to therapeutics. *Stem Cells* [Internet]. 2020 Jul 21; Available from:  
<http://doi.wiley.com/10.1002/stem.3242>
  55. Purcell SA, Elliot SA, Baracos VE, Chu QSC, Prado CM. Key determinants of energy expenditure in cancer and implications for clinical practice. *Eur J Clin Nutr*. 2016;70(11):1230–8.
  56. Hung Y-C, Bauer J, Horsley P, Waterhouse M, Bashford J, Isenring E. Changes in nutritional status, body composition, quality of life, and physical activity levels of cancer patients undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Support Care Cancer* [Internet]. 2013 Jun 10;21(6):1579–86. Available from:  
<http://link.springer.com/10.1007/s00520-012-1698-y>
  57. So EJ, Lee JS, Kim JY. Nutritional Intake and Nutritional Status by the Type of Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Clin Nutr Res* [Internet]. 2012;1(1):3. Available from: <https://e-cnr.org/DOIx.php?id=10.7762/cnr.2012.1.1.3>
  58. 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 Transplant* [Internet]. 2005 Jun 11;35(11):1113–6. Available from:  
<http://www.nature.com/articles/1704963>
  59. Liu P, Wang B, Yan X, Cai J, Wang Y. Comprehensive evaluation of nutritional status before and after hematopoietic stem cell transplantation in 170 patients with hematological diseases. *Chinese J Cancer Res* [Internet]. 2016;28(6):626–33. Available from: [http://www.cjcrn.org/article/html\\_9698.html](http://www.cjcrn.org/article/html_9698.html)
  60. Sousa IM, Bielemann RM, Gonzalez MC, da Rocha IMG, Barbalho ER, de Carvalho ALM, et al. Low calf circumference is an independent predictor of mortality in cancer patients: A prospective cohort study. *Nutrition* [Internet]. 2020 Nov;79–80:110816. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S089990072030099X>
  61. Lidoriki I, Schizas D, Mpaili E, Vailas M, Sotiropoulou M, Papalampros A, et al. Associations between skeletal muscle mass index, nutritional and functional status of patients with oesophago-gastric cancer. *Clin Nutr ESPEN* [Internet]. 2019 Dec;34:61–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2405457719304565>

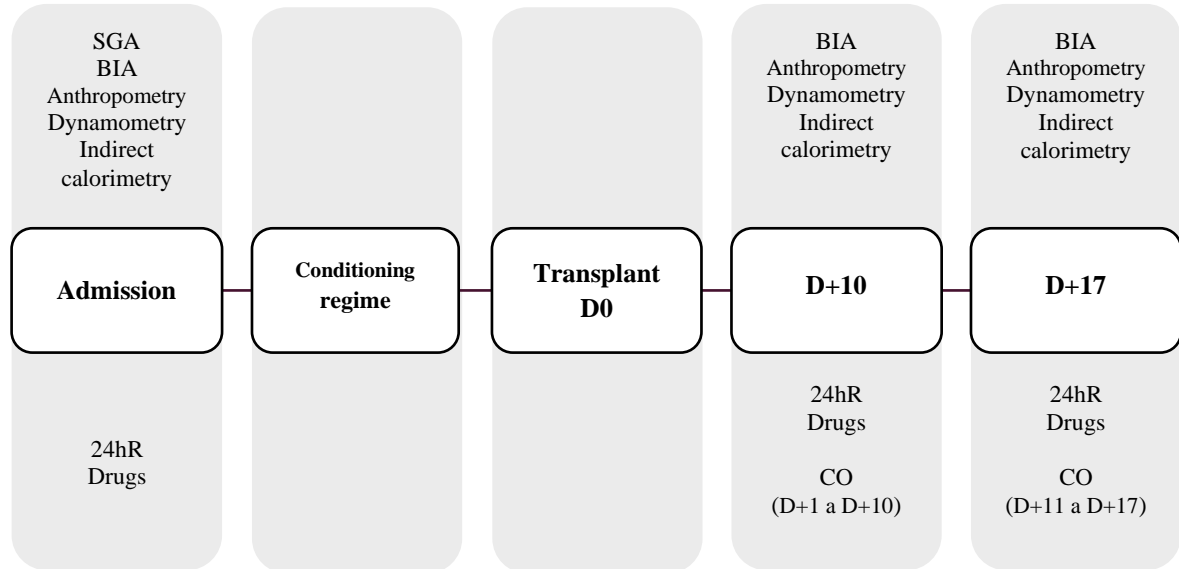
62. Yilmaz M, Atilla FD, Sahin F, Saydam G. The effect of malnutrition on mortality in hospitalized patients with hematologic malignancy. *Support Care Cancer* [Internet]. 2020 Mar 4;28(3):1441–8. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00520-019-04952-5>
63. Maria Monteiro Sampaio R, José Maia Pinto F, Machado Coelho souza de Vasconcelos C. Nutritional assessment of hospitalized patients: agreement between different methods. *Rev Bras em Promoção da Saúde* [Internet]. 2012 Mar 30;25(1):110–5. Available from: [http://www.unifor.br/images/pdfs/rbps/artigo15\\_2012.1.pdf](http://www.unifor.br/images/pdfs/rbps/artigo15_2012.1.pdf)
64. Thomaz AC, Silvério CI, Campos DJ, Kieuteka EEM, Rabito EI, Funke VAM, et al. Pre-transplant arm muscle area: a simple measure to identify patients at risk. *Support Care Cancer* [Internet]. 2015 Nov 21;23(11):3385–91. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00520-015-2850-2>
65. de Souza A, Campos DJ, Schieferdecker MEM, Funke VAM, Vilela RM. Phase angle as a screening tool for mortality risk among hematopoietic stem cell transplanted adult patients. *Clin Nutr ESPEN* [Internet]. 2019 Feb;29:65–71. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S240545771830367X>
66. Norman K, Stobäus N, Zocher D, Bosity-Westphal A, Szramek A, Scheufele R, et al. Cutoff percentiles of bioelectrical phase angle predict functionality, quality of life, and mortality in patients with cancer. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2010 Sep 1;92(3):612–9. Available from: <https://academic.oup.com/ajcn/article/92/3/612/4597445>
67. Paiva SI, Borges LR, Halpern-Silveira D, Assunção MCF, Barros AJD, Gonzalez MC. Standardized phase angle from bioelectrical impedance analysis as prognostic factor for survival in patients with cancer. *Support Care Cancer* [Internet]. 2011 Feb;19(2):187–92. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00520-009-0798-9>
68. Cheney CL, Abson KG, Aker SN, Lenssen P, Cunningham BA, Buergel NS, et al. Body composition changes in marrow transplant recipients receiving total parenteral nutrition. *Cancer* [Internet]. 1987 Apr 15;59(8):1515–9. Available from: [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1097-0142\(19870415\)59:8%3C1515::AID-CNCR2820590821%3E3.0.CO;2-D](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1097-0142(19870415)59:8%3C1515::AID-CNCR2820590821%3E3.0.CO;2-D)
69. de Almeida LB, Mira PA de C, Fioritto AP, Malaguti C, Hallack Neto AE, Fernandes Trevizan P, et al. Functional Capacity Change Impacts the Quality of Life of Hospitalized Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Am J*

- Phys Med Rehabil [Internet]. 2019 Jun;98(6):450–5. Available from:  
<https://journals.lww.com/00002060-201906000-00004>
70. Tanaka S, Imataki O, Kitaoka A, Fujioka S, Hanabusa E, Ohbayashi Y, et al. Clinical impact of sarcopenia and relevance of nutritional intake in patients before and after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Cancer Res Clin Oncol* [Internet]. 2017 Jun 21;143(6):1083–92. Available from:  
<http://link.springer.com/10.1007/s00432-016-2336-8>
  71. Hockenbery DM, Strasse SI, McDonald GB. Gastrointestinal and hepatic complications. In: *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation: Stem Cell Transplantation*. 2015. p. 1140–60.
  72. Adel NG, Khan A, Lucarelli C. Use of palonosetron 0.25 mg IV daily and incidence of nausea and vomiting in patients undergoing bone marrow transplantation (BMT). *J Clin Oncol* [Internet]. 2006 Jun 20;24(18\_suppl):16510–16510. Available from:  
[https://ascopubs.org/doi/10.1200/jco.2006.24.18\\_suppl.16510](https://ascopubs.org/doi/10.1200/jco.2006.24.18_suppl.16510)
  73. Ramos EJ, Suzuki S, Marks D, Inui A, Asakawa A, Meguid MM. Cancer anorexia-cachexia syndrome: cytokines and neuropeptides. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* [Internet]. 2004 Jul;7(4):427–34. Available from: <http://journals.lww.com/00075197-200407000-00012>
  74. Riley P, Glenny A, Worthington H V, Littlewood A. Interventions for preventing oral mucositis in patients with cancer receiving treatment: cytokines and growth factors. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2017;11(11). Available from:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6486203/>
  75. Roth J, Rummel C, Barth SW, Gerstberger R, Hübschle T. Molecular aspects of fever and hyperthermia. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2009;29(2):229–45.
  76. Conti B, Tabarean I, Andrei C, Bartfari T. Cytokines and fever. *Front Biosci* [Internet]. 2004;1(9):1443–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14977558/>
  77. Góes CR de, Balbi AL, Ponce D. Evaluation of Factors Associated with Hypermetabolism and Hypometabolism in Critically Ill AKI Patients. *Nutrients* [Internet]. 2018;10(4):505. Available from:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5946290/>
  78. Góes CR de, Balbi AL, Ponce D. Evaluation of Factors Associated with Hypermetabolism and Hypometabolism in Critically Ill AKI Patients. *Nutrients* [Internet]. 2018;10(4):505. Available from:

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5946290/>
79. Frankenfield, D. C., Smith Jr, J. S., Cooney, R. N., Blossel, S. A., & Sarson, G. Y. Relative association of fever and injury with hypermetabolism in critically ill patients. *Injury*. 1997;28(9), 617–622.
  80. Takemura, Y., Sasaki, M., Goto, K., & Takaoka, A. Energy metabolism and nutritional status in hospitalized patients with lung cancer. *J Clin Biochem Nutr*. 2016;59(2), 122–129. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5018572/>
  81. Larsen J, Nordström G, Ljungman P, Gardulf A. Symptom Occurrence, Symptom Intensity, and Symptom Distress in Patients Undergoing High-dose Chemotherapy With Stem-cell Transplantation. *Cancer Nurs*. 2004;27(1):55–67.
  82. Castillo MD, Chantry AD, Lawson MA, Heegaard A-M. Multiple myeloma - A painful disease of the bone marrow. *Seminars in Cell & Developmental Biology*. 2020.
  83. Smith HS. Opioid Metabolism. *Mayo Clin Proc [Internet]*. 2009;84(7):613–24. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2704133/>

## FIGURES

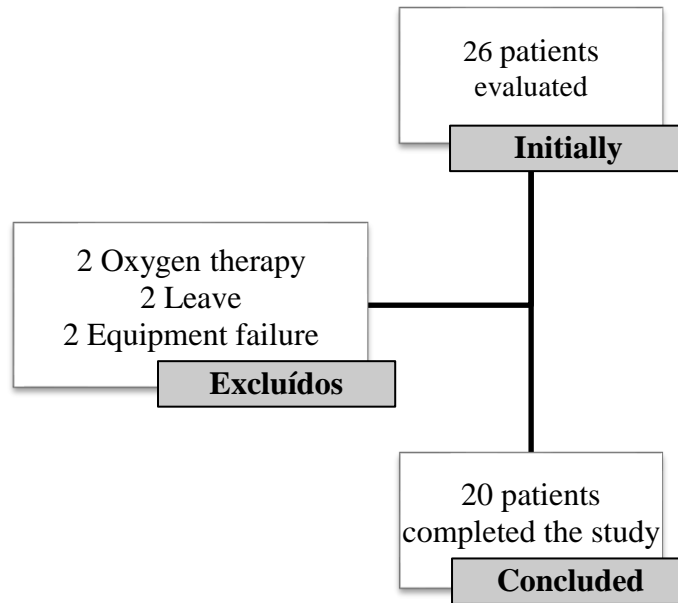
**Figure 1.** Study design. Assessments performed during in-hospital follow-up of patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation.



SGA: Subjective Global Assessment; BIA: Bioelectrical impedance analysis; 24hR: 24-hour dietary recall; CO: clinical outcomes; D0: transplant day; D+10: ten days after transplantation; D+17: seventeen days after transplantation.



**Figure 2.** Flowchart of the patients evaluated in the research and reasons for exclusions



**Table 1.** General characterization, nutritional and functional status of patients at the time of pre-transplant, Belo Horizonte, MG, 2020

<b>Characteristics</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Sex</b>		
Male	13	65
Female	7	35
<b>Age</b>		
45.65 ± 17.25		
<b>Diagnosis</b>		
Primary amyloidosis	1	5
Sickle cell anemia	2	10
Leukemia	9	45
Lymphomas	2	10
Myelodysplasia	1	5
Multiple myeloma	5	25
<b>Transplant modality</b>		
Autologous	8	40
Allogeneic	12	60
<b>Subjective Global Assessment</b>		
Well nourished (A)	16	80
Malnourished (B/C)	4	20
<b>SPA &lt;p5</b>	8	40
<b>Dynamometry &lt;p5</b>	8	40

**Table 2.** Variation in Resting Energy Expenditure in the moments following hematopoietic stem cell transplantation, Belo Horizonte, MG, 2020.

	<b>D+10/ Pre-HSCT</b>	<b>P-valor</b>	<b>D+17/ Pre-HSCT</b>	<b>P-value</b>
Delta variation (Kcal)	+217.00 (-435,00; 710,00)	0,005	+238.00 (-861.00; 731.00)	0.041
Delta variation (percentage)	+14.52 (-17,70; 52,60)		+19,12 (-37.30; 86.10)	

Pre-HSCT: pre-transplantation of hematopoietic stem cells; D + 10: ten days post-transplant; D + 17: seventeen days post-transplant. Wilcoxon test

**Table 3.** Comparison between resting energy expenditure and total energy expenditure per kilogram of weight, and the use of substrates at the moments evaluated.

Belo Horizonte, MG, 2020.

	<b>Pre-HSCT n=20</b>	<b>D+10 n=20</b>	<b>D+17 n=15</b>
REE (Kcal)/weight (Wt)	20.11 <sup>a</sup> (13.11; 41.21)	23.33 <sup>b</sup> (15.35; 39.60)	27.19 <sup>c</sup> (13.28; 38.29)
TEE (Kcal)/weight (Wt)	24.14 <sup>a</sup> (15.73; 49.46)	27.99 <sup>b</sup> (18.42; 47.52)	32.62 <sup>c</sup> (15.90; 46.00)
RQ	0.90 <sup>a</sup> (0.72; 1.22)	0.87 <sup>a</sup> (0.73; 1.08)	0.90 <sup>a</sup> (0.72; 1.08)
C-oxi	0.17 <sup>a</sup> (0.10; 0.65)	0.14 <sup>a</sup> (-0.20; 0.43)	0.13 <sup>a</sup> (0.00; 0.40)
L-oxi	0.03 <sup>a</sup> (-0.18; 0.07)	0.05 <sup>a</sup> (-0.07; 0.22)	0.04 <sup>a</sup> (-0.06; 0.11)

Pre-HSCT: pre-transplantation of hematopoietic stem cells; D + 10: ten days post-transplant; D + 17: seventeen days post-transplant; REE: resting energy expenditure; TEE: total energy expenditure; RQ: respiratory coefficient; C-oxy: oxidation of carbohydrates; L-oxy: oxidation of lipids. Different letters on the same line indicate  $p < 0.05$ . Wilcoxon test.

**Table 4.** Comparison of resting energy expenditure and body composition among individuals undergoing HSCT with healthy control, Belo Horizonte, MG, 2020.

	<b>Control</b>	<b>Pre-HSCT</b>	<b>D+10</b>	<b>D+17</b>
<b>REE (Kcal/Kg)</b>	21.00 <sup>a</sup> (16.60; 29.10)	20,40 <sup>a</sup> (13.10; 29.60)	21.20 <sup>a</sup> (15.30; 39.60)	21.20 <sup>a</sup> (13.30; 38.30)

Pre-HSCT: pre-transplantation of hematopoietic stem cells; D + 10: ten days post-transplant; D + 17: seventeen days post-transplant; REE: resting energy expenditure. Mann-Whitney test. (n = 9)

**Table 5.** Variation and evolution of the parameters evaluated during the follow-up period, Belo Horizonte, MG, 2020.

<b>Parameters</b>	<b>D+10/ Pre- HSCT</b>	<b>P- value</b>	<b>D+17/ Pre- HSCT</b>	<b>P- value</b>
Weight ( $\Delta$ Wt)	-0.62 $\pm$ 1.55	0.091	-1.33 $\pm$ 2.56	0.063
CC ( $\Delta$ cm)	-1.15 $\pm$ 1.52	0.003*	-2.30 $\pm$ 1.47	0.000*
MAC ( $\Delta$ cm)	-0.81 $\pm$ 1.44	0.022*	-0.57 $\pm$ 1.65	0.205
TSF ( $\Delta$ mm)	-0.97 $\pm$ 3.65	0.247	0.91 $\pm$ 3.30	0.301
cAMA ( $\Delta$ cm)	-2.18 $\pm$ 7.42	0.205	-1.24 $\pm$ 6.39	0.468
SPA ( $\Delta$ °)	-1.06 $\pm$ 1.53	0.006*	-1.31 $\pm$ 1.38	0.002*
FFM ( $\Delta$ Wt)	0.87 $\pm$ 5.50	0.486	-0.86 $\pm$ 4.62	0.485
FM ( $\Delta$ Wt)	-1.42 $\pm$ 5.45	0.258	-0.47 $\pm$ 3.83	0.639
Dynamometry D ( $\Delta$ Wt)	0.05 $\pm$ 4.38	0.960	-1.16 $\pm$ 5.52	0.429
Dynamometry ND ( $\Delta$ Wt)	1.03 $\pm$ 5.03	0.373	-0.31 $\pm$ 5.66	0.835

Pre-HSCT: Pre-transplantation of hematopoietic stem cells; D + 10: ten days post-transplant; D + 17: seventeen days post-transplant; CC: calf circumference; MAC mid-arm circumference; TSF: tricipital skin fold; cAMA: corrected arm muscle area; SPA: standardized phase angle; FFM: fat-free mass; FM: fat mass; Dynamometry D: dominant hand dynamometry; ND dynamometry: non-dominant hand dynamometry. Paired t-test.

**Table 6.** Frequency of post-transplant clinical outcomes and correlation with total energy expenditure, Belo Horizonte, MG, 2020

Clinical outcomes	TEE D+10			TEE D+17		
	Incidence	(%)	$\rho$	Incidence	(%)	P
<b>Non-infectious</b>						
Vomit	10	50	-0.014	6	30	-0.386
Nausea	17	85	0.258	5	25	-0.332
Diarrhea	14	70	-0.153	8	40	-0.132
Constipation	1	5	0.020	3	15	-0.146
Anorexia	15	75	0.092	8	40	-0.606 <sup>#</sup>
Odynophagia	12	60	-0.238	13	65	-0.444
Sialorrhea	3	15	0.143	5	25	0.197
Pain complaints	13	65	0.084	6	30	0.250
<b>Infectious</b>						
Fever	7	32	0.052	8	40	0.169
Mucositis I-II	7	32	-0.130	8	40	-0.058
Mucositis III-IV	4	20	-0.308	7	35	-0.138
Candidiasis	0	0	-	1	5	0.247
Tunnelitis	1	5	-0.259	1	5	-

D + 10: ten days post-transplant; D + 17: seventeen days post-transplant; # Clinical outcomes correlated to total energy expenditure D + 17. Spearman's correlation,  $p < 0.05$ .

**Table 7.** Comparison of different variables according to the percentage variation of total energy expenditure in D + 10, Belo Horizonte, MG, 2020

<b>Variables</b>	<b>Variation &lt;15% (n=10)</b>	<b>Variation &gt;15% (n=10)</b>	<b>P- value</b>
Hematological disease <sup>a</sup>	Not Malignant (3) Malignant (7)	Not Malignant (0) Malignant (10)	0.211
Type of transplant <sup>a</sup>	Autologous (3) Allogeneic (7)	Autologous (5) Allogeneic (5)	0.650
Sex <sup>a</sup>	Male (7) Female (3)	Male (6) Female (4)	1.000
Age <sup>b</sup>	42.20 ± 17.43	49.10 ± 17.23	0.385
FFM <sup>b</sup>	51.89 ± 9.37	49.25 ± 5.99	0.461
FM <sup>b</sup>	23.89 ± 13.13	16.36 ± 8.41	0.186
<b>Symptomatic events</b>			
Anorexia <sup>c</sup>	2.50 (0; 8)	4 (0; 7)	0.789
Odynophagia <sup>c</sup>	0.50 (0; 2)	1.50 (0; 8)	0.065
Pain complaints <sup>c</sup>	1.50 (0; 9)	0 (0; 4)	0.038*
Fever <sup>c</sup>	0 (0; 1)	1.50 (0; 4)	0.014*
<b>Infections</b>			
Mucositis I-II <sup>c</sup>	0 (0; 1)	1 (0; 4)	0.018*
Mucositis III-IV <sup>c</sup>	0 (0; 1)	0 (0; 4)	0.214
Total number of infectious events and non-infectious <sup>c</sup>	11.50 (5;20)	16.00 (9; 37)	0.043*
<b>Drugs</b>			
Anti-inflammatories and painkillers <sup>c</sup>	1,50 (0; 4)	1,00 (0; 2)	0,126
Neurological action <sup>c</sup>	1,00 (0; 2)	1,00 (0; 1)	0,768
Cardiovascular action <sup>c</sup>	0 (0; 4)	0 (0; 2)	0,256

FFM: fat-free mass; FM: fat mass. a Fisher's exact test; b Student t test; c Mann-Whitney test \* P-value <0.05.