

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
FACULDADE DE MEDICINA
DOUTORADO EM SAÚDE**

Christianne Tolêdo de Souza Leal

**AVALIAÇÃO ENDÓCRINO METABÓLICA, MASSA ÓSSEA E
SARCOPENIA EM PACIENTES SUBMETIDOS A QUIMIOTERAPIA EM
ALTA DOSE PÓS TRANSPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULAS TRONCO
HEMATOPOIÉTICAS POR LINFOMA**

**Juiz de Fora
2025**

Christianne Tolêdo de Souza Leal

**AVALIAÇÃO ENDÓCRINO METABÓLICA, MASSA ÓSSEA E
SARCOPENIA EM PACIENTES SUBMETIDOS A QUIMIOTERAPIA EM
ALTA DOSE PÓS TRANSPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULAS TRONCO
HEMATOPOIÉTICAS POR LINFOMA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito para obtenção do grau de Doutor em Saúde. Área de Concentração: Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Abrahão Elias Hallack Neto

Co orientadora: Prof Viviane Angelina de Souza

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

TOLÊDO DE SOUZA LEAL, CHRISTIANNE.

Avaliação endócrino metabólica, massa óssea e sarcopenia em pacientes submetidos a quimioterapia em alta dose pós transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas por linfoma: Avaliação endócrina após transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas por linfoma / CHRISTIANNE TOLÊDO DE SOUZA LEAL. -- 2025.

125 p. il.

Orientadora: Abrahão Elias Hallack Neto

Coorientadora: Viviane Angelina de Souza

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Saúde Brasileira, 2025.

1. Transplante de células tronco hematopoiéticas. 2. Linfoma de Hodgkin adultos. 3. Infertilidade. I. Elias Hallack Neto, Abrahão, orient. II. Angelina de Souza, Viviane, coorient. III.

Christianne Tolêdo de Souza Leal

Avaliação endócrino metabólica, massa óssea e sarcopenia em pacientes submetidos a quimioterapia em alta dose pós transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas por linfoma

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do título de Doutora em Saúde. Área de concentração: Saúde Brasileira

Aprovada em 29 de abril de 2025.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Abrahão Elias Hallack Neto – - Orientador

Universidade Federal de Juiz de Fora

Profa. Dra. Danielle Guedes Andrade Ezequiel

Universidade Federal de Juiz de Fora

Profa. Dra. Mariza Aparecida Mota

Universidade Federal de Juiz de Fora

Profa. Dra. Glauce Cordeiro Ulhôa Tostes

Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora

Profa. Dra. Daniela de Oliveira Werneck Rodrigues

Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora

Juiz de Fora, 06/05/2025.



Documento assinado eletronicamente por **Danielle Guedes Andrade Ezequiel, Professor(a)**, em 06/05/2025, às 14:51, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Abraham Elias Hallack Neto, Professor(a)**, em 06/05/2025, às 15:20, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Mariza Aparecida Mota, Chefe de Departamento**, em 08/05/2025, às 08:40, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Daniela de Oliveira Werneck Rodrigues, Usuário Externo**, em 08/05/2025, às 09:11, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Glauce Cordeiro Ulhôa Tostes, Usuário Externo**, em 08/05/2025, às 16:28, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no Portal do SEI-Ufjf (www2.ufjf.br/SEI) através do ícone Conferência de Documentos, informando o código verificador **2377550** e o código CRC **A838E314**.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Dr. Abrahão Elias Hallack Neto, por ter acolhido a ideia do trabalho desde o início, ter me concedido a oportunidade de realizá-lo e ter conduzido com leveza. Agradeço também a confiança e oportunidade de aprendizado.

À amiga e Profa. Dra. Danielle Guedes Andrade Ezequiel por sempre me incentivar e guiar meus passos nesta jornada da pesquisa e ciência. Obrigada pelo companheirismo e ensinamentos.

À amiga e Profa. Dra. Lize Vargas Ferreira, pelas palavras de incentivo, apoio e generosidade, por sempre estar disponível em todas as áreas dentro da UFJF.

Ao Prof. Dr. Alexandre Zanini, por todo o trabalho estatístico, grande paciência, amizade e dom para o ensino e pesquisa.

À Prof. Dra. Viviane Angelina de Souza, minha coorientadora que me ajudou nos detalhes que eu tanto precisava para a conclusão deste trabalho.

À Prof. Dra. Kelli Borges dos Santos pela ajuda com o banco de dados e acessibilidade aos pacientes transplantados, além do seu exemplo de pesquisadora.

À aluna bolsista do projeto de pesquisa, Júlia Diniz Ferreira que desde da Semiologia me acompanha nesta jornada do doutorado e tanto contribuiu na coleta dos dados e ajuda na escrita da tese.

A técnica de radiologia do HU-UFJF Roberta Venâncio, que gentilmente acolheu os pacientes para realização do exame de densitometria, pois muitas das vezes vinham de outras cidades e precisavam deste acolhimento.

A Farmacêutica e amiga: Carmen Perches Gomide que sempre foi uma facilitadora e abria exceção para coleta dos exames dos pacientes da pesquisa.

Aos meus familiares em especial o meu marido Dr Felipe José Vieira por ter sempre acreditado que este sonho pudesse virar realidade e por sempre estar ao meu lado tanto nos dias de glória quanto nos de luta, sempre com muita fé.

Ao meu filho João Pedro que, por muitas vezes não o dei atenção necessária por estar envolvida há mais de 4 anos com pesquisa e ensino. Meu filho, obrigada por ser paciente comigo.

A toda equipe da Endocrinologia e da Hematologia do Hospital Universitário pelo apoio e facilitação do processo da pesquisa na coleta de dados.

Aos pacientes pela generosidade e altruísmo que foram extremamente

receptivos e aceitaram participar de uma pesquisa científica na esperança de contribuir para o olhar mais holístico ao cuidado integral do paciente após transplante de célula tronco hematopoiética. Com cada um de vocês aprendi muito mais que o proposto neste estudo. São histórias de força, coragem e superação que levarei sempre comigo. Sou imensamente grata a cada um de vocês.

Aos meus pais e irmãos pelo exemplo de força e que sempre estão presentes em todos os momentos da minha vida, em especial ao meu pai que foi um grande médico enquanto esteve na vida ativa.

RESUMO

Introdução: No universo dos pacientes com linfoma a taxa de recorrência após quimioterapia inicial gira em torno de 30%, sendo o transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas a terapia padrão após recaída. É reconhecido o esforço para melhora da qualidade de vida destes pacientes, devido ao aumento da sobrevida global e livre de progressão, sendo as complicações endócrino metabólicas, ósseas e da composição corporal relevantes, principalmente por se tratar de uma população frequentemente jovem.

Objetivo: Avaliar as complicações endócrino metabólicas, massa óssea, sarcopenia e qualidade de vida, através de uma escala sobre sintomas de ansiedade, depressão e estresse nos pacientes transplantados por linfoma que se submeteram a quimioterapia de alta dose no regime de condicionamento pré transplante.

Material e métodos: Trata-se de um estudo transversal com pacientes transplantados por linfoma acima de 18 anos. Foram convidados a participar através de contato telefônico e compareciam ao Hospital Universitário para realização dos exames laboratoriais, consulta médica, exames complementares como densitometria óssea e de corpo total para avaliação da composição corporal, além do autopreenchimento da escala DASS 21.

Resultados: Foram recrutados 39 pacientes com uma mediana do tempo de acompanhamento de 30 meses (2- 180 meses), sendo 25 (64,1%) transplantados por linfoma de Hodgkin. Encontrada uma frequência similar à da população brasileira quanto às comorbidades metabólicas, diabetes (10,2%), obesidade (30,7%) e síndrome metabólica (33,3%). Quanto às alterações hormonais nas mulheres, o hipogonadismo hipergonadotrófico ocorreu em 70% daquelas em menacme, sendo a mediana do tempo de amenorreia de 12 meses (2- 172 meses). Quanto aos homens, a infertilidade relacionada ao tratamento foi marcante e observada através da elevação dos níveis da gonadotrofina FSH acima do limite superior do método em 81,2% (13 pacientes). A avaliação de sarcopenia foi realizada, segundo os critérios atualizados do grupo europeu EWGSOP2 através da densitometria de corpo total, com uma frequência encontrada de 15,4%, todavia acometeu apenas pacientes transplantados de 2019 em diante com ausência de sarcopenia grave ou obesidade sarcopênica. Alteração na massa óssea ocorreu em 23% (9 pacientes) em ambos os sexos e sem histórico de fraturas por fragilidade. Quanto a avaliação do perfil psicológico, o rastreio foi feito pela ferramenta DASS 21 e comparado a um grupo controle, pacientes hematológicos não oncológicos acompanhados ambulatorialmente, tendo sido observado sintomas de ansiedade

significativamente superior no grupo controle quando comparado ao grupo transplantado ($p=0,023$) e, dos 7 pacientes do grupo transplantado que estavam em tratamento para depressão, todos pontuaram no DASS 21.

Conclusão: Com os avanços na terapêutica dos pacientes com linfoma a sobrevida vem aumentando progressivamente, logo se faz necessário acompanhamento e avaliação das complicações a longo prazo. Ademais, merece destaque o acompanhamento multiprofissional e rastreio dos grandes fatores de risco modificáveis como excesso de peso, perda da força muscular, hiperglicemia, hipertensão, dislipidemia, sedentarismo e síndrome metabólica.

Palavras-chave: Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas, linfoma de Hodgkin adulto, infertilidade, síndrome metabólica, osteoporose, sarcopenia

ABSTRACT

Introduction: In the universe of patients with lymphoma, the recurrence rate after initial chemotherapy is around 30%, with autologous stem cell transplantation being the standard therapy after relapse. It is known the effort to improve the patient's quality of life, due to the increase in overall survival and progression-free survival. However, there are relevant outcomes during follow up like endocrine, metabolic, body composition and bone complications and these population have a special condition, is often young.

Objective: To evaluate the long-term endocrine, metabolic, bone mass, sarcopenia and symptoms of anxiety, depression and stress complications in patients transplanted for lymphoma, who underwent high-dose chemotherapy in the conditioning regimen prior to transplantation.

Material and methods: This is a cross-sectional study with patients transplanted for lymphoma over 18 years old. They were invited to participate through telephone contact and attended the University Hospital for laboratory tests, medical evaluation, complementary tests such as bone density and total body composition assessment, in addition to the self-filling of the DASS 21 scale.

Results: A total of 39 patients were recruited with a median follow-up time of 30 months (2-180 months), with 25 (64.1%) transplanted for Hodgkin lymphoma. A prevalence similar to that of the Brazilian population was found regarding metabolic comorbidities like diabetes (10.2%), obesity (30.7%) and metabolic syndrome (33.3%). Regarding hormonal changes in women, hypergonadotropic hypogonadism occurred in 70% of those in menarche time, with a median amenorrhea period of 12 months (2-172 months). As for men, infertility, related to treatment, was significant and observed through the measurement of FSH gonadotropin above the upper limit of the method in 81.2% (13 patients). The assessment of sarcopenia was performed according to the updated criteria of the European EWGSOP2 group through total body densitometry, with a frequency found of 15.4%, however, it affected only patients transplanted from 2019 onwards with no severe sarcopenia or sarcopenic obesity. Bone mass changes occurred in 23% (9 patients) in both sexes, however without a history of fragility fractures. Regarding the assessment of the psychological profile, it was carried out through screening using the DASS 21

tool, compared to a control group, that are hematological patients without oncological pathologies however, this group showed significantly anxiety symptoms superior to the transplanted group ($p=0.023$) and, of the 7 patients who were in treatment for depression, all scored for it on the DASS 21.

Conclusion: With the advances in the therapy of patients with lymphoma, survival has been progressively increasing and likewise long term complications. Furthermore, there is a highlighting importance of multidisciplinary follow-up and screening of major modifiable risk factors such as overweight, muscle strength, hyperglycemia, hypertension, dyslipidemia, sedentary lifestyle and metabolic syndrome.

Key Words: Hematopoietic stem cell transplantation, Adult Hodgkin lymphoma, infertility, metabolic syndrome, osteoporosis, sarcopenia.

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1- Classificação da OMS de 2016 das neoplasias linfóides de células B maduras, neoplasias T e NK maduras	23
Quadro 2 - Classificação Ann Arbor/Costwolds para estadiamento de linfomas.....	25
Quadro 3 - Principais patologias que podem evoluir para transplante de células tronco hematopoiéticas	32
Quadro 4- Toxicidades e dose limitante extra medular de agentes quimioterápicos utilizados em regimes de condicionamento.....	39
Quadro 5- Risco para hipotireoidismo primário.....	40
Quadro 6- Hiper e hipofunção das adrenais.....	43
Quadro 7- Valores de referência para circunferência abdominal de acordo com sexo e etnia.....	48
Quadro 8- Critérios diagnósticos de Síndrome Metabólica.....	48
Quadro 9- Fatores de risco para Diabetes mellitus do tipo 2.....	50
Quadro 10 - Valores de referência quanto ao trofismo de um indivíduo pelo IMC.....	52
Quadro 11- Critérios de Edmonton quanto a severidade das complicações do excesso de peso.....	52
Quadro 12- Classificação do trofismo de um indivíduo quanto ao Fat Mass Index....	53
Quadro 13- Investigação clínica e laboratorial para osteoporose.....	56
Quadro 14- Definição de Sarcopenia.....	60
Quadro 15- Critérios diagnóstico de Sarcopenia.....	60
Tabela 1- Características clínicas da coorte estudada.....	70 e 71
Tabela 2- Perfil hematológico dos pacientes.....	72
Tabela 3- Perfil bioquímico metabólico dos pacientes estudados.....	72
Tabela 4- Dados bioquímicos quanto ao metabolismo do cálcio e fósforo dos pacientes estudados.....	73
Tabela 5- Perfil hormonal dos pacientes estudados.....	74
Tabela 6- Comparação da prevalência dos sintomas de depressão nos pacientes estudados x controle	75

Tabela 7- Comparação da prevalência dos sintomas de ansiedade nos pacientes
estudados x controle.....75

Tabela 8 - Comparação da prevalência dos sintomas de estresse nos pacientes
estudados x controle75

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Gráfico 1- Frequência de transplantes de células tronco hematopoiéticas através de 3 fontes nacionais.....	32
Gráfico 2- Distribuição de transplantes de medula realizados por estados brasileiros.....	33
Gráfico 3- Frequência de transplante autólogo no Brasil por faixa etária.....	33
Gráfico 4- Toxicidades de um regime de condicionamento comparando pacientes jovens e idosos.....	36
Gráfico 5- Prevalência de diabetes mellitus por faixa etária no Brasil.....	50
Figura 1- Esteroidogênese do córtex adrenal	42
Figura 2- Eixo Hipotálamo Hipófise Ovários.....	45
Figura 3- Fatores de risco para sequelas endócrinas e órgãos alvo após transplante de células tronco hematopoiéticas.....	47
Figura 4- Fenótipos de um indivíduo quanto ao peso e metabolismo.....	52
Figura 5- Classificação de osteoporose em mulheres pós menopausa e homens acima de 50 anos.....	56
Figura 6- Consequências de fratura por fragilidade.....	58
Figura 7- NOGG- Classificação de risco de fratura em 10 anos.....	58
Figura 8- Fluxograma de avaliação dos pacientes.....	64
Figura 9- Caracterização da amostra.....	70

LISTA DE ABREVIACÕES

LH- Linfoma de Hodgkin
LNH- Linfoma Não Hodgkin
NK- Natural Killer
TACTH- Transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas
G-CSF- Fator estimulador de granulócitos
DXA- Densitometria óssea
RS- Reed Sternberg
HU-UFJF- Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora
OMS- Organização mundial de saúde
EBV- vírus Epstein-Baar
PET-FDG- Tomografia por emissão de pósitrons que utiliza o radiofármaco 18-flúor-deoxi-2-glicose
EN- Esclerose Nodular
HIV- imunodeficiência adquirida
INCA- Instituto Nacional do Câncer
HTLV- Vírus linfotrófico de células T humanas
HHV8- Herpes vírus humano 8
LDGCB- Linfoma difuso de grandes células B
LF- Linfoma Folicular
LDH- Desidrogenase láctica
TCTH- Transplante de célula tronco hematopoiética
CTH- Células tronco hematopoiéticas
CBV- Ciclofosfamida, Carmustina, Etoposídeo
LEAM- Lomustina, Citarabina, Etoposídeo e Melfalan
LEAC- Lomustina, Citarabina, Etoposídeo
LEC- Lomustina, Etoposídeo e Ciclofosfamida
DMT- Dose máxima tolerada
ARA-C- Citarabina
TRH- Hormônio liberador de tireotrofina
TSH- Hormônio tireoestimulante
CRH- Hormônio liberador de corticotrofina
ACTH- Hormônio adrenocorticotrófico
DHEA- Deidroepiandrosterona
GH- Somatropina ou hormônio do crescimento
GHRH- Hormônio de liberação de somatropina
IGF-I- Fator de crescimento semelhante a insulina ou Somatomedina C
IGFBP-3- Proteína ligadora do fator de crescimento
GnRH- Hormônio liberador das gonadotrofinas
LH- Hormônio luteinizante
FSH- Hormônio folículo estimulante
SHBG- Proteína ligadora dos hormônios sexuais
LDL- Lipoproteína de baixa densidade
HDL- Lipoproteína de alta densidade
NHANES- Centro de pesquisa nacional de saúde e nutrição
SM- Síndrome metabólica
DM- Diabetes mellitus
IDF- Federação Internacional de Diabetes

CA- Circunferência abdominal
PA- Pressão arterial
HAS- Hipertensão arterial sistêmica
TG- Triglicérides
VIGITEL- Vigilância dos fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico
IMC- Índice de massa corporal
NHANES- Centro de pesquisa nacional de saúde e nutrição
FMI- Fat mass index
PTH- Paratormônio
DP- Desvio padrão
DMO- Densidade mineral óssea
IOF- Federação Internacional de osteoporose
NOGG- National osteoporosis guideline group
EWGSOP- Grupo europeu de estudo da sarcopenia em idosos
IMMA- Índice da massa magra apendicular
CAS- Centro de atenção a saúde
TGO- Transaminase oxalacético
TGP- Transaminase pirúvica
GGT- Gama aminotransferase
FA- Fosfatase alcalina
Anti TPO- Anticorpo anti tireoperoxidase
PRL- prolactina
TT- Testosterona total
SUS- Sistema único de saúde

SUMÁRIO

1) INTRODUÇÃO.....	20
2) REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	22
2.0 Linfomas.....	22
2.1 Linfoma de Hodgkin.....	23
2.1.1 Linfoma de Hodgkin clássico.....	51
2.1.2 Linfoma de Hodgkin com predominância linfocitária nodular.....	26
2.2 Linfoma Não Hodgkin.....	26
2.2.1 Linfoma Difuso de Grandes Células B	28
2.2.2 Linfoma Folicular.....	28
2.2.3 Linfoma de Células do Manto.....	29
2.2.4 Linfoma da Zona Marginal.....	30
3.0 Transplante de células tronco hematopoiéticas.....	30
4.0 Quimioterapia em alta dose como regime de condicionamento pré transplante.....	34
5.0 Explorando os quimioterápicos.....	35
5.1 Ciclofosfamida.....	35
5.2 Carmustina.....	35
5.3 Etoposídeo.....	37
5.4 Lomustina.....	37
5.5 Melfalan.....	38
5.6 Citarabina.....	38
6.0 Consequências endócrinas após transplante de células tronco hematopoiéticas.....	39
6.1 Eixo Hipotálamo Hipófise órgão alvo e as consequências associadas ao tratamento	39
6.1.1 Eixo Hipotálamo Hipófise Tireoide e doenças relacionadas.....	40
6.1.2 Eixo Hipotálamo Hipófise Adrenal e doenças relacionadas.....	41
6.1.3 Fisiologia e comprometimento do Eixo Somatotrófico.....	43

6.1.4 Fisiologia do Eixo Hipotálamo Hipófise Gônadas e consequências associadas.....	44
7.0 Síndrome Metabólica e desordens metabólicas após transplante.....	47
8.0 Obesidade	50
9.0 Risco de diminuição da massa óssea em pacientes após transplante de células tronco hematopoiéticas	54
10.0 Sarcopenia	59
11.0 Repercussões do diagnóstico e tratamento do linfoma na saúde Mental.....	61
3) JUSTIFICATIVA.....	61
4) OBJETIVOS.....	63
5) PACIENTES E MÉTODOS.....	63
6) ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	69
7) RESULTADOS.....	69
8) CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÃO.....	82
9) REFERÊNCIAS	86
10) ANEXOS.....	95
10.1 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	95
10.2 Carta de Aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa do HU- UFJF.....	98
10.3 Artigo publicado na <i>Bone Marrow Transplantation</i> 2021.....	103
10.4 Artigo publicada na <i>Annals of Clinical Case Reports</i> 2022.....	110
10.5 Artigo publicado na <i>Clinical Transplantation</i> 2024.....	116
10.6 Artigo publicado na <i>Blood</i> 2024	122
10.7 Questionário DASS 21.....	123
10.8 Apresentação de trabalhos em congressos.....	124

1 INTRODUÇÃO

Linfoma consiste na proliferação monoclonal dos linfócitos e surge no sistema linfático, pequenos vasos e linfonodos. A incidência de linfoma, de acordo com dados norte americanos é de 2 a 6/100000 pessoas/ano. Há dois tipos principais: Linfoma de Hodgkin (LH) e Linfoma Não Hodgkin (LNH). Quanto à classificação histológica, o LH é dividido em LH de predominância linfocitária nodular e o subtipo clássico, sendo este subdividido em quatro tipos: esclerose nodular, rico em linfócitos, celularidade mista e depleção de linfócitos. Os LNH são divididos em 3 tipos de acordo com a célula de origem: linfócitos B, T ou NK (Natural Killer). Os de célula B são os mais comuns, ocorrendo em cerca de 85% dos casos, sendo o subtipo linfoma difuso de grandes células B o mais frequentemente encontrado (ANSELL, 2020).

Nas últimas décadas os avanços no tratamento de pacientes com linfoma, através da quimio, radioterapia e transplante de células tronco hematopoiéticas, têm-se conseguido maior sucesso para cura. Com a evolução das técnicas e regimes de condicionamento pré transplante os pacientes apresentam menor tempo de neutropenia, internação hospitalar e consequentemente maior sobrevida. O transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas (TACTH) é uma terapia difundida mundialmente, sendo a opção de escolha para recidiva ou refratariedade da doença, servindo como terapia de regaste em pacientes quimiossensíveis (PAZ et al., 2021). Análise retrospectiva de séries de pacientes que se submeteram ao TACTH por linfoma têm demonstrado alta taxa de sobrevida livre de progressão e sobrevida global quando comparado a regimes de quimioterapia (ANSELL, 2020). Em contrapartida, é importante pensar na qualidade de vida destes pacientes pois não é incomum ocorrerem complicações a médio e longo prazo após a terapia celular, requerendo um acompanhamento ambulatorial e cuidado multidisciplinar.

O objetivo principal do transplante autólogo é restabelecer a função da medula óssea. Existem dois tipos de transplante: autólogo e alogênico. O TACTH é uma terapia celular com menor taxa de complicação, pois no alogênico após a pega medular há necessidade do uso de imunossupressor para evitar a temida complicação da doença enxerto versus hospedeiro. O TACTH consiste na infusão de células progenitoras hematopoiéticas (CD34 +) no sangue periférico. Estas células são obtidas através do processo de mobilização, que consiste no estímulo com fator

estimulador de granulócitos (G-CSF), cuja eficácia é maior após utilização de quimioterapia (COPELAN, 2006).

O tratamento envolvendo quimioterapia, radioterapia e TACTH sabidamente podem levar a disfunções endócrino metabólicas que consistem em dislipidemia, hiperglicemia, disfunção tireoidiana, hipogonadismo, infertilidade, comprometimento da massa óssea com aumento do risco de fraturas além da sarcopenia com baixa força e massa muscular. Alteração na função tireoidiana e/ou risco de aparecimento de nódulo(s) ocorre principalmente em pacientes que submetem a radioterapia na região de cabeça e pescoço. Contudo, as complicações metabólicas surgem principalmente devido às alterações observadas na composição corporal como, aumento da adiposidade e redução da massa muscular esquelética, sendo múltiplos fatores envolvidos, dentre eles o estilo de vida sedentário após transplante, sequela do tratamento quimioterápico que muitas das vezes envolve uso de corticoide, levando a resistência à insulina e hiperglicemia (SAHINOZ et al., 2022). Dentre as disfunções relacionadas ao eixo hipotálamo hipofisário merece destaque o comprometimento gonadal. Nas mulheres hipogonadismo e consequentemente infertilidade, podem acometer até 84% das pacientes. Outrossim, no sexo masculino as células de Sertoli testicular, responsáveis pela espermatogênese, são as mais comprometidas devido a quimiossensibilidade e infertilidade é frequente (ORIO et al., 2014). Em relação ao comprometimento osteometabólico a diminuição da massa óssea é uma complicação que ocorre em geral após 2 anos do TACTH, com perda de osso cortical, trabecular e aumento do risco de fratura, pois há forte associação com hipogonadismo, inatividade física, deficiência de vitamina D além do comprometimento de células osteoprogenitoras (MATTHEWS et al., 2019). Ademais, a sarcopenia apesar de ser menos estudada nesta população, tem grande relevância por impactar diretamente na qualidade de vida, autonomia e sobrevida destes pacientes. Sarcopenia é preditor de sobrevida livre de progressão, piora da saúde óssea, aumento do risco cardiovascular, piora da qualidade de vida e aumento do risco de morte por todas as causas (DEFILIPP ZACHARIAH et al., 2018; HUANG et al., 2022).

Este estudo foi pioneiro pois utilizou os critérios diagnósticos de sarcopenia atualizados de acordo com o último consenso europeu sobre definição e diagnóstico de sarcopenia na população idosa (EWGSOP2) publicado em 2019 (CRUZ-JENTOFT et al., 2019), utilizando a técnica de absorciometria radiológica de dupla energia (DXA).

Neste contexto em que há maior sobrevida dos pacientes após transplante, é fundamental que a equipe de saúde reconheça a necessidade do seguimento de longo prazo, rastreando as possíveis complicações endócrino metabólicas associadas às alterações na composição corporal que aumentam o risco de desfechos desfavoráveis como as doenças cardiovasculares e fragilidade, principais causas de morte nesta população (BAKER; CHOW; STEINBERGER, 2012).

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA:

2.0 LINFOMAS

Os linfomas representam um conjunto complexo e diverso de doenças, caracterizados pelo acúmulo de linfócitos malignos nos linfonodos, que podem eventualmente leucemizar e se espalhar para outros órgãos (A. V. HOFFBRAND; P. A. H. MOSS, 2019). O prognóstico de tais malignidades é determinado pelo tipo histológico, fatores clínicos e características moleculares (JIANG; BENNANI; FELDMAN, 2017).

A classificação básica dos linfomas baseia-se na presença de células de Reed-Sternberg (RS). Quando essas células estão presentes, o linfoma é classificado como Hodgkin; na sua ausência, é classificado como Não-Hodgkin (A. V. HOFFBRAND; P. A. H. MOSS, 2019). Além disso, foi desenvolvida a classificação da Organização mundial da saúde (OMS) com objetivo de identificar grupos homogêneos e facilitar o diagnóstico. Assim, existe a distinção de neoplasias linfoides que se originam de células precursoras, aquelas que se originam de células maduras e ainda subdivide cada grupo em neoplasias de células B ou T (Quadro 1) (JIANG; BENNANI; FELDMAN, 2017).

Quadro 1- Classificação da OMS de 2016 de neoplasias linfoides de células B maduras, neoplasias T e NK maduras

Neoplasias de células B maduras	Neoplasias T e NK maduras
Leucemia linfocítica crônica/linfoma linfocítico pequeno	Leucemia prolinfocítica de células T
Linfocitose monoclonal de células B	Leucemia linfocítica granular grande de células T
Leucemia prolinfocítica de células B	Doença linfoproliferativa crônica das células NK
Linfoma da zona marginal esplênica	Leucemia agressiva de células NK
Leucemia de células pilosas	EBV sistêmico + linfoma de células T da infância
Linfoma/leucemia de células B esplênicas, não classificável	Doença linfoproliferativa semelhante à Hydroa vacciniforme
Linfoma linfoplasmocitário (Macroglobulinemia de Waldenström)	Leucemia/linfoma de células T do adulto
Gamopatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS), IgM	Linfoma extranodal de células NK/T, tipo nasal
Gamopatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS), IgG/A	Linfoma de células T associado à enteropatia
Mieloma de células plasmáticas	Linfoma intestinal de células T epiteliotrópico monomórfico
Plasmocitoma solitário do osso	Doença linfoproliferativa indolente de células T do trato gastrointestinal
Plasmocitoma extraósseo	Linfoma hepatoesplênico de células T

Fonte: Traduzido de: JIANG; BENNANI FELDMAN, 2019

2.1 LINFOMA DE HODGKIN

Embora seja classificado como um tipo de câncer com baixa incidência global, em 2018 o LH causou aproximadamente 26.167 óbitos em todo o mundo (CONNORS et al., 2020; WARD et al., 2014). Esse tipo de neoplasia é especialmente relevante na faixa pediátrica, sendo responsável por 15% dos casos de tumores malignos diagnosticados em indivíduos com idades entre 15 e 19 anos (BRAY et al., 2018)

Diversos fatores contribuem para o desenvolvimento do LH como predisposição familiar, exposição a certos tipos de vírus e comprometimento do sistema imunológico. O vírus Epstein-Barr (EBV) desempenha um papel relevante na etiologia do LH, uma vez que foi identificado em células cancerosas desses tumores, especialmente no subtipo de celularidade mista (ANSELL, 2020b; TOLEDO COSTA MAYRINK et al., 2024)

O quadro clínico apresentado por esses pacientes, na maioria dos casos, está relacionado à presença de linfadenomegalia progressiva supradiaphragmática. Quando manifesta linfadenopatia infradiaphragmática exclusiva está relacionada a pior prognóstico. À palpação os linfonodos apresentam consistência fibroelástica, não fistulam e são indolores. Na maioria dos casos, ao diagnóstico a doença ainda está contida nos linfonodos, sem leucemização e acometimento de outros órgãos. Quando existe acometimento extranodal, os locais são: baço, fígado, pulmão e medula óssea (CHESON et al., 2014). Cerca de um terço dos indivíduos manifesta sintomas constitucionais, relacionados a prognóstico negativo – denominado “sintomas B” como febre, sudorese noturna intensa e perda de peso (ANSELL, 2020; CHESON et al., 2014).

O diagnóstico inicial do LH é feito através de biópsia excisional, preferencialmente, que visa identificar a célula maligna de RS (CHESON et al., 2014; MARAFIOTI et al., 2000). O LH na forma clássica é observado em 90% dos casos, sendo os subtipos esclerose nodular e celularidade mista os mais comuns dentro desse grupo (A. V. HOFFBRAND; P. A. H. MOSS, 2013; CONNORS et al., 2020). Para determinar o estadiamento da doença, são utilizados diversos exames, incluindo Raios X de tórax, tomografia computadorizada e tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT).

O estadiamento dos pacientes é uma etapa crucial para a escolha do tratamento e pode ser realizado de acordo com a classificação de Ann Arbor/Costwolds, que foi descrita pela primeira vez em 1971 (Quadro 2). Além da classificação em estágios I, II, III e IV, também é considerada a presença ou ausência dos sintomas: febre inexplicável acima de 39°C, sudorese noturna e perda de mais de 10kg de peso em seis meses. (A. V. HOFFBRAND; P. A. H. MOSS, 2013; CARBONE et al., 1971; CONNORS et al., 2020).

Quadro 2: Classificação Ann Arbor/Costwolds para estadiamento de Linfomas

Estágio I	Apenas uma região de linfonodos afetada
Estágio II	Duas ou mais regiões linfonodais envolvidas em apenas um lado do diafragma
Estágio III	Envolvimento de cadeias linfonodais acima e abaixo do diafragma
Estágio IV	Disseminação da doença extranodal
E	Doença Extranodal Localizada
A	Ausência de sintomas sistêmicos
B	Presença de sintomas sistêmicos
X	Massa linfonodal $\geq 10\text{cm}$ ou que ocupe um diâmetro superior a 1/3 da caixa torácica

Adaptado de (CARBONE; KAPLAN; MUSSHOFF, 1971)

A decisão terapêutica é baseada no estadiamento e no tipo histológico do paciente, sendo radioterapia e quimioterapia as opções utilizadas. Os protocolos de tratamento mais comuns são o ABVD (doxorrubicina, bleomicina, vimblastina e dacarbazina) e o BEACOPP (bleomicina, etoposídeo, doxorrubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazina e prednisona). Há uma alta probabilidade de sucesso na primeira linha terapêutica. Entretanto, cerca de 10% dos indivíduos com LH podem recair ou apresentar refratariedade ao tratamento. Nesses casos, são utilizadas quimioterapia em altas doses e, quando indicado TACTH além do uso de medicamentos como brentuximabe vedotina, nivolumab, sintilimab e tislelizumab (ANSELL, 202; BRÖCKELMANN et al., 2018).

2.1.1 LINFOMA DE HODGKIN CLÁSSICO

A presença de células RS no meio de um fundo celular reativo característico é a marca patológica do LH clássico. Mais de 70% dos indivíduos com LH apresentam o subtipo esclerose nodular (EN), identificado histologicamente pela presença de células lacunares. (A. V. HOFFBRAND; P. A. H. MOSS, 2013; CONNORS et al., 2020).

O LH clássico de celularidade mista é o segundo subtipo mais comum. É particularmente prevalente em indivíduos com HIV (Imunodeficiência adquirida). Este tipo de LH é caracterizado pela abundância de células de RS em um microambiente inflamatório misto, sem a presença de esclerose. A incidência é mais bimodal, em crianças e em pessoas mais velhas, sendo frequentemente associado a estágios mais avançados da doença e um prognóstico mais desfavorável (CONNORS et al., 2020).

Aproximadamente 3% a 5% dos pacientes LH clássico apresentam o subtipo rico em linfócitos, que é caracterizado por uma quantidade reduzida de células RS e uma abundância de pequenos linfócitos em um padrão nodular e difuso. O subtipo mais raro é o de depleção linfocitária, identificado por um padrão reticular, com um grande número de células RS, escassez de linfócitos e fibrose difusa (A. V. HOFFBRAND; P. A. H. MOSS, 2013; CONNORS et al., 2020).

2.1.2 LINFOMA DE HODGKIN COM PREDOMINÂNCIA LINFOCITÁRIA NODULAR

O LH com predominância linfocitária nodular é uma forma rara e de crescimento lento, em que as células cancerosas se originam dos linfócitos B do centro germinativo. Diferente dos outros linfomas de Hodgkin, esse subtipo não possui células RS e é caracterizado por uma predominância de linfócitos (A. V. HOFFBRAND; P. A. H. MOSS, 2013; CONNORS et al., 2020; JIANG; BENNANI; FELDMAN, 2017).

2.2 LINFOMA NÃO HODGKIN

Os LNH constituem um grupo diversificado de malignidades linfoproliferativas que se originam das células do sistema imunológico (BOWZYK AL-NAEEB et al., 2018). O Instituto Nacional do Câncer (INCA) estima que, durante o triênio de 2023 a 2025, ocorrerão aproximadamente 12.040 novos casos de linfoma não Hodgkin no Brasil. Essa estimativa considera ambos os sexos, com cerca de 6.420 casos em homens e 5.620 casos em mulheres. Esses valores correspondem a um risco estimado de 6,08 casos novos a cada 100 mil homens e 5,08 a cada 100 mil mulheres (MINISTÉRIO DA SAÚDE INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA; MINISTÉRIO DA SAÚDE INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2023).

Esses tipos de neoplasias manifestam-se principalmente como linfadenopatia ou tumores sólidos associados a conglomerados linfonodais. Diferentemente dos LH, os LNH são menos previsíveis e têm maior propensão a se disseminar para locais fora

dos linfonodos. Aproximadamente 25% dos casos de LNH surgem em locais extranodais (A. V. HOFFBRAND; P. A. H. MOSS, 2013; BOWZYK AL-NAEEB et al., 2018).

Os LNH são classificados em dois grupos principais: Neoplasias de células B maduras e Neoplasias de células T e NK. Essa divisão é baseada no tipo de célula envolvida conforme especificado no quadro 1. Quanto aos que contêm células B maduras são: linfoma folicular, o linfoma difuso de grandes células B e o linfoma de células do manto. Já os linfomas de células T e NK englobam subtipos como o linfoma de células T periféricas não especificados e o linfoma anaplásico de grandes células (SWERDLOW et al., 2016). A maior parte dos LNH são provenientes de células B (85%), sendo o linfoma difuso de grandes células B o mais comum em países desenvolvidos, seguido do linfoma folicular (EKSTRÖM-SMEDBY, 2006).

Além de serem classificados pela célula de origem, os linfomas também podem ser categorizados clinicamente em baixo ou alto grau, com base no comportamento da malignidade. Linfomas de baixo grau, como o linfoma folicular e da zona marginal, geralmente apresentam um comportamento mais indolente e respondem favoravelmente a quimioterapia. Por outro lado, os linfomas de alto grau, como o linfoma difuso de grandes células B, são mais agressivos, contudo frequentemente apresentam potencial de cura. (A. V. HOFFBRAND; P. A. H. MOSS, 2013).

Dado que os LNH constituem um grupo complexo com subtipos distintos, os fatores de risco também variam. A imunossupressão desempenha um papel crucial no desenvolvimento dessas neoplasias, tanto em distúrbios primários e genéticos quanto em estados adquiridos de imunossupressão mais grave, como o HIV e o transplante de órgãos. Além disso, há associação também com vírus como o Epstein-Barr, HTLV (Vírus T linfotrópico humano do tipo 1), HHV8 (Herpesvírus humano 8) e da Hepatite C, bem como bactérias como o *Helicobacter pylori*. A exposição ocupacional, contato persistente com pesticidas como fenoxiácidos, organofosforados e organoclorados também é considerada um fator de risco (LUO et al., 2022; SINGH et al., 2020).

Sobre as manifestações clínicas do linfoma em sua forma nodal destaca-se a linfadenopatia cervical caracterizada por nódulos aumentados de forma assimétrica, indolores, relativamente menos duros e fixos a planos profundos que os metastáticos. As manifestações clínicas dos linfomas extranodais depende do local envolvido, da

história natural, do subtipo e da presença de sintomas B (SHANKLAND; ARMITAGE; HANCOCK, 2012).

O diagnóstico é feito preferencialmente por biópsia excisional de linfonodo ou do tecido afetado (A. V. HOFFBRAND; P. A. H. MOSS, 2013). O sistema de estadiamento de Ann Arbor, inicialmente usado para LH também pode ser usado para o LNH (Quadro 2), todavia é um sistema mais limitado para esse tipo de patologia.

2.2.1 LINFOMA DIFUSO DE GRANDES CÉLULAS B

O Linfoma Difuso de Grandes Células B (LDGCB) é de alto grau, sendo o subtipo mais comum dentre os LNH (A. V. HOFFBRAND; P. A. H. MOSS, 2013). Cerca de 40% dos pacientes ao diagnóstico apresentam envolvimento extranodal, 30% apresentam sintomas B, mal estar e fadiga. (MATASAR; ZELENETZ, 2008). Dentre os sítios mais comuns de disseminação está a medula óssea, trato gastrointestinal, cérebro, medula espinhal e rins (A. V. HOFFBRAND; P. A. H. MOSS, 2013). Na biópsia, o LDGCB caracteriza-se por uma proliferação difusa de células linfoides malignas, frequentemente com quantidades variáveis de células T normais (ANSELL, 2015). Esse subtipo é heterogêneo e, com o auxílio da imuno-histoquímica e da hibridização fluorescente in situ, é possível identificar padrões que indicam a origem das células com base na presença de translocações relacionadas aos genes MYC e BCL2/BCL6. Essa classificação é relevante porque indivíduos portadores desses rearranjos apresentam um comportamento mais agressivo, maior chance de acometimento do sistema nervoso central e pior resposta ao tratamento com quimioterapia convencional (SWERDLOW et al; 2016 TAVAKKOLI; BARTA, 2023). O regime de tratamento principal para esses pacientes é o R-CHOP - rituximabe combinado com regime CHOP (ciclofosfamida, hidroxí daunorrubicina, vincristina e prednisolona) em ciclos. Para pacientes em recidiva uma opção é o TACTH (ANSELL, 2015; TAVAKKOLI; BARTA, 2023).

2.2.2 LINFOMA FOLICULAR

O Linfoma Folicular (LF) é o linfoma de baixo grau mais comum e o segundo subtipo mais frequente de todos os LNH, representando 35% e 70% dos linfomas indolentes. As manifestações relacionadas ao LF são a linfadenopatia indolor e muitos pacientes apresentam envolvimento da medula óssea, cerca de 70% dos indivíduos.

Menos de 20% apresentam os sintomas B e aumento da desidrogenase láctica (LDH) (JACOBSEN, 2022). Histologicamente são observadas células neoplásicas em uma mistura de células pequenas, os centrócitos, os centroblastos e células grandes. O tratamento para indivíduos com diagnóstico em estágio menos avançado da doença se baseia na radioterapia, mas, em alguns casos, pode ser combinado com quimioterapia e/ou rituximabe (FRIEDBERG et al., 2009). Entretanto, a minoria dos pacientes tem diagnóstico em estágios iniciais (menos de 10%)(JACOBSEN, 2022). Assim, para aqueles em estágio avançado assintomático, não é preconizado tratamento imediato, é adotada a conduta vigilante. Estudos demonstram que o uso de rituximabe não apresentou impacto significativo na sobrevida global desses pacientes (ARDESHNA et al., 2014; SOLAL-CÉLIGNY et al., 2012). Para indivíduos sintomáticos o rituximabe combinado com quimioterapia tem resposta clínica importante, como o uso de bendamustina, CHOP-R ou CVP-R (A. V. HOFFBRAND; P. A. H. MOSS, 2013; RUMMEL et al., 2013; SALLES et al., 2008). Pacientes com recidivas da doença podem ser tratados com rituximabe sozinho ou combinado com quimioterapia, radioimunoterapia, inibidores de quinase e, quando indicado TACTH (JACOBSEN, 2022) .

2.2.3 LINFOMA DE CÉLULAS DO MANTO

O Linfoma das células do manto representa menos de 7% dos LNH. É um tipo de linfoma de baixo grau que se inicia nos linfócitos B da zona do manto (A. V. HOFFBRAND; P. A. H. MOSS, 2013). A translocação característica dessa neoplasia envolve os cromossomos 11 e 14 que leva à superexpressão da ciclina D1 (ANSELL, 2015). A incidência aumenta com a idade, com predominância em homens acima de 60 anos. Cerca de 90% dos pacientes apresentam doença avançada envolvendo frequentemente a medula óssea e trato gastrointestinal (ROMAGUERA et al., 2003; SINGH et al., 2020). Geralmente o tratamento envolve a quimioterapia com R-CHOP. Em pacientes jovens com doença avançada são usadas doses mais agressivas como ciclofosfamida hiperfracionada, vincristina, doxorubicina, dexametasona, metotrexato e citarabina. Outra abordagem possível é a incorporação de alta dose de citarabina seguida da consolidação com TACTH (ANSELL, 2015). O linfoma de células do manto possui um prognóstico desfavorável, com menor sobrevida global.

2.2.4 LINFOMA DA ZONA MARGINAL

Os linfomas da zona marginal são neoplasias de baixo grau nas quais as células B têm origem na zona marginal dos folículos (A. V. HOFFBRAND; P. A. H. MOSS, 2013). Representam aproximadamente 8% de todos os LNH e constituem o segundo tipo mais comum de linfoma indolente (SRISKANDARAJAH; DEARDEN, 2017). No que diz respeito à etiologia desta malignidade, acredita-se que, após um processo inflamatório com hiperplasia linfoide, as células sofrem mutações e evoluem para linfoma (A. V. HOFFBRAND; P. A. H. MOSS, 2013). Pacientes com Síndrome de Sjögren têm um risco aumentado de desenvolver este tipo de linfoma. Devido à diversidade clínica, etiológica e nas apresentações, as terapias para linfomas são igualmente heterogêneas.

3.0 TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS

O transplante de célula tronco hematopoiética (TCTH) difere dos demais tipos de transplantes por não resultar na implantação de um órgão sólido. O TCTH consiste na infusão de células progenitoras hematopoiéticas sendo considerada uma terapia celular (ARMITAGE, 1994; COPELAN, 2006).

O TCTH pode ser classificado em autólogo ou alogênico. No transplante autogênico ou autólogo, as células tronco hematopoiéticas (CTH) são coletadas do próprio paciente. As células tronco CD 34⁺ podem ser obtidas através de sangue periférico, medula óssea ou cordão umbilical, sob um método denominado mobilização, que consiste em estímulo através do uso: G-CSF, Ciclofosfamida + G-CSF ou Plerixafor. Coleta das células através de um equipamento de leucoaférese e tratamento em laboratório com radiação ou quimioterapia para garantir que não existam células cancerígenas (MAGEDANZ et al., 2022). Após são armazenadas para posteriormente serem reinfundidas. No Brasil o número de transplantes tem crescido até em pessoas > 60 anos e a maior indicação de transplante é Mieloma Múltiplo perfazendo cerca de 25% das indicações, LNH (12%) e LH (9%) (SIMIONE et al., 2021); (Tabela 3). Cerca de 20 a 30% dos pacientes com LNH e 15% dos LH recaem após primeira linha de tratamento quimioterápico. A quimioterapia de salvamento seguida da quimioterapia em alta dose e TACTH é a terapia padrão para os linfomas refratários ou após recaída (ZAHID et al., 2017).

No transplante alogênico as células são coletadas de um doador compatível e este pode ser dividido em: transplante alogênico aparentado (quando o

doador compatível é um familiar) e doador não aparentado (quando o doador é selecionado em um banco de doadores). As CTH podem ser obtidas através da punção da medula na crista ilíaca posterior ou através da quimiomobilização. Existe ainda a denominação transplante singênico que é utilizada quando o doador de CTH é um irmão gêmeo idêntico (univitelino).

O TCTH é utilizado para o tratamento de várias doenças hematológicas e não hematológicas, malignas ou benignas (COPELAN, 2006). O Brasil conta com 86 centros, que são habilitados para este tipo de transplante, cadastrados pelo Ministério da Saúde. O quadro 3 demonstra as principais doenças hematológicas que podem ser tratadas com transplante de células tronco. O gráfico 1 demonstra a frequência absoluta de transplantes de células tronco hematopoiéticas, de todos os tipos, entre 2001 a 2020, dados de 3 fontes nacionais (Departamento de Informação e Informática do Sistema Único de Saúde do Brasil; Ministério da Saúde e Associação Brasileira de Transplante de Órgãos). O gráfico 2 ilustra a distribuição de transplantes de medula realizados por estados no Brasil e gráfico 3 dados sobre frequência de TACTH no Brasil (ANDERSON JOÃO SIMIONE; CINTHYA CORREA DA SILVA; PAULA MOREIRA DA SILVA SABAINI, 2024). Nos pacientes com linfoma a principal indicação de TACTH é: paciente quimiossensível com recaída após terapia de resgate, sendo infecção nos primeiros 100 dias após transplante, a principal causa de morte neste período agudo, que é considerado um período agudo e mais crítico. (SIMIONE et al., 2022).

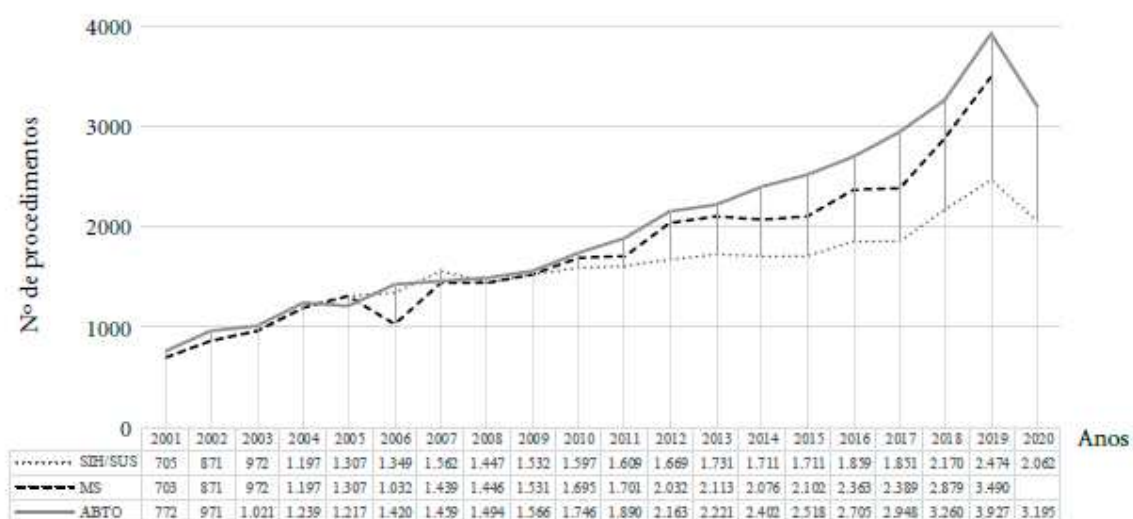
Quadro 3 → Principais patologias que podem evoluir para Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas

Transplante Autólogo	Transplante Alogênico
Mieloma Múltiplo	Leucemia Mieloide Aguda
Linfoma Hodgkin	Leucemia Linfoblástica Aguda
Linfoma Não-Hodgkin	Leucemia Mieloide Crônica
Leucemia Mieloide Aguda	Síndromes Mielodisplásicas
Tumores de células germinativas	Anemia Aplástica
Neuroblastoma	Anemia de Fanconi
Doenças autoimunes	Talassemia Maior
Amiloidose	Erros inatos do metabolismo

Fonte: A autora. Adaptado de Copelan (2006)

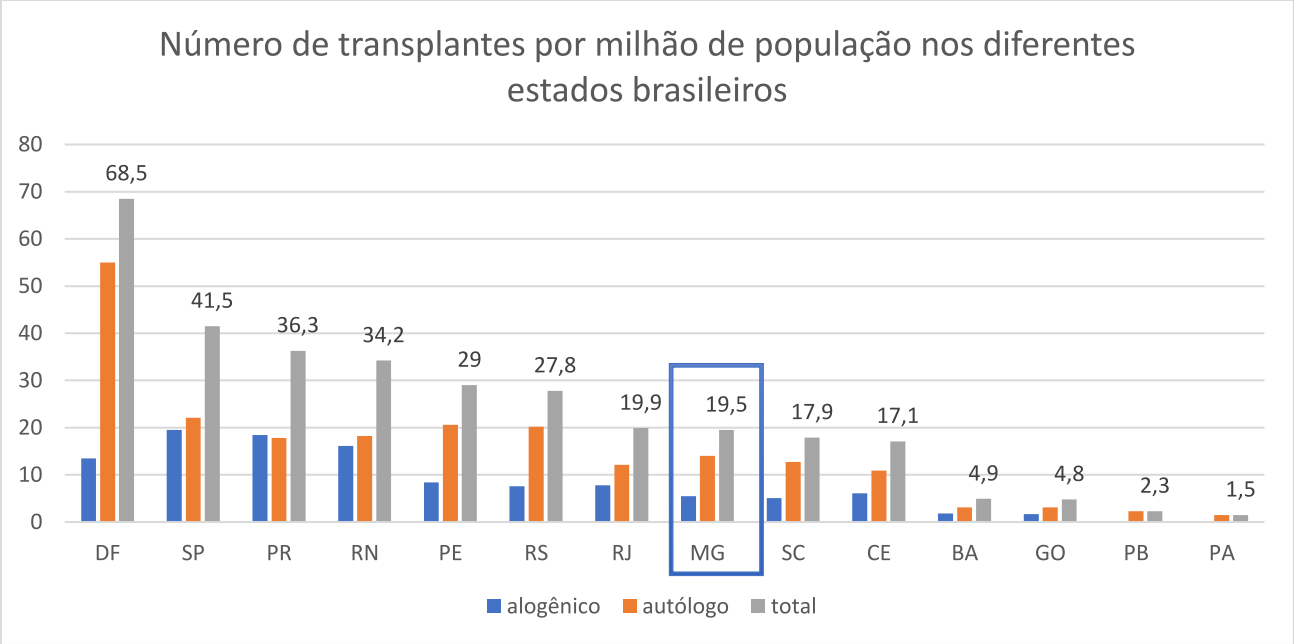
Gráfico 1:

→ Frequência de transplantes de células tronco hematopoiéticas através de 3 fontes nacionais



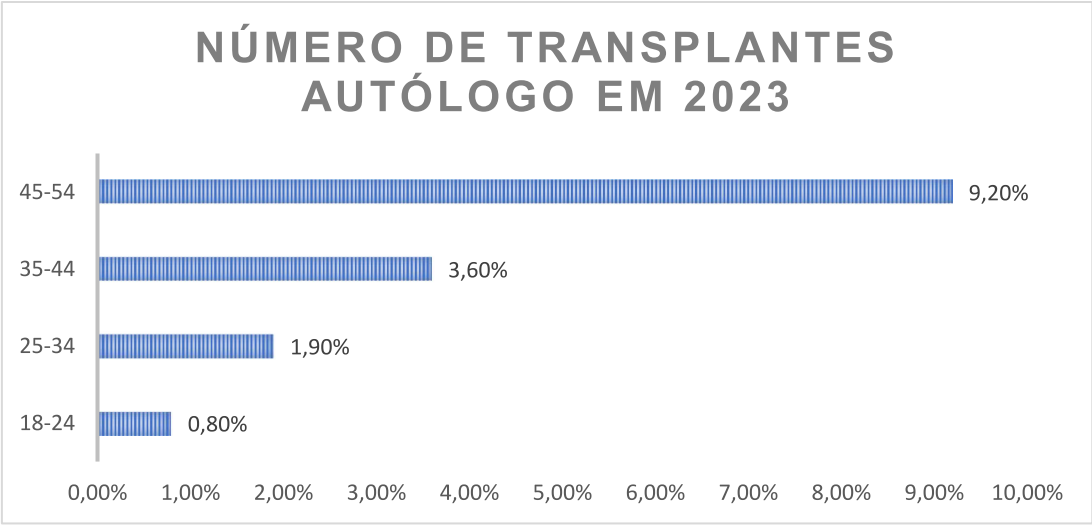
Fonte: Magedanz, Lucas et al. Ciência e Saúde Coletiva, 2022

Gráfico 2: Distribuição de transplantes de medula realizados por estados brasileiros



Fonte: autora; Registro Brasileiro de Transplantes 2016-2023; dados de 2023

Gráfico 3: Frequência de transplante autólogo no Brasil por faixa etária



Fonte; a autora; adaptado de Journal of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy, 2024

4.0 QUIMIOTERAPIA EM ALTA DOSE COMO REGIME DE CONDICIONAMENTO PRÉ TRANSPLANTE; ESQUEMAS UTILIZADOS PELO SERVIÇO DE HEMATOLOGIA DO HU- UFJF

A resposta à quimioterapia pré-transplante é o principal fator prognóstico, de forma que pacientes com doença quimiorrefratária ao esquema de salvamento (aqueles que atingiram uma resposta menor que 50% ou PET CT Deauville 4 e 5-classificação utilizada para linfomas que avalia 5 pontos de resposta ao tratamento) (PAZ et al., 2021), apresentam chance de resposta ao TACTH entre 10 a 20% apenas (SALOOJA; SHOHAM; DALLE, 2019). Por outro lado, os pacientes quimiossensíveis apresentam chance alta de cura. Para a realização do condicionamento no TACTH, em relação aos diferentes tipos de linfomas, usualmente são utilizadas combinações de drogas. Não existe, na literatura mundial, um consenso sobre o regime de condicionamento ideal pré TACTH para linfomas, pois há poucos estudos que comparam os diferentes esquemas entre eles quanto a sobrevida global e sobrevida livre de progressão da doença. Alinhado a isto existe marcada toxicidade e efeitos colaterais destes fármacos. Outro ponto é a dificuldade quanto ao acesso de vários serviços para obtenção de quimioterápicos. Os pesquisadores estão buscando a conjugação de drogas com objetivo de diminuir o tempo de condicionamento e de neutropenia, sem comprometer o efeito mieloablativo. O serviço de Hematologia e Transplante do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora- HU-UFJF utilizava antes de 2011 o esquema CBV (ciclofosfamida, carmustina e etoposídeo); de 2011 a 2016 LEAM (lomustina, citarabina, etoposídeo e melfalan); entre 2016 a 2019 LEAC (lomustina, citarabina, etoposídeo e ciclofosfamida); de 2019 em diante LEC (lomustina, etoposídeo e ciclofosfamida). Este último esquema foi fruto de um estudo realizado pelo Serviço de Hematologia do HU- UFJF devido a falta do quimioterápico carmustina no Brasil, visto que há limitação para aquisição do seu solvente alcoólico, assim como sua relação com maior toxicidade pulmonar (PAZ et al., 2021). Foi testado o esquema com estas 3 drogas sob a ênfase da toxicidade limitante de dose da lomustina em associação com etoposídeo e ciclofosfamida, atingindo a dose atualmente utilizada de 400 mg/m² que resultou em uma importante publicação na revista Bone Marrow Transplantation (LEAL et al., 2022).

5.0. EXPLORANDO OS QUIMIOTERÁPICOS

5.1 CICLOFOSFAMIDA

A ciclofosfamida é um pró-fármaco cuja ação citotóxica é mediada por seus metabólitos biologicamente ativos. Esta substância é metabolizada no fígado, principalmente pelo sistema enzimático do citocromo P450, resultando na formação de 4-hidroxíciclofosfamida e aldofosfamida. A 4-hidroxíciclofosfamida é o metabólito circulante que consegue penetrar nas células e se decompor em mostarda de fosforamida, que é a substância alquilante responsável pela citotoxicidade. Este processo interrompe o crescimento celular ao incorporar grupamentos alquilas em grupos eletronegativos, comprometendo a separação das fitas de DNA para replicação e, conseqüentemente, inibindo a divisão celular. As reações adversas mais frequentes incluem neutropenia, neutropenia febril, febre, alopecia, náusea, vômito e diarreia (AYASH et al., 1992). Uma de suas toxicidades comprovada é a ovariana.

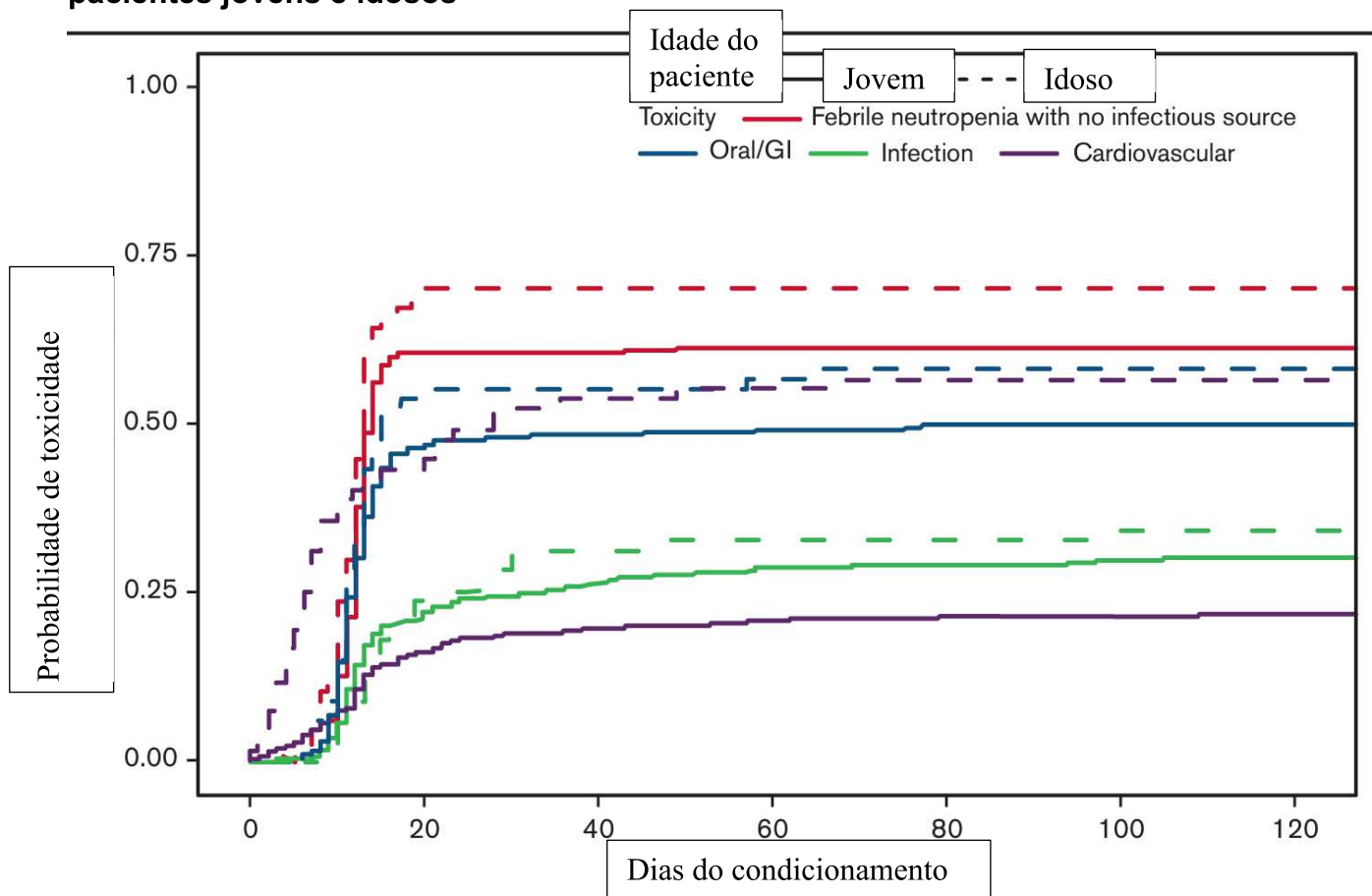
A citotoxicidade da ciclofosfamida não se restringe apenas às células tumorais, também pode resultar em toxicidade nos órgãos-alvo (AYASH et al., 1992). O efeito antitumoral está diretamente relacionado à capacidade individual de metabolizar o fármaco, o que torna desafiador encontrar uma dose fixa adequada para cada paciente. (MCDONALD et al., 2005). MCDONALD et al. observou que doses aumentadas desse fármaco leva a toxicidade hepática, aumento da mortalidade e diminuição da sobrevida, enquanto menores exposições aos metabolitos da ciclofosfamida não estão relacionados a maior falha no enxerto ou recidiva. Esse estudo sugere que a dose de ciclofosfamida deveria ser reduzida a fim de diminuir esses efeitos (MCDONALD et al., 2005).

5.2 CARMUSTINA

A carmustina é um composto de nitrosureia que promove a alquilação e a reticulação de DNA e RNA, resultando na inibição da síntese de material genético e no efeito citotóxico. É utilizada para tratamento principalmente de tumores cerebrais e doenças onco-hematológicas como linfomas. Os grandes efeitos colaterais são: neutropenia, hipotensão, alopecia, constipação, diarreia, anorexia, estomatites, hepatotoxicidade, tonteiras, ataxia e com maior frequência toxicidade pulmonar

(pneumonite) além de cardíaca em especial nos pacientes mais idosos. A princípio também é uma droga que provoca danos ovarianos. Em 2021, Parastoo B Dahi e colaboradores publicaram em uma das principais revistas de hematologia mundial a toxicidade do regime de condicionamento (BEAM- carmustina, etoposideo, melfalan e ciclofosfamida) em pacientes com mais de 60 anos e compararam com pacientes jovens. Comprovaram que a toxicidade é maior nos mais velhos, contudo em até 12 meses a taxa de mortalidade sem recidiva foi comparável com pacientes mais jovens (DAHI et al., 2021). O gráfico 4 ilustra as complicações entre os pacientes que se submeteram a este regime de condicionamento mais jovens comparado aos pacientes idosos.

Gráfico 4: Toxicidades de um regime de condicionamento comparando pacientes jovens e idosos



Adaptado pela autora: DAHI et al, 2021

5.3 ETOPOSÍDEO

O etoposídeo é uma substância antitumoral que atua inibindo a ação da topoisomerase II, um mecanismo que ocorre principalmente nas fases S e G2 do ciclo celular. Isso resulta em erros na divisão celular e, conseqüentemente, em apoptose. Os principais efeitos adversos associados a esse composto incluem alopecia, náuseas, vômitos e estomatite. No entanto, de maneira geral, é um composto bem tolerado (REYHANOGLU; TADI, 2024).

Um estudo recente propôs aumentar a dose de etoposídeo para identificar a dose máxima tolerada (DMT) no regime BEAM. Observou-se toxicidade gastrointestinal relacionada a doses elevadas do quimioterápico, incluindo mucosite de grau II-IV, estomatite, disfagia, diarreia prolongada, hemorragias gastrointestinais hemodinamicamente significativas e colite tóxica fatal. Assim, DMT de etoposídeo recomendada pelo estudo foi de 400 mg/m² por quatro dias (MILLS et al., 1995). Outro estudo avaliou as doses de etoposídeo e citarabina no regime BEAM, comparando 200 mg/m² e 400 mg/m² de ambos os fármacos. Não foi observada diferença na sobrevida global entre as dosagens, mas a menor dose foi associada a uma toxicidade reduzida (VELY et al., 2023).

5.4 LOMUSTINA

A lomustina também é um composto de nitrosureias que promove a alquilação (agente alquilante) e a reticulação de DNA e RNA, resultando na inibição da síntese de material genético e no efeito citotóxico. Além desse mecanismo, a lomustina também pode modificar proteínas celulares. Trata-se de uma droga de administração oral, que é rapidamente absorvida pelo sistema gastrointestinal. Seus principais efeitos adversos incluem náuseas, vômitos, mielossupressão, estomatite e alopecia e tem grande probabilidade de associação com toxicidade ovariana (LOMUSTINE, [s.d.]).

Estudos anteriores avaliaram a toxicidade da lomustina em diferentes protocolos. Stuart et al. compararam o condicionamento CBV (Carmustina, ciclofosfamida e etoposídeo) com o BCNU (lomustina, citarabina, etoposídeo e melfalan) e relataram maior toxicidade pulmonar associada ao regime contendo lomustina, contudo quando administrada na dose de 15 mg/kg (aproximadamente 550

mg/m²)(STUART et al., 2001). Em contrapartida, Santos et al. relataram menor toxicidade pulmonar ao utilizar uma dose de 300 mg/m² em um regime que incluía também etoposídeo, citarabina e melfalano (DOS SANTOS et al., 2014). Em outro estudo, Chao et al. escalonaram a dose de lomustina e determinaram a DMT de 15 mg/kg(CHA0 et al., 1995). Perz et al. demonstraram que, ao utilizar o protocolo contendo lomustina, citarabina, etoposídeo e ciclofosfamida, a sobrevida global foi semelhante à observada em outros protocolos (PERZ et al., 2007). Em um estudo recente realizado pelo Serviço de Hematologia do HU-UFJF determinou que a DMT de lomustina foi 400 mg/m² em associação com 1 g/m² de etoposídeo no D -5 e 2 g/m² de ciclofosfamida por 3 dias (D-4,-3,-2). Esse protocolo mostrou toxicidade aceitável (LEAL et al., 2022).

5.5 MELFALAN

É um agente alquilante, que impede a replicação do DNA e bloqueia a divisão celular, indicado para tratamento de alguns tipos de câncer como: melanoma, sarcoma, neuroblastoma, câncer de ovário, mieloma múltiplo e em combinação com outras drogas no regime de condicionamento para linfoma. Altas doses do melfalan o posiciona como um dos principais agentes citotóxicos do DNA. Das reações adversas podem ocorrer: fibrilação atrial, hipotensão, alopecia, cistite, elevação das transaminases, neutropenia, fadiga, diarreia, toxicidade ovariana comprovada com consequente diminuição da fertilidade e pneumonite intersticial (ALMEIDA et al., 2005).

5.6 CITARABINA (ARA-C)

É um análogo antimetabólico da citidina, muito utilizada na indução da remissão em pacientes com leucemia. Ara-C é convertida a citarabina trifosfato dentro da célula formando Ara-CTP que é um inibidor da DNA polimerase, sendo incorporada ao DNA, se a reparação celular não ocorrer a apoptose se inicia. Sua administração é endovenosa pois via oral é degradada pela enzima citidina deaminase no trato gastrointestinal e fígado. A infusão contínua com cerca de 1 gr/m² provoca toxicidade severa na medula óssea, sendo assim é uma droga usada em algumas combinações

de regime de condicionamento pré transplante autólogo (BENJAMIN IZAR et al., 2022).

O quadro 4 ilustra e resume as toxicidades e dose limitante extra medular dos agentes quimioterápicos mais utilizados nos regimes de condicionamento pré transplante:

Quadro 4: Toxicidades e dose limitante extra medular de agentes quimioterápicos utilizados em regimes de condicionamento

Droga	Dose máxima tolerada (mg/m²)	Maior toxicidade
Ciclofosfamida	7000	Cardíaca
Thiotepa	1005	GI e SNC
Melfalan	180	GI
Busulfan	640	GI, Hepática
Carmustina	1050	Pulmonar, Hepática
Lomustina	400	GI, renal
Etoposide	3000	GI
Citarabina	3000	SNC, mucosite

Legenda: GI- gastrointestinal; SNC- sistema nervoso central

Adaptado: capítulo 22: Pharmacology and Toxicity of Antineoplastic Drugs.

Dentre as diversas toxicidades pós TACTH além das mencionadas acima merecem destaque as endocrinológicas e osteometabólicas. A idade no momento do transplante, número de terapias prévias, com doses cumulativas de quimioterápicos, regime de condicionamento com ou sem radioterapia são grandes fatores de risco para o desenvolvimento destas complicações, que podem ter alto impacto, ao longo da vida, visto que o linfoma afeta muitas das vezes pacientes jovens (GIUDICE et al., 2023) .

6.0 CONSEQUÊNCIAS ENDÓCRINAS APÓS TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS

6.1 EIXO HIPOTÁLAMO HIPÓFISE ÓRGÃO ALVO E AS CONSEQUÊNCIAS ASSOCIADAS AO TRATAMENTO

6.1.1 EIXO HIPOTÁLAMO HIPÓFISE TIREOIDE E DOENÇAS RELACIONADAS

O TRH (hormônio de liberação da tireotrofina) é liberado pelo hipotálamo e regula a secreção de TSH (hormônio tireoestimulante) pela hipófise. Os tireotrofos são células basófilas secretoras de TSH e constituem menos de 10% das células da adenohipófise. O TSH age em seu receptor na tireoide e promove estimulação de todos os aspectos da função tireoidiana como síntese e secreção dos hormônios tireoidianos, hiperplasia, hipertrofia e vascularização. Na tireoide podem ocorrer alterações em sua forma ou função. O hipotireoidismo primário (Quadro 5) é muito prevalente e resulta da deficiência na produção dos hormônios tireoidianos com consequente alentecimento generalizado dos processos metabólicos, sendo a Tireoidite de Hashimoto a principal causa. Quanto a hiperfunção tireoidiana a Doença de Graves é a patologia mais comum.

Apesar do hipotireoidismo auto imune ser a principal causa de hipofunção tireoidiana na população em geral, nos pacientes pós TACTH pode ocorrer principalmente como consequência de radiação na região de cabeça e pescoço, sendo dose única elevada mais relacionada a disfunção tireoidiana quando comparado a doses fracionadas (SALOOJA; SHOHAM; DALLE, 2019). Vale destacar que o hipotireoidismo pode ocorrer após longo tempo da exposição, necessitando de acompanhamento a longo prazo. O diagnóstico é feito através do exame de *screening* com dosagem de TSH. Os principais sinais e sintomas são: cansaço, letargia, fraqueza, edema, aumento do peso dentre outros (FRANCIS S GREENSPAN; DAVID G GARDNER, 2010).

Quadro 5: Risco para hipotireoidismo primário

Fatores associados ao aumento do risco para hipotireoidismo primário
Idade > 60 anos
Sexo feminino
Bócio
História familiar de doença tireoidiana
História de doença autoimune extratireoidiana
História de radiação externa de cabeça e pescoço
Baixa ingestão de iodo
Fármacos: amiodarona, lítio

Fonte: adaptado pelo autor, Lúcio Vilar 6ª edição

Quanto a alteração na forma, a tireoide pode apresentar nódulo (s), sendo um achado comum principalmente em mulheres. À ultrassonografia, a prevalência de nódulos na população geral pode chegar a 76% e na maioria dos casos tem uma evolução insidiosa e assintomática. Apesar da grande maioria dos nódulos tireoidianos serem benignos, a importância é excluir malignidade, pois dentre os achados que apresentam forte suspeita para carcinoma estão: linfonodomegalia, história prévia de radiação de cabeça e pescoço, sexo masculino, nódulo > 4 cm, nódulo firme e endurecido (LUCIO VILAR, 2016) ou captação anômala ao PET-FDG (MATTHEWS et al., 2019). Adenoma ou câncer de tireoide podem ocorrer e a prevalência é 3 vezes maior nesta população pós transplante quando comparado a população em geral, sendo mais frequente na faixa etária pediátrica (SALOOJA; SHOHAM; DALLE, 2019) .

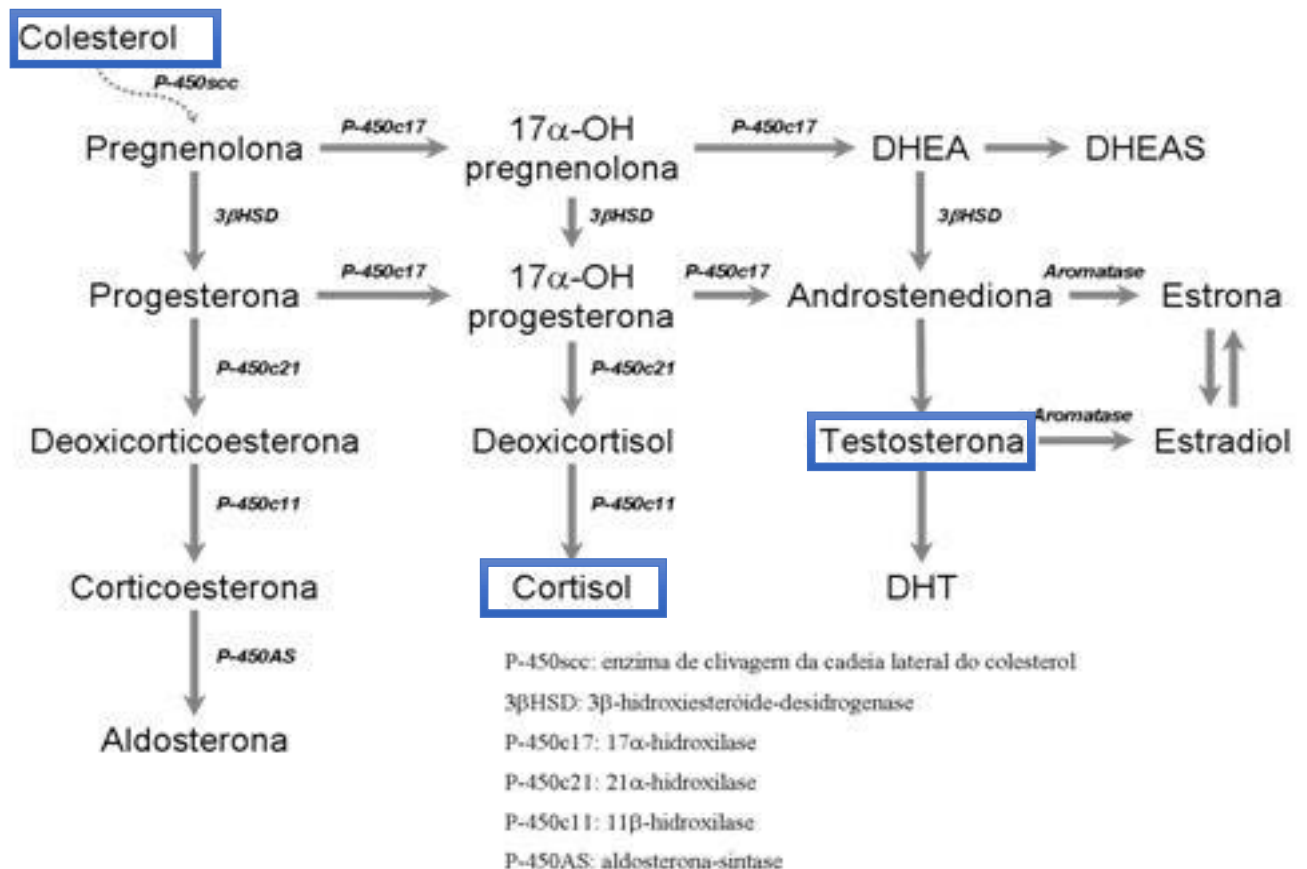
6.1.2 EIXO HIPOTÁLAMO HIPÓFISE ADRENAL E DOENÇAS RELACIONADAS

O hipotálamo libera o CRH (hormônio liberador de corticotropinas) estimulando a adenohipófise a liberar o ACTH (hormônio adrenocorticotrópico) que age no córtex da supra renal produzindo os hormônios esteróides: cortisol, aldosterona e androgênios. As adrenais são circundadas por uma cápsula fibrosa, pesam em torno de 10 gramas e localizam-se no retroperitônio. O córtex representa 90% do peso e a medula apenas 10%. Dos androgênios da supra renal têm-se a deidroepiandrosterona (DHEA) que sofre ação da sulfocinase e se transforma no sulfato de DHEA além da androstenediona que é produzida principalmente a partir do DHEA. A androstenediona pode ser convertida em testosterona e diidrotestosterona, sendo este o androgênio qualitativamente mais importante. Nas mulheres, na fase folicular do ciclo menstrual, os precursores supra-renais são responsáveis por cerca de 66% da produção de testosterona, contudo durante a fase lútea a contribuição ovariana aumenta e os precursores adrenais ficam responsáveis por apenas 40% desta produção fisiologicamente (FRANCIS S GREENSPAN; DAVID G GARDNER, 2010). A testosterona sofre a ação da 5 alfa redutase e se transforma em diidrotestosterona principalmente em órgãos alvos como: próstata, fígado e pele. No meio intracelular a diidrotestosterona tem maior ação agonista androgênica que a testosterona (SWERDLOFF et al., 2017). Quanto a aldosterona, o mineralocorticoide

produzido pela camada glomerular das adrenais, seu principal fator estimulador é o sistema renina-angiotensina. A figura 1 ilustra a esteroidogênese das adrenais.

As adrenais podem ter hiper ou hipofunção, sendo as principais causas demonstradas no quadro 6. A insuficiência adrenal secundária é a principal consequência em pacientes que necessitam utilizar glicocorticoides em doses supra fisiológicas, por longo período, causando uma atrofia dos córtices adrenais sobretudo das camadas: fasciculada (cortisol) e reticular (androgênios), sendo uma grande preocupação em pacientes que utilizam quimioterapia associada a corticoterapia. Pacientes adultos que recebem mais de 5 mg/dia de prednisona ou prednisolona por mais de 3 meses têm um risco também aumentado. A insuficiência adrenal após o transplante alogênico é mais descrita, devido a imunossupressão não somente do regime de condicionamento mas da profilaxia da doença enxerto versus hospedeiro, levando ao uso prolongado de corticoides. O uso irregular, a parada sem desmame correto da corticoterapia ou até mesmo em situações em que o paciente se submete a estresse pode causar insuficiência adrenal aguda necessitando de tratamento em ambiente hospitalar. (GIUDICE et al., 2023) .

Figura 1: Esteroidogênese do córtex adrenal



Fonte: Revista Médica volume 36; 2002

Quadro 6: Hiper e hipofunção das adrenais

Hiperfunção	Hipofunção
Adenoma Produtor de cortisol	Adrenalite autoimune
Hiperplasia adrenal macronodular primária	Doenças granulomatosas como sarcoidose
Carcinoma adrenal produtor de cortisol	Doenças virais: HIV
Adenoma/Carcinoma adrenal produtor de hormônios sexuais e androgênios	Drogas: cetoconazol, fenobarbital, rifampicina, ciproterona
	Metástases de câncer
	Linfoma
	Hemorragias

Fonte: Adaptado pela autora: FRANCIS S GREENSPAN

6.1.3 FISILOGIA E COMPROMETIMENTO DO EIXO SOMATOTRÓFICO

A Somatropina (ou hormônio do crescimento- GH) é estimulada pelo hormônio de liberação do hormônio do crescimento hipotalâmico (GHRH) de maneira pulsátil e sua ação inibitória é efetuada pela somatostatina. Os efeitos do hormônio do crescimento são mediados principalmente pelos fatores de crescimento semelhantes a insulina (IGF-I). Estes fatores também exercem efeitos diretos sobre o crescimento linear, lipólise, aumento da síntese proteica tanto muscular quanto hepática, a hematopoiese, a esteroidogênese ovariana além da proliferação e diferenciação dos mioblastos. Ao longo da vida a secreção do GH diminui assim como nos estados de inanição. O IGF-I circula ligado principalmente a IGFBP-3 (proteína ligadora do fator de crescimento). As concentrações de IGFBP-3 são diretamente proporcionais às do GH, mas também ao estado nutricional. Na desnutrição os níveis de IGF-I e IGFBP3 diminuem (FRANCIS S GREENSPAN; DAVID G GARDNER, 2010). Este eixo pode ser comprometido em paciente transplantados principalmente pós radioterapia e quimioterapia intratecal (ORIO et al., 2014) e, quando acometido é um fator adjuvante quanto ao risco de perda da massa óssea e massa muscular, com maior impacto na

saúde óssea masculina (ROSSINI et al., 2021). Entretanto há dificuldade na realização desta investigação na prática clínica pois, nem todos os centros realizam as dosagens necessárias e no HU-UFJF não há padronização deste exame.

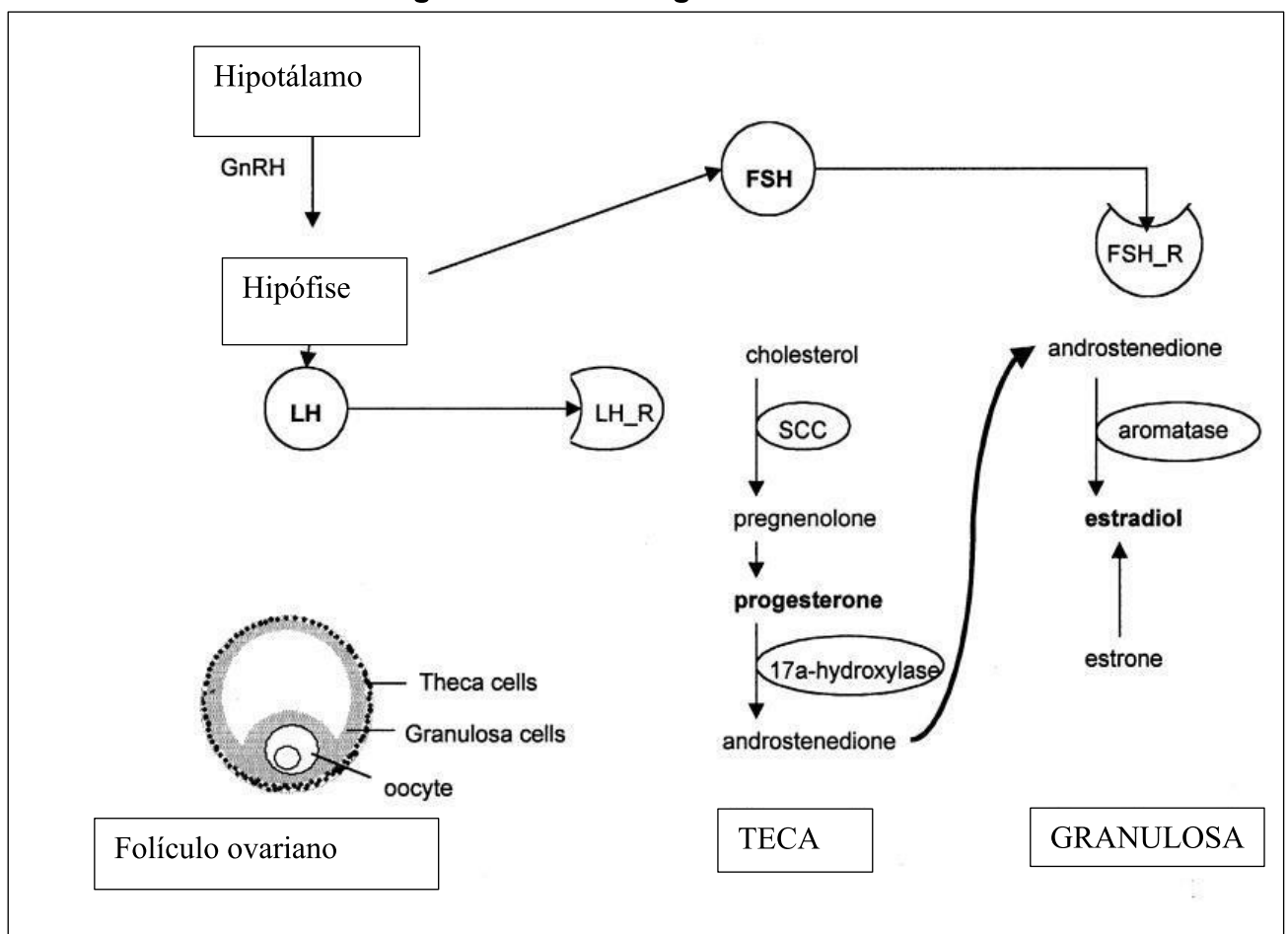
6.1.4 FISIOLOGIA DO EIXO HIPOTÁLAMO HIPÓFISE GÔNADAS E CONSEQUÊNCIAS ASSOCIADAS:

EIXO HIPOTÁLAMO HIPÓFISE TESTÍCULOS: O hipotálamo sintetiza o hormônio liberador das gonadotrofinas (GnRH) que é secretado em pulsos a cada 110 minutos e estimula a adenohipofise a liberar LH (hormônio luteinizante) e FSH (hormônio folículo estimulante). A prolactina, por sua vez quando elevada inibe os pulsos principalmente de LH. Este estimula a síntese e secreção de testosterona enquanto FSH estimula a espermatogênese. Os testículos apresentam dois principais tipos de células, as de Leydig, produtoras de testosterona e os túbulos seminíferos através das células de Sertoli que são responsáveis principalmente pela produção de espermatozóides durante a vida reprodutiva masculina. Dentre os hormônios importantes para a função reprodutora masculina estão a testosterona, diidrotestosterona e estradiol. Mais de 90% da testosterona- que é o principal hormônio- é liberada pelos testículos. A diidrotestosterona e estradiol são secretados em pequena quantidade pelos testículos e cerca de 80% dos níveis circulantes são resultado da conversão periférica pelas enzimas 5 alfa redutase e aromatase, respectivamente. A testosterona tem uma função importante na composição corporal e massa óssea, sendo o hipogonadismo observado em alguns pacientes após transplante contudo, na grande maioria, transitório (ORIO et al., 2014).

As células de Sertoli também secretam várias outras substâncias como: Transferrina, ceruloplasmina, ativador do plasminogênio, o fator de inibição dos ductos mullerianos e a inibina B, esta que funciona como regulador fisiológico da secreção hipofisária de FSH. A pulsatilidade do FSH é primordial para estímulo das células de Sertoli, responsáveis pela espermatogênese e dependentes da integridade deste eixo e liberação da testosterona e estradiol. As células de Sertoli são as mais sensíveis após quimioterapia e a grande consequência neste eixo após transplante é infertilidade masculina permanente.

EIXO HIPOTÁLAMO HIPÓFISE OVÁRIOS: Os ovários produzem e secretam hormônios fundamentais para a reprodução e o desenvolvimento das características sexuais secundárias feminina. A principal fonte hormonal vem do folículo em maturação. Os componentes do folículo são as células da teca, granulosa e oócitos primários. Os hormônios sexuais são derivados do colesterol, cuja principal fonte é a lipoproteína de baixa densidade (LDL- colesterol), conforme demonstração na Figura 2 sobre a produção de estradiol pelas células foliculares.

Figura 2: Esteroidogênese ovariana



Fonte: adaptado pela autora: GREENSPAN, 2010

Infertilidade é uma importante e frequente consequência após TACTH, os grandes fatores influenciadores são: idade ao diagnóstico (sendo o impacto diretamente proporcional a idade da mulher e expressivo nas mulheres comparado aos homens), o uso dos agente alquilantes (como as nitrosoureas) e radioterapia de corpo total (NAKAYAMA et al., 2009). Quimioterapia depleta os folículos ovarianos tanto ativando vias apoptóticas quanto causando fibrose no estroma ovariano. O grau

de lesão está relacionado a dose e ao tipo de quimioterapia, além da reserva ovariana no início do tratamento. Os quimioterápicos sabidamente associados a toxicidade ovariana são: Ciclofosfamida, Melfalan, Doxorrubicina, Clorambucil, Busulfan, Dacarbazina, Procarbazina. As manifestações da hipofunção ovariana vão desde períodos em amenorreia à falência ovariana prematura (SEHN et al., 2007), sendo um bom marcador a dosagem laboratorial do FSH. Jindal e colaboradores demonstraram recentemente que de 17 pacientes (9 mulheres e 8 homens), com uma mediana de idade de 23 anos ao transplante, e que desejavam ter filho(s) biológico(s) apenas 9 (52,9%) conseguiram fertilidade no intervalo entre 1 a 15 anos pós transplante (JINDAL et al., 2024). Apesar da pequena amostra, trata-se de um estudo recente que avaliou a reserva ovariana através do hormônio antimülleriano. A figura 3 ilustra bem as complicações endócrinas após transplante autólogo e alogênico.

Figura: 3 Alterações endócrinas após transplante

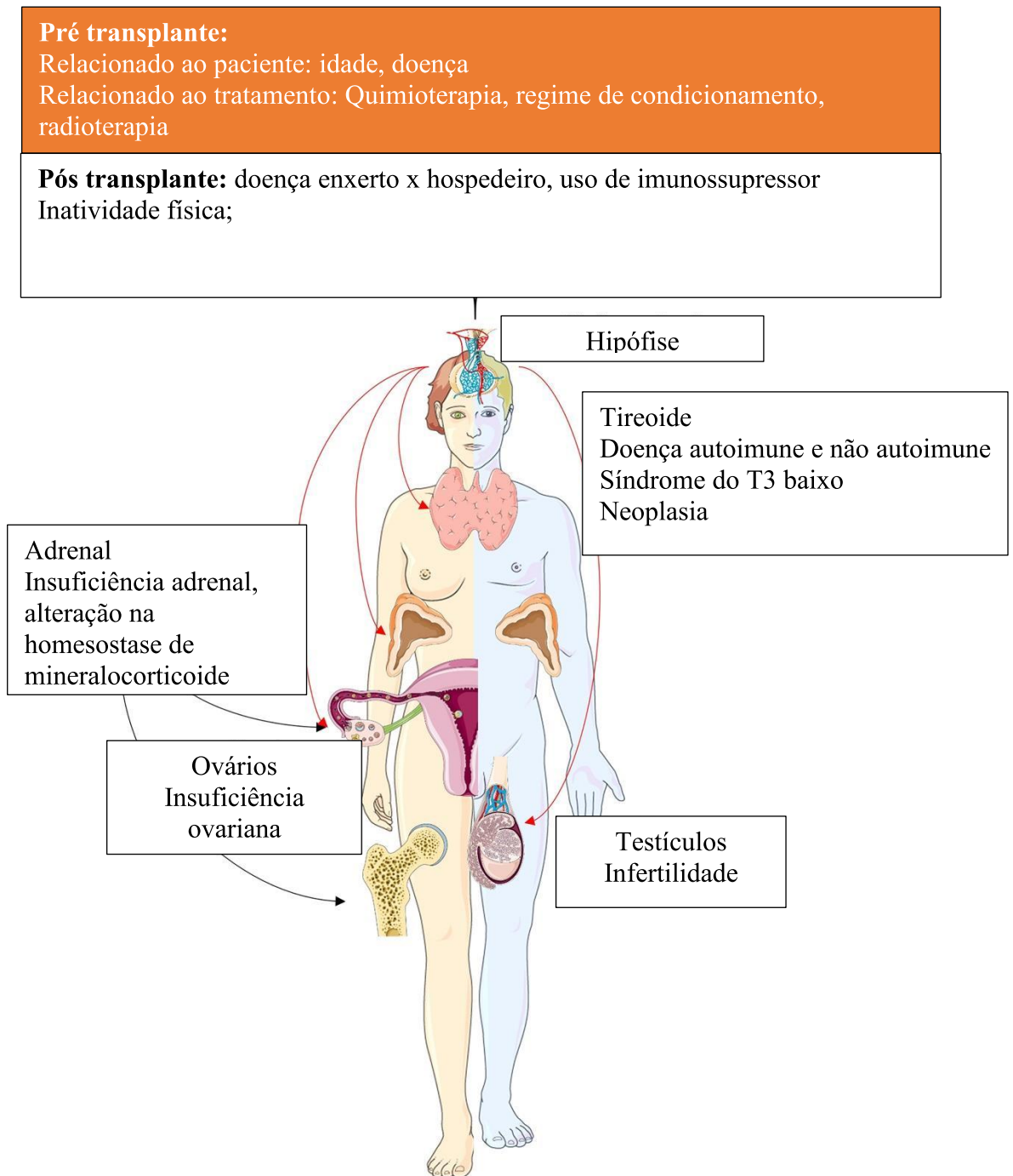


Figura 3: adaptado de *GIUDICE V*, 2023. Fatores de risco para sequelas endócrinas e órgãos alvo pós transplante de células tronco hematopoiéticas.

7.0 SÍNDROME METABÓLICA E DESORDENS METABÓLICAS APÓS TRANSPLANTE

Síndrome metabólica (SM) é uma desordem complexa que apresenta um impacto quanto a saúde global e ao risco de doenças cardiovasculares. O conceito, conforme a *International Diabetes Federation* (IDF) envolve como condição

necessária ao diagnóstico o excesso de gordura comprovado na região abdominal, que é avaliado através da circunferência abdominal (CA), cujo valor varia de acordo com sexo e etnia (Quadro 7). A circunferência abdominal alterada associada a 2 outros fatores de risco, conforme demonstrado no quadro 8, fecham o diagnóstico de SM. Esta classificação de SM pela IDF é a mais utilizada nos estudos mundialmente, pois se correlacionou melhor com desfechos como diabetes, outrossim CA > 94 cm para homens e 80 cm para mulheres conseguiu melhor identificar as pessoas com IMC > igual a 25 kg/m² (SHERF-DAGAN et al., 2024). Estima-se que em torno de 25% da população mundial tem SM. Esta síndrome aumenta em 3 vezes a chance de infarto agudo do miocárdio e acidente vascular encefálico, além de 2 vezes o risco de morte por doença cardiovascular e 5 vezes o risco de diabetes (RIYADH SAIF-ALI; NOR AZMI KAMARUDDIN; MOLHAM AL-HABORI, 2020).

Quadro 7: Valores de referência para circunferência abdominal

Medidas da circunferência abdominal de acordo com sexo e etnia		
	Homens	Mulheres
Europeus	94 cm	80 cm
Asiáticos/Chineses	90 cm	80 cm
Americanos/Africanos	90 cm	80 cm
Japoneses	85 cm	80 cm

Quadro 8: Critérios para diagnóstico de SM

CARACTERÍSTICAS DA SM	PARÂMETROS
CA (CM)*	> 80 cm nas mulheres e > 90 cm para homens
GLICEMIA (MG/DL)	> 100 mg/dl ou diagnóstico de diabetes
PA (MMHG)	> 130 x 85 mmHg ou em tratamento
HDL (MG/DL)	< 40 homens e <50 mulheres ou em tratamento
TG (MG/DL)	> 150 mg/dl ou em tratamento

Fonte: autora; adaptado de (RIYADH SAIF-ALI; NOR AZMI KAMARUDDIN; MOLHAM AL-HABORI, 2020)/

Legenda: CA (circunferência abdominal); PA (pressão arterial); HDL= lipoproteína de alta densidade; TG (triglicérides). *A CA dos sul americanos segue o valor de referência dos sul asiáticos pelo IDF.

O aumento no número de pacientes com SM está diretamente associado ao aumento do excesso de peso e diagnósticos de diabetes. No Brasil, de acordo com o último censo populacional que foi publicado recentemente pela *World Obesity Federation*, cerca de 68% da população brasileira tem excesso de peso e 31% obesidade (Disponível em <https://data.worldobesity.org/publications/world-obesity-atlas-2025-v6.pdf>). São poucos os dados populacionais sobre a prevalência de SM nos brasileiros, contudo em 2020 foi publicado um estudo que demonstrou ser 38,4%, sendo HDL baixo o fator de risco mais prevalente, com maior frequência no sexo feminino e baixo índice de escolaridade (OLIVEIRA et al., 2020). Como excesso de peso associado a alterações metabólicas é muito prevalente na população em geral, é frequente que pacientes com linfoma iniciem o tratamento com comorbidades metabólicas, além de *per se* estar relacionado ao risco para desenvolvimento de um tipo específico de linfoma - MALT.

Os principais fatores relacionados a morbimortalidade pós TACTH são aterosclerose e doenças cardiovasculares. Dados indicam que estas complicações podem ocorrer independente da idade, afetando pessoas mais jovens quando comparado à população em geral (MATTHEWS et al., 2019). As complicações metabólicas são frequentemente associadas ao transplante alogênico e ao uso de medicamentos como: corticoides, sirolimus, inibidores da calcineurina e radiação. Na literatura são menos exploradas estas complicações pós TACTH.

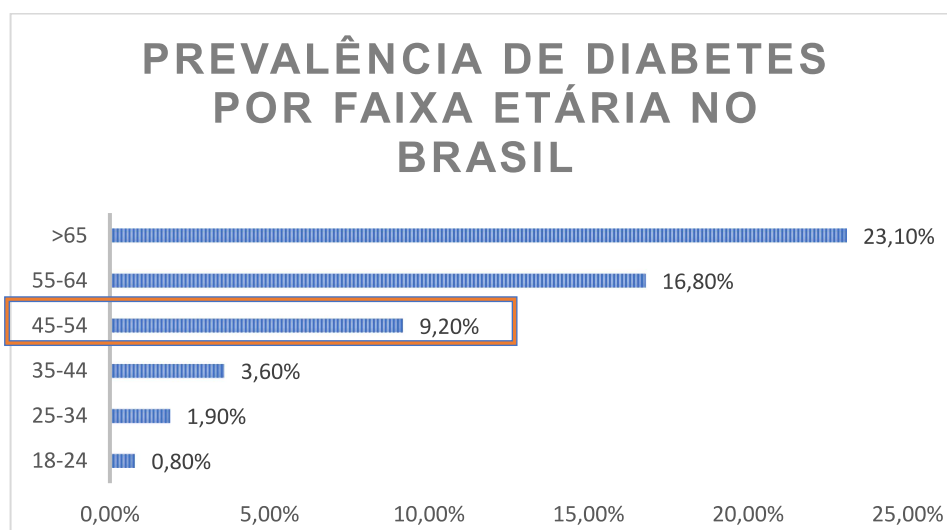
O diabetes mellitus do tipo 2 é uma doença crônica resultante da resistência à ação da insulina associada a diminuição de sua secreção pelo pâncreas. A resistência à insulina ocorre em consequência de fatores como: status do peso em que o paciente já chega para o transplante, estilo de vida sedentário, linhas de tratamento prévio com uso de corticoterapia além da quimioterapia de alta dose como regime de condicionamento (PAVIGLIANITI, 2019). O quadro 9 demonstra os fatores de risco para diabetes mellitus do tipo 2 e o gráfico 5 ilustra, conforme as faixas etárias, a prevalência de diabetes na população brasileira.

Outrossim, em pacientes não diabéticos com linfoma podem ocorrer hipoglicemias, sendo as duas principais causas a produção de fator estimulador de crescimento 2 (IGF-2) e/ou o aumento do consumo de glicose pelo tumor.

Quadro 9: Fatores de risco para desenvolvimento de diabetes

Fatores de risco para diabetes
Idade > 35 anos (universal)
Idade < 35 anos se paciente com sobrepeso ou obesidade e mais um fator de risco:
• História de DM 2 em parente de primeiro grau
• História de doença cardiovascular ou hipertensão
• HDL < 35 mg/dl
• TG acima de 250 mg/dl
• Síndrome dos ovários policísticos
• Acanthose nigricans
• Sedentarismo
Pré diabetes em exame prévio
História de diabetes gestacional

Fonte: Diretriz Brasileira de Diabetes

Gráfico 5: Prevalência de diabetes por faixa etária no Brasil

Fonte: Dados Vigitel 2016; sendo dados atuais mostram que 9% da população brasileira tem diabetes.

8.0 OBESIDADE

É uma doença crônica, recidivante, não transmissível, resultante da interação entre genética e fatores ambientais, como estilo de vida moderno, estresse,

sedentarismo, dislipidemia, procura por ambientes de termoneutralidade, tabagismo e etilismo. É também resultante de um desequilíbrio sobre o que se ingere e o gasto energético. O excesso de peso pode ser diagnosticado através do Índice de massa corpórea- $IMC = \text{peso (kg)} / \text{Estatura (m}^2\text{)}$, ilustrado pelo quadro 10, sendo mais utilizado mundialmente pela facilidade. Porém, sabe-se que hoje em dia, através da avaliação dos subfenótipos do peso, um indivíduo pode ser classificado em metabolicamente saudável ou não, por exemplo, um indivíduo com excesso de peso pode ser metabolicamente normal, alterado ou sarcopênico. Esta classificação em subfenótipos foi proposta como tentativa de individualizar a indicação do tratamento antiobesidade, seja através da indicação de terapia medicamentosa ou procedimento cirúrgico, pois nem todos os indivíduos com excesso de peso tem o mesmo risco de complicações (figura 3) (SHERF-DAGAN et al., 2024). Quanto a quantidade e distribuição de gordura a medida da CA, relação CA/estatura (cm), que deve ser menor que 0,5 ou relação CA/quadril alterada refletem a adiposidade central ou visceral, com aumento do risco para esteatohepatite metabólica e resistência insulínica. Existem outras técnicas para avaliação da composição corporal como bioimpedância, tomografia ou densitometria de corpo total. A severidade das complicações do excesso de peso podem ser avaliadas através dos critérios de Edmonton (EOSS) (Quadro 11), publicados em 2011 (KUK et al., 2011) e revisitados na recente publicação de Sherf-Dagon e cols sobre a importância da estratificação de risco dos pacientes através deste estadiamento quanto a presença de complicações e funcionalidade. Os pacientes que são EOSS 0 e 1 não necessariamente precisam de perda de peso, em contraste com os pacientes classificados a partir do EOSS 2, já há associação com complicações psicológicas e/ou metabólicas e lesão de órgãos alvo (figura 4).

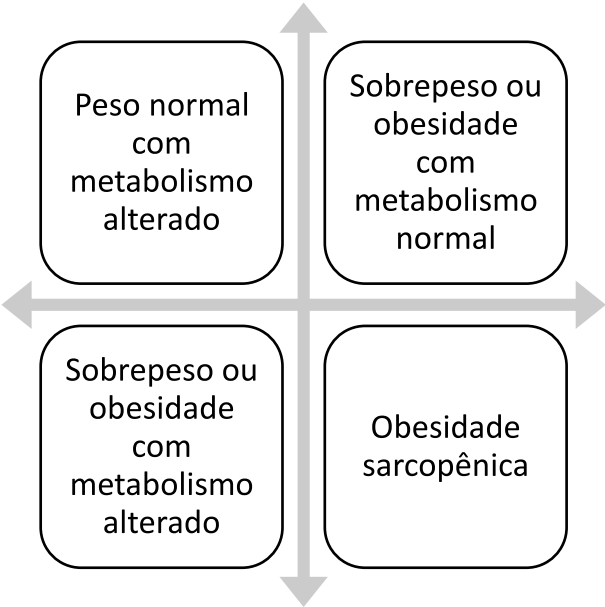
O excesso de peso é uma consequência após transplante pois há um aumento comprovado da massa de gordura ao longo do tempo conjuntamente com diminuição da massa magra associado a um estilo de vida mais sedentário (DEFILIPP ZACHARIAH; TROSCHER FABIAN M; QUALLS DAVID A, 2018) .

Quadro 10: Classificação do peso através do IMC

IMC	Classificação	Grau de obesidade
< 18,5	Baixo Peso	0
18,5- 24,9	Eutrófico	0
25- 29,9	Sobrepeso	0
30- 34,9	Obesidade	1
35- 39,9	Obesidade	2
>40	Obesidade	3

Fonte: autora; Abeso 2016

Figura 4: Subfenótipos do peso



Fonte: autora, adaptado de Sherf-dagan S e cols, 2024

Quadro 11: Edmonton Obesity Staging System (EOSS)

Estágio	Edmonton Obesity Staging System (EOSS)
0	Ausência de fatores de risco associados.
1	Presença de fatores de risco subclínico associados como: pré hipertensão, pré diabetes. Sintomas físicos leves, limitação da funcionalidade leve, sintomas psicossociais leves.

2	Presença de doença crônica associada como diabetes, hipertensão, tratamento para dislipidemia, apneia do sono, osteoartrite, ansiedade, depressão. Limitações moderadas para realização das funções do dia a dia.
3	Estabelecidas lesões dos órgãos alvo como história de infarto agudo do miocárdio, osteoartrite incapacitante, complicações do diabetes e hipertensão. Significativas limitações funcionais.
4	Severidade quanto a lesões de órgãos alvo, limitações severas e sintomas psicossociais severos.

Adaptado pela autora. Kuk J e cols, 2011

Quanto a avaliação da composição corporal, em 2008 o Centro Nacional de Estatística em Saúde dos Estados Unidos utilizou a densitometria de corpo total para avaliação da composição corporal em uma população do Centro de Pesquisa Nacional de Saúde e Nutrição (NHANES) e conseguiu identificar e padronizar os valores de referência quanto ao percentual de gordura corporal nos indivíduos entre 8 e 85 anos. Não existe um estudo na população brasileira, sendo assim os valores de referência utilizados seguem os propostos por Kelly T e cols (KELLY; WILSON; HEYMSFIELD, 2009) . O Fat Mass Index (FMI) é a razão entre a quantidade total de gordura corporal (Kg) dividido pela estatura (m)². Neste estudo o FMI foi padronizado através da concordância com o IMC desta população. O quadro 12 demonstra os valores do FMI por sexo e por grau de trofismo do indivíduo.

Quadro 12: FMI

FMI	Deficit de gordura severo	Deficit de gordura moderado	Deficit leve de gordura	Nor mal	Sobrepeso	Obesidade Grau 1	Grau 2	Grau 3
Homem	<2	2- 2,3	2,3- 3	3- 6	6- 9	9- 12	12- 15	>15
Mulher	<3,5	3,5- 4	4- 5	5- 9	9- 13	13- 17	17- 21	>21

Adaptado de Kelly T e cols. Plos One, 2009

9.0 RISCO DE DIMINUIÇÃO DA MASSA ÓSSEA EM PACIENTES PÓS TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS

O íon cálcio tem um papel crucial tanto no meio intracelular quanto no meio extracelular. O nível de cálcio nos seres humanos precisa manter um patamar rigoroso para ocorrer o funcionamento correto de várias células, como contratilidade muscular e movimentação de substâncias através das membranas e secreção. Cerca de 90% do cálcio está armazenado nos ossos e o restante principalmente no meio extracelular. O cálcio iônico, não ligado a proteínas transportadoras, é o cálcio ativo e sofre a regulação dos hormônios calcitrópicos como o paratormônio (PTH) e a Vitamina D. Vale lembrar que na dinâmica do sistema cálcio e fósforo o magnésio exerce importante papel coadjuvante, pois hipermagnesemia pode causar uma diminuição da secreção do PTH e, por outro lado a hipomagnesemia pode levar a resistência renal ao PTH, aumentando a secreção deste hormônio (DOLORES SHOBACK; ROBERT MARCUS; DANIEL BIKLE, 2006). O risco de fratura aumenta progressivamente com a diminuição da densidade mineral óssea. Estudos populacionais indicam que o risco de fratura aumenta duas vezes a cada diminuição de 1 desvio padrão (DP) da densidade mineral óssea em relação a média populacional. A Fundação Internacional para estudo da osteoporose recomenda a realização de densitometria óssea em pelo menos em um sítio- o fêmur, pois a coluna lombar em pacientes idosos é um sítio em que pode ocorrer falso negativo devido a processos degenerativos com a idade. O Ministério da Saúde sugere como indicação para realização da DXA os seguintes parâmetros:

- Mulheres a partir dos 65 anos
- Homens a partir dos 70 anos
- Pessoas com deficiência de cálcio ou vitamina D
- Pessoas com hipogonadismo
- Pessoas que usam alguns medicamentos, como anticonvulsivantes ou quimioterápicos
- Desordens hematológicas como linfoma e mieloma múltiplo (GREGSON et al., 2022)
- Miopatias e sarcopenia

- Paciente com HIV
- Pessoas com doenças como hipertireoidismo
- Pessoas com histórico familiar de fraturas
- Pessoas com fraturas prévias
- Pessoas com perda de estatura
- Pessoas com hipercifose torácica

São fatores de risco que levam a diminuição da massa óssea: alcoolismo, tabagismo, falência ovariana prematura ou menopausa precoce, corticoterapia por mais de 3 meses independente de idade, artrite reumatoide, doenças consuptivas como câncer, doença renal e hepática crônicas (GREGSON et al., 2022). A classificação densitométrica da perda de massa óssea aceita pela OMS foi preconizada por Kanis em 1994 e baseia-se na comparação de acordo com adultos jovens ou indivíduos de mesmo sexo, idade, raça e peso corporal utilizando os scores (MEIRELLES, 1999):

Índice T score: perda de massa óssea em relação a média da densidade mineral óssea (DMO) de adultos jovens no pico de massa óssea do mesmo sexo, raça e peso corporal;

índice Z score= perda de massa óssea em relação a média da DMO de controles normais da mesma idade, sexo, raça e peso corporal.

Classificação densitométrica:

- **Normal** = DMO até - 1 desvio-padrão (DP) abaixo do pico de massa óssea;
- **Osteopenia** = DMO entre - 1 e - 2,5 DP abaixo do pico de massa óssea;
- **Osteoporose** = DMO - 2,5 DP abaixo do pico de massa óssea;
- **Osteoporose estabelecida** = DMO de - 2,5 DP abaixo do pico de massa óssea na presença de 1 ou mais fraturas por fragilidade óssea

Em mulheres previamente a menopausa e em homens entre 20 e 50 anos é utilizado para diagnóstico o Z score corrigido para etnia ($< - 2,0$ DP é considerado baixa massa óssea esperada para idade), contudo se fratura denomina-se

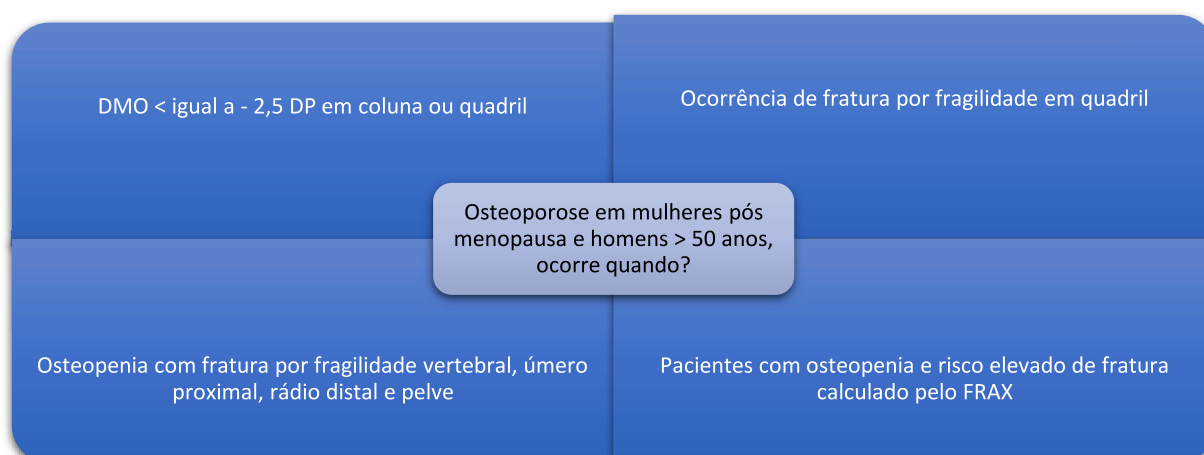
osteoporose – figura 5 (LOURES et al., 2017) (SAMPAIO NETTO; COUTINHO; SOUZA, 2007). Vale ressaltar doenças que aumentam o risco de diminuição da massa óssea como diabetes, mieloma múltiplo e doença celíaca, sendo diagnósticos que devem ser pensados para serem excluídos, em especial em pacientes sem fatores de risco mas com alteração na DXA ou história de fratura. A investigação clínica e laboratorial a ser considerada para osteoporose e fratura de fragilidade envolve a seguinte propedêutica: Quadro 13.

Quadro 13: Investigação clínica e laboratorial da perda de massa óssea

Rotina	Outros procedimentos, se necessário
História clínica e de fraturas	PTH
Exame físico com medida da estatura	Função gonadal (LH, FSH, Testosterona total, 17 beta estradiol, Prolactina)
Hemograma, VHS, PCR	Marcadores do turn over ósseo como CTX
Cálcio, Albumina, Creatinina, Fosfatase Alcalina e transaminases	Magnésio, principalmente em caso de hipomagnesemia
Dosagem da 25 (OH) Vitamina D	DXA
Função tireoidiana	Radiografias de coluna toraco-lombar

Adaptado: Gregson C. Archives of Osteoporosis, 2022.

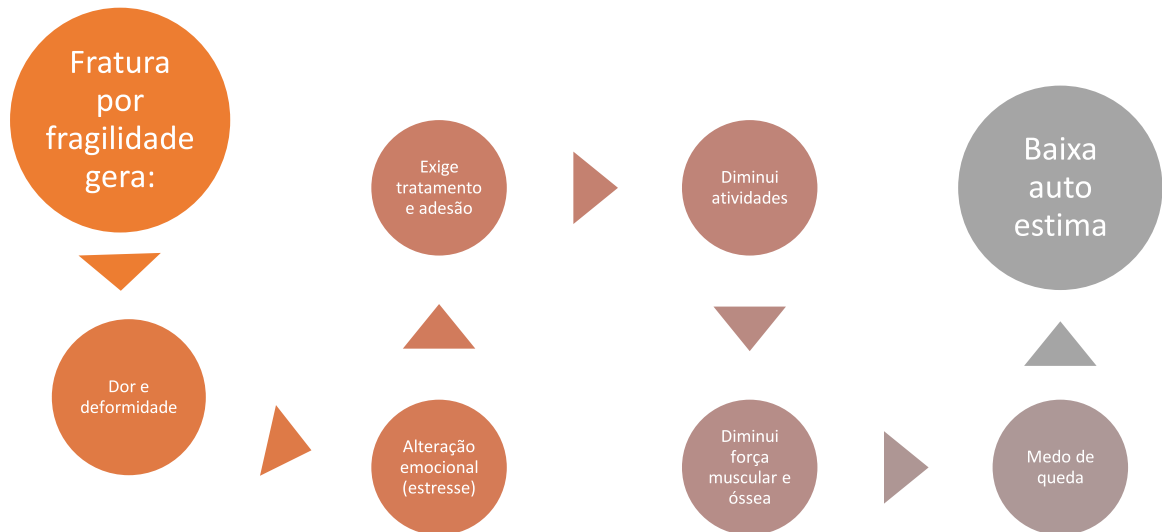
Figura 5: Diagnóstico de osteoporose em mulheres na pós menopausa e homens > 50 anos



Fonte: adaptado pela autora: (ADRIANA ORCESI PEDRO; PÉROLA GRINBERG PLAPLER; VERA LÚCIA SZEJNFELD, 2021)

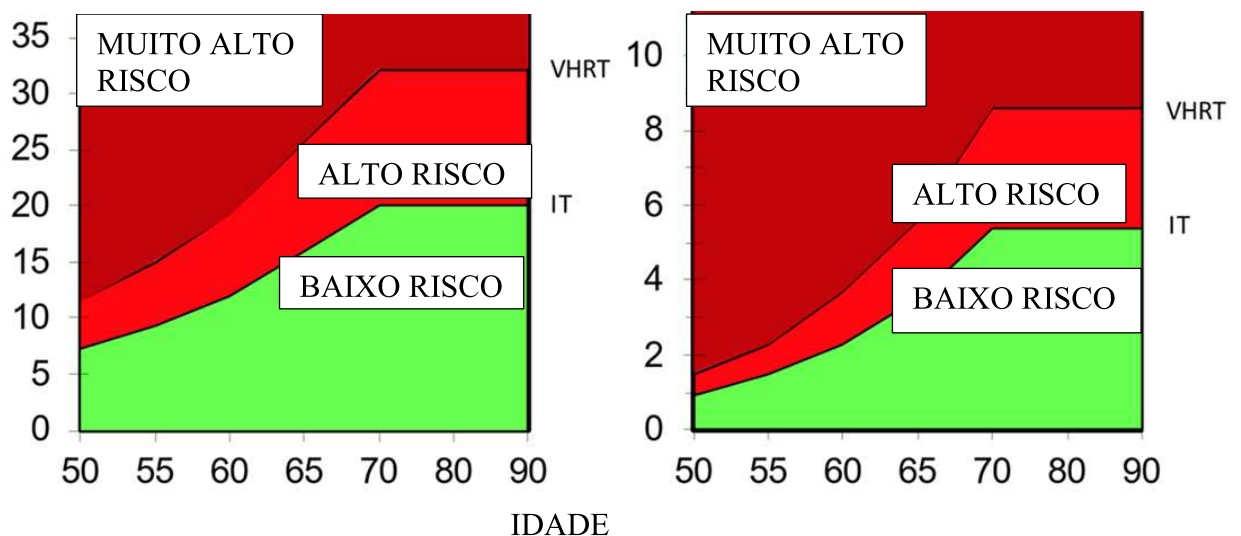
Uma grande preocupação quanto a perda de massa óssea é o risco de fraturas. As fraturas mais comuns relacionadas à osteoporose são as vertebrais, de antebraço e de quadril (fêmur proximal). Segundo estimativa da *International Osteoporosis Foundation* (IOF), uma em cada três mulheres e um em cada cinco homens, com mais de 50 anos, sofrerão uma fratura devido à fragilidade óssea. São vários fatores de risco associados, destacando-se: hipogonadismo e deficiência de vitamina D. Um dos grandes problemas que acarretam as fraturas por fragilidade óssea é dependência física associada a sofrimento - figura 6 (ADRIANA ORCESI PEDRO; PÉROLA GRINBERG PLAPLER; VERA LÚCIA SZEJNFELD, 2021).

Em pacientes sem fraturas de fragilidade prévias, uma estratégia é basear-se na avaliação de projeção quanto a probabilidade de fratura em 10 anos utilizando a ferramenta FRAX Brasil- mais recentemente calibrada para versão FRAX Brasil 2.0 (<http://abrasso.org.br>) e posteriormente o paciente é plotado no gráfico do NOGG (*National Osteoporosis Guideline Group*) também atualizado para o Brasil, que classifica o paciente em baixo, intermediário, alto ou muito alto risco de ter fraturas e indica qual tipo de intervenção é necessária (LOURES et al., 2017; ABRASSO). Um FRAX com risco absoluto de fratura maior (> 20%) e fratura de quadril (> 3%), após correção para 5 fatores de risco (diabetes mellitus do tipo 2, exposição a elevadas doses de glicocorticoides por mais de 3 meses, número de quedas e fraturas prévias, além do tempo da ocorrência da última fratura e discordância entre o T score da coluna e fêmur em mais de 1 DP) evoluirá para enquadramento do paciente no gráfico do NOGG, levando a classificação de risco. Indivíduos de baixo risco são orientados a mudança do estilo de vida como ingestão de alimentos ricos em cálcio, níveis adequados de vitamina D e exercício físico. Indivíduos de risco intermediário devem fazer a DXA e indivíduos de alto e muito alto risco para fratura devem receber tratamento medicamentoso como antirreabsortivo e anabólicos respectivamente.

FIGURA 6: Consequências após fratura**FIGURA 7: Painéis do NOGG**

PROBABILIDADE DE FRATURA MAIOR EM 10 ANOS (%)

PROBABILIDADE DE FRATURA DE QUADRIL EM 10 ANOS (%)



Legenda: IT – Intervenção; VHRT- Ponto a partir do qual paciente tem muito alto risco de fratura

Estes painéis do NOGG demonstram os limiares para intervenção, após o cálculo do FRAX Brasil, utilizando a densidade mineral óssea do colo do fêmur.

Com os avanços nas técnicas de transplante associados ao cuidado do indivíduo e maior sobrevida global e livre de progressão o risco de complicações a longo prazo aumentaram. O remodelamento ósseo em contexto do transplante é complexo e apresenta múltiplos fatores envolvidos como: regime de condicionamento com destruição das células osteoprogenitoras, uso de glicocorticoides, sarcopenia pré

e pós transplante além dos fatores endócrinos como hipogonadismo. Outrossim, existem mais fatores que estão associados às doenças oncohematológicas como imobilização, desnutrição, idade e baixo IMC. Alguns estudos sugerem que a maior perda de massa óssea ocorre no primeiro ano pós transplante e pode haver uma melhora posterior com o tempo. Contudo, alguns pacientes não obtém melhora e isto pode estar associado ao tempo de exposição aos fatores de risco que agravam a perda de massa óssea. A suplementação de cálcio e vitamina D apenas ou associada a terapia hormonal, a princípio, não previnem perda óssea nesta população (X PUNDOLE et al., 2017) .

10.0 SARCOPENIA

É uma condição de saúde muito associada com o avançar da idade, contudo atualmente a dimensão deste tema tomou maior proporção, pois sarcopenia pode ser reconhecida em idades mais jovens e este fenótipo apresenta várias causas, não somente a idade. É sabido que por volta dos 50 anos no sexo feminino ocorre diminuição da força muscular em torno de 1,5 a 5% ao ano. Esta condição clínica pode causar implicações tanto pessoais, sociais e econômicas. O grupo europeu de estudos da sarcopenia em idosos (EWGSOP) atualizou o consenso de 2010 logo antes da pandemia de Covid 19, modificando a definição de sarcopenia para uma condição progressiva e generalizada de perda da força muscular, sendo este o melhor parâmetro de predição das complicações e desfechos quando comparado a quantidade de massa muscular. Quanto a severidade da sarcopenia é melhor detectada através da performance física com o teste da caminhada (CRUZ-JENTOFT et al., 2019). O quadro 14 define o diagnóstico de sarcopenia e, o quadro 15 os parâmetros utilizados para diagnóstico.

Quadro 14: Critérios para definir sarcopenia

Definição de Sarcopenia
critério 1) Baixa força muscular - Provável sarcopenia
critério 2) Baixa quantidade ou qualidade muscular - Se critério 1 + critério 2- Diagnóstico confirmado de sarcopenia
Se critérios 1 e 2 associado a performance física alterada: Sarcopenia Grave

Fonte: adaptado pela autora: (CRUZ-JENTOFT et al., 2019)

Quadro 15: Parâmetros para diagnóstico de sarcopenia

Variáveis	Mecanismos utilizados na prática clínica	Valores diagnóstico para Sarcopenia
Screening	Questionário SARC-F* - com 5 itens auto aplicável	
Força muscular	Handgrip ou Teste de levantar e sentar da cadeira	- < 16 kgf para mulheres e < 27 kgf para homens - Se paciente levantar e sentar menos de 5 vezes em 15 segundos
Massa muscular	Índice de massa magra apendicular (IMMA) pela DXA	- < 5,5 kg/m ² em mulheres e < 7,0 kg/m ² em homens
Performance física	Teste da velocidade de marcha	- < igual a 0,8 m/segundo

Adaptado pela autora: (CRUZ-JENTOFT et al., 2019)

Legenda: SARC-F: questionário de screening para sarcopenia

IMMA- Índice de massa magra apendicular

* Instrumento mais utilizado e de alta reprodutibilidade para determinar a quantidade muscular, ajustado pela altura².

- **Questionário SARC-F para screening de sarcopenia:**

- 1) Força: Qual a dificuldade que tem para levantar e carregar 4,5kg?
- 2) Apoio na marcha: Qual a dificuldade que tem para atravessar uma sala?

3) Levantar-se de uma cadeira: Qual a dificuldade que tem para se levantar de uma cadeira ou de uma cama?

4) Subir escadas: Qual a dificuldade que tem para subir um lance de 10 degraus?

Pontuação das respostas das primeiras 4 perguntas: 0= nenhuma; 1= alguma; 2= impossível

5) Quedas: Quantas vezes caiu no último ano?

Nenhuma = 0; 1 a 3 quedas = 1; 4 quedas ou mais = 2

PONTUAÇÃO TOTAL= Pontuação de rastreio ≥ 4 pontos - Preditivo de sarcopenia.

O EWGSOP2 identificou 2 subcategorias de sarcopenia: aguda e crônica. A sarcopenia que ocorre por até cerca de 6 meses é considerada uma condição aguda, contudo se durar um prazo maior é considerada uma patologia crônica.

A sarcopenia pode se desenvolver nos pacientes com linfoma como consequência do tratamento pré e pós transplante. Esta patologia está mais associada e mais descrita após transplante alogênico, visto que os pacientes submetidos a este tipo de transplante utilizam terapia imunossupressiva. A radioterapia e quimioterapia, em especial a de alta dose no regime de condicionamento podem causar danos no tecido muscular, afetando a síntese proteica. Outros pontos importantes que contribuem no processo incluem: diminuição do exercício ou atividade física, desnutrição como consequência da diminuição do apetite ou efeitos gastrointestinais dos quimioterápicos, hipogonadismo transitório ou não, uso de corticoterapia além do estado inflamatório agudo após transplante, dado este que merece especial atenção nos pacientes que convivem com obesidade e/ou diabetes, que já são condições inflamatórias. Sarcopenia está associada ao aumento da toxicidade após quimioterapia e prediz diminuição de sobrevida global e sobrevida livre de progressão(XU et al., 2022) (SUMRANSUB et al., 2023). A prevenção e tratamento, principalmente através da reabilitação física, nutrição adequada e tratamento das comorbidades são estratégias que podem, se iniciadas precocemente, diminuir as complicações da sarcopenia como queda, insuficiência cardíaca, piora da qualidade de vida e cognição.

11.0 REPERCUSSÕES DO DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DO LINFOMA NA SAÚDE MENTAL

Os pacientes com linfoma podem apresentar diversos problemas psiquiátricos ao longo da doença e do tratamento como ansiedade, depressão, estresse pós traumático, fadiga, alterações cognitivas e baixa autoestima. A ansiedade é um sentimento de medo, nervosismo ou preocupação excessiva diante de situações ameaçadoras, ou incertas. A depressão é um transtorno do humor caracterizado por tristeza persistente, perda de interesse ou prazer nas atividades habituais, sentimento de culpa ou inutilidade, alterações do sono e do apetite, dificuldade de concentração, podendo chegar a pensamentos suicidas. O estresse seria uma resposta do corpo às ameaças, sendo agentes estressores muito individuais. Os fatores que podem contribuir para o surgimento ou agravamento dos problemas psiquiátricos nos pacientes com linfoma são o medo da morte, isolamento social, a perda da identidade e do papel social, a alteração da imagem corporal, dores crônicas, ganho de peso além de alterações endócrino metabólicas (WASSE et al., 2023). Esses fatores podem gerar sentimentos de angústia, desesperança, impotência, solidão e baixa autoconfiança nos pacientes, que podem interferir no modo como estes pacientes enfrentam a doença e o tratamento. A incerteza sobre o futuro é outro fator que gera ansiedade pois mesmo após o transplante, em determinadas circunstâncias, pode haver recidivas e/ou complicações a longo prazo (MARIEGAARD et al., 2021). A avaliação psiquiátrica dos pacientes com linfoma deve ser realizada desde o diagnóstico até o seguimento pós-tratamento, utilizando instrumentos padronizados e validados para detectar os transtornos mentais mais comuns. A intervenção psiquiátrica deve ser individualizada e baseada nas necessidades e preferências dos pacientes, sendo assim foi utilizada a ferramenta DASS 21 que procura identificar pacientes com sintomas de ansiedade, depressão e estresse.

3 JUSTIFICATIVA:

Existem uma série de repercussões clínicas de médio e longo prazo, como metabólicas e endocrinológicas decorrentes do diagnóstico e tratamento dos pacientes com linfoma, principalmente após transplante devido a quimioterapia de alta dose no regime de condicionamento. Logo, uma abordagem integral e acompanhamento de mais longo prazo devem ser reavaliados durante seguimento.

4 OBJETIVOS:

- 1) **OBJETIVO ESPECÍFICO:** Identificar as alterações endócrino metabólicas, massa óssea e sarcopenia em pacientes submetidos a diferentes protocolos de quimioterapia em altas doses no TCTH para tratamento de linfoma.
- 2) **OBJETIVOS SECUNDÁRIOS:**
 - Descrever características sociodemográficas e variáveis clínicas relacionadas a alterações hormonais, metabólicas, sarcopenia e diminuição da massa óssea.
 - Descrever a frequência dos fatores de risco cardiovasculares como diabetes, obesidade, hipertensão e síndrome metabólica.
 - Comparar os protocolos de condicionamento utilizados no TACTH quanto às alterações hormonais, metabólicas, massa óssea e sarcopenia.
 - Correlacionar os fatores de risco com o diagnóstico de sarcopenia e pré sarcopenia.
 - Correlacionar os fatores de risco com as alterações ósseas.
 - Comparar sintomas psicológicos de ansiedade, depressão e estresse, através da aplicação do questionário de rastreio DASS 21 entre os pacientes transplantados por linfoma e um grupo controle de pacientes em acompanhamento ambulatorial para doenças hematológicas não oncológicas.

5 PACIENTES E MÉTODOS:

O presente estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora, sob o CAAE número: 16011019.7.0000.5133 (ANEXO 1) e aprovado pelo Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC) com o número: RBR-4xTk65g.

Trata-se de um estudo transversal com pacientes que foram submetidos ao TACTH por linfoma (tanto LH quanto LNH) desde 2005, quando iniciou o serviço de transplante no HU-UFJF. Os pacientes foram convidados, através de contato telefônico, para comparecerem ao hospital e realizar a consulta médica clínica, exame físico, coleta de exames laboratoriais e realização da densitometria óssea de coluna lombar, fêmur e corpo total para avaliação da composição corporal no mesmo dia das outras avaliações. Segue o fluxograma sobre o roteiro da avaliação (Figura 8).

FIGURA 8: Fluxograma das avaliações

Como critérios de inclusão do estudo destacam-se: pacientes de ambos os sexos, acima de 18 anos que submeteram ao transplante autólogo por linfoma e aceitaram participar e realizar os exames.

Como critérios de não inclusão: pacientes que apresentavam alguma condição crônica de saúde que impedisse a realização dos exames para investigação da massa óssea e sarcopenia. Pacientes com doença óssea preexistente como deformidades que impedissem de realizar o teste da caminhada, doença de Paget, além de pacientes que submeteram posteriormente ao transplante alogênico.

Para realização desta pesquisa o serviço de Hematologia do HU-UFJF criou um ambulatório específico de Endocrinologia e Metabologia após TACTH. A consulta médica, sempre realizada pela pesquisadora responsável, constava de uma anamnese detalhada, apresentação, leitura e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, com uma cópia anexada no prontuário físico do paciente. Durante a entrevista o paciente era questionado sobre diversos aspectos:

- 1) Sinais e sintomas como dor, parestesias, manchas, hipotensão, tonteira, fraqueza, alterações em pele e cabelos, peso corporal, comorbidades e medicamentos em uso. Sono, apetite, funções excretoras, tabagismo, etilismo, hábitos de vida como alimentar e atividade física (sendo considerado ativo aquele que praticava algum exercício físico pelo menos 3 vezes na semana 1 hora ou um total de 150 minutos por semana),

história de disfunção erétil ou desejo sexual para os homens. História do ciclo menstrual para as mulheres e fertilidade em ambos os sexos. A presença de neuropatia periférica foi considerada se paciente com sintomas típicos ou em tratamento medicamentoso.

- 2) Sobre a massa óssea era questionado sobre história de fratura pessoal e na família, ingestão diária de alimentos ricos em cálcio (sendo considerada ingestão ideal para esta população um mínimo de 3 porções de leite e derivados por dia).

O exame físico incluiu: Peso (Kg), Estatura (cm), cálculo do Índice de Massa Corpórea (IMC) através do Peso/Estatura^2 , medida da circunferência abdominal com o paciente em ortostatismo, os pés juntos e a fita métrica colocada no ponto médio entre o rebordo costal e a crista ilíaca. Pressão arterial com esfigmomanômetro de mercúrio no braço direito e resultado em mmHg, frequência cardíaca no precórdio, palpação de pulsos periféricos e edema dos membros inferiores.

PARA AVALIAÇÃO DE SARCOPENIA: em relação a força muscular foi utilizada a força de preensão palmar através do handgrip da marca CAMRY. A posição correta para esta avaliação foi, paciente sentado, apoiando o dorso em uma cadeira, com a mão dominante apertava o handgrip apoiado na perna, com intervalo de 1 minuto entre as aferições, totalizando 3 sempre incentivado pelo avaliador e, por fim, era realizada uma média das 3 medidas com resultado em Kgf. O ponto de corte para diminuição da força de preensão palmar foi < 27 kgf para homens e < 16 kgf para mulheres, de acordo com os critérios do EWGSOP2, dados atualizados após a última publicação do grupo em 2019. O índice de massa magra apendicular (IMMA) foi utilizado para determinar a baixa massa muscular, seguindo os critérios estabelecidos por Baumgartner e colaboradores (1998) e preconizados pelo EWGSOP2 usando a seguinte fórmula: massa magra apendicular (MMA) obtida pela DXA/altura² (CRUZ-JENTOFT et al., 2010). Baixa massa muscular foi definida quando os valores do IMMA eram inferiores a $7,0 \text{ kg/m}^2$ para homens e inferiores a $5,5 \text{ kg/m}^2$ para mulheres. Em estudo realizado na população idosa brasileira, foram avaliados 562 participantes do estudo Fibra (Fragilidade em Idosos Brasileiros) e os pontos de corte para IMMA foram $<6.47 \text{ kg/m}^2$ para mulheres e $<8.76 \text{ kg/m}^2$ para homens (VIANA et al., 2018). A performance muscular foi avaliada pelo cálculo da velocidade de caminhada em uma distância de 6 metros em linha reta, sendo velocidade inferior a $0,8 \text{ m/s}$ de baixo desempenho ou sarcopenia grave.

PARA AVALIAÇÃO LABORATORIAL: foram coletados no laboratório de análises clínicas do HU-UFJF primeiro andar do centro de atenção a saúde (CAS), mesmo para os pacientes de outras cidades, pois vinham em jejum. Foi coletado hemograma completo e, para avaliação metabólica: glicemia em jejum (mg/dl), hemoglobina glicosilada (%), colesterol total, HDL, LDL e triglicérides (todos com resultados em mg/dl), sempre com orientação para coleta com 12 horas em jejum. O perfil bioquímico avaliado constou de: creatinina (mg/dl), cálcio total (mg/dl), fósforo (mg/dl), albumina (g/dl), feito o cálculo do cálcio corrigido pela albumina através da fórmula $[Ca \text{ Corrigido} = 0,8 \times (4 - \text{albumina})]$, transaminase oxalacética (TGO), transaminase pirúvica (TGP), Gama aminotransferase (GGT) e fosfatase alcalina (FA)- estes últimos 4 parâmetros com resultados em UI/L. Quanto a avaliação hormonal, pelo método quimioluminescência, do eixo tireotrófico o exame de screening foi TSH (hormônio tireoestimulante) em mUI/mL, e caso estivesse alterado então uma complementação com T4 livre e Anti tireoperoxidase (Anti TPO) era solicitada. A avaliação gonadal constou das seguintes dosagens: Prolactina (PRL) em ng/ml, LH, FSH para ambos os sexos em mUI/mL e os hormônios gonadais para cada sexo pertinente: testosterona total (TT) em ng/dl nos homens e 17 beta estradiol (pg/ml) nas mulheres. Espermograma nos homens com FSH acima do limite superior do método, para aqueles que podiam realizar fora do sistema único de saúde (SUS). Quanto ao eixo somatotrófico: Somatomedina C (IGF-I) em ng/ml, este exame foi realizado também apenas quando os pacientes tinham algum seguro saúde, pois não consta da parte assistencial ambulatorial do HU-UFJF, sendo os resultados interpretados de acordo com valores de referência específicos para cada faixa etária. O eixo corticotrofo (cortisol e ACTH) somente se suspeita clínica por sintomas sugestivos de insuficiência adrenal, pois os pacientes eram questionados sobre principais sinais e sintomas: hipotensão, hipoglicemia e hiporexia. Também foram dosados, para complementação da avaliação osteometabólica, o PTH (paratormônio) em pg/ml e a 25 hidroxivitamina D3 em ng/ml (forma escolhida pois reflete a reserva desta vitamina no organismo). Hipotireoidismo era diagnosticado se TSH elevado (acima do valor de referência) com T4 livre baixo (abaixo do valor de referência do método) ou se o paciente já estava em tratamento com levotiroxina. Hipogonadismo masculino se Testosterona total < 320 ng/dl, em pacientes com sinais e sintomas sugestivos (tendo sido questionado apenas os mais específicos: redução da libido, atividade sexual, disfunção erétil e ereções espontâneas matinais). Sobre a

testosterona, trata-se de um ponto de corte variável na literatura, contudo foi utilizado este ponto atualizado de acordo com a última diretriz (JAYASENA et al., 2022). Falência ovariana prematura se mulher com menos de 40 anos em amenorreia por mais de 12 meses. Menopausa precoce se mulher entre 40 e 45 anos, em amenorreia por mais de 12 meses (MISHRA et al., 2024). Hipogonadismo hipogonadotrófico feminino se FSH inapropriadamente normal ou baixo com 17 beta estradiol < 20 pg/ml. Outrossim, hipogonadismo hipergonadotrófico se FSH > 40 mUI/L e paciente em amenorreia. Infertilidade masculina foi fortemente suspeitada se FSH maior que o limite superior do método e confirmado em alguns pacientes com espermograma. Quanto a prolactina sua dosagem foi importante pois em caso de hiperprolactinemia há inibição da pulsatilidade do GnRH e pode afetar o eixo gonadotrófico em ambos os sexos. Não houve caso suspeito de insuficiência adrenal, sendo assim não foi necessário dosar cortisol e ACTH para esta coorte. Para deficiência da somatropina, o IGF-I foi dosado e caso viesse baixo um teste de estímulo seria necessário para confirmar a deficiência hormonal do adulto.

Quanto às alterações metabólicas, pré diabetes foi diagnosticado quando glicemia de jejum entre 100 e 125 mg/dl e HbA1c entre 5,7 e 6,4%. Em relação a Diabetes, apenas se dois exames alterados (Glicemia jejum > igual a 126 mg/dl e/ou HbA1c > igual a 6,5%) ou o paciente com diagnóstico prévio em tratamento medicamentoso. Para hipertensão o diagnóstico se baseou apenas no uso de anti hipertensivos. Para diagnóstico de dislipidemia apenas se o paciente estava em uso de estatina para controle desta patologia. Síndrome metabólica foi avaliada através dos critérios da IDF sendo a circunferência abdominal alterada a condição primordial e necessária para este diagnóstico associada a mais 2 fatores de risco: HDL baixo, Triglicérides elevado, hipertensão e alteração glicêmica (melhor especificado na tabela 8).

A DXA de coluna lombar, colo do fêmur e fêmur total juntamente com a realização da DXA de corpo inteiro foi avaliada pela absorciometria com emissão de energia dupla (DXA- Aparelho GE Lunar Prodigy Primo) no dia da consulta médica e da realização dos exames laboratoriais com emissão do laudo sempre pela mesma profissional. A orientação para realização foi período da manhã após um desjejum leve para evitar a influência da dieta e da retenção hídrica no cálculo da massa muscular. Quanto a avaliação do peso corporal foi utilizado o IMC, de acordo com o Consenso Brasileiro de Obesidade publicado em 2016, fonte OMS

(<https://abeso.org.br>) e Fat mass Index (FMI) (KELLY; WILSON; HEYMSFIELD, 2009). Através do IMC o paciente foi classificado em: baixo peso, eutrófico, sobrepeso, obesidade grau I, II e III (tabela 10). Como os pacientes tinham menos de 65 anos de idade o critério para classificação do sobrepeso foi IMC entre 25 e 29,9. Para o Fat Mass Index foi utilizado o valor da gordura corporal total (kg)/E² e os valores de referência obtidos de acordo com sexo, sendo FMI > 13 em mulheres e > 9 em homens considerado obesidade (dados completos na tabela 12). Para massa óssea, sempre nos sítios coluna lombar, colo do fêmur e fêmur total. Quanto ao diagnóstico de baixa massa óssea para idade era confirmado em mulheres na menacme ou com menos de 1 ano em amenorreia e homens entre 20 e 50 anos, através do Z score < - 2,0 desvios padrão (DP). Contudo, pacientes com baixa massa óssea e história pessoal de fratura por fragilidade eram classificados como osteoporose. Para homens acima dos 50 anos e mulheres com > 1 ano em amenorreia foi utilizado o T score e os diagnósticos de osteopenia se T score entre -1,0 e - 2,5 e osteoporose se T score < igual a -2,5 DP ou T score entre -1 e - 2,5 DP e história de fratura por fragilidade.

Para todos os pacientes estudados uma escala autoaplicável, DASS-21 sobre sintomas de ansiedade, depressão e estresse foi utilizada (OEI et al., 2013). Esta escala foi desenvolvida por Lovibond e Lovibond (1995) e vem sendo usada para avaliação da saúde mental. Foi projetada, inicialmente com 42 itens e redesenhada para 21 itens (DASS-21), com a vantagem de menor tempo para aplicação. Tem como objetivo medir e diferenciar, ao máximo, os sintomas de depressão, ansiedade e estresse, sendo de fácil aplicação e domínio público. O principal valor da DASS é tentar esclarecer o foco do distúrbio emocional, além de poder avaliar gravidade dos sintomas. Trata-se de um questionário com 21 perguntas, que medem a intensidade de comportamentos e sensações experimentados nos últimos sete dias para sintomas de depressão, ansiedade e estresse. Cada pergunta é classificada em uma escala Likert de quatro pontos de frequência ou gravidade das experiências dos participantes durante a última semana com o objetivo de enfatizar o estado emocional. As pontuações para depressão, ansiedade e estresse são calculadas somando as pontuações dos itens de cada subescala. Atualmente, a interpretação da DASS-21 é baseada, principalmente, no uso de pontuações de corte, que classifica a gravidade dos sintomas em “normal” a “extremamente grave” com base nas pontuações, com 0-78 classificado como normal, 78-87 como 'leve', 87-95 como 'moderado', 95-98 como

'grave' e 98-100 como 'extremamente grave' (CRAWFORD E HENRY, 2003). A pontuação final do DASS 21 deve ser multiplicada por dois para que possam ser comparadas com os dados normativos da DASS original com 42 itens (www.psy.unsw.edu.au/dass/). Esta escala foi também aplicada no mesmo número de pacientes hematológicos não oncológicos atendidos em ambulatórios de Hematologia do HU- UFJF, que serviram como grupo controle comparativo e estavam em acompanhamento para alguma patologia como: anemia.

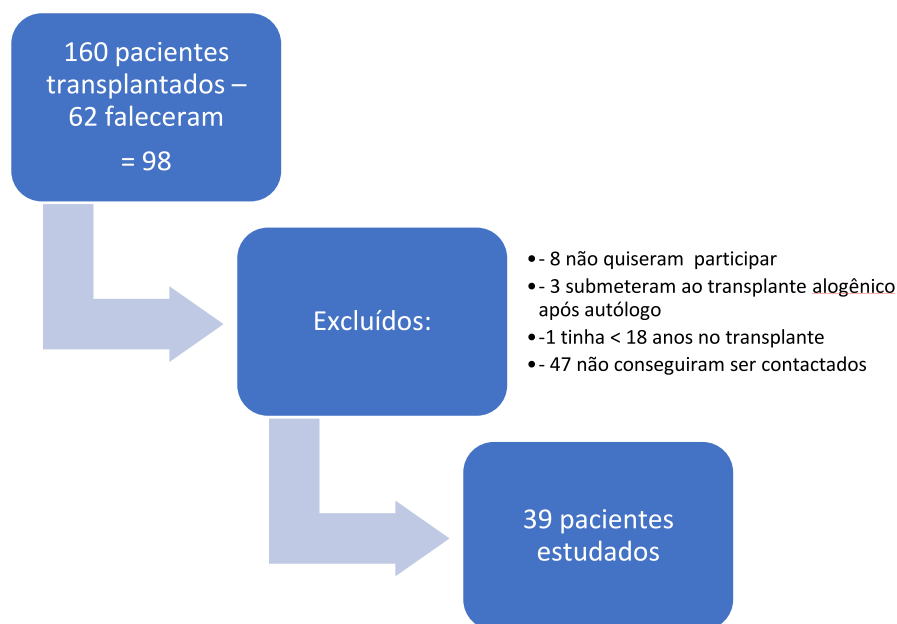
6 ANÁLISE ESTATÍSTICA:

Foi realizada análise estatística descritiva com o cálculo de média, mediana e desvio padrão para as variáveis métricas. Análise descritiva da frequência das comorbidades encontradas na coorte como: obesidade, diabetes, HAS, SM e dislipidemia assim como da frequência de sarcopenia, sarcopenia + pré sarcopenia, baixa massa óssea ou osteoporose e o cálculo da distribuição de frequências para variáveis qualitativas. Na análise inferencial, fez-se o teste qui-quadrado para as variáveis qualitativas e a comparação de médias através do teste t de student para amostras independentes. Por fim, estimou-se o Modelo de Regressão Logística para calcular a relação entre as variáveis de interesse com os desfechos, utilizando sempre o programa SPSS 13.0 considerando como significância estatística o valor de $p \leq 0,05$.

7 RESULTADOS:

7.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

De um total de 160 pacientes transplantados por linfoma no serviço de Hematologia, Hemoterapia e Transplante de células tronco hematopoiéticas do HU-UFJF entre 2005 a fevereiro de 2023, foi realizada a avaliação completa em 39 dos 98 elegíveis para participar do estudo (39,79%), vide figura 9.

FIGURA 9: Caracterização da amostra final

Na tabela 1 estão descritas as características sócio demográficas e clínicas da coorte estudada.

Tabela 1 - Características clínicas da amostra (n=39)

Variáveis	- Média (SD)/ Mediana - N (%)
Sexo:	
Homens	14 (41%)
Mulheres	23 (59%)
Tipo de Linfoma:	
LH	25 (64,1%)
LNH	14 (35,9%)
Idade (anos) ao diagnóstico	32,8 (12,36)/ 30,0
Idade (anos) no momento do transplante	36,0 (12,62)/ 34,0
Idade (anos) na avaliação clínica	40,5 (12,30)/ 39,0
Tempo médio (meses) entre Transplante e avaliação clínica	52,6 (54,40)/ 30,0
Regime de condicionamento pré transplante	7 (17,9%) CBV; 8 (20,5%) LEAM; 24 (61,5%) LEC

Radioterapia	12 (30,8%)
Etilismo e tabagismo	0 (0%)
Exercício Físico (mínimo de 150 min por semana)	9 (23,1%)
Ingesta mínima de 3 porções de leite e derivados por dia	13 (33,3%)
Tempo médio (meses) de amenorreia após transplante	38,9 (47,90)/ 12
Comorbidades:	
HAS	11 (28,2%)
Obesidade	12 (30,8%)
Relação CA/Estatura > 0,5	25 (64,1%)
Diabetes Mellitus	4 (10,3%)
Dislipidemia	4 (10,3%)
Síndrome Metabólica	13 (33,3%)
Neuropatia Periférica	7 (17,9%)
Depressão	7 (17,9%)
Hipogonadismo	9 (23,1%)
Hipotireoidismo Primário	2 (5,1%)
Média da CA (cm):	
Mulheres	91,6
Homens	88,5
Sarcopenia/Obesidade Sarcopênica	6 (15,4%)/ 0 (0%)
Baixa massa óssea/Osteoporose	9 (23%)

Fonte: Elaborada pela autora

Seguem as tabelas (média + desvio padrão/ mediana) dos exames laboratoriais divididos em grupos: hemograma, bioquímica relacionada a parte metabólica, bioquímica relacionada ao metabolismo do cálcio com função renal e hepática e dosagens hormonais.

Tabela 2: Perfil hematológico dos pacientes estudados

Variáveis	Média (SD)/ Mediana	N (número de pacientes)
Hematócrito (%)	37,5 (5,94)/ 37,2	39
Hemoglobina (g/dl)	12,4 (2,07)/ 12,6	39
VGM (fl)	93,4 (6,25)/ 92,8	39
Leucócitos (mil/mm³)	5341,4 (2102,34)/ 4903,0	39
Linfócitos (mil/mm³)	1751,2 (1050,9)/ 1500,0	39
Neutrófilos (mil/mm³)	2960,7 (1630,1)/ 2604,0	39
Plaquetas (mil/mm³)	160550,7 (56016,6)/ 154800,0	39

Fonte: Elaborado pela autora

Tabela 3: Perfil metabólico dos pacientes estudados

Variáveis	Média (SD)/ Mediana	N (número de pacientes)
Colesterol total (mg/dl)	193,9 (44,04)/ 199,0	38
HDL (mg/dl)	51,37 (14,66)/ 50,0	38
LDL (mg/dl)	116,9 (34,50)/ 120,5	38
Triglicérides (mg/dl)	125,8 (78,79)/ 101,5	38
Glicose (mg/dl)	99,7 (20,11)/ 96,0	39
HbA1c (%)	5,4 (0,94)/ 5,20	35

Fonte: Elaborado pela autora

A frequência de diabetes mellitus do tipo 2 foi 10,2%, com idade média ao diagnóstico de 41,7 anos (variando entre 33-55), A Síndrome metabólica foi encontrada em 33,3% dos pacientes, sendo glicemia alterada e hipertensão os fatores mais prevalentes nesta amostra. Em análise multivariada não houve correlação entre SM e período de tempo após transplante ($p= 0,527$), sexo ($p= 0,701$), sintomas de estresse ($p= 1,000$), depressão ($p= 0,194$) ou ansiedade ($p= 0,447$), mas uma forte correlação positiva entre SM e percentual de gordura corporal total medida pela DXA ($p= 0,006$). Quanto ao diagnóstico de obesidade ocorreu em 12 pacientes (30,7%)

pelo IMC e quanto aos métodos diagnósticos não houve diferença em relação ao cálculo do peso através do IMC e FMI pela DXA ($p= 0,000$). O diagnóstico de sobrepeso foi discordante comparando os dois métodos em 3 pacientes, sendo 1 era obeso pelo FMI e 2 eutróficos também pelo FMI, tendo o IMC superestimado nestes dois últimos casos. Quanto a sarcopenia ocorreu em 15,3% dos pacientes e apenas no grupo de condicionamento (LEC) que foi iniciado a partir de 2019. Em uma análise multivariada o tempo pós transplante se correlacionou negativamente para os indivíduos com sarcopenia ou pré sarcopenia $OR= 0,951$ (IC 95% = 0,906-0,999); $p= 0,044$. Para a variável alteração na massa óssea (Baixa massa óssea ou osteopenia ou osteoporose) houve correlação positiva com a idade após transplante, em análise bivariada utilizando o teste t, $OR= 1,12$ (IC de 95%= 1,032- 1.215); $p= 0,007$ a cada ano aumenta a chance desta complicação em 12%.

Tabela 4: Dados bioquímicos relacionados ao metabolismo do cálcio

Variáveis/ (VR)	Média (SD)/ Mediana	N (Número de pacientes)
Cálcio Total (8,3- 10,6 mg/dl)	9,6 (0,57)/ 9,70	39
Fósforo (2,5- 4,5 mg/dl)	3,7 (0,57)/ 3,60	39
Albumina (> 3,5 mg/dl)	4,3 (0,38)/ 4,40	39
Magnésio (1,8- 2,6 mg/dl)	2,0 (0,41)/ 2,0	34
Fosfatase Alcalina (35- 104 UI/L)	153,2 (111,70)/ 118,0	32
Creatinina (0,8 – 1,2 mg/dl)	1,0 (0,31)/ 0,9	39
25 (OH) Vitamina D3 (> 30 ng/mL)	30,3 (10,51)/ 27,2	39
PTH (18,5 – 88 pg/mL)	63,3 (34,48)/ 56,2	39
Vitamina B12 (200- 900 ng/L)	562,7 (440,65)/ 413,0	39
TGO (< 40 UI/L)	32,4 (16,36)/ 32,4	39
TGP (< 40 UI/L)	38,1 (29,00)/ 38,1	39
GGT (9- 36 UI/L)	164,0 (448,23)/ 41,0	22
Sódio (136 – 145 mEq/L)	139,5 (2,70)/ 139,5	39
Potássio (3,5- 5,5 mEq/L)	4,0 (0,37)/ 4,0	39

Tabela 5: Perfil hormonal dos pacientes estudados

Perfil Hormonal		
Variáveis (VR)	Média (SD)/Mediana	N (Número de pacientes)
TSH (0,5- 4,5 mUI/L)	2,6 (1,62)/ 2,0	38
Prolactina (até 20 ng/mL)	11,71 (8,32)/ 9,5	39
IGF-I * (ng/mL)	173 (56,53)/ 191,0	7
LH (homens) (0,5- 12 mUI/mL)	6,7 (2,70)/ 6,1	13
FSH (homens) (1,4- 13,8 mUI/mL)	19,6 (10,72)/ 20,1	16
Testosterona total (249- 836 ng/dl)	687,3 (407,19)/ 568,0	16
FSH (mulheres) (mUI/mL)**	59,1 (33,52)/ 63,4	23
17 beta estradiol (pg/mL)**	31,1 (17,60)/ 39,1	20

Elaborado pela autora.

Legenda:

* o valor de referência para IGF-I depende da idade cronológica

** O valor de referência para FSH e 17 beta estradiol depende da fase do ciclo que a paciente colher os exames.

Para avaliação sobre sintomas de ansiedade, depressão e estresse foi utilizado como instrumento a escala DASS 21, que foi aplicado na consulta clínica dos pacientes transplantados e também em um grupo controle, caracterizado por pacientes hematológicos não oncológicos atendidos em ambulatórios de hematologia do HU-UFJF. Sete pacientes do grupo transplantado (17,9%) estavam em tratamento clínico para depressão no momento da avaliação. A mediana de idade em anos foi 39 (21- 66) e 47,5 (15- 64) respectivamente para os grupos transplantado x controle ($p=0,600$). As tabelas 6, 7 e 8 demonstram a comparação quanto a estes sintomas nos dois grupos. Apenas sintomas de ansiedade tiveram diferença estatística entre os grupos estudados, demonstrando pacientes em tratamento hematológico ambulatorial para patologias, muitas das vezes crônica, estarem mais ansiosos que a coorte em estudo.

Tabela 6: Depressão

		Depressão		Total
		Não	Sim	
Grupo	Controle	25	15	40
	Casos	32	7	39
Total (p= 0,052)		57	22	79

Tabela 7: Ansiedade

		Ansiedade		Total
		Não	Sim	
Grupo	Controle	21	19	40
	Casos	30	9	39
Total (p= 0,023)		51	28	79

Tabela 8: Stress

		Stress		Total
		Não	Sim	
Grupo	Controle	24	16	40
	Casos	31	8	39
Total (p= 0,060)		55	24	79

Os dados sobre alteração hormonal, massa óssea e sarcopenia estão sendo apresentados sob a forma de artigo, que foi publicado em 2024 no periódico: CLINICAL TRANSPLANTATION.

Title: Gonadotropic axis, bone mass and sarcopenia assessment after autologous hematopoietic stem cell transplantation for lymphoma

Contribution statement for each author to the manuscript:

Christianne Tolêdo de Souza Leal – The main author, participated in the research design, patient consent form application, protocol writing and revision, conducting research, manuscript writing, data extraction and interpretation, and reference list updating.

Viviane Angelina de Souza – research design and writing

Júlia Diniz Ferreira – Data collection.

Alexandre Zanini – Statistics.

Kelli Borges dos Santos – Participated in Correspondence.

Danielle Guedes Andrade Ezequiel – Critical revision of the article.

Abrahão Elias Hallack Neto – Head of the Hematology Service at the University Hospital of the Federal University of Juiz de Fora. PhD adviser.

All authors critically reviewed the manuscript.

The list of abbreviations in the paper:

ASCT: autologous hematopoietic stem cell transplantation

BM: bone mass

CBV: cyclophosphamide, carmustine, and etoposide

LEAM: lomustine, etoposide, cytarabine, and melphalan

LEC: lomustine, etoposide, and cyclophosphamide

DXA: Bone densitometry X-Ray

ALMI: appendicular lean mass index

LH: Hormone luteinizing

FSH: Hormone follicle-stimulating

Keywords: Transplantation, lymphoma malignant, bone tissue, sarcopenia

Abstract: Gonadal dysfunction, the most frequent endocrine complication in both sexes after autologous hematopoietic stem cell transplantation (HCT, could increase bone loss and sarcopenia, a disease characterized by reduced muscle strength and mass. Sarcopenia is associated with worse survival, lower remission rates and progression-free survival in patients with lymphoma after HCT. Low bone mass affected approximately 20% of the transplanted patients within two years and has a negative impact on quality of life. This study was conducted in a single center and identified a strong relationship with patients transplanted more recently by LEC (lomustine, etoposide and cyclophosphamide) conditioning regimen with sarcopenia. Peripheral neuropathy and bone mass changes were also associated with sarcopenia as well, suggesting a relationship with muscle strength loss.

To the editor:

Gonadal dysfunction, the most frequent endocrine complication in both sexes after autologous hematopoietic stem cell transplantation (HCT), can increase bone loss and sarcopenia, a disease characterized by reduced muscle strength and mass [1]. Sarcopenia is associated with worse survival and lower remission rates in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with a conventional dosage, as described by Sumransub N et al. [1], who associated sarcopenia with lower progression-free survival in patients with lymphoma after HCT.

We conducted a study at our center based on the latest update of the European Working Group on Sarcopenia [2] to assess gonadal function, bone mass (BM) and sarcopenia in a population with lymphoma undergoing HCT. The study was approved by the Research Ethics Committee of HU-UFJF – Brazil, under CAEE number 13677419.9.0000.5133 and Brazilian Clinical Trials RBR-4xtk65g.

Patients undergoing HCT received the cyclophosphamide, carmustine, and etoposide (CBV) protocol as conditioning chemotherapy before 2011; the lomustine, etoposide, cytarabine, and melphalan (LEAM) protocol between 2011 and 2019. The lomustine, etoposide, and cyclophosphamide (LEC) treatment after 2019, at doses described in previous publications [3,4].

The study inclusion criteria were adult people who had been submitted to HCT for lymphoma and agreed to participate. A total of 160 patients with lymphoma underwent HCT since 2005. Of these 98 were eligible for the study (62 died, 1 had

under 18 years old, 3 were excluded due to posterior allogenic transplantation, 8 did not want to participate and 47 could not be contacted). In total 39 agreed to participate in undergoing the clinical examination, laboratory tests, and bone densitometry (DXA) of the lumbar spine, femur, and total body for body composition assessment. We carried out all DXA scans using the same device and centralized analysis. We used a Camry Electronic Handgrip Dynamometer and the appendicular lean mass index (ALMI) to assess muscle strength and mass by DXA, respectively. All patients underwent the 6-m walking speed test. Pre-sarcopenia was defined as altered ALMI. Sarcopenia was established at a muscle strength of < 16 kgf in women and < 27 kgf in men associated with an ALMI of < 7.0 kg/m² in men and < 5.5 kg/m² in women. Concerning gonadal function, was measured luteinizing (LH), follicle-stimulating (FSH) and prolactin as well as 17-beta estradiol levels in women and total testosterone in men (Chemiluminescent; Architect-i1000- Abbott) (Table 1).

The mean time of follow up was 53 months (range: 2-180), the mean age at transplantation was 36 ± 12.62 years (range: 19–63). Hodgkin's lymphoma was diagnosed in 25 patients (64.1%), and 23 were women (59%). Moreover, primary hypothyroidism was identified in two patients (5.1%) who had undergone cervical radiation and 30.8% of the patients received complementary radiotherapy.

Of the 23 assessed women, 3 were already climacteric before HCT and 14 (70%) suffered from primary gonadal failure (FSH > 40 mIU/mL) with a mean time of amenorrhea after HCT of 38.9 months and median age of 39 years (range: 21–56 years) during the follow up. The assessed men displayed a mean total testosterone level of 687.36 ± 407.196 ng/dL (range: 334–1.674 ng/dL), and 81.25% of them presented FSH levels above the upper limit of normality, which represents a high probability of infertility, and could be proven in 2 of three patients that did the sperm count.

According to sarcopenia and pre-sarcopenia definition criteria, 11 patients (28.2%) presented results compatible with both clinical entities. Of them, six (15.4%) were diagnosed with sarcopenia, all treated with LEC ($p = 0.035$) suggesting an earlier complication. Although hypogonadism is a catabolic disease and a risk factor for sarcopenia, no association could be established between them. Thereafter, this protocol included lomustine, an infertility-associated alkylating agent, indicating that probably sarcopenia may have been caused by the combination of lomustine and cyclophosphamide, since no sarcopenia cases occurred in patients treated with CBV

and LEAM. Sarcopenia was statistically significantly associated with low femoral BM ($p= 0.012$) and peripheral neuropathy ($p= 0.026$), suggesting that locomotor system impairment and reduced quality of life secondary to peripheral nervous system involvement could potentially influence sarcopenia onset.

Low bone mass affected approximately 20% of the transplanted patients within two years [5], this percentage was very similar to the result of 23% in our sample. We observed no correlation between minimum daily calcium intake, physical activity, increased parathormone levels, vitamin D deficiency, and low body weight. Of the 13 patients with hyperparathyroidism secondary to vitamin D deficiency, only two (15.3%) displayed bone mass changes ($p= 0.428$), inferring that this complication could be more associated with muscle strength and hypogonadism.

Corroborating the literature, the hypothalamic-pituitary gonadal axis was the most affected [1], underpinning the importance of pre-HCT counseling due to the high risk of premature ovarian failure and infertility respectively in women and men. This study identified a strong relationship with patients transplanted more recently by LEC conditioning regimen with sarcopenia. Peripheral neuropathy and BM changes were also associated with sarcopenia, suggesting a relationship with muscle strength loss. Despite the sample size, we identified a population at higher risk of developing sarcopenia after HCT, allowing for the development of strategies to avoid complications, thereby increasing post-transplant survival rates.

The authors declare no competing interests.

Table 1:

Patients Characteristics	Groups	
	CBV/LEAM	LEC
Number os participants	15 (38,4%)	24 (61,6%)
Mean age at transplant	32,3 +/- 10,18	38,3 +/- 13,61
Mean age at follow up	42,2 +/- 9,22	39,5 +/- 13,97
Gender	10 females/5 males	13 females/11 males
Mean IMC at follow up	28,8 +/- 5,00	24,7 +/- 6,11
Radiotherapy	8 (53,3%)	4 (16,6%)
Number of chemotherapy lines before ASCT	≤ 2: 4 > 2: 1 10 missing dates	≤ 2: 15 > 2: 9
Complete remission pre ASCT		17 (70,8%)
Calcium (mg/dL)	9,6 +/- 0,61	9,6 +/- 0,56

Albumin (g/dL)	4,2 +/- 0,46	4,4 +/- 0,33
Phosphor (mg/dL)	3,5 +/- 0,42	3,8 +/- 0,63
Magnesium (mg/dL)	1,9 +/- 0,15	2,0 +/- 0,48
Alcaline Phosphatase (UI/L)	128,0 +/- 49,50	175,7 +/- 136,42
25(OH)Vitamine D *(ng/mL)	26,5 +/- 5,18	32,9 +/- 12,44
PTH (pg/mL)	67,9 +/- 44,40	60,3 +/- 26,74
TSH (mUI/mL)	2,8 +/- 1,66	2,5 +/- 1,63
Prolactin (ng/mL)	8,3 +/- 3,48	13,7 +/- 9,76
LH (male) (mUI/mL)	9,6 +/- 3,15	5,7 +/- 1,70
FSH (male) (mUI/mL)	23,0 +/- 7,62	17,5 +/- 11,46
FSH** (female) (mUI/mL)	45,5 +/- 33,99	63,3 +/- 33,16
Estradiol (pg/ml)	35,7 +/- 36,86	28,0 +/- 42,05

- * Reference value based on patients belonging to a risk group (neoplasia, corticosteroid therapy, chronic fatigue)
- ** Ideal reference value for women of childbearing age (< 30 mUI/mL)

References:

1. Sumransub N, Cao Q, Juckett M, Betts B, Holtan S, Jurdi N El, et al. Sarcopenia Predicts Inferior Progression-Free Survival in Lymphoma Patients Treated with Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Transplant Cell Ther.* abril de 2023;29(4):263.e1-263.e7.
2. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 1º de janeiro de 2019;48(1):16–31.
3. dos Santos KB, Costa LJM, Bettarello G, da Matta Abreu M, Mayrink GTC, Mota MA, et al. LEAM versus CBV for conditioning in autologous hematopoietic stem cell transplantation for lymphoma. *Bone Marrow Transplant.* 3 de abril de 2019;54(4):625–8.
4. Leal CT de S, Costa LJM, Pereira J, Duarte FB, Tavares RB, Atalla A, et al. Maximum-tolerated dose of lomustine used in combination with etoposide and cyclophosphamide in conditioning regimen for hematopoietic stem cell transplantation in lymphoma patients. *Bone Marrow Transplant.* 29 de fevereiro de 2022;57(2):309–11.
5. Matthews J, Eplin D, Savani B, Leon BGC, Matheny L. Managing Endocrine Disorders in Adults After Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Clin Hematol Int.* 2019;1(4):180.

Os dados sobre as alterações metabólicas são apresentados pelo artigo abaixo que foi publicado no periódico: BLOOD

SARCOPENIA, GONADAL, METABOLIC AND BONE MASS CHANGES IN YOUNG AND MIDDLE-AGE PATIENTS WITH LYMPHOMA POST AN AUTOLOGOUS STEM CELL TRANSPLANTATION

Danielle Guedes Andrade Ezequiel,

Ana C. Xavier,

Abrahão Elias Hallack Neto

Blood (2024) 144 (Supplement 1): 7736.

<https://doi.org/10.1182/blood-2024-208982>

Background: Survival rates among adult patients with chemotherapy-sensitive lymphoma submitted to an autologous stem cell transplant (ASCT) have significantly improved in recent years. However, high-burden morbidity associated with this procedure has been well-described and known to compromise quality-of-life (QOL) and/or long-term survival. Outcomes of patients with lymphoma post-ASTC are also affected by their nutrition status and skeletal muscle mass. Sarcopenia has been described as a powerful predictor of inferior progression-free survival in lymphoma patients post-ASCT (Sumransub et al, Transplantation and Cell Therapy, 2023). The occurrence of sarcopenia is variable, reaching up to 70% in cancer patients (Xin-Tian Xu et al, Frontiers in Nutrition, 2022), and is still few described in patients post an ASCT. The loss of bone mass in association with other co-morbidities, such as gonadal dysfunction, insulin resistance, and obesity, contribute to decrease in muscle strength, functional limitations, and frailty. In this study, we sought to evaluate the occurrence of sarcopenia, gonadal dysfunction, insulin-resistance, and obesity in a cohort of Brazilian young to middle-age adults with (Hodgkin or non-Hodgkin) lymphoma submitted to an ASCT.

Methods This is a cross-sectional study that prospective analyzed 39 patients with lymphoma treated with an ASCT at our institution between 2005 and 2023. Eligible patients were invited to participate via phone to come for evaluation. Body composition was measured using anthropometric and Dual X-ray Absorptiometry (DXA body composition analysis), in addition to complete physical examination. We evaluated muscle strength by handgrip, and gait speed, with sarcopenia being defined if grip strength rating (in Kgf) <16 in women and <27 in men, associated with an Appendicular Lean Mass Index (IMMA) <5.5 Kg/m² and <7.0 Kg/m² in female and male patients, respectively. We used the International Diabetes Federation (IDF) criteria to diagnose metabolic syndrome (MS) and determined total body fat using 2 criteria: the Fat Mass Index (FMI) by DXA assessment [total fat mass (Kg)/(height)²(m)] and Body Mass Index (BMI). The FMI cut-off point for obesity was >9 in men and >13 in women. In all patients, we evaluated gonadal function measuring LH, FSH, TSH and prolactin, 17-estradiol (female) and total testosterone (male). This study was approved by the Institutional Ethics Committee and Brazilian Clinical Trial Identification number is RBR-4xrk65g.

Results Median age at the time of ASCT was 34 (range: 19-63), with average time from transplant of 53 months (range:2-180), 16 males and 23 females, and most patients having Hodgkin lymphoma (64.1%). Sarcopenia was diagnosed in 15.4% with all patients being <4 years from ASCT. Low bone mass was observed in 23%. Obesity was found in 30.7% and 33,3% using IMC and FMI criteria, respectively. We found type 2 diabetes mellitus (T2DM) in 10.2% with a mean age at diagnosis of 41.7 years (range: 33-52), and MS in 33.3% of this cohort. High blood pressure and T2DM were found to be the main risk factors associated with an increased abdominal circumference. Of the 23 women evaluated, 13% (n=3) were in menopause prior to the ASCT and 14 (70%) had gonadal failure (FSH >40 mIU/mL), with mean age at ASCT of 33,5 years (range: 21-49). As for men, the average total testosterone was 687.3 ng/dl (reference value: 249- 836 ng/dl) (range:334- 1674) and 81.2% had FSH levels above the upper limit of normal, demonstrating a high risk of infertility.

Conclusion Sarcopenia is common and occurs early after ASCT in young and middle-age adult patients with lymphoma. We also found high obesity rates, and elevated proportions of T2DM or MS, female gonadal failure, and decreased male infertility among those survivors. These data highlight the need to emphasize and promote health habits, and to establish approaches to prevent early gonadal dysfunction/infertility in young/middle age adult lymphoma survivors post-ASCT in a low-income setting.

Disclosures

No relevant conflicts of interest to declare.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÃO

Os dados encontrados no presente estudo possibilitam o melhor entendimento sobre a importância do acompanhamento dos pacientes transplantados por linfoma a longo prazo, devido a maior eficácia terapêutica, a sobrevida destes pacientes tem aumentado de maneira progressiva. Este seguimento longitudinal é notoriamente importante, principalmente daqueles pacientes que apresentam patologias prévias ao momento do transplante, sendo fundamental o rastreamento e avaliações periódicas das condições clínicas, antropométricas e laboratoriais destes indivíduos. Logo, a conscientização da equipe de saúde e dos pacientes sobre esta necessidade é primordial.

O referido estudo teve início em meados de 2019 com a motivação da falta do quimioterápico carmustina no mercado brasileiro. Não existe um consenso sobre o regime de condicionamento ideal para estes pacientes que vão se submeter ao TACTH por linfoma, pelo fato de que há eventualmente indisponibilidade de alguns medicamentos, alinhado ao risco de toxicidades conhecidas dos mesmos, gera a necessidade de esquemas terapêuticos que forneçam menor toxicidade, maior efetividade e menor tempo de neutropenia. Com estes objetivos o serviço de hematologia do HU-UFJF testou a toxicidade da lomustina em associação a etoposídeo e ciclofosfamida em um esquema desenhado 3 + 3 focado na determinação da dose máxima tolerada para se administrar no D-5. Cinco coortes da lomustine foram testadas: 200 mg/m², 300 mg/m², 400 mg/m², 500 mg/m² e 600 mg/m² associado a etoposídeo 1 gr/m² no D -5 seguido por ciclofosfamida 2 gr/m² por 3 dias. A toxicidade limitante de dose foi definida como toxicidade não hematológica graus 3 e 4, morte ou o atraso na pega medular em mais de 30 dias. A dose máxima tolerada foi 400 mg/m² e desde então este esquema está sendo utilizado no serviço (LEAL et al; 2022).

Neste contexto, os pacientes participantes deste protocolo foram convidados para rastreio e avaliação de possíveis complicações de longo prazo pós regime de condicionamento (LEC). Do total de pacientes submetidos ao referido regime, 61,5% (24 pacientes) foram submetidos a reavaliação em até 4 anos após TACTH para análise de parâmetros endocrinológicos, metabólicos, massa óssea e rastreio de sarcopenia.

As complicações após transplante são consideradas agudas até 100 dias do procedimento e se correlacionam mais às toxicidades relacionadas a infusões, infecções, neutropenia febril, diarreia, mucosite, arritmia cardíaca além da piora na qualidade de vida (KAUFMAN, 2012). Outrossim, das complicações de longo prazo destacam-se, principalmente, as toxicidades endocrinometabólicas, massa óssea e sistema musculoesquelético (MATTHEWS et al., 2019). Este projeto conseguiu avaliar 39 pacientes que foram transplantados desde 2005 por linfoma, sendo a maioria por linfoma Hodgkin (64,1%) e do sexo feminino (58,9%), embora linfoma acometa mais homens (ASLANI et al., 2024) (MAFRA et al., 2022) e LNH seja mais frequente e apresente maior evolução para TACTH (BHATT; VOSE, 2014) .

Dos resultados, destaco como mais relevantes a prevalência de diabetes mellitus do tipo 2 diagnosticado após transplante em 10,2% (n=4), SM em 33,3%

(n=13) e obesidade diagnosticada pelo FMI em 33,3% (n= 13). A amostra do estudo é jovem com mediana de idade de 39 anos (21- 66 anos). Considerando o diagnóstico de excesso de peso (IMC > igual a 25) a frequência foi de 51,2% (20 pacientes). O diagnóstico de obesidade apresentou concordância entre os dois métodos analisados no estudo (FMI e IMC) $p=0,000$. Dos 16 pacientes com peso considerado normal pelo IMC (eutrófico), 4 (25%) eram metabolicamente alterados (estavam em acompanhamento para hipertensão ou dislipidemia ou hiperglicemia) e, dos 8 pacientes classificados por sobrepeso 2 (25%) também apresentavam alterações metabólicas. Enfatizamos a necessidade do diagnóstico da obesidade e caracterização dos seus subfenótipos, visto que a obesidade é uma doença de caráter epidêmico, complexa e multifatorial e frequentemente associada ao aumento da mortalidade nos pacientes com câncer (SCHEICH et al., 2019).

A prevalência de sarcopenia diagnosticada através dos critérios atualizados pela última diretriz europeia (CRUZ-JENTOFT et al., 2019) foi 15,3% (n=6) e, conjuntamente, sarcopenia + pré sarcopenia chegaram a 28,2% (n= 11), conferindo uma correlação negativa com o tempo após transplante $OR=0,951$ (IC 95%= 0,906-0,999), pois acometeu apenas pacientes submetidos ao protocolo LEC quando comparado aos outros regimes (CBV e LEAM); $p=0,044$. Vale destacar, que a sarcopenia é uma condição associada a estados inflamatórios, sendo agravada pelo hipogonadismo e inatividade física (WANG et al., 2024; MORLEY, 2017), frequentes neste grupo de pacientes. Alteração na massa óssea ocorreu em 23% (n=9) e apresentou correlação positiva com a idade no momento da avaliação médica $OR=1,12$ (95% IC= 1,032- 1,215); $p=0,007$, sendo osteoporose densitométrica diagnosticada em duas pacientes (5,1%) que já estavam no período da pós menopausa antes do transplante. Apenas 15,3% (n=2) dos pacientes com alteração na massa óssea tinham hiperparatireoidismo secundário à deficiência da vitamina D ($p=0,408$). Quanto a avaliação do eixo gonadotrófico, corroborando com os dados da literatura, o hipogonadismo hipergonadotrófico ocorreu em 14 mulheres (70%), com a mediana do tempo em amenorreia de 12 meses (2- 172), sendo dado importante pois, muitas teriam se beneficiado com a terapia hormonal após diagnóstico confirmado da falência ovariana. Em contrapartida, os homens apresentaram níveis médios de testosterona total dentro da normalidade, $687,36 \pm 404,19$ ng/dl (334- 1674 ng/dl), entretanto 81% dos mesmos (n=13) apresentaram níveis séricos de FSH acima do limite superior do método avaliado, sugerindo acometimento das células de Sertoli

testicular, que são sabidamente mais quimiossensíveis, com preservação das células de Leydig, produtoras de testosterona. (GIUDICE et al., 2023).

Quanto a saúde mental dos pacientes transplantados, o grupo controle apresentou maior frequência de estresse, provavelmente pode ser justificado pelo efeito “adversidade superada” em que pacientes que passam por tratamentos intensos podem desenvolver uma resiliência psicológica, promovendo maior valorização da vida e um fortalecimento emocional (TROY et al.; 2023).

Dentre as potencialidades do referido estudo, merece destaque o fato de que o diagnóstico de sarcopenia foi realizado através da DXA, que é o exame padrão ouro para avaliação da composição corporal. Não havia na literatura mundial uma publicação sobre rastreio de sarcopenia após TACTH por linfoma realizada com os novos critérios de sarcopenia pela EWGSOP2. Além da avaliação de possíveis complicações endocrinológicas e metabólicas frequentemente negligenciadas nesta população.

Em relação às possíveis limitações estão o tamanho amostral e o fato de ser um grupo de pacientes submetidos a protocolos específicos de tratamento, não permitindo inferências para outras populações de pacientes com diagnóstico de linfoma.

Desta forma, vale destacar que os pacientes transplantados por linfoma estão experimentando maior tempo de sobrevida global devido aos avanços no tratamento. Contudo, as complicações podem ocorrer após anos da quimioterapia de alta dose, muitas descritas previamente na literatura como distúrbios relacionados à resistência à insulina, à ocorrência de hipogonadismo, infertilidade, diminuição da massa óssea e sarcopenia. Entretanto, existem lacunas referentes ao plano de acompanhamento de longo prazo para este grupo de pacientes e necessidade de implementação de estratégias importantes a serem instituídas, como:

- Elaboração de protocolo multidisciplinar de acompanhamento destes pacientes, visando prevenção dos conhecidos fatores de risco modificáveis para minimizar os riscos de doenças cardiovasculares, além do rastreio e tratamento de outras condições crônicas de saúde, como as doenças endócrino metabólicas e a sarcopenia.

- Identificação dos pacientes que chegam ao transplante com condições crônicas de saúde como obesidade, diabetes, HAS, dislipidemia e sarcopenia, pois estes indivíduos terão maior risco de complicações ao longo do tempo

9 REFERÊNCIAS

A. V. HOFFBRAND; P. A. H. MOSS. **Fundamentos em Hematologia** . 7. ed. [s.l: s.n.].

ADRIANA ORCESI PEDRO; PÉROLA GRINBERG PLAPLER; VERA LÚCIA SZEJNFELD. **Manual Brasileiro de Osteoporose**. 1. ed. [s.l: s.n.].

ALMEIDA, Vera Lúcia De; LEITÃO, Andrei; REINA, Luisa del Carmen Barrett; MONTANARI, Carlos Alberto; DONNICI, Claudio Luis; LOPES, Míriam Teresa Paz. Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: uma introdução. **Química Nova**, [S. l.], v. 28, n. 1, p. 118–129, 2005. DOI: 10.1590/S0100-40422005000100021.

ANDERSON JOÃO SIMIONE; CINTHYA CORREA DA SILVA; PAULA MOREIRA DA SILVA SABAINI. CURRENT USE AND OUTCOMES OF HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION: BRAZILIAN SUMMARY SLIDES – 2024. [S. l.], 2024.

ANSELL, Stephen M. Non-Hodgkin Lymphoma: Diagnosis and Treatment. **Mayo Clinic Proceedings**, [S. l.], v. 90, n. 8, p. 1152–1163, 2015. a. DOI: 10.1016/j.mayocp.2015.04.025.

ANSELL, Stephen M. Hodgkin lymphoma: A 2020 update on diagnosis, risk-stratification, and management. **American Journal of Hematology**, [S. l.], v. 95, n. 8, p. 978–989, 2020. a. DOI: 10.1002/ajh.25856.

ARDESHNA, Kirit M. et al. Rituximab versus a watch-and-wait approach in patients with advanced-stage, asymptomatic, non-bulky follicular lymphoma: an open-label randomised phase 3 trial. **The Lancet Oncology**, [S. l.], v. 15, n. 4, p. 424–435, 2014. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70027-0.

ARMITAGE, James O. Bone Marrow Transplantation. **New England Journal of Medicine**, [S. l.], v. 330, n. 12, p. 827–838, 1994. DOI: 10.1056/NEJM199403243301206.

ASLANI, Armin; MORSALI, Soroush; MOUSAVI, Seyed Ehsan; CHOUPANI, Samireh; YEKTA, Zahra; NEJADGHADERI, Seyed Aria. Adult Hodgkin lymphoma incidence trends in the United States from 2000 to 2020. **Scientific Reports**, [S. l.], v. 14, n. 1, p. 20500, 2024. DOI: 10.1038/s41598-024-69975-3.

AYASH, L. J. et al. Cyclophosphamide pharmacokinetics: correlation with cardiac toxicity and tumor response. **Journal of Clinical Oncology**, [S. l.], v. 10, n. 6, p. 995–1000, 1992. DOI: 10.1200/JCO.1992.10.6.995.

BAKER, K. S.; CHOW, E.; STEINBERGER, J. Metabolic syndrome and cardiovascular risk in survivors after hematopoietic cell transplantation. **Bone Marrow Transplantation**, [S. l.], v. 47, n. 5, p. 619–625, 2012. DOI: 10.1038/bmt.2011.118.

BENJAMIN IZAR; DUSTIN DZUBE; JAMES M CLEARY; CONSTANTINE S MITSIADES; PAUL G RICHARDSON; JEFFREY A BARNES; BRUCE A CHABNER.

Pharmacology and toxicity of antineoplastic drugs. *Em: Willians Manual of Hematology*. [s.l: s.n.]. v. 10 edition.

BHATT, Vijaya Raj; VOSE, Julie M. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Non-Hodgkin Lymphoma. **Hematology/Oncology Clinics of North America**, [S. l.], v. 28, n. 6, p. 1073–1095, 2014. DOI: 10.1016/j.hoc.2014.08.015.

BOWZYK AL-NAEEB, Anna; AJITHKUMAR, Thankamma; BEHAN, Sarah; HODSON, Daniel James. Non-Hodgkin lymphoma. **BMJ**, [S. l.], p. k3204, 2018. a. DOI: 10.1136/bmj.k3204.

BRAY, Freddie; FERLAY, Jacques; SOERJOMATARAM, Isabelle; SIEGEL, Rebecca L.; TORRE, Lindsey A.; JEMAL, Ahmedin. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, [S. l.], v. 68, n. 6, p. 394–424, 2018. DOI: 10.3322/caac.21492.

BRÖCKELMANN, Paul J.; EICHENAUER, Dennis A.; JAKOB, Tina; FOLLMANN, Markus; ENGERT, Andreas; SKOETZ, Nicole. Clinical practice guideline: Hodgkin lymphoma in adults—diagnosis, treatment, and follow-up. **Deutsches Arzteblatt International**, [S. l.], v. 115, n. 31–32, p. 535–540, 2018. DOI: 10.3238/arztebl.2018.0535.

CARBONE, P. P.; KAPLAN, H. S.; MUSSHOF, K.; SMITHERS, D. W.; TUBIANA, M. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. **Cancer research**, [S. l.], v. 31, n. 11, p. 1860–1, 1971.

CHAO, Nelson J.; KASTRISSIOS, Helen; LONG, Gwynn D.; NEGRIN, Robert S.; HORNING, Sandra J.; WONG, Ruby M.; BLASCHKE, Terrance F.; BLUME, Karl G. A new preparatory regimen for autologous bone marrow transplantation for patients with lymphoma. **Cancer**, [S. l.], v. 75, n. 6, p. 1354–1359, 1995. DOI: 10.1002/1097-0142(19950315)75:6<1354::AID-CNCR2820750618>3.0.CO;2-M.

CHESON, Bruce D.; FISHER, Richard I.; BARRINGTON, Sally F.; CAVALLI, Franco; SCHWARTZ, Lawrence H.; ZUCCA, Emanuele; LISTER, T. Andrew. Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. **Journal of Clinical Oncology**, [S. l.], v. 32, n. 27, p. 3059–3067, 2014. a. DOI: 10.1200/JCO.2013.54.8800.

CONNORS, Joseph M.; COZEN, Wendy; STEIDL, Christian; CARBONE, Antonino; HOPPE, Richard T.; FLECHTNER, Hans Henning; BARTLETT, Nancy L. Hodgkin lymphoma. **Nature Reviews Disease Primers**, [S. l.], v. 6, n. 1, 2020. DOI: 10.1038/s41572-020-0189-6.

COPELAN, Edward A. Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. **New England Journal of Medicine**, [S. l.], v. 354, n. 17, p. 1813–1826, 2006. DOI: 10.1056/NEJMra052638.

CRUZ-JENTOFT, Alfonso J. et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. **Age and Ageing**, [S. l.], v. 48, n. 1, p. 16–31, 2019. DOI: 10.1093/ageing/afy169.

DAHI, Parastoo B. et al. Toxicities of high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic cell transplantation in older patients with lymphoma. **Blood Advances**, [S. l.], v. 5, n. 12, p. 2608–2618, 2021. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020004167.

DEFILIPP ZACHARIAH et al. Evolution of body composition following autologous and allogeneic hematopoietic cell transplantation: incidence of sarcopenia and association with clinical outcomes. **Biol Blood Marrow Transplant**, [S. l.], v. 24, p. 1741–1747, 2018.

DOLORES SHOBACK; ROBERT MARCUS; DANIEL BIKLE. **Endocrinologia Básica e Clínica**. 7. ed. [s.l: s.n.].

DOS SANTOS, K. B.; COSTA, L. J.; ATALLA, A.; PEREIRA, J.; HALLACK-NETO, A. E. Lomustine use in combination with etoposide, cytarabine and melphalan in a brief conditioning regimen for auto-HSCT in patients with lymphoma: the optimal dose. **Bone Marrow Transplantation**, [S. l.], v. 49, n. 9, p. 1239–1240, 2014. DOI: 10.1038/bmt.2014.121.

EKSTRÖM-SMEDBY, Karin. Epidemiology and etiology of non-Hodgkin lymphoma – a review. **Acta Oncologica**, [S. l.], v. 45, n. 3, p. 258–271, 2006. DOI: 10.1080/02841860500531682.

FRANCIS S GREENSPAN; DAVID G GARDNER. **Endocrinologia Básica e Clínica**. 7. ed. Porto Alegre.

FRIEDBERG, Jonathan W. et al. Follicular Lymphoma in the United States: First Report of the National LymphoCare Study. **Journal of Clinical Oncology**, [S. l.], v. 27, n. 8, p. 1202–1208, 2009. DOI: 10.1200/JCO.2008.18.1495.

GIUDICE, Valentina; GURNARI, Carmelo; PAGLIUCA, Simona; CASTALDI, Maria Antonietta; SELLERI, Carmine. Editorial: Endocrinological sequelae of hematopoietic stem cell transplantation. **Frontiers in Endocrinology**, [S. l.], v. 14, 2023. DOI: 10.3389/fendo.2023.1151213.

GREGSON, Celia L. et al. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. **Archives of Osteoporosis**, [S. l.], v. 17, n. 1, p. 58, 2022. DOI: 10.1007/s11657-022-01061-5.

HUANG, Li; LIU, Yadong; LIN, Taiping; HOU, Lisha; SONG, Quhong; GE, Ning; YUE, Jirong. Reliability and validity of two hand dynamometers when used by community-dwelling adults aged over 50 years. **BMC Geriatrics**, [S. l.], v. 22, n. 1, 2022. DOI: 10.1186/s12877-022-03270-6.

JACOBSEN, Eric. Follicular lymphoma: 2023 update on diagnosis and management. **American Journal of Hematology**, [S. l.], v. 97, n. 12, p. 1638–1651, 2022. DOI: 10.1002/ajh.26737.

JAYASENA, Channa N. et al. Society for Endocrinology guidelines for testosterone replacement therapy in male hypogonadism. **Clinical Endocrinology**, [S. l.], v. 96, n. 2, p. 200–219, 2022. DOI: 10.1111/cen.14633.

JIANG, Manli; BENNANI, N. Nora; FELDMAN, Andrew L. Lymphoma classification update: T-cell lymphomas, Hodgkin lymphomas, and histiocytic/dendritic cell neoplasms. **Expert Review of Hematology**, [S. l.], v. 10, n. 3, p. 239–249, 2017. a. DOI: 10.1080/17474086.2017.1281122.

JINDAL, Nishant et al. Fertility outcomes in patients desiring conception following autologous stem cell transplantation for hodgkin lymphoma using LACE conditioning. **Bone Marrow Transplantation**, [S. l.], v. 59, n. 3, p. 417–418, 2024. DOI: 10.1038/s41409-023-02179-x.

KAUFMAN, Jonathan L. Toxicities of Mobilized Stem Cell Infusion. *Em*: [s.l: s.n.]. p. 111–115. DOI: 10.1007/978-1-61779-943-3_10.

KELLY, Thomas L.; WILSON, Kevin E.; HEYMSFIELD, Steven B. Dual Energy X-Ray Absorptiometry Body Composition Reference Values from NHANES. **PLoS ONE**, [S. l.], v. 4, n. 9, p. e7038, 2009. DOI: 10.1371/journal.pone.0007038.

KUK, Jennifer L.; ARDERN, Chris I.; CHURCH, Timothy S.; SHARMA, Arya M.; PADWAL, Raj; SUI, Xuemei; BLAIR, Steven N. Edmonton Obesity Staging System: association with weight history and mortality risk. **Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism**, [S. l.], v. 36, n. 4, p. 570–576, 2011. DOI: 10.1139/h11-058.

LEAL, Christianne Tolêdo de Souza; COSTA, Luciano José Megale; PEREIRA, Juliana; DUARTE, Fernando Barroso; TAVARES, Raphael Barros; ATALLA, Angelo; SABIONI, Bruna Sousa; NETO, Abrahão Elias Hallack. Maximum-tolerated dose of lomustine used in combination with etoposide and cyclophosphamide in conditioning regimen for hematopoietic stem cell transplantation in lymphoma patients. **Bone Marrow Transplantation**, [S. l.], v. 57, n. 2, p. 309–311, 2022. a. DOI: 10.1038/s41409-021-01531-3.

Lomustine. [s.d.].

LOURES, Marco Antônio R. et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Reumatologia para diagnóstico e tratamento da osteoporose em homens. **Revista Brasileira de Reumatologia**, [S. l.], v. 57, p. 497–514, 2017. DOI: 10.1016/J.RBR.2017.06.002. Acesso em: 2 out. 2024.

LUCIO VILAR. **Endocrinologia Clínica**. 6. ed. Rio de Janeiro. v. 1

LUO, Jiajun; CRAVER, Andrew; BAHL, Kendall; STEPNIK, Liz; MOORE, Kayla; KING, Jaime; ZHANG, Yawei; ASCHEBROOK-KILFOY, Briseis. Etiology of non-Hodgkin lymphoma: A review from epidemiologic studies. **Journal of the National Cancer Center**, [S. l.], v. 2, n. 4, p. 226–234, 2022. DOI: 10.1016/j.jncc.2022.08.003.

MAFRA, Allini; LAVERSANNE, Mathieu; GOSPODAROWICZ, Mary; KLINGER, Paulo; DE PAULA SILVA, Neimar; PIÑEROS, Marion; STELIAROVA-FOUCHER, Eva; BRAY, Freddie; ZNAOR, Ariana. Global patterns of <sc>non-Hodgkin</sc> lymphoma in 2020. **International Journal of Cancer**, [S. l.], v. 151, n. 9, p. 1474–1481, 2022. DOI: 10.1002/ijc.34163.

MAGEDANZ, Lucas; LEAL, Jessica Vick de Oliveira; SANTOS, Brenda Leandro Dos; BRITO, Evelin Soares De; SAAVEDRA, Pamela Alejandra Escalante; SOARES, Leticia Santana da Silva; D'OLIVEIRA, Leticia da Costa Lima; GALATO, Dayani. Transplante de

células-tronco hematopoiéticas: iniquidades na distribuição em território brasileiro, 2001 a 2020. **Ciência & Saúde Coletiva**, [S. l.], v. 27, n. 8, p. 3239–3247, 2022. DOI: 10.1590/1413-81232022278.03142022.

MARAFIOTI, Theresa et al. **Hodgkin and Reed-Sternberg cells represent an expansion of a single clone originating from a germinal center B-cell with functional immunoglobulin gene rearrangements but defective immunoglobulin transcription**. [s.l.: s.n.].

MATASAR, Matthew J.; ZELENETZ, Andrew D. Overview of Lymphoma Diagnosis and Management. **Radiologic Clinics of North America**, [S. l.], v. 46, n. 2, p. 175–198, 2008. DOI: 10.1016/j.rcl.2008.03.005.

MATTHEWS, Juliana; EPLIN, Dwight; SAVANI, Bipin; LEON, Barbara Gisella Carranza; MATHENY, Leslee. Managing Endocrine Disorders in Adults After Hematopoietic Stem Cell Transplantation. **Clinical Hematology International**, [S. l.], v. 1, n. 4, p. 180, 2019. a. DOI: 10.2991/chi.d.190917.001.

MCDONALD, G. et al. Metabolism-based cyclophosphamide dosing for hematopoietic cell transplant. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, [S. l.], v. 78, n. 3, p. 298–308, 2005. DOI: 10.1016/j.clpt.2005.05.005.

MEIRELLES, Eduardo de Souza. Diagnóstico por imagem na osteoporose. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, [S. l.], v. 43, n. 6, p. 423–427, 1999. DOI: 10.1590/S0004-27301999000600006.

MILLS, W.; STRANG, J.; GOLDSTONE, A. H.; LINCH, D. C. Dose Intensification of Etoposide in the BEAM ABMT Protocol for Malignant Lymphoma. **Leukemia & Lymphoma**, [S. l.], v. 17, n. 3–4, p. 263–270, 1995. DOI: 10.3109/10428199509056831.

Ministério da Saúde Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva
Ministério da Saúde Instituto Nacional de Câncer. . [s.l.: s.n.].

MISHRA, Gita D.; DAVIES, Melanie C.; HILLMAN, Sarah; CHUNG, Hsin-Fang; ROY, Subho; MACLARAN, Kate; HICKEY, Martha. Optimising health after early menopause. **The Lancet**, [S. l.], v. 403, n. 10430, p. 958–968, 2024. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)02800-3.

MORLEY, John E. Hormones and Sarcopenia. **Current Pharmaceutical Design**, [S. l.], v. 23, n. 30, 2017. DOI: 10.2174/1381612823666161123150032.

NAKAYAMA, Kazutaka et al. Receiving information on fertility- and menopause-related treatment effects among women who undergo hematopoietic stem cell transplantation: Changes in perceived importance over time. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, [S. l.], v. 15, n. 11, p. 1465–1474, 2009. DOI: 10.1016/j.bbmt.2009.07.019.

OEI, Tian P. S.; SAWANG, Sukanlaya; GOH, Yong Wah; MUKHTAR, Firdaus. Using the Depression Anxiety Stress Scale 21 (DASS-21) across cultures. **International Journal of Psychology**, [S. l.], v. 48, n. 6, p. 1018–1029, 2013. DOI: 10.1080/00207594.2012.755535.

OLIVEIRA, Laís Vanessa Assunção; SANTOS, Bruna Nicole Soares Dos; MACHADO, Ísis Eloah; MALTA, Deborah Carvalho; VELASQUEZ-MELENDZ, Gustavo; FELISBINO-

MENDES, Mariana Santos. Prevalência da Síndrome Metabólica e seus componentes na população adulta brasileira. **Ciência & Saúde Coletiva**, [S. l.], v. 25, n. 11, p. 4269–4280, 2020. DOI: 10.1590/1413-812320202511.31202020.

ORIO, Francesco et al. Endocrinopathies after Allogeneic and Autologous Transplantation of Hematopoietic Stem Cells. **The Scientific World Journal**, [S. l.], v. 2014, p. 1–13, 2014. DOI: 10.1155/2014/282147.

PAVIGLIANITI, Annalisa. Endocrine and Metabolic Disorders After Hematopoietic Stem Cell Transplantation Annalisa Paviglianiti Metabolic Diseases in Hematology. **Turkish Journal of Hematology**, [S. l.], 2019. DOI: 10.4274/tjh.galenos.2019.2019.0248.

PAZ, Alessandra; BITTENCOURT, Rosane; LERNER, Decio; MANCA, Camila; SOUZA, Mair; BAIOCCHI, Otavio; BACHOUR, Philip; MELO, Leila Pessoa De; NABHAN, Samir Kanaan. HSCT FOR HODGKIN LYMPHOMA. **JBMTCT**, [S. l.], v. 2, n. 1, p. 101–108, 2021. DOI: 10.46765/2675-374X.2021v4n1p101-108.

PERZ, J. B. et al. LACE-conditioned autologous stem cell transplantation for relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: treatment outcome and risk factor analysis in 67 patients from a single centre. **Bone Marrow Transplantation**, [S. l.], v. 39, n. 1, p. 41–47, 2007. DOI: 10.1038/sj.bmt.1705544.

REYHANOGLU, Gizem; TADI, Prasanna. **Etoposide**. [s.l: s.n.].

RIYADH SAIF-ALI; NOR AZMI KAMARUDDIN; MOLHAM AL-HABORI. Relationship of metabolic syndrome defined by IDF or revised NCEP ATP III with glycemic control among Malaysians with Type 2 Diabetes. **Journal of diabetology and metabolic syndrome**, [S. l.], v. 12, n. 67, p. 67, 2020.

ROMAGUERA, Jorge E. et al. Frequency of gastrointestinal involvement and its clinical significance in mantle cell lymphoma. **Cancer**, [S. l.], v. 97, n. 3, p. 586–591, 2003. DOI: 10.1002/cncr.11096.

ROSSINI, Alessandro; LANZI, Roberto; GALEONE, Carlotta; PELUCCHI, Claudio; PENNACCHIONI, Mario; PERTICONE, Francesca; SIRTORI, Marcella; LOSA, Marco; RUBINACCI, Alessandro. Bone and body composition analyses by DXA in adults with GH deficiency: effects of long-term replacement therapy. **Endocrine**, [S. l.], v. 74, n. 3, p. 666–675, 2021. DOI: 10.1007/s12020-021-02835-6.

RUMMEL, Mathias J. et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. **The Lancet**, [S. l.], v. 381, n. 9873, p. 1203–1210, 2013. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61763-2.

SAHINOZ, Melis; LUTHER, James M.; MASHAYEKHI, Mona; JUNG, Dae Kwang; IKIZLER, T. Alp; ENGELHARDT, Brian G. Hematologic malignancies magnify the effect of body mass index on insulin resistance in cancer survivors. **Blood Advances**, [S. l.], v. 6, n. 7, p. 1981–1990, 2022. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021006241.

SALLES, Gilles et al. Rituximab combined with chemotherapy and interferon in follicular lymphoma patients: results of the GELA-GOELAMS FL2000 study. **Blood**, [S. l.], v. 112, n. 13, p. 4824–4831, 2008. DOI: 10.1182/blood-2008-04-153189.

SALOOJA, Nina; SHOHAM, Zeev; DALLE, Jean-Hugues. Endocrine Disorders, Fertility and Sexual Health. Em: **The EBMT Handbook**. Cham: Springer International Publishing, 2019. p. 421–427. DOI: 10.1007/978-3-030-02278-5_56.

SAMPAIO NETTO, Osvaldo; COUTINHO, Larissa de Oliveira Lima; SOUZA, Danielle Cristina De. Análise da nova classificação de laudos de densitometria óssea. **Radiologia Brasileira**, [S. l.], v. 40, n. 1, p. 23–25, 2007. DOI: 10.1590/S0100-39842007000100007.

SCHEICH, Sebastian et al. Obesity is associated with an impaired survival in lymphoma patients undergoing autologous stem cell transplantation. **PLOS ONE**, [S. l.], v. 14, n. 11, p. e0225035, 2019. DOI: 10.1371/journal.pone.0225035.

SEHN, Laurie H. et al. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. **Blood**, [S. l.], v. 109, n. 5, p. 1857–1861, 2007. DOI: 10.1182/blood-2006-08-038257.

SHANKLAND, Kate R.; ARMITAGE, James O.; HANCOCK, Barry W. Non-Hodgkin lymphoma. **The Lancet**, [S. l.], v. 380, n. 9844, p. 848–857, 2012. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60605-9.

SHERF-DAGAN, Shiri et al. A multifaceted training tool to reduce weight bias among healthcare students: A randomized controlled trial. **Obesity Research & Clinical Practice**, [S. l.], v. 18, n. 1, p. 35–42, 2024. DOI: 10.1016/j.orcp.2023.12.002.

SIMIONE, Anderson João et al. Current use and outcomes of hematopoietic stem cell transplantation: The first Brazilian summary slides. **JOURNAL OF BONE MARROW TRANSPLANTATION AND CELLULAR THERAPY**, [S. l.], v. 2, n. 2, p. p99, 2021. DOI: 10.46765/2675-374X.2021v2n2p99.

SIMIONE, Anderson João et al. Current use and outcomes of hematopoietic stem cell transplantation: Brazilian summary slides. **JOURNAL OF BONE MARROW TRANSPLANTATION AND CELLULAR THERAPY**, [S. l.], v. 3, n. 2, p. 171, 2022. DOI: 10.46765/2675-374X.2022v3n2p171.

SINGH, Rohit; SHAIK, Shabana; NEGI, BhupenderSingh; RAJGURU, JagadishPrasad; PATIL, PankajBajirao; PARIHAR, AnujSingh; SHARMA, Uma. Non-Hodgkin's lymphoma: A review. **Journal of Family Medicine and Primary Care**, [S. l.], v. 9, n. 4, p. 1834, 2020. DOI: 10.4103/jfmpe.jfmpe_1037_19.

SOLAL-CÉLIGNY, Philippe et al. Watchful Waiting in Low-Tumor Burden Follicular Lymphoma in the Rituximab Era: Results of an F2-Study Database. **Journal of Clinical Oncology**, [S. l.], v. 30, n. 31, p. 3848–3853, 2012. DOI: 10.1200/JCO.2010.33.4474.

SRISKANDARAJAH, Priya; DEARDEN, Claire E. Epidemiology and environmental aspects of marginal zone lymphomas. **Best Practice & Research Clinical Haematology**, [S. l.], v. 30, n. 1–2, p. 84–91, 2017. DOI: 10.1016/j.beha.2016.07.002.

STUART, Monic J. et al. Efficacy and toxicity of a CCNU-containing high-dose chemotherapy regimen followed by autologous hematopoietic cell transplantation in relapsed or refractory Hodgkin's disease. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, [S. l.], v. 7, n. 10, p. 552–560, 2001. DOI: 10.1016/S1083-8791(01)70015-8.

SUMRANSUB, Nuttavut et al. Sarcopenia Predicts Inferior Progression-Free Survival in Lymphoma Patients Treated with Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation. **Transplantation and Cellular Therapy**, [S. l.], v. 29, n. 4, p. 263.e1-263.e7, 2023. DOI: 10.1016/j.jtct.2023.01.015.

SWERDLOFF, Ronald S.; DUDLEY, Robert E.; PAGE, Stephanie T.; WANG, Christina; SALAMEH, Wael A. Dihydrotestosterone: Biochemistry, Physiology, and Clinical Implications of Elevated Blood Levels. **Endocrine Reviews**, [S. l.], v. 38, n. 3, p. 220–254, 2017. DOI: 10.1210/er.2016-1067.

SWERDLOW, Steven H. et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. **Blood**, [S. l.], v. 127, n. 20, p. 2375–2390, 2016. DOI: 10.1182/blood-2016-01-643569.

SWERDLOW, Steven H. et al. Review Series THE UPDATED WHO CLASSIFICATION OF HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. [S. l.], [s.d.]. DOI: 10.1182/blood-2016. Disponível em: <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/127/20/2375/1393632/2375.pdf>.

TAVAKKOLI, Montreh; BARTA, Stefan K. 2024 Update: Advances in the risk stratification and management of large B-cell lymphoma. **American Journal of Hematology**, [S. l.], v. 98, n. 11, p. 1791–1805, 2023. a. DOI: 10.1002/ajh.27075.

TOLEDO COSTA MAYRINK, Graziela; DINIZ FERREIRA, Julia; BORGES DOS SANTOS, Kelli; HALLACK NETO, Abrahão Elias. Vírus Epstein-Barr associado ao Linfoma de Hodgkin clássico: um estudo de casos. **HU Revista**, [S. l.], v. 49, p. 1–9, 2024. DOI: 10.34019/1982-8047.2023.v49.43242.

TROY Allison S, WILLROTH Emily S, SHALLCROSS Amanda J, GIULIANI Nicole R et al. Psychological Resilience: An Affect-Regulation Framework. **Annu Rev Psychol** 2023 Jan 18;74:547-576. doi: 10.1146/annurev-psych-020122-041854.

VELY, Agathe et al. Toxicity Profile According to Etoposide and Cytarabine Dosing in Patients with Lymphoma Receiving Autologous Stem Cell Transplantation Following BEAM Conditioning. **Annals of Hematology**, [S. l.], v. 102, n. 8, p. 2225–2231, 2023. DOI: 10.1007/s00277-023-05333-z.

VIANA, Joana Ude; DIAS, João Marcos Domingues; PEREIRA, Leani Souza Máximo; SILVA, Silvia Lanziotti Azevedo Da; HOELZLE, Lucas Freitas; DIAS, Rosângela Corrêa. Pontos de corte alternativos para massa muscular apendicular para verificação da sarcopenia em idosos brasileiros: dados da Rede Fibra - Belo Horizonte/Brasil. **Fisioterapia e Pesquisa**, [S. l.], v. 25, n. 2, p. 166–172, 2018. DOI: 10.1590/1809-2950/17533725022018.

WANG, Jing; XIANG, Yaoxian; WU, Lihui; ZHANG, Chan; HAN, Baojuan; CHENG, Yurong; TONG, Yingying; YAN, Dong; WANG, Li. The association between inflammatory

cytokines and sarcopenia-related traits: a bi-directional Mendelian randomization study. **European Journal of Clinical Nutrition**, [S. l.], v. 78, n. 12, p. 1032–1040, 2024. DOI: 10.1038/s41430-024-01486-w.

WARD, Elizabeth; DESANTIS, Carol; ROBBINS, Anthony; KOHLER, Betsy; JEMAL, Ahmedin. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, [S. l.], v. 64, n. 2, p. 83–103, 2014. DOI: 10.3322/caac.21219.

X PUNDOLE; HI CHEEMA; GS PETITTO; MA LOPES-OLIVO; ME SUAREZ-ALMAZOR. Prevention and treatment of bone loss and fractures in patients undergoing a hematopoietic stem cell transplant: a systematic review and meta-analysis. [S. l.], n. 52, p. 663–670, 2017.

XU, Xin Tian; HE, Dong Liang; TIAN, Meng Xing; WU, Hui Jing; JIN, Xin. **Prognostic Value of Sarcopenia in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With R-CHOP: A Systematic Review and Meta-Analysis**. **Frontiers in Nutrition**Frontiers Media S.A., , 2022. DOI: 10.3389/fnut.2022.816883.

ZAHID, Umar; AKBAR, Faisal; AMARANENI, Akshay; HUSNAIN, Muhammad; CHAN, Onyee; RIAZ, Irbaz Bin; MCBRIDE, Ali; IFTIKHAR, Ahmad; ANWER, Faiz. A Review of Autologous Stem Cell Transplantation in Lymphoma. **Current Hematologic Malignancy Reports**, [S. l.], v. 12, n. 3, p. 217–226, 2017. DOI: 10.1007/s11899-017-0382-1.

10 ANEXOS:

Anexo 10.1: Termo de consentimento livre e esclarecido do projeto

	HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HU-UFJF	
---	---	---

SERVIÇO DE HEMATOLOGIA/HEMOTERAPIA DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA

Pesquisador Responsável: Christianne Tolêdo de Souza Leal

Endereço: Av Rio Branco 2337/804

CEP: 36010-011 Juiz de Fora – MG Telefone: 32-988285484

E-mail: christianneleal74@gmail.com

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O Sr. (a) _____ está sendo convidado (a) como voluntário (a) a participar da pesquisa “AVALIAÇÃO HORMONAL, MASSA ÓSSEA E SARCOPENIA EM PACIENTES PÓS QUIMIOTERAPIA EM ALTA DOSE PARA TRANSPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS POR LINFOMA”. Neste estudo pretendemos identificar possíveis alterações hormonais, da massa óssea e sarcopenia em pacientes submetidos a 3 protocolos de quimioterapia em altas doses e transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas para tratamento de linfoma desde o ano de 2004. O motivo que nos leva a estudar é porque podem existir diferenças quanto a avaliação hormonal, massa óssea, força e função muscular em pacientes submetidos a transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas e quimioterapia em altas doses para tratamento do linfoma. A avaliação hormonal será feita através da coleta de sangue periférico. A sarcopenia conjuntamente com a densidade mineral óssea serão analisadas através da densitometria de corpo inteiro.

Para este estudo adotaremos os seguintes procedimentos: após serem selecionados os pacientes submetidos ao transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas por linfoma e que concordem em participar serão atendidos em um ambulatório especializado criado pela pesquisadora do projeto: Dra Christianne Tolêdo de Souza Leal no Hospital Universitário- HU Santa Catarina. Em uma primeira visita, o Sr (a) responderá vários questionamentos para avaliar: idade, sexo, raça, medicação em uso, tabagismo, etilismo, tempo e intercorrências após transplante, tipo de quimioterapia recebida e sintomas atuais. Em seguida, será realizado exame físico, com medida da pressão arterial, peso, estatura e

medida da circunferência abdominal. Em sequência serão solicitados alguns exames laboratoriais como: glicose, hemograma completo, colesterol total, HDL, Triglicérides, cálcio, fósforo, albumina, fosfatase alcalina, creatinina, aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase, paratormônio, 25hidroxivitaminaD3, calciúria de 24 hs nos pacientes em reposição de cálcio, hormônio tireoestimulante (TSH), Prolactina, hormônio luteinizante (LH), Hormônio folículo estimulante (FSH), testosterona, 17 beta estradiol, somatomedina C. Os seguintes hormônios: T4 livre, Anti tireoperoxidase, Cortisol e hormônio adrenocorticotrofo apenas serão realizados se necessários, mediante queixas clínicas e alterações dos primeiros hormônios realizados. O Sr (a) precisa agendar o dia da coleta destes exames no laboratório do Hospital Universitário (HU CAS) situado à Av. Eugênio do Nascimento, s/n - Dom Bosco, Juiz de Fora - MG, 36038-330. A pesquisadora juntamente com um acadêmico (a) de medicina envolvido (a) no projeto irão solicitar e agendar o dia para realização da densitometria de corpo inteiro assim como os testes de força, preensão palmar e velocidade de caminhada em 3 metros. Você poderá estar exposto a alguns riscos durante as etapas do desenvolvimento desta pesquisa. Por ocasião da coleta de sangue para a realização dos exames, podem ocorrer hematomas (manchas roxas) no local da coleta. Nos exames de densitometria haverá exposição à radiação e, durante a realização dos exercícios, podem ocorrer acidentes ou quedas. No que diz respeito a estes riscos, caberá ao pesquisador responsável orientar e tomar as devidas providências em relação a cada caso. A pesquisa contribuirá para identificar e tratar: as alterações hormonais que podem ocorrer tardiamente pós quimioterapia em altas doses em pacientes submetidos a transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas, além da perda da massa óssea e existência de sarcopenia.

Para participar deste estudo você não terá nenhum custo com a consulta médica e a realização dos exames solicitados, nem receberá qualquer vantagem financeira. Apesar disso, caso sejam identificados e comprovados danos provenientes desta pesquisa, o Sr.(a) tem assegurado o direito a indenização. O Sr. (a) será esclarecido (a) sobre o estudo em qualquer aspecto que desejar e estará livre para participar ou recusar-se a participar. Poderá retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que o Sr. (a) é atendido (a) é atendido pelo pesquisador, que tratará a sua identidade com padrões profissionais de sigilo, atendendo a legislação brasileira (Resolução Nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde), utilizando as informações somente para os fins acadêmicos e científicos.

Os resultados da pesquisa estarão à sua disposição quando finalizada. Seu nome ou o material que indique sua participação não será liberado sem a sua permissão. O(A) Sr(a) não será identificado(a) em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo. Os dados e instrumentos utilizados na pesquisa ficarão arquivados com o pesquisador responsável por um período de 5 (cinco) anos, e após esse tempo serão destruídos. Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias originais, sendo que uma via será arquivada pelo pesquisador responsável, no Centro Hematologia/Hemoterapia do HU Santa Catarina e a outra será fornecida ao Sr.(a).

Eu, _____, portador do documento de Identidade _____ fui informado (a) dos objetivos do estudo “AVALIAÇÃO HORMONAL, MASSA ÓSSEA E SARCOPENIA EM PACIENTES PÓS QUIMIOTERAPIA EM ALTA DOSE PARA TRANSPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS POR

LINFOMA”, de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão de participar se assim o desejar.

Declaro que concordo em participar desse estudo. Recebi uma via deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada à oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Juiz de Fora, _____ de _____ de 202____.

_____ Nome e assinatura do(a) participante	_____ Data
_____ Nome e assinatura do(a) pesquisador	_____ Data
_____ Nome e assinatura da testemunha	_____ Data

Em caso de dúvidas com respeito aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o:

CEP HU-UFJF – Comitê de Ética em Pesquisa HU-UFJF

Rua Catulo Breviglieri, s/nº - Bairro Santa Catarina
CEP.: 36036-110 - Juiz de Fora – MG

Telefone: 4009-5217/ Professora Christianne: 32-988285484

E-mail: cep.hu@ufjf.edu.br

Anexo 10.2: Carta de aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa do HU-UFJF**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DA EMENDA**

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO HORMONAL, MASSA ÓSSEA E SARCOPENIA EM PACIENTES PÓS QUIMIOTERAPIA EM ALTA DOSE PARA TRANSPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS POR LINFOMA

Pesquisador: Christianne Toledo de Souza Leal

Área Temática:

Versão: 5

CAAE: 13677419.9.0000.5133

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
UFJF

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.442.418

Apresentação do Projeto:

Na literatura existem vários estudos sobre o efeito da quimioterapia a longo prazo em pacientes pediátricos contudo faltam dados mais consistentes sobre este mesmo efeito na população adulta. A pergunta chave é: Existem diferenças quanto a avaliação endocrinológica, massa óssea e sarcopenia, a longo prazo, de pacientes pós transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas submetidos a quimioterapia em altas doses, com 2 tipos diferentes de protocolos, para tratamento de linfoma? Os linfomas são um grupo de doenças causadas por linfócitos malignos, que se acumulam nos linfonodos e que produzem um quadro clínico característico de linfonodopatias. Acometem principalmente os linfonodos, que são órgãos do sistema de defesa do organismo, mas podem atingir outros órgãos, especialmente quando em estágios mais avançados. O prognóstico é bastante variável. Existem dois grandes grupos de linfomas (Linfoma de Hodgkin e Linfoma Não Hodgkin). As opções de tratamento são: radioterapia, quimioterapia ou a combinação de ambas podendo ser associado ou não ao transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH), que está bem consolidado em recaídas ou em casos de refratariedade a tratamentos convencionais nos linfomas. O sistema endocrinológico é um dos mais frequentes alvos das complicações pós quimioterapia em altas doses, podendo causar alteração na função tireoidiana, eixo somatotrófico e principalmente eixo gonadal. A quimioterapia em alta dose para tratamento de linfomas está baseada em 2

protocolos: 1) CBV: Ciclofosfamida, Etoposide, Carmustina e LEC- Lomustina, Etoposide e ciclofosfamida.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Objetivo Primário:- Identificar possíveis alterações hormonais, massa óssea e sarcopenia em pacientes submetidos a 2 protocolos de quimioterapia em altas doses pós TCTH para tratamento de linfoma

Objetivo Secundário:

Objetivo secundário:- Descrever características sociodemográficas e variáveis clínicas relacionadas a alterações hormonais, diminuição da massa óssea e sarcopenia.

- Comparar os 2 tipos de protocolos utilizados para tratamento de TCTH quanto as alterações hormonais, demassa óssea e sarcopenia em diferentes tempos do seguimento dos pacientes
- Comparar o questionário de ansiedade e depressão (DASS 21) nos pacientes submetidos a TCTH e nos pacientes hematológicos em acompanhamento ambulatorial sem doença onco hematológica.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Os riscos são: hematomas em decorrência da punção venosa na hora da coleta de sangue periférico para avaliação dos exames laboratoriais envolvidos no projeto como também risco de queda na hora da realização do teste de caminhada. A radiação recebida para realização da densitometria de corpo inteiro é baixa e não há riscos à saúde do pacientes.

Benefícios:

- 1) Identificação de osteoporose ou osteopenia mas precoce com controle dos fatores de risco associados a estas patologia.
- 2) Identificação de qual protocolo quimioterápico pré transplante de células tronco hematopoiéticas pode trazer mais malefícios às saúde do indivíduo quanto a massa óssea, sarcopenia e alterações hormonais.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto está bem estruturado, delineado e fundamentado, sustenta os objetivos do estudo em sua metodologia de forma clara e objetiva, e se apresenta em consonância com os princípios éticos norteadores da ética na pesquisa científica envolvendo seres humanos elencados na resolução 466/12 do CNS e com a Norma Operacional Nº 001/2013 CNS.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O protocolo de pesquisa está em configuração adequada, apresenta FOLHA DE ROSTO devidamente preenchida, com o título em português, identifica o patrocinador pela pesquisa, estando de acordo com as atribuições definidas na Norma Operacional CNS 001 de 2013 item 3.3 letra a; e 3.4.1 item 16. Apresenta o TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE

ESCLARECIDO em linguagem clara para compreensão dos participantes, apresenta justificativa e objetivo, campo para identificação do participante, descreve de forma suficiente os procedimentos, informa que uma das vias do TCLE será entregue aos participantes, assegura a liberdade do participante recusar ou retirar o consentimento sem penalidades, garante sigilo e anonimato, explicita riscos e desconfortos esperados, ressarcimento com as despesas, indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa, contato do pesquisador e do CEP e informa que os dados da pesquisa ficarão arquivados com o pesquisador pelo período de cinco anos, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466 de 2012, itens: IV letra b; IV.3 letras a,b,d,e,f,g e h; IV. 5 letra d e XI.2 letra f. Apresenta o INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS de forma pertinente aos objetivos delineados e preserva os participantes da pesquisa. O Pesquisador apresenta titulação e experiência compatível com o projeto de pesquisa, estando de acordo com as atribuições definidas no Manual Operacional para CPes. Apresenta DECLARAÇÃO de infraestrutura e de concordância com a realização da pesquisa de acordo com as atribuições definidas na Norma Operacional CNS 001 de 2013 item 3.3 letra h.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto, o projeto está aprovado, pois está de acordo com os princípios éticos norteadores da ética em pesquisa estabelecido na Res. 466/12 CNS e com a Norma Operacional Nº 001/2013 CNS, segundo este relator, aguardando a análise do Colegiado. Data prevista para o término da pesquisa: / /

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1932612_E4.pdf	16/04/2022 16:52:53		Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	Emenda final.pdf	21/07/2021 20:56:52	Christianne Toledo de Souza Leal	Aceito
Outros	Curriculo Lattes L.pdf	21/07/2021 20:47:46	Christianne Toledo de Souza Leal	Aceito
Outros	Curriculo Lattes.pdf	14/05/2019	Christianne Toledo	Aceito

Outros	CurriculoLattes.pdf	14:21:19	de Souza Leal	Aceito
Outros	Curriculolatteschris.pdf	14/05/2019 14:19:40	Christianne Toledo de Souza Leal	Aceito
Outros	DASS21.pdf	13/05/2019 17:31:49	Christianne Toledo de Souza Leal	Aceito
Outros	Cadastro_projeto_pesquisador.pdf	13/05/2019 17:25:04	Christianne Toledo de Souza Leal	Aceito
Outros	Printcurriculoviviane.pdf	11/05/2019 14:27:20	Christianne Toledo de Souza Leal	Aceito
Outros	Cadastroprojetocep.pdf	29/04/2019 16:24:58	Christianne Toledo de Souza Leal	Aceito
Orçamento	Orcamentoprojeto.pdf	27/04/2019 15:00:07	Christianne Toledo de Souza Leal	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	27/04/2019 14:57:05	Christianne Toledo de Souza Leal	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEfev2019.doc	27/04/2019 14:56:40	Christianne Toledo de Souza Leal	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projetomodificado2019.docx	27/04/2019 14:56:12	Christianne Toledo de Souza Leal	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_modificado_abril.pdf	27/04/2019 14:53:16	Christianne Toledo de Souza Leal	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Modelo_projeto_pesquisa_2019.docx	27/04/2019 14:52:26	Christianne Toledo de Souza Leal	Aceito

Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Modeloprojetodepesquisa.pdf	27/04/2019 14:51:22	Christianne Toledo de Souza Leal	Aceito
Outros	Curriculoabrahao.pdf	27/04/2019 14:23:23	Christianne Toledo de Souza Leal	Aceito
Outros	Curriculochris.pdf	27/04/2019 14:23:04	Christianne Toledo de Souza Leal	Aceito
Outros	comite.pdf	27/04/2019 14:22:11	Christianne Toledo de Souza Leal	Aceito
Outros	confidencialidade.pdf	27/04/2019 14:20:32	Christianne Toledo de Souza Leal	Aceito
Outros	justificativa.pdf	27/04/2019 14:20:08	Christianne Toledo de Souza Leal	Aceito
Outros	viabilidade.pdf	27/04/2019 14:18:42	Christianne Toledo de Souza Leal	Aceito
Declaração de	estruturaradio.pdf	27/04/2019	Christianne Toledo	Aceito

Página
a 04
de

Instituição e Infraestrutura	estruturaradio.pdf	14:17:26	de Souza Leal	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	estruturalaboratorio.pdf	27/04/2019 14:17:10	Christianne Toledo de Souza Leal	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	estruturahemato.pdf	27/04/2019 14:16:55	Christianne Toledo de Souza Leal	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	27/04/2019 14:16:30	Christianne Toledo de Souza Leal	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

JUIZ DE FORA, 31 de Maio de 2022

Assinado por:
João Beccon de Almeida Neto
(Coordenador(a))

DETALHAR PROJETO DE PESQUISA

— DADOS DA VERSÃO DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO HORMONAL, MASSA ÓSSEA E SARCOPENIA EM PACIENTES PÓS QUIMIOTERAPIA EM ALTA DOSE PARA TRANSPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS POR LINFOMA
Pesquisador Responsável: Christianne Toledo de Souza Leal
Área Temática:
Versão: 5
CAAE: 13677419.9.0000.5133
Submetido em: 16/04/2022
Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA UFJF
Situação da Versão do Projeto: Aprovado
Localização atual da Versão do Projeto: Pesquisador Responsável
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio



Comprovante de Recepção:  PB_COMPROVANTE_RECEPCAO_1932612

Anexo 10.3: Carta publicada na revista: Bone Marrow Transplantation

[nature](#) > [bone marrow transplantation](#) > [correspondence](#) > [article](#)

Correspondence | Published: 29 November 2021

Maximum-tolerated dose of lomustine used in combination with etoposide and cyclophosphamide in conditioning regimen for hematopoietic stem cell transplantation in lymphoma patients

[Christianne Tolêdo de Souza Leal](#) , [Luciano José Megale Costa](#), [Juliana Pereira](#), [Fernando Barroso Duarte](#), [Raphael Barros Tavares](#), [Angelo Atalla](#), [Bruna Sousa Sabioni](#) & [Abrahão Elias Hallack Neto](#)

Bone Marrow Transplantation **57**, 309–311 (2022) | [Cite this article](#)

172 Accesses | 1 Citations | 2 Altmetric | [Metrics](#)

Autologous hematopoietic stem cell transplantation (AHSCT) is indicated in different scenarios associated with Hodgkin (HL) and non-Hodgkin lymphomas (NHL) [1]. In the context of the shortage of drugs, which frequently occurs in Brazil, it is important to develop alternatives to traditional chemotherapy conditioning regimens.

Maximum-tolerated dose of lomustine used in combination with etoposide and cyclophosphamide in conditioning regimen for hematopoietic stem cell transplantation in lymphoma patients

Christianne Tolêdo de Souza Leal¹, Luciano José Megale Costa², Juliana Pereira³, Fernando Barroso Duarte⁴, Raphael Barros Tavares¹, Angelo Atalla⁵, Bruna Sousa Sabioni⁶, Abrahão Elias Hallack Neto¹

- 1- Federal University of Juiz de Fora- Brazil
- 2- University of Alabama at Birmingham- EUA
- 3- São Paulo University- Brazil
- 4- Federal University of Ceará- Brazil
- 5- Monte Sinai Hospital- Brazil

6- São José Hospital- Brazil

Corresponding author:

Christianne Tolêdo de Souza Leal

Address: Catulo Breviglieri s/n – Juiz de Fora- MG- Brazil

Telephone number: (55) 32 3215-1597

E-mail address: christianneleal74@gmail.com

Statement about the contribution of each author to the manuscript: **Maximum-tolerated dose of lomustine used in combination with etoposide and cyclophosphamide in conditioning regimen for hematopoietic stem cell transplantation in lymphoma patients**

Christianne Tolêdo de Souza Leal- Main author, participated in the research elaboration, application of the consent form to patients, data collection and text writing.

Luciano José Megale Costa- Participated in the research elaboration, text writing and translation to english

Juliana Pereira- Participated in the research elaboration, ideas to the structure of the article

Fernando Barroso Duarte- participated in the research elaboration, ideas to the structure of the article

Raphael Barros Tavares- Participated in the research elaboration, application of the consent form to patients, data collection and text writing.

Angelo Atalla- Head of hematology at Monte Sinai Hospital- o research center that offered patient

Bruna Sousa Sabioni- Participated in the research elaboration, application of the consent form to patients, data collection

Abrahão Elias Hallack Neto- Head of hematology service at University Hospital of the Federal University of Juiz de Fora. PhD adviser. Participated in the research elaboration, application of the consent form to patients, data collection and text writing.

INTRODUCTION:

Autologous hematopoietic stem cell transplantation (AHSCT) is indicated in different scenarios associated with Hodgkin (HL) and non-Hodgkin lymphomas (NHL)(1). In the context of the shortage of drugs, which frequently occurs in Brazil, it is important to develop alternatives to traditional chemotherapy conditioning regimens.

Carmustine toxicity, and its unavailability in several countries, drives the search for alternative regimens, has relying on the association of different classes of drugs. Cyclophosphamide-based regimens were tested in lymphoma patients, based on the combination of 3 or 4 drugs with different pharmacokinetics and toxicity profile (2,3). Given the lack of evidence about the best conditioning regimen to be adopted in lymphomas, new regimens have been proposed to reduce toxicity and cost of conditioning regimen without compromising overall survival (OS) and progression-free

survival (PFS). The maximum tolerated dose (MTD) for previously tested combination of lomustine (CCNU), etoposide and cyclophosphamide in a 6-day regimen was 15 mg/kg (4). In order to further develop a lomustine-based conditioning regimen of shorter duration (5,6), we aimed at determining the optimal dose of lomustine, in a 5-day regimen, in association with etoposide and cyclophosphamide, at total fixed-doses of 1 gr/m² and 6 gr/m², respectively.

The study was approved by the Research Ethics Committee of Federal University of Juiz de Fora - Brazil - under CAEE number: 16011019.7.0000.5133. This phase 1 study was based on the traditional 3+3 design and focused on determining the MTD of lomustine administered at D-5. As part of the regimen, etoposide was administered (1 gr/m²) also on D-5, followed by cyclophosphamide (2 g/m²) for 3 days (D-4, -3 and -2), along with corresponding MESNA dose. Five lomustine cohorts were set, namely: 200 mg/m²(L200), 300 mg/m²(L300), 400 mg/m²(L400), 500mg/m²(L500) and 600mg/m²(L600). Doses of all 3 drugs were calculated based on patients adjusted ideal body weight, whenever their actual weight was greater than 20% of their ideal body weight. All patients received filgrastim 5 mcg/kg from D+5 up to a total number of leukocytes of 5000/mm³.

Dose-limiting toxicity (DLT) was defined as grade 3 or 4 non-hematologic toxicity based on the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) of the National Cancer Institute (Version 5.0)(7), delayed engraftment (beyond D+30) or death. Three additional patients were added to the cohort if 1/3 participant experienced a DLT-event; if 2 patients presented DLT, the administered dose was considered higher than the MTD, and the dose administered in the previous cohort was considered the MTD.

Fifteen patients were enrolled in this phase 1 (Table 1), 10 of them had HL and 5 NHL (3 mantle cell lymphoma and 2 diffuse large B-cell lymphoma). Of these, 10 patients were in complete remission (CR), 1 was in partial remission (PR), and 4 had refractory disease prior to AHSCT. The dose of CD34+ cells ranged from 2.12 to 5.01 x 10⁶ cells/kg. No patient in L200 (N=3) and L300 (N=3) developed DLT; one patient in the L400 cohort presented upper gastrointestinal bleeding due to gastric varices; this outcome was classified as grade 4 toxicity and required the inclusion of 6 total patients in this cohort (L400). Two of 3 patients in the L500 cohort presented grade 3 toxicity meeting criteria for DLT. One patient developed symptomatic heart failure (SHF) due to drop by 30% in left ventricle ejection fraction, and one patient developed grade 3 gastrointestinal toxicity (GIT) manifested as vomiting and diarrhea requiring parenteral nutrition for 7 days. In addition, this patient had 1 episode of upper gastrointestinal bleeding (UGIB) requiring transfusional support. Therefore the MTD was set at 400 mg/m² of lomustine in association with 1 gr/m² of etoposide and 6 gr/m² of cyclophosphamide. There were no on-protocol deaths.

Of the 3 DLTs found in the current study, we believe that only SHF and GIT-related toxicities observed in the L500 cohort were associated with the investigated protocol, since the UGIB presented by the L400 cohort patient was secondary to gastric varices that may not have been caused by the chemotherapy regimen adopted in the conditioning process. Due to the impossibility of proving the existence of such varices before AHSCT, this event was considered DLT.

Median duration of grade 4 neutropenia (< 500/mm³) was 8.7 days (range 8-10 days), shorter than our historical control of 13 days, based on the CBV (carmustine, etoposide and cyclophosphamide) regimen. All patients had febrile neutropenia, treated according to the institutional protocol and engrafted neutrophils and platelets. Median time for neutrophil engraftment was D+10 (range D+9-D+11) and median time for platelet engraftment was D+11 (range D+10-D+17). Among patients in CR before

the AHSCT, there was no progression of the disease, and the one patient in PR before the AHSCT is now in CR.

Presumably, the difference in neutropenia time in comparison to that of CBV may have happened due to the shorter form of drug administration, although total cyclophosphamide and etoposide doses were remarkably similar. Moreover, 200 mg/m² of CCNU was used in association with etoposide, ara-C and cyclophosphamide, in the absence of cytarabine (3), enabled reaching doses of up to 15 mg/kg (approximately 550 to 600 mg/m²)(4). The current study could not reach such a dose, likely because the cyclophosphamide dose administered to patients almost doubled the one used by Stuart et al (4). On the other hand, MTD of 400 mg/m² was twice the dose used in association with cytarabine (3), despite the value 10% higher than the cyclophosphamide dose used in the current study. Higher carmustine doses used in combination to etoposide and cyclophosphamide (CBV) were associated with lower survival rates, likely due to their pulmonary toxicity (2). However, it did not happen in the current study due to lower pulmonary toxicity attributed to lomustine, which can even be used in patients with compromised pulmonary function (4).

Lomustine MTD of 400mg/m² was used, in this phase-1 study, in association with etoposide and cyclophosphamide high doses for AHSCT conditioning in lymphoma patients. LEC (lomustine/etoposide/cyclophosphamide) is an acceptable-toxicity regimen that can be used as alternative to carmustine-based regimens, even in patients with compromised lung function. It can also be used in patients at risk for cytarabine-related toxicities (e.g., preexisting neurological disorders), and as alternative to melphalan-containing regimens, crucial in the setting of melphalan unavailability. The herein defined MTD will be used to assess survival rates, and it will also be compared to our historical control of patients treated with CBV.

The authors have no conflicts of interest to disclose.

References:

- 1- Stephen M. Ansell. Hodgkin Lymphoma: A 2020 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2020;95:978-989
- 2- Yi-Bin Chen, Andrew A Lane, Brent Logan, Xiaochun Zhu, Görgün Akpek , Mahmoud Aljurf et al. Impact of Conditioning Regimen on Outcomes for Patients with Lymphoma Undergoing High-Dose Therapy with Autologous Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21:1046-1053
- 3- J B Perz , C Giles, R Szydlo, D O'Shea, J Sanz, A Chaidos, et al. LACE-conditioned autologous stem cell transplantation for relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: treatment outcome and risk factor analysis in 67 patients from a single centre. *Bone Marrow Transplantation.* 2007; 39:41–47
- 4- M J Stuart , N S Chao, S J Horning, R M Wong, R S Negrin, L J Johnston, et al. Efficacy and Toxicity of a CCNU-Containing High-Dose Chemotherapy Regimen Followed by Autologous Hematopoietic Cell Transplantation in Relapsed or Refractory Hodgkin's Disease. *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* 2001; 7:552-560.

- 5- Santos KB, Pereira J, Atalla A, Costa Luciano J, Neto AEH. The use of lomustine in combination with etoposide, cytarabine and melphalan in a brief conditioning for auto-HSCT in patients with lymphoma: the optimal dose. Bone Marrow Transplant. 2014; 49:1239–40
- 6- Kelli Borges dos Santos, Luciano José Megale Costa, Gustavo Bettarello, Marcus da Matta Abreu, Graziela Toledo Costa Mayrink, Mariza Aparecida Mota et al. LEAM versus CBV for conditioning in autologous hematopoietic stem cell transplantation for lymphoma. Bone Marrow Transplantation (2019) 54:625–628
- 7- Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. November 27, 2017/https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm. National Cancer Institute. Division of cancer treatment and diagnosis.

Table 1 - Characteristic patients and treatment

Cohort features (Total: 15 patients)		L200 (3)	L300 (3)	L400 (6)	L500 (3)	Total
Sex	Female	0	2	5	3	10
	Male	3	1	1	0	5
Diagnosis	Hodgkin	2	2	3	2	9
	Non-Hodgkin	1	1	3	1	6
Age	Mean age (range)	30 (19-52)	38 (27-46)	35 (27-55)	43 (32-59)	36 (19-59)
Lines of treatment	> 2 lines *	2	2	1	0	5
Chemosensitivity	Chemosensitive	3	3	6	2	11
	Refractoriness	0	0	0	1	4
Number of infused CD34 cells (x 10 ⁶)	Mean (variation)	2.10 (2.1 a 2.2)	2.62 (1.98-3.7)	3.28 (2.19-3.86)	4.37 (4.01-5.01)	3.09 (2.1-5.01)
Range of doses used in the conditioning regimen	Lomustine mg/m ²	376-384	480-582	640-812	790-910	376-910
	Etoposide 1 gr/m ²	1,880-1,920	1,560- 1,940	1,600-2,030	1,580-1,820	1,560-2,030
	Cyclophosphamide 6 gr/m ²	11,280-11,520	9,360-11,160	9,600-12,180	9,480-10,920	9,360-12,180
Main toxicities [#]	Grade 1/2	Mucositis-1 Nausea and vomiting- 1	Hypokalemia-1 Diarrhea-1	Mucositis-1 Diarrhea-1	Mucositis-2 Postural Hypotension2	10
	Grade 3/4	-	-	Upper digestive bleeding-1	Heart failure-1 Vomiting, Diarrhea requiring parenteral nutrition-1	3

* Including Radiotherapy and/or chemotherapy.

In compliance with CTCAE.

Relevant features in transplanted lymphoma patients subjected to dose escalation of lomustine, based on LEC protocol.

Anexo 10.4: Publicação na revista: Annals of Clinical Case Reports de um relato de caso: paciente transplantada por linfoma

Annals of Clinical Case Reports

Case Report
Published: 20 Apr, 2022



Guillain-Barré Syndrome after Hematopoietic Transplantation

Christianne Tolêdo de Souza Leal*, Marcelo Maroco Cruzeiro and Abrahão Elias Hallack Neto

Department of Internal Medicine, Federal University of Juiz de Fora, Brazil

Abstract

The Hematology Service at the University Hospital of Federal University of Juiz de Fora (HU-UFJF)/Brazil carried out a research project focused on assessing the toxicity and effectiveness of progressive Lomustine doses in association with Etoposide and Cyclophosphamide in the Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation (AH SCT) conditioning regimen adopted for lymphoma patients. During the follow-up, a 31-year-old woman belonging to the 400 mg/m² Lomustine cohort evolved with neuromuscular complications 6 months after AH SCT. Initially, she experienced diffuse pain, mainly proximal weakness in the lower limbs; however, it got worse 10 days after vaccine protocol application. She evolved with rapidly ascending motor worsening, decreased ability to walk, foot paresthesia, binocular diplopia, areflexia, bulbar and dysautonomic symptoms such as sweating, tachycardia and postural hypotension. She experienced syncope episodes 72 h before being referred to intensive care unit at HU-UFJF.

Introduction

Lymphoma is a prevalent lymphoid tissue malignancy type which is seldom associated with Guillain-Barré Syndrome (GBS). It is more prevalent in non-Hodgkin lymphoma cases than in Hodgkin ones. The peripheral nervous system is mostly affected by GBS. Neurological manifestations overall do not often emerge until advanced disease stages. Neurological abnormalities are attributed to nerve invasion, radiotherapy and chemotherapy side effects, compression by mass or paraneoplastic syndrome [1].

GBS is a rare autoimmune polyradiculopathy featured by acute areflexic motor paralysis, as well as by different sensory impairment degrees, according to which the immune system attacks Schwann cells in the peripheral nervous system. GBS is associated with previous infections in several cases; however, nowadays, most cases present other etiologies, such as vaccines and hematological malignancy [2].

The Hematology Service at the University Hospital of Federal University of Juiz de Fora (HU-UFJF)/Brazil carried out a research project focused on evaluating the effectiveness and toxicity of progressive Lomustine doses, applied in association with Etoposide and Cyclophosphamide, in an Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation (AH SCT) conditioning regimen adopted for lymphoma patients. This phase-1 study was based on the traditional 3+3 design and focused on determining the maximum tolerated Lomustine dose administered at D-5. Etoposide was also administered (1 gr/m²) at D-5 as part of the conditioning regimen; it was followed by Cyclophosphamide (2 g/m²) application for 3 days (D-4, -3 and -2), along with the corresponding MESNA dose [3]. The study was approved by the Research Ethics Committee of Federal University of Juiz de Fora - Brazil - under CAEE number: 16011019.7.0000.5133, in 2019.

Case Presentation

During the follow-up, a 31-year-old woman belonging to the 400 mg/m² Lomustine cohort evolved with neuromuscular complication 6 months after AH SCT. In 2018, the aforementioned patient was diagnosed with diffuse non-Hodgkin large B-cell lymphoma rich in T lymphocytes - stage IV B, which was associated with the following comorbidities: Grade-1 obesity, non-alcoholic fatty hepatitis, hypertension and generalized anxiety disorder. The first-line treatment comprised 8 R-CHOP cycles; however, after relapse, the patient underwent salvage chemotherapy with DHAP in February 2020. Enhanced ¹⁸F-FDG-PET/CT Deauville 3 has shown full remission, and AH SCT was performed in May 2020. During the hospitalization period, there were no grade 3 or 4 adverse events based on the CTCAE criteria version 5 [4]. The patient only presented febrile neutropenia,

OPEN ACCESS

*Correspondence:

Christianne Tolêdo de Souza Leal,
Department of Internal Medicine,
Federal University of Juiz de Fora, Av.
Eugênio do Nascimento, s/n° Dom
Bosco, Juiz de Fora – MG, Brazil, Tel:
00 (55) 32 3215-159;
E-mail: christianneleal74@gmail.com

Received Date: 23 Feb 2022

Accepted Date: 08 Apr 2022

Published Date: 20 Apr 2022

Citation:

de Souza Leal CT, Cruzeiro MM,
Hallack Neto AE. Guillain-Barré
Syndrome after Hematopoietic
Transplantation. Ann Clin Case Rep.
2022; 7: 2161.

ISSN: 2474-1655

Copyright © 2022 Christianne Tolêdo
de Souza Leal. This is an open access
article distributed under the Creative
Commons Attribution License, which
permits unrestricted use, distribution,
and reproduction in any medium,
provided the original work is properly
cited.

Guillain-Barré Syndrome after hematopoietic transplantation

Christianne Tolêdo de Souza Leal¹, Marcelo Maroco Cruzeiro¹, Abrahão Elias Hallack Neto¹

1- Federal University of Juiz de Fora- Brazil

Corresponding author:

Christianne Tolêdo de Souza Leal
E-mail: christianneleal74@gmail.com
Internal Medicine Department
Av. Eugênio do Nascimento, s/n°
Dom Bosco, Juiz de Fora – MG
Phone number: 00 (55) 32 3215-1597

Abstract:

The Hematology Service at the University Hospital of Federal University of Juiz de Fora (HU-UFJF)/Brazil carried out a research project focused on assessing the toxicity and effectiveness of progressive Lomustine doses in association with Etoposide and Cyclophosphamide, in autologous hematopoietic stem cell transplantation (AHSCT) conditioning regimen adopted for lymphoma patients. During the follow-up, a 31-year-old woman belonging to the 400 mg/m² Lomustine cohort evolved with neuromuscular complications, 6 months after AHSCT. Initially, she experienced diffuse pain, mainly proximal weakness in the lower limbs; however, it got worse 10 days after vaccine protocol application. She evolved with rapidly ascending motor worsening, decreased ability to walk, foot paresthesia, binocular diplopia, areflexia, bulbar and dysautonomic symptoms such as sweating, tachycardia and postural hypotension. She experienced syncope episodes 72 hours before being referred to intensive care unit at HU-UFJF.

- Keywords: Non-Hodgkin Lymphoma, Guillain-Barré Syndrome, Trivalent Influenza Vaccine, Neuropathy

Case Report:

Lymphoma is a prevalent lymphoid tissue malignancy type, which is seldom associated with Guillain-Barré Syndrome (GBS). It is more prevalent in non-Hodgkin lymphoma cases than in the Hodgkin ones. The peripheral nervous system is the mostly affected by GBS. Neurological manifestations of lymphoma do not often emerge until advanced disease stages. The neurological abnormalities are overall attributed to nerve invasion, radiotherapy and chemotherapy side effects, compression by mass or paraneoplastic syndrome [1].

GBS is a rare autoimmune polyradiculopathy featured by acute areflexic motor paralysis, as well as by different sensory impairment degrees, according to which, the immune system attacks Schwann cells in the peripheral nervous system. GBS is associated with previous infections in several cases; however, nowadays, most cases present other etiologies such as vaccines and hematological malignancy [2].

The Hematology Service at the University Hospital of Federal University of Juiz de Fora (HU-UFJF)/Brazil carried out a research project focused on evaluating the effectiveness and toxicity of progressive Lomustine doses, applied in association with Etoposide and Cyclophosphamide, in autologous hematopoietic stem cell transplantation (AHSCT) conditioning regimen adopted for lymphoma patients. This phase-1 study was based on the traditional 3+3 design and focused on determining the maximum tolerated Lomustine dose administered at D-5. Etoposide was also administered (1 gr/m²) at D-5, as part of the conditioning regimen; it was followed by Cyclophosphamide (2 g/m²) application for 3 days (D-4, -3 and -2), along with the corresponding MESNA dose [3]. The study was approved by the Research Ethics Committee of Federal University of Juiz de Fora - Brazil - under CAEE number: 16011019.7.0000.5133, in 2019.

During the follow-up, a 31-year-old woman belonging to the 400 mg/m² Lomustine cohort evolved with neuromuscular complication, 6 months after AHSCT. In 2018, the aforementioned patient was diagnosed with diffuse non-Hodgkin large B-cell lymphoma rich in T lymphocytes - stage IV B, which was associated with the following

comorbidities: grade-1 obesity, non-alcoholic fatty hepatitis, hypertension and generalized anxiety disorder. The first-line treatment comprised 8 R-CHOP cycles; however, after relapse, the patient underwent salvage chemotherapy with DHAP, in February 2020. Enhanced ^{18}F -FDG-PET/CT Deauville 3 has shown full remission and AHSCT was performed in May 2020. During the hospitalization period, there were no grade 3 or 4 adverse events, based on the CTCAE criteria version 5 [4]. The patient only presented febrile neutropenia, which was treated by following the institutional protocol. Neutrophil engraftment took place at D+9, whereas platelet engraftment at D+11. In October 2020, she started experiencing diffuse pain, mainly proximal weakness in the lower limbs, with progressive worsening. She was subjected to electroneuromyography, results have indicated myopathy without signs of cell membrane irritation and CPK dosage was 1.623 UI/L. CPK went back to normal levels within 30 days. The post-transplant vaccine protocol was implemented on November 20th; it comprised the following vaccines: IPV (Inactivated Polio Vaccine), MMR-Meningococcal type C (first dose), Pneumococcal 13, Influenza and Haemophilus Influenza (first dose). Approximately 10 days after taking the vaccines, she evolved with rapidly ascending motor worsening, decreased ability to walk, foot paresthesia, binocular diplopia and bulbar symptoms (dysphagia for liquids, slurred speech and drooling) without fever. She presented dysautonomic symptoms such as sweating, tachycardia and postural hypotension with syncope episodes, 72 hours before hospitalization, which was followed to the intensive care unit at HU-UFJF. Two days later, the patient presented respiratory failure and was subjected to mechanical ventilation; vasoactive drugs were administered due to severe hypotension. Based on diagnostic criteria, Guillain-Barré Syndrome was the most likely diagnosis, after the exclusion of other causes such as recent viral illnesses. Lumbar puncture was performed and her cerebrospinal fluid (CSF) presented normal results; other laboratory exams, such as SARS COV2, did not show any factor capable of triggering autoimmune response. Laboratory tests conducted at hospitalization time have evidenced compromised kidney function, mild hyponatremia, as well as elevated inflammatory markers and liver enzyme levels. Due to obesity and diabetes, recently diagnosed, the patient had presented changes in liver function before AHSCT (TABLE 1). ECG has only shown sinus tachycardia, although echocardiogram results were normal. She underwent plasmapheresis and supportive therapies, which enabled motor symptoms remission.

The patient still presented proximal muscle weakness (grade 2) and global areflexia at hospital discharge. She was reassessed in the outpatient clinic in March 2021 and presented gait recovery, although she complained about chronic fatigue and weight gain. Her muscle strength went back to the normal level (grade 5), except for proximal grade 4 in the lower limbs and persistent global areflexia. The FACT/GOG-Ntx questionnaire version 4 (quality of life and functionality indicator including post-chemotherapy neurotoxicity) [5], duly licensed, was applied during outpatient assessment; the patient recorded final score of 60% referring to impairment in physical, social, family, emotional and functional well-being. After the last ^{18}F -FDG-PET/CT was performed, in August 2020, Deauville 2 ruled out post-transplant recurrence as the likely cause of acute neuropathy.

The patient had mild myopathy, probably post chemotherapy treatment. However, her evolution suggests the incidence of severe, although rare, complication after AHSCT, which may be associated with reaction to Influenza vaccine. It is known that lymphoma can trigger neurological manifestations and that it can emerge at any disease stage; however, the ^{18}F -FDG-PET/CT ruled out lymphoma recurrence. Increased protein concentrations in CSF, along with moderate cellularity increases,

supports the GBS, although it could be normal [6]. No case of severe neurological toxicity caused by Lomustine or even by Etoposide or Cyclophosphamide was found in the literature, although it presented reports about neurotoxic effects of Influenza vaccine, such as GBS and Giant Cell Arteritis [2].

GBS incidence after influenza vaccination was first reported in 1976, during a national vaccination program against the swine flu pandemic in the United States. Approximately 40 million people were inoculated with influenza A vaccine (influenza A vaccine, in New Jersey) during the pandemic; GBS incidence has increased by 8 times after this event (mainly at 2–3 weeks, or even more, after vaccination) [6]. Since then, studies have been conducted and some of them have shown small increase in the risk of GBS after inoculation with both the seasonal and 2009 H1N1 monovalent influenza vaccines [7]. The biological mechanism of GBS after influenza vaccination may involve synergistic effects of endotoxins and vaccine-induced autoimmunity [7,8]. Juurlink et al. (2006) have investigated GBS association with influenza vaccines administered in Canada, from 1992 to 2004; based on a self-controlled case series design, they found small, although significantly increased risk of GBS emergence within 6 weeks after influenza vaccination (relative risk [RR] 1.45; 95% confidence interval [CI], 1.05–1.99). Based on this evidence, estimated risk of 1 additional GBS case per 1 million vaccinated persons was disclosed to the public and included in recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices, as well as in Influenza Vaccine Information Statements [8], which was likely what happened in the herein addressed case.

Acknowledgment:

The authors would like to thank the patient for agreeing to participate in the current study.

Conflict of Interests:

The authors declare no conflict of interests.

References:

1. Alawi Aqel Al-Attas, Abdulrahman Yousef Aldayel, Sara Abdullah Al Najjar, Saleh Mansoor Alkhonezan. Guillain-Barré Syndrome heralding the diagnosis of Hodgkin lymphoma: A case report. *Case Rep Neurol* 2020;12:365-372.
2. F.J. Polo-Romero, P. Sánchez-Beteta, P. Perona-Buendía, A.M. Pérez-García. Guillain-Barré syndrome as first presentation of non-Hodgkin lymphoma. *Neurologia* 2012;27(8):511-513.
3. Leal CTS, Costa LJM, Pereira J, Duarte FB, Tavares RB, Atalla A et al. Maximum-tolerated dose of lomustine used in combination with etoposide and cyclophosphamide in conditioning regimen for hematopoietic stem cell transplantation in lymphoma patients. *Bone Marrow Transplantation* 2022;57:309-311.
4. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. November 27,2017/ National Cancer Institute. Division of cancer treatment and diagnosis. https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/

ctc.htm.

5. Kimberly Webster, David Cella, Kathleen Yost. The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System: properties, applications, and interpretation. *Health and Quality of Life Outcomes*, 2003;1(79):1-7.
6. Babazadeh, A., MohseniAfshar, Z., Javanian, M., Mohammadnia-Afrouzi, M., Karkhah, A., Masrour-Roudsari, J., et al. Influenza Vaccination and Guillain-Barré Syndrome: Reality or Fear. *Journal of Translational Internal Medicine*, 2019; 7(4):137–142.
7. Claudia Vellozzi, Shahed Iqbal, Karen Broder. Guillain-Barré Syndrome, Influenza, and Influenza Vaccination: The Epidemiologic Evidence. *Clinical Infectious Diseases* 2014;58(8):1149–1155.
8. Juurlink DN, Stukel TA, Kwong J, et al. Guillain-Barre syndrome after influenza vaccination in adults—a population-based study. *Arch Int Med* 2006;166: 2217–2221.

Anexo 10.5: Carta publicada na revista: Clinical Transplantation e publicada em 2024

LETTER TO THE EDITOR

Gonadotropic Axis, Bone Mass, and Sarcopenia Assessment After Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Lymphoma

Christianne Tolêdo de Souza Leal, Viviane Angelina de Souza, Júlia Diniz Ferreira, Alexandre Zanini, Kelli Borges dos Santos, Danielle Guedes Andrade Ezequiel, Abrahão Elias Hallack Neto

Clinical Transplantation | Volume 38, Issue 7

First published: 18 July 2024

[Abstract](#) ^

ABSTRACT

Gonadal dysfunction, the most frequent endocrine complication in both sexes after autologous hematopoietic cell transplant (HCT) could increase bone loss and sarcopenia, a disease characterized by reduced muscle strength and mass. Sarcopenia is associated with worse survival, lower remission rates, and progression-free survival in patients with lymphoma after HCT. Low bone mass affected approximately 20% of the transplanted patients within 2 years and harms quality of life. This study was conducted in a single center and identified a strong relationship with patients transplanted more recently by LEC (lomustine, etoposide, and cyclophosphamide) conditioning regimen with sarcopenia. Peripheral neuropathy and bone mass changes were also associated with sarcopenia as well, suggesting a relationship with muscle strength loss.

Gonadotropic axis, bone mass and sarcopenia assessment after autologous hematopoietic stem cell transplantation for lymphoma

Christianne Tolêdo de Souza Leal¹, Júlia Diniz Ferreira¹, Alexandre Zanini¹, Kelly Borges dos Santos¹, Viviane Angelina de Souza¹, Danielle Guedes Andrade Ezequiel¹, Abrahão Elias Hallack Neto¹

1- Federal University of Juiz de Fora, Brazil

Corresponding author:

Christianne Tolêdo de Souza Leal

Address: Catulo Breviglieri s/n – Juiz de Fora - MG- Brazil

Telephone number: (55) 32 3215-1597

E-mail address: christianneleal74@gmail.com

Title: Gonadotropic axis, bone mass and sarcopenia assessment after autologous hematopoietic stem cell transplantation for lymphoma

Contribution statement for each author to the manuscript:

Christianne Tolêdo de Souza Leal – The main author, participated in the research design, patient consent form application, protocol writing and revision, conducting research, manuscript writing, data extraction and interpretation, and reference list updating.

Viviane Angelina de Souza – research design and writing

Júlia Diniz Ferreira – Data collection.

Alexandre Zanini – Statistics.

Kelli Borges dos Santos – Participated in Correspondence.

Danielle Guedes Andrade Ezequiel – Critical revision of the article.

Abrahão Elias Hallack Neto – Head of the Hematology Service at the University Hospital of the Federal University of Juiz de Fora. PhD adviser.

All authors critically reviewed the manuscript.

The list of abbreviations in the paper:

ASCT: autologous hematopoietic stem cell transplantation

BM: bone mass

CBV: cyclophosphamide, carmustine, and etoposide

LEAM: lomustine, etoposide, cytarabine, and melphalan

LEC: lomustine, etoposide, and cyclophosphamide

DXA: Bone densitometry X-Ray

ALMI: appendicular lean mass index

LH: Hormone luteinizing

FSH: Hormone follicle-stimulating

Keywords: Transplantation, lymphoma malignant, bone tissue, sarcopenia

Abstract: Gonadal dysfunction, the most frequent endocrine complication in both sexes after autologous hematopoietic stem cell transplantation (HCT, could increase bone loss and sarcopenia, a disease characterized by reduced muscle strength and mass. Sarcopenia is associated with worse survival, lower remission rates and progression-free survival in patients with lymphoma after HCT. Low bone mass

affected approximately 20% of the transplanted patients within two years and has a negative impact on quality of life. This study was conducted in a single center and identified a strong relationship with patients transplanted more recently by LEC (lomustine, etoposide and cyclophosphamide) conditioning regimen with sarcopenia. Peripheral neuropathy and bone mass changes were also associated with sarcopenia as well, suggesting a relationship with muscle strength loss.

To the editor:

Gonadal dysfunction, the most frequent endocrine complication in both sexes after autologous hematopoietic stem cell transplantation (HCT), can increase bone loss and sarcopenia, a disease characterized by reduced muscle strength and mass [1]. Sarcopenia is associated with worse survival and lower remission rates in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with a conventional dosage, as described by Sumransub N et al. [1], who associated sarcopenia with lower progression-free survival in patients with lymphoma after HCT.

We conducted a study at our center based on the latest update of the European Working Group on Sarcopenia [2] to assess gonadal function, bone mass (BM) and sarcopenia in a population with lymphoma undergoing HCT. The study was approved by the Research Ethics Committee of HU-UFJF – Brazil, under CAEE number 13677419.9.0000.5133 and Brazilian Clinical Trials RBR-4xtk65g.

Patients undergoing HCT received the cyclophosphamide, carmustine, and etoposide (CBV) protocol as conditioning chemotherapy before 2011; the lomustine, etoposide, cytarabine, and melphalan (LEAM) protocol between 2011 and 2019. The lomustine, etoposide, and cyclophosphamide (LEC) treatment after 2019, at doses described in previous publications [3,4].

The study inclusion criteria were adult people who had been submitted to HCT for lymphoma and agreed to participate. A total of 160 patients with lymphoma underwent HCT since 2005. Of these 98 were eligible for the study (62 died, 1 had under 18 years old, 3 were excluded due to posterior allogenic transplantation, 8 did not want to participate and 47 could not be contacted). In total 39 agreed to participate in undergoing the clinical examination, laboratory tests, and bone densitometry (DXA) of the lumbar spine, femur, and total body for body composition assessment. We carried out all DXA scans using the same device and centralized analysis. We used a

Camry Electronic Handgrip Dynamometer and the appendicular lean mass index (ALMI) to assess muscle strength and mass by DXA, respectively. All patients underwent the 6-m walking speed test. Pre-sarcopenia was defined as altered ALMI. Sarcopenia was established at a muscle strength of < 16 kgf in women and < 27 kgf in men associated with an ALMI of < 7.0 kg/m² in men and < 5.5 kg/m² in women. Concerning gonadal function, was measured luteinizing (LH), follicle-stimulating (FSH) and prolactin as well as 17-beta estradiol levels in women and total testosterone in men (Chemiluminescent; Architect-i1000- Abbott) (Table 1).

The mean time of follow up was 53 months (range: 2-180), the mean age at transplantation was 36 ± 12.62 years (range: 19–63). Hodgkin's lymphoma was diagnosed in 25 patients (64.1%), and 23 were women (59%). Moreover, primary hypothyroidism was identified in two patients (5.1%) who had undergone cervical radiation and 30.8% of the patients received complementary radiotherapy.

Of the 23 assessed women, 3 were already climacteric before HCT and 14 (70%) suffered from primary gonadal failure (FSH > 40 mIU/mL) with a mean time of amenorrhea after HCT of 38.9 months and median age of 39 years (range: 21–56 years) during the follow up. The assessed men displayed a mean total testosterone level of 687.36 ± 407.196 ng/dL (range: 334–1.674 ng/dL), and 81.25% of them presented FSH levels above the upper limit of normality, which represents a high probability of infertility, and could be proven in 2 of three patients that did the sperm count.

According to sarcopenia and pre-sarcopenia definition criteria, 11 patients (28.2%) presented results compatible with both clinical entities. Of them, six (15.4%) were diagnosed with sarcopenia, all treated with LEC ($p = 0.035$) suggesting an earlier complication. Although hypogonadism is a catabolic disease and a risk factor for sarcopenia, no association could be established between them. Thereafter, this protocol included lomustine, an infertility-associated alkylating agent, indicating that probably sarcopenia may have been caused by the combination of lomustine and cyclophosphamide, since no sarcopenia cases occurred in patients treated with CBV and LEAM. Sarcopenia was statistically significantly associated with low femoral BM ($p = 0.012$) and peripheral neuropathy ($p = 0.026$), suggesting that locomotor system impairment and reduced quality of life secondary to peripheral nervous system involvement could potentially influence sarcopenia onset.

Low bone mass affected approximately 20% of the transplanted patients within two years [5], this percentage was very similar to the result of 23% in our sample. We observed no correlation between minimum daily calcium intake, physical activity, increased parathormone levels, vitamin D deficiency, and low body weight. Of the 13 patients with hyperparathyroidism secondary to vitamin D deficiency, only two (15.3%) displayed bone mass changes ($p= 0.428$), inferring that this complication could be more associated with muscle strength and hypogonadism.

Corroborating the literature, the hypothalamic-pituitary gonadal axis was the most affected [1], underpinning the importance of pre-HCT counseling due to the high risk of premature ovarian failure and infertility respectively in women and men. This study identified a strong relationship with patients transplanted more recently by LEC conditioning regimen with sarcopenia. Peripheral neuropathy and BM changes were also associated with sarcopenia, suggesting a relationship with muscle strength loss. Despite the sample size, we identified a population at higher risk of developing sarcopenia after HCT, allowing for the development of strategies to avoid complications, thereby increasing post-transplant survival rates.

The authors declare no competing interests.

References:

1. Sumransub N, Cao Q, Juckett M, Betts B, Holtan S, Jurdi N El, et al. Sarcopenia Predicts Inferior Progression-Free Survival in Lymphoma Patients Treated with Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Transplant Cell Ther.* abril de 2023;29(4):263.e1-263.e7.
2. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 1º de janeiro de 2019;48(1):16–31.
3. dos Santos KB, Costa LJM, Bettarello G, da Matta Abreu M, Mayrink GTC, Mota MA, et al. LEAM versus CBV for conditioning in autologous hematopoietic stem cell transplantation for lymphoma. *Bone Marrow Transplant.* 3 de abril de 2019;54(4):625–8.
4. Leal CT de S, Costa LJM, Pereira J, Duarte FB, Tavares RB, Atalla A, et al. Maximum-tolerated dose of lomustine used in combination with etoposide and cyclophosphamide in conditioning regimen for hematopoietic stem cell transplantation in lymphoma patients. *Bone Marrow Transplant.* 29 de fevereiro de 2022;57(2):309–11.
5. Matthews J, Eplin D, Savani B, Leon BGC, Matheny L. Managing Endocrine Disorders in Adults After Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Clin Hematol Int.* 2019;1(4):180.

Table 1:

Patients Characteristics	Groups	
	CBV/LEAM	LEC
Number os participants	15 (38,4%)	24 (61,6%)
Mean age at transplant	32,3 +/- 10,18	38,3 +/- 13,61
Mean age at follow up	42,2 +/- 9,22	39,5 +/- 13,97
Gender	10 females/5 males	13 females/11 males
Mean IMC at follow up	28,8 +/- 5,00	24,7 +/- 6,11
Radiotherapy	8 (53,3%)	4 (16,6%)
Number of chemotherapy lines before ASCT	≤ 2: 4 > 2: 1 10 missing dates	≤ 2: 15 > 2: 9
Complete remission pre ASCT		17 (70,8%)
Calcium (mg/dL)	9,6 +/- 0,61	9,6 +/- 0,56
Albumin (g/dL)	4,2 +/- 0,46	4,4 +/- 0,33
Phosphor (mg/dL)	3,5 +/- 0,42	3,8 +/- 0,63
Magnesium (mg/dL)	1,9 +/- 0,15	2,0 +/- 0,48
Alcaline Phosphatase (UI/L)	128,0 +/- 49,50	175,7 +/- 136,42
25(OH)Vitamine D *(ng/mL)	26,5 +/- 5,18	32,9 +/- 12,44
PTH (pg/mL)	67,9 +/- 44,40	60,3 +/- 26,74
TSH (mUI/mL)	2,8 +/- 1,66	2,5 +/- 1,63
Prolactin (ng/mL)	8,3 +/- 3,48	13,7 +/- 9,76
LH (male) (mUI/mL)	9,6 +/- 3,15	5,7 +/- 1,70
FSH (male) (mUI/mL)	23,0 +/- 7,62	17,5 +/- 11,46
FSH** (female) (mUI/mL)	45,5 +/- 33,99	63,3 +/- 33,16
Estradiol (pg/ml)	35,7 +/- 36,86	28,0 +/- 42,05

- * Reference value based on patients belonging to a risk group (neoplasia, corticosteroid therapy, chronic fatigue)
- ** Ideal reference value for women of childbearing age (< 30 mUI/mL)

ANEXO 10.6 CARTA PUBLICADA NA BLOOD, 2024

906.OUTCOMES RESEARCH: LYMPHOID MALIGNANCIES EXCLUDING PLASMA CELL DISORDERS| NOVEMBER 5, 2024

SARCOPENIA, GONADAL, METABOLIC AND BONE MASS CHANGES IN YOUNG AND MIDDLE-AGE PATIENTS WITH LYMPHOMA POST AN AUTOLOGOUS STEM CELL TRANSPLANTATION

Christianne Tolêdo de Souza Leal,

Danielle Guedes Andrade Ezequiel,

Ana C. Xavier,

Abrahão Elias Hallack Neto

Blood (2024) 144 (Supplement 1): 7736.
<https://doi.org/10.1182/blood-2024-208982>

Background: Survival rates among adult patients with chemotherapy-sensitive lymphoma submitted to an autologous stem cell transplant (ASCT) have significantly improved in recent years. However, high-burden morbidity associated with this procedure has been well-described and known to compromise quality-of-life (QOL) and/or long-term survival. Outcomes of patients with lymphoma post-ASTC are also affected by their nutrition status and skeletal muscle mass. Sarcopenia has been described as a powerful predictor of inferior progression-free survival in lymphoma patients post-ASCT (Sumransub et al, Transplantation and Cell Therapy, 2023). The occurrence of sarcopenia is variable, reaching up to 70% in cancer patients (Xin-Tian Xu et al, Frontiers in Nutrition, 2022), and is still few described in patients post an ASCT. The loss of bone mass in association with other co-morbidities, such as gonadal dysfunction, insulin resistance, and obesity, contribute to decrease in muscle strength, functional limitations, and frailty. In this study, we sought to evaluate the occurrence of sarcopenia, gonadal dysfunction, insulin-resistance, and obesity in a cohort of Brazilian young to middle-age adults with (Hodgkin or non-Hodgkin) lymphoma submitted to an ASCT.

Anexo 10.7: Questionário DASS 21 validado para o Brasil e aplicado no grupo de pacientes transplantados e grupo controle (pacientes hematológicos não oncológicos)

Avaliando sintomas de Depression, Anxiety and Stress Scale, versão curta de 21 itens (DASS-21):

Instruções: Por favor, leia cuidadosamente cada uma das afirmações abaixo e circule o número apropriado 0,1,2 ou 3 que indique o quanto ela se aplicou a você durante a última semana, conforme a indicação a seguir:

0- Não se aplicou de maneira alguma

1- Aplicou-se em algum grau, ou por pouco de tempo

2- Aplicou-se em um grau considerável, ou por uma boa parte do tempo

3- Aplicou-se muito, ou na maioria do tempo

1- Achei difícil me acalmar	0	1	2	3
2- Senti minha boca seca	0	1	2	3
3- Não consegui vivenciar nenhum sentimento positivo	0	1	2	3
4- Tive dificuldade em respirar em alguns momentos (ex. respiração ofegante, falta de ar, sem ter feito nenhum esforço físico)	0	1	2	3
5- Achei difícil ter iniciativa para fazer as coisas	0	1	2	3
6- Tive a tendência de reagir de forma exagerada às situações	0	1	2	3
7- Senti tremores (ex. nas mãos)	0	1	2	3
8- Senti que estava sempre nervoso	0	1	2	3
9- Preocupe-me com situações em que eu pudesse entrar em pânico e parecesse ridículo (a)	0	1	2	3
10- Senti que não tinha nada a desejar	0	1	2	3
11- Senti-me agitado	0	1	2	3
12- Achei difícil relaxar	0	1	2	3
13- Senti-me depressivo (a) e sem ânimo	0	1	2	3
14- Fui intolerante com as coisas que me impediam de continuar o que eu estava fazendo	0	1	2	3
15- Senti que ia entrar em pânico	0	1	2	3
16- Não consegui me entusiasmar com nada	0	1	2	3
17- Senti que não tinha valor como pessoa	0	1	2	3
18- Senti que estava um pouco emotivo/ sensível demais	0	1	2	3
19- Sabia que meu coração estava alterado mesmo não tendo feito nenhum esforço físico (ex. aumento da frequência cardíaca, disritmia cardíaca)	0	1	2	3
20- Senti medo sem motivo	0	1	2	3
21- Senti que a vida não tinha sentido	0	1	2	3

Nome: _____

Idade: _____

Patologia: _____

Anexo 10.8: Apresentação de trabalhos em Congressos:

- 1) Apresentação oral do trabalho: Lomustine in combination with etoposide and cyclophosphamide in conditioning regimen for lymphomas: a phase 1 study no XXVI Congresso da Sociedade Brasileira de Terapia Celular e transplante de Medula Óssea- SBTMO 2022
- 2) Apresentação oral no XXVII Congresso SBTMO 2023- Avaliação hormonal, massa óssea e sarcopenia em pacientes pós quimioterapia em alta dose para transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas por linfoma e publicado nos ANAIS do Journal of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy, vol 4 No. Suppl 1 (2023).
DOI:10.46765/2675-374X.2022v3ns1

