

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

**Ana Carolina Amaral de São José Perrone**

**ESTUDO DUPLO CEGO RANDOMIZADO COM SUPLEMENTAÇÃO COM  
ISOLADO DE PROTEÍNAS DO SORO PARA PROFILAXIA DA MUCOSITE ORAL  
NO TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOÉTIAS**

**Juiz de Fora  
2022**

**Ana Carolina Amaral de São José Perrone**

**ESTUDO DUPLO CEGO RANDOMIZADO COM SUPLEMENTAÇÃO COM  
ISOLADO DE PROTEÍNAS DO SORO PARA PROFILAXIA DA MUCOSITE ORAL  
NO TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOÉTICAS**

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 Brasileira.

Orientador: Prof. Dr. Abrahão Elias Hallack Neto

**Juiz de Fora  
2022**

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

Perrone, Ana Carolina Amaral de São José.

Estudo duplo cego randomizado com suplementação com isolado de proteínas do soro para profilaxia da mucosite oral no transplante de células tronco hematopoéticas / Ana Carolina Amaral de São José Perrone. -- 2022.

94 f. : il.

Orientador: Abrahão Elias Hallack Neto

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Saúde Brasileira, 2022.

1. Mucosite. 2. Transplante de células tronco hematopoéticas. 3. Isolado de proteínas do soro. 4. Fator de crescimento transformador beta. I. Hallack Neto, Abrahão Elias, orient. II. Título.

**Ana Carolina Amaral de São José Perrone**

**Estudo duplo cego randomizado com suplementação com isolado de proteínas do soro para profilaxia da mucosite oral no transplante de células tronco hematopoéticas**

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 23 de setembro de 2022.

**BANCA EXAMINADORA**

**Prof. Dr. Abrahão Elias Hallack Neto** - Orientador

Universidade Federal de Juiz de Fora

**Prof. Dr. Rodrigo Stephani**

Universidade Federal de Juiz de Fora

**Profa. Dra. Kelli Borges dos Santos**

Universidade Federal de Juiz de Fora

**Prof. Dr. Antonio Fernandes de Carvalho**

Universidade Federal de Viçosa

**Profa. Dra. Clarissa Ferreira Cunha**

Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora/EBSERH

Juiz de Fora, 05/09/2022.



Documento assinado eletronicamente por **Abrahaio Elias Hallack Neto, Professor(a)**, em 23/09/2022, às 16:51, 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 **Antônio Fernandes de Carvalho, Usuário Externo**, em 23/09/2022, às 16:53, 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 **CLARISSA FERREIRA CUNHA, Usuário Externo**, em 23/09/2022, às 16:57, 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 **Rodrigo Stephani, Professor(a)**, em 13/10/2022, às 17:50, 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 **Kelli Borges dos Santos, Professor(a)**, em 19/10/2022, às 15:47, 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](http://www2.ufjf.br/SEI)) através do ícone Conferência de Documentos, informando o código verificador **0937399** e o código CRC **567F6455**.

---

Dedico este trabalho à minha mãe,  
meu pai (in memoriam), meus irmãos,  
ao Ítalo e aos meus filhos  
Theo e Clara.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao meu orientador, Prof. Dr. Abrahão Elias Hallack Neto, por ter acolhido a ideia deste trabalho desde o início. Agradeço a confiança e oportunidade de aprendizado.

À Dra. Clarrisa Ferreira Cunha, pelo apoio, orientação e auxílio na realização das análises laboratoriais. Sempre receptiva e disposta a ajudar. Sem seu apoio não teria concretizado esta etapa.

Ao Prof. Dr. Rodrigo Stephani, por acreditar no projeto e ter dado suporte para a execução do mesmo. Obrigada pela disponibilização do laboratório para o preparo dos suplementos e armazenamento das amostras.

À Profa. Dra. Mariza Mota, pelas palavras de incentivo, apoio, generosidade e por todos os ensinamentos que transmite diariamente. Agradeço também pela disponibilização da agência transfusional para o armazenamento provisório das amostras e pelo empréstimo das caixas de criopreservação.

Ao Prof. Dr. Jean Faber, por todo o trabalho estatístico, grande disponibilidade, paciência e amizade.

Ao Prof. Dr. Gilson Macedo, pela disponibilização do laboratório de pesquisa para realização das análises por ELISA.

À Profa. Dra. Kelli Borges dos Santos e ao Prof. Dr. Antônio Fernandes de Carvalho, por aceitarem a participar da banca e pelas contribuições ao trabalho.

À Ana Paula, que esteve sempre empenhada e me apoiando nesta caminhada.

Ao Igor de Brito Andrade, que esteve sempre presente em todos os momentos apoiando e incentivando a conclusão deste projeto.

À Daniela, Rodolfo, Camila e Víctor que, sempre preocupados, anteviam a coleta de amostras de sangue para que nenhum dado fosse perdido. Agradeço o empenho e carinho de todos. Sem vocês este trabalho não seria possível.

À Gisele e Letícia, pelo aprendizado e colaboração na centrifugação e congelamento das amostras. Agradeço por disponibilizarem seu tempo para me apoiarem e auxiliarem nesta pesquisa.

À Aline Brasil, responsável pelo serviço de odontologia do Transplante de Medula Óssea, sempre disposta a ajudar e a cooperar com esta pesquisa, empenhada

na realização do laser de baixa intensidade em nossos pacientes.

À toda equipe de enfermagem do Transplante de Medula Óssea, pela disponibilidade de todos e ajuda na administração dos suplementos.

Aos pacientes pela generosidade e altruísmo que, mesmo em um momento delicado de suas vidas, foram extremamente receptivos e aceitaram participar de uma pesquisa científica na esperança de contribuir para minimizar a dor de outros. 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.

À minha mãe e meus irmãos Leonardo e Juliana, pela torcida, dedicação e carinho.

Ao Ítalo, que não mediu esforços para concretização deste trabalho. Esteve presente em todos os momentos apoiando, incentivando e encorajando. Você é responsável pelo meu crescimento. É meu motivador e minha inspiração tanto pessoal quanto profissional. Obrigada por sua compreensão, companheirismo, cumplicidade e paciência.

Aos meus filhos Theo e Clara que diariamente me abasteciam com força, alegria e energia para concretização deste trabalho. Peço desculpas pelos momentos que não pude estar presente.



## RESUMO

Os pacientes em regime de condicionamento para o transplante de células tronco hematopoéticas (TCTH) apresentam elevada incidência das formas mais graves da mucosite oral. O isolado de proteínas do soro (IPS) é composto por uma série de fatores de crescimento celular, dentre eles os fatores de crescimento transformador beta que compreende uma família de peptídeos e contribuem para o reparo tecidual. A partir da hipótese de que a suplementação alimentar com IPS teria o potencial de reduzir a mucosite oral, desenvolvemos um estudo clínico randomizado com pacientes submetidos ao TCTH autólogo e alogênico no Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora, com diferentes protocolos de condicionamento. Os pacientes foram suplementados com uma dose diária de IPS contendo 50% das necessidades diárias de proteína conforme *Dietary Reference Intakes* e classificados, posteriormente, quanto a quantidade de suplemento ingerida. Os critérios do *National Cancer Institute*, versão 4.0, foram utilizados para a classificação dos eventos adversos ocorridos e para avaliação da mucosite oral, a partir da escala de toxicidade oral da Organização Mundial da Saúde. Um total de 40 pacientes submetidos ao transplante de células tronco hematopoéticas foram avaliados. Destes, 20 fizeram parte do grupo controle e 20 do grupo intervenção, os quais receberam IPS. A mucosite oral (MO) teve duração média de 7,52 dias (DP: 2,73), variando entre 4 a 14 dias. A média de início variou entre o 2º dia antes da infusão de células tronco até o 7º dia após infusão e mediana no 5º dia após infusão. A incidência de MO no grupo intervenção foi 40% e no grupo controle 65% (OR= 2,7857, IC= 2,3638 – 3,1962). A mucosite grave esteve presente em 10% dos pacientes do grupo intervenção e 30% dos pacientes do grupo controle (OR= 3,8571, IC= 3,4409 – 4,2734). Observou-se uma menor queda do fator de crescimento transformador beta (TGF- $\beta$ ) plasmático no grupo intervenção, a média foi de 452,81ng/mL (DP: 391,25) no início da neutropenia, enquanto no grupo controle foi de 172,90ng/mL (DP:110,68) (p=0,022). Estudos

adicionais são necessários para contribuir com os atuais achados e ampliar as possibilidades de prevenção desta toxicidade.

Palavras-chave: Mucosite. Transplante de Células Tronco Hematopoéticas. Isolado de proteínas do soro. Fator de crescimento transformador beta.

## ABSTRACT

Patients conditioning regimen for stem cell transplantation hematopoietic have a high incidence of the more severe forms of oral mucositis. The whey protein isolate is composed of various cell growth factors, including beta transforming growth factors- $\beta$ . Transforming growth factors- $\beta$  compose a family of milk peptides and contributes to tissue repair. Based on the hypothesis that dietary supplementation with whey protein isolate has the potential to reduce the oral mucositis, we developed a randomized clinical study with patients undergoing autologous and allogeneic stem cell transplantation hematopoietic at the University Hospital of the Federal University of Juiz de Fora with different conditioning protocols. Patients were supplemented with a daily intake of whey protein isolate containing 50% of the daily protein requirements as Dietary Reference Intakes and classified later as supplement ingested amount of up median onset of oral mucositis. The National Cancer Institute criteria, version 4.0, were used to classify adverse events and to assess oral mucositis, based on the World Health Organization oral toxicity scale. A total of 40 patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation were evaluated. Twenty were in the control group and 20 in the intervention group received whey protein concentrate. Oral mucositis (OM) had a mean duration of 7.52 days (SD: 2.73), ranging from 4 to 14 days. The mean onset ranged from the 2nd day before stem cell infusion to the 7th day after infusion and median on the 5th day after infusion. The incidence of OM in the intervention group was 40% and in the control group 65% (OR= 2.7857, CI= 2.3638 – 3.1962). Severe mucositis was present in 10% of the intervention group and 30% of the control group (OR= 3.8571, CI= 3.4409 – 4.2734). A smaller drop in plasma TGF- $\beta$  was observed in the intervention group, the mean was 452.81ng/mL (SD: 391.25) at the beginning of neutropenia, while in the control group it was 172.90ng/mL (SD: 110.68) ( $p=0.022$ ). Additional studies are needed to contribute to the current findings and to apply the possibilities of preventing this toxicity.

Keywords: Mucositis. Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Whey protein isolate. Transforming growth factor beta.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 – Algumas doenças comumente tratadas com Transplante de Células Tronco Hematopoéticas .....	15
Gráfico 1 – Indicações de TCTH no Brasil de 2008 a 2016.....	16
Gráfico 2 – Indicações de TCTH no Brasil de 2017 a 2019.....	17
Figura 1 – Esquema representativo dos dias do TCTH .....	19
Figura 2 – Modelo do mecanismo da patobiologia da mucosite .....	25
Quadro 2 – Escala de avaliação da mucosite oral da Organização Mundial da Saúde .....	26
Quadro 3 – Escala de avaliação da mucosite oral – Common Toxicity Criteria - National Cancer Institute versão 4.0.....	27
Quadro 4 – Critérios para cada nível de evidência .....	28
Quadro 5 – Classificação do Índice de Massa Corporal pela Organização Mundial de Saúde.....	41

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Recomendação diária de proteína .....	41
--	----

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

aFGF	Fator de Crescimento Fibroblástico Ácido
Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
bFGF	Fator de Crescimento Fibroblástico Básico
CBV	Ciclofosfamida, Carmustina e Etoposide
Cemo	Centro de Transplante de Medula Óssea
CIMBTR	Center for International Blood and Marrow Transplant Research
CTC-NCI	Common Toxicity Criteria - National Cancer Institute
CTH	Células Tronco-Hematopoéticas
DECH	Doença Enxerto Contra Hospedeiro
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DVOH	Doença Venoso-oclusiva Hepática
EGF	Fator de Crescimento Epidérmico
FDA	Food and Drug Administration
FGF	Fator de Crescimento do Fibroblasto
HU-UFJF	Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora
IC	Intervalo de Confiança
IGF-I	Fatores de Crescimento Semelhantes à Insulina I
IGF-II	Fatores de Crescimento Semelhantes à Insulina II
IMC	Índice de Massa Corporal
INCA	Instituto Nacional do Câncer
IPS	Isolado de Proteínas do Soro
KGF-1	Fator de Crescimento dos Queratinócitos Humanos Recombinante-1
LCP	Leucemia de Células Plasmáticas
LEAC	Lomustina, Etoposide, Citarabina e Ciclofosfamida
LEC	Lomustina, Etoposide, Citarabina
LEAM	Lomustina, Etoposide, Citarabina e Melfalan
LH	Linfoma Hodgkin
LLA	Leucemia Linfóide Aguda
LMA	Leucemia Mielóide Aguda
LMC	Leucemia Mielóide Crônica
LNH	Linfoma Não-Hodgkin
MASCC/ISOO	Multinational Association of Supportive Care in Cancer and International Society of Oral Oncology
Mel	Melfalano
MM	Mieloma Múltiplo
MO	Mucosite Oral
OMAS	Oral Mucosite Assessement Scale
OMS	Organização Mundial de Saúde
PROMS	Patient-Reported Oral Mucositis Symptom
REDOME	Registro Nacional de Doadores Voluntários de Medula Óssea
SBTMO	Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea
SMD	Síndrome Mielodisplásica
SOS	Síndrome de Obstrução Sinusoidal
TCTH	Transplante de Células Tronco Hematopoéticas
TGF- $\beta$	Fator de Crescimento Transformador Beta
TGF- $\beta$ 1	Fator de Crescimento Transformador Beta 1

TGF- $\beta$ 2  
TGF- $\beta$ 3

Fator de Crescimento Transformador Beta 2  
Fator de Crescimento Transformador Beta 3

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b><u>INTRODUÇÃO</u></b> .....	<b>12</b>
<b>2</b>	<b><u>REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</u></b> .....	<b>14</b>
<b>2.1</b>	<b>TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOÉTICAS</b> .....	<b>14</b>
2.1.1	O PROCESSO DO TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOÉTICAS .....	17
2.1.2	COMPLICAÇÕES DO TRANSPLANTE .....	19
<b>2.2</b>	<b>MUCOSITE</b> .....	<b>21</b>
2.2.1	FISIOPATOLOGIA.....	22
2.2.2	AValiação DA MUCOSITE .....	26
2.2.3	TRATAMENTOS.....	28
<b>2.3</b>	<b>FATOR DE CRESCIMENTO TRANSFORMADOR BETA</b> .....	<b>31</b>
<b>3</b>	<b><u>OBJETIVOS</u></b> .....	<b>38</b>
3.1	OBJETIVO GERAL .....	38
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	38
<b>4</b>	<b><u>PACIENTES E MÉTODOS</u></b> .....	<b>39</b>
4.1	PROTOCOLOS.....	39
4.2	SUPLEMENTAÇÃO ALIMENTAR .....	40
4.3	ANÁLISE DE TGF- B.....	42
4.4	AValiação DO PACIENTE .....	42
4.5	ANÁLISE DOS DADOS .....	43
<b>5</b>	<b><u>RESULTADOS E DISCUSSÃO</u></b> .....	<b>44</b>
<b>6</b>	<b><u>CONCLUSÃO</u></b> .....	<b>71</b>
<b>7</b>	<b><u>REFERÊNCIAS</u></b> .....	<b>72</b>
	<b><u>APÊNDICES</u></b> .....	<b>84</b>
	<b><u>ANEXOS</u></b> .....	<b>89</b>



## 1 INTRODUÇÃO

A mucosite é o resultado de alterações em células epiteliais e subepiteliais da mucosa oral provocadas pelo efeito sistêmico da quimioterapia e/ou radioterapia que pacientes em TCTH estão submetidos (RODRÍGUEZ-CABALLERO et al., 2012). Esta toxicidade tem impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes e é caracterizada por lesões inflamatórias na mucosa gastrointestinal (VAGLIANO et al., 2011). Sua fisiopatologia envolve um complexo processo de eventos moleculares e celulares que foram descritos e divididos em cinco fases: iniciação, resposta ao dano primário, amplificação, ulceração e cicatrização (SONIS, 2007).

A lesão da barreira mucosa desempenha um papel fundamental na ocorrência de febre e infecção. Estudos mostram que a febre é muitas vezes atribuída à neutropenia, no entanto pode ser decorrente de uma infecção iniciada por uma lesão na barreira mucosa. Os autores apontam essas lesões como os agentes mais importante do que a neutropenia nas infecções após quimioterapia para TCTH, devendo ser criteriosamente avaliada (HERBERS et al., 2014; VAN DER VELDEN et al., 2010).

A mucosite tem significativa repercussão no *status* nutricional, sendo fator importante nas indicações de nutrição parenteral, uso de opioides, aumentando o tempo de internação e, conseqüentemente, oneração dos custos hospitalares (BEZINELLI et al., 2014; SONIS et al., 2001). Pacientes submetidos ao TCTH mostraram um maior grau de mucosite (usando escala OMAS - *Oral Mucosite Assessement Scale*) levando ao aumento de aproximadamente 45% nos custos hospitalares (SONIS et al., 2001).

O soro de leite é um coproduto obtido durante a fabricação de queijo ou da caseína. Nele estão presente um conjunto de substâncias como a lactoferrina, fatores de crescimento semelhantes à insulina I e II (IGF-I e IGF-II), fatores ácidos e básicos de estímulo ao crescimento de fibroblastos (aFGF, bFGF), fator de crescimento transformador-beta (TGF- $\beta$ ), além de várias outras (SGARBIERI, 2004).

Os TGF- $\beta$  compreendem uma família de peptídeos que incluem os TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2 e TGF- $\beta$ 3 e tem atraído interesse da comunidade científica como potenciais ingredientes bioativos, podendo ser utilizados na produção de alimentos

nutracêuticos (MICHAELIDOU; STEIJNS, 2006; SMITHERS, 2004), com várias aplicabilidades clínicas (GAUTHIER; POULIOT; MAUBOIS, 2006).

O TGF- $\beta$  estimula o crescimento de células, especialmente do tecido conectivo, participa na formação de ossos e cartilagens, no controle do sistema imune e na cicatrização de feridas (GAUTHIER; POULIOT; MAUBOIS, 2006). Na literatura científica estão associados ao TGF- $\beta$  o controle da inflamação intestinal e da mucosite em modelos animais murinos, a cicatrização de mucosas e significativa utilidade clínica em pacientes portadores de Doença de Crohn, minimizando os danos intestinais e facilitando a regeneração após a lesão da mucosa (BEN-LULU et al., 2012; FELL et al., 1999; FELL et al., 2000; HOWARTH et al., 1996; OZ et al., 2004).

Em pesquisa pré clínica, 80% dos modelos animais (ratos machos da linhagem Sprague-Dawley) que foram suplementados com TGF- $\beta$ 2 apresentaram uma diminuição significativa no grau de lesão da mucosa intestinal induzida por metotrexato em comparação com os animais que utilizaram o placebo, sendo observado uma acelerada reparação da mucosa intestinal (BEN-LULU et al., 2012).

Sendo a mucosite oral (MO) uma toxicidade de elevada incidência e considerada inerente ao tratamento oncológico, principalmente no TCTH, este estudo teve como motivação a busca por um novo método para a prevenção dessa complicação.

A partir da hipótese de que a suplementação alimentar com isolado de proteínas do soro (IPS) teria o potencial de reduzir a incidência de MO, desenvolveu-se uma pesquisa clínica randomizada duplo-cego com o objetivo de avaliar a influência da suplementação com IPS na incidência e gravidade da MO e nos níveis séricos de TGF-  $\beta$  em pacientes submetidos ao TCTH.

## 2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1 TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOÉTICAS

Com o objetivo de restabelecer a função da medula óssea o TCTH difere dos demais tipos de transplantes por não resultar na implantação de um órgão sólido. O TCTH consiste na infusão de células progenitoras hematopoéticas sendo considerado uma terapia celular (ARMITAGE, 1994; COPELAN, 2006).

O TCTH pode ser classificado pelo tipo de doador das Células Tronco Hematopoéticas (CTH). No transplante autogênico, também denominado transplante autólogo, as CTH são coletadas do próprio paciente previamente, armazenadas e reinfundidas posteriormente. 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 bancos de doadores). Existe ainda a denominação transplante singênico que é utilizado quando o doador de CTH é um irmão gêmeo idêntico (univitelino). Pouco utilizado devido à baixa ocorrência de gêmeos idênticos na população.

Também utiliza-se a classificação pelo tipo de fonte de células do doador. As CTH podem ser obtidas por punção da medula óssea. Este é um procedimento cirúrgico, realizado sob anestesia, no qual são realizadas punções na crista ilíaca posterior do doador e é aspirada a quantidade de medula óssea que contenha o número de células necessário para o receptor. Outra forma de obtenção das CTH é a coleta por sangue periférico. Realiza-se um acesso venoso no doador que é conectado a uma máquina para realização de leucoaférese. Para obtenção de CTH por sangue periférico é necessária uma mobilização prévia que consta da administração de fator estimulador de colônias de granulócitos ou quimioterapia, visando estimular a produção destas células e, desta forma, aumentar sua concentração na corrente sanguínea para que possam ser captadas por aférese. O terceiro método de obtenção é por aspiração do sangue do cordão umbilical e placentário logo após o parto por meio de punção (GRATWOHL; MOHTY; APPERLEY, 2019; INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2012; COPELAN, 2006; INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2008).

O TCTH é utilizado para o tratamento de várias doenças, como por exemplo, doenças sistema hematopoiético malignas ou não malignas, doenças oncológicas não hematológicas como tumores de células germinativas e doenças auto-imunes (GRATWOHL; MOHTY; APPERLEY, 2019; INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2008; COPELAN, 2006). Alguns exemplos de doenças que podem ser tratadas pelas modalidades de transplantes mais frequentes encontram-se descritos no quadro 1.

**Quadro 1 – Algumas doenças comumente tratadas com Transplante de Células Tronco Hematopoéticas**

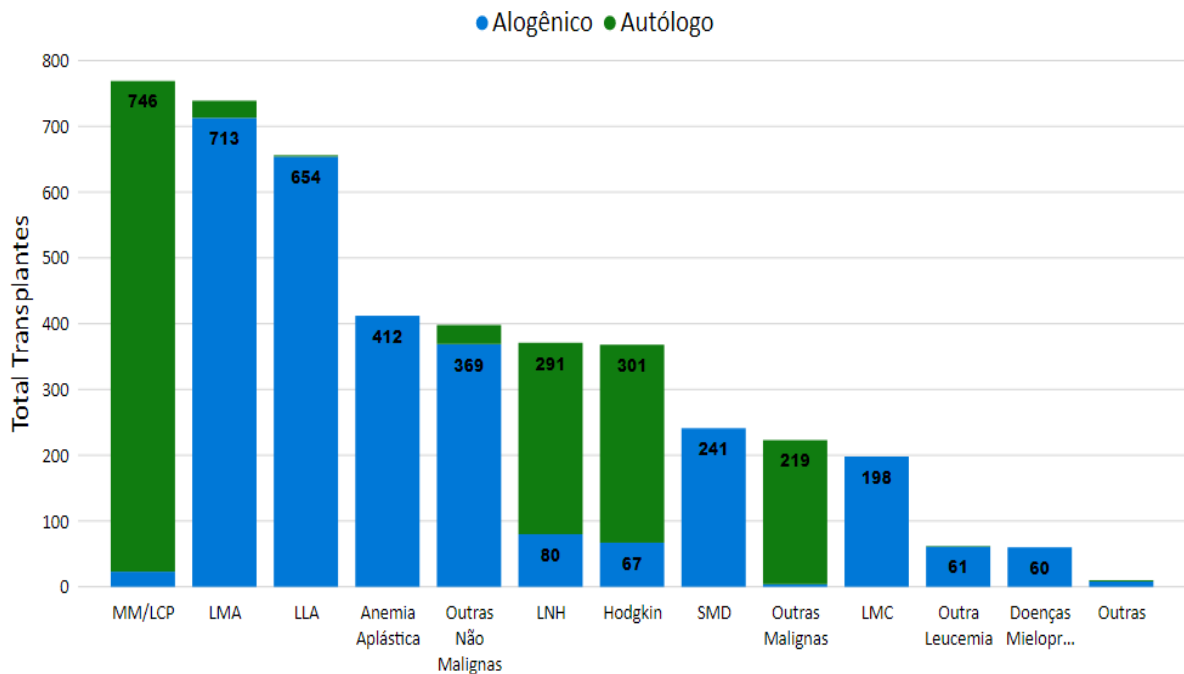
Transplante Autogênico	Transplante Alogênico
Mieloma Múltiplo	Leucemia Mieloide Aguda
Linfoma Hodgkin	Leucemia Linfoblástica Aguda
Linfoma Não-Hodgkin	Leucemia Mieloide Crônica
Leucemia Mieloide Aguda	Síndromes Mielodisplásicas
Tumores de células germinativas	Anemia Aplástica
Neuroblastoma	Anemia de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

Fonte: A autora. Adaptado de Copelan (2006)

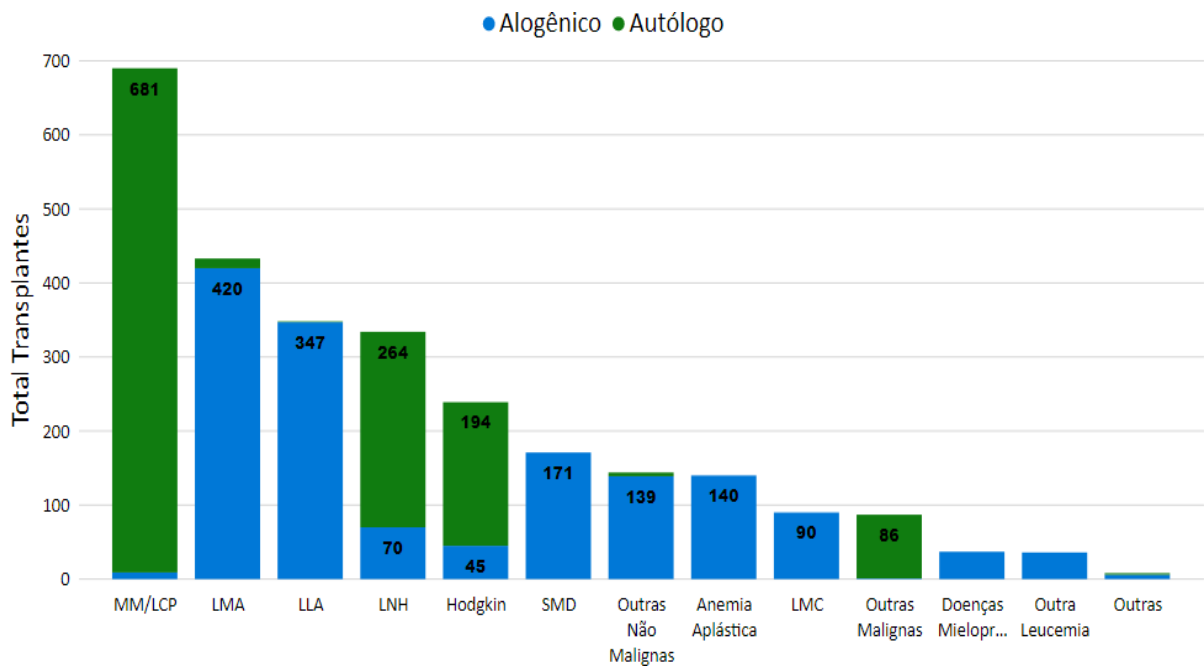
O Brasil realizou o primeiro TCTH em 1979 em Curitiba na Universidade Federal do Paraná (FERREIRA et al., 1985). Em 1983 foi inaugurado no Instituto Nacional de Câncer (Inca) o Centro de Transplante de Medula Óssea (Cemo) que atualmente é responsável pelo Registro Nacional de Doadores Voluntários de Medula Óssea (Redome) e Rede Brasil Cord (rede de Bancos Públicos de Sangue de Cordão Umbilical). Conforme o Redome, entre 2010 e 2021, foram realizados 3609 transplantes alogênicos não aparentados no país (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2022).

A Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea (SBTMO) em parceria com o CIBMTR (*Center for International Blood and Marrow Transplant Research*) tem realizado o registro multicêntrico e disponibilizado as informações referentes ao TCTH autólogos e alogênicos para doenças malignas e não malignas realizados no Brasil e relatados ao CIBMTR. Nos gráficos 1 e 2 podemos observar as indicações do tipo de TCTH para cada uma das doenças entre 2008-2019.

**Gráfico 1: Indicações de TCTH no Brasil de 2008 a 2016.**



Sendo: TCTH: Transplante de células tronco hematopoiéticas. MM: Mieloma múltiplo; LCP: Leucemia de células plasmáticas; LMA: Leucemia mieloide aguda; LLA: Leucemia linfóide aguda; LNH: Linfoma não Hodgkin; SMD: Síndrome mielodisplásica; LMC: Leucemia mieloide crônica.  
Fonte: SBTMO, Registro Multicentrico de TCTH Brasileiro.

**Grafico 2: Indicações de TCTH no Brasil de 2017 a 2019.**

Sendo: TCTH: Transplante de células tronco hematopoéticas; MM: Mieloma múltiplo; LCP: Leucemia de células plasmáticas; LMA: Leucemia mieloide aguda; LLA: Leucemia linfocítica aguda; LNH: Linfoma não Hodgkin; SMD: Síndrome mielodisplásica; LMC: Leucemia mieloide crônica.  
Fonte: SBTMO, Registro Multicentrico de TCTH Brasileiro.

### 2.1.1 O processo do transplante de células tronco hematopoéticas

O TCTH é dividido em três etapas bem definidas: pré-transplante, transplante propriamente dito e pós-transplante. No pré-transplante os pacientes eleitos para o procedimento realizam uma série de exames laboratoriais e de imagem, além de serem avaliados ambulatorialmente pela equipe multidisciplinar que os preparam para as etapas seguintes. Neste momento também são coletadas as CTH para infusão pós condicionamento. As CTH podem ser obtidas por três vias distintas: medula óssea (coletadas por punção na crista ílica posterior em centro cirúrgico sob anestesia); sangue periférico (por método de leucoaférese por acesso venoso periférico ou central) e sangue de cordão umbilical (coletado por aspiração do sangue de cordão umbilical imediatamente após o parto).

Após a internação, a primeira fase do TCTH é denominada Fase de Condicionamento ou Regime Preparatório. Esta fase tem o objetivo de eliminar células tumorais residuais e induzir a imunossupressão com a finalidade de reduzir o risco de rejeição e criar espaço para enxertia das novas células. Dessa forma, são administrados quimioterápicos em altas doses podendo, em alguns casos, ser associado a irradiação corporal total (NAGLER E SHIMONI, 2019).

Os protocolos quimioterápicos que são utilizados no condicionamento dependem do tipo de transplante a ser realizado e das condições clínicas do paciente (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2008). Exemplos de protocolos de condicionamento adotados pelo serviço de Transplante de Medula Óssea do HU-UFJF/EBSERH para cada diagnóstico são descritos a seguir:

- Mieloma Múltiplo: melfalano (Mel) 200mg/m<sup>2</sup> e Mel 140mg/m<sup>2</sup> para pacientes acima de 65 anos;
- Linfoma Hodgkin (LH) ou Não Hodgkin (LNH): CBV (ciclofosfamida 6 mg/ m<sup>2</sup>, carmustina 300 mg/m<sup>2</sup> e etoposídeo 1200 mg/m<sup>2</sup>) ou LEAC (lomustina 300 mg/m<sup>2</sup>, etoposídeo 1000 mg/m<sup>2</sup>, citarabina 4000 mg/m<sup>2</sup> e ciclofosfamida 5400 mg/m<sup>2</sup>) ou LEC (lomustina 200 mg/m<sup>2</sup>, etoposido 1000 mg/m<sup>2</sup>, ciclofosfamida 6000 mg/m<sup>2</sup>) ou LEAM (lomustina 300 mg/m<sup>2</sup>, etoposídeo 1000 mg/m<sup>2</sup>, citarabina 2000 mg/m<sup>2</sup> e melfalano 140 mg/m<sup>2</sup>);
- Leucemia Mielóide Aguda (LMA): FluBu (fludarabima 160mg/m<sup>2</sup>, bussulfano 12,8 mg/kg);
- Anemia Aplásica: ciclofosfamida 200mg/m<sup>2</sup>.

Os dias de internação do paciente nesta fase de condicionamento são contados de maneira regressiva até o dia da infusão das CTH , como exemplificado na Figura 1.

**Figura 1 – Esquema representativo dos dias do TCTH**



Sendo: TCTH: Transplante de células tronco hematopoéticas; CTH: células tronco hematopoéticas; D0: dia da infusão; D-n: dias anteriores à infusão; D+n: dias posteriores à infusão.

Fonte: A autora

A segunda fase do transplante compreende a infusão de CTH e pode ocorrer aproximadamente de um a três dias após o término do condicionamento. A infusão é realizada por meio de um cateter venoso central. O dia da infusão das CTH convencionou-se chamar de dia zero do transplante. Após a infusão os dias são contados de maneira progressiva, como mostrado na figura 1, e são caracterizados pela presença de pancitopenia induzida pelo regime de condicionamento e também pelas reações adversas provocadas pelos quimioterápicos (BONASSA, 2005).

A enxertia ou *pega medular* é caracterizada pelo reinício da hematopoese pelas células infundidas e é considerada quando o paciente atinge contagem de leucócitos acima de  $500/\text{mm}^3$  e plaquetas acima de  $20.000/\text{mm}^3$  (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2008).

### 2.1.2 Complicações do transplante

As complicações ou toxicidades são comuns ao TCTH e decorrem principalmente em consequência de altas dosagens dos quimioterápicos, irradiação corporal total, incompatibilidade entre doador e receptor, sendo também associados à doença de base.

Os protocolos de condicionamento mieloabativos são conhecidos pela sua alta toxicidade, no entanto diminuem o risco de recidiva pós transplante (Çiftçiler, 2019). Estudo avaliando a frequência e intensidade de MO em pacientes submetidos ao condicionamento para transplante alogênico, mostrou maior incidência de MO (74%) em pacientes que receberam condicionamento mieloablativo em comparação



a incidência de 50% naqueles que receberam condicionamento com intensidade reduzida (Wysocka-Słowik, 2021).

Segundo Filicko, Lazarus e Flomenberg (2003) cada protocolo de condicionamento está associado aos efeitos colaterais próprios de cada regime. No entanto, alguns exemplos recorrentes de complicações incluem (BONASSA, 2005):

- (a) Toxicidade Gastrointestinal: compreende principalmente náuseas, vômitos, diarreia e mucosite. As três primeiras podem estar associadas também a doença enxerto contra hospedeiro (DECH), além da quimio e/ou radioterapia. A mucosite será descrita na seção 2.2.
- (b) Doença enxerto contra hospedeiro (DECH): a fase aguda pode ocorrer nos primeiros 100 dias após o transplante. É uma reação de incompatibilidade em que os linfócitos T do doador reagem contra os antígenos de histocompatibilidade do receptor. Uma série de alterações gastrointestinais, hepáticas e dermatológicas podem ser observadas e graduadas de leve a grave. A DECH é responsável por aproximadamente 10% dos óbitos no transplante.
- (c) Infecções: os regimes de condicionamento em associação à terapêutica imunossupressora para prevenção da DECH favorecem infecções. Segundo Santos e outros (2012) o principal foco de infecção foi no cateter venoso central, causado principalmente por *Staphylococcus coagulase negativa* e *Staphylococcus aureus*, seguido da cavidade oral colonizada por *Candida albicans*. A maior incidência, neste estudo, foi de bactérias Gram-positivas, no entanto, a grande maioria dos óbitos foram atribuídas às bactérias Gram-negativas.
- (d) Síndrome de Obstrução Sinusoidal (SOS): Também chamada de Doença veno-oclusiva hepática (DVOH). Trata-se de uma complicação grave e frequente em TCTH decorrente da obstrução não trombótica das vênulas intra-hepáticas. Alguns dos fatores de risco incluem os protocolos de condicionamento, alterações hepáticas prévias, leucemia, entre outros.
- (e) Toxicidade renal: é resultante da combinação de drogas nefrotóxicas que compõem o tratamento além do regime de condicionamento. Outras complicações também contribuem para o agravamento da complicação renal como infecção, desidratação e SOS.

## 2.2 MUCOSITE

A mucosite é uma reação inflamatória provocada pela ação de drogas antineoplásicas e/ou radioterapia que se estende por toda a mucosa gastrointestinal, com predominância da região orofaríngea (BARASCH; PETERSON, 2003; ROBIEN et al., 2004; SONIS, 2004). Encontramos na literatura a utilização do termo estomatite como sinônimo para mucosite oral, no entanto, esta terminologia deve ser empregada para inflamação da mucosa oral que não esteja relacionada ao uso de quimioterapia antineoplásica (SONIS, 2012 apud GARCÍA-GOZALBO; CABAÑAS-ALITE, 2021).

A partir do suprimento sanguíneo da submucosa a quimioterapia penetra nas células basais causando, conseqüentemente, dano epitelial e morte celular, resultando em lesões eritematosas, atróficas e ulcerações. Sabe-se também que a mucosite induzida por quimioterapia pode ser agravada pela mielossupressão concomitante (SONIS, 2004; SONIS, 2009).

O rompimento da barreira mucosa promovido pelos agentes citotóxicos comprometem a capacidade de bloqueio da entrada de microrganismos na circulação sanguínea (SONIS, 2009). Awidi e colaboradores (2001) relataram que aproximadamente 20 a 50% das sepses em pacientes imunocomprometidos são decorrentes de contaminação oral. A mucosite, principalmente as formas mais graves, é um dos fatores associados à infecção (SANTOS et al., 2012).

Clinicamente, a MO representa um fator de risco importante para as infecções sistêmicas principalmente em pacientes neutropênicos, estando associado a uma maior mortalidade de pacientes submetidos ao TCTH (RAPOPORT et al., 1999; SONIS et al., 2001). O rompimento da barreira mucosa favorece a translocação bacteriana com infecções relacionadas (CARRERAS; RAMBALDI, 2019).

Do ponto de vista do paciente, MO é um dos efeitos colaterais mais debilitantes do transplante, ocasionando redução funcional importante e menor qualidade de vida (BELLM et al., 2000). A dor é frequentemente intensa e pode interferir nas funções orais, tais como mastigação, deglutição e fala (RUBENSTEIN et al., 2004).

Estudos demonstram que a MO pode afetar de forma negativa o tratamento. Estas reações inflamatórias, por serem um fator dose-limitante, restringindo o paciente a receber os protocolos quimioterápicos e doses

radioterápicas adequadas ao seu tratamento (SONIS; CLARK, 1991; SONIS et al., 2004; ZIEGLER, 2010).

Alguns quimioterápicos têm maior efeito estomatotóxico, particularmente os que afetam a síntese de DNA, por exemplo, fluorouracil, metotrexato, citarabina (BEN-LULU et al., 2012). O uso do metotrexato resultou em uma incidência de MO de aproximadamente 50% (CHENG; CHANG; YUEN, 2004; RASK et al., 1998).

Em relação à incidência da mucosite, esta ocorre quase na totalidade dos pacientes que receberam radioterapia para tratamento de tumores de cabeça e pescoço. Ocorre entre 20% a 40% dos pacientes em uso de quimioterapia antineoplásica e em, aproximadamente, 80% são pacientes que receberam altas doses de antineoplásicos durante o condicionamento para o TCTH (LALLA et al., 2014). Os pacientes após o protocolo de condicionamento para o TCTH podem apresentar elevada incidência das formas mais graves (MCCANN et al., 2009; RUBENSTEIN et al., 2004; SONIS, 2007). O uso de uma terapia mais agressiva e o TCTH aumentam a incidência e a gravidade das complicações orais (EPSTEIN; SCHUBERT, 1999).

No entanto, os dados de incidência da mucosite são inconsistentes e podem variar devido a utilização de diversos tipos de escalas para avaliação, tipo e localização do tumor além de variados protocolos quimioterápicos (KUIKEN; RINGS; TISSING, 2015; VILLA; SONIS, 2015).

Grunberg e outros (2007) apontam que a incidência de mucosite pode ser subestimada. Os pesquisadores demonstraram que 15% dos pacientes avaliados no estudo foram classificados pela equipe com presença de mucosite, enquanto mais de 70% dos pacientes relataram dor em região oral ou garganta.

### **2.2.1 Fisiopatologia**

Para melhor compreensão da fisiopatologia da mucosite Sonis (2004) dividiu o processo em 5 estágios ou fases. No entanto, o autor destaca que a fisiopatologia da mucosite é um processo dinâmico, ou seja, na prática as fases se sobrepõem. Cada fase é interdependente e é a consequência de uma série de ações

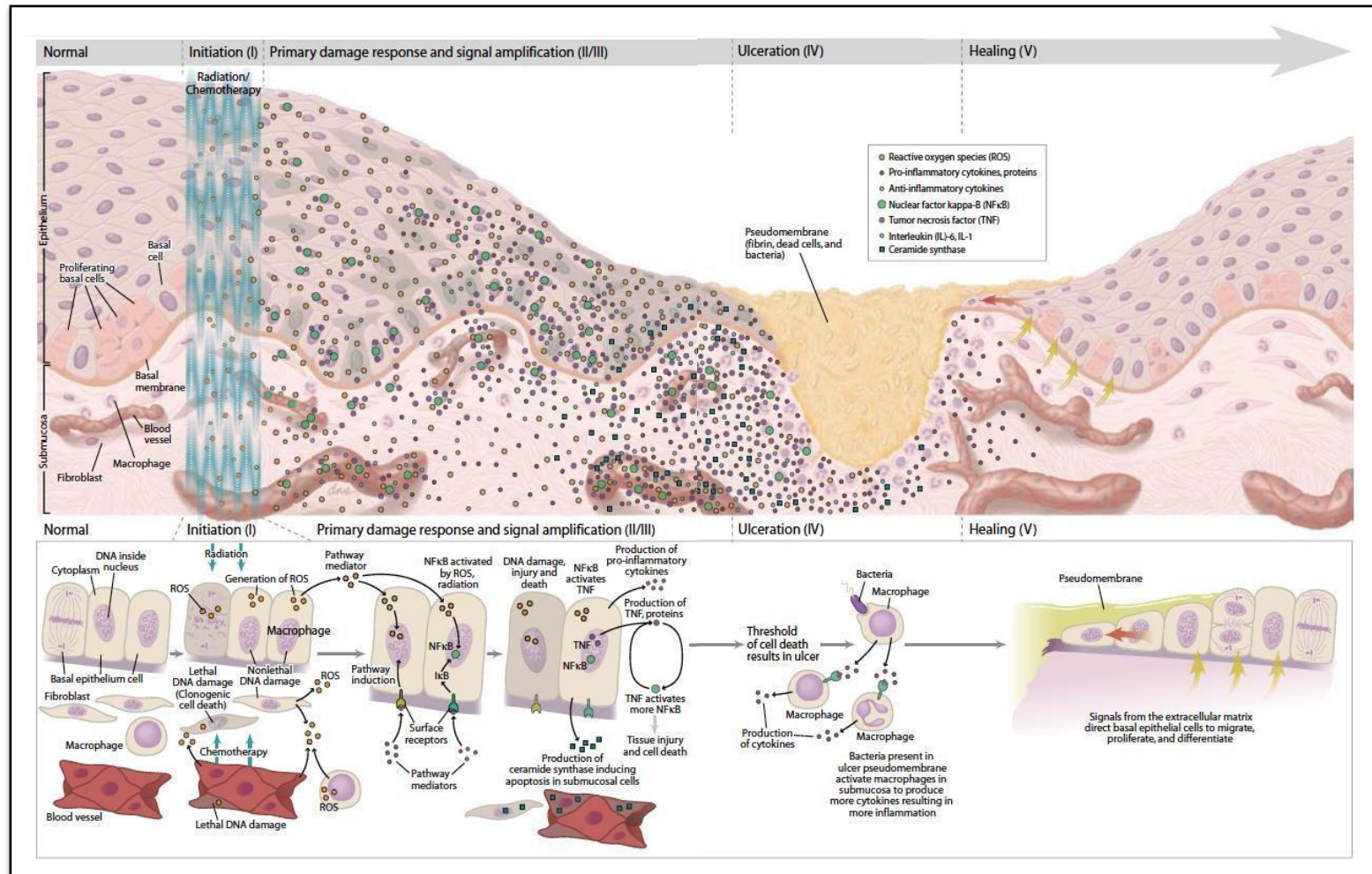
mediadas pelas citocinas, ação do fármaco quimioterapêutico no epitélio, microbiota bacteriana oral e condições clínicas do paciente (SONIS, 1998).

A seguir apresenta-se as fases da mucosite oral descrita em estudos por Sonis (2004), García-Gozalbo e Cabañas-Alite (2021).

1. **Iniciação:** É o primeiro estágio e baseia-se na lesão das células do epitélio basal e submucosa como consequência à quebra da fita do DNA provocado pela radio e/ou quimioterapia. Além da liberação de espécies reativas de oxigênio (ROS).
2. **Resposta ao dano primário:** corresponde a cascata de eventos biológicos que ativam fatores de transcrição, dentre eles o NFκB (fator nuclear-kappa B) que resulta em ativação de genes de resposta ao estresse e codificação de citocinas próinflamatórias. Os macrófagos produzem fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e a interleucina 6, que resultam mais lesão tecidual.
3. **Amplificação do sinal:** em resposta a ativação dos fatores de transcrição uma série de proteínas se acumulam e afetam os tecidos da submucosa, dentre elas podemos destacar as citocinas pró-inflamatórias que além de danificarem os tecidos, fornecem um ciclo de feedback positivo para amplificar o dano primário que é iniciado por radiação ou quimioterapia.
4. **Ulceração:** Durante os três estágios anteriores não há lesão visível embora o epitélio basal e os tecidos submucosos já estejam danificados. Entre aproximadamente o quarto e quinto dia após o tratamento antineoplásico inicia-se a ulceração. Nesta fase há presença de dor devido a exposição das terminações nervosas. As lesões são colonizadas pela microbiota oral, o que agrava a lesão inicial e faz com que ela dure mais devido à infiltração de macrófagos que produzem citocinas pró-inflamatórias. A úlcera pode ser coberta por um exsudato fibrinoso denominado “pseudomembrana”.
5. **Cicatrização:** A fase de cicatrização se inicia em média após 2 a 3 semanas após término de quimioterapia ou radioterapia. A matriz extracelular é responsável por mediação de sinais para migração de células epiteliais das bordas da lesão, taxa de proliferação e diferenciação celular para formação do tecido de cicatrização.

Na figura 2 está representado o modelo esquemático desenvolvido por Sonis em 2007 para representar as fases da mucosite descritas por ele anteriormente.

Figura 2 – Modelo do mecanismo da patobiologia da mucosite



Fonte: Sonis (2007, p. 6-7)

### 2.2.2 Avaliação da mucosite

Na literatura encontramos diversas formas e instrumentos para classificação da MO. Um estudo que teve como objetivo analisar os instrumentos de avaliação da MO utilizados e sua aplicação identificou 15 diferentes métodos de classificação (QUINN et al., 2008).

Segundo Stone, Fliedner e Smiet (2005) as mais utilizadas são a Escala de Toxicidade Oral da Organização Mundial de Saúde (OMS), descrita no Quadro 2, e a avaliação segundo os *Common Toxicity Criteria - National Cancer Institute* (CTC-NCI), Quadro 3.

**Quadro 2 – Escala de avaliação da mucosite oral da Organização Mundial da Saúde**

Classificação da Mucosite	Características/Alterações
0	Nenhuma
1	Presença de sensibilidade/dor e eritema
2	Presença de eritema e úlcera. Paciente pode deglutir alimentos sólidos
3	Presença de úlcera e eritema extenso. Paciente não consegue deglutir alimentos sólidos
4	Presença de mucosite extensa. Paciente é incapaz deglutir

Fonte: Adaptado de World Health Organization (1979)

**Quadro 3 – Escala de avaliação da mucosite oral – Common Toxicity Criteria -  
National Cancer Institute versão 4.0**

<b>Classificação da mucosite</b>	<b>Características/Alterações</b>
1	Assintomática ou leve sintomas; intervenção não indicado
2	Dor moderada; não interferindo com ingestão oral; indicada modificação da dieta
3	Dor forte; interferindo na ingestão oral
4	Consequências com risco de vida; indicada intervenção urgente
5	Óbito

Fonte: Adaptado de National Cancer Institute (2009)

Ambas as escalas de avaliação estratificam a MO em cinco estágios utilizando sinais objetivos, como expansão do eritema e ulceração, e subjetivos, como capacidade de deglutir e sensibilidade.

Murphy (2007) relata que muitos dos instrumentos utilizados em ensaios clínicos baseiam-se na visualização direta das lesões mucosas (presença de eritema, úlcera, necrose) como o elemento primário de avaliação.

Devido à natureza multifacetada da MO, a avaliação da incidência e duração não reflete o impacto total da condição bucal em um paciente (CHENG, 2007).

Instrumentos de qualidade de vida que medem consequências funcionais específicas da mucosite são necessários para avaliar a eficácia das intervenções terapêuticas dirigidas contra mucosite e para orientar a assistência ao paciente (EPSTEIN et al., 2007).

Um exemplo da análise da qualidade de vida dentro da avaliação da mucosite é a escala PROMS (*Patient-Reported Oral Mucositis Symptom*) que se baseia na percepção do paciente sobre o impacto da MO sobre a saúde relacionando-a com o bem-estar. A escala PROMS foi aplicada em pacientes submetidos ao TCTH e comparada com ferramentas previamente validadas para medir a qualidade de vida, os sintomas de depressão, bem-estar psicológico, eventos de vida estressante e avaliação objetiva da MO. Neste estudo, Kushner e outros (2008) concluíram que a MO em pacientes que se submeteram ao TCTH pode ser avaliada de forma confiável.



No entanto, a grande variedade de escalas descritas na literatura, em conjunto com a falta de padronização, tem dificultado a avaliação consistente da mucosite e a comparação de resultados entre os estudos (MURPHY, 2007).

### 2.2.3 Tratamentos

Os tratamentos são utilizados com a finalidade prevenir ou minimizar as lesões e/ou atuar no alívio dos sintomas da MO.

Foi publicada em 2014 uma revisão sistemática com o intuito de atualizar o *Multinational Association of Supportive Care in Cancer and International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO) Clinical Practice Guidelines*. Este é o principal guia para a prática clínica relacionados a toxicidade em estudo e é referência para diversos protocolos criados pelos serviços de oncologia (LALLA et al., 2014).

Utilizando a classificação dos critérios dos níveis de evidência (Quadro 4), o MASCC/ISOO divide as intervenções em: *Recomendações* a favor de uma intervenção; *Sugestões* a favor de uma intervenção; *Recomendações Contra* uma intervenção e *Sugestões Contra* uma intervenção.

**Quadro 4 – Critérios para cada nível de evidência**

Níveis	Características
I	Evidências obtidas a partir de meta-análise, estudos controlados bem desenhados; estudos randomizados com baixo índice erro de falso-positivo e falso-negativo (alta potência).
II	Evidência obtida de pelo menos um estudo experimental bem desenhado; estudos randomizados com alto índice de erro falso-negativo e/ou falso-positivo (baixa potência).
III	Evidência obtida de estudos bem desenhados, quase-experimental como não randomizado, controlado por um único grupo, comparação pré-teste pós-teste, coorte, caso-controle.
IV	Evidência obtida de estudos bem desenhados, não experimentais, tais como comparativo e descritivo correlacional e caso estudos.
V	Evidências obtidas a partir de relatos de casos e exemplos clínicos.

Fonte: Adaptado de Lalla et al. (2014)

As terapias com intervenções *Recomendadas* com nível de evidência I ou II foram:

- 30 minutos de crioterapia via oral em pacientes que recebem quimioterapia bólus de 5-fluorouracil (II);
- Fator de crescimento dos queratinócitos humanos recombinante-1 (KGF-1/palifermina) durante 3 dias antes do tratamento de condicionamento e durante 3 dias após o transplante em pacientes que receberam quimioterapia de dose elevada e irradiação corporal total, seguido de TCTH autólogo (I);
- Terapia com laser de baixa intensidade (comprimento de onda a 650 nm, potência de 40 mW, e dose de energia de 2 J/cm<sup>2</sup>) para prevenção em pacientes em condicionamento para TCTH com quimioterapia de dose elevada, com ou sem irradiação total do corpo (I);
- Terapia com laser de baixa intensidade (comprimento de onda em torno de 632,8nm) em pacientes submetidos a radioterapia, sem quimioterapia concomitante, para câncer de cabeça e pescoço (II);
- Crioterapia por via oral em pacientes que recebem doses elevadas de melfalano com ou sem irradiação total do corpo como condicionamento para o transplante (II);
- Mel é sugerido para a prevenção da MO em pacientes com câncer de C&P tratados tanto com RT como com RT-QT.

São Sugestões a favor de uma intervenção, ou seja, a evidência mais fraca suporta eficácia no tratamento na configuração listada (podem ser eficazes):

- Protocolos de higiene oral, usado para prevenir a MO em todas as faixas etárias e em todas as modalidades de tratamento do câncer (III);
- Glutamina via oral para prevenção da MO em pacientes com câncer de C&P recebendo RT-QT. A sugestão é feita com cautela devido a alta taxa de mortalidade vista em pacientes de TCTH tratados com glutamina parenteral (II);
- Bochechos com Morfina 2% no tratamento da dor devido a MO em pacientes que recebem radioterapia para a cabeça e pescoço (III);

Como *Recomendações Contra* uma intervenção (indica forte evidência na falta de eficácia no tratamento na configuração listada) foram definidas:

- O uso de sucralfato tópico ou sistêmico para prevenção da dor associada à MO em pacientes com tumores sólidos que recebem quimioterapia ou em pacientes com câncer de cabeça e pescoço que receberam a radioterapia (II);
- Glutamina intravenosa para prevenção da MO em pacientes que receberam quimioterapia de dose elevada, com ou sem irradiação total do corpo, para o transplante (II).

As *Sugestões Contra* uma intervenção apresentam fracas evidências na falta de eficácia no tratamento configuração listada:

- Clorexidina para pacientes que receberam a terapia de radiação para câncer de cabeça e pescoço (III);
- Bochechos com fator estimulador de colônias de macrófagos-granulócitos em pacientes que recebem doses elevadas de quimioterapia, para o TCTH autólogo ou alogênico (II).

Diretrizes determinadas em 2014 e sem novas evidências publicadas desde então:

- Terapia recomendada: Analgesia com morfina controlada pelo paciente para tratar a dor devido a MO em doentes submetidos ao TCTH (II);
- Recomendação contrária: Pastilhas antimicrobianas PTA (polimixina, tobramicina, a anfotericina B) e BCoG (bacitracina, clotrimazol, gentamicina) em pacientes que recebem terapia de radiação para câncer de cabeça e pescoço (III);
- Sugestão contrária: Pentoxifilina sistêmica, administrado por via oral em pacientes submetidos ao TCTH (III) e Pilocarpina sistêmica, administrado por via oral em pacientes que recebem terapia de radiação para câncer de cabeça e pescoço (III) ou em doentes que recebem doses elevadas de quimioterapia, com ou sem irradiação total do corpo para o TCTH (II).

Dentre todas as recomendações a Palifermina (fator de crescimento dos queratinócitos recombinante humano) é a único agente farmacológico aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) para a redução de incidência e duração da MO em pacientes com neoplasias hematológicas malignas que foram submetidos autólogo TCTH (LAURITANO et al., 2014; SPIELBERGER et al., 2004; STIFF et al., 2006).

Estudos experimentais em modelos animais e também ensaios clínicos utilizando TGF- $\beta$  apontam reduções da incidência e gravidade da mucosite (BOUKHETTALA et al., 2010; PRINCE et al., 2005; SONIS et al., 1997; TRAN et al., 2003; VAN'T LAND et al., 2012).

Além das consequências clínicas, a MO tem consequências econômicas significativas. O impacto econômico devido ao aumento da utilização de recursos de saúde é substancial. Infelizmente, raramente são quantificadas em ensaios clínicos. (MURPHY, 2007). Em um estudo retrospectivo com o objetivo de verificar as consequências econômicas da mucosite nas despesas hospitalares, Elting e colaboradores (2003) avaliaram pacientes hospitalizados por mielossupressão secundária a quimioterapia. Para os pacientes que não apresentaram mucosite, a média do custo da hospitalização por ciclo de quimioterapia foi de U\$ 3.893,00, enquanto para aqueles que apresentaram algum grau de mucosite o custo foi U\$ 6.227,00. O aumento dos custos hospitalares foi decorrente do aumento do tempo de internação e uma maior necessidade de nutrição parenteral total, a reposição de líquidos e tratamentos antifúngicos e antivirais.

### 2.3 FATOR DE CRESCIMENTO TRANSFORMADOR BETA

Os fatores de crescimento transformantes beta, denominados TGF- $\beta$ , constituem uma família de citocinas, ou peptídeos multifuncionais, que estão associados a regulação da proliferação, diferenciação, adesão e migração celular, também sendo associadas a outras funções nas células (CHO; HONG; KIM, 2004). Entende-se o TGF- $\beta$  como um polipeptídeo bioativo que está presente no organismo de mamíferos assim como no leite humano e no leite bovino (DONNET-HUGHES et al., 2000).

Eles são produzidos e atuam sobre uma série de diferentes tipos celulares (LETTERIO; ROBERTS, 1998). Três isoformas (TGF- $\beta$ 1, 2 e 3) e três receptores (tipos I, II e III), com os quais todas as isoformas interagem, foram identificados em mamíferos.

O fator de crescimento transformador  $\beta$  é mais conhecido por seu efeito no crescimento e diferenciação celular (LETTERIO; ROBERTS, 1998) e também é considerado um potente imunomodulador (BECK et al., 2003; ANTOUM, 2009) que pode servir primeiro para aumentar a indução de uma resposta imune e depois suprimi-la (LETTERIO; ROBERTS, 1998). Como muitas citocinas no tecido intestinal, o TGF- $\beta$  pode atuar de forma autócrina e parácrina. Controla a diferenciação, proliferação e estado de ativação de linfócitos, macrófagos e células dendríticas e, desempenhando papéis críticos nos mecanismos de tolerância, na prevenção da autoimunidade e nos processos anti-inflamatórios (LETTERIO; ROBERTS, 1998).

Os macrófagos produzem vários fatores de crescimento, tais como o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), o TGF- $\beta$ , o fator de crescimento de fibroblastos (FGF) e o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), que se destacam como as principais citocinas necessárias para estimular a formação do tecido de granulação (SINGER; CLARK, 1999).

Em uma lesão ou doença, o TGF- $\beta$  atua em conjunto com o PDGF para estimular a proliferação celular e a produção de matriz extracelular e, assim, curar ou reparar o tecido lesionado (BORDER; NOBLE, 1995). O TGF- $\beta$  é necessário para a cicatrização da mucosa intestinal e a modulação do epitélio intestinal, desempenhando um papel central na determinação da suscetibilidade à lesão (BECK et al., 2003). Os membros desta família medeiam a diferenciação celular, a migração celular, a formação de matriz extracelular, a resposta imune e cicatrização de feridas (ZHAO Y, Young SL, 1996; WAHL SM, 1994). Do ponto de vista de estrutura química, essa diversidade de efeitos reflete na existência de isoformas de TGF- $\beta$  por quase todos os tipos de células e a presença de receptores entre diferentes populações celulares (DERYNCK R, FENG XH, 1997). Devido à complexidade dos eventos bioquímicos envolvidos, a maioria dos efeitos funcionais específicos do TGF- $\beta$  foi definida em estudos *in vitro* usando modelos reducionistas. A interpretação da relevância das ações observadas *in vitro* pode ser difícil devido à multiplicidade de alvos celulares *in vivo*. Deve-se enfatizar que vários efeitos funcionais em um determinado tipo de célula delineado *in vitro* podem ser contrabalançados *in vivo* por

respostas funcionais ao TGF- $\beta$  por outras populações de células. Assim, o TGF- $\beta$  pode exercer efeitos pró e anti-inflamatórios, bem como imunoativadores e imunossupressores, dependendo dos tipos de células estudados (BECK et al., 2003).

Estudos sobre os efeitos da redução ou da ausência de moléculas do TGF- $\beta$  nas células auxiliam no entendimento da ação deste grupo de fatores do crescimento. A deleção global direcionada de TGF- $\beta$ 1 resulta em uma doença inflamatória multifocal rapidamente fatal (SHULL et al., 1992; KULKARNI et al., 1993). No entanto, a patogênese desses processos é incerta devido à variedade e aos efeitos funcionais potencialmente intersetores em diferentes populações de células (WAHL, 1994). Os resultados dos trabalhos científicos deixam evidente a complexidade de uma definição simples do papel do TGF- $\beta$  na mucosa intestinal e, especificamente, a definição da ação na célula epitelial intestinal especialmente desafiadora. O epitélio intestinal é uma população de células altamente especializada que sofre uma renovação contínua e rápida. Destaca-se ainda a vulnerabilidade às lesões devido a distintas fontes causais, incluindo medicamentos, radioterapia, agentes infecciosos, inflamação associada à doença de Crohn e colite ulcerativa. Quando ocorre lesão, é essencial a rápida restauração da continuidade da barreira epitelial e, finalmente, a arquitetura normal da mucosa. Estudos *in vitro* demonstraram que o TGF- $\beta$  exerce significativos efeitos no epitélio intestinal, que parecem modular essas respostas (CIACCI et al., 1993; DIGNASS & PODOLSKY, 1993). No entanto, alguns desses efeitos podem ser contrabalançados por ações funcionais opostas (WAHL, 1994; STROBER et al., 1997).

Em estudo *in vitro*, o TGF- $\beta$ 3 protegeu as células epiteliais contra a quimioterapia, especificamente contra a quimioterapia específica do ciclo celular (McCORMACK et al., 1997). Em modelos animais, o TGF- $\beta$ 3 foi eficaz na proteção do epitélio oral contra mucosite induzida por 5-fluorouracil (SONIS et al., 1997) e do epitélio intestinal contra mucosite induzida por radioterapia (POTTEN et al., 1997; BOOTH; POTTEN, 2001). Nestes estudos, a diminuição da mucosite foi acompanhada por diminuição da proliferação de células epiteliais, redução da perda de peso e aumento da sobrevida. Em humanos, o TGF- $\beta$ 3 mostrou resultados promissores como tratamento de mucosite oral em pacientes adultos com câncer de mama (WYMENGA et al., 1995). O TGF- $\beta$ 2, originado do leite bovino (JIN et al., 1991; ROGERS et al., 1996), apresentou *in vitro* o mesmo efeito inibitório sobre a proliferação de células epiteliais e proteção contra quimioterapia, como o TGF- $\beta$ 3

recombinante (VAN'T LAND et al, 2002). Em experimento realizado com roedores, o TGF-  $\beta$ 2 pareceu ser protetor contra mucosite induzida por metotrexato (MTX), ratos da linhagem Wistar Albino Glaxo/Rijswijk tratados com uma alimentação enriquecida com TGF-  $\beta$ 2 encontraram menos perda de peso e atrofia de vilosidades significativamente reduzida, em comparação com controles não tratados com TGF- $\beta$ 2 (VAN'T LAND et al, 2002; KONING et al., 2007).

Dois estudos são destacados visando demonstrar resultados de evidência clínica da ação do TGF- $\beta$ . O primeiro foi realizado com pacientes portadores de doenças associadas principalmente ao intestino delgado (BEATTIE et al., 1994), enquanto o segundo, acompanhou pacientes sem um padrão de comorbidade (FELL et al., 1998). Em ambos os estudos, os pacientes receberam uma dieta polimérica à base de caseína rica em TGF- $\beta$ 2 durante 8 semanas como única fonte de nutrição, seguida por um período de 4 semanas de reintrodução controlada à alimentação normal. Uma das vantagens de uma dieta à base de caseína rica em TGF-  $\beta$ 2 consiste no fato de ser essencialmente proteína integral, entregando melhor palatabilidade quando comparada a dietas elementares ou semi-elementares. Como principais resultados estes estudos demonstraram que a dieta utilizada foi eficaz na indução de remissão e cicatrização da mucosa. Marcadores bioquímicos de inflamação, velocidade de hemossedimentação e níveis de proteína C-reativa foram normalizados e os níveis de albumina sérica foram significativamente aumentados. O exame endoscópico revelou que a aparência e a histologia do tecido da mucosa também melhoraram significativamente (BEATTIE et al., 1998). Adicionalmente, houve uma redução nos níveis de mRNA para as citocinas pró-inflamatórias IL-1 $\beta$ , IL-8 e IFN- $\gamma$ , com um aumento concomitante do TGF- $\beta$  endógeno (FELL et al., 1998). A redução nos níveis de mRNA para as citocinas pró-inflamatórias citadas é um indicativo do retorno do hospedeiro lesado à homeostase (DONNET-HUGHES, et al., 2000).

Outros estudos buscaram determinar o efeito do TGF-  $\beta$  em pacientes com a doença de Crohn. Sabe-se que a falha de crescimento é frequentemente observada na doença de Crohn durante a infância e adolescência, mas efeitos positivos significativos são citados na literatura científica devido ao uso de terapia nutricional. Taxas significativas de melhora no crescimento foram observadas ao se empregar dieta centrada no TGF- $\beta$ 2. As razões precisas para essas melhoras ainda são desconhecidas, mas níveis elevados de fator de crescimento semelhante à insulina (IGF)-I e a proteína de ligação ao fator de crescimento semelhante à insulina (IGFBP)-

3 foram detectados no soro destes pacientes após o experimento (BEATTIE et al., 1998). Os mesmos autores sugeriram que um IGF responsivo resulta de atividade diminuída da doença em combinação com a nutrição melhorada. Um contraponto, é a ocorrência da regulação autócrina do TGF- $\beta$  e do sistema IGF em células do epitélio intestinal (GUO et al., 1995) e outros tipos celulares (VOCI et al., 1999). Sabe-se agora que os receptores de TGF- $\beta$  também podem atuar como receptores para IGFBP-3 (LEAL et al., 1999). Além disso, a produção de IGFBP-3 pelas células do epitélio intestinal aumenta com a diferenciação das células, (OGUCHI et al., 1994) um processo conhecido por ser regulado pelo TGF- $\beta$ . (LETTERIO; ROBERTS, 1998, BORDER; NOBLE, 1995). Essa íntima associação entre as duas famílias de proteínas sugere uma ligação regulatória entre o TGF- $\beta$ 2 na dieta polimérica, o IGF circulatório -I, IGFBP-3 e a produção endógena de TGF- $\beta$  em tecidos de mucosas. (DONNET-HUGHES, et al., 2000).

## 2.4 ISOLADO DE PROTEÍNAS DO SORO

O leite é um alimento complexo que contém água (87,30% m·m<sup>-1</sup>); carboidratos, basicamente lactose (4,9% m·m<sup>-1</sup>); gorduras (3,8% m·m<sup>-1</sup>); proteínas (3,3% m·m<sup>-1</sup>), principalmente caseína; minerais (0,72% m·m<sup>-1</sup>) e vitaminas (SCHUCK et al., 2004).

Os benefícios do consumo de leite de vaca e seus derivados lácteos pelos humanos estão associados principalmente a quantidade e biodisponibilidade do cálcio, de aminoácidos e de ácidos graxos essenciais. Recentemente muitos estudos enfatizam a importância das proteínas e dos peptídeos bioativos presentes no leite, bem como mecanismos para a sua utilização na formulação de novos produtos lácteos (CHEN et al., 2013; NAGPAL et al., 2012; OLLIKAINEN; MUURONEN, 2013; SMITHERS, 2008; TUNG et al., 2013).

O soro de leite é um coproduto da indústria de laticínios proveniente da fabricação de queijo ou da caseína, apresentando-se como um líquido opaco e de cor amarelo-esverdeada (GUIMARÃES; TEIXEIRA; DOMINGUES, 2010).



Segundo Tavares e colaboradores (2014), as proteínas do leite são divididas em dois grupos principais: as caseínas e as proteínas do soro. As caseínas são a fração de proteínas que precipitam em pH 4,6, formam partículas coloidais no leite, altamente hidratadas chamadas micelas de caseína. Em uma base de peso seco, as micelas de caseína contêm cerca de 94% de caseínas e 6% de minerais, principalmente fosfato de cálcio. As caseínas são sintetizadas exclusivamente nas glândulas mamárias, sugerindo que uma de suas funções é fornecer os aminoácidos necessários para o desenvolvimento do neonato. Além dessa função, as caseínas permitem que o leite seja supersaturado em fosfato de cálcio, devido à sua capacidade de se ligar à íons bivalentes e multivalentes. Devido a esta propriedade, as micelas de caseína são veículos naturais para a entrega de cálcio e fosfato aos neonatos. Em contraste, as proteínas do soro são tipicamente proteínas globulares e exibem várias funções biológicas. As principais proteínas do soro do leite bovino,  $\beta$ -lactoglobulina e  $\alpha$ -lactalbumina, são sintetizadas exclusivamente na glândula mamária. Supõe-se que essas proteínas também sejam responsáveis por fornecer aminoácidos aos neonatos. Além disso, a  $\alpha$ -lactalbumina atua como coenzima durante a síntese do leite e modula a síntese de lactose. Embora a  $\beta$ -lactoglobulina tenha vários sítios de ligação para ligantes hidrofóbicos, como ácidos graxos e vitaminas, a função biológica dessa proteína ainda não está bem definida. Em contraste, proteínas menores do soro (albumina do soro sanguíneo, albumina do soro bovino - BSA, lactoferrina) são transferidas do plasma sanguíneo para o leite através da célula em lactação. A função da BSA é transportar minerais e moléculas hidrofóbicas no plasma sanguíneo. A lactoferrina, uma glicoproteína básica pertencente à família das proteínas de ligação ao ferro, aumenta a biodisponibilidade do ferro e possui propriedades bacteriostáticas, antioxidantes, anti-inflamatórias e imunomoduladoras (TAVARES et al., 2014).

No leite em pó as proteínas apresentam a mesma proporção que se encontram no leite fluido, ou seja, aproximadamente 80% de caseínas e 20% de proteínas do soro. A produção de concentrados e isolados proteicos de soro baseia-se na separação seletiva dos constituintes por meio dos sistemas de separação por membranas. Há duas rotas principais visando a produção de concentrados e isolados proteicos de soro. Na primeira rota emprega-se como matéria prima o soro proveniente da produção de queijos. Este soro será ultrafiltrado/diafiltrado objetivando a obtenção de uma fase retida concentrada em proteínas do soro (aproximadamente 85%) e frações solúveis em água provenientes da hidrólise da caseína durante a

produção dos queijos (aproximadamente 15%). A segunda rota baseia-se na microfiltração do leite desnatado que dará origem ao chamado soro ideal, no qual não existem resíduos de caseína ou ingredientes e aditivos provenientes da produção de queijos. O soro ideal então é ultrafiltrado/dialfiltrado dando origem a um concentrado ou isolado proteico de soro (com 100% de proteínas do soro) de altíssimo valor agregado devido a sua composição e aos danos térmicos mínimos sofridos durante o seu processamento (CARVALHO; MAUBOIS, 2010).

Os conhecimentos sobre os mecanismos de ação fisiológica das proteínas do soro de leite são ainda muito incompletos, pouco se conhece sobre as funções e os benefícios de inúmeros componentes menores (natureza proteica ou não proteica) presentes no soro e recuperados em maior ou menor proporção nos isolados proteicos.

Em conjunto, essas substâncias têm sido chamadas de fatores de crescimento celular, incluindo neste grupo uma série de polipeptídios, englobando os fatores de crescimento semelhantes à insulina I e II (IGF-I e IGF-II), fatores ácidos e básicos de estímulo ao crescimento de fibroblastos (aFGF, bFGF), TGF- $\beta$ 1 e TGF- $\beta$ 2, além de vários outros (SGARBIERI, 2004).

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 OBJETIVO GERAL

Analisar a influência da suplementação alimentar com isolado de proteínas do soro (IPS) na incidência de mucosite em pacientes submetidos ao transplante de células tronco hematopoéticas.

#### 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Verificar a influência da suplementação com isolado de proteínas do soro do leite nos níveis de TGF- $\beta$  plasmático;
- Determinar a incidência e o grau de MO após a suplementação alimentar com o isolado de proteínas do soro em pacientes submetidos ao transplante de células tronco hematopoéticas;
- Relacionar a incidência e gravidade de MO com os níveis de TGF- $\beta$  plasmático.

## 4 METODOLOGIA

Foi realizado estudo clínico randomizado, grupo paralelo, duplo-cego controlado com placebo com pacientes submetidos ao TCTH no serviço de Transplante de Medula Óssea do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (HU-UFJF/EBSERH).

Atendendo a Resolução número 466 de 12 de dezembro de 2012 a pesquisa, aprovada pelo Comitê de Ética e Pesquisa do HU-UFJF/EBSERH conforme protocolo CAAE nº 15456513.5.1001.5133, respeitou os preceitos éticos e legais. Os pacientes foram informados sobre os objetivos e esclarecidos quanto aos procedimentos do estudo. Aqueles que concordaram a participar assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice A) sendo uma via entregue ao paciente e outra permaneceu sob responsabilidade da pesquisadora.

Um total de 40 pacientes que realizaram TCTH autólogo ou alogênico entre o período de janeiro de 2018 a junho de 2019, foram selecionados a participar da pesquisa. Pelos critérios de inclusão foram selecionados pacientes que não haviam iniciado a fase de condicionamento para o transplante que concordaram em participar da pesquisa conforme TCLE. Os critérios de exclusão alergia às proteínas do leite ou intolerância à lactose.

Os pacientes admitidos para o TCTH e atendendo aos critérios de inclusão foram inseridos, por ordem de admissão, em uma lista previamente randomizada em programa excel. Desta forma, por meio de randomização simples, cada participante recebeu um código que foi utilizado ao longo de toda pesquisa para o mascaramento do grupo a qual pertenciam.

### 4.1 PROTOCOLOS

Todos os pacientes utilizaram, como formas de prevenção de MO, a laserterapia de baixa intensidade e glutamina oral e ambos os procedimentos foram

mantidos durante a utilização do IPS. Assim o grupo que apresentou a intervenção difere do grupo controle apenas pela administração do suplemento. O protocolo de laserterapia consiste em terapia profilática de varredura de baixo nível com  $1\text{J}/\text{cm}^2$  (600-690 nm) desde o primeiro dia de condicionamento até a alta hospitalar e, em caso de lesões, aplicação direta na área com  $2\text{J}/\text{cm}^2$  (790-830 nm).

Quanto ao protocolo de condicionamento foram utilizados para os pacientes com diagnóstico de Mieloma Múltiplo (MM), melfalano (Mel)  $200\text{mg}/\text{m}^2$  e Mel  $140\text{mg}/\text{m}^2$  para aqueles acima de 65 anos; para Linfoma Hodgkin (LH) ou Não Hodgkin (LNH), o protocolo CBV (ciclofosfamida  $6\text{ mg}/\text{m}^2$ , carmustina  $300\text{ mg}/\text{m}^2$  e etoposídeo  $1200\text{ mg}/\text{m}^2$ ) ou LEAC (lomustina  $200\text{ mg}/\text{m}^2$ , etoposídeo  $1000\text{ mg}/\text{m}^2$ , citarabina  $4000\text{ mg}/\text{m}^2$  e ciclofosfamida  $5400\text{ mg}/\text{m}^2$  e LEC (lomustina  $200\text{ mg}/\text{m}^2$ , etoposídeo  $1000\text{ mg}/\text{m}^2$ , ciclofosfamida  $6000\text{ mg}/\text{m}^2$ ); para Leucemia Mielóide Aguda (LMA), FluBu (fludarabina  $160\text{mg}/\text{m}^2$ , bussulfano  $12,8\text{ mg}/\text{kg}$ ) e para Anemia Aplásica Ciclofosfamida  $200\text{mg}/\text{m}^2$ .

## 4.2 SUPLEMENTAÇÃO ALIMENTAR

Para o grupo intervenção utilizou-se o IPS que apresentava em sua composição 93% de proteína em quantidade equivalente a 50% das necessidades diárias de proteína conforme *Dietary Reference Intakes - Institute of Medicine, 2002-2005* (tabela 1). O grupo controle foi suplementado com leite em pó desnatado num total, após reconstituição, de 200ml por dia, o que representa a média diária de consumo de leite da população brasileira (SUMMER, 2020).

**Tabela 1 – Recomendação diária de proteína**

Faixa etária (anos)	Proteína (g/dia)	
	Mulheres	Homens
14-18	46	52
19-30	46	56
31-50	46	56
51-70	46	56

Fonte: O autor. Adaptado de *Dietary Reference Intakes* (Institute of Medicine, 2002/2005).

Os suplementos foram fracionados em quantidade necessária pelo laboratório INOVALEITE. O fracionamento do produto foi realizado em capela de fluxo laminar e acondicionados em garrafas plásticas que passaram por desinfecção prévia de médio nível com hipoclorito de sódio a 1% por 30 min e lacradas após o envase.

Para manter o sigilo da pesquisa o laboratório fornecia o suplemento com base na codificação que cada paciente recebia conforme esquema de randomização no momento da entrada na pesquisa. Em cada garrafa havia a identificação com o código de cada paciente. A aparência dos produtos (IPS e placebo) era idêntica, não sendo possível identificá-los.

Tanto o IPS quanto o placebo foram oferecidos em pó em quantidades para dose única, sendo necessário acrescentar 200ml de água no momento da ingestão e não sendo possível o reaproveitamento.

A suplementação com o IPS foi realizada em dose única diária a partir do primeiro dia de condicionamento até o dia da pega medular. A pega medular ou enxertia foi considerada quando a contagem de neutrófilos se apresentou maior ou igual a  $500/\text{mm}^3$ .

### 4.3 ANÁLISE DE TGF- B

Amostras de sangue periférico para análise do TGF-  $\beta$  foram coletadas em tubos com EDTA em três momentos, sendo o primeiro no dia de início da quimioterapia, o segundo, no dia de início da neutropenia e o terceiro no dia da pega neutrofílica.

Após a coleta, as amostras foram centrifugadas em 3000 rpm por 3 minutos separando o plasma e este congelado à  $-80^{\circ}\text{C}$  até o momento das análises. Nas amostras de plasma foram determinados os níveis de TGF-  $\beta$ 1 por meio de teste ELISA realizado com o Human TGF beta1 ELISA Kit (BMS249-4) da empresa INVITROGEN (Thermo Fisher Scientific, Inc.). Foram realizadas análises em duplicata e utilizado a média dos valores. Para as amostras que atingiram valores menores que o limite de detecção da técnica foram atribuídos o limite mínimo da curva padrão.

### 4.4 AVALIAÇÃO DO PACIENTE

As avaliações dos pacientes foram realizadas diariamente desde o primeiro dia de internação até o fim da neutropenia. As informações coletadas quanto avaliação da MO, reações adversas, status nutricional e consumo do suplemento foram registradas em instrumento de coleta de dados (APÊNDICE B).

Para avaliação do grau de mucosite foi utilizada a escala de toxicidade oral da Organização Mundial de Saúde (OMS) e os pacientes foram classificados de acordo com o maior grau atingindo ao longo de todo o período de avaliação. Foram denominadas como mucosite grave (MOG), conforme critérios da OMS, aquelas classificadas como grau 3 ou 4.

Os critérios do *National Cancer Institute* (NCI) versão 4.0 foram utilizados para a graduação dos eventos adversos ocorridos durante o estudo. As reações adversas avaliadas foram náusea, êmese, disfagia, dispepsia, diarreia, sialorreia e xerostomia. O *status* nutricional foi avaliado através de medias antropométrica (peso e

altura), índice de massa corporal (IMC). Para classificação dos pacientes quanto ao IMC foi utilizados os valores de referências definidos pela OMS (quadro 5).

**Quadro 5 – Classificação do Índice de Massa Corporal pela Organização Mundial de Saúde**

<b>IMC</b>	<b>Classificação</b>
<18,5	Abaixo do peso
18,5 – 24,9	Intervalo normal
25,0 – 29,9	Sobrepeso
30,0 – 34,9	Obesidade classe I
35,0 – 39,9	Obesidade classe II
≥ 40,0	Obesidade classe III

Fonte: Adaptado de Word Health Organization (1997, p. 9)

#### 4.5 ANÁLISE DOS DADOS

Foram realizadas análises quanto a homogeneidade de distribuição de indivíduos em relação ao sexo, idade, protocolo de condicionamento, diagnóstico e tipo de transplante entre o grupo controle versus grupo intervenção.

Na comparação entre o grupo controle e o suplementado foram realizadas análises quanto a incidência, gravidade e duração da MO, o tempo de permanência em cada fase da MO, tempo de neutropenia e as reações adversas como náusea, vômito, diarreia, disfagia, dispepsia, xerostomia.

Os dados categóricos foram descritos em frequência e porcentagem e a análise de associação com a MO foram verificadas pela aplicação do teste qui-quadrado ou teste de Fisher. Os dados contínuos foram apresentados em média, mediana, desvio padrão, mínimo e máximo e realizado análises univariadas com teste t ou Mann-Whitney. Modelos lineares generalizados foram usados para identificar correlações multivariadas com a ingestão do suplemento. Os testes estatísticos foram bilaterais ao nível de significância de 5%.



## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados e a discussão estão apresentados em dois artigos e um “abstract” a seguir, sendo o primeiro intitulado “Estudo duplo cego randomizado com suplementação com whey protein isolate para profilaxia da mucosite oral no transplante de células tronco hematopoéticas” submetido à revista Nutrition e em processo de avaliação (Anexo A). O segundo intitulado “Evaluation of TGF-beta level after supplementation with whey protein concentrate for oral mucositis prophylaxis” foi publicado em suplemento da revista Bone Marrow Transplantation (2020) 55:181–714, em forma de “abstract” após apresentação do trabalho no congresso EBMT 2020 (<https://doi.org/10.1038/s41409-020-01120-w>) (Anexo B). E o terceiro intitulado “Incidence of mucositis in patients undergoing autologous hematopoietic stem cell transplantation at a single center” foi publicado no Journal of bone marrow transplantation and cellular therapy (2020) 1(2): 41-45 (<https://doi.org/10.46765/2675-374X.2020v1n1p41-45>) (Anexo C).



## 6 CONCLUSÃO

Neste estudo foi possível demonstrar uma associação entre o consumo de IPS e a redução da incidência e gravidade da MO. Verificou-se que no início da neutropenia a manutenção de níveis mais altos de TGF- $\beta$  poderiam proteger contra a mucosite provocada pelo condicionamento para TCTH. Novos estudos são necessários a fim de comprovar os achados desta pesquisa e identificar novas formas de profilaxia para a mucosite em pacientes submetidos ao TCTH.

## REFERÊNCIAS

ARMITAGE, J. O. Bone marrow transplantation. **The New England journal of medicine**, Boston, v. 330, n. 12, p. 827-838, Mar 1994.

AWIDI, A., et al. Double-blind, placebo-controlled cross-over study of oral pilocarpine for the prevention of chemotherapy-induced oral mucositis in adult patients with cancer. **European journal of câncer**, Oxford, v. 37, n. 16, p. 2010-2014, Nov 2001.

BARASCH, A.; PETERSON, D. E. Risk factors for ulcerative oral mucositis in cancer patients: unanswered questions. **Oral oncology**, Amsterdam, v. 39, n. 2, p. 91-100, Feb 2003.

BEATTIE R. M., et al. Polymeric nutrition as the primary therapy in children with small bowel Crohn's disease. **Alimentary pharmacology & therapeutics**, v.8, p. 609-615, 1994.

BEATTIE R. M., et al. Responsiveness of IGF-I and IGFBP-3 to therapeutic intervention in children and adolescents with Crohn's disease. **Clinical endocrinology**, Oxford, v.49, p. 483-489, 1998. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.1998.00562.x>

BECK, P. L., et al. Transforming growth factor- $\beta$  mediates intestinal healing and susceptibility to injury in vitro and in vivo through epithelial cells. **The American journal of pathology**, v. 162, n. 2, p. 597-608, 2003.

BELLM, L. A.; et al. Patient reports of complications of bone marrow transplantation. **Supportive care in câncer**, Berlin, v. 8, n. 1, p. 33-39, Jan 2000.

BEN-LULU, S. et al. Dietary transforming growth factor-beta 2 (TGF-beta2) supplementation reduces methotrexate-induced intestinal mucosal injury in a rat. **PloS one**, San Francisco, v. 7, n. 9, p. e45221, 2012.

BEZINELLI, L. M.; et al. Cost-effectiveness of the introduction of specialized oral care with laser therapy in hematopoietic stem cell transplantation. **Hematological oncology**, Oxford, v. 32, n. 1, p. 31-39, Mar 2014.

BONASSA, E. M. A. Transplante de medula óssea e de células-tronco hematopoéticas. In: BONASSA, E. M. A.; SANTANA, T. R. **Enfermagem em terapêutica oncológica**. 3. ed. São Paulo: Atheneu, 2005. p. 241-268.

BOOTH D., POTTEN C.S. Protection against mucosal injury by growth factors and cytokines. **Journal of National Cancer Institute monographs**, v.29, p.16–20, 2001. DOI: 10.1093/oxfordjournals.jncimonographs.a003433

BORDER W. A., NOBLE N. A. Targeting TGF- $\beta$  for treatment of disease. **Nature medicine**, v. 1, p. 1000–1001, 1995. DOI: <https://doi.org/10.1038/nm1095-1000>

BOUKHETTALA, N. et al. A diet containing whey protein, free glutamine, and transforming growth factor- $\beta$  ameliorates nutritional outcome and intestinal mucositis during repeated chemotherapeutic challenges in rats. **The journal of nutrition**, Rockville, v. 140, n. 4, p. 799-805, Apr 2010.

CARRERAS, E.; RAMBALDI, A. E. Evaluation and Counseling of Candidates. In: CARRERAS, E. *et al.* (Org.). **The EBMT handbook**: hematopoietic stem cell transplantation and cellular therapies. Cham: Springer International Publishing, 2019. p. 11–17. Disponível em: [https://www.ebmt.org/sites/default/files/2019-01/2019\\_Book\\_TheEBMTHandbook.pdf](https://www.ebmt.org/sites/default/files/2019-01/2019_Book_TheEBMTHandbook.pdf). Acesso em 01 jun. 2022.

CARVALHO, A. F.; MAUBOIS, J. L. Membrane technologies in dairy industry. In: Jane Sélia dos Reis Comibra. (Org.). **Engineering aspects of milk and dairy products**. 1ed. New York: CRC Press Taylor & Francis Group, v. 1, p. 43-68, 2010.

CHEN, P. W. et al. Antimicrobial potential for the combination of bovine lactoferrin or its hydrolysate with lactoferrin-resistant probiotics against foodborne pathogens. **Journal of dairy science**, Champaign, v. 96, n. 3, p. 1438-1446, Mar 2013.

CHENG, K. K. Oral mucositis, dysfunction, and distress in patients undergoing cancer therapy. **Journal of clinical nursing**, Oxford, v. 16, n. 11, p. 2114-2121, Nov 2007.

CHENG, K. K.; CHANG, A. M.; YUEN, M. P. Prevention of oral mucositis in paediatric patients treated with chemotherapy; a randomised crossover trial comparing two protocols of oral care. **European journal of cancer**, Oxford, v. 40, n. 8, p. 1208-1216, May 2004.

CHO, H. R.; HONG, S. B.; KIM, Y. I. Differential Expression of TGF $\beta$  Isoforms During Differentiation of HaCaT Human Keratinocyte Cells: Implication for the Separate Role in Epidermal Differentiation. **Journal of Korean Medical Science**, v. 19, n. 6, p. 853–858, 2004.

CIACCI C.; LIND S. E.; PODOLSKY D. K. Transforming growth factor beta regulation of migration in wounded rat intestinal epithelial monolayers. **Gastroenterology**, v.105, p. 93–101, 1993.

ÇİFTÇİLER R., et al. Comparison of myeloablative versus reduced-intensity conditioning regimens for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in acute myeloid leukemia: a cohort study. **Turkish Journal of Haematology**, v. 36, n. 2, p. 88–96, 2019. DOI: [10.4274/tjh.galenos.2019.2018.0220](https://doi.org/10.4274/tjh.galenos.2019.2018.0220)

COPELAN, E. A. Hematopoietic stem-cell transplantation. **The New England journal of medicine**, Boston, v. 354, p. 1813-1826, Apr 2006.

DERYNCK, R.; FENG, X. H. TGF-beta receptor signaling. **Biochimica et Biophysica Acta**, v.1333, p. F105–F150, 1997.

DIGNASS A. U; PODOLSKY D. K. Cytokine modulation of intestinal epithelial cell restitution: central role of transforming growth factor beta. **Gastroenterology**, v. 105, p. 1323–1332, 1993.

DONNET-HUGHES, A. et al. Bioactive molecules in milk and their role in health and disease: The role of transforming growth factor- $\beta$ . **Immunology and Cell Biology**, v. 78, n. 1, p. 74-79, 2000.

ELTING, L. S., et al. The burdens of cancer therapy. Clinical and economic outcomes of chemotherapy-induced mucositis. **Cancer**, New York, v. 98, n. 7, p. 1531-1539, Oct 2003.

EPSTEIN, J. B., et al. Longitudinal evaluation of the oral mucositis weekly questionnaire-head and neck cancer, a patient-reported outcomes questionnaire. **Cancer**, New York, v. 109, n. 9, p. 1914-1922, May 2007.

EPSTEIN, J. B.; SCHUBERT, M. M. Oral mucositis in myelosuppressive cancer therapy. **Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics**, St. Louis, v. 88, n. 3, p. 273-276, Sep 1999.

FELL J. M. E., et al. Normalisation of mucosal cytokine mRNA in association with clinical improvement in children with Crohn's disease treated with polymeric diet. **Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition**, v. 26, p. 544, 1998.

FELL, J. M. et al. Mucosal healing and a fall in mucosal pro-inflammatory cytokine mRNA induced by a specific oral polymeric diet in paediatric Crohn's disease. **Alimentary pharmacology & therapeutics**, Oxford, v. 14, n. 3, p. 281-289, Mar 2000.

FELL, J. M. et al. Remission induced by a new specific oral polymeric diet in children with Crohn's disease. **Nestlé Nutrition workshop series. Clinical & performance programme**, Basel, v. 2, p. 187-196, 1999. (Discussion 196-198).

FERREIRA, E. et al. Bone marrow transplantation in Brazil. **Human immunology**, New York, v. 14, n. 3, p. 324-332, Nov 1985.

GARCÍA-GOZALBO, B.; CABAÑAS-ALITE, L. A Narrative Review about Nutritional Management and Prevention of Oral Mucositis in Haematology and Oncology Cancer Patients Undergoing Antineoplastic Treatments. **Nutrients**. v. 13, n. 11, p. 4075, Nov 2021 15. doi:10.3390/nu13114075

GAUTHIER, S. F.; POULIOT, Y.; MAUBOIS, J.-L. Growth factors from bovine milk and colostrum: composition, extraction and biological activities. **Le Lait, Les Ulis**, v. 86, n. 2, p. 99-125, 2006.

GRATWOHL, A.; MOHTY, M.; APPERLEY, J. The EBMT: history, present, and future. In: CARRERAS, E. *et al.* (Org.). **The EBMT handbook**: hematopoietic stem cell transplantation and cellular therapies. Cham: Springer International Publishing, 2019. p. 11–17. Disponível em: [https://www.ebmt.org/sites/default/files/2019-01/2019\\_Book\\_TheEBMTHandbook.pdf](https://www.ebmt.org/sites/default/files/2019-01/2019_Book_TheEBMTHandbook.pdf). Acesso em: 17 set. 2019.

GRUNBERG, S. *et al.* Risk, quality of life impact of mucosal injury among colorectal cancer patients receiving FOLFOX chemotherapy. **Supportive care in cancer**, Berlin, v. 15, p. 704, 2007.

GUIMARÃES, P. M. R.; TEIXEIRA, J. A.; DOMINGUES, L. Fermentation of lactose to bio-ethanol by yeasts as part of integrated solutions for the valorisation of cheese whey. **Biotechnology advances**, Oxford, v. 28, n. 3, p. 375-384, May/Jun 2010.

GUO Y. S., *et al.* Differential regulation by TGF-beta 1 and insulin of insulinlike growth factor binding protein-2 in IEC-6 cells. **The American journal of physiology**, v. 268, p: 1199–204, 1995. DOI:10.1152/ajpendo.1995.268.6.E1199

HERBERS, A. H. *et al.* Mucositis not neutropenia determines bacteremia among hematopoietic stem cell transplant recipients. **Transplant infectious disease**, Copenhagen, v. 16, n. 2, p. 279-285, Apr 2014.

HOWARTH, G. S. *et al.* Milk growth factors enriched from cheese whey ameliorate intestinal damage by methotrexate when administered orally to rats. **The Journal of nutrition**, Springfield, v. 126, n. 10, p. 2519-2530, Oct 1996.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. **Ações de enfermagem para o controle do câncer: uma proposta de integração ensino-serviço**. 3. ed. Rio de Janeiro: Inca, 2008.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. **Tópicos em transplante de células-tronco hematopoéticas**. Rio de Janeiro: Inca, 2012.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. Registro nacional de doadores de medula óssea (REDOME). 2022. Disponível em: < <http://redome.inca.gov.br/o-redome/dados/>>. Acesso em: 3 mai. 2022.



ISAKA, Y., et al. Gene therapy by skeletal muscle expression of decorin prevents fibrotic disease in rat kidney. **Nature Medicine**, v. 2, p.418-423, 1996.

JIN, Y., et al. Separation, purification, and sequence identification of tgf-beta 1 and tgf-beta 2 from bovine milk. **Journal of protein chemistry**, v. 10, p. 565–575, 1991. DOI: 10.1007/BF01025484

KONING, B. A. E. et al. Protection against chemotherapy induced mucositis by tgf-b2 in childhood cancer patients: results from a randomized cross-over study. **Pediatric Blood Cancer**, v. 48, p. 532-9, 2007.

KUIKEN, N. S.; RINGS, E. H.; TISSING, W. J. Risk analysis, diagnosis and management of gastrointestinal mucositis in pediatric cancer patients. **Critical reviews in oncology/hematology**, Amsterdam, v. 94, n. 1, p. 87-97, Apr 2015.

KULKARNI A. B., et al. Transforming growth factor beta 1 null mutation in mice causes excessive inflammatory response and early death. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 90, p. 770–774, 1993.

KUSHNER, J. A. et al. Development and validation of a Patient-Reported Oral Mucositis Symptom (PROMS) scale. **Journal - Canadian Dental Association**, Ottawa, v. 74, n. 1, p. 59, Feb 2008.

LALLA, R. V. et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. **Cancer**, Hoboken, v. 120, n. 10, p. 1453-1461, May 2014.

LAURITANO, D. et al. Clinical effectiveness of palifermin in prevention and treatment of oral mucositis in children with acute lymphoblastic leukaemia: a case-control study. **International journal of oral science**, Bangalore, v. 6, n. 1, p. 27-30, Mar 2014.

LEAL, S. M.; HUANG, S.S.; HUANG, J.S. Interactions of high affinity insulin-like growth factor-binding proteins with the type V transforming growth factor-beta receptor in mink lung epithelial cells. **The journal of biological chemistry**. 1999; 274: 6711–17. DOI: 10.1074/jbc.274.10.6711

LETTERIO J. J., ROBERTS A. B. Regulation of immune responses by TGF- $\beta$ . **Annual review of immunology**, v. 16, p. 137–61, 1998.

McCANN, S. et al. The Prospective Oral Mucositis Audit: relationship of severe oral mucositis with clinical and medical resource use outcomes in patients receiving high-dose melphalan or BEAM-conditioning chemotherapy and autologous SCT. **Bone marrow transplantation**, London, v. 43, n. 2, p. 141-147, Jan 2009.

McCORMACK, E. S., et al. Transforming growth factor- $\beta$ 3 protection of epithelial cells from cycleselective chemotherapy in vitro. *Biochemical pharmacology*. v.53,p. 1149–1159, 1997. DOI: 10.1016/s0006-2952(97)00094-4

MICHAELIDOU, A.; STEIJNS, J. Nutritional and technological aspects of minor bioactive components in milk and whey: growth factors, vitamins and nucleotides. **International dairy journal**, Oxford, v. 16, n. 11, p. 1421-1426, Nov 2006.

MURPHY, B. A. Clinical and economic consequences of mucositis induced by chemotherapy and/or radiation therapy. **The journal of supportive oncology**, Huntington, v. 5, n. 9, p. 13-21, Oct 2007. Supplement 4.

NAGLER, A.; SHIMONI, A. Conditioning. In: CARRERAS, E. *et al.* (Org.). **The EBMT handbook: hematopoietic stem cell transplantation and cellular therapies**. Cham: Springer International Publishing, p. 99–107, 2019. Disponível em: [https://www.ebmt.org/sites/default/files/201901/2019\\_Book\\_TheEBMTHandbook.pdf](https://www.ebmt.org/sites/default/files/201901/2019_Book_TheEBMTHandbook.pdf)  
Acesso em 13 junho de 2022

NAGPAL, R. et al. Milk, milk products, and disease free health: an updated overview. **Critical reviews in food science and nutrition**, London, v. 52, n. 4, p. 321-333, 2012.

NATIONAL CANCER INSTITUTE. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.0. Washington: U. S. Department of Health and Human Services. **National Institutes of Health**. National Cancer Institute May 2009.

OGUCHI, S.; WALKER, W.A; SANDERSON, I.R. Profile of IGF-binding proteins secreted by intestinal epithelial cells changes with differentiation. **American Journal of Physiology**, v.267, p. G843–850, 1994.

OLLIKAINEN, P.; MUURONEN, K. Determination of insulin-like growth factor-1 and bovine insulin in raw milk and its casein and whey fractions after microfiltration and ultrafiltration. **International dairy journal**, Oxford, v. 28, n. 2, p.83-87, Feb 2013.

OZ, H. S., et al. Efficacy of a transforming growth factor beta 2 containing nutritional support formula in a murine model of inflammatory bowel disease. **Journal of the American college of nutrition**, New York, v. 23, n. 3, p. 220-226, Jun 2004.

POTTEN, C.S.; BOOTH, D.; HALEY, J.D. Pretreatment with transforming growth factor beta-3 protects small intestinal stem cells against radiation damage in vivo. **British journal of cancer**, v.75, p.1454–1459, 1997.

PRINCE, H. M., et al. A phase Ib clinical trial of PV701, a milk-derived protein extract, for the prevention and treatment of oral mucositis in patients undergoing high-dose BEAM chemotherapy. **Biology of blood and marrow transplantation**, Charlottesville, v. 11, n. 7, p. 512-520, Jul 2005.

QUINN, B., et al. Guidelines for the assessment of oral mucositis in adult chemotherapy, radiotherapy and haematopoietic stem cell transplant patients. **European journal of cancer**, Oxford, v. 44, n. 1, p. 61-72, Jan 2008.

RAPOPORT, A. P. et al. Analysis of factors that correlate with mucositis in recipients of autologous and allogeneic stem-cell transplants. **Journal of clinical oncology**, New York, v. 17, n. 8, p. 2446-2453, Aug 1999.

RASK, C., et al. Clinical and pharmacokinetic risk factors for high-dose methotrexate-induced toxicity in children with acute lymphoblastic leukemia --a logistic regression analysis. **Acta oncológica**, London, v. 37, n. 3, p. 277-284, 1998.

ROBIEN, K., et al. Predictors of oral mucositis in patients receiving hematopoietic cell transplants for chronic myelogenous leukemia. **Journal of clinical oncology**, Alexandria, v. 22, n. 7, p. 1268-1275, Apr, 2004.

RODRÍGUEZ-CABALLERO, A. et al. Cancer treatment-induced oral mucositis: a critical review. **International journal of oral and maxillofacial surgery** , Copenhagen, v. 41, n. 2, p. 225-238, Feb 2012.

ROGERS, M.L., et al. Transforming growth factor beta in bovine milk: Concentration, stability and molecular mass forms. **Journal of endocrinology**, v. 151, p. 77–86, 1996.

RUBENSTEIN, E. B., et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. **Cancer**, New York, v. 100, n. 9, p. 2026-2046, May 2004. Supplement.

SANTOS, K. B. et al. Infection profile of patients undergoing autologous bone marrow transplantation in a Brazilian institution. **São Paulo medical journal**, São Paulo, v. 130, n. 1, p. 10-16, 2012.

SCHUCK, P. et al. Séchage des lactosérums et derives: role du lactose et de la dynamique de l'eau. *Le Lait*, Les Ulis, v. 84, n. 3, p. 243-268, 2004.

SGARBIERI, V. C. Propriedades fisiológicas-funcionais das proteínas do soro de leite. **Revista de nutrição**, Campinas, v. 17, n. 4, p. 397-409, out./dez. 2004.

SHULL M. M., et al. Targeted disruption of the mouse transforming growth factor-beta 1 gene results in multifocal inflammatory disease. **Nature**, v. 359, p. 693–699, 1992.

SINGER AJ, CLARK RA. Cutaneous wound healing. **New England journal of medicine**, v. 341, p.738-46, 1999.

SMITHERS, G. W. Isolation of growth factors from whey and their application in the food and biotechnology industries - a brief review. **Bulletin of the International Dairy Federation**, Brussels, n. 389, p. 16-19, 2004.

SMITHERS, G. W. Whey and whey proteins - From "gutter-to-gold". **International dairy journal**, Essex, v. 18, n. 7, p. 695-704, Jul 2008.

SONIS ST, et al. Transforming growth factor beta3 mediated modulation of cell cycling and attenuation of 5-fluorouracil induced oral mucositis. **Oral Oncology**, v. 33, p. 47-54, 1997.

SONIS, S. T. et al. Oral mucositis and the clinical and economic outcomes of hematopoietic stem-cell transplantation. **Journal of clinical oncology**, New York, v. 19, n. 8, p. 2201-2205, Apr 2001.

SONIS, S. T. Mucositis: the impact, biology and therapeutic opportunities of oral mucositis. **Oral oncology**, Amsterdam, v. 45, n. 12, p. 1015-1020, Dec 2009.

SONIS, S. T. Pathobiology of oral mucositis: novel insights and opportunities. **The journal of supportive oncology**, Huntington, v. 5, n. 9, p. 3-11, Oct 2007. Supplement 4.

SONIS, S. T. The pathobiology of mucositis. **Nature reviews. Cancer**, London, v. 4, n. 4, p. 277-284, Apr 2004.

SONIS, S.; CLARK, J. Prevention and management of oral mucositis induced by antineoplastic therapy. **Oncology (Williston Park, N.Y.)**, Williston Park, v. 5, n. 12, p. 11-18; discussion 18-22, Dec 1991.

SPIELBERGER, R., et al. Palifermin for oral mucositis after intensive therapy for hematologic cancers. **The New England journal of medicine**, Boston, v. 351, n. 25, p. 2590-2598, Dec 2004.

STIFF, P. J., et al. Palifermin reduces patient-reported mouth and throat soreness and improves patient functioning in the hematopoietic stem-cell transplantation setting. **Journal of clinical oncology**, Alexandria, v. 24, n. 33, p. 5186-5193, Nov 2006.

STONE, R.; FLIEDNER, M. C.; SMIET, A. C. Management of oral mucositis in patients with cancer. **European journal of oncology nursing**, Edinburgh, v. 9, p. S24-S32, 2005. Supplement 1.

STROBER, W., et al. Reciprocal IFN-gamma and TGF-beta responses regulate the occurrence of mucosal inflammation. **Immunol Today**, v.18. p. 61–64, 1997.

SUMNER, J. The World Dairy Situation (2018) Bulletin No. 494/2018, **International Dairy Federation** (INPA), Belgium, 2020.

TAVARES, G. M., et al. Milk proteins as encapsulation devices and delivery vehicles: Applications and trends. **Trends in Food Science & Technology**, v. 37, n. 1, p. 5-20, 2014.

TRAN, C. D., et al. Dietary supplementation with zinc and a growth factor extract derived from bovine cheese whey improves methotrexate-damaged rat intestine. **The American journal of clinical nutrition**, Bethesda, v. 77, n. 5, p. 1296-1303, May 2003.

TUNG, Y. T. et al. Bovine lactoferrin inhibits lung cancer growth through suppression of both inflammation and expression of vascular endothelial growth factor. **Journal of dairy Science**, Champaign, v. 96, n. 4, p. 2095-2106, Apr 2013.

VAGLIANO, L., et al. Incidence and severity of oral mucositis in patients undergoing haematopoietic SCT – results of a multicentre study. **Bone marrow transplantation**, London, v. 46, n. 5, p. 727-732, May 2011.

VAN DER VELDEN, W. J., et al. Intestinal damage determines the inflammatory response and early complications in patients receiving conditioning for a stem cell transplantation. **PloS one**, San Francisco, v. 5, n. 12, p. e15156, Dec 2010.

VAN'T LAND, B. et al. Transforming Growth Factor-beta2 protects the small intestine during methotrexate treatment in rats possibly by reducing stem cell cycling. **British journal of cancer**, London, v. 87, n. 1, p. 113-118, Jul 2002.

VILLA, A.; SONIS, S. T. Mucositis: pathobiology and management. **Current opinion in oncology**, Philadelphia, v. 27, n. 3, p. 159-164, May 2015.

VOCI, A., et al. IGF-I production by adult rat hepatocytes is stimulated by transforming growth factor alpha and transforming growth factor-beta 1. **European journal of endocrinology**, v. 140, p. 577–82, 1999.

WAHL, S. M. Transforming growth factor beta: the good, the bad, and the ugly. **Journal of Experimental Medicine**, v. 180, p. 1587–1590, 1994.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Toxic effects. In \_\_\_\_\_. **Handbook for reporting results of cancer treatment**. Geneva: WHO, p. 14-21, 1979.

WYMENGA AN, et al. Phase i study of transforming growth factor-beta3 mouthwashes for prevention of chemotherapy-induced mucositis. **Clinical cancer research**, v. 5, p.1363–1368, 1999.

WYSOCKA-SŁOWIK, A., et al. Oral mucositis in patients with acute myeloid leukemia treated with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in relation to the conditioning used prior to transplantation. **Annals of hematology**, v.100, n. 8, p. 2079-2086, 2021. doi:10.1007/s00277-021-04568-y

ZHAO, Y.; YOUNG, S. L. Requirement of transforming growth factor-beta (TGF-beta) type II receptor for TGF-beta-induced proliferation and growth inhibition. **Journal of Biological Chemistry**, v. 271, p. 2369–2372, 1996.

ZIEGLER, F. L-F. **Avaliação do efeito da suplementação com proteínas lácteas sobre pacientes com leucemia mieloide aguda (LMA), na mucosite induzida por quimioterápicos e em células leucêmicas** . 2010. 354f. Tese (Doutorado em Alimentos e nutrição) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Engenharia de Alimentos, Campinas, 2010.

## **APÊNDICES**



## APENDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – CEP HU/UFJF  
JUIZ DE FORA – MG – BRASIL

### SERVIÇO DE HEMATOLOGIA E TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA HU/UFJF

Pesquisador Responsável: Ana Carolina Amaral de São José Perrone

Endereço: Rua da Laguna 135/201 Jardim Glória

CEP: 36015-230 – Juiz de Fora – MG

Fone: (32) 8867-2239

E-mail: anaamarall@yahoo.com.br

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O Sr. (a) está sendo convidado (a) como voluntário (a) a participar da pesquisa intitulada “Efeito da suplementação alimentar com concentrado de proteínas lácteas enriquecido com TGF- $\beta$  na redução de mucosite em pacientes em TMO”. Neste estudo pretendemos determinar a influência da suplementação da dieta com concentrado de proteínas lácteas enriquecido com TGF- $\beta$  na redução do grau de mucosite decorrente de quimioterapia na fase de condicionamento em pacientes do serviço de TMO do HU/UFJF.

A mucosite é uma alteração da mucosa oral decorrente da toxicidade de drogas antineoplásicas muito frequente em pacientes durante o regime de condicionamento para o transplante de células tronco hematopoéticas. O motivo que nos leva a estudar este tema é pesquisar um suplemento alimentar concentrado de proteínas lácteas (leite) para minimizar os sinais e sintomas decorrentes da ação destes medicamentos.

Para este estudo realizaremos uma entrevista sobre seu tratamento anterior, medicamentos utilizados, alergias, se teve ou não lesões na boca durante o tratamento quimioterápico anterior. Realizaremos também um exame físico e o acompanharemos durante toda a internação. Não será necessário a realização de nenhum exame específico para este estudo além dos que você já realizará para seu tratamento.

Para participar deste estudo você não terá nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira. Você 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 é atendido(a) pelo pesquisador.

Como benefício deste trabalho temos a avaliação criteriosa dos pacientes contendo anamnese e exame físico voltado para o rastreamento dos sinais e sintomas da mucosite, além da utilização do suplemento que poderá diminuir os efeitos provocados pela mucosite melhorando a qualidade de vida do paciente por meio da redução do desconforto e a dor provocados pelas lesões.

O pesquisador irá tratar a sua identidade com padrões profissionais de sigilo. Você não será identificado em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo. Este estudo apresenta risco maior que o mínimo, isto é, o mesmo risco existente quando pessoas, que desconhecem ser alérgicas às proteínas do leite, consomem produtos lácteos (leite, manteiga, queijos, doce de leite, iogurte, etc). Apesar disso, você tem assegurado o direito ao ressarcimento ou indenização no caso de quaisquer danos eventualmente produzidos pela pesquisa.

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. Os dados e instrumentos utilizados na pesquisa ficarão arquivados com o pesquisador responsável por um período de 5 anos, e após esse tempo serão destruídos. Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias, sendo que uma cópia será arquivada pelo pesquisador.

O (A) Sr (a) não será identificado em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo.

Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias, sendo que uma cópia será arquivada pelo pesquisador responsável, e a outra será fornecida a você.

Caso haja danos decorrentes dos riscos previstos, o pesquisador assumirá a responsabilidade pelos mesmos.

Eu, \_\_\_\_\_, portador do documento de Identidade \_\_\_\_\_ fui informado (a) dos objetivos do estudo “Efeito da suplementação alimentar com concentrado de proteínas lácteas enriquecido com TGF- $\beta$  na redução de mucosite em pacientes em TMO”, 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 cópia 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 2013.

\_\_\_\_\_  
Nome Assinatura participante

\_\_\_\_\_  
Data

\_\_\_\_\_  
Nome Assinatura pesquisador

\_\_\_\_\_  
Data

\_\_\_\_\_  
Nome Assinatura testemunha

\_\_\_\_\_  
Data

Em caso de dúvidas com respeito aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o  
CEP HU – Comitê de Ética em Pesquisa HU/UFJF  
Hospital universitário Unidade Santa Catarina  
Prédio da Administração Sala 27  
CEP 36036-110  
E-mail: [cep.hu@ufjf.edu.br](mailto:cep.hu@ufjf.edu.br)

**APÊNDICE B**  
**Instrumento de Coleta de Dados – Avaliação do Paciente**

Nome:		Prontuário:	
Sexo:	Idade:	Profissão:	
Endereço:		Bairro:	
Cidade:	Telefone:	Acompanhante:	
Altura:	Peso:	Alergia:	Qual:
Consome leite e derivados		Intolerância a lactose:	
Observa indisposição após consumo:		Qual:	
Diagnóstico:		Data:	
Radioterapia:		Quimioterapia:	N. de ciclos:
Apresentou MO em alguma fase do tratamento:		Qual:	
Data da Mobilização		Protocolo:	
Data Internação:		Início de Neutropenia:	Fim Neutropenia:
Início de G-CSF:			
<b>Diarréia</b>		<b>Xerostomia</b>	
Grau 0	Nenhuma.	Grau 0	Nenhuma alteração.
Grau 1	Aumento de < 4 evacuações/ dia além do verificado no pré-tratamento.	Grau 1	Sintomática (ex.: saliva espessa ou seca), sem alteração significativa na dieta.
Grau 2	Aumento de 4-6 evacuações/ dia.	Grau 2	Sintomas moderados, alterações de ingestão por via oral (ex.: água abundante, outros lubrificantes, dieta limitada a purés, alimentos húmidos e / ou macios).
Grau 3	Aumento de ≥ 7 evacuações/ dia ou incontinência.	Grau 3	Incapacidade de alimentar por via oral adequadamente; indicação de alimentação enteral ou NPT.
Grau 4	Risco de morte; intervenção urgente indicada.		
Grau 5	Morte.		
<b>Dispepsia</b>		<b>Sialorréia</b>	
Grau 0	Nenhuma.	Grau 0	Nenhuma.
Grau 1	Leve.	Grau 1	Leve.
Grau 2	Moderada.	Grau 2	Moderada.
Grau 3	Severa.	Grau 3	Severa.
<b>Disfagia</b>		<b>Náusea</b>	
Grau 0	Nenhuma.	Grau 0	Nenhuma.
Grau 1	Disfagia leve, mas consegue comer dieta regular.	Grau 1	Consegue comer.
Grau 2	Disfagia, requer dieta predominantemente pastosa, mole ou líquida.	Grau 2	Ingestão oral significativamente menor.
Grau 3	Disfagia, requer hidratação IV.	Grau 3	Ingestão não significativa, requer líquidos IV.
Grau 4	Obstrução completa, requer suporte nutricional enteral ou parenteral ou perfuração.		

<b>Emese</b>		<b>Disgeusia</b>	
Grau 0	Nenhum	Grau 0	Nenhuma
Grau 1	1 episódio em 24 h além do verificado no pré-tratamento.	Grau 1	Alteração do paladar, mas sem alteração na dieta.
Grau 2	2-5 episódios em 24 h além do verificado no pré-tratamento.	Grau 2	Paladar alterado com a mudança na dieta (por exemplo, os suplementos orais);
Grau 3	≥ 6 episódios em 24h além do verificado no pré-tratamento ou necessidades de líquidos IV.	Grau 3	≥ 6 episódios em 24h além do verificado no pré-tratamento ou necessidades de líquidos IV.
Grau 4	Requer nutrição parenteral ou consequências fisiológicas que requerem terapia intensiva. colapso hemodinâmico.	Grau 4	Sabor nocivo ou desagradável.
Grau 4	Requer nutrição parenteral ou consequências fisiológicas que requerem terapia intensiva. colapso hemodinâmico.	Grau 4	Perda do paladar .
<b>Mucosite Oral (OMS)</b>		Dor (escala EVA) : _____  Conseguiu tomar todo o suplemento? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não  Motivo: <input type="checkbox"/> Náusea <input type="checkbox"/> Vômito <input type="checkbox"/> Sabor ruim <input type="checkbox"/> Outros _____  Quantidade ingerida: _____	
Grau 0	Nenhuma.		
Grau 1	Presença de sensibilidade e eritema.		
Grau 2	Presença de eritema e úlcera. É possível deglutir alimentos sólidos		
Grau 3	Presença de úlcera, eritema extenso. Não é possível deglutir alimentos sólidos. Ingestão apenas de alimentos líquidos e/ou pastosos		
Grau 4	Presença de úlcera extensa. Não pode deglutir nenhum tipo de alimento.		

**ANEXOS**

## ANEXO A – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO NA REVISTA NUTRITION

### Nutrition

#### RANDOMIZED DOUBLE-BLIND EVALUATION WITH WHEY PROTEIN ISOLATE SUPPLEMENTATION FOR PROPHYLAXIS OF ORAL MUCOSITIS IN HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

--Manuscript Draft--

<b>Manuscript Number:</b>	NUT-D-22-01141
<b>Article Type:</b>	Original Investigation
<b>Keywords:</b>	Mucositis; Hematopoietic Stem Cell Transplantation; Whey protein isolate; Transforming growth factor beta.
<b>Corresponding Author:</b>	Ana Carolina Amaral Perone Federal University of Juiz de Fora Juiz de Fora, BRAZIL
<b>First Author:</b>	Ana Carolina Amaral Perone
<b>Order of Authors:</b>	Ana Carolina Amaral Perone Clarissa Ferreira Cunha Ana Paula da Silva Pinheiro Jean Faber Italo Tuler Perone Rodrigo Stephani Atrahão Elias Hallack Neto
<b>Abstract:</b>	Objective: The aim of this study was to analyze the influence of whey protein isolate (WPI) supplementation on the incidence of oral mucositis (OM) and plasma TGF- $\beta$ levels in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). Methods: A double-blind randomized clinical trial where the intervention group was supplemented with WPI composed of 93% protein and the control group, with skim milk powder. Patients were daily evaluated for BM. Peripheral blood samples were collected at three time points: onset of conditioning, onset of neutropenia, and neutrophil engraftment. Results: We evaluated 40 patients--20 in each group. OM had a mean duration of 7.52 days (SD: 2.73) ranging from 4-14 days. The mean onset ranged from day 2 before stem cell infusion to day 7 after infusion and median on day 5 after infusion. The incidence of OM in the intervention group was 40% and in the control group, 65% (OR=2.7857, CI=2.3638-3.1962). Severe mucositis was present in 10% of the intervention group and 30% of the control group (OR=3.8571, CI=3.4409-4.2734). A lower decrease in plasma TGF- $\beta$ was observed in the intervention group--the mean at the onset of neutropenia remained at 452.81 ng/mL (SD: 391.25); in the control group, this was 172.90 ng/mL (SD:110.66) (p=0.022). Conclusion: The data may suggest protective effects of oral mucosa by WPI supplementation in patients undergoing conditioning for HSCT. Further studies are required to contribute to the current findings and to increase the possibility of preventing this toxicity.

## ANEXO B – COMPROVANTE DE PUBLICAÇÃO DO ARTIGO NO SUPLEMENTO DA REVISTA BONE MARROW TRANSPLANTATION

Bone Marrow Transplantation (2020) 55:181–174  
<https://doi.org/10.1038/s41409-020-01120-w>



ABSTRACTS COLLECTION



### The 46<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation: Physicians Poster Session (P001-P706)

© Springer Nature Limited 2020

29 August - 1 September, 2020 ● Virtual Meeting

Modified and published with permission from <https://www.ebmt.org/annual-meeting>

**Sponsorship Statement:** Publication of this supplement is sponsored by the European Society for Blood and Marrow Transplantation. All content was reviewed and approved by the EBMT Committee, which held full responsibility for the abstract selections.

#### Acute leukaemia

##### P001

#### Allogeneic Stem Cell Transplantation for AML Patients with *Runx1* Mutation in First Complete Remission: A Study on behalf of the ALWP of the EBMT

Johanna Waidhauser<sup>1</sup>, Myriam Labopin<sup>2,3</sup>, Jordi Esteve<sup>4</sup>, Nicolaus Krüger<sup>5</sup>, Jan Cornelissen<sup>6</sup>, Tobias Gedde-Dahl<sup>7</sup>, Gwendolyn Van Gorkom<sup>8</sup>, Jürgen Finke<sup>9</sup>, Montserrat Rovira<sup>4</sup>, Nicolaus Schaub<sup>10</sup>, Eefke Petersen<sup>11</sup>, Dietrich Beelen<sup>12</sup>, Donald Buijts<sup>13</sup>, Christoph Schmid<sup>1</sup>, Arnon Nagler<sup>14</sup>, Mohamad Mohty<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>University Medical Center Augsburg, Augsburg, Germany, <sup>2</sup>EBMT Paris Study Office, Hôpital Saint-Antoine, Paris, France, <sup>3</sup>INSERM UMR 938, Sorbonne University, Paris, France, <sup>4</sup>Hospital Clinic, Barcelona, Spain, <sup>5</sup>University Hospital Eppendorf, Hamburg, Germany, <sup>6</sup>Erasmus MC Cancer Institute, University Medical Center, Rotterdam, Netherlands, <sup>7</sup>Oslo University Hospital, Oslo, Norway, <sup>8</sup>University Hospital Maastricht, Maastricht, Netherlands, <sup>9</sup>University of Freiburg, Freiburg, Germany, <sup>10</sup>Nijmegen Medical Centre, Nijmegen, Netherlands, <sup>11</sup>University Medical Center Utrecht, Utrecht, Netherlands, <sup>12</sup>University Hospital Essen, Essen, Germany, <sup>13</sup>Universitätsklinikum Ulm, Ulm, Germany, <sup>14</sup>Chaim Sheba Medical Center, Tel Aviv University, Tel-Hashomer, Israel

**Background:** Acute myeloid leukemia with *RUNX1* gene mutation (*RUNX1*+ AML) has been proposed as a

provisional entity in the 2016 WHO classification. Inferior response rates and outcome after conventional chemotherapy have been detected in patients with *RUNX1* gene mutation and accordingly, *RUNX1*+ AML is allocated in the unfavorable prognostic category of the 2017 European Leukemia Net classification. Following allogeneic stem cell transplantation (alloSCT), *RUNX1* mutation was an unfavorable factor in one study in MDS/secondary AML, while data in de novo AML are scarce. In this retrospective study by the EBMT Acute Leukemia Working Party, we elucidate the prognostic value of *RUNX1* mutation in patients undergoing alloSCT for AML in first complete remission (CR1).

**Methods:** Adults undergoing alloSCT for AML in CR1 from matched related or unrelated donors between 2013 and 2018 with complete information on conventional cytogenetics and *RUNX1* mutational status were selected from the EBMT registry. Variables of interest were overall and leukemia-free survival (OS/LFS), GVHD/relapse free survival (GRFS), cumulative relapse incidence (RI), non-relapse mortality (NRM) and GVHD. Log rank test, Gray test and Cox regression models were used for statistical analysis.

**Results:** A total of 516 patients were included, 128 *RUNX*+ and 388 *RUNX*-, with >80% of both subgroups presenting as de novo AML. As expected, *RUNX1*+ patients rarely had co-mutations in *NPM1* (6% vs. 26%,  $p=10^{-7}$ ), and showed a positive correlation with *ASXL1* mutations (50% vs. 16%,  $p=10^{-7}$ ). Cytogenetic categories and other mutations (*FLT3-ITD*, *CEBPA*) were equally

Mannheim, Germany, <sup>9</sup>University Hospital Augsburg, Augsburg, Germany, <sup>10</sup>University Medicine Regensburg, Regensburg, Germany, <sup>11</sup>University Hospital Essen, Essen, Germany, <sup>12</sup>Martin-Luther-University Halle-Wittenberg, Halle, Germany, <sup>13</sup>University Hospital Carl Gustav Carus at the Technische Universität, Dresden, Germany

**Background:** Treatment of relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (alloHSCT) remains a great challenge.

**Methods:** Aiming to evaluate the combination of venetoclax and hypomethylating agents (HMAclax) for the treatment of relapse of myeloid malignancies after alloHSCT, we retrospectively collected data from 32 patients treated at 11 German centers and analysed response, survival, treatment schedules and adverse events.

**Results:** Venetoclax was given in combination with azacitidine (n=13) or decitabine (n=19), 11 patients also received DLL. For 19 patients a 28day and for 13 patients a 21day administration with a 7day venetoclax free period was scheduled. Starting daily dose (DD) varied between 20 and 400mg and final DD was 200-1600mg. The highest continuous DD was 800mg. Median number of cycles per patient was 2 (1-19). Altogether 90 cycles were given, median cycle duration was 33days (17-92), median number of days with venetoclax was 21 (5-92). The median DD of the mean DD dose per cycle was 346mg (84-1500). A run-in period was planned in 15 patients for the first cycle. Three patients had non-fatal tumor lysis syndrome.

All but one patient had grade 3/4 neutropenia and 26 patients (81%) had grade 3/4 thrombocytopenia. Median duration of neutropenia was 13 days (0-60) in 49 cycles and no recovery was observed in 29 cycles.

Hospital admission for grade 3/4 infections was necessary in 23 patients (72%), 5 were fatal. One patient experienced new onset of cGVHD and mild aGVHD occurred in two patients.

In 30 evaluable patients overall response rate (ORR) was 47% (14/30, 3 CR MRD-, 5 CR, 2 CRi, 1 MLFS, 3 PR). Two patients died of infection before response evaluation. HMAclax was first salvage therapy in 8 patients (3 molecular (MR); 5 hematologic (HR) relapses). Six (86%) of 7 evaluable patients responded, vs 35% of patients receiving HMAclax as later salvage therapy (p=0.03). In total 6 patients had MR and 4 (67%) of these responded, ORR in patients with HR (n=24) was 42% (p=n.s.). Time to best response was 1.5 months (0.7-4.2). Seven patients lost best response after a median of 2 months (0.4-3.6.), 2 underwent second transplant in remission, 5 have ongoing responses. There was neither a difference regarding ORR between patients who received AZA or DAC, nor between DLL or no DLL, nor between the 21 or 28 day schedule.

On November 20th 2019, 25 patients (78%) had died and 7 were alive (median follow up 8.4months). Four were continuing HMAclax. Estimated median overall survival was 3.7ms. Median survival of patients with HMAclax first versus later salvage therapy was 5.7 and 3.4months (p=n.s.) and of patients with MR versus HR not reached and 3.4months (p=0.024).

**Conclusions:** This retrospective series shows that venetoclax is utilized in various different combinations, schedules and doses for treatment of relapse of myeloid malignancies after alloHSCT. Toxicity is substantial and patients who receive venetoclax/HMA combinations for MR or as first salvage therapy had the greatest benefit. Controlled prospective studies are needed to define the best partner, dose and schedule of venetoclax in this particular situation.

**Disclosure:** ES received travel grants from Abbvie, Alexion, Celgene, Novartis and honoraria from Novartis; GB received honoraria from Jazz Pharmaceuticals, Celgene, research funding from Novartis, travel grants from Gilead Sciences, Sanofi, Celgene, Neovii and attended advisory Boards/consulting from Hexal, Novartis, Pfizer, Gilead Sciences, Celgene; MC received travel grants from Amgen, Celgene, Gilead Pfizer and attended advisory committees from Incyte; EJ received honoraria from Jazz Pharmaceuticals, Sanofi, Daiichi and travel grants from Gilead; JK received travel support from Jazz Pharmaceuticals; LM received honoraria and travel grants from Astellas, Celgene, Gentium, Gilead, Janssen, Jazz, Pharmaceuticals, Neovii, Novartis, Pfizer, Sanofi and research funding from Amgen and has advisory role or expert testimony for Celgene, CTI Life Sciences, Amgen and Pfizer; CR received travel support from Celgene, Jazz Pharmaceuticals and honoraria from Celgene, DW received honoraria from Novartis, Neovi, Takeda, Mallinckrodt; TS received honoraria from Celgene, Janssen and consultancy for Celgene, Janssen, research funding from Celgene and travel support from Janssen. GK received Honoraria, research funding and travel support from Celgene, Amgen and honoraria and travel support from Pfizer, Jazz Pharmaceuticals, Neovii, Takeda, Medac, Biotest, MSD, Roche Novartis and Abbvie; EMWD, SA, SD, AH, DH, KH, MH, SK, LK, OK, JS, CS, RH and MB have nothing to disclose.

## P542

### Evaluation of TGF-beta Level After Supplementation with Whey Protein Concentrate for Oral Mucositis Prophylaxis

Ana Carolina Amaral de Sao Jose Perrone<sup>1,2</sup>, Clarissa Ferreira Cunha<sup>2</sup>, Ana Paula da Silva Pinheiro<sup>1</sup>, Italo



## ANEXO C – COMPROVANTE DE PUBLICAÇÃO DO ARTIGO NA REVISTA JOURNAL OF BONE MARROW TRANSPLANTATION AND CELLULAR THERAPY

JOURNAL OF BONE MARROW TRANSPLANTATION AND CELLULAR THERAPY JBMTCT

DOI: 10.46765/2675-374X.2020V1N1P41-45

### INCIDENCE OF MUCOSITIS IN PATIENTS UNDERGOING AUTOLOGOUS HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION AT A SINGLE CENTER

<sup>1</sup>Ana Carolina Amaral Perrone, <sup>2</sup>Clarissa Ferreira Cunha, <sup>3</sup>Ana Paula da Silva Pinheiro, <sup>4</sup>Abraão Elias Hallack Neto.

<sup>1</sup>PhD student on Health at Federal University of Juiz de Fora and Nurse of the Hematology and Bone Marrow Transplant Service at UFJF University Hospital. [anacarolperrone@gmail.com](mailto:anacarolperrone@gmail.com) - <sup>2</sup>PhD in Sciences, Biomedical at the Hematology and Bone Marrow Transplant Service at UFJF University Hospital. [clarissafereira@hotmail.com](mailto:clarissafereira@hotmail.com) - <sup>3</sup>Nurse at UFJF. Scientific initiation scholarship from UFJF. [paulinhapinheiro.ufjf@gmail.com](mailto:paulinhapinheiro.ufjf@gmail.com) - <sup>4</sup>Associate Professor at the Department of Clinical Medicine, Medicine Faculty, Federal University of Juiz de Fora. In charge of the Bone Marrow Transplant Service at the University Hospital of the Federal University of Juiz de Fora. [abrahallack@uol.com.br](mailto:abrahallack@uol.com.br)

Correspondence to: Abrahao Hallack - [abrahallack@uol.com.br](mailto:abrahallack@uol.com.br)

#### ABSTRACT

**Goal:** The aim of this study was to describe the incidence of oral mucositis (OM) in patients undergoing autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT), relating it to the main clinical factors. **Methodology:** Descriptive analysis based on a randomized clinical study was conducted with patients undergoing HSCT at the University Hospital of Federal University of Juiz de Fora between January 2018 and June 2019. The World Health Organization oral toxicity scale was used to assess the degree of oral mucositis and adverse events were graded according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) 4.0 version. **Results:** Thirty-eight patients were evaluated. The incidence of OM and severe oral mucositis (SOM) was 57.9% and 21.0%, respectively. The mean duration of OM was  $7.2 \pm 2.6$  days and the lomustine, etoposide, cytarabine and cyclophosphamide protocol (LEAC) presented the longest mean time  $8.1 \pm 3.1$  days (p-value 0.02). The number of viable CD34+ cells and the onset day of neutropenia were predictors of SOM. **Conclusion:** The incidence of OM in patients undergoing HSCT was lower than reported in the literature, being more severe in patients who received less CD34+ cells and in patients with early onset of neutropenia.

**Keywords:** hematopoietic stem cell transplantation; mucositis; risk factors

#### INTRODUCTION

Mucositis is the most frequent consequence of anti-neoplastic drugs toxicity during Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT), resulting in changes in patients' oral microbiota and a significant impact on their quality of life [1, 2, 3, 4, 5]. Different levels mucositis grade and its incidence were described by Bashir *et al.* (2019) [6] in patients with multiple myeloma underwent auto-HSCT who had the conditioning regimen with melphalan alone replaced by busulfan plus melphalan.

Inflammatory lesions in the gastrointestinal mucosa characterize mucositis and its pathophysiology involves a complex process of molecular and cellular

events that include five phases: initiation, primary damage response, amplification, ulceration and healing [7, 8].

The occurrence of fever and infection is related to mucosal barrier injuries. Different studies often show the fever as a consequence of neutropenia, however, lesions on mucosal barrier also leads to infections. Considering the infections after the chemotherapy protocol for HSCT lesions of the mucous barrier are more important than neutropenia, and should therefore be carefully evaluated [9, 10]. Mucositis affects the patient's nutritional status and is related to parenteral nutrition recommendation, the use of opi-