

# Nutrição em transplante de medula óssea: a importância da terapia nutricional

## *Nutrition in bone marrow transplantation: the importance of nutritional therapy*

Sílvia Albertini<sup>1</sup>, Milton A. Ruiz<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Nutricionista, Doutoranda em Ciências da Saúde pela Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto - FAMERP, Prof. Mestre Assistente da FAMERP e Coordenadora do Serviço de Nutrição e Dietética do Hospital de Base de São José do Rio Preto - FUNFARME; <sup>2</sup>Médico, Prof. Doutor, Livre Docente de Hematologia do Departamento de Medicina da FAMERP e Coordenador da Unidade de Transplante de Medula Óssea do Hospital de Base de São José do Rio Preto, SP

**Resumo** O transplante de medula óssea vem sendo utilizado em diversas doenças hematológicas e não hematológicas de alta morbidade. As altas doses de quimioterapia citotóxica, com ou sem irradiação corporal total, resultam em hipercatabolismo, quebra da barreira da mucosa gastrointestinal e imunossupressão. Complicações gastrointestinais e infecciosas decorrentes do condicionamento são freqüentes, prejudicando o estado nutricional e determinam alta morbi-mortalidade. A terapia nutricional é fundamental para minimizar perdas e complicações, normalizar a resposta imunológica e garantir ingestão alimentar antes, durante e após o procedimento. O período de neutropenia é caracterizado por baixa ingestão oral e indicação freqüente de nutrição enteral e/ou parenteral. A glutamina, aminoácido condicionalmente essencial durante estresse metabólico, tem sido estudado nesses pacientes. Em alguns trabalhos, o uso de glutamina na forma livre ou como dipeptídeo associado à nutrição parenteral, está relacionada com menor incidência de infecções, melhor balanço nitrogenado, melhora da mucosite e menor tempo de hospitalização. O objetivo deste artigo de revisão foi buscar na literatura especializada, dados relacionados à importância e ao papel da terapia nutricional nesse tipo de procedimento. Conclui-se, que perante as diversas alterações metabólicas e complicações que podem surgir durante a evolução do transplante de medula óssea, com prejuízo no estado nutricional, a terapia nutricional oral, parenteral ou enteral, individualizada, torna-se importante na evolução dos pacientes. Entretanto, mais estudos tornam-se necessários para determinar a escolha da melhor via de administração, bem como os substratos mais importantes para estes pacientes.

**Palavras-chave** Transplante de medula óssea, Estado nutricional, Terapia nutricional, Nutrição parenteral, Nutrição enteral, Glutamina.

**Abstract** Bone marrow transplantation is being used in several hematological and non-hematological diseases of high morbidity. The high doses of cytotoxic chemotherapy, with or without total body irradiation, result in severe catabolism, disruption of the gastrointestinal mucosa and immunosuppression. Gastrointestinal and infectious complications are often caused by the conditioning regime. These complications frequently affect the nutritional status and determine high morbidity and mortality. Nutritional support is fundamental to minimize nutritional damage and complications, normalize the immunological response and to maintain food intake before, during and after the procedure. The period of neutropenia is characterized by poor oral intake and is a common indication of enteral and/or parenteral nutrition. Glutamine, a conditionally essential amino acid during metabolic stress, is being assessed for these patients. In some studies the use of L-glutamine or its use as a dipeptide associated with parenteral nutrition is related to a low infection rate, a better nitrogen balance, improvement of mucositis and shorter hospital stays. The objective of this review article was to investigate data related to the importance and role of nutritional support in this type of procedure in specialized literature. We concluded that in view of the various metabolic alterations and complications that can appear during the evolution of bone marrow transplantation affecting the nutritional status, individualized oral, parenteral or enteral nutritional support is important in the evolution of these patients. However, further studies are necessary to determine the choice of the best method of feeding, as well as the most important substrates for these patients.

**Keywords** Bone marrow transplantation, Nutritional status, Nutritional support, Parenteral nutrition, Enteral nutrition, Glutamine.

## Introdução

O Transplante de Medula Óssea (TMO) é o procedimento terapêutico no qual é realizada a infusão venosa de células retiradas da medula óssea, sangue periférico ou cordão umbelical, com a finalidade de restabelecer a hematopoese e as funções imunológicas dos pacientes transplantados.<sup>(1,2)</sup> É empregado no tratamento de doenças hematológicas, adquiridas e hereditárias, em neoplasias hematológicas e tumores sólidos, possibilitando a cura ou o aumento da sobrevida em diversas destas entidades. Também tem sido preconizado em doenças autoimunes, e recentemente as células precursoras hematopoéticas em doenças cardíacas e neurológicas.<sup>(3,4)</sup> Este procedimento requer uma ablação inicial da medula do paciente através de quimioterapia citorrredutora e/ou radioterapia intensiva.<sup>(1)</sup>

As células utilizadas no TMO (da medula óssea ou do sangue periférico) podem ser oriundas de doador ou do próprio paciente, sendo que na primeira situação o TMO é denominado alogênico e na outra autólogo.<sup>(2,4)</sup>

As complicações do TMO são devido à toxicidade da quimioterapia e da radioterapia. Estas incluem náuseas, vômitos, diarreia, mucosite, anorexia e desgaste muscular<sup>(2,5,6)</sup>. Infecções costumam ser observadas em todos os pacientes devido à toxicidade hematológica e imunossupressão prolongada dos pacientes submetidos ao TMO.<sup>(1)</sup> A doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) é observada no TMO alogênico e ocorre devido à reação dos linfócitos do doador infundidos com os tecidos do receptor.<sup>(2,6)</sup>

O objetivo deste trabalho é realizar a revisão dos dados na literatura especializada e enfatizar o papel e a importância da terapia nutricional nos pacientes submetidos ao TMO.

## Peculiaridades do TMO e sua relação com a desnutrição

Do ponto de vista didático, no paciente submetido ao TMO existem três períodos distintos e desafiadores. O período inicial consiste no condicionamento, fase de citorredução com emprego de quimioterápicos que causam grande dano tissular. O segundo, logo após o TMO, se instala intensa pancitopenia seguida de reparação dos tecidos danificados e, por fim, o terceiro período, em que o implante das células transplantadas ocorre, podem surgir complicações infecciosas e relacionadas à DECH.<sup>(2,7)</sup>

O estado nutricional é considerado um importante fator de prognóstico favorável no paciente submetido ao TMO.<sup>(8)</sup> Os pacientes necessitam rotineiramente de terapia nutricional devido ao aumento das necessidades metabólicas e à ingestão oral diminuída.<sup>(9)</sup> O aumento do metabolismo decorre das febres, infecções, DECH e da quimioterapia ou radioterapia que causam destruição tecidual.<sup>(10,11)</sup> A baixa ingestão oral ocorre devido a distúrbios gastrointestinais tais como: mucosites, enterites, gastroparesia, náuseas, vômitos, diarreias e salivação alterada.<sup>(12,13,14)</sup> Estes eventos clínicos são frequentes<sup>(15,16)</sup>, podem influenciar a morbidade e mortalidade destes pacientes<sup>(17)</sup>, assim como afetar a qualidade de vida.<sup>(18)</sup>

## Indicações da Terapia nutricional em TMO

A desnutrição tem sido associada à maior frequência de infecções, maior tempo de hospitalização, menor resposta à quimioterapia e/ou radioterapia e a um maior custo hospitalar.<sup>(12)</sup> Desta forma, a terapia nutricional (TN) é importante para minimizar as complicações, encurtar o tempo de hospitalização, normalizar a resposta imunológica, suplementar a ingestão alimentar e colaborar na melhora da atividade do paciente.<sup>(12,19)</sup>

A TN em TMO tem como meta corrigir as deficiências pré-existent, minimizar as perdas e permitir ao paciente recomeçar uma dieta oral para suprir as necessidades nutricionais após o transplante. O manejo nutricional é iniciado com a avaliação nutricional pré-transplante onde se avalia o estado nutricional, os fatores de risco potenciais e estima-se os requerimentos nutricionais.<sup>(12,15,20)</sup>

## Avaliação Nutricional

Na triagem nutricional podem ser utilizados dados da história clínica, informações sobre perda de peso, hábitos alimentares, sintomas gastrointestinais e de exame físico.<sup>(12)</sup> Entretanto, os indicadores antropométricos (IMC, CB, CMB e pregas cutâneas) e bioquímicos (albumina, transferrina, pré-albumina) classicamente utilizados na avaliação nutricional, podem não ser aplicáveis nestes pacientes. Muscaritoli et al<sup>(21)</sup> demonstraram que os índices bioquímicos como transferrina e pré-albumina são afetados pela resposta de fase aguda secundária a episódios de febre e a doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH).

## Necessidades de energia e proteínas

As necessidades calóricas dependem de fatores como o estado nutricional basal, idade, peso e grau de estresse metabólico.<sup>(15)</sup> O requerimento energético de referência proposto é de 25-35 Kcal/Kg/dia<sup>(8,22,23)</sup> ou 130% a 150% do cálculo realizado pela equação de Harris-Benedict<sup>(24)</sup>. Em crianças ou na vigência de complicações maiores (DECH), tem sido proposto de 35 a 50 Kcal/Kg/dia.<sup>(22)</sup>, sendo também recomendado utilizar parâmetros de crescimento no cálculo destas necessidades em crianças. Em adultos obesos (> 20% do peso corporal ideal) devem ser baseadas no peso ideal ajustado.

Uma medida mais exata das necessidades calóricas pode ser determinada por meio de calorimetria indireta.<sup>(15)</sup> Cogoluenhes et al<sup>(25)</sup> num estudo realizado com calorimetria indireta em 11 pacientes adultos submetidos ao TMO, encontraram diferenças no gasto energético de repouso de acordo com o tipo de TMO (autólogo ou alogênico). Isto sugere que a fórmula de Harris-Benedict não estima com exatidão o gasto de energia nestes pacientes, provavelmente devido a diferenças individuais relacionadas ao tipo de procedimento.

Em geral, recomenda-se entre 1,5 e 2,0 g de proteína / Kg/ dia para adultos<sup>(12,22,26)</sup> e 1,8 a 3,0 g /kg/dia para crianças e adolescentes<sup>(12)</sup> para restaurar ou preservar a massa magra corporal e fornecer substrato para o estado hipermetabólico após a terapia citorrredutora. Para adultos obesos, as necessidades protéicas são baseadas no peso ideal ajustado.<sup>(15)</sup>

Na presença de disfunção renal, hepática ou neurológica, recomenda-se limitar a proteína para 0,6 a 1,2 gr/Kg/dia, dependendo da gravidade da disfunção do órgão.<sup>(15)</sup> O grau de restrição protéica depende da necessidade individual de cada paciente, tendo o objetivo de diminuir a toxicidade urêmica e outros transtornos metabólicos ao mesmo tempo em que se previne a desnutrição.<sup>(8)</sup>

## Considerações sobre alimentação via oral

Os alimentos podem veicular bactérias patogênicas, as quais podem colonizar e passar para o sangue através do trato gastrointestinal lesado pela quimioterapia, radiação, DECH e neutropenia.<sup>(15,27)</sup> Por isso, durante a fase de condicionamento, até a enxertia ou recuperação medular, recomenda-se que os pacientes mantenham uma dieta para neutropenia (baixa em microorganismos).<sup>(12)</sup> Este tipo de dieta restringe vegetais, carnes, aves,

peixes e ovos crus ou mal cozidos, além de leite e derivados não pasteurizados.

Recomenda-se que a dieta baixa em microorganismos seja prolongada até 03 meses para os pacientes submetidos ao TMO autólogo e durante a imunossupressão naqueles submetidos ao TMO alogênico.<sup>(28)</sup> Isto restringe as opções alimentares e prejudica o fornecimento de quantidades suficientes de ácido fólico para manter normal a síntese de ácidos nucléicos. Além disso, as alterações de paladar e do olfato freqüentemente observadas nestes pacientes também contribuem para uma baixa ingestão alimentar por via oral.<sup>(8,15,29)</sup>

### Nutrição Parenteral

Nos últimos anos as indicações para a Nutrição Parenteral (NP) têm diminuído marcadamente em favor da nutrição enteral. Entretanto, a NP é ainda utilizada com freqüência em TMO, principalmente devido à seqüela gastrointestinal associada com o procedimento.<sup>(19)</sup> Nestes pacientes, as complicações relacionadas à quimioterapia e radioterapia representam a indicação formal para a NP devido à anorexia, vômitos e enterite que podem interferir na tolerância à alimentação.<sup>(30,31)</sup>

Tem sido preconizado que se reserve a NP para aqueles pacientes que não toleram a nutrição enteral, que estejam gravemente desnutridos na admissão ou quando se espera um período prolongado (mais de 7 a 10 dias) de ingestão oral inadequada.<sup>(30)</sup> A indicação da NP em TMO também tem sido considerada quando a ingestão oral é inferior a 1000 Kcal/dia ou menor que 60% das necessidades estimadas por 3 a 5 dias, onde os parâmetros de monitoramento nutricional, tais como peso e pré albumina, caem abaixo do nível de admissão.<sup>(15)</sup>

Situações onde o repouso intestinal é indicado, como a DECH intestinal ou íleo, também são indicações para este tipo de terapia nutricional.<sup>(7)</sup> A NP permite melhor modulação de líquidos e eletrólitos, além da administração de macronutrientes, o que é de grande importância quando complicações como DECH e doença veno-oclusiva hepática (DVOH) ocorrem.<sup>(19)</sup>

Tanto crianças como adultos desnutridos necessitam de uma administração progressiva da dose na NP para atingir as metas traçadas, a fim de se prevenir a síndrome de realimentação.<sup>(15,31)</sup> Eletrólitos, minerais, vitaminas e elementos-traço presentes na NP devem ser ajustados às necessidades individuais. Fatores tais como DECH, antibióticos, estresse metabólico, drogas imunossupressoras, diarreia e vômitos podem alterar as necessidades dos micronutrientes. Desta forma, os níveis séricos devem ser aferidos diariamente para possíveis ajustes<sup>(7,12)</sup>, sendo o monitoramento da NP tão importante quanto o seu planejamento, pois minimiza o risco de complicações infecciosas e metabólicas e maximiza a meta ideal de estado nutricional.<sup>(30)</sup>

A ingestão oral melhora quando a neutropenia e a mucosite são resolvidas. A NP deve continuar até que a ingestão exceda 60% das necessidades estimadas (aproximadamente 1000 Kcal/dia em adultos), sendo então reduzida gradativamente conforme a ingestão oral aumenta.<sup>(15)</sup>

### Nutrição Enteral

Apesar da NP ser mais utilizada na terapia nutricional destes pacientes, existem ainda discussões na literatura sobre a via de acesso mais adequada. Sabe-se que a NP está associada a um maior custo, febre, riscos de contaminação, infecção e outros problemas relacionados ao cateter, como: necrose, infecções, embolia pulmonar, pneumotórax, entre outros.<sup>(12)</sup> Entretanto, Murray & Pindoria<sup>(32)</sup> em recente revisão sistemática sobre a

eficácia da nutrição enteral (NE) e/ou NP em pacientes submetidos ao TMO, não encontraram dados suficientes que permitam afirmar ser a NE melhor que a NP nestes pacientes.

A NE, em pequenos volumes, fornece estimulação e substrato para a regeneração da mucosa intestinal, evitando a translocação bacteriana.<sup>(12)</sup> Antes e durante o período de hospitalização, ainda que não seja rotineiramente utilizada, pode ser associada com a alimentação oral, auxiliando na nutrição do paciente e promovendo também a estimulação gástrica. Após o TMO, os raros pacientes que não conseguem se alimentar somente por via oral também podem se beneficiar deste tipo de terapia.<sup>(15)</sup>

Entretanto, a NE não é utilizada em receptores de TMO com mucosite grave, esofagite, íleo paralítico (devido à DECH e/ou uso de narcóticos para a mucosite) ou diarreia.<sup>(26)</sup> O risco de aspiração em pacientes críticos e com comprometimento imunológico grave com náusea refratária e vômitos, e o risco de sangramento durante o procedimento de passagem da sonda enteral em pacientes trombocitopênicos também excluem seu uso.<sup>(15)</sup>

A infusão contínua normalmente é melhor tolerada do que a infusão intermitente ou em bolo, mas os dois últimos métodos também podem ser utilizados. O uso de uma fórmula elementar, à base de dipeptídeos ou uma fórmula polimérica isotônica, facilita a tolerância e minimiza a disfunção gastrointestinal.<sup>(12)</sup> Quando a tolerância à NE depende do volume, pode-se utilizar fórmulas mais concentradas (1,5 a 2 Cal/ml). Recomenda-se que estas sejam isentas de lactose e com alto teor protéico.<sup>(7,15)</sup>

Para reduzir o risco de infecção por contaminação bacteriana de produtos enterais, tem sido recomendado o uso de dietas enterais industrializadas, e, se possível, líquidas, prontas para uso, ou reconstituído com água esterilizada utilizando-se técnica de preparação asséptica. A nutrição enteral em sistema fechado é uma ótima alternativa por limitar a exposição a bactérias.<sup>(15)</sup>

A utilização da NE tem sido alvo de estudos científicos na área de TMO, devido aos vários benefícios deste tipo de terapia, como a manutenção da integridade da mucosa intestinal, redução do mecanismo de translocação bacteriana, que pode levar a uma redução na sepse e na insuficiência de órgãos, além de apresentar menor custo que a NP. Entretanto, em função das intercorrências que comumente envolvem o TMO torna-se necessário haver bom senso quanto à sua indicação.<sup>(33)</sup>

### Uso da Glutamina

A NP padrão tem sido considerada como provável imunossupressora, estando associada com o risco de infecção neste grupo de pacientes<sup>(34)</sup>. Os mecanismos que levam ao aumento da infecção nos pacientes sob NP podem estar relacionados a componentes das soluções, como os ácidos graxos de cadeia longa e à glicose hipertônica, que é indutora de hiperglicemia.<sup>(35)</sup> A infecção devido à invasão sistêmica de bactérias intestinais endógenas após a quimioterapia pode ocorrer, e a disfunção da mucosa intestinal e das barreiras imunológicas associada à NP pode contribuir para este fenômeno.<sup>(36,37)</sup>

A glutamina, embora classicamente seja considerada como um aminoácido não essencial, é o principal combustível para os enterócitos e para o tecido linfóide associado ao intestino.<sup>(38,39,40,41)</sup> Tem sido demonstrado que diversas situações caracterizadas por estresse metabólico, como o que ocorre durante o TMO, determinam alterações no fluxo inter-orgânico de glutamina, com consequente diminuição de suas concentrações no plasma e musculatura esquelética. Essas alterações resultam do aumento da demanda no fígado, nos rins, no intestino e no sistema imune.<sup>(42,43,44)</sup>

A diminuição nas concentrações plasmáticas de glutamina que ocorre nestas condições parece contribuir para o quadro de imunossupressão que se instala nestes pacientes. (45,46,47) Devido às inúmeras funções da glutamina, tem sido proposta sua administração, na forma de dipeptídeo, nas soluções de NP aos pacientes submetidos ao TMO. (6,48,49,50,51,52)

Ziegler et al. (53) compararam resultados da administração de NPT suplementada com L- glutamina ( 0,57 g/ Kg) com NPT padrão, isocalórica e isonitrogenada, em 45 pacientes submetidos ao TMO alogênico. Eles observaram uma diminuição da incidência de infecções e uma redução de 07 dias no tempo de permanência na Unidade de Terapia Intensiva.

Schloerb e Amare (54), utilizando um protocolo similar, estudaram 29 pacientes submetidos ao TMO, e encontraram resultados semelhantes quanto à diminuição do tempo de permanência embora não tenham observado redução na incidência de infecções. Observaram também uma diminuição no aumento de água corporal nos pacientes que receberam a NPT suplementada com glutamina.

Vários estudos em TMO com a suplementação de glutamina na NPT tem encontrado resultados positivos no balanço nitrogenado, (53,55) redução na incidência de infecções, (53,55) redução no tempo de internação, (53,54,55) melhora do humor (56), melhora da mucosite em pacientes submetidos ao TMO autólogo(57) e recuperação das células imunológicas. (36,57) Murray & Pindoria (32), em recente revisão sistemática sobre a eficácia da terapia nutricional parenteral e enteral nestes pacientes, concluíram que os estudos comparando a NP com e sem glutamina sugerem um menor tempo de hospitalização e uma menor incidência de hemoculturas positivas naqueles que recebem NP com glutamina.

Scheltinga MR et al(58), num estudo controlado, duplo cego e randomizado, realizado com 20 pacientes submetidos ao TMO, encontraram um aumento em 20% na expansão de água extracelular nos pacientes que receberam NPT padrão quando comparado ao grupo que recebeu NPT acrescida de glutamina, sendo este aumento considerado estatisticamente significativo ( $p=0,012$ ). Foi encontrada também associação deste evento com um maior número de culturas microbianas positivas ( $p<0,01$ ) e com uma maior incidência de infecções, no grupo que recebeu NPT padrão.

Estes estudos reforçam a importância da glutamina como um nutriente condicionalmente essencial durante o estresse catabólico. (59) Entretanto, alguns estudos não demonstraram benefícios na administração de glutamina na NP de pacientes submetidos ao TMO, quanto à recuperação imunológica, mucosite e dias de internação(59,60,61), sendo necessários mais trabalhos para confirmação de sua eficácia na terapia nutricional por via parenteral nos pacientes submetidos ao TMO. (63)

Alguns estudos relatam que a suplementação de glutamina por via oral, associada ou não à NP em pacientes submetidos ao TMO, diminui a gravidade e o tempo de duração da mucosite oral em receptores de TMO autólogo. (64) Outros trabalhos, entretanto, não suportaram a hipótese de que a glutamina oral pode oferecer benefícios a estes pacientes. (65,66) São necessários, portanto, outros estudos para a determinação da eficácia, dose de tolerância e potencial do uso da glutamina oral.

### **Terapia nutricional na vigência de complicações pós- transplante**

#### **• Doença veno-oclusiva hepática (DVOH):**

Esta séria complicação, frequentemente fatal, pode complicar ambos os procedimentos de TMO alogênico e autólogo, ocor-

rendo em aproximadamente 20% dos casos. (19) Caracteriza-se por dano induzido pela quimioterapia às vênulas hepáticas e pode se desenvolver 1 a 3 semanas após o transplante. (26)

Os sintomas de hepatomegalia, ascite e icterícia ocorrem em aproximadamente metade dos pacientes. Observa-se também com frequência a insuficiência renal em pacientes gravemente afetados, apresentando uma situação de difícil manejo nutricional. (26) Quando se instala a DVOH ocorrem alterações profundas no estado nutricional, com redução marcante do anabolismo. (22) Neste caso, o objetivo da terapia nutricional deve ser favorecer a reversão dos fluidos intravasculares e a perda de eletrólitos. (12)

A ingestão hídrica e de sódio necessita ser restringida em resposta ao súbito ganho de peso ou aumento da circunferência abdominal. A ingestão de sódio deve ser reduzida na nutrição parenteral, ingestão oral e de antibióticos. Já a ingestão hídrica é minimizada pela NP concentrada e restrição oral de líquidos. (15) A dieta a ser fornecida é semelhante à da insuficiência hepática. (12)

A restrição protéica é baseada na gravidade dos sintomas, com restrição mínima de proteína para DVOH moderada até uma restrição protéica acentuada quando ocorrer encefalopatia. Se a NP é usada, uma solução de aminoácidos ramificados pode ser considerada se o perfil de aminoácidos plasmáticos estiver anormal ou se não existir nenhuma resposta para a redução de proteínas. (15)

Durante períodos de estresse ocorre aumento dos radicais livres e redução da capacidade antioxidante, devido à diminuição dos níveis de glutatona. (67) Evidência experimental sugere um papel da depleção de glutatona na patogênese da DVOH. A glutamina é um substrato para a síntese de glutatona (46) e o tratamento associado de glutamina e vitamina E melhorou os resultados na DVOH após TMO. (22)

Brown et al (68) avaliaram o efeito da suplementação de glutamina parenteral na função hepática durante o TMO. Neste estudo foi observado que a glutamina manteve os níveis séricos de albumina e proteína C, sugerindo que a glutamina preserva a função hepática. O mecanismo de ação sugerido seria a manutenção dos níveis de glutamina hepática, e conseqüente proteção dos hepatócitos do estresse oxidativo de altas doses de quimioterapia ou radioterapia durante o condicionamento. Tais efeitos antioxidantes podem prevenir o desenvolvimento da DVOH severa após quimioterapia ou radioterapia.

#### **• Doença do enxerto contra o hospedeiro ( DECH):**

É uma complicação na qual as células da medula óssea do doador reagem contra os tecidos do hospedeiro. As funções dos vários órgãos-alvo ( pele, fígado, intestino, células linfóides) são rompidas e ocorre aumento da susceptibilidade à infecção. (26)

A DECH é classificada como aguda se ocorrer dentro de 100 dias do transplante e crônica se ocorrer após este período. (1) A DECH hepática, evidenciada por icterícia, alterações da bilirrubina e de enzimas hepáticas, frequentemente acompanha a DECH gastrointestinal, complicando ainda mais o tratamento nutricional. (26)

O envolvimento gastrointestinal resulta em náusea, vômitos, anorexia, cólicas, dores abdominais, diarreia secretória, fezes com sangue, motilidade intestinal alterada, má absorção e íleo. (19) A diarreia pode chegar a até 10 litros por dia, (26) com grande perda de nitrogênio, acompanhada de edema de parede intestinal e alteração da integridade da mucosa intestinal. Esta situação facilita a translocação bacteriana e posterior sepse. (22)

A terapia nutricional é um complemento importante do trata-

mento da DECH gastrointestinal aguda.<sup>(15)</sup> O repouso intestinal total é indicado até que a diarreia seja reduzida a menos que 500 ml por dia. Neste caso as calorias e proteínas ofertadas devem ser ofertadas por meio da NPT.<sup>(7,26)</sup>

Considera-se que estes pacientes requerem administração elevada de proteína, de até 3 gr/ Kg/ dia, para melhorar o balanço nitrogenado e manter a massa corporal magra, na vigência de enteropatia perdedora de proteínas. A nutrição enteral, em pequenos volumes, pode ser ofertada em conjunto com a NPT, já que estimula a função da vesícula biliar, reduz complicações colestáticas e tem um efeito trófico no intestino, reduzindo a translocação bacteriana para dentro da corrente sanguínea.<sup>(7)</sup>

Um plano nutricional de 05 etapas, como desenvolvido por Gauvreau e colaboradores<sup>(69)</sup> fornece orientações empíricas para a progressão da terapia nutricional. O avanço através das etapas é baseado na melhora dos sintomas clínicos e tolerância à dieta. (tabela 1)

A DECH pode ser resolvida ou evoluir para uma forma crônica.<sup>(26)</sup> Os problemas relacionados à nutrição e associados com a DECH crônica são frequentes e incluem: sensibilidade oral / esômatite, xerostomia, anorexia / hiporexia, sintomas de refluxo, disgeusia, perda de peso e perda de nitrogênio induzidos por esteróides, ganho de peso, diabetes e retenção de líquidos. Em um estudo com 192 pacientes adultos e pediátricos, 01 ano após o transplante alogênico, 63% deles apresentaram evidência de DECH crônica, sendo 44% na forma extensa. Este estudo encontrou 28% dos pacientes com perda de peso, 26% com ganho de peso, 23% com sensibilidade oral e 18% com xerostomia.<sup>(70)</sup> Estes achados reforçam a necessidade de monitorização nutricional destes pacientes após a alta hospitalar.

Um outro estudo,<sup>(71)</sup> realizado com 09 pacientes adultos com DECH crônica, demonstrou que estes tinham um risco significativo para osteoporose, associado ao tratamento, apresentando uma excreção urinária de magnésio e cálcio elevada.

No tratamento da DECH crônica utilizam-se geralmente combinações de ciclosporina e prednisona, para o controle da doen-

ça e melhora dos sintomas.<sup>(1)</sup> O manejo dos efeitos colaterais associados com altas doses de esteróides incluem aumento de ingestão proteica para 1,5- 2,0 g/Kg peso ideal e aumento na ingestão de cálcio / vitamina D em até 1,5 vezes as recomendações para indivíduos saudáveis. Torna-se necessário também a restrição de carboidratos concentrados se ocorrer hiperglicemia e restrição de sódio na vigência de retenção hídrica.<sup>(15)</sup>

### Conclusão

Os dados da literatura revelam a importância da terapia nutricional individualizada nos pacientes submetidos ao TMO, ainda que esta seja passível de modificações, e de difícil manejo em face às inúmeras complicações que podem surgir ao longo da evolução deste tipo de procedimento, afetando em maior ou menor grau o estado nutricional.

Novos estudos, portanto, devem ser realizados para que se tenha melhor compreensão das alterações metabólicas e nutricionais decorrentes do TMO, bem como da escolha da melhor via de administração dos nutrientes, e os substratos mais importantes a serem fornecidos a este grupo de pacientes.

O TMO é um procedimento complexo cuja realização e sucesso requer a participação de uma equipe multidisciplinar. O nutricionista possui um papel relevante na equipe, em função das alterações nutricionais frequentemente observadas nestes pacientes, justificando-se, portanto, a realização do acompanhamento nutricional antes, durante o após o TMO.

### Referências bibliográficas

- Duncombe A. ABC of clinical haematology. Bone marrow and stem cell transplantation. *BMJ* 1997;314(7088):1179-82.
- Anelli A. Transplante de medula óssea. In: Aibara EHI. Nutrição em oncologia. São Paulo: Marina e Tecmed Editora, 2003. p.219-35.
- Anelli A. Transplante de medula óssea. 2003. Departamento de Oncologia Clínica do Hospital do Câncer - AC Camargo. [citado 2004 maio 04]. Disponível em: URL: <http://www.hcanc.org.br/outrasinfs/ensaios/tmons.html>
- Ruiz MA, Ruiz LP, Zola PA, Faria CMM, Melo E, Souza Jr AS et al. Transplante de medula óssea: A evolução e os resultados do Hospital de Base de São José do Rio Preto – São Paulo – Brasil. *J Bras Transpl* 2004;7:34-9.
- Bellm LA, Epstein JB, Rose – Ped A, Martin P, Fuchs HJ. Patient reports of complications of bone marrow transplantation. *Support Care Cancer* 2000;8(1):33-39.
- Wilmore DW, Schloerb PR, Ziegler TR. Glutamine in the support of patients following bone marrow transplantation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1999; 2(4):323-7.
- Abib SRR, Azevedo AM, Azevedo WM, Souza CA. Conduta nutricional em receptores de transplante de medula óssea. Parte I: atenção hospitalar. *Bol Soc Bras Hematol Hemoter* 1996;18(172):57-60.
- Muscaritoli M, Conversano L, Torelli GF, Arcese W, Capria S, Cangiano C et al. Clinical and metabolic effects of different parenteral nutrition regimens in patients undergoing allogeneic bone marrow transplantation. *Transplantation* 1998;66(5):610-6.
- Albertini SM, Ruiz MA. Terapia nutricional em pacientes submetidos ao transplante de células progenitoras hematopoéticas. Resumo de tese. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2002;24(1):53-4.
- Fegan C, Poynton CH, Whittaker JA. The gut mucosal barrier in bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1990;5(6):373-7.
- Blijlevens NM, Donnelly JP, De Pauw BE. Mucosal barrier injury: biology, pathology, clinical counterparts and consequences of intensive treatment for haematological malignancy: an overview. *Bone Marrow Transplant* 2000;25(12): 1269-78.
- Shibya E, Trintin LA. Acompanhamento e suporte nutricional de pacientes submetidos à transplante de medula óssea. In: Aibara EHI. Nutrição em oncologia. São Paulo: Marina e Tecmed Editora; 2003. p.237-58.

Tabela 1: Plano nutricional para DECH gastrointestinal.

Etapa	Dieta Oral	Nutrição Parenteral
1 <sup>a</sup> NP	Repouso intestinal (dieta zero)	Solução calculada de acordo com necessidades calórico - protéicas
2 <sup>a</sup> Introdução de dieta oral	Dieta líquida isotônica, sem lactose e pobre em resíduos (60 ml a cada 02 – 03 horas)	Igual à 1 <sup>a</sup> etapa
3 <sup>a</sup> Introdução de sólidos	Introduzir alimentos sólidos, continuar sem lactose, sem irritantes gástricos, sem alimentos ácidos e pobre em gordura (20 a 40 gramas/dia); várias e pequenas refeições a cada 03 – 04 horas	Igual à 2 <sup>a</sup> etapa
4 <sup>a</sup> Expansão da dieta	Manter alimentos sólidos; aumentar lentamente a ingestão de gordura	Reduzir a NP conforme a ingestão oral aumentar
5 <sup>a</sup> Restauração da dieta regular	Progredir para dieta oral geral através da adição de alimentos restringidos (01/dia), para avaliar a tolerância	Suspender a NP quando a ingestão oral atingir as necessidades nutricionais.

Adaptado de Gauvreau JM et al<sup>(69)</sup>

13. Stiff P. Mucositis associated with stem cell transplantation: current status and innovative approaches to management. *Bone Marrow Transplant* 2001;27 Suppl 2: S3-S11.
14. Johansson JE, Abrahamsson H, Ekman T. Gastric emptying after autologous haematopoietic stem-cell transplantation: a prospective trial. *Bone Marrow Transplant* 2003;32(8):815-9.
15. Bergerson SL. Nutritional support in bone marrow transplant recipients. In: Burt RK, Deeg HS, Lothian ST, Santos GW. On call in...Bone marrow transplantation. Canada: RG Lander Company and Chapman & Hall; 1996. p.343-55.
16. Weisdorf SS, Schwarzenberg SJ. Nutritional support of hematopoietic stem cell recipients. In: Thomas ED, Blume KG, Forman SJ. Hematopoietic cell transplantation. 2<sup>nd</sup> edition. Blackwell Science; 1998.
17. Gabriel DA, Shea T, Olajida O, Serody JS, Comeau T. The effect of oral mucositis on morbidity and mortality in bone marrow transplant. *Semin Oncol* 2003;30 (6 Suppl 18):76-83.
18. Dóro MP, Pasquini R, Löhr SS. A functional assessment of adolescents who were recipients of bone marrow transplantation: a prospective study. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2003;25(1):5-15.
19. Muscaritoli M, Grieco G, Capria S, Jori AP, Rossi Fanelli F. Nutritional and metabolic support in patients undergoing bone marrow transplantation. *Am J Clin Nutr* 2002;75(2):183-90.
20. Cunningham BA, Lenssen P, Aker SN, Gittere KM, Cheney CL, Hutchison MM. Nutritional considerations during marrow transplantation. *Nurs Clin North Am* 1983;18(3):585-96.
21. Muscaritoli M, Conversano L, Cangiano C, Capria S, Laviano A, Arcese W, et al. Biochemical indices may not accurately reflect changes in nutritional status after allogeneic bone marrow transplantation. *Nutrition* 1995;11(5):433-6.
22. Silva MLT, Galvão FHF, Waitzberg DL. Transplante de órgãos. In: Waitzberg DL. Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica. Rio de Janeiro: Atheneu; 2000. p.1417-29.
23. Raynard B, Nitenberg G, Gory-Delabaere G, Bourhis JH, Bachamann P, Bensadoun RJ, et al. Standards, options et recommandations pour la nutrition artificielle au cours et au de cours de la greffe souches hématopoïétiques (CSH). *Bull Cancer* 2002;89(4):381-98.
24. Herrmann VM, Petruska PJ. Nutrition in bone marrow transplant recipients. *Nutr Clin Pract* 1993;8(1):19-27.
25. Chamouard Cogoluenhes V, Chambrier C, Michallet M, Gordiani B, Ranchere JY, Combret D, et al. Energy expenditure during allogeneic and autologous bone marrow transplantation. *Clin Nutr* 1998;17(6):253-7.
26. Frankmann CB. Terapia clínica nutricional na doença neoplásica. In: Mahan LK, Escott- Stump S. Krause: alimentos, nutrição & dietoterapia. São Paulo: Roca, 2003. p.838-58.
27. Risi GF, Tomascak V. Prevention of infection in the immunocompromised host. *Am J Infect Control* 1998;26:594-606.
28. Guidelines for preventing infections among HSCT recipients. Recommendations of Centers or Disease Control, the Infectious Disease Society of America, and the American Society of Blood and Marrow Transplantation. [citado 10 de maio de 2002]. Disponível em: [http://bbmt.cjp.com/stories/storyReader\\$151](http://bbmt.cjp.com/stories/storyReader$151)
29. Henry L. Immunocompromised patients and nutrition. *Prof Nurse* 1997;12(9):655-9.
30. Iestra JA, Fibbe WE, Zwinderman AH, Romijn JA, Kromhout D. Parenteral nutrition following intensive cytotoxic therapy: an exploratory study on the need for parenteral nutrition after various treatment approaches for haematological malignancies. *Bone Marrow Transplant* 1999;23(9):933-9.
31. Candusso M, Faraguna D, Landini P. Artificial nutrition and bone marrow transplantation. *Haematologica* 2000;85(11 Suppl):58-61.
32. Murray SM, Pindoria S. Nutrition support for bone marrow transplant patients. *Cochrane Database Syst Rev*.2002;(2):CD002920.
33. Justino SR, Waitzberg DL. Terapia nutricional no transplante de células-tronco hematopoéticas. In: Waitzberg DL. Dieta, nutrição e câncer. São Paulo: Atheneu; 2004. p.608-17.
34. Klein S, Kinney J, Jeejeebhoy K, Alpers D, Hellerstein M, Murray M, et al. Nutrition support in clinical practice: review of published data and recommendations for future research directions. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1997; 21(3):133-56.
35. Lenssen P, Bruemmer BA, Bowden RA, Gooley T, Aker SN, Mattson D. Intravenous lipid dose and incidence of bacteremia and fungemia in patients undergoing bone marrow transplantation. *Am J Clin Nutr* 1998;67(5):927-33.
36. Ziegler TR, Bye RL, Persinger RL, Young LS, Antin JH, Wilmore DW. Effects of glutamine supplementation on circulating lymphocytes after bone marrow transplantation: a pilot study. *Am J Med Sci* 1998;315(1):4-10.
37. Neu J, Shenoy V, Chakrabarti R. Glutamine nutrition and metabolism: where do we go from here ? *FASEB J* 1996;10(8):829-37.
38. Mobrahan S. Glutamine: a conditionally essential nutrient or another nutritional puzzle. *Nutr Rev* 1992;50(11):331-3.
39. Evans MA, Shronts EP. Intestinal fuels: glutamine, short-chain fatty acids, and dietary fiber. *J Am Diet Assoc* 1992;92(10):1239-46.
40. Padovese R, Lima MR, Martins AKA, Guimarães ARP, Curi R. Glutamina: um aminoácido " condicionalmente essencial" . *LAES/HAES* 2000;21:124-38.
41. Duggan C, Gannon J, Walker WA. Protective nutrients and functional foods for the gastrointestinal tract. *Am J Clin Nutr* 2002;75(5):789-808.
42. Moskovitz B, Katz Y, Singer P, Nativ O, Rosenberg B. Glutamine metabolism and utilization: relevance to major problems in health care. *Pharmacol Res* 1994;30(1): 61-71.
43. Campos FG, Waitzberg DL, Logulo AF, Mucerino DR, Habr-Gama A. Importância da glutamina em nutrição na prática clínica. *Arq Gastroenterol* 1996; 33(2):86-92.
44. Souba WW, Klimberg VS, Plumley DA, Salloum RM, Flynn TC, Bland KI, et al. The role of glutamine in maintaining a healthy gut and supporting the metabolic response to injury and infection. *J Surg Res* 1990;48(4):383-91.
45. Wilmore DW, Shabert JK. Role of glutamine in immunologic responses. *Nutrition* 1998;14(7/8):618-26.
46. Griffiths RD. Glutamine: establishing clinical indications. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1999;2(2):177-82.
47. Andrews FJ, Griffiths RD. Glutamine: essential for immune nutrition in the critically ill. *Br J Nutr* 2002;87(Suppl 1):S3-8.
48. Ziegler TR, Smith RJ, Byrne TA, Wilmore DW. Potential role of glutamine supplementation in nutritional support. *Clin Nutr* 1993;12(Suppl 1):S82-S90.
49. Ziegler TR. Glutamine supplementation in catabolic illness. *Am J Clin Nutr* 1996; 64:645-7.
50. Fürst P, Pogan K, Stehle P. Glutamine dipeptides in clinical nutrition. *Nutrition* 1997;13(7/8):731-7.
51. Ziegler TR. Glutamine supplementation in cancer patients receiving bone marrow transplantation and high dose chemotherapy. *J Nutr* 2001;131(9 Suppl):2578S-84S.
52. Ziegler TR. Glutamine supplementation in bone marrow transplantation. *Br J Nutr* 2002;87(Suppl 1):S9-15.
53. Ziegler TR, Young LS, Benfell K, Scheltinga M, Hortos K, Bye R, et al. Clinical and metabolic efficacy of glutamine-supplemented parenteral nutrition after bone marrow transplantation. A randomized, double-blind, controlled study. *Ann Intern Med* 1992;116(10):821-8.
54. Schloerb PR, Amare M. Total parenteral nutrition with glutamine in bone marrow transplantation and other clinical applications: a randomized, double-blind study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1993;17(5):407-413.
55. Mac Burney M, Young LS, Ziegler TR, Wilmore DW. A cost-evaluation of glutamine-supplemented parenteral nutrition in adult bone marrow patients. *J Am Diet Assoc* 1994;94(11):1263-6.
56. Young LS, Bye R, Scheltinga M, Ziegler TR, Jacobs DO, Wilmore DW. Patients receiving glutamine supplemented intravenous feeding report an improvement in mood. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1993;17(5):422-7.
57. Piccirillo N, De Matteis S, Laurenti L, Chiusolo P, Sora F, Pittiruti M, Rutella S, et al. Glutamine-enriched parenteral nutrition after autologous peripheral blood stem cell transplantation: effects on immune

- reconstitution and mucositis. *Haematologica* 2003;88(2):192-200.
58. Scheltinga MR, Young LS, Benfell K, Bye R, Ziegler TR, Santos AA, et al. Glutamine-enriched intravenous feedings attenuate extracellular fluid expansion after a standard stress. *Ann Surg* 1991;214(4):385-93.
  59. Albertini SM, Ruiz MA. O papel da glutamina na terapia nutricional do transplante de medula óssea. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2001;23(1):41-7.
  60. Pytlík R, Benes P, Patorkova M, Chocenska E, Gregora E, Prochazka B, et al. Standardized parenteral alanyl-glutamine dipeptide supplementation is not beneficial in autologous transplant patients: a randomized, double-blind, placebo controlled study. *Bone Marrow Transplant* 2002;30(12):953-61.
  61. Scheid C, Hermann K, Kremer G, Holsing A, Heck G, Fuchs M, et al. Randomized, double-blind, controlled study of glycyl-glutamine-dipeptide in the parenteral nutrition of patients with acute leukemia undergoing intensive chemotherapy. *Nutrition* 2004;20(3):249-54.
  62. van Zaanen HC, van der Lelie H, Timmer JG, Furst P, Sauerwein HP. Parenteral glutamine dipeptide supplementation does not ameliorate chemotherapy-induced toxicity. *Cancer* 1994;74(10):2879-84.
  63. Buchman AL. Glutamine: commercially essential or conditionally essential? A critical appraisal of the human data. *Am J Clin Nutr* 2001;74(1):25-32.
  64. Anderson PM, Ramsay NK, Shu XO, Rydholm N, Rogosheske J, Nicklow R, et al. Effect of low-dose oral glutamine on painful stomatitis during bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1998;22(4):339-44.
  65. Schloerb PR, Skine BS. Oral and parenteral glutamine in bone marrow transplantation: a randomized, double-blind study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1999;23(3):117-22.
  66. Coghlin Dickson TM, Wong RM, Offrin RS, Shizuru JA, Johnston LJ, Hu WW, et al. Effect of oral glutamine supplementation during bone marrow transplantation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2000;24(2):61-6.
  67. Savy GK. Enteral glutamine supplementation: clinical review and practical guidelines. *Nutr Clin Pract* 1997;12(6):259-62.
  68. Brown SA, Goringe A, Fegan C, Davies SV, Giddings J, Whittaker JA, et al. Parenteral glutamine protects hepatic function during bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1998;22(3):281-4.
  69. Gauvreau JM, Lenssen P, Cheney CL, Aker SN, Hutchinson ML, Barale KV. Nutrition management of patients with intestinal graft-versus-host disease. *J Am Diet Assoc* 1981;79(6):673-7.
  70. Lenssen P, Sherry ME, Cheney CL, Nims JW, Sullivan KM, Stern JM, et al. Prevalence of nutrition-related problems among long-term survivors of allogeneic marrow transplantation. *J Am Diet Assoc* 1990;90(6):835-42.
  71. Stern JM, Chesnut CH 3rd, Brummer B, Sullivan KM, Lenssen PS, Aker SN, et al. Bone density loss during treatment of chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant* 1996;17(3):395-400.

---

**Correspondência:**

Silvia M. Albertini

Rua Antonio Carlos de Oliveira Bottas, 2001 – casa H-3

15041-530 - São José do Rio Preto, SP, Brasil

Tel.: (17)210-5000 r. 1411 (17)9128-1928

Fax: (17)227-5868

e-mail: smanut05@terra.com.br

---