

**Bruna Tirapelli**

**IMPLICAÇÕES DO USO DE NUTRIÇÃO PARENTERAL TOTAL (NPT)  
NO TRANSPLANTE ALOGÊNICO DE CÉLULAS TRONCO  
HEMATOPOÉTICAS**

Tese apresentada à Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina, para obtenção do título de Mestre em Ciências.

São Paulo  
2008

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

**Bruna Tirapelli**

**IMPLICAÇÕES DO USO DE NUTRIÇÃO PARENTERAL TOTAL (NPT)  
NO TRANSPLANTE ALOGÊNICO DE CÉLULAS TRONCO  
HEMATOPOÉTIICAS**

Tese apresentada à Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina, para obtenção do título de Mestre em Ciências.

**Orientador:**

Prof. Dr. José Salvador R. de Oliveira

São Paulo

2008

Tirapelli, Bruna

**Implicações do uso de nutrição parenteral total (NPT) em transplante alogênico de células tronco hematopoéticas.** / Bruna Tirapelli.  
– São Paulo, 2008.  
xvi, 76p.

Tese (Mestrado) – Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Hematologia.

Título em Inglês: Implications of the use of total parenteral nutrition (TPN) in allogenic hematopoietic cell transplantation.

1. Nutrição Parenteral Total/Efeitos adversos. 2. Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas. 3. Transplante Alogênico.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO**  
**ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA**  
**DEPARTAMENTO DE HEMATOLOGIA**

Chefe do Departamento: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Maria Stella Figueiredo

Coordenador do Curso de Pós-Graduação: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Gisele W. Braga Colleoni

**Bruna Tirapelli**

**IMPLICAÇÕES DO USO DE NUTRIÇÃO PARENTERAL TOTAL (NPT)  
NO TRANSPLANTE ALOGÊNICO DE CÉLULAS TRONCO  
HEMATOPOÉTIICAS**

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Afonso Celso Vigoritto

---

Prof. Dr. Andrea Bottoni

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Selma Montosa Fonseca

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Fabiana Aidar Fermino

---

## Dedicatória

*Ao meu pai, Ivo Tirapelli,  
pelo amor, incentivo e credibilidade sempre concedida, em todos os momentos.  
Pela distância que nos privou de passarmos mais momentos juntos, mas com a certeza,  
de que isso não foi impeditivo para fazermos de nós almas inseparáveis.  
A você, o meu amor, por toda a minha vida;*

*A minha mãe Carmen,  
pelo amor irrestrito e incondicional,  
pela distância que nos separa e para o amor que não muda, e que aumenta a cada dia,  
quando vejo a capacidade de acreditar em que o melhor sempre acontece.  
Sua serenidade torna minha vida mais especial;*

*Ao meu marido Robson,  
pelos momentos que nos privaram da convivência familiar,  
o apoio sempre certo e a confiança que me ensinou ser uma pessoa melhor;*

*A minha irmã Camila,  
pelo exemplo de estudo, gosto pela ciência  
e pelo conhecimento, a primogênita e precursora da vida acadêmica em nossa família;*

*A minha irmã Paula,  
minha melhor amiga, que com sua alma leve, traz paz ao meu coração.*

## **Agradecimentos**

Ao Prof. Dr. José Salvador R. Oliveira, orientador que possibilitou a concretização dessa etapa. Pelo seu coração imenso, sua determinação, sua dedicação em fazer sempre o melhor não importando as dificuldades e obstáculos e a compreensão dos meus maus momentos no decorrer do estudo, o meu respeito e gratidão para sempre;

Aos meus professores da graduação em Enfermagem da Faculdade de Medicina de Marília que me mostraram que só havia um caminho para a qualidade da assistência: dedicação ao estudo;

À Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Selma Montosa Fonseca, responsável por todas as portas que foram abertas na minha vida acadêmica e profissional, além de um exemplo vivo de profissionalismo, justiça e dedicação;

Ao Dr. Celso Arrais Rodrigues, mais que um consultor estatístico, que me mostrou como a ciência deve ser aplicada para o melhor jeito de se conduzir a prática profissional, pelas inúmeras horas gastas com números e questionamentos, pela coerência que me encorajava e pelas palavras que sempre se faziam presentes como um bom conselho a ser seguido;

À equipe de Enfermagem da unidade de Hematologia e Transplante de Medula Óssea, do Hospital São Paulo, meus amigos e colegas que me impulsionaram e ajudaram em todas as fases do estudo, pelas folgas trocadas, saídas antecipadas, frases de encorajamento a todos a minha gratidão;

Aos funcionários do Registro médico da Casa de Saúde Santa Marcelina, sempre prontos a auxiliar e ajudar facilitando a aquisição dos dados;

Ao Dr. Adriano Moraes Arantes, por todas as experiências profissionais vivenciadas e pelo incentivo e ensinamentos constante;



Aos residentes e pós-graduandos da Disciplina de Oncologia Clínica e Experimental pelo trabalho multiprofissional e amizade;

Aos docentes da Disciplina de Oncologia Clínica e Experimental que me aceitaram como pós-graduanda, acreditando em meu potencial;

À Maria Helena secretária da Disciplina de Oncologia Clínica e Experimental que tornou os prazos, papéis e obrigações mais fáceis de serem resolvidos;

À Dr<sup>a</sup>. Kátia Parisio e Isabela Parisio de Oliveira que me acolheram em sua casa, onde invadi o convívio familiar por várias vezes e inúmeras horas para discussão da tese, sempre gentis, deixando-me à vontade para finalização do estudo.

## Sumário

Dedicatória .....	v
Agradecimentos .....	vi
Lista de figuras .....	x
Lista de quadros .....	xi
Lista de tabelas.....	xii
Lista de Abreviaturas .....	xiii
Resumo .....	xv
1. INTRODUÇÃO .....	1
1.1 Transplante de células tronco hematopoéticas .....	2
1.1.1 Fases do transplante .....	3
1.2 Complicações precoces.....	4
1.3 Aspectos nutricionais.....	5
1.4 Nutrição Parenteral Total.....	7
1.5 Formulações de NPT.....	10
1.6 Complicações metabólicas durante o uso de NPT.....	11
2. OBJETIVOS.....	14
3. MATERIAL E MÉTODOS.....	16
3.1 Casuística.....	17
3.2 Desenho do estudo .....	17
3.3 Categorização das variáveis relacionadas ao TCTH.....	18
3.3.1 Doenças .....	18
3.3.2 Condicionamento.....	18
3.3.3 Outras variáveis.....	20
3.3.4 Fonte de Células.....	20
3.4 Análise das variáveis nutricionais .....	20
3.5 Exames Laboratoriais .....	21
3.6 Complicações clínicas no intra e pós-transplante .....	21
3.6.1 Infecção.....	22
3.6.2 Doença Venoclusiva Hepática (DVOH).....	22
3.6.3 Dependência Transfusional .....	22
3.6.4 Enxertia neutrofílica e plaquetária.....	23
3.6.5 Doença do Enxerto contra Hospedeiro aguda (DECHa) .....	23
3.7 Sobrevida .....	24
3.8 Análise estatística.....	24

4. RESULTADOS.....	25
4.1 Demografia da população estudada .....	26
4.2 Dados relacionados ao transplante.....	28
4.3 Demografia Nutricional .....	30
4.4 Avaliação bioquímica.....	31
4.5 Infecção.....	32
4.6 Doença Venoclusiva Hepática (DVOH).....	33
4.7 Dependência Transfusional .....	33
4.8 Enxertia neutrofílica e plaquetária.....	34
4.9 Doença do Enxerto contra Hospedeiro aguda (DECHa) .....	37
4.10 Sobrevida.....	40
5. DISCUSSÃO.....	45
6. CONCLUSÕES .....	55
7. ANEXOS.....	57
8. REFERÊNCIAS.....	70

Abstract

Bibliografia consultada

## Lista de figuras

Figura 1. Categorização dos pacientes que receberam (NPT+) e dos que não receberam (NPT-). .....	26
Figura 2. Indicações para o uso de NPT em pacientes submetidos a TCTH alogênico.....	30
Figura 3. Distribuição da ocorrência de DECHa nos pacientes submetidos a TCTH alogênicos. ....	37
Figura 4. Ocorrência das causas de morte dos pacientes relacionadas ao TCTH alogênico .....	40
Figura 5. Sobrevida Geral dos pacientes submetidos a TCTH alogênicos em 8 anos.....	43
Figura 6. Sobrevida Geral dos pacientes submetidos a TCTH alogênicos nos grupos NPT+ e NPT- em 7 anos.....	44

## Lista de quadros

Quadro 1. Considerações sobre uso de oligoelementos em NPT (Cunningham, 1985).....	9
Quadro 2. Formulação de NPT em TCTH.....	10
Quadro 3. Condicionamentos utilizados para TCTH alogênico .....	19
Quadro 4. Classificação de DECHa de acordo com os critérios de Glucksberg et al. (1974): .....	23

## Lista de tabelas

Tabela 1. Características clínicas dos grupos NPT e NPT-.....	27
Tabela 2. Características do TCTH alogênico.....	28
Tabela 3. Dados relacionados os enxerto .....	29
Tabela 4. Demografia dos grupos NPT+ e NPT – quanto à avaliação nutricional pré-TCTH, peso na entrada e saída da Unidade de TCTH e indicação de NPT.....	31
Tabela 5. Valores de exames laboratoriais apresentados por pacientes NPT- e NPT+ submetidos a TCTH alogênico.....	32
Tabela 6. Análise multivariada relacionada à DVOH.....	33
Tabela 7. Comparação entre eventos relacionados à TCTH para enxertia plaquetária.....	35
Tabela 8. Análise multivariada para estudo entre grupos relacionado a fatores de risco para enxertia plaquetária.....	37
Tabela 9. Análise de ocorrência de DECHa em 100 dias decorridos do transplante alogênico de CTH, comparado a outros eventos. ....	38
Tabela 10. Análise multivariada para desenvolvimento de DECHa em pacientes submetidos a transplante alogêncio.....	40
Tabela 11. Análise univariada dos eventos para mortalidade relacionada a transplante em 1 ano. ....	41
Tabela 12. Análise multivariada para TRM até 1 ano.....	43

## Lista de Abreviaturas

<b>BT</b>	Bilirubina total
<b>BU</b>	Bussulfano
<b>CGV</b>	Concentrado glóbulos vermelhos
<b>cGy</b>	Centigrays
<b>CMV</b>	Citomegalovirus
<b>CSA</b>	Ciclosporina
<b>CTH</b>	Células tronco hematopoéticas
<b>DECH</b>	Doença do enxerto contra hospedeiro
<b>DECHa</b>	Doença do enxerto contra o hospedeiro aguda
<b>DPC</b>	Desnutrição protéico calórica
<b>DVOH</b>	Doença venoclusiva hepática
<b>FA</b>	Fosfatase alcalina
<b>GEB</b>	Gasto energético basal
<b>GGT</b>	Gama glutamil transferase
<b>GI</b>	Gastrointestinal
<b>GVL</b>	Enxerto versus leucemia
<b>HLA</b>	Antígeno leucocitário humano
<b>IC</b>	Incidência cumulativa
<b>IOT</b>	Intubação orotraqueal
<b>Kg</b>	Kilograma
<b>LLA</b>	Leucemia linfóide aguda
<b>LMA</b>	Leucemia mielóide aguda
<b>LMC</b>	Leucemia mielóide crônica
<b>MA</b>	Mieloablativo
<b>MO</b>	Medula óssea
<b>MTX</b>	Metotrexate
<b>NMA</b>	Não mieloablativo
<b>NPP</b>	Nutrição parenteral parcial
<b>NPT</b>	Nutrição parenteral total
<b>NS</b>	Não significativa
<b>PQL</b>	Plaquetas

<b>Redome</b>	Registro doadores de medula óssea
<b>RIC</b>	Condicionamento de intensidade reduzida
<b>SARS</b>	Síndrome respiratória aguda grave
<b>SP</b>	Sangue periférico
<b>TBI</b>	Irradiação corpórea total
<b>TCTH</b>	Transplante de células tronco hematopoéticas
<b>TGO</b>	Transaminase glutâmico oxalacética
<b>TGP</b>	Transaminase glutâmico pirúvica
<b>TNC</b>	Células nucleadas totais
<b>TRM</b>	Mortalidade relacionada ao transplante



## Resumo

**Introdução:** Dentre as complicações que acometem os pacientes submetidos ao transplante alogênico de células tronco hematopoéticas destacam-se aquelas que afetam o desempenho nutricional. Esses pacientes apresentam hipermetabolismo conseqüente à quimioterapia e ou radioterapia e cursam com distúrbios do trato gastrointestinal como náusea, vômito, diarreia, mucosite, alteração do paladar, salivação e anorexia, havendo com isso uma redução ou mínima ingestão oral que resulta em déficit nutricional importante. Freqüentemente, os transplantados de células tronco hematopoéticas demandam de suporte nutricional adicional para adequada manutenção de aporte calórico e protéico. A nutrição parenteral total (NPT) é a forma de nutrição mais comumente utilizada uma vez que a alimentação enteral é desaconselhada por riscos de aspiração, sinusite e vômito, além de alterações de trânsito gastrointestinal presentes na terapia anti-neoplásica. A NPT acarreta distúrbios de função hepática, do metabolismo da glicose e rico de infecção, dentre outras complicações. **Objetivos:** Avaliar as implicações clínicas do uso de NPT em transplante alogênico de células tronco hematopoéticas, correlacionando-as às principais complicações do transplante como doença venoclusiva hepática, doença do enxerto contra hospedeiro aguda e infecções. Analisamos a relação entre NPT e alterações da glicemia, função hepática, enxertia de leucócitos e plaquetas, dependência de hemocomponentes e sobrevida geral. **Métodos:** Nesse estudo retrospectivo e comparativo foram incluídos 199 pacientes adultos de duas instituições hospitalares com características semelhantes, portadores de doenças onco-hematológicas submetidos a transplante alogênico de células tronco hematopoéticas, dividindo-os em dois grupos: pacientes que receberam nutrição parenteral total (NPT+) e pacientes que não necessitaram de NPT (NPT-). **Resultados:** O uso de NPT demonstrou ser um fator de risco isolado para doença venoclusiva hepática ( $p=0,005$ , IC: 1,6-15,6) quando analisado conjuntamente com a data do transplante e tipo de regime de condicionamento mieloablativo. A idade inferior à mediana de 34 anos mostrou-se significativa para o uso de NPT ( $p=0,0001$ ). Entre a comparação dos grupos, a enxertia plaquetária mostrou significativa piora no grupo NPT+ ( $p=0,0004$ ) e conseqüente dependência de transfusão de plaquetas neste grupo ( $p=0,003$ ). A hiperglicemia ( $p=0,0001$ ), a bilirrubina total

( $p=0,002$ ) e a bilirrubina direta ( $p=0,003$ ) foram os exames laboratoriais que se mostraram significantes no mesmo grupo. A NPT foi fator de risco para mortalidade relacionada ao transplante ( $p=0,009$ , IC: 1,2-2,8) quando analisada conjuntamente com o sexo, data do transplante e idade maior que a mediana. **Conclusões:** Concluimos que a NPT, quando utilizada de forma profilática, aumentou as complicações pós-transplante, a exemplo da doença venoclusiva hepática, doença do enxerto contra hospedeiro aguda e taxa de mortalidade precoce relacionada ao transplante.

## 1. INTRODUÇÃO

---

## 1.1 Transplante de células tronco hematopoéticas

Após a década de 1950, em decorrência de inúmeras pesquisas em oncologia-hematologia, novos procedimentos diagnósticos e terapêuticos foram descritos. Dentre eles, talvez o mais importante foi a capacidade de sobrepor a toxicidade de agentes citorreduzores através do transplante de células tronco hematopoéticas (TCTH), que ofereceu a chance de erradicar a doença de base e induzir a imunossupressão necessária à enxertia (Knobel, 1999).

Em modelo murino, verificou-se que a proteção esplênica seguida de infusão de medula óssea conferia diminuição do efeito tóxico da radiação ao propiciar a enxertia (Jacobson, 1949; Lorenz et al., 1951).

O TCTH surgiu como perspectiva de terapia ao permitir a administração de taxas altas de quimioterápicos associados ou não à radioterapia. Após a infusão de células normais do próprio indivíduo (transplante autólogo) ou de doador saudável (alógeno) foi possível a correção da hematopoese e sistema imune primariamente alterado pela doença de base e, secundariamente, pelo regime de destruição (condicionamento) e ou imunossupressão utilizados (Anelli, 1998).

A medula óssea, órgão formador de sangue, é essencial à vida, contém células progenitoras pluripotentes (células tronco hematopoéticas- CTH) que são capazes de auto-renovação e de diferenciação nas linhagens sanguíneas (leucócitos, eritrócitos, plaquetas) (Alcoser, Burchett, 1999). As CTH, células CD34+, são encontradas na medula óssea, que nos adultos se restringe aos ossos chatos e em pequena quantidade no sangue periférico. Estas células são também encontradas no cordão umbilical. Uma vez coletada, as CTH são infundidas no receptor, geralmente por via endovenosa. Da circulação, através de receptores específicos, as CTH se direcionam aos seus nichos na medula óssea, onde se dividem, resultando na reconstituição de hematopoese na CTH do doador (Bonassa, 2000).

O TCTH é alógeno quando a fonte de CTH é proveniente de doador da mesma espécie, comumente de indivíduos compatíveis imunogeneticamente, mas especificamente HLA idênticos, seja de um indivíduo da família (aparentado ou

relacionado), ou de uma pessoa não aparentada (TCTH alogênico não aparentado ou não relacionado). A histocompatibilidade é obrigatória, para um transplante alogênico, sobretudo na prevenção da Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro (DECH), em que a CTH enxertada mantém seu sistema imunológico intacto e cria mecanismo contrário ao da rejeição em transplante de órgãos sólidos, fenômeno denominado DECH (Hensel, 1998).

Tecnicamente, o TCTH é dividido em etapas que são inter-relacionadas e, quando executadas com qualidade, levam ao sucesso do enxerto bem como ao bem estar bio- psicosocial.

### **1.1.1 Fases do transplante**

#### **1.1.1.1 Pré-transplante**

Nessa fase é definida a indicação do transplante, estabelece-se a técnica a ser utilizada, procedem-se os exames de histocompatibilidade entre o receptor e seus familiares ou a procura de doadores alternativos em registros de doadores nacionais (REDOME) ou internacionais. As condições clínicas do paciente e do doador e a revisão (re-estadiamento) da doença de base são analisadas. Detalha-se a metodologia que será utilizada, definindo-se a técnica de ablação medular, a profilaxia da DECH e a fonte de célula, a exemplo de células de sangue periférico em doenças agressivas e de medula óssea em doenças mais indolentes ou mesmo de células de cordão umbilical. A prioridade do transplante é mensurada e a avaliação multiprofissional, procedida. A execução completa desta fase implica no sucesso das etapas seguintes.

#### **1.1.1.2 Fase intra-transplante**

É a fase que se segue a partir da internação do paciente com início do transplante propriamente dito. É dado início ao condicionamento com drogas quimioterápicas e/ou radioterapia que se segue à infusão da medula óssea. O

condicionamento acontece a partir da internação e dura em média de um a oito dias, a depender do tipo de transplante e da doença de base. A seqüência do condicionamento é contada regressivamente (D-8, D-7...) até o dia da infusão da medula óssea, que será considerado o dia zero (D0). (Burt, Wilson, 1998).

Os condicionamentos baseiam-se nos protocolos de associações de drogas, são amplamente estudados e utilizados pelos centros de referência em TCTH, acordando sempre com indicação e doença. Em seguimento à enxertia, ocorre o efeito enxerto versus leucemia (Alogenic Graft Versus Leukemia/GVL) que proporciona adicional e importante atividade antitumoral. Comumente são utilizados como agentes citotóxicos: Irradiação corpórea total (TBI), Ciclofosfamida (Cy), Bussulfan (Bu), Citarabina, Etoposide etc. Como condicionamentos imunossupressores: TBI e CY. Na profilaxia da DECH, utilizam-se anticorpos antilinfocitários, Ciclosporina (CSA) e Metrotexate (MTX), tacrolimus, serolimus e outros (Burt, Wilson, 1998).

## **1.2 Complicações precoces**

As complicações precoces decorrem em sua maioria da intensidade do condicionamento, sendo as principais: 1-Náuseas e Vômitos; 2-Mucosite, desenvolvida por ação de quimioterapia e observada mais intensamente, quando se emprega a TBI; 3-Cistite Hemorrágica, ocorre quando danos causados por ação dos quimioterápicos afetam a mucosa da bexiga, resultando em descamação do epitélio e hemorragia; 4-Aplasia Medular, caracterizada pela diminuição das plaquetas, leucócitos e eritrócitos. São conseqüências da aplasia medular as infecções, quadros hemorrágicos e anemia severa; 5-Lesões Hepáticas, comumente resultantes da doença veno-oclusiva (VOD) hepática com sinais de hepatomegalia, retenção hídrica, ganho de peso e icterícia, 6-Insuficiência Renal Aguda; caracterizada por anúria, ganho de peso, edema generalizado, confusão mental e convulsão; 7- Neurotoxicidade, demonstrada por quadro de leucoencefalopatia, toxicidade cerebelar, neuropatia periférica e reações extras piramidais; 8-Pneumonite intersticial, resultante de processo inflamatório idiopático, associado a TBI, causa infecciosa ou por vários outros agentes virais, a exemplo da infecção por

citomegalovirus (CMV) e mais raramente por bactérias e fungos considerados oportunistas; 9- Desequilíbrio hidro-eletrolítico, resultante, mais freqüentemente, de vômitos incoercíveis e diarréia profusa; 10- Alopecia, devida à ação da químico e radioterapia nos folículos pilosos; 11- Doença do Enxerto Contra Hospedeiro (DECH) aguda, doença de caráter imunológico desencadeada por reação alo-imune entre os linfócitos do doador e órgãos alvo do receptor, sendo mais comumente acometidos a pele, o TGI e o fígado; 12- Infecções: desencadeadas pela imunodeficiência de causas várias (Riul, Aguillar, 1996; Sullivan, 1999).

### **1.3 Aspectos nutricionais**

Dentre as complicações acima citadas, há aquelas que são extremamente complexas, afetando o desempenho nutricional (Bergerson, 1998; Lensen, Aker, 1985). O estado nutricional é baseado em resposta à injúria metabólica provocada pelos agentes antineoplásicos e imunossupressores. Essa injúria é caracterizada pela diminuição de hormônios cortisol, glucagon e catecolaminas, cuja consequência imediata é o estado de hipercatabolismo (Geibig et al., 1991). Os principais sintomas resultantes da ação da quimioterapia e radioterapia no trato gastrointestinal são náuseas, vômitos, diarréia, mucosite, alteração do paladar, salivação e anorexia. Portanto, há redução da ingestão oral que acarreta um déficit nutricional significativo (Muscaritoli et al., 1998).

Destaca-se que a alimentação enteral é desencorajada por riscos de aspiração, sinusite e vômitos, que se fazem presentes na terapia antineoplasiaca (Weisdorf, Schwarzenberg, 1998). Quanto ao aspecto nutricional, dentre vários fatores, devem ser observadas as necessidades básicas embasadas na avaliação nutricional pré-TCTH. As principais necessidades no TCTH são:

1. Aporte calórico: é baseado no estado nutricional, idade, peso, metabolismo e injúrias do tratamento. Em obesos é calculado em valor abaixo de 20% daquele obtido para os pesos reais, computando-se assim o peso ideal. A estimativa do aporte calórico diário em adultos é de 30 a 35 Kcal/kg (Bergerson, 1998);

2. Necessidade protéica: os pacientes submetidos ao TCTH demandam um maior aporte protéico devido à depleção de massa corpórea pela maior excreção de nitrogênio decorrente ao balanço nitrogenado negativo. Com uma suplementação protéica adequada, formulada pela NPT, postula-se um equilíbrio no balanço nitrogenado, impedindo o catabolismo protéico e a perda de massa corpórea (Geibig et al., 1991);
3. Após a terapêutica citorrredutora, deve-se manter o aporte protéico de 1,5 a 2,0 g/kg. Nos pacientes com disfunção renal, hepática e neurológica, os ajustes de doses são indicados em geral entre 0,6 a 1,2 g/kg (Bergerson, 1998);
4. Necessidade hídrica: o volume hídrico deve ser ajustado pela condição clínica ou complicações que aumentem ou diminuam a necessidade de hidratação. Na avaliação diária são contabilizadas medicações endovenosas e orais (ganhos) e perda hídrica (êmese, diarreia), além da perda insensível calculada em 0,5 ml/kg/h (Bergerson, 1998).

Para manter um perfil nutricional adequado são considerados vários parâmetros, como diagnóstico, sexo, idade, estado da doença atual, análises bioquímicas, medicações, história dietética, atividade física e dados antropométricos, tais como peso, altura e superfície corpórea. Tais parâmetros subsidiam o acompanhamento do estado nutricional. O cálculo da necessidade calórica diária é obtido pela equação fundamentada pelo gasto energético basal (GEB): 1- Sexo feminino:  $66 + (13.7 \times \text{peso atual}) + (5 \times \text{Altura em cm}) - 6.8 \times (\text{idade})$ ; 2- Sexo masculino:  $655 + (9.6 \times \text{peso atual}) + (1.7 \times \text{altura em cm}) - (4.7 \times \text{idade})$  (Lensen, Aker, 1985).

No período de pós-TCTH imediato são observadas Doença Venoclusiva Hepática (DVOH), infecções e DECH aguda. Nesta fase, são monitorados os parâmetros que vão subsidiar a mensuração do desempenho nutricional, como a checagem diária do peso.



## 1.4 Nutrição Parenteral Total

Quando a ingestão oral não é mais adequada para suprir o estado hipermetabólico decorrente da dinâmica do TCTH, há a necessidade de iniciar a NPT objetivando um suporte que cubra as necessidades calóricas básicas. Essa nutrição pode ser intercalada com uma alimentação oral considerando as complicações gastrointestinais em curso (Hwang et al., 2001; Muscaritoli et al., 1998; Sonis et al., 2001).

A NPT é indicada na vigência de complicações gastrointestinais que impliquem em perda da capacidade da ingestão oral. No momento em que a ingestão oral é inferior a 1000 Kcal por dia ou 60% da estimativa necessária para 3 a 5 dias, preconiza-se o início da NPT (Bergerson, 1998). Essa situação coincide com a ingestão de menos de 50% das necessidades calóricas diárias por 5 dias e perda de 5% do peso corporal. Outros critérios são a degradação do índice de massa corporal, com permanência inferior a 95% do índice da massa corpórea prevista e a deterioração clínica (Weisdorf, Schwarzenberg, 1998).

A formulação da NPT baseia-se em composição de proteína/dextrose, lipídeos, eletrólitos, vitaminas e oligoelementos:

### 1. Proteínas / Dextrose

Como solução protéica há os aminoácidos essenciais como L- Isoleucine, L- Valina, L- Methiomina e os não essenciais, como Alanina, Arginina, Histidina, Tirosina (Bergerson, 1998). A concentração de aminoácidos na formulação de NPT para função renal normal é de 12,8 g em 250 ml. Nas hepatopatias, mantém-se uma quantidade de 38 g em 500 ml que contém alta concentração de aminoácido de cadeia curta, como isoleucina, valina e também baixa concentração de aminoácido aromático como fenilalanina e triptofano (Bergerson, 1998).

### 2. Lipídeos

A concentração de lipídeos constitui 10 a 20% da solução de NPT. Nestas concentrações, estipula-se o fluxo de infusão da NPT em 30-60mL/h nas primeiras

horas, podendo-se chegar a um fluxo máximo de 125ml/h. As reações à infusão de lipídeos são febre, náusea, vômito (Bergerson, 1998).

### **3. Eletrólitos**

Todos os pacientes com NPT requerem reposições eletrolíticas ajustadas com dosagens diárias. Hipocalemia e hipomagnesemia são ocorrências freqüentes durante a hospitalização devido a antibioticoterapia, lesões do trato gastrointestinal e uso de imunossupressores (Bergerson, 1998).

São adicionadas a NPT para indivíduos adultos as seguintes concentrações diárias de eletrólitos (Cunningham, 1985): 1-Gluconato de Cálcio: 20mEq/dia; 2-Sulfato de Magnésio: 24-48 mEq/dia; 3- Cloreto de Potássio: 60mEq/dia; 4- Fosfato de Potássio: 30-60mEq/ dia; 5- Cloreto de Sódio: 1-2 mEq/dia.

### **4. Vitaminas**

O papel das vitaminas foi pouco estudado em NPT no TCTH. As vitaminas são repostas através da inclusão das mesmas na NPT quando há déficit alimentar e complicações gastrointestinais comprometendo a absorção.

- Vitamina A - Sua deficiência se explica pela perda na distribuição no organismo por causa da fotodegradação. A reposição diária em NPT é de 3300UI;
- Vitamina D - A deficiência da vitamina D no TCTH é conseqüência da exposição limitada ao sol pela longa internação. A osteopenia é comumente induzida por imunossupressão com corticóide e imobilização (Ruberg, Mirtallo, 1981). A reposição diária na NPT é de 200UI;
- Vitamina K: O déficit alimentar é a causa primária da deficiência da vitamina K no TCTH. As alterações de absorção intestinal após acometimento da DECH hepática ou do TGI e o uso prolongado de antibióticos, levam à deficiência secundária. (Ruberg, Mirtallo, 1981). A reposição em NPT é de 5-10mg semanalmente;

- **Ácido Fólico:** é preconizado na dose de 2 mg/dia para manter níveis de hemoglobina adequados. (Ruberg, Mirtallo, 1981). A reposição diária em NPT é de 400 ug;
- **Complexo B** é utilizado nas reposições de vitaminas B1, B2, B6, B12 e biotina. Durante o período de hipermetabolismo pode haver necessidade de doses adicionais de tiamina (Ruberg, Mirtallo, 1981). A reposição de vitaminas do complexo B deve ser diária e realizada nas seguintes dosagens: Vitamina B1: 3 mg, Vitamina B2: 3-6 mg e Vitamina B6: 4 mg, Vitamina B12: 5 mcg, Biotina: 60mcg (American Medical Association, 1979).

## 5. Oligoelementos

Os Oligoelementos encontram-se diminuídos no TCTH pela ingestão inadequada, diminuição da excreção e decréscimo da síntese conseqüente à disfunção hepática (Ruberg, Mirtallo, 1981). As doses diárias recomendadas são dependentes do quadro clínico e da função hepática e renal. O quadro abaixo considera as reposições de oligoelementos na NPT.

**Quadro 1. Considerações sobre uso de oligoelementos em NPT (Cunningham, 1985).**

Elemento	Dose adulto	Excreção	Deficiência	Consideração clínica
Zinco	2.5- 4mg/dia	GI/renal	anorexia	disfunção renal
Cobre	0.5- 1.5 mg	Bile	Anemia; desmineralização; deficiência de formação de colágeno.	falência hepática
Ferro	0	GI		Overdose transfusional
Manganês	1mg/dia	Bile	ataxia	falência hepática

A solução composicional de NPT pode ser expressa com base no peso (gramas do substrato), e no volume (concentração final do substrato, mililitros).

Há formulações institucionais individualizadas que consideram as necessidades específicas do paciente, havendo, portanto, diferentes formulações (Bergerson, 1998).

## 1.5 Formulações de NPT

Segundo Bergerson (1998), na formulação de NPT em TCTH devem-se considerar alguns critérios dependentes do componente utilizado na NPT, conforme citado abaixo:

**Quadro 2. Formulação de NPT em TCTH**

Componente	Considerações em TCTH
Carboidrato (dextrose).	-Concentração final de 20 a 35%; -Concentração máxima infusão: 4-6 mg/kg;min; -Oferta 45-55% de Kcal.
Proteína (aminoácido)	-Aminoácido de cadeia curta é indicado em caso de DVOH e encefalopatia hepática; -Inclusão de glutamina para estabelecer balanço nitrogenado objetivando a diminuição do índice de infecção.
Lipídeo	-De 30 a 60% do valor calórico total é de lipídeo; -A intolerância ao lipídeo; pode ser caracterizada por hiperglicemia e disfunção hepática.
Fluidos	-Considerar infusão oral e intravenosa para determinar parâmetros da NPT.
Micronutrientes	- Adicionar vitamina K; -Monitorizar e corrigir excesso ou falta de eletrólitos; -Fósforo, cálcio e potássio podem ser rapidamente depletados pela ingestão pobre, uso de medicações e má absorção; -Reposição de Zinco 20mg/dia; -Reposição de Cromo 20-40mcg/dia; -Reposição de selênio 40mcg/dia; -Ferro não é suplementado pelo excesso de transfusões.
Outras adições	-Insulina pode ser adicionada para níveis de glicose maior de 200mg/dl; -Antagonista de bloqueadores de H2 pode ser associada para prevenção de úlcera de stress; -Heparina não é usada na NPT pelo risco de trombocitopenia.

Um dos critérios para terapia intravenosa da NPT é a adequação da via de acesso venoso. Ela deve ser compatível com outras demandas do TCTH, como as infusões de quimioterápicos, antibióticos, hemocomponentes e hidratação. Deve-se possibilitar a infusão ininterrupta da NPT. Preconiza-se a passagem de cateter atrial, duplo lúmen, semi-implantável tipo Hickman-Broviac em veia subclávia ou jugular por equipe devidamente experiente (Aker et al., 1982; Anderson et al., 1982). Através deste dispositivo é iniciada a NPT, com início lento e progressivo. Tal cautela se explica pelo fato de a alta concentração de glicose desencadear a hiperglicemia e por se tratar de soluções hiperosmolares. Inicialmente a velocidade não deve ultrapassar de 40 ml/h (Silva, Waitzberg, 1998). Também foi descrito o início com 50ml/h com acréscimo de 25ml/h até 500/1000ml nas primeiras 24 horas (Aker et al., 1982; Anderson et al., 1982).

A NPT não deve ser retirada abruptamente, deve ser diminuído o volume ou a infusão volume/hora, ou ciclagem com nutrição oral. Quando a ingestão calórica estiver 60% da estimada, a NPT deve ser suspensa (Bergerson, 1998). Outra forma de se realizar a retirada da NPT de forma segura para a prevenção de hipoglicemia de rebote é a redução à metade da infusão por 12 horas. Após sua retirada, manter infusão de glicose 10% a 50-100 ml/h nas 12 horas seguintes (Silva, Waitzberg, 1998).

## **1.6 Complicações metabólicas durante o uso de NPT**

As complicações de infusão da NPT são decorrentes de condições clínicas metabólicas desfavoráveis. As principais delas são:

- 1.** Excesso de água livre ocasionado pela abundância de fluidos administrados, necessitando haver redução na administração de sódio, restrição da ingestão hídrica oral e concentração de diluições;
- 2.** Infusões incompletas de NPT: as interrupções da infusão para administração de drogas podem alterar a concentração de nutrientes, pois há perda de volume calculado decorrente da pausa, leva à necessidade de aumentar posteriormente o volume/hora para recuperar o tempo de pausa;

3. Hiperglicemia: demonstrada pela inabilidade de tolerância a altas concentrações de glicose. É decorrente de interrupções da infusão, tentativa não bem sucedida de correções, uso de corticóides e sepse. A hiperglicemia pode ser evitada com adição de insulina, pela redução de concentração de glicose e pelo aumento da concentração de lipídeos. Há igualmente relação entre hiperglicemia e sepse por *Cândida Sp* (Cunningham, 1985);
4. Hipocalemia: na ocasião de tratamento de infecções sistêmicas pode haver depleção de potássio ocasionada pela infusão de antibióticos como a anfotericina B. Há também depleção de potássio decorrente do excesso de perda de volume por diarreia, vômito e uso de corticóide. Nessas situações o aporte do eletrólito torna-se insuficiente, podendo ser aumentada a concentração de potássio e oferta de alimentos ricos em potássio;
5. Hipercalemia: aparece como causa provável de toxicidade renal, podendo ser controlada com diminuição dos níveis de potássio;
6. Hipomagnesemia: É ocasionada pelo uso de imunossupressores como a ciclosporina, antibióticos como anfotericina e gentamicina. A deficiência do magnésio pode ser solucionada com aumento de concentração de magnésio e reposição endovenosa;
7. Hipermagnesemia: potencialmente ocasionada por falência renal, onde na maioria das vezes é eliminada da formulação da NPT;
8. Diminuição de volume decorrente de perdas gastrintestinais, inadequação de oferta de fluidos durante e após QT/RT e líquidos no terceiro espaço. É revestida com hidratação adequada, com estímulo da perfusão renal mantendo pressão oncótica e com infusão de colóides (Cunningham, 1985).

Considerando a nutrição uma das condições mais afetadas no TCTH e a NPT, a forma mais usualmente indicada para o suporte nutricional durante o procedimento, faz-se necessário apontar as principais implicações que essa terapêutica nutricional traz para os pacientes submetidos a TCTH.

As implicações da NPT evidenciam alterações laboratoriais, alterações em algumas situações pertinentes ao procedimento colaborando com o acréscimo de

morbidade exemplificado em relação a DVOH e DECHa (Muscaritoli et al., 2002; Weisdorf et al., 1987).

As alterações laboratoriais conseqüentes ao uso da NPT configuram uma preocupação clínica importante. São comumente demonstradas por alterações da função hepática. O aumento de enzimas hepáticas é atribuído à deficiência de micronutrientes, alta administração de caloria não protéica ou formulações sem lipídeos. A elevação de nível sérico de transaminases ocorre aproximadamente após uma a duas semanas depois do início da NPT (Sax, Bower, 1988). A glicemia alterada pelo uso de NPT é devida ao emprego de glicose como fonte principal de energia, influenciando assim no nível sérico deste carboidrato (Sheean, Braunschweig, 2006; Silva, Waitzberg, 1998).

A DECH aguda é uma complicação importante nos 100 primeiros dias do TCTH alogênico. Segundo Mattsson et al. (2006), o aumento da severidade da DECHa se correlaciona diretamente com o número de dias em jejum, sendo que mais de nove dias em jejum se relaciona com DECH grau III-IV. Quanto à fisiopatologia do aumento de DECHa induzido pelo jejum e ou NPT, os danos da mucosa e placas de Peyer resultam em deficiência de interleucina-10 e interleucina-4, ou seja da via Th2 e daí, do efeito protetor destas citocinas (Hill et al., 1997). Em síntese, é possível que a NPT no TCTH alogênico influencie na permeabilidade, produção de citocinas e no ambiente do TGI induzindo à DECHa.

Na DVOH, os fluidos e o sódio devem ser restringidos devido ao ganho de peso. Nesta situação torna-se difícil o uso apropriado de NPT devido ao volume necessário à adequada concentração de nutrientes e calorias. A antibioticoterapia e outras drogas devem ser administradas com uma concentração mínima de diluição. Restrição protéica deve ser considerada pelo risco de encefalopatia hepática. Nesta linha de raciocínio, o uso de NPT, ao alterar a função hepática, pode agravar o curso da DVOH (McDonald, 1984).

## **2.OBJETIVOS**

---



1. Avaliar a incidência de: DVOH, DECH aguda, infecções, enxertia plaquetária e neutrofílica, sobrevida global, nos pacientes que se submeteram à NPT (NPT+) versus o grupo que não se submeteu à NPT (NPT-) no curso do TCTH;
2. Avaliar a necessidade transfusional nos mesmos grupos NPT+ e NPT-;
3. Determinar se parâmetros como peso corporal e condição nutricional interferem na adesão e manutenção da forma de alimentação dos pacientes em TCTH;
4. Estabelecer a correlação entre TGO, TGP, Gama GT, fosfatase alcalina, bilirrubina total e frações, creatinina, uréia, glicemia, nível sérico de albumina nos grupos NPT+ e NPT-.

### **3.MATERIAL E MÉTODOS**

---

### 3.1 Casuística

No período de junho de 2005 a novembro de 2007, foram coletados dados retrospectivos de pacientes submetidos à TCTH alogênico de duas instituições hospitalares de nível terciário de assistência, vinculadas ao Sistema Único de Saúde (SUS) e com características similares nas técnicas de TCTH. As doenças transplantadas foram, em sua totalidade, doenças onco-hematológicas.

Foram avaliados 199 pacientes; desses, 143 acompanhados no Hospital São Paulo-UNIFESP (HSP) e 56 no Hospital Santa Marcelina (HSM). No HSP foram incluídos todos os pacientes submetidos ao TCTH alogênico num período de 12/08/93 a 17/05/2007. No HSM, os pacientes foram incluídos aleatoriamente e não totalizam os TCTH neste período. Foram incluídos pacientes de ambos os sexos, com idade variável entre 14 e 72 anos, que receberam ou não NPT como suporte nutricional. O trabalho foi aprovado pelos Comitês de Ética das Instituições participantes (Anexo 1). Protocolo CEP HSM recebeu o número 23/07 e do HSP, 0210/05.

### 3.2 Desenho do estudo

Os dados clínicos foram coletados retrospectivamente através da leitura dos registros em prontuário, fichas transfusionais, livros para registros de plantão médico e da equipe de enfermagem referentes à internação para o TCTH alogênico. Os resultados dos exames laboratoriais foram coletados nos registros nos prontuários e no acervo eletrônico do Setor de Patologia Clínica-Laboratório Central.

Os pacientes foram separados em dois grupos distintos para análise: os que receberam NPT (NPT+) e aqueles que não receberam NPT (NPT-). Estabeleceu-se uma ficha específica para as variáveis clínicas e para as laboratoriais (Anexo 2).

### **3.3 Categorização das variáveis relacionadas ao TCTH**

#### **3.3.1 Doenças**

As doenças foram classificadas pelos seguintes agrupamentos: Leucemia Mielóide Crônica (LMC), Leucemias agudas (LMA e LLA), Doenças Linfoplasmocitárias (Linfomas Hodgkin e Não-Hodgkin, Mieloma Múltiplo e LLC). Devido ao menor número de casos, as falências medulares (Anemia Aplástica, Anemia de Fanconi e Hemoglobinúria Paroxística Noturna), Síndromes Mielodisplásicas e Leucemia Mielomonocítica Crônica foram analisadas em conjunto.

#### **3.3.2 Condicionamento**

Os condicionamentos foram categorizados como de toxicidade reduzida (RIC), mieloablativo (MA) e não mieloablativo (NMA), conforme descritos no quadro abaixo:

**Quadro 3. Condicionamentos utilizados para TCTH alogênico**

Condicionamentos mieloablativos
<p><b>1) Bussulfano ( 16mg/kg) + Ciclofosfamida (120mg/Kg) -(BuCy)</b> (Copelan et al., 1992)</p> <p>Bussulfano 1mg/Kg 6/6h D- 7, D-6, D-5, D-4 Ciclofosfamida 60mg/Kg 1x/dia D- 3, D-2</p>
<p><b>2) Bussulfano ( 16mg/kg) + Etoposide 1200mg/m<sup>2</sup> + Ciclofosfamida (120mg/Kg) - (BuCyVP)</b> (Spitzer et al., 1989)</p> <p>Bussulfano 1mg/Kg 6/6h D- 8, D-7, D-6, D-5 Etoposide 1200mg/m<sup>2</sup> 1x/dia D-4 Ciclofosfamida 60mg/Kg 1x/dia D- 3, D-2</p>
<p><b>3) Irradiação Corpórea Total (TBI) 1200 cGy + Ciclofosfamida 120mg/Kg - ( TBI + Cy)</b> (Clift et al., 1991; Blaise et al., 1992)</p> <p>Ciclofosfamida 60mg/Kg 1x/dia D- 5, D-4 TBI 200 cGy 2x/dia D-3, D-2, D-1</p>
Condicionamentos de Toxicidade Reduzida
<p><b>1)BCNU 300mg/m<sup>2</sup> + Etoposide 800mg/m<sup>2</sup> + ARAC 1600mg/m<sup>2</sup> + Melfalano 140mg/m<sup>2</sup>: (BEAM)</b> (Chopra et al., 1993)</p> <p>BCNU : 300 mg/m<sup>2</sup> 1x/dia D-7 Etoposide100mg/m<sup>2</sup> 2x/dia d-6,D-5, D-4, D-3 ARAC 200mg/m<sup>2</sup> 2x/dia d-6,D-5, D-4, D-3 Melfalano 140mg/m<sup>2</sup> 1x/dia D-2</p>
<p><b>2) Fludarabina120mg/m<sup>2</sup> + Bussulfano 16mg/Kg - (FluBu)</b> (Iravani et al., 2007)</p> <p>Fludarabina 30mg/m<sup>2</sup> 1x/dia D-5,D-4, D-3, D-2 Bussulfano 1mg/Kg 6/6h D-5, D-4,D-3,D-2</p>
<p><b>3) Ciclofosfamida (120mg/Kg) + Melfalano 120mg/m<sup>2</sup> - (CyMel)</b> (Smith, 2006)</p> <p>Ciclofosfamida 60mg/Kg 1x/dia D- 4, D-3 Melfalano 120mg/m<sup>2</sup> 1x/dia D-2</p>
<p><b>4) Melfalano 140mg/m<sup>2</sup> - ( Mel-140)</b> (Lahuerta et al., 2002)</p> <p>Melfalano 70mg/m<sup>2</sup> 1x/dia D-3,D-2</p>
<p><b>5) Fludarabina 120mg/m<sup>2</sup> + ATG ( 40mg/Kg) + Bussulfano ( 8mg/Kg) - ( Flu + ATG + Bu)</b> (Schetelig et al., 2004)</p> <p>Fludarabina 30mg/m<sup>2</sup> 1x/dia D-8,D-7, D-6, D-5 Bussulfano 1mg/Kg 6/6h D-5, D-4 ATG 10 mg/Kg 1x/dia D-4, D-3, D-2, D-1</p>
Condicionamentos não mieloablativos
<p><b>1) Fludarabina 90mg/m<sup>2</sup> + TBI 200cGy</b> (Storb et al., 2001)</p> <p>Fludara 30mg/m<sup>2</sup> 1x/dia D-3, D-2, D-1 x3;: TBI 200 cGy 1x/dia D0</p>

### 3.3.3 Outras variáveis

Foram também analisados o tempo entre diagnóstico e o TCTH e a incompatibilidade ABO entre doador e receptor. A profilaxia da DECH foi analisada em dois grupos: associação de CSA + MTX e outras.

### 3.3.4 Fonte de Células

As fontes de CTH foram divididas em CTH de medula óssea (MO), quando a coleta foi cirúrgica e obtida a contagem mínima de  $2,0 \times 10^8$  células nucleadas por kg de peso do receptor (TNC/kg) e sangue periférico (SP), quando o doador foi estimulado com G-CSF na dose  $10\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{dia}$  durante 5 dias e submetido a uma ou mais leucoafereses até atingir a contagem mínima de  $2,0 \times 10^6$  células CD34+/Kg do receptor.

## 3.4 Análise das variáveis nutricionais

Os receptores foram categorizados no pré-TCTH de acordo com a avaliação especializada baseada nos índices de massa corpórea (IMC) em eutrófico quando entre  $18,5\text{-}24,5\text{kg}/\text{m}^2$ , sobrepeso entre  $25\text{-}29,9\text{kg}/\text{m}^2$ , desnutrição protéico-calórica (DPC) abaixo de  $20\text{kg}/\text{m}^2$ , obesidade acima de 30 ou  $30\text{-}34,9\text{kg}/\text{m}^2$  e obesidade mórbida acima de  $34,9\text{kg}/\text{m}^2$  (Organização Mundial da Saúde, 2004). Procedeu-se a análise da variação de peso entre a admissão e alta hospitalar. Os critérios de indicação de NPT foram divididos em mucosite, inapetência, diarreia, vômitos, intubação orotraqueal (IOT) e outros. Durante o período de 1992 a 2001, os pacientes utilizaram NPT por razões protocolares e daí o uso de NPT foi catalogado como “protocolo”. Quanto à composição da NPT, de acordo com as condições clínicas, as mesmas foram subdivididas em formulação protocolar como protocolo (Anexo 3), formulação para hepatopatas (Anexo 4), formulação para nefropatas (Anexo 5). O perfil de déficit protéico foi avaliado através da dosagem da albumina sérica.

Indicações para o início da NPT:

- A) **Mucosite:** presença de lesões em mucosa oral de grau III a IV e na impossibilidade de ingestão e deglutição;
- B) **Protocolar:** início a partir do D+1, como protocolo no período citado acima;
- C) **Inapetência:** ingestão oral insuficiente, relatada como inapetência e checada pelo grupo multiprofissional por período tempo superior a 72h;
- D) **Vômito:** presença de vômitos em proporção que anulasse a alimentação oral;
- E) **Intubação Oro Traqueal (IOT):** situação de IOT, quando sondagem enteral foi contra- indicada;
- F) **Diarréia:** presença de diarréia volumosa que contra-indicasse a ingestão oral;
- G) **Outros:** náuseas refratárias a antieméticos, odinofagia e hipoglicemia persistentes.

### 3.5 Exames Laboratoriais

Os resultados dos exames foram coletados no pré-TCTH, no início do condicionamento, nos dias D0, D+7, D+14, D+21, na enxertia neutrofílica e na alta hospitalar. Foram analisados os valores entre os limites superior e inferior de normalidade pelos respectivos padrões institucionais (Anexo 6). Foram obtidos os valores de albumina sérica, TGO, TGP, FA, GGT, BT e frações, creatinina, uréia e glicemia de jejum. Na avaliação de cada parâmetro, obteve-se o valor mediano de todos os resultados no período analisado.

### 3.6 Complicações clínicas no intra e pós-transplante

Foram avaliadas as seguintes complicações, relacionando-as com o uso de NPT: infecção, DVOH, dependência transfusional, dia da enxertia plaquetária e neutrofílica, DECH aguda e sobrevida geral.

### 3.6.1 Infecção

As infecções bacterianas, virais e fúngicas foram caracterizadas por foco e agentes específicos de acordo com os achados do exame físico, exames de imagens e culturas microbiológicas. A infecção sistêmica e infecção sistêmica relacionada ao cateter (ISRC) foram pontuadas. Para a ISRC usou-se como definição o isolamento de bactéria ou fungo de qualquer hemocultura na presença de febre ou qualquer manifestação clínica do quadro infeccioso (Rizzo et al., 2006).

### 3.6.2 Doença Venoclusiva Hepática (DVOH)

Adotaram-se, de acordo com MacDonald et al. (1984), dois ou mais parâmetros ocorridos antes de 30 dias do pós-TCTH: Icterícia (bilirrubinas totais superior a 1,4 mg/dl), hepatomegalia, ascite ou ganho de ponderal superior a 5% do peso na admissão. A DVOH foi considerada como Grau I (leve) quando a taxa de BT foi maior ou igual a 2mg, ganho de peso maior que 2,5% e menor que 5% do peso basal sem origem de disfunção cardíaca; Grau II (moderado) se BT maior ou igual a 6 mg, ganho de peso maior que 5%, ou imagem documentada de ascite maior que 100ml e Grau III (grave) se BT maior ou igual a 20 mg, encefalopatia hepática ou ascite comprometendo padrão respiratório.

### 3.6.3 Dependência Transfusional

A dependência transfusional foi avaliada pela quantidade de transfusões de concentrado de glóbulos vermelhos (CGV) e plaquetas (PQL) randômicas e por aférese, todos expressos em unidades. A indicação de transfusão foi avaliada a partir de valores diários do hemograma e embasada nas alterações clínicas. Os concentrados de plaquetas eram transfundidos em ocasião de sangramento ativo e/ou contagem de plaquetas menor ou igual a 20.000/  $\mu$ L. A transfusão de CGV era indicada na presença de sinais clínicos de anemia e/ou taxa de hemoglobina menor ou igual a 9 g/dl.



### 3.6.4 Enxertia neutrofílica e plaquetária

O critério analisado para considerar enxertia neutrofílica foi a manutenção de neutrófilos segmentados maior que 500/  $\mu\text{L}$  durante três dias consecutivos. A enxertia plaquetária foi considerada quando a contagem de plaquetas foi mantida em valores igual ou acima de 20.000/ $\mu\text{L}$  durante cinco dias consecutivos sem necessidade transfusional.

### 3.6.5 Doença do Enxerto contra Hospedeiro aguda (DECHA)

A DECHA foi avaliada segundo os critérios de Glucksberg et al. (1974) e com sintomas e sinais manifestados até o D+100 na forma típica ou acima desta época nas formas atípicas (Quadro 4).

**Quadro 4. Classificação de DECHA de acordo com os critérios de Glucksberg et al. (1974):**

Órgão	Gradação	Sintomatologia
Pele	+1	Eritrodermia <25% superfície corpórea
	+2	Eritrodermia em 25-50% superfície corpórea
	+3	Eritrodermia Generalizada
	+4	Eritrodermia / bolhas /descamações
Fígado	+1	Bilirrubina ( 2,0-3,0 mg/dl)
	+2	Bilirrubina ( 3,1-6,0 mg/dl)
	+3	Bilirrubina ( 6,1-15 mg/dl)
	+4	Bilirrubina ( > 15 mg/dl )
Trato Gastrintestinal (TGI)	+1	Diarréia > 30ml/kg or >500 ml/dia
	+2	Diarréia > 60ml/kg or >1000 ml/dia
	+3	Diarréia > 90ml/kg or >1500 ml/dia
	+4	Diarréia > 90ml/kg or >2000 ml/dia

Gradação	Pele	Fígado	TGI	ECOG
I	+1 a +2	0	0	0
II	+1 a +3	+1	e/ou +1	0-1
III	+2 a +3	+2 a +3	e/ou +2 a +3	2-3
IV	+2 a +4	+2 a +4	e/ou +2 a +4	3-4

### 3.7 Sobrevida

A sobrevida global foi avaliada considerando os pacientes em seguimento desde a data do transplante até o último dia de atualização da coleta de dados em abril de 2008, quando o estudo foi finalizado. Para os pacientes que faleceram, a data de óbito foi considerada como o último dia para a análise. As causas de óbito foram categorizadas como morte relacionada ao transplante (TRM), morte por progressão/recaída da doença de base e outras causas de morte. As seguintes causas de morte relacionada ao transplante foram consideradas: infecção indeterminada, DECH, infecção bacteriana, infecção viral, sangramentos, DVOH, SARS, rejeição, falência múltipla de órgãos, pneumonia idiopática, toxicidade cardíaca, infecção parasitária e neoplasia secundária. Quando foi encontrada a causa referida no prontuário, considerou-se a morte como de causa desconhecida.

### 3.8 Análise estatística

Os dados demográficos e as características clínicas entre os grupos NPT+ e NPT- foram comparados utilizando teste t de Student para variáveis contínuas e o teste do qui-quadrado para variáveis categóricas. Foi considerado significativo  $p < 0,05$ .

Para análise da função de incidência cumulativa (IC) utilizou-se o óbito como evento competitivo na avaliação dos parâmetros: enxertia neutrofílica e plaquetária, DECH aguda, TRM e recaída. As análises univariadas e multivariadas foram realizadas pelo teste de Gray e pelo modelo de Fine e Gray de regressão de risco por sub-distribuição proporcional, respectivamente (Gooley et al., 1999; Gray, 1988).

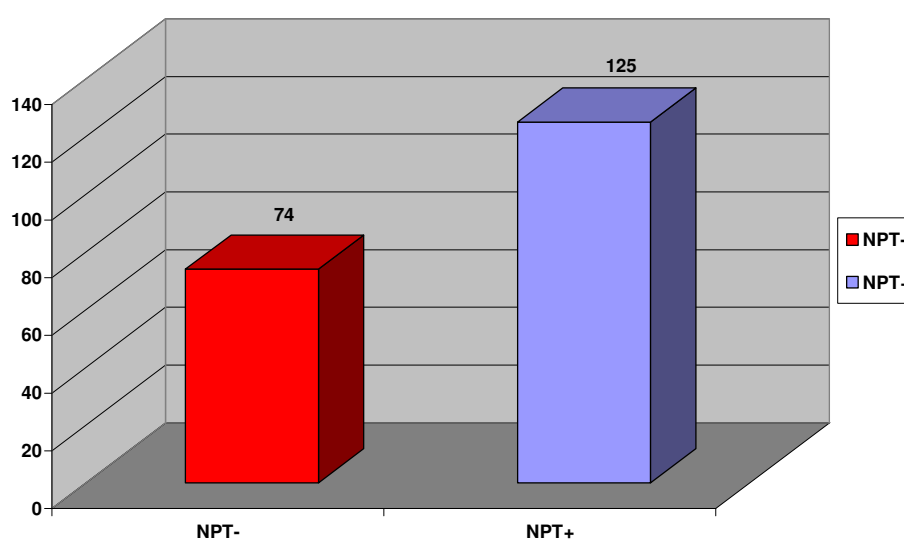
O método de Kaplan-Meier foi utilizado para estimar a sobrevida global. As análises univariadas e multivariadas foram realizadas pelo teste de log-rank e pelo modelo de riscos proporcionais de Cox, respectivamente. Cada fator de risco potencial foi testado independentemente. Todos os fatores que atingiram  $p \leq 0,10$  na análise univariada foram incluídos no modelo da análise multivariada. Fatores de risco que atingiram valor de  $p \leq 0,05$  foram mantidos no modelo final. As análises estatísticas foram realizadas com os softwares SPSS (Inc., Chicago), e S-Plus (MathSoft).

## **4. RESULTADOS**

---

#### 4.1 Demografia da população estudada

O total de casos analisados foi o de 199 pacientes. Desses, 112 (56%) eram do sexo masculino, com idade mediana de 34 (14-72) anos, apresentando com LMC 61(25%), Leucemias agudas 50(31%), Doenças Linfoplasmocitárias 46(23%), Falências medulares/SMD/LMMC 41(21%). Os pacientes foram categorizados entre pacientes que receberam NPT, intitulados NPT+ e os que não receberam NPT, sendo estes NPT- (Figura 1).



**Figura 1. Categorização dos pacientes que receberam (NPT+) e dos que não receberam (NPT-).**

Setenta e quatro pacientes (37%) foram incluídos no grupo NPT- e 125 (63%) no grupo NPT+. A diferença entre as instituições a respeito do uso ou não de NPT não foi significativa ( $p=0,14$ ).

Nos dados coletados relacionados às características clínicas dos pacientes, obteve-se significância estatística entre os grupos NPT- e NPT+ para a idade, sendo que os pacientes de idade superior a 34 anos foram mais freqüentes no NPT- ( $p<0,0001$ ). Entre as doenças, o uso de NPT ocorreu mais comumente no grupo das Leucemias Agudas ( $p=0,001$ ). Receptores transplantados, antes de 2002, ano mediano da casuística analisada, corresponderam em maior freqüência ao grupo NPT+ ( $p<0,0001$ ). (Tabela 1)

Tabela 1. Características clínicas dos grupos NPT e NPT-

	NPT-	NPT+	
N	74	125	P
<b>Centro</b>			
HSP	58(78%)	85(68%)	0,14
HSM	16(22%)	40(32%)	
<b>Idade*</b>	43 (15-72)	30 (14-57)	0,0001
<b>Sexo masculino</b>	43 (58%)	69 (55%)	0,77
<b>CMV positivo</b>	50(85%)	56 (45%)	1,00
<b>Diagnóstico</b>			
LMC	22(30%)	39(31%)	NS
LMA	7(9%)	23(18%)	NS
NHL	13(18%)	12(10%)	NS
Mieloma	8(11%)	5(4%)	NS
SMD	11(15%)	6(5%)	NS
AAS	5(7%)	14(11%)	NS
LLC	2(3%)	2(2%)	NS
HPN	2(3%)	3(2%)	NS
LLA	1(1%)	16(13%)	NS
Bifenotípica	1(1%)	2(2%)	NS
Hodgkin	1(1%)	3(2%)	NS
LMMC	1(1%)		NS
<b>Diagnóstico (grupos)</b>			
LMC	22(30%)	39(31%)	NS
Leucemias agudas	9(12%)	41(33%)	NS
Doenças Linfoplasmocitárias	24(32%)	22(18%)	NS
Falências medulares/SMD/LMMC	19(26%)	23(18%)	NS
<b>Diagnóstico (grupos)</b>			
Malignas	56(76%)	102(82%)	0,37
Benignas	18(24%)	23(18%)	NS
<b>Diagnóstico (grupos)</b>			
Leucemias agudas	9(12%)	41(33%)	0,001
Outras	65(88%)	84(67%)	NS
<b>Data do transplante*</b>	2004 (1995-2007)	2000 (1993-2007)	<0,0001
<b>Intervalo diagnóstico - transplante*</b>	11 (1-94)	12 (1-162)	0,15

\* resultados expressos em medianas e variação (mínimo-máximo).

## 4.2 Dados relacionados ao transplante

Quanto ao tipo de condicionamento, o regime mieloablativo foi realizado em 147 (74%) dos casos, sendo de BUCY em 90 pacientes (45%), CYTBI em 28 (14%), BUCYVP em 9 (5%), BUCY INV em 9 (5%), CYTBIVP em 4 (2%), VPTBI em 3 (2%), BUFLUATG em 2 (1%) e BUCYTBI em 2 (1%). Quanto à profilaxia de DECH, o esquema duplo de profilaxia com CSA e MTX foi utilizado em 176 (88%). O tempo médio de seguimento do paciente entre o diagnóstico e o procedimento foi de 83(11-167) meses (Tabela 2).

**Tabela 2. Características do TCTH alogênico**

DADOS DO TRANSPLANTE	Todos
N	199
<b>Condicionamento</b>	
BUCY	90(45%)
CYTBI	28(14%)
CYMEL	14(7%)
BUCYVP	9(5%)
BUCY INV	9(5%)
ATGCY	8(4%)
FLUBU	7(4%)
FLUTBI	5(3%)
CYTBIVP	4(2%)
BEAM	3(2%)
CYTLI	3(2%)
CYFLU	3(2%)
MEL100	3(2%)
MEL140	3(2%)
VPTBI	3(2%)
BUCYTBI	2(1%)
BUFLUATG	2(1%)
BUCYATG	1(1%)
FLUMEL	1(1%)
VPCYMEL	1(1%)
<b>RIC (não-mieloablativo)</b>	29(15%)
<b>Semi-mieloablativo</b>	23(12%)
<b>Mieloablativo</b>	147(74%)
<b>Profilaxia de GVHD</b>	
CsA+MTX	176 (88%)
Outros	23 (12%)
<b>Tempo médio de seguimento</b>	83 (11-167)

Em relação aos dados de enxertia, 117 (59%) pacientes utilizaram como fonte de células a MO, com mediana do total de  $4,77 \times 10^8$  TNC/kg (2,15-20,5). Os pacientes analisados quanto à compatibilidade do sistema ABO, a grande maioria 119 (70%) dos pacientes demonstrou compatibilidade ABO maior (Tabela 3).

**Tabela 3. Dados relacionados os enxerto**

DADOS DO ENXERTO	Todos
N	199
<b>Fonte de células</b>	
MO	117(59%)
CTHP	79(40%)
CTHP+MO	2(1%)
<b>ABO compatível</b>	
Compatível	119(70%)
Incompatibilidade menor	24(14%)
Incompatibilidade maior	26(15%)
<b>TNC</b>	
TNC x $10^8$ /kg infundidas	4,77 (2,15-20,5)
<b>CD34</b>	
Total de Células CD34+x $10^6$ /Kg do receptor infundidas	5,92 (1,53-23,2)

\* resultados expressos em medianas e variação (mínimo-máximo).

### 4.3 Demografia Nutricional

A demografia nutricional foi baseada na avaliação nutricional do paciente no pré-TCTH e na variação de peso no curso do TCTH. Comparou-se o estado nutricional entre os grupos NPT- e NPT+. (Tabela 8). No grupo de pacientes NPT+ (n=125) foram avaliados a indicação da NPT, o tipo de NPT utilizada e o seu tempo de uso. Dos 125 pacientes deste grupo, 113 obtiveram avaliação nutricional pré-TCTH. Em 22 pacientes do grupo NPT+ contra 5 pacientes dos NPT-, foi feito o diagnóstico de DPC no pré-TCTH (p=0,049).

A variação de peso entre os dois grupos durante o curso do transplante não foi significativa (p=0,15). As mais frequentes indicações para introdução da NPT, foram a mucosite em 59 (47%) receptores e o uso protocolar em 18 (15%). A mediana do tempo de uso da NPT foi de 14 (1-34) dias (Figura 2).

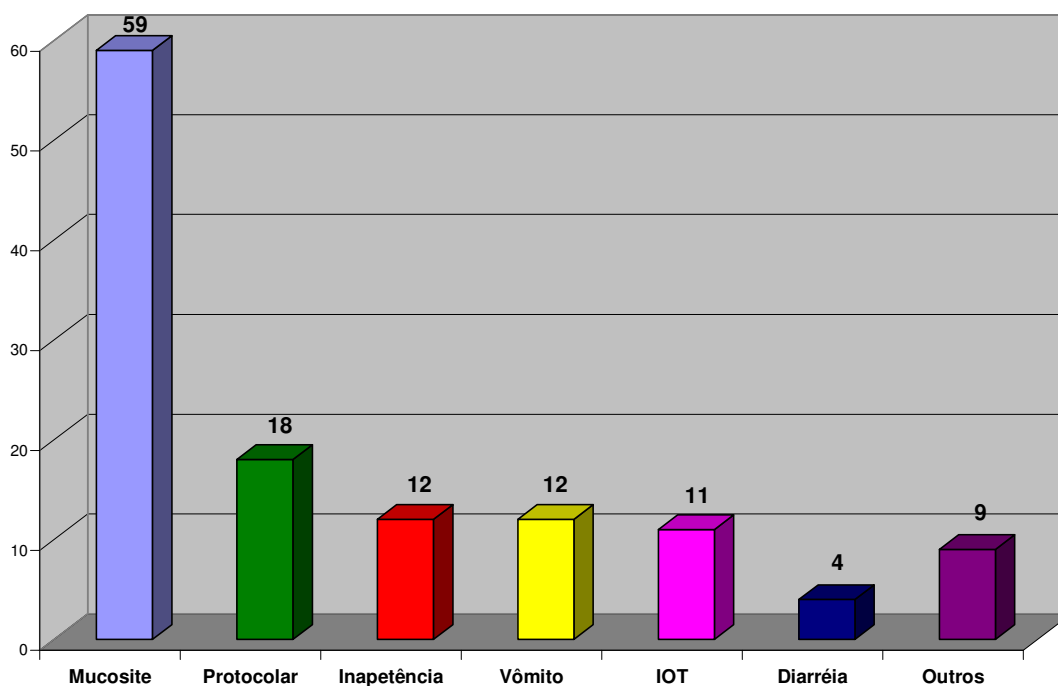


Figura 2. Indicações para o uso de NPT em pacientes submetidos a TCTH alogênico



**Tabela 4. Demografia dos grupos NPT+ e NPT – quanto à avaliação nutricional pré-TCTH, peso na entrada e saída da Unidade de TCTH e indicação de NPT.**

Demografia Nutricional	NPT-	NPT+	P
<b>Avaliação nutricional pré-TMO</b>			<b>P</b>
Eutrófico	51 (78%)	77 (68%)	
Sobrepeso	9 (14%)	14 (12%)	
DPC	5 (8%)	22 (19%)	<b>0,049</b>
<b>Variação de peso</b>			<b>0,15</b>
<b>Indicação de NPT</b>			
Mucosite		59(47%)	NS
Protocolar		18(15%)	NS
Inapetência		12(10%)	NS
Vômito		12(10%)	NS
IOT		11(9%)	NS
Diarréia		3(2%)	NS
Outros		9(7%)	NS
<b>Tipo de NPT</b>			NS
PROTOCOLO		108 (88%)	NS
HEPAMINO		11(9%)	NS
AMINOPLASMOL		3(2%)	NS
HEPAMINO+AMINOPLASMOL		1(1%)	NS
<b>Dependência de NPT (dias)</b>		14 (1-34)	

- Resultados expressos em medianas e variação (mínimo-máximo).

#### 4.4 Avaliação bioquímica

O nível sérico de albumina não mostrou significância entre os dois grupos ( $p=0,32$ ). Situação semelhante aconteceu com o perfil renal e enzimas canaliculares hepáticas (Tabela 9). A mediana do valor de glicemia de jejum do total de pacientes foi de 125,5 mg/dl. O grupo NPT+ apresentou maiores índices de hiperglicemia em relação ao grupo NPT- ( $p < 0,0001$ ).

Com relação à função hepática, no grupo NPT+ os valores de BT e BD demonstraram significância estatística comparada ao grupo NPT-, com um valor mediano de BT 1,75 (0,5-21) mg/dl e BD 1,0 (0,1-5) mg/dl no grupo com NPT+,

contra BT 1,2 (0,5-77) mg/dl e BD 0,5 (0,1-5,5) mg/dl no grupo NPT-, sendo os valores de p de 0,002 e 0,003, respectivamente (Tabela 5).

**Tabela 5. Valores de exames laboratoriais apresentados por pacientes NPT- e NPT+ submetidos a TCTH alogênico**

Exames	Total	NPT+	NPT-	p
<b>Albumina*</b>	3, 4 (1,1-4,7)	3,3 (1,1-4,7)	3,5 (1,7-4,7)	0,32
<b>TGO*</b>	47,5 (7,0-987)	48 (7-987)	47 (8-763)	0,85
<b>TGP*</b>	79 (11-1200)	85 (14-1200)	76,5 (11-806)	0,30
<b>FA*</b>	186 (58-858)	200 (58-795)	180,5 (74-858)	0,15
<b>GAGT*</b>	197(14-987)	230 (25-3874)	148 (14-1860)	0,4
<b>BT*</b>	<b>1,5 (0,5-21)</b>	<b>1,75 (0,5-21)</b>	<b>1,2 (0,5-77)</b>	<b>0,002</b>
<b>BD*</b>	<b>0,8 (0,1-15)</b>	<b>1 (0,1-5)</b>	<b>0,5 (0,1-5,5)</b>	<b>0,003</b>
<b>BI*</b>	0,8 (0,3-7)	0,9 (0,3-7)	0,7 (0,3-4,7)	0,15
<b>Creatinina*</b>	1,1(0,5-3)	1,1(0,5-3)	1,1 (0,5-2,88)	0,62
<b>Uréia*</b>	39 (15-175)	45 (15-175)	33 (16-170)	0,06
<b>Maior Glicemia*</b>	<b>125,5 (83-509)</b>	<b>147 (88-509)</b>	<b>110 (83-409)</b>	<b>&lt; 0,0001</b>
<b>Menor Glicemia*</b>	84 (36-139)	85,5 (36-139)	83 (41-121)	0,09

\* resultados expressos em medianas e variação (mínimo-máximo).

#### 4.5 Infecção

Sessenta e quatro pacientes (32%) apresentaram infecção durante o intra-transplante, não houve, entretanto, significância entre os grupos NPT+ e NPT- (p=0.88). Não houve igualmente alteração significativa para as infecções relacionadas ao uso de cateter, com 47 (24%) de infecções na casuística, sendo 30 delas no grupo com NPT+ versus 17 no NPT- (p=1.0). A totalidade das infecções foi de causa bacteriana.

#### 4.6 Doença Venoclusiva Hepática (DVOH)

Com relação à categoria DVOH, obteve-se 40 (20)% de incidência, sendo 15 (43%) com graduação leve, em 11(31%) moderada e em 9(26%), grave. Ao estudar os pacientes que apresentaram DVOH e compará-los entre os grupos, observamos 36 (90%) no grupo NPT+ e 4 (100%) no NPT-, sendo a diferença significativa ( $p < 0,0001$ ). Quando avaliada a ocorrência de DVOH em até 30 dias e relacionando-a a fatores isolados, observou-se relação entre a data de realização do TCTH anterior ao ano de 2002 e posterior a este ano, com diferença próxima à significância para a data inferior a 2002 ( $p=0,07$ ). Foi também relacionado com a ocorrência de DVOH, o uso de NPT ( $p=0,0002$ ). Ao analisarmos a DVOH com outros fatores, como data do TCTH, condicionamento mieloablativo e o uso da NPT, a última variável mostrou-se significativa nesta análise (IC= 1,5-15,6;  $p=0,005$ ), sendo, portanto o uso de NPT, um fator de risco isolado para DVOH (Tabela 6).

**Tabela 6. Análise multivariada relacionada à DVOH**

DVOH N=37	P	HR	IC
Data do TMO	0,57	0,8	0,4-1,6
Condic./mielo	0,09	1,8	0,9-3,6
<b>NPT</b>	<b>0,005</b>	<b>5,1</b>	<b>1,6-15,6</b>

#### 4.7 Dependência Transfusional

A mediana de transfusões foi de 6 unidades para CGV e de 36 unidades para PQL. Quando comparados os dois grupos quanto à dependência transfusional, a infusão de CGV não mostrou significância ( $p=0,68$ ), porém com relação a plaquetas, o fator transfusão foi significativo para o grupo NPT+ ( $p= 0,003$ ).

#### 4.8 Enxertia neutrofílica e plaquetária

O tempo mediano de enxertia neutrofílica foi de 15 (7-28) dias, sendo de 14(10-25) dias no grupo NPT- contra 16 (7-28) dias no NPT+ ( $p= 0,048$ ) . Excluindo os pacientes que evoluíram para óbito antes da enxertia neutrofílica, ela ocorreu em 178 (89%) casos. Quando analisada a enxertia neutrofílica, comparando aos grupos com a fonte de células, a enxertia ocorreu em MO com 120 (96%) versus 79 (94%) no uso de CTH de sangue periférico ( $p<0,0003$ ). Na análise univariada, ao compararmos a enxertia neutrofílica em 30 dias para o uso ou não da NPT, obteve-se  $p< 0,06$  para o grupo NPT+.

A análise para enxertia plaquetária foi realizada considerando o risco competitivo e a incidência cumulativa com  $p< 0, 0004$  entre os grupos comparáveis. O tempo mediano para enxertia plaquetária foi de 19 (8-90) dias. O grupo NPT- mostrou-se com tempo de enxertia plaquetária inferior ao NPT+, 16 (11-35) dias contra 20 (8-90) dias ( $p< 0,012$ ).

A enxertia plaquetária foi analisada em 60 dias para eventos relacionados ao TCTH como demonstrado na tabela 7. Nessa análise, a data mediana da realização do transplante, ano de 2002, em 94 pacientes (73%) versus 105(89%) após 2002, foi significativa para a enxertia plaquetária mais precoce após 2002 ( $p <0,0001$ ). Fato também ocorrido quando foi comparada a enxertia plaquetária com a fonte de células utilizada, com enxertia plaquetária mais precoce no uso de CTH de SP versus MO ( $p< 0,0001$ ). Na comparação entre os grupos NPT+ e NPT-, a enxertia plaquetária foi significativamente maior para o grupo NPT+ na avaliação em curso do TCTH em 60 dias ( $p< 0,005$ ).

**Tabela 7. Comparação entre eventos relacionados à TCTH para enxertia plaquetária**  
(Continua)

Variáveis	N	Enxertia Plaquetas em 60 dias	p
<b>Global</b>	<b>199</b>	<b>81%</b>	
<b>Eventos</b>		<b>n=149</b>	
<b>Idade mediana</b>			
<34	99	<b>80%</b>	<b>0,04</b>
>34	100	<b>82%</b>	
<b>Sexo</b>			
M	112	80%	0,35
F	87	82%	
<b>Diagnóstico</b>			
Leucemias agudas	50	<b>75%</b>	<b>0,06</b>
LMC	61	<b>82%</b>	
Doenças Linfoplasmocitárias	46	<b>85%</b>	
Falências medulares/SMD/LMMC	42	<b>80%</b>	
<b>Diagnóstico (grupos)</b>			
Malignas	157	82%	0,35
Benignas	42	79%	
<b>Diagnóstico (grupos)</b>			
Leucemias	50	75%	0,58
Outros	149	83%	
<b>Diagnóstico (grupos)</b>			
LPC	46	<b>80%</b>	<b>0,01</b>
Outros	153	<b>85%</b>	
<b>Data do Tx</b>			
<2002	94	<b>73%</b>	<b>&lt;0,0001</b>
≥2002	105	<b>89%</b>	

**Tabela 7. Comparação entre eventos relacionados à TCTH para enxertia plaquetária.**  
(Conclusão)

Variáveis	N	Enxertia Plaquetas em 60 dias	p
<b>Fonte de Células</b>			
MO	120	<b>78%</b>	<b>&lt;0,0001</b>
CTH de SP	79	<b>85%</b>	
<b>Dose de TNC ou CD34</b>			
<mediana	93	83%	0,16
>mediana	88	79%	
<b>Compatibilidade ABO</b>			
Compatível	149	83%	0,87
Não-compatível	50	77%	
<b>Condicionamento</b>			
Mieloablativo	52	73%	0,48
Não-mieloablativo/Semi	147	84%	
<b>Avaliação nutricional</b>			
Eutrófico	128	89%	0,52
Obeso/Sobrepeso	23	79%	
DPC	27	80%	
<b>NPT</b>			
Sim	125	<b>86%</b>	<b>0,005</b>
Não	74	<b>78%</b>	

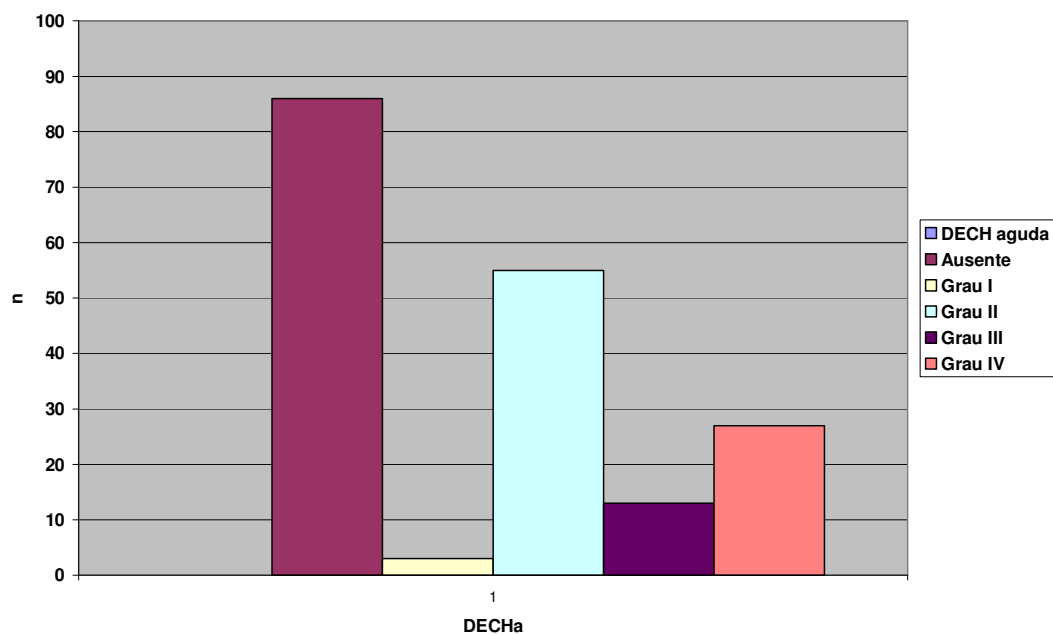
No estudo multivariado, comparando enxertia plaquetária com outros eventos para fatores de risco, o fator NPT não foi significativo para enxertia plaquetária com HR de 0,84; IC de 0,6-1,2, p: 0,43 (Tabela 8). O único fator de risco para enxertia plaquetária foi a fonte de células (HR de 2,20 e p=0,0003), sendo esta significativamente maior nos receptores de CTH de SP.

**Tabela 8. Análise multivariada para estudo entre grupos relacionado a fatores de risco para enxertia plaquetária**

Enxertia plaquetária N=149	P	HR	IC
Idade<34	0,78	1,00	0,7-1,5
LPC	0,71	1,10	0,7-1,8
CTH de SP	<b>0,0003</b>	<b>2,20</b>	<b>1,4-3,4</b>
NPT	0,43	0,84	0,6-1,2

#### 4.9 Doença do Enxerto contra Hospedeiro aguda (DECHa)

Nos pacientes estudados, a ocorrência de DECHa foi de 53%, sendo mais freqüente nas na graduações II-IV (Figura 3).



**Figura 3. Distribuição da ocorrência de DECHa nos pacientes submetidos a TCTH alogênicos.**

Na análise de incidência cumulativa (IC), a DECHa ocorreu no tempo máximo até 100 dias após o transplante alogênico em 51% dos pacientes (Tabela 9). Na análise da variável data do transplante, encontrou-se uma diferença de  $p=0,07$  entre os pacientes transplantados anteriormente ao ano de 2002 (ano mediano dos transplantes analisados) contra os posteriores a essa data, sendo mais freqüente antes de 2002. Houve diferença significativa entre os grupos NPT+ e NPT-, com maior freqüência no primeiro ( $p=0,05$ ). A idade superior a 34 anos foi fator de risco para DECHa ( $p<0,04$ ).

**Tabela 9. Análise de ocorrência de DECHa em 100 dias decorridos do transplante alogênico de CTH, comparado a outros eventos.**

(Continua)

Variáveis	DECHa ate 100dias	p
<b>Global</b>	51%	
<b>Eventos</b>	n= 93	
<b>Idade mediana</b>		
<34	42%	0,04
>34	59%	
<b>Sexo</b>		
M	41%	0,38
F	47%	
<b>Diagnóstico</b>		
Leucemias agudas	55%	0,89
LMC	47%	
Doenças Linfoplasmocitárias	48%	
Falências medulares/SMD/LMMC	55%	
<b>Diagnóstico (grupos)</b>		NS
Malignas		NS
Benignas		NS
<b>Diagnóstico (grupos)</b>		NS
Leucemias		NS
Outros		NS



**Tabela 9. Análise de ocorrência de DECHa em 100 dias decorridos do transplante alogênico de CTH, comparado a outros eventos.**

Variáveis	DECHa ate 100dias	p
<b>Diagnóstico (grupos)</b>		NS
LPC		NS
Outros		NS
<b>Data do Tx</b>		NS
<2002	56%	0,07
≥2002	46%	
<b>Fonte de Células</b>		
MO	55%	0,1
CTP	46%	
<b>Dose de TNC ou CD34</b>		
<mediana	54%	0,35
>mediana	48%	
<b>Compatibilidade ABO</b>		
Compatível	53%	0,41
Não-compatível	44%	
<b>Condicionamento</b>		
Mieloablativo	46%	0,2
Não-mieloablativo/Semi	52%	
<b>Avaliação nutricional</b>		
Eutrófico	49%	0,44
Obeso/Sobrepeso	59%	
DPC	42%	
<b>NPT</b>		
Sim	54%	0,055
Não	44%	

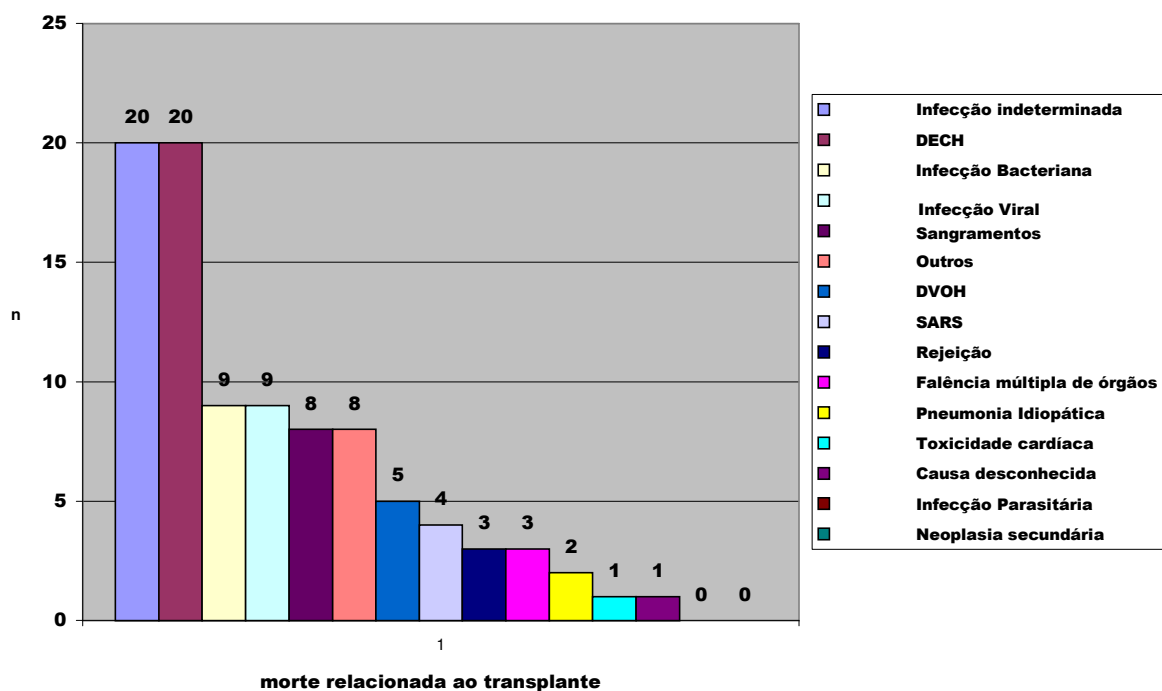
Na análise multivariada, o uso de NPT e a faixa etária mantiveram a significância observada na análise univariada quanto à ocorrência da DECHa (Tabela 10).

**Tabela 10. Análise multivariada para desenvolvimento de DECHa em pacientes submetidos a transplante alogênico.**

DECHa N=93	P	HR	IC
Idade>34	0,02	2	1,3-3,2
Data do TCTH	0,09	0,68	0,44-1,1
NPT	0,03	1,7	1,1-2,6

#### 4.10 Sobrevida

Na figura 4, foi descrita a ocorrência das mortes relacionadas ao transplante. Nas outras causas de óbitos, foram considerados fatores externos como acidente automobilístico, atropelamento e suicídio.



**Figura 4. Ocorrência das causas de morte dos pacientes relacionadas ao TCTH alogênico**

Houve 126 óbitos no período analisado. Desses, em 98 (78%) a morte foi relacionada ao transplante. Em 20 (16%), os óbitos foram devidos à progressão e/ou recaída da doença.

Ao descrevermos os fatores de morte relacionada ao transplante por análise baseada em incidência cumulativa a TRM em 100 dias, a incidência de óbitos foi 23%, em 1 ano de 40% e em 6 anos de 47%. Na análise de TRM até 1 ano, os grupos de eventos que se mostraram significantes como fatores de risco para a morte foram: idade mediana maior que 34 anos ( $p= 0,009$ ), o sexo feminino ( $p= 0,009$ ) e o uso de NPT ( $p= 0,09$ ) (Tabela 11). Em análise multivariada, a NPT igualmente aparece como fator de risco para TRM em 1 ano ( $p=0,01$ , HR:1,9, IC:1,2-3,0). Também na análise multivariada, a idade superior a mediana de 34 anos foi um fator de risco isolado para TRM em 1 ano ( $p=0,009$ , HR:1,8, IC:1,2-2,8) (Tabela 12).

**Tabela 11. Análise univariada dos eventos para mortalidade relacionada a transplante em 1 ano.**

(Continua)

Variáveis	n	TRM até 1 ano	P
<b>Global</b>	<b>199</b>	<b>40%</b>	
<b>Eventos</b>		<b>n=95</b>	
<b>Idade mediana</b>			
<34	99	32%	0,009
>34	100	48%	
<b>Sexo</b>			
M	112	34%	0,009
F	87	47%	
<b>Diagnóstico</b>			
Leucemias agudas	50	44%	0,13
LMC	61	28%	
Doenças Linfoplasmocitárias	46	52%	
Falências medulares/SMD/LMMC	42	38%	

**Tabela 11. Análise univariada dos eventos para mortalidade relacionada a transplante em 1 ano.**

			(Conclusão)
Variáveis	n	TRM até 1 ano	P
<b>Diagnóstico (grupos)</b>			NS
Malignas	157		
Benignas	42		
<b>Diagnóstico (grupos)</b>			NS
Leucemias	50		
Outros	149		
<b>Diagnóstico (grupos)</b>			NS
LPC	46		
Outros	153		
<b>Data do Tx</b>			
<2002	94	35%	0,17
≥2002	105	43%	
<b>Fonte de Células</b>			
MO	120	40%	0,96
CTH de SP	79	39%	
<b>Dose de TNC ou CD34</b>			
<mediana	93	34%	0,67
>mediana	88	42%	
<b>Compatibilidade ABO</b>			
Compatível	149	40%	0,91
Não-compatível	50	40%	
<b>Condicionamento</b>			
Mieloablativo	52	42%	0,72
Não-mieloablativo/Semi	147	39%	
<b>Avaliação nutricional</b>			
Eutrófico	128	38%	0,72
Obeso/Sobrepeso	23	43%	
DPC	27	44%	
<b>NPT</b>			
Sim	125	<b>43%</b>	<b>0,09</b>
Não	74	<b>34%</b>	

Tabela 12. Análise multivariada para TRM até 1 ano.

TRM até 1 ano N=95	p	HR	IC
Idade>34	0,009	1,8	1,2-2,8
Sexo masculino	0,16	1,4	0,9-2,1
NPT	0,01	1,9	1,2-3,0
Data do TMO	0,21	1,3	0,8-2,1

A sobrevida geral (SG) do estudo foi de 38% em 8 anos de seguimento (Figura 5). Quando considerada a análise de SG nos dois grupos, NPT+ e NPT-, não houve significância entre os grupos NPT+ e NPT- ( $p=0,17$ ), embora com SG no grupo NPT+ foi de 36% ligeiramente menor do que no grupo NPT-, de 42%, ambos analisados em 7 anos (Figura 6).

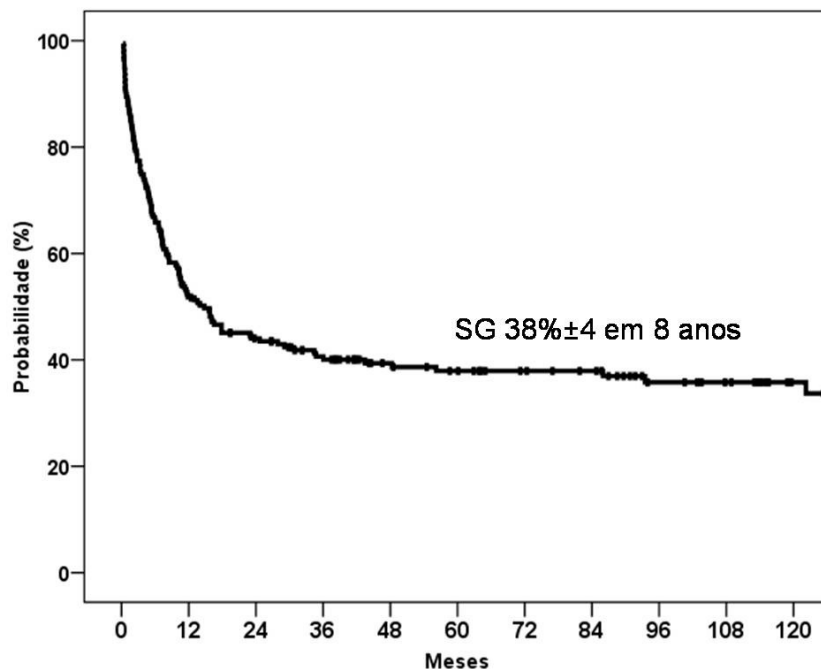


Figura 5. Sobrevida Geral dos pacientes submetidos a TCTH alogênicos em 8 anos

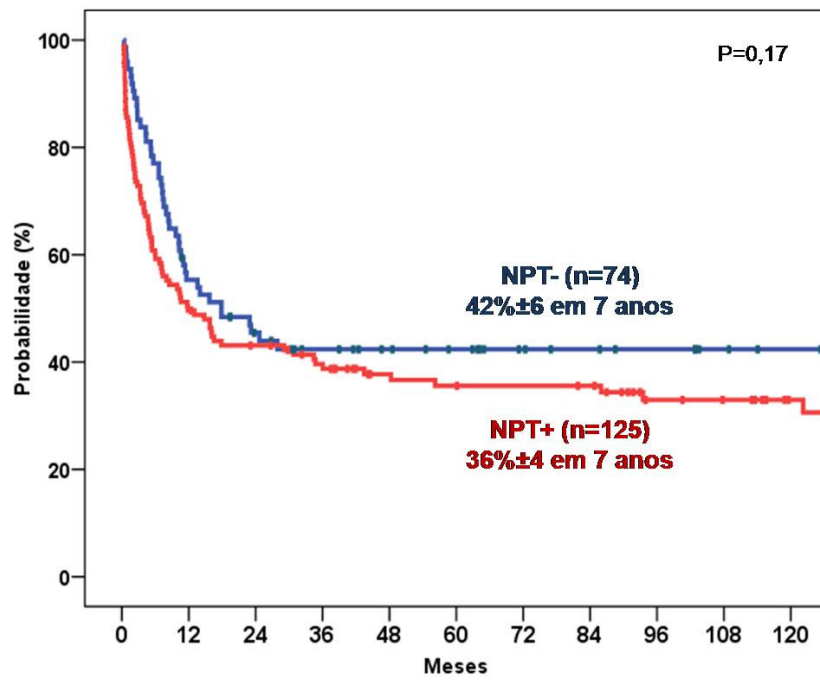


Figura 6. Sobrevida Geral dos pacientes submetidos a TCTH alogênicos nos grupos NPT+ e NPT- em 7 anos

## **5.DISSCUSSÃO**

---

Avaliamos retrospectivamente a demografia de dois grupos de pacientes que se submeteram ao TCTH alogênico, com e sem NPT, que foram correlacionados quanto à doença de base, idade, condicionamento, estado nutricional pré-TCTH, fonte de células, enxertia neutrofilica e plaquetária, dependência de hemocomponentes e sobrevida geral. Procurou-se, através de análise uni e multivariada, estabelecer a importância do uso de NPT na sobrevida geral precoce e tardia bem como sua influência na ocorrência de complicações decisivas na morbimortalidade do TCTH como DVOH e DECHa. O objetivo foi atingido ao demonstrar as implicações da NPT na evolução de curto e longo prazo no TCTH alogênico.

Durante toda a análise estatística, as variáveis foram analisadas, na procura de resultados que demonstrassem as diferenças entre os grupos NPT+ e NPT- e as igualmente relatadas na literatura atual. Dois centros com características semelhantes foram incluídos no estudo, não havendo diferenças estatísticas ( $p=0,14$ ) na comparação dos grupos e na validação das variáveis entre eles, o que é explicado pela mesma filosofia de assistencial entre estas instituições.

Na avaliação da incidência dos pacientes em cada grupo estudado, houve a inclusão de 125 (63%) pacientes que receberam NPT e 74 (37%) que não receberam NPT durante o TCTH, ocorrência que fica próxima à literatura que traz um uso aproximado a 65% do uso de NPT em transplantes alogênicos de CTH (Sheean, Braunschweig, 2007).

Sheean e Braunschweig (2006) relatam o uso de NPT em 49% de sua casuística, entretanto, foram incluídos em seu trabalho transplantes autólogos e alogênicos. Apesar de número semelhante de pacientes, seus dados não se comparam aos nossos, já que estudamos especificamente pacientes submetidos ao transplante alogênico.

Quanto à idade dos pacientes no grupo NPT+ versus NPT-, as leucemias agudas ( $p=0,01$ ) e a idade inferior a 34 anos ( $p=0,0001$ ) corresponderam aos pacientes mais freqüentes no grupo NPT+. A explicação para este achado foi o fato do TCTH em leucemias agudas ser mais praticado em jovens do que pacientes de faixa etária acima de 40 anos bem como devido ao emprego de condicionamentos mais ablativos com intuito de erradicação do clone leucêmico nestas doenças. Utilizamos condicionamentos mieloablativos em 42 pacientes com no grupo LA,



destacando-se os condicionamentos baseados em BU em 18 casos e na TBI em 23. Um paciente se submeteu a Bu+TBI. Tais condicionamentos por serem intensamente agressivos induzem a dano mais evidente na mucosa do TGI com conseqüência de náuseas, vômitos e diarréia e déficit nutricional que demandam o emprego da NPT (Weisdorf, Schwarzenberg, 1998).

A data da realização dos TCTH foi outro achado significativo, sendo a NPT mais utilizada antes do ano 2002. Em ambas as instituições, a NPT foi inicialmente utilizada de forma protocolar seguindo normas técnicas mundiais, ou seja, a despeito das necessidades clínicas, o uso da NPT fazia-se a partir do D+1, no sentido da profilaxia para manutenção de bom estado nutricional no intra-transplante, pois se acreditava que a ingestão pobre colaborava com efeitos indesejáveis do transplante (Weisdorf et al., 1987). Entretanto com o amadurecimento clínico das equipes houve maior racionalidade do emprego da NPT, que foi utilizado de acordo com indicações específicas após os anos 2000.

Com relação à condição nutricional dos pacientes no pré-transplante, mostrou-se verdadeira a idéia de supor a DPC como uma causa para o uso ou não da NPT. Dos 125 pacientes do grupo NPT +, 113 possuíam avaliação nutricional, sendo que 22 pacientes NPT+, contra 5 pacientes do grupo NPT-, tiveram o diagnóstico de DPC no pré TCTH ( $p=0,049$ ). A variação de peso entre os dois grupos durante o curso do transplante não foi significativa ( $p 0,15$ ). Como demonstra o estudo realizado por Muscaritoli et al. (2002), a avaliação do peso como medida antropométrica para mensurar condição nutricional no curso do TCTH não é conclusiva devido ao excesso de fluídos parenterais recebidos, ocorrência de complicações renais e hepáticas que alteram o peso corporal.

Após a época em que a indicação profilática não estava sendo mais utilizada, a causa mais encontrada para o uso da NPT em nosso estudo foi a presença de mucosite oral em 59 (47%) do grupo NPT+ ocasionada pela toxicidade gastrointestinal do condicionamento. De acordo com Sheean et al. (2006), que também compararam o uso ou não da NPT e relacionam as suas conseqüências a fatores clínicos, há uma diferença estatística importante ( $p < 0,001$ ) de ocorrência de mucosite no grupo que recebeu NPT.

Outros estudos, inclusive de farmacoeconomia, mostram diferença entre pacientes com graus mais severos de mucosite, onde o uso de NPT, narcóticos e cuidados mais intensivos insuflam os gastos com o TCTHP (Sonis et al., 2001). O uso de forma protocolar em 18 pacientes (15%), anteriormente citados, também entra como causa importante de indicação entre o grupo NPT+. O uso a partir do D+1 até enxertia medular teve declínio a partir do ano de 2000, sendo utilizado somente até o ano 2002, após essa data, os casos tiveram a indicação de NPT baseada na condição clínica de aceitação alimentar. Destacamos que os avanços consideráveis nas técnicas de prevenção da mucosite e tratamento da emeses por drogas de ação central surtiram efeito na redução do uso de NPT após 2002.

A indicação foi baseada quando a ingestão oral fazia-se menor que 1000Kcal/dia, disfunção calórica essa provocada por mucosite, inapetência e náusea ou diarreia, acompanhada de distúrbios hidroeletrólíticos e perfil de déficit de albumina. Tais parâmetros creditavam o paciente para o uso de NPT. Esta mesma tendência foi também demonstrada por Rzepecki et al. (2007) em estudo recente.

No grupo NPT+, a mediana do tempo de uso foi de 14 dias, tempo esse que se equipara com o tempo mediano de enxertia neutrofílica (16 dias), onde a severidade da mucosite, maior indicação da NPT, termina quando se evidencia a melhora da ingestão oral.

Uma das implicações mais ocorrentes e temerosas de quem recebe NPT, ou da ineficiência da alimentação oral, são as alterações laboratoriais, principalmente as que dizem respeito ao perfil glicêmico, hepático e renal resultantes de formulações usuais de NPT (Rollins, 1993; Silva, Waitzberg, 1998). No TCTH essa preocupação torna-se mais clara devido à somatória dos danos orgânicos induzidos pela ação de altas doses de quimioterapia/radioterapia.

A formulação da NPT era estipulada a partir da elaboração individualizada a cada paciente pelo médico responsável pelo paciente, tendo como base a inclusão calórica de 30 a 35 Kcal/kg. A NPT era calculada com 20% de sua caloria total em lipídeos, 16% em aminoácidos a 10% e 64% em glicose a 50%. O objetivo final era obter uma relação entre Kcals não proteica/Nitrogênio protéico entre 140-145 (Faintuch, Faintuch, 1985).

Os cálculos de sais minerais e eletrólitos eram feitos a partir da necessidade de cada paciente, avaliada através dos exames laboratoriais diários. Por esse motivo, o estudo demonstra o perfil laboratorial de glicemia de jejum, perfil hepático, perfil renal e albumina sérica no acompanhamento dos grupos NPT+ e NPT- no curso do TCTH. Comprovando as evidências literárias, com relação à prevalência de hiperglicemia nos pacientes que recebem NPT, a mediana do valor de glicemia de jejum foi de 125,5 mg/dl no grupo NPT+, apresentando assim maiores índices de hiperglicemia em relação ao grupo NPT- ( $p < 0,0001$ ). A preocupação do estudo a respeito do perfil glicêmico que a NPT provocaria advém da influência negativa descrita entre o aumento da taxa de glicemia para o aumento de infecção, em um grupo de pacientes em que as intercorrências infecciosas são de alta gravidade (Sheean et al., 2006).

Relacionando a ocorrência de infecções, os grupos foram estudados quanto à presença ou não de infecção, patógeno documentado e foco de infecção, considerando cateter e corrente sanguínea. O uso de NPT e infecções de cateter é uma preocupação cada vez mais atual, sendo cogitado como fator responsável pela contaminação do cateter e posteriormente da corrente sanguínea (Petersen et al., 1986; Silva, Waitzberg; 1998). Em nossa casuística, 64 (32%) apresentaram infecção durante o período de internação, com  $p = 0,88$  entre os grupos NPT+ e NPT-. Em relação à infecção do cateter, em 47(24%) apresentaram-na ( $p = 1,0$ ). A não relação entre infecções de cateteres e o uso de NPT em nossas instituições já havia sido demonstrada por um trabalho anterior realizado por Felicetti (2004), estabelecendo as variáveis que implicariam no acometimento infeccioso dos cateteres semi-implantáveis de longa permanência, que são utilizados para no TCTH e concomitante infusão de NPT. Nesse estudo foram analisados 152 pacientes, totalizando 1.944 dias, com média de 12,7 (0 - 35) dias, e não demonstrou significância para ocorrência de infecção e NPT ( $p = 0,25$ ) (Felicetti, 2004).

Em todos os pacientes estudados que apresentaram infecção, independente de onde foi encontrado o foco, seja na corrente sanguínea ou no cateter, todos tiveram isolado em cultura um agente causal. Em estudos anteriores, há relação entre aparecimento de *Cândida sp* entre os pacientes que apresentavam hiperglicemia sob o uso de NPT, dados que não foram encontrados em nosso

estudo, mesmo sendo a hiperglicemia um fator destacado pela NPT (Curry, Quie, 1971). Frisamos que todos nossos pacientes utilizaram empiricamente 200mg IV de fluconazol durante a fase de neutropenia severa e condicionamento, fator possivelmente responsável pelo não encontro de *Cândida sp* em nossos casos (Oliveira et al., 2002).

Outro fator que interfere no curso do transplante e no também foco do trabalho foi a função hepática, órgão que se faz atingido não só pela NPT com alta concentração de lipídeos, mas também pela ação dos quimioterápicos e radioterapia utilizados na citorredução, a exemplo do Bu, ciclofosfamida e TBI. Neste sentido, estudamos os resultados de exames laboratoriais durante todo o curso do TCTH até a alta. Os exames analisados foram: BT e frações, FA, GGT, TGO e TGP. Não observamos diferenças estatísticas entre os grupos NPT+ e NPT- para a FA e GGT, TGO e TGP e BI. Entretanto, os valores da BT e BD foram aumentados nos pacientes que receberam NPT, (BT  $p= 0,002$  e BD  $p= 0,003$ ).

Uma das complicações que se associa à função hepática alterada ou até mesmo a define é a ocorrência da DVOH no curso do transplante. Estudando a categoria DVOH nos dados da nossa casuística, obteve-se 40 (20)% de incidência, sendo 15(43%) graduação leve, 11(31%) moderada e 9 (26%) grave. Ao estudar os pacientes que apresentaram DVOH e compará-los entre os grupos NPT+, 36 (90%) e NPT- 4 (10%), obteve-se uma diferença estatística ( $p < 0,0001$ ). A BT e DVOH, de igual importância significativa nos grupos NPT+, definiram a validação do uso de NPT como causador do dano hepático. Tornou-se evidente por nossos achados que o aumento de BD coincidiu com maior freqüência de DVOH. A alteração da função hepática é destacada por ocorrência de lesões hepatocelulares, traduzidas inicialmente por aumento de TGO e TGP, e o uso prolongado de NPT e posteriormente pela elevação de BT e frações, além de outras enzimas canaliculares. Essas alterações, se persistentes, resultam em destruição hepática e falência do órgão (Tang et al., 1986).

Citando Hwang et al. (2000), uma das alternativas para a prevenção de lesões hepáticas é o uso de NPT cíclica. Eles demonstram que no uso de NPT cíclica contra NPT não cíclica, há maior aumento de BT e frações, FA, TGO e TGP e albumina no último grupo.

A partir dessa estratégia, observa-se que a função hepática poderia ser menos lesada, pois no TCTH o fígado também sofre com a ocorrência de DVOH, o que confere uma mortalidade importante (Jones et al., 1987). Em análise univariada, quando avaliada a ocorrência de DVOH em até 30 dias, a presença de DVOH correlacionou-se ao uso da NPT ( $p < 0,0002$ ). Observou-se também a relação entre a data de realização do TCTH, anterior ao ano de 2002, com diferença estatística para a ocorrência de DVOH, vinculando cada vez mais a ocorrência de DVOH ao uso de NPT, pois antes de 2002, a NPT era mais utilizada como profilaxia, descrita como uso protocolar e utilizada desde o D+1 até a recuperação neutrofílica. Em análise multivariada para fator de risco para DVOH, a NPT aparece como fator de risco isolado ( $p < 0,005$ , IC: 1,6-15,6), demonstrando assim uma necessidade de avançar nos estudos para reduzir o dano hepático nos pacientes com NPT+. Entendendo a necessidade de ajustes diários a partir das complicações advindas ao uso de NPT e/ou conjugado a outros danos hepáticos por uso de medicações, nosso estudo mostra que em 15 (12%) casos a solução inicial com 20% de lipídeos era substituída por Hepamino/aminoplasmol na tentativa de amenizar a injúria hepática (Capacci, Silva, 1985).

No período de tempo após a fase de citorredução até a recuperação da hematopoese, as conseqüências da mielotoxicidade por efeitos das drogas levam à demanda continuada de hemocomponentes para a manutenção de órgãos vitais. O estudo preocupou-se em correlacionar a NPT com a dependência transfusional, pela gravidade das duas terapêuticas. A mediana de recebimento de hemotransfusões mostrou que a média de infusões de CGV foi de 6 unidades e PQL de 36 unidades. Comparando os dois grupos, a infusão de CGV não mostrou significância em ( $p=0,68$ ), porém a infusão de PQL foi mais freqüente no grupo NPT+ ( $p= 0,003$ ). Entendendo o condicionamento como fator importante para o aparecimento e gravidade de mucosite, e sendo ela a principal causa do uso de NPT, a maior dependência plaquetária pode ser explicada relacionada a esse fato, pois a mesma agressividade do condicionamento para toxicidade gastrointestinal também acontece na medula óssea, onde os megacariócitos são facilmente diminuídos por ação da quimioterapia.

Sheean e Braunschweig (2006), em descrição retrospectiva, relacionaram a tendência à dependência plaquetária no grupo que recebe NPT, em detrimento ao que não a recebe ( $p= 0,08$ ); porém, os dados destes autores não são comparáveis ao nosso estudo, pelo fato de termos avaliado também o transplante autólogo. Ainda citando os mesmos autores acredita-se que o emprego de fator de crescimento (GCSF) para recuperação medular no transplante autólogo interfira na manutenção das plaquetas necessitando assim de maior aporte transfusional.

Cetin et al. (2002), em um estudo não randomizado que comparou grupos recebendo NPT e NPP, demonstraram diferença estatística para dependência plaquetária no grupo com NPT. Nossos achados não são comparáveis aos destes autores por eles terem avaliado apenas pacientes submetidos ao transplante autólogo, entretanto, em comum conosco, os autores demonstraram a relação de dependência transfusional em dois grupos que receberam NP e o incremento de infusão plaquetária ocorreu somente no grupo de NPT. Outro aspecto relevante que observaram foi a maior incidência de hiperglicemia no grupo de NP como no nosso caso, entretanto não obtivemos mais infecções no grupo NPT+, conforme descrito por eles.

A fase de enxertia é documentada com a recuperação medular e presença de granulócitos de forma continuada. Esta fase é concomitante ao início da recuperação dos danos extramedulares como mucosite, diarreia e redução dos riscos de infecções (Thomas, 2002). Neste sentido, os fatores de risco advindos da fase neutropênica são cada vez mais determinantes para possíveis intervenções e conseqüente redução da morbi-mortalidade relacionada à fase aplástica.

No estudo em questão, o tempo mediano para a enxertia foi de 15 (7-28) dias. Tentando analisar o uso de NPT no impacto da enxertia neutrofílica, obteve-se como resultado um tempo superior a 2 dias para o grupo NPT+ versus NPT- ( $p= 0,03$ ). A enxertia neutrofílica avaliada até D+ 30 esteve próxima à significância ( $p=0,06$ ) para enxertia mais demorada no grupo NPT+.

Outro achado notório foi a enxertia plaquetária, que confere menor risco de morbi-mortalidade relacionada a sangramentos e menor dependência transfusional de concentrados de plaquetas. A análise para enxertia plaquetária foi realizada considerando o risco competitivo e a incidência cumulativa com ( $p = 0,0004$ ) entre os

grupos NPT+ e NPT-. O tempo mediano para enxertia plaquetária foi de 19 (8-90) dias. O grupo NPT- mostrou um tempo inferior, 16 (11-35) dias versus 20 (8-90) dias para o grupo NPT+ ( $p= 0,012$ ). Este tempo prolongado no grupo NPT+ foi significativo na análise univariada do dia + 60 ( $p<0,0001$ ); entretanto, esta significância foi perdida na análise multivariada (HR de 0,84; IC de 0,6-1,2,  $p= 0,43$ ). Não observamos documentação semelhante na literatura. No tocante à análise multivariada para enxertia plaquetária, o único fator significativo foi a fonte de células, sendo a enxertia mais precoce quando se utilizou as CTH de sangue periférico (HR= 2,20  $p=0,0003$ ).

A DECHa é uma das complicações mais importantes desenvolvidas nos primeiros 100 dias após o TCTH e mostra-se com impacto importante na sobrevida. Uma interessante observação foi a maior frequência de DECHa no grupo NPT+ ( $p= 0,05$ ). Em trabalhos realizados com TCTH alogênicos relacionando DECHa e condição nutricional, a NPT não trouxe um bom resultado quando avaliada como fonte de alimentação ao paciente. A DECH aguda é uma complicação importante nos 100 primeiros dias do TCTH alogênico. Segundo Mattsson et al. (2006), o aumento da severidade da DECHa se correlaciona diretamente ao número de dias em jejum, sendo que mais de nove dias em jejum se relacionou com DECH grau III-IV. Sabe-se que o dano intestinal induzido pelo condicionamento e agravado pelo jejum resulta em maior severidade os danos de células da mucosa intestinal produtoras de IGA, molécula responsável por diminuição do processo inflamatório local e conseqüente bacteremia (Goldberg et al., 2005; Hanson et al., 1980). Neste sentido, a alimentação enteral exerce um fator protetor, assim como uma ingestão oral mínima. Não existem, por razões éticas, comparações entre NPT e alimentação enteral. Quanto à fisiopatologia do aumento de DECHa induzido pelo jejum e/ou NPT, os danos da mucosa e placas de Peyer levam a deficiência de interleucina-10 e interleucina-4, ou seja da via Th2 e daí ao efeito protetor destas citocinas (Hill et al., 1997). Células T do doador, numa fase secundária do processo inflamatório, apresentam-se, em modelos animais, com aumento de expressão de interferon- $\gamma$ , alimentando assim o efeito da tempestade das citocinas com evidência de inflamação (Hill, Ferrara, 2000; Ohta et al., 2003). Em síntese, é possível que a NPT no TCTH alogênico influencie na permeabilidade, produção de citocinas e no ambiente do TGI induzindo à DECHa.

Em nossa casuística a ocorrência de DECHa até o D+100 ocorreu em 51% e obteve-se uma tendência à significância para risco desta complicação no grupo NPT+ ( $p= 0,05$ ) na análise univariada. Entretanto, na análise multivariada, esta significância foi mantida para o mesmo grupo ( $p=0,03$ , IC de 1,1-2,6). Quando analisamos a NPT juntamente com o acometimento de DECHa grau III-IV, obtivemos 40 (22%) de ocorrência, o que enfoca a importância da associação da DECHa e NPT, bem como a sua severidade.

Analisando a TRM em 1 ano por incidência cumulativa em análise univariada, houve a ocorrência de 95 casos (40%). Quando realizada análise multivariada para TRM entre fatores como idade mediana maior que 34 anos, sexo, NPT e data do TMO, o uso de NPT foi fator de risco para TRM em 1 ano,  $p: 0,01$  com IC: 1,2-3,0.

Em estudo realizado por Muscaritoli et al. (1998), a ocorrência de DECHa foi o único fator relacionado a TRM no grupo que recebeu NPT baseada em glicose. Em nosso estudo a DECHa foi avaliada para TRM de uma forma geral, não sendo separada da forma crônica, e constituiu-se em segunda causa de TRM, observada em 10% dos casos. O tratamento estatístico dado por Muscaritoli et al foi diferente do nosso, ao considerar somente casos de DECH aguda analisando mortalidade; os resultados não são, portanto, comparáveis.

Em relação à sobrevida geral nos dois grupos, NPT+ e NPT-, não houve diferença  $p=0,17$ . Destacamos que essa análise foi pouco explorada na literatura vigente. Acreditamos que ao analisar uma casuística maior, seja possível obter significância, uma vez que a DECHa, DVOH, enxertia neutrofílica e plaquetária e a TRM foram associadas ao uso de NPT no presente estudo.



## **6. CONCLUSÕES**

---

O estudo retrospectivo comparativo entre dois grupos submetidos a TCTH alogênico quanto ao uso ou não da NPT durante o curso do transplante concluiu:

- A NPT é fator de risco para DVOH e TRM quando analisada conjuntamente com data do transplante, demonstrando que quando utilizada de forma profilaticamente seu uso causou maiores implicações clínicas;
- A enxertia plaquetária mostrou-se menor no grupo no grupo NPT+, enquanto a enxertia neutrofílica demonstrou apenas uma tendência a ser menor neste grupo. A dependência transfusional foi significativa, com maior número de transfusões de plaquetas no grupo NPT+;
- O peso corporal não foi um parâmetro fidedigno para o acompanhamento do aporte nutricional no curso do TCTH. Os pacientes com avaliação nutricional de DPC utilizaram mais NPT do que os eutróficos;
- A hiperglicemia foi mais freqüente no grupo NPT+, porém não refletindo no aumento de infecções fúngicas durante o TCTH. A BT e D mostrou-se aumentada no grupo NPT+ e diretamente relacionada à incidência de DVOH, fator importante para risco, apontando uma necessidade de avaliação quanto ao uso contínuo da NPT;
- A DECHa foi mais frequente nos pacientes em que usaram a NPT, porém não foi relacionada a TRM;
- Em relação à mortalidade relacionada ao transplante, até um ano após o procedimento o uso da NPT foi significativo em análise multivariada conjuntamente com idade maior que 34 anos, sexo e data do transplante, configurando assim o uso da NPT um fator de risco para o TCTH;
- A sobrevida global dos pacientes analisados não foi diferente e, portanto, não significativa entre os grupos comparados, porém a TRM foi maior no grupo NPT+.



## Anexo 1 – Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa



Comitê de Ética em Pesquisa - CESSM  
Rua Santa Marcelina, 177 - CEP: 05270-070 - São Paulo - SP  
Fone(011) 8170.8000 - 8170.6237 - Fax (11) 8524.8280  
[www.santamarcelina.org](http://www.santamarcelina.org) - [comlscpps@santamarcelina.org](mailto:comlscpps@santamarcelina.org)

CEP nº 23/07

São Paulo, 01/08/2007

Ilmo. (s). Sr. (a).

Pesquisador (a): Bruna Tirapelli Gonçalves

Orientador: Dr. José Salvador Rodrigues de Oliveira

### Ref.: Projeto de Pesquisa

Vimos informar que o Comitê de Ética em Pesquisa da Casa de Saúde Santa Marcelina analisou e aprovou sem restrições, o Projeto intitulado **"IMPLICAÇÕES DO USO DE NUTRIÇÃO PARENTERAL TOTAL (NPT) NO TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA ALOGÊNICO"** - na centésima quinta reunião do dia primeiro de agosto de dois mil e sete.

Solicitamos que encaminhe os relatórios parciais e finais, bem como envie-nos possíveis emendas e novos termos de consentimento livre e esclarecido, notifique qualquer evento adverso sério ocorrido no centro e novas informações sobre a segurança/ toxicidade da medicação para que possamos fazer o devido acompanhamento deste estudo.

**Dra. Maria Sheila Guimarães da Rocha**

Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa - CESSM



Universidade Federal de São Paulo  
Escola Paulista de Medicina

Comitê de Ética em Pesquisa  
Hospital São Paulo

São Paulo, 8 de julho de 2005.  
CEP 0210/05

Dir(a). Sr(a).  
Pesquisador(a) BRUNA TIRAPELLI  
Co-Investigadores: José Salvador R de Oliveira  
Disciplina/Departamento: Hematologia e Hemoterapia/Medicina da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo  
Patrocinador: Recursos Próprios.

### PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA INSTITUCIONAL

Ref. Projeto de pesquisa intitulado: "Implicação do uso da nutrição parenteral total no transplante de medula óssea alogênico".

**CARACTERÍSTICA PRINCIPAL DO ESTUDO:** Retrospectivo - prontuários.  
**RISCOS ADICIONAIS PARA O PACIENTE:** Sem risco, sem procedimentos invasivos.  
**OBJETIVOS:** Relacionar e avaliar as implicações do uso da NPT em pacientes submetidos a transplante de medula óssea alogênico.  
**RESUMO:** Serão observadas as avaliações nutricionais realizadas pré transplante de medula óssea (TMO) e ao término do uso da nutrição parenteral (NPT) e/ou final de tratamento. Essa avaliação deverá ser expressa por peso, altura, dados laboratoriais como albumina sérica. O estudo será retrospectivo, com base em dados de prontuários do Hospital São Paulo e Hospital Santa Marcelina, no período de agosto de 93 a dezembro de 2003. Serão comparados 2 grupos: os que utilizaram NPT e os que não utilizaram. Serão analisados pacientes com LMC- fase crônica (77 casos), LMC-fase acelerada e crise blástica, Mieloma Múltiplo -19 casos, Depressões medulares-2 casos, Síndrome mielodisplásica - 7 casos, Trombocitopenia -1 caso, Leucemia Mielóide Aguda-28 casos, Leucemia Linfóide Aguda 29 casos, Linfoma Não Hodgkin 22 casos, Anemia Aplástica Severa 34 casos, Anemia de Fanconi 2 casos, Hemoglobinúria Paroxística Noturna 5 casos, perfazendo uma casuística de 247 casos.  
**FUNDAMENTOS E RACIONAL:** Estudo retrospectivo, analisando pacientes submetidos a transplante de medula óssea, com e sem nutrição parenteral.  
**MATERIAL E MÉTODO:** Os dados serão coletados em prontuários de pacientes transplantados no Hosp SP e Santa Marcelina.  
**TGE:** Não se aplica.  
**DETALHAMENTO FINANCEIRO:** sem financiamento externo - R\$ 602,00.  
**CRONOGRAMA:** 18 meses.  
**OBJETIVO ACADÊMICO:** Mestrado.  
**ENTREGA DE RELATÓRIOS PARCIAIS AO CEP PREVISTOS PARA:** 3/7/2005 e 28/6/2007.

O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo **ANALISOU e APROVOU** o projeto de pesquisa referenciado.

1. Comunicar toda e qualquer alteração do projeto e tempo de consentimento livre e esclarecido. Nestas circunstâncias a inclusão de pacientes deve ser temporariamente interrompida até a resposta do Comitê, após análise das mudanças propostas.
2. Comunicar imediatamente ao Comitê qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento do estudo.
3. Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos para possível auditoria dos órgãos competentes.

Atenciosamente,

Prof. Dr. José Osmar Medina Pestana  
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa da  
Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo

---

**Anexo 2 – Ficha clínica para aquisição dos dados clínicos e laboratoriais.**

Nome: \_\_\_\_\_RGH: \_\_\_\_\_

Idade: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_

Diagnóstico: \_\_\_\_\_

Tempo de doença \_\_\_\_\_

Data internação TCTH: \_\_\_\_\_ Peso entrada \_\_\_\_\_

Altura entrada \_\_\_\_\_ SC entrada \_\_\_\_\_

**Status pré TCTH:**Atividade da doença  sim  não  MO  Sangue periféricoRemissão:  RC  RP Confirmada por: \_\_\_\_\_**Avaliação nutricional Pré-TCTH (descrição)**

---

---

**Cateter**

Tipo de cateter utilizado: \_\_\_\_\_

 colonizado  IRC  ISRC  sem intercorrências infecciosas**Doença Venóclúsiva hepática**  ausente  presente  leve  
 moderada  
 grave

**Enxertia**

Pega leucócitos D+ \_\_\_\_\_ Pega plaquetária D+ \_\_\_\_\_

**Alta**

SC \_\_\_\_\_ Peso \_\_\_\_\_ Status Nutricional \_\_\_\_\_

**Infecções**

Bacterianas ( ) não ( ) sim Bactéria \_\_\_\_\_ Uso de med \_\_\_\_\_

Dias tto \_\_\_\_\_ Tempo do TCTH \_\_\_\_\_

Fungicas ( ) não ( ) sim Fungo \_\_\_\_\_ Uso de med \_\_\_\_\_

Dias tto \_\_\_\_\_ Tempo do TCTH \_\_\_\_\_

Virais ( ) não ( ) sim Fungo \_\_\_\_\_ Uso de med \_\_\_\_\_

Dias tto \_\_\_\_\_ Tempo do TCTH \_\_\_\_\_

**Tempo de aplasia**

Granulócitos inferior a 1000mm \_\_\_\_\_ dias

**Uso de NPT** ( ) não ( ) sim**tempo de uso:** \_\_\_\_\_**indicação por:** \_\_\_\_\_início: D+ \_\_\_\_\_ término **D+** \_\_\_\_\_**Uso de** ( ) Aminoplasmol ( ) Hepaminol ( ) Outros**Motivo:**

( ) DECH Agudo

D+ \_\_\_\_\_

sítios \_\_\_\_\_ Graduação \_\_\_\_\_

**DECH CRÔNICA -****TRATAMENTO**

( ) CSA+ PRED

( ) PRED

( ) MMF + PDN

( ) IMG

( ) TALIDOMIDA

( ) OUTROS





**REGIME DE CONDICIONAMENTO****PROFILAXIA DECH****( ) GRUPO I**

( )

METROTEXATE

Bu (16) CY (120)

CY (120) Mel (120 )

( )

METROTEXATE + CSA

BU ( 12) CY ( 120)

( )

MTX + CSA + PREDNISONA

**( ) GRUPO II**

BU (16) CY (150)

( )

MMF + PRDNISONA

CY (120 TBI(1200)

CY (120 TBI (1320)

BU (12) CY (120) VP-16 (1200)

**( ) GRUPO III**

MEL (100)

CY (2 G) FLUDARA (150)

BU (8) ATG (40) FLUDARA (150)

**( ) GRUPO IV**

Outros

condicionamentos \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Complicações

Clínicas: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**Doador**

Sexo ( ) M ( ) F ( ) relacionado ( ) não relacionado

**Tipagem ABO/Rh**

Doador

ABO \_\_\_\_\_ Rh \_\_\_\_\_

Receptor

ABO \_\_\_\_\_ Rh \_\_\_\_\_

**Títulos**

DOADOR

	TA	Após aquec.
anti A		
anti B		

RECEPTOR

	TA	Após aquec.
anti A		
anti B		

**Números de células infundidas**

CD34/Kg \_\_\_\_\_

Vol /SP \_\_\_\_\_

TNC/Kg \_\_\_\_\_

Vol/MO \_\_\_\_\_

**Hemocomponentes:****PQL:**

Pré-TCTH: \_\_\_\_\_ Intra: \_\_\_\_\_ Pos: \_\_\_\_\_

**CGV:**

Pré-TCTH: \_\_\_\_\_ Intra: \_\_\_\_\_ Pos: \_\_\_\_\_

**Anexo 3- Formulação da NPT padrão (Faintuch, Faintuch, 1985)**

**Tipo específico da dieta:** pacientes em hipermetabolismo

**Valor calórico calculado:** 30 a 35 Kcal/kg

**Via de administração:** cateter central

**Volume de administração:** volume total em 24 horas

<b>Nutrientes</b>	<b>Composição</b>
Glicose 50%:	64% de concentração
Lipídeos:	20% de concentração
Aminoácidos 10%:	16%de concentração
Cloreto de Sódio 20%	20 ml
Cloreto de potássio 19,1%	20 ml
Fosfato de potássio 10%	15 ml
Sulfato de magnésio 10%	15 ml
Gluconato de cálcio 20%	15 ml
Polivitamina A	10 ml
Polivitamina B	5 ml
Politrace 5	5 ml
Insulina Simples	5U

**Anexo 4- Formulação da NPT para hepatopata (Fisher et al., 1976)**

**Tipo específico da dieta:** paciente em insuficiência hepática

**Valor calórico calculado:** 30 a 35 Kcal/kg

**Via de administração:** cateter central

**Volume de administração:** volume total em 24 horas

<b>Nutrientes</b>	<b>Composição: g/1000ml</b>
Glicose 50%:	230
Aminoácidos Essenciais	21.5
Aminoácidos não essenciais	19
Cloreto de Sódio 20%	30 mEq/L
Fosfato de potássio 10%	25 mEq/L
Sulfato de magnésio 10%	8 mEq/L
Gluconato de cálcio 20%	4 mEq/L
Polivitamina A	10 ml
Polivitamina B	5 ml
Politrace 5	5 ml
Insulina Simples	5U

**Anexo 5- Formulação da NPT para nefropata (Riella, 1985)**

**Tipo específico da dieta:** pacientes em insuficiência renal

**Valor calórico calculado:** 30 a 35 Kcal/kg

**Via de administração:** cateter central

**Volume de administração:** volume total em 24 horas

<b>Nutrientes</b>	<b>Composição</b>
Glicose 70%:	500 ml
Lipídeos 10 a 20%	250 ml
Aminoácidos 10%:	500 ml
Cloreto de Sódio 20%	20 ml
Cloreto de potássio 19,1%	12ml
Fosfato de potássio 10%	10 ml
Sulfato de magnésio 10%	4ml
Gluconato de cálcio 20%	5 ml
Polivitamina A	10 ml
Polivitamina B	5 ml
Politrace 5	5 ml
Insulina Simples	5U

**Anexo 6 – Valores de referência dos parâmetros laboratoriais analisados das duas instituições participantes do estudo****Albumina:**

Unidade: g/dl

Referência: 3,2 a 5,6

Método: automatizado

**TGO:**

Unidade: U/L

Referência: até 32

Método: automatizado

**TGP:**

Unidade: U/L

Referência: até 31

Método: automatizado

**FA:**

Unidade: U/L

Referência: 50 a 250

Método: automatizado

**GGT:**

Unidade: U/L

Referência: 1 a 24

Método: automatizado

**BT:**

Unidade: mg/dl

Referência: 0,2 a 1,0

Método: automatizado

**BD:**

Unidade: mg/dl

Referência: 0,1 a 0,4

Método: automatizado

**BI:**

Unidade: mg/dl

Referência: 0,1 a 0,6

Método: automatizado

**Creatinina:**

Unidade: mg/dl

Referência: 0,6 a 1,0

Método: automatizado

**Uréia:**

Unidade: mg/dl

Referência: 10 a 50

Método: automatizado

**Glicemia:**

Unidade: mg/dl

Referência: 75 a 99

Método: automatizado

## **8. REFERÊNCIAS**

---



- Aker SN, Cheney CL, Sanders JE, Lenssen PL, Hickman RO, Thomas ED. Nutritional support in marrow graft recipients with single versus double lumen right atrial catheters. *Exp Hematol*. 1982 Oct;10(9):732-7.
- Alcoser PW, Burchett S. Bone marrow transplantation: immune system suppression and reconstitution. *Am J Nurs*. 1999 Jun;99(6):26-31.
- American Medical Association. Department of Foods and Nutrition Multivitamin preparations for parenteral use. A statement by the Nutrition Advisory Group. 1975. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1979 Jul-Aug;3(4):258-62.
- Anderson MA, Aker SN, Hickman RO. The double-lumen Hickman catheter. *Am J Nurs*. 1982 Feb;82(2):272-3.
- Anelli A. Quimioterapia de altas doses e transplante de medula óssea. *Folha do Servidor Público*. 1998 Set-Out:18.
- Bergerson SL. Nutritional support in bone marrow transplant recipients. In: Burt RK, Deeg HJ, Lothian ST, Santos GW. *Bone marrow transplantation*. Austin: Landes; 1998. p. 343-56.
- Blaise D, Maraninchi D, Archimbaud E, Reiffers J, Devergie A, Jouet JP, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for acute myeloid leukemia in first remission: a randomized trial of a busulfan-Cytosan versus Cytosan-total body irradiation as preparative regimen: a report from the Group d'Etudes de la Greffe de Moelle Osseuse. *Blood*. 1992 May 15;79(10):2578-82.
- Bonassa EMA. Transplante de células tronco hematopoiéticas de células tronco periféricas. In: Bonassa EMA. *Enfermagem em terapêutica oncológica*. 2a ed. São Paulo: Atheneu; 2000. p. 229-52.
- Burt KR, Wilson WH. Conditioning (preparative) regimes. In: Burt RK, Deeg HJ, Lothian ST, Santos GW. *Bone marrow transplantation*. Austin: Landes; 1998. p. 95-108.
- Capacci MLL, Silva AT. Insuficiência hepática: fisiopatologia, manejo e papel da nutrição parenteral. In: Riella MC, editor. *Suporte nutricional parenteral e enteral*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1985. p. 108-14.
- Cetin T, Arpacı F, Dere Y, Turan M, Oztürk B, Kömürcü S, et al. Total parenteral nutrition delays platelet engraftment in patients who undergo autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Nutrition*. 2002 Jul-Aug;18(7-8):599-603.
- Chopra R, McMillan AK, Linch DC, Yuklea S, Taghipour G, Pearce R, et al. The place of high-dose BEAM therapy and autologous bone marrow transplantation in poor-risk Hodgkin's disease. A single-center eight-year study of 155 patients. *Blood*. 1993 Mar 1;81(5):1137-45.
- Clift RA, Buckner CD, Appelbaum FR, Bryant E, Bearman SI, Petersen FB, et al. Allogeneic marrow transplantation in patients with chronic myeloid leukemia in the

chronic phase: a randomized trial of two irradiation regimens. *Blood*. 1991 Apr 15;77(8):1660-5.

Copelan EA, Biggs JC, Avalos BR, Szer J, Cunningham I, Klein JP, et al. Radiation-free preparation for allogeneic bone marrow transplantation in adults with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 1992 Feb;10(2):237-42.

Cunningham BA. Parenteral management. In: Lenssen P, Aker SN. Nutritional assessment and management during marrow transplantation. Seattle: Fred Hutchinson Cancer Research Center; 1985. p. 45-57.

Curry CR, Quie PG. Fungal septicemia in patients receiving parenteral hyperalimentation. *N Engl J Med*. 1971 Nov;285(22):1221-5.

Faintuch J, Faintuch JJ. Formulação, preparo e administração de soluções. In: Riela MC, editor. Suporte nutricional parenteral e enteral. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1985. p. 52-8.

Felicetti MAE. Incidência de infecção relacionada a cateter semi-implantável em pacientes submetidos a transplante alogênico de medula óssea [dissertação]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 2004.

Fischer JE, Rosen HM, Ebeid AM, James JH, Keane JM, Soeters PB. The effect of normalization of plasma amino acids on hepatic encephalopathy in man. *Surgery*. 1976 Jul;80(1):77-91.

Geibig CB, Owens JP, Mirtallo JM, Bowers D, Nahikian-Nelms M, Tutschka P. Parenteral nutrition for marrow transplant recipients: evaluation of an increased nitrogen dose. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1991 Mar-Apr;15(2):184-8.

Glucksberg H, Storb R, Fefer A, Buckner CD, Neiman PE, Clift RA, et al. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplantation*. 1974 Oct;18(4):295-304.

Goldberg J, Jacobsohn DA, Zahurak ML, Vogelsang GB. Gastrointestinal toxicity from the preparative regimen is associated with an increased risk of graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2005 Feb;11(2):101-7.

Gooley TA, Leisenring W, Crowley J, Storer BE. Estimation of failure probabilities in the presence of competing risks: new representations of old estimators. *Stat Med*. 1999 Mar 30;18(6):695-706.

Gray RJ. A class K-sample tests for comparing the cumulative incidence of a competing risk. *Ann Statist*. 1988;16:1141-54.

Hanson LA, Ahlstedt S, Andersson B, Carlsson B, Dahlgren U, Lidin-Janson G, et al. Keynote address--Sixteenth National Meeting of the Reticuloendothelial Society San Antonio, Texas December 5-8, 1979. The biologic properties of secretory IgA. *J Reticuloendothel Soc*. 1980 Dec;28(Suppl):1s-9s.

- Hensel N. Mhc and bone marrow transplantation In: Burt RK, Deeg HJ, Lothian ST, Santos GW. Bone marrow transplantation. Austin: Landes; 1998. p. 135-48.
- Hill GR, Crawford JM, Cooke KR, Brinson YS, Pan L, Ferrara JL. Total body irradiation and acute graft-versus-host disease: the role of gastrointestinal damage and inflammatory cytokines. *Blood*. 1997 Oct 15;90(8):3204-13.
- Hill GR, Ferrara JL. The primacy of the gastrointestinal tract as a target organ of acute graft-versus-host disease: rationale for the use of cytokine shields in allogeneic bone marrow transplantation. *Blood*. 2000 May 1;95(9):2754-9.
- Hwang TL, Chiang CL, Wang PN. Parenteral nutrition support after bone marrow transplantation: comparison of total and partial parenteral nutrition during the early posttransplantation period. *Nutrition*. 2001 Sep;17(9):773-5.
- Hwang TL, Lue MC, Chen LL. Early use of cyclic TPN prevents further deterioration of liver functions for the TPN patients with impaired liver function. *Hepatogastroenterology*. 2000 Sep-Oct;47(35):1347-50.
- Iravani M, Evazi MR, Mousavi SA, Shamshiri AR, Tavakoli M, Ashouri A, et al. Fludarabine and busulfan as a myeloablative conditioning regimen for allogeneic stem cell transplantation in high- and standard-risk leukemic patients. *Bone Marrow Transplant*. 2007 Jul;40(2):105-10. Epub 2007 Apr 30.
- Jacobson LO. The effect of spleen protection on mortality following x-radiation. *J Lab Clin Med*. 1949;34:1538-43.
- Jones RJ, Lee KS, Beschoner WE, Vogel VG, Grochow LB, Braine HG, et al. Venooclusive disease of the liver following bone marrow transplantation. *Transplantation*. 1987 Dec;44(6):778-83.
- Knobel E. Transplante de medula óssea. In: Knobel E. *Conduitas no paciente grave*. 2a ed. São Paulo: Atheneu; 1999. p. 1105-15.
- Lahuerta JJ, Grande C, Blade J, Martínez-López J, de la Serna J, Alegre A, et al. Myeloablative treatments for multiple myeloma: update of a comparative study of different regimens used in patients from the Spanish registry for transplantation in multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*. 2002 Jan;43(1):67-74.
- Lensen P, Aker SN. Nutritional assessment and management during marrow transplantation: a resource manual. Seattle: Fred Hutchinson Cancer Research Center; 1985.
- Lorenz E, Uphoff D, Reid TR, Shelton E. Modification of irradiation injury in mice and guinea pigs by bone marrow injections. *J Natl Cancer Inst*. 1951 Aug;12(1):197-201.
- Mattsson J, Westin S, Edlund S, Remberger M. Poor oral nutrition after allogeneic stem cell transplantation correlates significantly with severe graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant*. 2006 Nov;38(9):629-33.

McDonald GB, Sharma P, Matthews DE, Shulman HM, Thomas ED. Venocclusive disease of the liver after bone marrow transplantation: diagnosis, incidence, and predisposing factors. *Hepatology*. 1984 Jan-Feb;4(1):116-22.

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 Sep 15;66(5):610-6.

Muscaritoli M, Grieco G, Capria S, Iori AP, Rossi Fanelli F. Nutritional and metabolic support in patients undergoing bone marrow transplantation. *Am J Clin Nutr*. 2002 Feb;75(2):183-90.

Ohta K, Omura K, Hirano K, Kanehira E, Ishikawa N, Kato Y, et al. The effects of an additive small amount of a low residual diet against total parenteral nutrition-induced gut mucosal barrier. *Am J Surg*. 2003 Jan;185(1):79-85.

Oliveira JS, Kerbauy FR, Colombo AL, Bahia DM, Pinheiro GS, Silva MR, et al. Fungal infections in marrow transplant recipients under antifungal prophylaxis with fluconazole. *Braz J Med Biol Res*. 2002 Jul;35(7):789-98.

Organização Mundial da Saúde. *Obesidade: prevenindo e controlando a epidemia global: relatório da consultoria da OMS*. Favano A, tradutora. São Paulo: Roca; 2004.

Petersen FB, Clift RA, Hickman RO, Sanders JE, Meyers JD, Kelleher J, et al. Hickman catheter complications in marrow transplant recipients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1986 Jan-Feb;10(1):58-62.

Riella MC. Nutrição parenteral na insuficiência renal aguda e crônica. In: Riella MC, editor. *Suporte nutricional parenteral e enteral*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1985. p. 88-101.

Riul S, Aguillar OM. *Transplante de medula óssea: organização da unidade e assistência de enfermagem*. São Paulo: EPU; 1996.

Rizzo JD, Wingard JR, Tichelli A, Lee SJ, Van Lint MT, Burns LJ, et al. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation: joint recommendations of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, the Center for International Blood and Marrow Transplant Research, and the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2006 Feb;12(2):138-51.

Rollins CJ. Role of clinical pharmacy specialist in nutrition management of bone marrow transplant patient. *Nutrition*. 1993 Jul-Aug;9(4):313-22.

Ruberg RL, Mirtallo J. Vitamin and trace element requirements in parenteral nutrition: an update. *Ohio State Med J*. 1981 Dec;77(12):725-9.

- Rzepecki P, Barzal J, Sarosiek T, Szczylik C. Biochemical indices for the assessment of nutritional status during hematopoietic stem cell transplantation: are they worth using? A single center experience. *Bone Marrow Transplant*. 2007 Sep;40(6):567-72.
- Sax HC, Bower RH. Hepatic complications of total parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1988 Nov-Dec;12(6):615-8.
- Schetelig J, Bornhäuser M, Kiehl M, Schwerdtfeger R, Kröger N, Runde V, et al. Reduced-intensity conditioning with busulfan and fludarabine with or without antithymocyte globulin in HLA-identical sibling transplantation--a retrospective analysis. *Bone Marrow Transplant*. 2004 Mar;33(5):483-90.
- Sheean P, Braunschweig C. The incidence and impact of dextrose dose on hyperglycemia from parenteral nutrition (PN) exposure in hematopoietic stem cell transplant (HSCT) recipients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2006 Jul-Aug;30(4):345-50.
- Sheean PM, Braunschweig CA. Exploring the clinical characteristics of parenteral nutrition recipients admitted for initial hematopoietic stem cell transplantation. *J Am Diet Assoc*. 2007 Aug;107(8):1398-403.
- Sheean PM, Freels SA, Helton WS, Braunschweig CA. Adverse clinical consequences of hyperglycemia from total parenteral nutrition exposure during hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2006 Jun;12(6):656-64.
- Silva MLT, Waitzberg DL. Complicações da nutrição parenteral. In: Waitzberg DL. *Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica*. São Paulo: Atheneu; 1998. p. 855-61.
- Smith SM. Reduced-intensity transplantation for lymphoma. *Curr Treat Options Oncol*. 2006 Jul;7(4):295-305.
- Sonis ST, Oster G, Fuchs H, Bellm L, Bradford WZ, Edelsberg J, et al. Oral mucositis and the clinical and economic outcomes of hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2001 Apr 15;19(8):2201-5.
- Spitzer TR, Cottler-Fox M, Torrissi J, Cahill R, Greenspan A, Lynch M, et al. Escalating doses of etoposide with cyclophosphamide and fractionated total body irradiation or busulfan as conditioning for bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1989 Sep;4(5):559-65.
- Storb RF, Champlin R, Riddell SR, Murata M, Bryant S, Warren EH. Non-myeloablative transplants for malignant disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2001:375-91.
- Sullivan KM. Graft-versus-host disease. In: Thomas ED, Blume KG, Forman SJ, editors. *Hematopoietic cell transplantation*. Malden (MA): Blackwell Sciences; 1999. p. 515-36.

Tang RP, Chen MF, Hwang TL, Lin JN. [Hepatic dysfunction during longterm total parenteral nutrition]. *Changgeng Yi Xue Za Zhi*. 1986 Mar 20;9(1):10-6. Chinese.

Thomas D. Undernutrition in older adults. *Clin Geriatr Med*. 2002;18(4):661-928.

Weisdorf SA, Lysne J, Wind D, Haake RJ, Sharp HL, Goldman A, et al. Positive effect of prophylactic total parenteral nutrition on long-term outcome of bone marrow transplantation. *Transplantation*. 1987 Jun;43(6):833-8.

Weisdorf SS, Schwarzenberg SJ. Nutritional support of hematopoietic stem cell recipients. In: Thomas ED, Blume KG, Forman SJ, editors. *Hematopoietic cell transplantation*. 2nd ed. Malden: Blackwell Science; 1998. p. 723-32.

## Abstract

**Introduction:** Among complications that affect patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, those concerning nutritional performance are emphasized. These patients show hypermetabolism consequent to chemotherapy and/or radiotherapy, leading to gastrointestinal disorders such as nausea, vomiting, diarrhea, mucositis, taste alterations, salivation and anorexia, bringing to a reduction or minimal oral intake which results in significant nutritional deficiency. Frequently, hematopoietic stem cell transplanted patients require additional nutritional support for proper maintenance of caloric and protein demands. The total parenteral nutrition (TPN) is the most common form of nutrition used. Enteral nutrition is not advisable due to the risk of aspiration, sinusitis and vomiting, and changes in gastrointestinal transit in the antineoplastic therapy. The TPN causes disturbances of liver function, glucose metabolism and risk of infection, among other complications. **Objectives:** Evaluating clinical implications of using TPN in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, correlating them with the main transplant complications such as veno-occlusive disease, graft-versus-host disease and acute infections. We analyzed the relationship between TPN and glycemic alterations, liver function, engraftment of leukocytes and platelets, dependence on hemocomponents and overall survival. **Methods:** This retrospective and comparative study included 199 adult patients suffering from onco-hematological diseases and having been submitted to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from two hospitals with similar characteristics. Patients and transplant data were analyzed into two groups: patients receiving total parenteral nutrition (TPN + ) and patients who did not require TPN (TPN-).

**Results:** Using TPN proved to be a risk factor for isolated veno-occlusive liver disease ( $p = 0,005$ , CI: 1,6-15,6) when analyzed together with the date and type of transplantation scheme of myeloablative conditioning. The age lower than the median of 34 years old proved to be significant for the use of TPN ( $p = 0,0001$ ). Among the comparison of groups, the engrafting platelet proved to be significant worsening in the group TPN + ( $p = 0,0004$ ) and consequent dependence on platelets transfusion in this group ( $p = 0,003$ ). The hyperglycemia ( $p = 0,0001$ ), the total bilirubin ( $p = 0,002$ ) and direct bilirubin enhancement ( $p = 0,003$ ) were the laboratory tests which were significant in that group. The TPN was a risk factor for

mortality related to transplantation ( $p = 0,009$ , CI: 1,2-2,8) when considered together with the sex, transplantation date and age above the median. **Conclusions:** We conclude that when TPN was used as a prophylactic measure, it caused an increase in post-transplant complications such as the veno-occlusive liver disease, acute graft-versus-host disease and early mortality rate related to transplantation.



## **Bibliografia consultada**

Rother ET, Braga MER. Como elaborar sua tese: estrutura e referências. 2ª edição. São Paulo; 2005.

# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)