

## **Aspectos nutricionais em pacientes oncológicos pediátricos e adolescentes submetidos a transplante de células-tronco hematopoiéticas: uma revisão integrativa**

### **Nutritional aspects in pediatric and adolescent oncology patients undergoing hematopoietic stem cells transplantation: an integrative review**

DOI:10.34117/bjdv7n8-531

Recebimento dos originais: 07/07/2021

Aceitação para publicação: 23/08/2021

#### **Taiara Scopel Poltronieri**

**Orcid ID:** <https://orcid.org/0000-0003-2472-7717>

Nutricionista especialista em oncologia pelo Programa de Residência Multiprofissional em Oncologia do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Discente do Programa de Formação em Pesquisa Oncológica do INCA. Rio de Janeiro (RJ), Brasil  
E-mail: taiarapoltronieri@hotmail.com

#### **Aline Pereira Pedrosa**

**Orcid ID:** <https://orcid.org/0000-0003-2015-5336>

Nutricionista especialista em oncologia pelo Programa de Residência Multiprofissional em Oncologia do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Discente do Programa de Formação em Pesquisa Oncológica do INCA. Rio de Janeiro (RJ), Brasil  
E-mail: alinepp.nut@gmail.com

#### **Daiane Cristina Guerra**

**Orcid ID:** <https://orcid.org/0000-0003-0910-4714>

Nutricionista  
Mestre em Ciências Médicas pela Universidade de São Paulo (USP). Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), Hospital do Câncer I (HCI). Rio de Janeiro (RJ), Brasil  
E-mail: daianenutri@gmail.com

#### **RESUMO**

O transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) está relacionado ao desenvolvimento de diversos sintomas de impacto clínico e nutricional. Verificar as implicações clínicas e nutricionais do TCTH em crianças e adolescentes e as vias de terapia nutricional utilizadas. Foi realizada uma revisão integrativa da literatura até agosto de 2019, em três bases de dados (PubMed, Web of Science e Bireme). Foram incluídos estudos originais, disponibilizados na íntegra, publicados em português, inglês ou espanhol, que abordassem crianças e/ou adolescentes submetidos a TCTH, avaliando aspectos nutricionais em qualquer fase do tratamento. Cinco artigos cumpriram os critérios de inclusão. Observaram-se entre os estudos elevado uso de suporte nutricional e propensão à benefícios nutricionais e clínicos pela implementação da terapia nutricional. No entanto, não foi possível identificar a via de infusão mais adequada, visto também que não há consenso quanto à esta e às características dietéticas ideais para

estes indivíduos neste contexto clínico. **Conclusão:** Há limitação na literatura quanto a estudos avaliando o uso de terapia nutricional em crianças e adolescentes submetidos a TCTH. Atualmente, a escolha da terapia nutricional deve basear-se na avaliação clínica do paciente e em orientações de sociedades da área, já que evidências apontam para benefícios associados a esta prática.

**Palavras-chave:** Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas, Pediatria, Adolescentes, Terapia Nutricional.

## ABSTRACT

Hematopoietic stem cells transplantation (HSCT) is related to the development of several symptoms of clinical and nutritional impact. To verify the clinical and nutritional implications of HSCT in children and adolescents and the nutritional therapy routes used. An integrative literature review was accomplished until August 2019, in three databases (PubMed, Web of Science and Bireme). Original studies, with full-text availability, published in Portuguese, English or Spanish, approaching children and/or adolescents under HSCT, evaluating nutritional aspects in any treatment phase were included. Five articles complied the inclusion criteria. High use of nutritional support and a propensity of nutritional and clinical benefits by the nutritional therapy implementation were observed between the studies. However, it was not possible to identify the most appropriate infusion route, as there is not consensus on this and the ideal dietetics characteristics for these individuals in this clinical context. There is a limitation in the literature regarding studies evaluating the use of nutritional therapy in children and adolescents undergoing HSCT. Currently, the choice of nutritional therapy should be based on the patient's clinical assessment and on guidance from societies of the area, as evidence points to benefits associated with this practice.

**Key-words:** Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Pediatrics, Adolescents, Nutritional Therapy

## 1 INTRODUÇÃO

Segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA), para o biênio 2018-2019, ocorrerão 12.500 casos novos de câncer em crianças e adolescentes<sup>1</sup>. No Brasil, as neoplasias mais prevalentes na população infanto-juvenil são leucemias, seguidas de tumores epiteliais, linfomas e tumores no sistema nervoso central.<sup>1</sup> Quimioterapia, radioterapia e/ou cirurgia são os tratamentos mais comuns, entretanto alguns tipos de tumores infantis podem necessitar de transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH)<sup>2</sup>.

O TCTH é um procedimento de alta complexidade indicado no tratamento de diversas patologias, dentre as quais, destacam-se as doenças hematológicas e onco-hematológicas agressivas, além de distúrbios genéticos e autoimunes. O TCTH tem como objetivo restabelecer a função medular por meio da infusão intravenosa de células-tronco hematopoiéticas (CTH) após altas doses de quimioterapia e/ou radioterapia<sup>3</sup>. As

indicações de TCTH em doenças hematológicas malignas pediátricas são: leucemia linfóide aguda em primeira remissão, com alto risco de recidiva; leucemia mielóide aguda a partir da primeira remissão; leucemia mielóide crônica; síndromes mielodisplásicas; leucemia mielomonocítica juvenil; linfoma de Hodgkin e não Hodgkin a partir da segunda remissão; e linfocitose hemofagocítica<sup>4</sup>.

As CTH para o transplante podem ser oriundas da medula óssea, do sangue periférico ou do cordão umbilical e, podem ser provenientes do próprio paciente (TCTH autólogo) ou de um doador compatível (TCTH alogênico, haploidêntico ou singênico). A infusão celular ocorre após a realização do regime de condicionamento, que pretende facilitar o alojamento das células infundidas no microambiente hematopoiético para que a enxertia possa acontecer, promover o desenvolvimento de imunossupressão visando prevenir a rejeição do enxerto pelas células imunes do receptor e eliminar a doença de base, o qual se configura como principal objetivo deste processo<sup>5</sup>.

Indivíduos submetidos a esta modalidade de tratamento, em geral, apresentam diversos sintomas, dentre os quais estão os gastrointestinais que impactam diretamente na ingestão alimentar por via oral<sup>6,7</sup> e, conseqüentemente no estado nutricional e clínico desses pacientes, fato relacionado a um pior prognóstico<sup>8</sup>. Assim sendo, crianças e adolescentes submetidos a TCTH apresentam alto risco nutricional, o que demonstra a importância da oferta energética e de nutrientes de forma adequada<sup>9</sup>.

O presente estudo teve como objetivo revisar as implicações nutricionais e clínicas do TCTH em crianças e adolescentes submetidas a esse tipo de tratamento, juntamente com as vias de terapia nutricional disponíveis para utilização neste contexto.

## 2 METODOLOGIA

A presente revisão integrativa da literatura foi executada entre os meses de junho e agosto de 2018. Foram consultados os bancos de dados eletrônicos U.S. National Library of Medicine (PubMed), Web of Science e Biblioteca Virtual em Saúde (Bireme). Selecionaram-se os termos empregados nesta de acordo com o PubMed's Medical Subject Headings (MeSH) e os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS). Executaram-se os processos em língua inglesa, sendo compostos pelos seguintes termos e suas variações, divididos em blocos conceituais: "Hematopoietic Stem Cell Transplantation", "Pediatric", "Child", "Childhood", "Children", "Adolescent", "Nutrition Therapy" e "Nutritional Status". Os operadores booleanos "OR" e "AND" foram utilizados para a combinação dos descritores dentro de cada bloco e para

combinar os blocos entre si, respectivamente, com truncagem dos termos quando necessário.

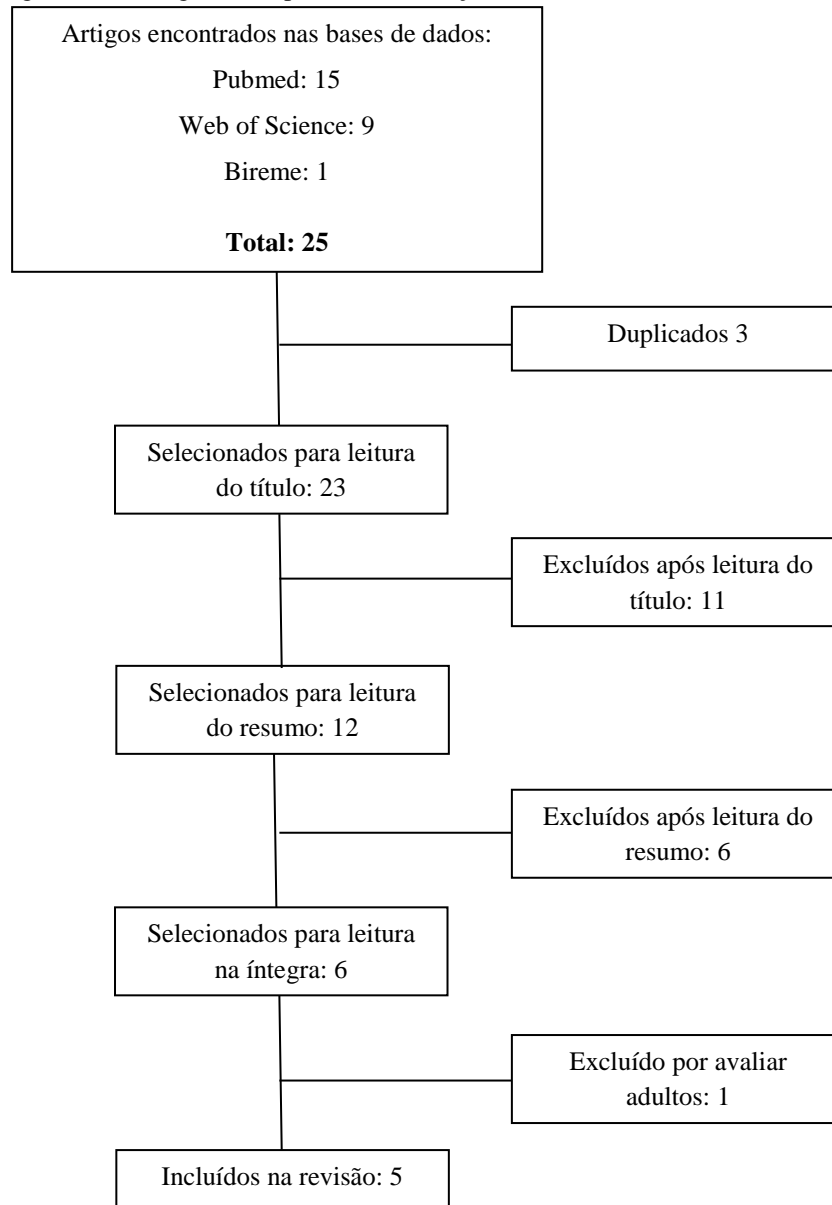
Consideraram-se os artigos publicados até agosto de 2019, não sendo determinado período inicial visando uma varredura ampla, em língua portuguesa, inglesa ou espanhola. Adicionalmente, foi feita uma busca manual por possíveis estudos que pudessem constar na lista de referências dos artigos selecionados.

Os critérios de inclusão da presente revisão foram: artigos originais, disponibilizados na íntegra, independente do desenho metodológico, que abordassem crianças e adolescentes, ou seja, indivíduos de 0 a 10 anos incompletos e de 10 a 20 anos incompletos<sup>10</sup>, respectivamente submetidos a TCTH, avaliando aspectos nutricionais, como estado nutricional e/ou terapia nutricional. As referências foram selecionadas a partir de seus títulos e resumos e, posteriormente a elegibilidade destas foi confirmada por revisão na íntegra dos artigos completos.

### **3 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Por meio das buscas realizadas, encontrou-se um total de 25 artigos. Destes, cinco foram incluídos na presente revisão com exclusão daqueles que não cumpriram os critérios de inclusão e dos duplicados. Não foi realizada avaliação da qualidade dos artigos selecionados, visto o pequeno número encontrado (**Figura 1**).

Figura 1 – Fluxograma do processo de seleção da literatura encontrada



As informações dos cinco estudos incluídos estão disponíveis na **Tabela 1**. As amostras variaram de 60 a 100 pacientes, com idades médias entre 8,5 anos e 10,6 anos<sup>11-14</sup>. Em um estudo a variação de idade dos pacientes foi de 0 anos até adultos jovens. Optou-se por manter esse artigo entre os selecionados, uma vez que foi realizado em pacientes brasileiros e aqueles acima de 18 anos foram minoria na amostra. Também pelo reduzido número de estudos na área com crianças e adolescentes exclusivamente<sup>9</sup>. Todos os estudos tiveram desenhos longitudinais, sendo quatro prospectivos<sup>11,14,9,13</sup> e um retrospectivo<sup>12</sup>. Os estudos abordaram pacientes com doenças malignas e não-malignas e realizaram avaliação da terapia nutricional empregada e do estado nutricional dos indivíduos<sup>9,11-14</sup>.

Tabela 1 – Principais características e resultados das associações encontradas pelos estudos incluídos na presente revisão

Autores Local	Objetivos	Desenho População	Avaliação nutricional Terapia nutricional	Resultados
Koç et al., 2017 [11]  Turquia	Avaliar o EN em crianças submetidas a TCTH em comparação com um grupo controle (saudável). Utilizar a MUAC como medida do EN em ambos os grupos.	Longitudinal(prospectivo) 40 crianças (F/M) no grupo de estudo (média de idade 9,2 ± 4,6 anos. 20 crianças (F/M) no grupo controle (média de idade 9,0 ± 4,3 anos). Doenças malignas e não-malignas.	Peso, altura, MUAC, IMC. EN avaliado na internação e acompanhado 3, 6, 9 e 12 meses após alta hospitalar. Avaliação de ingestão VO diária durante hospitalização. TNE iniciada em pacientes com desnutrição. TNP iniciada se ingestão diária recomendada <50% ou VO inviável por >5 dias ou mucosite severa. Cálculo do consumo energético e ingestão proteica diários no 7º dia após o TCTH e 1 semana antes da alta.	Admissão hospitalar: 47,5% desnutridos no grupo de estudo e 20% no controle. Um ano após o TCTH, 20% denutridos no grupo de estudo e 5% no controle. Peso, altura e IMC não diferiram entre os grupos. MUAC foi menor no grupo de estudo do que no controle no início do estudo (p<0,05). Não houve diferença significativa na MUAC entre os grupos durante o acompanhamento (p>0,05). Durante o seguimento, todas as medidas antropométricas aumentaram significativamente aos 3, 6, 9 e 12 meses em ambos os grupos (p<0,001). Durante hospitalização: consumo VO de 1280,5 ± 442kcal/dia e de 32,5 ± 13,6g proteína/dia (abaixo do recomendado). Suporte nutricional em 67,5%: 56% TNE, 22% TNP e 22% ambos (atingindo recomendação até a alta hospitalar).
Azarnoush et al., 2012 [14]  França	Analisar os desfechos do uso sistemático e precoce de TNE em crianças submetidas a condicionamento mieloablativo seguido de TCTH alogênico.	Longitudinal (prospectivo) 65 pacientes (F/M). Mediana de idade 10,6 anos (4,4 -17,8 anos) Doenças malignas e não-malignas.	Avaliação semanal do peso (dia do TCTH até a alta). Informações sobre TNE no pré-TCTH como parte do processo. Estímulo à ingestão de dieta VO “baixa bactéria”, conforme tolerância pelo maior tempo possível. CNG posicionado no dia seguinte após o TCTH e início de infusão de TNE, com aumento gradual conforme tolerância (70% das necessidades em 5 dias e 100% se dieta VO inviável). TNE exclusiva ou TNP combinada a TNE se baixa tolerância (vômitos incoercíveis, diarreia severa, recusa do paciente) ou DECH intestinal graus III – IV.	Não houve diferença significativa de peso e o escore Z entre grupos, mas houve maior frequência de hipoalbuminemia (p=0,02) e hipofosfatemia (p=0,007) no grupo TNE-TNP que no TNE. Do TCTH até a alta, o escore Z diminuiu no grupo TNE-TNP (p=0,02). 92% dos pacientes mantiveram um EN satisfatório, e perderam menos que 10% do peso do TCTH até a alta.

			<p>Eficácia da TNE foi avaliada pelo IMC, escore Z e percentual de variação do peso desde o dia do TCTH.</p>	<p>Cinco pacientes perderam mais de 10% do peso inicial (1 do TNE-TNP e 4 do TNE), porém sem significância estatística. 77% receberam apenas TNE (grupo TNE) e 23% ambos TNE e TNP (grupo TNE-TNP). TNE: 57% da ingestão diária e 35% das necessidades. 2 pacientes toleraram mal à dieta no grupo TNE. Tempo até recuperação de neutrófilos não significativo entre os grupos, mas para plaquetas (p=0,01) e hospitalização (p&lt;0,001), este foi menor no grupo TNE do que no grupo TNE-TNP. Maiores frequência e gravidade de DECH instestinal (p=0,011) no grupo TNE-TNP.</p>
<p>Bicakli et al., 2012 [12]</p>	<p>Avaliar a viabilidade e eficácia da TNE via CNG em crianças submetidas a TCTH.</p>	<p>Longitudinal (retrospectivo) 100 pacientes (F/M). Não informa claramente a idade dos participantes (somente que eram crianças e que também haviam adolescentes, 3 deles com mediana de idade de 15 anos). Doenças malignas e não-malignas.</p>	<p>Peso e altura aferidos na admissão (8 a 10 dias antes do TCTH). Peso também foi avaliado durante a hospitalização e na alta. Ingestão conforme tolerância de dieta VO “baixa bactéria” acompanhada e avaliada diariamente. Início de TNE se ingestão VO &lt;75% das necessidades diárias de energia por 3 dias consecutivos. TNE reduzida ou interrompida e iniciada TNP se &gt;3 deslocamentos do CNG ou queixas GI graves, como vômitos ou diarreia. TNE interrompida se alimentação VO &gt;75% das necessidades. TNP interrompida se ingestão VO ou TNE possíveis. Eficácia da TNE ou TNP foi medida pela variação percentual média do peso entre a admissão e a alta.</p>	<p>Na admissão, 24% dos pacientes estavam abaixo do percentil 3 (baixo peso para idade), enquanto 26% estavam acima do percentil 50 (peso adequado para idade) para peso por idade. 58% dos pacientes que receberam TNE ganharam 5,5±3,6% de peso, 32% perderam 4,5±2,7% e 10% mantiveram seu peso. Ingestão de SVO adequada por 21% dos pacientes. 76% necessitaram TNE e 3% receberam apenas TNP (recusa do CNG). Início da TNE durante o condicionamento em 71%, no dia da infusão em 17% e após a infusão em 12%. Permanência do CNG foi de 21 (3 a 48) dias e de TNP foi de 9,5 (5 a 30) dias: 8% receberam apenas TNP e 5% TNE+TNP por complicações do TCTH e/ou intolerância GI.</p>



<p>Garófolo, 2012 [9] Brasil</p>	<p>Avaliar o uso de TNE por meio da alimentação por sonda e sua aplicabilidade, indicações, contraindicações e complicações em pacientes submetidos a TCTH, comparando entre autólogos e alogênicos.</p>	<p>Longitudinal (prospectivo) 89 pacientes (F/M) Idade média (15 crianças, 12 adolescentes e 4 adultos jovens)</p>	<p>Desnutrição leve: Z escore de peso/estatura &lt;-1,0 a -2,0 para crianças e <math>IMC \geq</math> que percentil 5 a &gt; que percentil 15 entre adolescentes; Desnutrição grave: Z escore de peso/estatura &lt;-2,0 em crianças e &lt; que percentil 5 do IMC em adolescentes. Adultos jovens: &lt;18,5 para desnutrição leve e &lt;17 desnutrição severa.</p> <p>Não é claro quanto ao momento em que o estado nutricional dos pacientes foi avaliado.</p> <p>SN se ingestão alimentar insuficiente (&lt;70-80% das necessidades energéticas) por 3 a 5 dias.</p> <p>TNE indicada quando alimentação VO e SN inadequados (&lt;50% das necessidades); ou ingestão VO e SN insuficientes, com desnutrição ou perda de peso; ou se desnutrição severa ou impedimento para alimentação VO.</p> <p>TNP administrada quando vias anteriores insuficientes ou contraindicadas.</p>	<p>47,2% dos pacientes tiveram indicação para uso de TNE, sendo os principais motivos: 61% inadequada ingestão VO e de SN, 28% ingestão VO insuficiente com desnutrição e 11% por perda de peso e desnutrição grave ou necessidade de jejum. Sendo que 39,7% deles tiveram o tubo posicionado no dia da infusão das CTH, enquanto nos demais o procedimento foi feito ao longo da internação.</p> <p>73,8% dos pacientes utilizaram TNE, sendo a maioria em TCTH alogênicos (P=0,04).</p> <p>64,5% tiveram a TNE como complemento à alimentação VO; a soma das duas vias contribuiu para a oferta de 79,6% das necessidades energéticas.</p> <p>Principais contraindicações de TNE: toxicidades gastrintestinais graves e sinusite. Complicações leves com a TNE foram mais prevalentes nos pacientes em TCTH alogênico, mas nenhuma complicação grave foi observada.</p>
<p>Mosbi et al., 2011 [13] Estados Unidos</p>	<p>Avaliar se pacientes pediátricos submetidos a TCTH recebem a dose de SN prescrito.</p> <p>Investigar se pacientes em alto risco para desnutrição eram mais propensos a receber a dose total de suporte nutricional e se a porcentagem de prescrição de SN correlacionada com o</p>	<p>Longitudinal (prospectivo) 63 pacientes (F/M) Idade média foi de 8,5 anos (DP=4,4). Doenças malignas e não-malignas.</p>	<p>Peso, altura, motivo do início do SN e tipo de dieta foram obtidos na internação para aqueles com uso prévio do SN, ou na data de início do SN para aqueles que iniciaram durante a internação.</p> <p>Durante internação: pesos obtidos diariamente, níveis de albumina e pré-albumina obtidos quando disponíveis ou cálculo do percentual do peso ideal inicial (método 1) ou cálculo do percentual do peso ideal inicial para todos os pacientes (método 2). Prescrição de 100% das necessidades via SN para pacientes com muito baixa aceitação VO e SN visando TNE+TNP.</p>	<p>Na admissão: 56% eutróficos e 42% desnutridos (método 1) e 83% eutróficos, 14% desnutridos (método 2).</p> <p>Desnutridos foram mais propensos a receber a dose total de SN que os demais (p&lt;0,05).</p> <p>Não houve correlação significativa entre SN e ganho de peso, porém 46% tiveram aumento do peso ao longo do estudo, 4% mantiveram e 50% perderam peso.</p> <p>86% receberam TNP, 13% TNE e 2% TNE+TNP.</p>



ganho de peso ao longo do tempo.

atingir parte das necessidades para aqueles com aceitação parcial VO. Calorias oriundas do SN e calorias VO somadas e comparadas com as necessidades estimadas. Prescrição do SN comparada com a quantidade real recebida pelos pacientes: classificados como recebendo dose completa do SN ( $\geq 90\%$  do prescrito) ou não recebendo dose completa ( $< 90\%$  do prescrito).

Ingestão VO inadequada: razão para o início do SN em 67% dos pacientes. 62% em dieta VO regular. Quantidade de SN recebida foi comparada com a quantidade prescrita. Porcentagem média de prescrição de SN encontrada e a porcentagem de energia total estimada atingida foram de 69% e 72%, respectivamente. Paciente em TCTH alogênico receberam mais de sua prescrição (92%) do que os em TCTH autólogo (54%) ( $p < 0,01$ ).

EN – estado nutricional; TCTH - transplante de células-tronco hematopoiéticas; F – feminino; M – masculino; MUAC - circunferência média do braço; IMC – índice de massa corporal; CNG – cateter naso-gástrico; DECH – doença do enxerto contra o hospedeiro; SVO – suplemento via oral; SN – suporte nutricional; TNE – terapia nutricional enteral; TNP – terapia nutricional parenteral; GI – gastrointestinal.

### 3.1 INGESTÃO ALIMENTAR VIA ORAL, CONDIÇÕES CLÍNICAS E SUAS REPERCUSSÕES NUTRICIONAIS DURANTE O TCTH

Quatro estudos disponibilizaram informações quanto ao consumo via oral dos indivíduos, mostrando percentuais insuficientes de ingestão por esta via<sup>9,11-13</sup>. Em três deles a variação foi de 21% a 62% de ingestão do total das necessidades nutricionais<sup>11-13</sup>.

A diminuição da ingestão por via oral pode ser causada, por uma série de sintomas gastrointestinais provocados pelo TCTH como anorexia, diarreia, náuseas, vômitos, alteração de paladar, até condições como mucosite orofaríngea, esofagite, enterite em diferentes graus, enterocolites, entre outras, as quais podem permanecer por semanas após o transplante<sup>7,8,15-16,17-18</sup>.

Além disso, o desenvolvimento da Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro (DECH) durante o processo de transplante, tem forte impacto prognóstico na população infante-juvenil<sup>5,19</sup>.

Somente o estudo de Koç et al.<sup>11</sup> avaliou a presença de DECH, no qual 25% dos pacientes apresentaram DECH aguda e 15% DECH crônica. De acordo com a literatura, os percentuais de DECH aguda e crônica em crianças podem variar de 28 a 56%<sup>20</sup> e de 20 a 50%, respectivamente<sup>21,22</sup>. Foi observado que o emprego de doadores alternativos, ou seja, células provenientes de indivíduos não relacionados ao receptor estão relacionado ao aumento de frequência de DECH<sup>5</sup>.

Dessa forma, verifica-se que o TCTH é um importante fator de risco para comprometimento do estado nutricional nesses pacientes<sup>23</sup>, tanto pela maior demanda metabólica quanto pelas manifestações digestivas, que podem prejudicar a ingestão e absorção de nutrientes<sup>6,11,15</sup>.

Na **Tabela 2** encontram-se os possíveis manejos nutricionais de sinais e sintomas de impacto nutricional mais prevalentes na população infante-juvenil submetida a TCTH e, na **Tabela 3** os protocolos de condicionamento de TCTH mais utilizados e suas possíveis implicações gastrointestinais.

**Tabela 2** – Manejo nutricional de sinais e sintomas de impacto nutricional mais prevalentes na população infante-juvenil submetida a TCTH.

<b>Sinais e sintomas</b>	<b>Condutas</b>
<b>Náusea e vômito</b>	Aumentar o fracionamento da dieta e reduzir o volume por refeição; dar preferência a alimentos mais secos, de consistência branda e gelados; mastigar ou chupar gelo 40 minutos antes das refeições; evitar frituras e alimentos gordurosos, assim como muito doces e líquidos durante as refeições; orientar o consumo de alimentos cítricos.
<b>Disfagia</b>	Modificar a consistência da dieta conforme aceitação, de acordo com as orientações do fonoaudiólogo e a capacidade do paciente; evitar alimentos secos, dando preferência para alimentos umedecidos.
<b>Enterite</b>	Utilizar dieta pobre em resíduos, glúten e sacarose; utilizar dietas pobres em fibras insolúveis e adequada em fibras solúveis.
<b>Diarreia</b>	Avaliar a necessidade de restrição de lactose, sacarose, glúten e cafeína; utilizar dieta pobre em fibras insolúveis e adequada em fibras solúveis; evitar alimentos flatulentos e hiperosmolares.
<b>Anorexia</b>	Modificar a consistência da dieta conforme aceitação do paciente; aumentar o fracionamento da dieta e reduzir o volume por refeição; aumentar a densidade calórica das refeições; adequar as orientações nutricionais às preferências do paciente.
<b>Mucosite e úlceras orais</b>	Modificar a consistência da dieta de acordo com o grau de mucosite; evitar alimentos secos, duros, picantes e vegetais crus; diminuir o sal das preparações; utilizar alimentos em temperatura ambiente, fria ou gelada.
<b>Constipação intestinal</b>	Orientar a ingestão de alimentos ricos em fibras e com característica laxativa; considerar a utilização de módulo de fibra dietética mista; estimular a ingestão hídrica.

Adaptado de INCA<sup>26</sup>

**Tabela 3**—Quadro-resumo dos tipos de câncer mais prevalentes na população infanto-juvenil, protocolos de condicionamento mais utilizados e complicações gastrointestinais.

NEOPLASIA	PROTOCOLOS DE CONDICIONAMENTO	COMPLICAÇÕES GASTROINTESTINAIS
LLA	ICT (12 Gy) + VP (60mg/kg) <sup>32</sup>	<b>ICT:</b> <sup>*31</sup> . <b>VP:</b> Mucosite <sup>33</sup> .
LLA, LMA, LMC	ICT (12 Gy) + Cy (120 mg/kg) <sup>32,34</sup>	<b>ICT:</b> <sup>*31</sup> . <b>Cy:</b> Náuseas, vômitos, diarreia, cistite hemorrágica <sup>33</sup> .
LMC, LLA	Bu (16 mg/kg) + Cy (120 mg/kg) <sup>34</sup>	<b>Bu:</b> Sem efeitos gastrointestinais relatados <sup>33</sup> . <b>Cy:</b> Náuseas, vômitos, diarreia, cistite hemorrágica <sup>34</sup> .
LMA, LMC	Bu (4 mg/kg) + Mel (140 mg/m <sup>2</sup> ) <sup>35</sup>	
LLA	ICT(12 Gy) + Ara-C (36g/m <sup>2</sup> ) <sup>36</sup>	<b>ICT:</b> <sup>*35</sup> . <b>Ara-C:</b> Náuseas, vômitos. <sup>33</sup>
LH, LNH	BEAM: BCNU (300mg/m <sup>2</sup> ) + VP-16 (800mg/m <sup>2</sup> ) + Ara-c (800mg/m <sup>2</sup> ) + Mel (140 mg/m <sup>2</sup> ) <sup>37</sup>	<b>BCNU:</b> Sem efeitos gastrointestinais relatados <sup>33</sup> . <b>VP:</b> Mucosite <sup>33</sup> . <b>Ara-C:</b> Sem efeitos gastrointestinais relatados <sup>34</sup> . <b>Mel:</b> Náusea, vômitos <sup>33</sup> .

LLA: Leucemia Linfoblástica Aguda; LMA: Leucemia Mielóide Aguda; LMC: Leucemia Mielóide Crônica; LH: Linfoma Hodgkin; LNH: Linfoma Não-Hodgkin; ICT: Irradiação Corporal Total; VP: Etoposídeo; Ara-C: Citarabina; Mel: Melfalano; Cy: ciclofosfamida; Bu: Bussulfano; BCNU: Carmustina; \*Sem complicações gastrointestinais relatadas.

### 3.2 USO DA TERAPIA NUTRICIONAL ENTERAL E/OU PARENTERAL DURANTE O TCTH

O uso de suporte nutricional esteve bastante presente em todos os estudos, no entanto os percentuais variaram para cada via, assim como a associação destas com achados relacionados ao estado nutricional dos pacientes.

Na amostra de Garófolo, 47,2% dos pacientes tiveram indicação de Terapia Nutricional Enteral (TNE), sendo a inadequada ingestão via oral e de suplementação nutricional o principal motivo para uso da TNE, enquanto nenhum necessitou Terapia Nutricional Parenteral (TNP)<sup>9</sup>. Já no estudo de Koç et al., 56% dos indivíduos foram submetidos a TNE, 22% a TNP e 22% a ambos (TNE e TNP)<sup>11</sup>.

Na pesquisa de Azarnoush et al., 77% receberam apenas TNE e 23% TNE e TNP<sup>14</sup>. O percentual de TNE foi semelhante no estudo de Bicakli et al., onde 76% necessitaram desta via, enquanto somente 3% utilizaram TNP<sup>12</sup>. Somente Mosbi et al., mostraram um percentual de TNP maior que o de TNE em sua população, 86% e 13%, respectivamente, sendo que 2% fizeram uso de ambos (TNE e TNP)<sup>13</sup>. Quanto ao motivo para utilização de terapia nutricional, 67% dos participantes iniciaram por ingestão oral insuficiente, 6% por disfagia, 8% por mucosite e 17% por vômitos refratários, preferência médica ou causas desconhecidas<sup>13</sup>.

Em relação ao estado nutricional durante a internação, peso, altura e índice de massa corporal (IMC) não diferiram entre o grupo submetido ao TCTH e o grupo controle em um dos estudos, porém durante o período de utilização da terapia nutricional, todas as medidas aumentaram significativamente aos 3, 6, 9 e 12 meses em ambos os grupos ( $p < 0,001$ )<sup>11</sup>. Azarnoush et al.<sup>14</sup> relataram que 92% da amostra manteve um estado nutricional satisfatório, com perda ponderal inferior a 10% do peso durante a internação hospitalar para a realização do TCTH. Somente cinco pacientes (7,69%) apresentaram perda de peso superior a 10% do peso inicial, porém não houve significância estatística. Os autores não encontraram diferença significativa de peso e escore Z do IMC entre os grupos (TNE exclusiva vs. TNE e TNP) durante a hospitalização. Porém, do período entre o TCTH até a alta hospitalar, o escore Z diminuiu no grupo com ambas as terapias (TNE e TNP) ( $p = 0,02$ )<sup>14</sup>. No estudo de Bicakli et al., 58% dos que receberam TNE ganharam 5,5% de peso, enquanto 32% perderam 4,5% e 10% mantiveram seu peso<sup>12</sup>. Mosbi et al.<sup>13</sup> mostraram que 50% dos indivíduos perderam peso ao longo do estudo, 46% tiveram aumento e 4% mantiveram, porém não houve correlação significativa entre terapia nutricional e ganho de peso.

Em relação à associação entre terapia nutricional e desfechos clínicos, Azarnoush et al.<sup>14</sup> mostraram que o tempo até a recuperação de plaquetas ( $p=0,01$ ) e de hospitalização ( $p<0,001$ ) foram menores no grupo com TNE do que no grupo com ambos TNE e TNP. Também houve frequência elevada de hipoalbuminemia ( $p=0,02$ ) e hipofosfatemia ( $p=0,007$ ) e maiores frequência e gravidade de DECH intestinal no grupo que recebeu ambas TNE e TNP ( $p=0,011$ ) do que no grupo com TNE exclusiva<sup>14</sup>. No estudo de Garófolo, por outro lado, que avaliou complicações provenientes da terapia nutricional, encontrou complicações leves oriundas da TNE em 54,8% dos pacientes, porém nenhuma complicação grave foi observada<sup>9</sup>.

Em suma, os resultados aqui apresentados mostraram benefícios nutricionais e clínicos, como em relação à DECH, através da implementação de terapia nutricional nos indivíduos abordados. No entanto, o reduzido número de estudos abordando esse tópico nessas populações específicas gera divergências de achados relacionados principalmente à via nutricional e escassez de informações quanto às características dietéticas adequadas, como quantidades de calorias e macronutrientes. Ademais, a literatura encontrada tem amostras pequenas e apresenta diferentes metodologias e cenários clínicos. Atualmente não há consenso relativo à terapia nutricional neste contexto e populações<sup>11</sup>.

Todavia, uma terapia nutricional efetiva é de extrema importância no cuidado deste público, uma vez que, somente a redução da ingestão calórico-proteica, isoladamente, já é capaz de fortalecer a função imune durante o estresse metabólico<sup>15</sup>. E o comprometimento do estado nutricional é fator prognóstico negativo para piora funcional e maior mortalidade<sup>24</sup>. Além disso, em crianças e adolescentes sob tratamento oncológico, a terapia nutricional tem sido associada com melhor tolerância à quimioterapia, maior sobrevida, melhor qualidade de vida e redução do risco de infecções<sup>25</sup>.

### 3.3 ORIENTAÇÕES NUTRICIONAIS ATUAIS PARA TERAPIA NUTRICIONAL

Mesmo com a falta de consenso da terapia nutricional mais adequada no TCTH para a população infanto-juvenil, o nutricionista deve estar atento à ingestão alimentar do paciente, estabelecendo o diagnóstico nutricional e posteriormente elaborando o plano nutricional e intervenção individualizados<sup>26</sup>.

Segundo o Consenso Nacional de Nutrição Oncológica<sup>26</sup>, o uso de complementos alimentares para crianças e adolescentes deve ser indicado quando a

ingestão alimentar estiver abaixo de 75% das recomendações por três a cinco dias consecutivos, sem expectativa de melhora da ingestão via oral.

Quando a ingestão via oral for inferior a 60% das recomendações nutricionais por 3 a 5 dias consecutivos ou quando há impossibilidade de utilização da via oral, porém é possível o uso do trato gastrointestinal, a TNE é indicada<sup>26</sup>. Esta última, quando viável, é o método preferível quando comparada a TNP, não somente por ser mais fisiológica e estar associada a menos complicações, mas também por manter a integridade da mucosa, diminuindo a ocorrência de translocação bacteriana<sup>27</sup>.

Por sua vez, a TNP tem sido um método amplamente utilizado como terapia nutricional durante o TCTH<sup>28</sup>. Porém, a Sociedade Europeia para Nutrição Clínica e Metabolismo (ESPEN) recomenda que a nutrição parenteral seja utilizada se trato gastrointestinal não estiver funcionando ou em casos de obstrução intestinal total<sup>29</sup>. Salienta-se que essa via nutricional alternativa está relacionada a complicações como sobrecarga de fluidos, trombozes da veia subclávia, atraso na enxertia plaquetária, hiporexia, atrofia das vilosidades intestinais, sepse, distúrbios metabólicos e hepáticos<sup>30</sup>.

#### 4 CONCLUSÃO

Crianças e adolescentes submetidos a TCTH estão expostos a diferentes fatores adversos com importante influência clínica, nutricional e conseqüentemente prognóstica.

Somente cinco artigos foram incluídos na presente revisão, dos quais a maioria mostrou inadequação de ingestão por via oral, havendo elevada necessidade de uso de terapia nutricional por outras vias. Houve presença de benefícios nutricionais e clínicos através da implementação da terapia nutricional nos indivíduos abordados. Porém, houve diversidade principalmente em relação à via mais propícia para a terapia nutricional. A literatura carece ainda de mais estudos com essas populações, abordando amostras maiores e metodologias homogêneas.

Ainda há falta de consenso relativo à via de terapia nutricional e características dietéticas ideais para este público. Assim como são imprescindíveis o suporte nutricional precoce, com base na condição clínica de cada paciente, visando a manutenção do estado nutricional, e o manejo dos diversos sintomas.



## REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2017 [acesso mai 2018]. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2018/estimativa-2018.pdf>>.
2. American Cancer Society. Treating Children with Cancer 2016 [Internet] [acesso jun 2018]. Disponível em: <<https://www.cancer.org/cancer/cancer-in-children/how-are-childhood-cancers-treated.html>>.
3. Hatzimichael E, Tuthill M. Hematopoietic stem cell transplantation. *Stem Cells and Cloning* 2010; 3:105–17. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3781735/pdf/sccaa-3-105.pdf>>.
4. Locatelli F, Giorgiani G, Di-Cesare-Merlone A, Merli P, Sparta V, Moretta F. The changing role of stem cell transplantation in childhood. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41 Suppl 2:S3-7. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/bmt200845.pdf>>.
5. Yesilipek MA. Hematopoietic stem cell transplantation in children. *Türk Ped Arş* 2014; 49:91-8. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4462277/pdf/tpa-49-2-91.pdf>>.
6. Lipkin AC, Lenssen P, Dickson BJ. Nutrition issues in hematopoietic stem cell transplantation: state of the art. *Nutr Clin Pract* 2005; 20:423-39. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1177/0115426505020004423>>.
7. Lenssen P, Bruemmer B, Aker SN, McDonald GB. Nutrient support in hematopoietic cell transplantation. *J Parenter Enteral Nutr* 2001; 25:219-28. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1177/0148607101025004219>>.
8. Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Consenso Nacional de Nutrição Oncológica. Rio de Janeiro: INCA; 2009 [acesso ago 2018]. Disponível em: <[http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/comunicacao/consenso\\_nutricao\\_2009.pdf](http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/comunicacao/consenso_nutricao_2009.pdf)>.
9. Garófolo A. Enteral nutrition during bone marrow transplantation in patients with pediatric cancer: a prospective cohort study. *Sao Paulo Med J.* 2012; 130(3):159-66. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/spmj/v130n3/v130n3a05.pdf>>.
10. WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO child growth standards: Length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age [Internet] [acesso ago 2018]. Methods and development. WHO (nonserial publication). Geneva, Switzerland: WHO, 2006. Disponível em: <[https://www.who.int/childgrowth/standards/Technical\\_report.pdf](https://www.who.int/childgrowth/standards/Technical_report.pdf)>.

11. Koç N, Gunduz M, Tavil B, Azik MF, Coskun Z, Yardimci H, et al. Beneficial effect of the nutritional support in children who underwent hematopoietic stem cell transplant. *Exp Clin Transplant* 2017;(15)4:458-62. Disponível em: <[http://www.ectrx.org/forms/ectrxcontentshow.php?year=2017&volume=15&issue=4&supplement=0&makale\\_no=0&spage\\_number=458&content\\_type=FULL%20TEXT](http://www.ectrx.org/forms/ectrxcontentshow.php?year=2017&volume=15&issue=4&supplement=0&makale_no=0&spage_number=458&content_type=FULL%20TEXT)>.
12. Bicakli DH, Yilmaz MC, Aksoylar S, Kantar M, Cetingul N, Kansoy S. Enteral nutrition is feasible in pediatric stem cell transplantation patients. *Pediatr Blood Cancer* 2012; 59:1327-29. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/pbc.24275>>.
13. Mosbi TT, Griffith LK, Jones M, Allen G, Yang J, Wang C, et al. Comparing administration of nutrition support with prescribed dose. *J Pediatr Oncol Nurs* 2011; 28(5):273-86. Disponível em: <<https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/1043454211418664>>.
14. Azarnousj S, Bruno B, Beghin L, Guimber D, Nelken B, Yakoub-Agha I, et al. Enteral nutrition: a first option for nutritional support of children following allo-SCT? *Bone Marrow Transplant* 2012; 47(9):1191-5. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/bmt2011248.pdf>>.
15. Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Consenso Nacional de Nutrição Oncológica: Paciente pediátrico oncológico. Rio de Janeiro: Inca; 2014 [acesso ago 2018]. Disponível em: <[https://www.sbno.com.br/UploadsDoc/Consenso\\_Nacional\\_Nutricao\\_Oncologica\\_paciente\\_pediatico\\_oncologico.pdf](https://www.sbno.com.br/UploadsDoc/Consenso_Nacional_Nutricao_Oncologica_paciente_pediatico_oncologico.pdf)>.
16. Tuncer HH, Rana N, Milani C, Darko A, Al-homsi SA. Gastrointestinal and hepatic complications of hematopoietic stem cell transplantation. *World J Gastroenterol* 2012; 18(16):1851-60. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3337559/pdf/WJG-18-1851.pdf>>.
17. Lee JH, Lim GY, Im SA, Chung NG, Hahn ST. Gastrointestinal Complications Following Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Children. *Korean J Radiol* 2008; 9(5):449-57. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2627203/pdf/kjr-9-449.pdf>>.
18. Orasch C, Weisser M, Mertz D, Conen A, Heim D, Christen S, et al. Comparison of infectious complications during induction/consolidation chemotherapy versus allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2010; 45(3):521-6. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/bmt2009187.pdf>>.
19. Kirgizov K, Borovkova A, Skorobogatova E, Bykova T, Maschan AA, Zubarovskaya LS, et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Children with Neurological Diseases Improves the Outcomes and Not Leads to Significant Late

- Effects — Report from Russian Group. *Blood* 2017; 130:4526. Disponível em: [http://www.bloodjournal.org/content/130/Suppl\\_1/4526?sso-checked=true](http://www.bloodjournal.org/content/130/Suppl_1/4526?sso-checked=true)
20. Rutella S, Valentini CG, Ceccarelli S, Romano MT, Brescia LP, Milano GM, et al. Extracorporeal photopheresis for pediatric patients experiencing graft-versus-host disease (GvHD). *Transfus Apher Sci* 2014; 50(3):340–8. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1473050214000809?via%3Dihub>.
  21. Storb R, Prentice RL, Sullivan KM, Shulman HM, Deeg HJ, Doney KC, et al. Predictive factors in chronic graft-versus-host disease in patients with aplastic anemia treated by marrow transplantation from HLA-identical siblings. *Ann Intern Med* 1983; 98:461–466. Disponível em: <https://annals.org/aim/article-abstract/696400/predictive-factors-chronic-graft-versus-host-disease-patients-aplastic-anemia?volume=98&issue=4&page=461>.
  22. Ochs LA, Miller WJ, Filipovich AH, Haake RJ, McGlave PB, Blazar BR, et al. Predictive factors for chronic graft-versus-host disease after histocompatible sibling donor bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1994; 13:455–460. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8019471>.
  23. Cohen J, Maurice L. Adequacy of nutritional support in pediatric blood and marrow transplantation. *J Pediatr Oncol Nurs*. 2010;27 (1):40-47. doi: 10.1177/1043454209345362. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/1043454209345362>.
  24. Schulte C, Reinhardt W, Beelen D, Mann K, Schaefer U. Low T3-syndrome and nutritional status as prognostic factors in patients undergoing bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1998; 22:1171–78. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/1701502>.
  25. Ladas EJ, Sacks N, Meacham L, Henry D, Enriquez L, Lowry G, et al. A multidisciplinary review of nutrition considerations in the pediatric oncology population: a perspective from children's oncology group. *Nutr Clin Pract* 2005; 20(4):377-93. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1177/0115426505020004377>.
  26. Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Consenso nacional de nutrição oncológica. 2 ed. Rio de Janeiro: INCA; 2015 [acesso dez 2017]. Disponível em: [http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/consensonacional-de-nutricao-oncologica-2-edicao\\_2015\\_completo.pdf](http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/consensonacional-de-nutricao-oncologica-2-edicao_2015_completo.pdf).
  27. Thompson JL, Duffy J. Nutrition support challenges in hematopoietic stem cell transplant patients. *Nutr Clin Pract* 2008; 23:533–46. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1177/0884533608323423>.
  28. Rzepecki P, Barzal J, Oborska S. Blood and marrow transplantation and nutritional support. *Support Care Cancer* 2010; 18:57–65. Disponível em: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs00520-009-0730-3.pdf>.

29. JW. Puntis; Hojsak; J. Ksiazek; The ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN working group on pediatric parenteral nutrition. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Organisational aspects. *Clinical Nutrition*, v. 37, 2018. Disponível em: <[https://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261-5614\(18\)31162-2/pdf](https://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261-5614(18)31162-2/pdf)>.
30. Dopfer R, Henze G, Bender-Gotze C, Ebell W, Ehninger G, Friedrich W, et al. Allogeneic marrow transplantation for childhood acute lymphoblastic leukemia in second remission after intensive primary and relapse therapy according to the cooperative BFM- and CoALL-protocols: results of the German Cooperative Study. *Blood* 1991; 78:2780-4. Disponível em: <<http://www.bloodjournal.org/content/78/10/2780.long?sso-checked=true>>.
31. Belkacémi Y, Rio B, Touboul E. Irradiation corporelle totale: techniques, dosimétrie et complications. *Cancer Y Radiother* 1999; 3:162-73. Disponível em: <<https://www.em-consulte.com/en/article/203292>>.
32. Dopfer R, Henze G, Bender-Gotze C, Ebell W, Ehninger G, Friedrich W, et al. Allogeneic marrow transplantation for childhood acute lymphoblastic leukemia in second remission after intensive primary and relapse therapy according to the cooperative BFM- and CoALL-protocols: results of the German Cooperative Study. *Blood* 1991; 78:2780-4. Disponível em: <<http://www.bloodjournal.org/content/78/10/2780.long>>.
33. Figueiredo EMA. *Tratado de oncologia*. 1.ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2013.
34. Santos GW, Tutschka PJ, Brookmeyer R, Saral R, Beschorner WE, Bias WB, et al. Marrow transplantation for acute nonlymphocytic leukemia after treatment with busulfan and cyclophosphamide. *N Engl J Med* 1983; 309:1347. Disponível em: <[https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM198312013092202?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%3Dpubmed](https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM198312013092202?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed)>.
35. Diaz MA, Vicent MG, Madero L. High-dose busulfan/ melphalan as conditioning for autologous PBPC transplantation in pediatric patients with solid tumors. *Bone Marrow Transplant* 1999; 24:1157-9. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/1702042>>.
36. Coccia PF, Stranjord SE, Warkentin OI, Cheung NK, Gordon EM, Novak LJ, et al. High dose cytosine arabinoside and fractionated total body irradiation: an improved preparative regimen for children with acute lymphoblastic leukemia in remission. *Blood* 1988; 71:888-93. Disponível em: <<http://www.bloodjournal.org/content/71/4/888.long?sso-checked=true>>.
37. Verdeguer A, Pardo N, Madero L, Martinez A, Bureo E, Fernandez JM, et al. Autologous stem cell transplantation for advanced Hodgkin's disease in children. Spanish group for BMT in children (GETMON). *Bone Marrow Transplant* 2000; 25:31-4. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/1702094>>.