

Universidade Federal Do Rio Grande Do Sul
Faculdade De Medicina
Departamento de Nutrição

Márjory De Camillis Bueno

O estado nutricional e a ingestão alimentar de crianças e adolescentes submetidos ao transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas

Porto Alegre
2017

Márjory De Camillis Bueno

O estado nutricional e a ingestão alimentar de crianças e adolescentes submetidos ao transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas

Trabalho de conclusão de curso de graduação em Nutrição apresentado ao Departamento de Nutrição da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Nutrição.

Orientadora: Prof^a. Dra. Estela Beatriz Behling
Co-orientadora: Nut. Ana Maria Keller Jochims

Porto Alegre
2017

CIP - Catalogação na Publicação

De Camillis Bueno, Márjory

O estado nutricional e a ingestão alimentar de crianças e adolescentes submetidos ao transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas / Márjory De Camillis Bueno. -- 2017.

38 f.

Orientadora: Estela Beatriz Behling.

Coorientadora: Ana Maria Keller Jochims.

Trabalho de conclusão de curso (Graduação) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Curso de Nutrição, Porto Alegre, BR-RS, 2017.

1. Estado nutricional. 2. Ingestão alimentar. 3. Crianças. 4. Adolescentes. 5. Transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas. I. Beatriz Behling, Estela, orient. II. Maria Keller Jochims, Ana, coorient. III. Título.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a minha mãe Fabíola pelo amor, apoio e incentivo durante toda a jornada da graduação e de vida.

À minha vó Flávia (*in memorian*), por todos os ensinamentos e amor que me proporcionou em vida.

Ao meu cachorro Thor (*in memorian*) por ter me acompanhado, me alegrado e tornado esse caminho menos complicado.

Às minhas colegas de graduação que, apesar dos momentos difíceis, contribuíram com o meu crescimento profissional e pessoal.

Às minhas amigas de caminhadas mais antigas, que me trouxeram forças e suporte durante toda a minha vida escolar e acadêmica.

À minha gata Laila, que durante esse período me confortou e acompanhou em muitas noites de estudo.

À minha orientadora Estela, pela orientação, apoio e confiança em realizar este trabalho e pela sua contribuição no meu processo de formação profissional.

À Universidade Federal do Rio Grande do Sul por ter me proporcionado a oportunidade de obter o conhecimento sobre minha profissão.

RESUMO

O presente trabalho se propõe a caracterizar o estado nutricional e a ingestão alimentar de crianças e adolescentes submetidos ao transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas em um hospital terciário da cidade de Porto Alegre (RS). O estudo de caráter retrospectivo, utilizou dados de prontuários de pacientes com idade entre 0 a 19 anos que realizaram o procedimento no período de janeiro de 2012 a setembro de 2017. O objetivo foi descrever o estado nutricional e a ingestão de nutrientes, além de avaliar estes com os sintomas relatados pelos pacientes que realizaram o transplante de células-tronco hematopoéticas. Foram avaliados dados antropométricos (peso, altura e índice de massa corporal); a análise dos controles ingestão alimentar (macro e micronutrientes); e os sintomas (náusea, vômitos, temperatura acima de 37°C, constipação, diarreia e doença do enxerto contra o hospedeiro) durante três momentos na internação: três dias antes (M1), no dia (M2) e 25 dias após a infusão das células (M3). Os pacientes apresentaram uma perda de peso ($p > 0,001$) e diminuição do IMC ($p > 0,001$) no M1 *versus* M2 e M1 *versus* M3. A média da ingestão calórica ($p = 0,031$), de proteínas ($p = 0,006$), de lipídios ($p = 0,017$), de fibras alimentares ($p = 0,035$), de cálcio ($p = 0,005$), de ferro ($p = 0,012$) e de sódio ($p = 0,022$) teve uma redução do M1 para o M2 e um aumento do M2 para o M3 (sendo $M3 < M1$). A ingestão média de carboidratos e de kcal/kg apresentou uma diminuição do M1 para o M2 e um aumento do M2 para o M3, sendo $M3 > M1$. O estado nutricional foi relacionado com temperatura acima de 37°C ($p < 0,001$) e mucosite ($p = 0,001$), no M1 e M2. Houve correlação da ingestão dietética com a presença de temperatura acima de 37°C ($p = 0,019$) no M2 e M3. O estudo demonstrou que a ingestão reduzida e a piora do estado nutricional prévio do paciente parece interferir no transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas e suas complicações, como a presença de temperatura acima de 37°C e mucosite. É importante atentar para quais nutrientes são passíveis de uma redução abrupta, considerando que esse grupo se apresenta em risco nutricional, devido a enfermidade e a fase de crescimento e desenvolvimento, de modo que seja possível prevenir ou diminuir esse quadro por meio da adequada assistência a esse público.

Palavras-chave: Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas. Transplante Alogênico. Estado Nutricional. Ingestão Alimentar. Pediatria. Criança. Adolescente.

ABSTRACT

The present study aims to characterize the nutritional status and dietary intake of children and adolescents submitted to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation at a tertiary hospital in the city of Porto Alegre (RS). This retrospective study used data from medical records of patients aged 0 to 19 years who underwent the procedure from January 2012 to September 2017. The objective was to describe the nutritional status and nutrient intake, as well as to evaluate these with the symptoms reported by the patients who were submitted to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. The following data were evaluated: anthropometric data (weight, height and body mass index); analysis of food intake controls (macro and micronutrients); and symptoms (nausea, vomiting, fever, constipation, diarrhea and graft-versus-host disease) during three different moments at hospital hospitalization: three days before (M1), on the day (M2) and 25 days after infusion of cells (M3). Patients presented a weight loss ($p > 0.001$) and a decrease in body mass index ($p > 0.001$) in M1 versus M2 and M1 versus M3. Mean of the caloric intake ($p = 0.031$), of dietary fiber ($p = 0.035$), of calcium ($p = 0.005$), of iron ($p = 0.012$) and sodium ($p = 0.022$) had a reduction from M1 to M2 and an increase from M2 to M3 ($M3 < M1$). The mean carbohydrates intake and kcal/kg showed a decrease from M1 to M2 and an increase from M2 to M3, being $M3 > M1$. The nutritional status was related to temperature above 37°C ($p < 0.001$) and mucositis ($p = 0.001$) in M1 and M2. There was a correlation of dietary intake with the presence of temperature above 37°C ($p = 0.019$) in M2 and M3. The study demonstrated that the reduced intake and worsening of the patient's previous nutritional status seems to interfere with allogeneic stem cell transplantation and its complications, such as temperature above 37°C and mucositis. It is important to consider which nutrients are susceptible to an abrupt reduction, considering that this group presents in nutritional risk by the disease and stage of growth and development, so that it be possible to prevent or reduce this condition by the appropriate assistance to this public.

Keywords: Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Allogeneic Transplantation. Nutritional Status. Food Intake. Pediatrics. Child. Adolescent.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Ca	Cálcio
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
CHO	Carboidrato
CTs	Células-tronco
CTH	Células-tronco hematopoéticas
Cu	Cobre
D0	Dia zero
D-7	7 dias antes da infusão de células-tronco hematopoéticas
D+1	1 dia depois da infusão de células-tronco hematopoéticas
D+7	7 dias depois da infusão de células-tronco hematopoéticas
D+22	22 dias depois da infusão de células-tronco hematopoéticas
D+28	28 dias depois da infusão de células-tronco hematopoéticas
DECH	Doença do enxerto contra o hospedeiro
DN	Data de nascimento
Fe	Ferro
g	Gramas
GEE	Generalized Estimating Equation ou Equações de Estimações Generalizadas
g/kg	Gramas por quilo de peso
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HLA	Human leukocyte antigen ou antígeno leucocitário humano
IC	Intervalo de confiança
IMC	Índice de massa corporal
K	Potássio
kcal	Quilocalorias
kcal/dia	Quilocalorias por dia
kcal/kg	Quilocalorias por quilo de peso
kg	Quilogramas

kg/m ²	Quilogramas por metro quadrado
LIP	Lipídio
m	Metros
mg	Miligramas
Mg	Magnésio
n	Número
Na	Sódio
NE	Nutrição enteral
NP	Nutrição parenteral
T°C	Temperatura em graus
TCTH	Transplante de células-tronco hematopoéticas
M1	3 dias antes da infusão de células-tronco hematopoéticas
M2	Dia da infusão de células-tronco hematopoéticas
M3	25 dias após a infusão de células-tronco hematopoéticas
NK	Natural killer
p	Probabilidade de significância
P	Fósforo
PTN	Proteína
Redome	Registro Nacional de Doadores de Medula Óssea
RS	Rio Grande do Sul
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SUS	Sistema Único de Saúde
TNE	Terapia Nutricional Enteral
TNP	Terapia Nutricional Parenteral
UAP	Unidade de Ambiente Protegido
VO	Via oral
vs	Versus
Zn	Zinco

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	8
1.1	REVISÃO DA LITERATURA	9
1.2	JUSTIFICATIVA	13
1.3	OBJETIVOS	14
1.3.1	Objetivo geral	14
1.3.2	Objetivos específicos	14
2	MATERIAIS E MÉTODOS	15
2.1	DELINEAMENTO DO ESTUDO	15
2.2	POPULAÇÃO	15
2.2.1	Critérios de inclusão	15
2.2.2	Critérios de exclusão	15
2.3	AMOSTRA	16
2.4	COLETA DE DADOS	16
2.5	ANÁLISE ESTATÍSTICA	18
3	CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	19
4	RESULTADOS	20
5	DISCUSSÃO	23
6	CONCLUSÃO	26
	REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA	27
	APÊNDICE A – INSTRUMENTO PARA COLETA DE DADOS	31
	APÊNDICE B – TERMO DE COMPROMISSO PARA UTILIZAÇÃO DE DADOS	32
	APÊNDICE C – INGESTÃO ALIMENTAR NOS TRÊS MOMENTOS	33
	APÊNDICE D – COMPARAÇÃO DA INGESTÃO NOS TRÊS MOMENTOS	34
	APÊNDICE E – SINTOMAS APRESENTADOS NOS TRÊS MOMENTOS	35
	ANEXO A – INDICAÇÕES PARA TCTH ALOGÊNICO NÃO-APARENTADO	36
	ANEXO B – INDICAÇÕES PARA TCTH ALOGÊNICO APARENTADO	37

1 INTRODUÇÃO

As células-tronco (CTs) são células de origem embrionária, fetal ou adulta que apresentam grande capacidade de divisão. Independentemente de sua origem, todas as CTs são indiferenciadas e não especializadas, o que permite a formação de células específicas. As mais conhecidas são as células-tronco hematopoéticas (CTH). Elas possuem uma boa capacidade de autorrenovação e de diferenciação em células especializadas do tecido sanguíneo e do sistema imune (SILVA JÚNIOR; ODONGO; DULLEY, 2009).

O transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) é um dos tratamentos sugeridos para doenças malignas e benignas em crianças e adultos (COPELAN, 2006). Esse tratamento é baseado na infusão de células progenitoras hematopoéticas, que tendem a se multiplicar e diferenciar em outras células, substituindo células hematopoéticas anormais (SERBER, 1999). Existem dois gêneros de transplante de células-tronco, o autólogo e o alogênico. O transplante autólogo é caracterizado pelas células progenitoras hematopoéticas derivarem do indivíduo transplantado (receptor), sendo as células coletadas do próprio paciente e criopreservadas para uso subsequente. Já o transplante alogênico, é definido pelas células precursoras da medula se originarem de outro indivíduo (doador), de acordo com o grau de compatibilidade do material sanguíneo (SERBER, 1999; SILVA JÚNIOR, ODONGO, DULLEY, 2009).

As complicações do TCTH alogênico podem ser agudas ou crônicas e vão depender da doença de base, da condição inicial do paciente antes do procedimento e do tipo de transplante (LOZANO; CUÉLLAR, 1991). Ainda, altas taxas de complicações e mortalidade ocorrem principalmente em TCTH com mieloablação, devido às altas doses de agentes citotóxicos no condicionamento pré-transplante (BRASIL, 2009; BECHARD *et al*, 2007; MAIA, 2009). O transplante pode provocar alterações como mucosite associada a náuseas, cólicas, diarreia, e a doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH), muito comum nessa população (LOZANO; CUÉLLAR, 1991; ORASCH *et al*, 2010; MAIA, 2009). É frequente também a ocorrência de implicações infecciosas, hemorrágicas, falência orgânica e sintomas como febre e alterações do trato gastrointestinal não relacionados à mucosite ou DECH (LOZANO; CUÉLLAR, 1991; ORASCH *et al*, 2010; MAIA, 2009).

O estado nutricional do indivíduo está bastante relacionado com o TCTH e

suas complicações, sendo a inadequação do estado nutricional antes do procedimento bem demonstrada com maior acometimento de sintomas, maior permanência hospitalar (PAPADOPOULOU *et al*, 1998) e maior probabilidade de mortalidade (LANGE *et al*, 2005; WHITE *et al*, 2012). Dessa forma, é importante que a ingestão alimentar esteja adequada, já que, ao contrário, pode influenciar negativamente o prognóstico do paciente (LEWANDOWSKI, 2016). Além disso, o aumento das necessidades energéticas impostas pelo tratamento e o tempo de internação podem promover piora do estado nutricional desses pacientes (SOCIEDADE BRASILEIRA DE NUTRIÇÃO PARENTERAL E ENTERAL; ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NUTROLOGIA, 2011).

Até o momento existem poucos estudos (DUGGAN *et al*, 2003; BECHARD *et al*, 2007; BECHARD *et al*, 2012) relacionando o estado nutricional de crianças e adolescentes com a ingestão alimentar e os sintomas decorrentes do TCTH. Dessa forma, é visto a importância de um estudo que leve em consideração um amplo espectro desse processo, promovendo melhora na assistência nutricional para os pacientes que necessitam passar por esse procedimento.

1.1 REVISÃO DA LITERATURA

As células-tronco são células de origem embrionária, fetal ou adulta e que possuem alta capacidade de divisão. Elas são indiferenciadas e não especializadas, o que possibilita a formação de células específicas quando submetidas a certas condições fisiológicas ou experimentais (SILVA JÚNIOR; ODONGO; DULLEY, 2009). Elas podem ser classificadas de acordo com a sua origem ou capacidade de diferenciação, em embrionárias e não-embrionárias; totipotentes, pluripotentes e multipotentes. Durante a divisão celular do óvulo fertilizado, são formadas as células totipotentes que podem dar origem a qualquer tipo de célula ou de tecido que constitui e sustenta o embrião durante o seu desenvolvimento uterino. Após a formação dessas células, há nova divisão, onde são geradas as células pluripotentes, sendo estas mais limitadas em relação a diferenciação quando comparadas às células que as originaram. As pluripotentes vão constituindo tecidos específicos conforme sua especialização e assim, o potencial de diferenciação passa a ser mais restrito. Desta maneira, essas células serão consideradas multipotentes ou CTs adultas, as quais terão como função a reparação e

manutenção tecidual (SILVA JÚNIOR; ODONGO; DULLEY, 2009).

As CTHs fazem parte do grupo mais conhecido de células-tronco por apresentarem uma boa capacidade de autorrenovação e de diferenciação em células especializadas do tecido sanguíneo e do sistema imune (SILVA JÚNIOR; ODONGO; DULLEY, 2009). As CTH podem gerar células sanguíneas nas linhagens linfóide e mielóide. A linhagem linfóide constituída pelos linfócitos B e T e células NK (*natural killer cell*), e a linhagem mielóide composta por eritrócitos, plaquetas, macrófagos, neutrófilos, eosinófilos, basófilos (KONDO *et al*, 2003; WEISSMAN, 2000).

O TCTH é um dos tratamentos indicados para diversas doenças malignas e benignas em crianças e adultos, principalmente as que afetam as células do sangue, como as leucemias e os linfomas (COPELAN, 2006). O procedimento se dá na infusão de células progenitoras hematopoéticas, que poderão se multiplicar e diferenciar em outras células, substituindo células hematopoéticas anormais (SERBER, 1999). Essas células podem ser advindas da medula óssea, do cordão umbilical e do sangue periférico (VIGORITO; SOUZA, 2009).

Existem dois tipos de TCTH: autólogo e alogênico. O transplante autólogo é aquele no qual as células progenitoras hematopoéticas advêm do indivíduo transplantado (receptor), sendo as células da medula ou do sangue periférico coletadas do próprio paciente e criopreservadas para uso posterior. Esse tipo de transplante é usado basicamente para doenças que não têm origem diretamente na medula ou quando a doença já diminuiu a ponto de não ser mais detectada na medula, configurando estado de remissão. O transplante alogênico é aquele no qual as células precursoras da medula procedem de outro indivíduo (doador), de acordo com o nível de compatibilidade do material sanguíneo. Neste tipo de transplante, geralmente a primeira opção de doador é um irmão, e, caso o indivíduo não tenha este parente ou não seja compatível, é aconselhado verificar a compatibilidade com a mãe ou o pai. Ainda, se não há um doador aparentado com boa compatibilidade, procura-se um não aparentado compatível. Este tipo de transplante pode ser feito a partir de células precursoras de medula óssea, do sangue de um cordão umbilical e do sangue periférico (SERBER, 1999; SILVA JÚNIOR, ODONGO, DULLEY, 2009).

Com a necessidade de estabelecer normas acerca de transplantes, inclusive o TCTH, em 2009, o Ministério da Saúde aprovou o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes por meio da Portaria nº 2.600, com o objetivo de

aprimorar o funcionamento e o gerenciamento do Sistema Nacional de Transplantes, das Centrais de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos e dos demais. Neste documento, está contido uma lista de indicações para o TCTH alogênico (BRASIL, 2009), a qual está representada nos anexos A e B (MAIA, 2009). No Brasil, os pacientes rotineiramente contemplados com este transplante são aqueles que têm doenças como leucemias, linfomas, imunodeficiências em geral, nos gânglios e no baço e anemias graves (adquiridas ou congênitas) (BRASIL, 2009).

Seguindo o Registro Brasileiro de Transplantes, o TCTH é um dos mais prevalentes transplantes de tecidos realizados no Brasil e esse procedimento vem sendo cada vez mais realizado (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTES DE ÓRGÃOS, 2016). Em 2014, o Registro Nacional de Doadores de Medula Óssea (REDOME) contava com quase 3 milhões de doadores e destes, 60-70% são doadores não-relacionados, colocando o Brasil como o terceiro maior em registro no mundo (SANDERS *et al*, 2014). Em 2006, o país realizou 1.420 transplantes, havendo crescimento para 2.187 em 2016. No Rio Grande do Sul há somente dois centros de transplantes, onde no ano de 2016 foram realizados 103 procedimentos, sendo destes 48 alogênicos, levando o estado ao 7º lugar dos transplantes mais realizados no país (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTES DE ÓRGÃOS, 2016). Apesar do aumento do número de TCTH no Brasil e no estado, principalmente de doadores não-aparentados, e dos esforços nos últimos anos para credenciamento de novos centros e equipes de transplantes, permanece o desafio de ampliação da oferta de leitos no Sistema Único de Saúde (SUS) para esta área (BRASIL, 2006).

O sucesso do TCTH alogênico depende da tipagem de antígenos leucocitários humanos (HLA) e reconhecimento da compatibilidade entre doador e receptor. No entanto, este apresenta taxas de mortalidade superiores no período precoce quando comparado ao TCTH autólogo e também grande morbidade, devido à possibilidade de incompatibilidade imunológica, mesmo que haja a compatibilidade de HLA (MAIA, 2009).

As implicações do TCTH alogênico vão depender da doença de base, da condição inicial do paciente antes do procedimento e do tipo de transplante, podendo ser agudas ou crônicas (LOZANO; CUÉLLAR, 1991). As altas taxas de complicações e mortalidade ocorre principalmente em TCTH com mieloablação, o transplante convencional para o qual se utilizam altas doses de agentes citotóxicos

no condicionamento pré-transplante para a destruição completa da medula óssea antes da infusão das CTH do doador (BRASIL, 2009; BECHARD *et al*, 2007; MAIA, 2009). No entanto há a possibilidade em alguns casos de realizar o TCTH sem mieloablação, quando se diminui a intensidade ablativa do tratamento com agentes citotóxicos do receptor pré-infusão das células-tronco do doador, o que é menos agressivo para o paciente e gera efeitos colaterais menos intensos (MAIA, 2009; BECHARD *et al*, 2007; COPELAN, 2006).

O transplante pode provocar alterações como mucosite, que pode ocorrer ao longo do trato gastrointestinal, sendo na cavidade orofaríngea bastante dolorosa e quando intestinal pode provocar vários sintomas como náuseas, cólicas e diarreia. Outra complicação bem recorrente se não utilizado nenhum tratamento profilático é a doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) (LOZANO; CUÉLLAR, 1991; SILVA; BOUZAS; FILGUEIRA, 2005; ORASCH *et al*, 2010; MAIA, 2009), podendo ser aguda ou crônica. O DECH agudo ocorre nos primeiros três meses após o TCTH, atingindo principalmente a pele, caracterizado por eritemas, precedido por sensação de queimação ou prurido; o fígado, tendo como característica a presença de icterícia e alterações dos níveis séricos de bilirrubina e enzimas hepáticas; e o trato gastrointestinal, podendo se manifestar com sintomas como náuseas, vômitos, diarreia e disgeusia. O DECH crônico ocorre em três meses ou mais após o TCTH, podendo atingir a pele e/ou o fígado (localizada), ou atingir outros órgãos (extensa), sendo menos frequente em crianças e adolescentes (SILVA; BOUZAS; FILGUEIRA, 2005; PROENÇA *et al*, 2016). Ainda, é possível o acometimento de implicações infecciosas, hemorrágicas, falência orgânica, e sintomas como febre e alterações do trato gastrointestinal, como náuseas, vômitos, diarreia e inapetência não relacionados à mucosite ou DECH (LOZANO; CUÉLLAR, 1991; SILVA; BOUZAS; FILGUEIRA, 2005; ORASCH *et al*, 2010; MAIA, 2009).

O estado nutricional do indivíduo está bastante relacionado com o TCTH e suas complicações. É visto que diversos autores relacionam o mau estado nutricional antes do TCTH com o acometimento de sintomas e maior permanência hospitalar (PAPADOPOULOU *et al*, 1998). Estudos com crianças e adolescentes com câncer, público que é indicado para o TCTH, mostram o desenvolvimento de desnutrição grave em pacientes com bom estado nutricional prévio de acordo a progressão da doença, devido à redução na ingestão alimentar, além da depleção de massa magra e gorda progressiva (TAVIL *et al*, 2012), o que poderia deixá-las

passíveis a sintomas e alterações gastrointestinais. O TCTH alogênico apresenta também maior probabilidade de mortalidade de pacientes com baixo peso e excesso de peso que passaram por esse procedimento (LANGE *et al*, 2005; WHITE *et al*, 2012). Alguns estudos com pacientes pediátricos com câncer eutróficos e com excesso de peso demonstram uma diminuição de ingestão de calorias, proteínas, vitaminas A e C, tanto em relação ao tempo de doença (ABDEL-KADER *et al*, 1996), quanto em relação a pacientes controles (TAN *et al*, 2013). Esses dados corroboram que devido às mudanças no padrão alimentar brasileiro, esse grupo pode ter prejuízo no aporte calórico-proteico e na absorção de nutrientes (LEWANDOWSKI, 2016). Associado a isso, há aumento das necessidades energéticas impostas pelo tratamento e tempo de internação, podendo referir piora do estado nutricional desses pacientes (SOCIEDADE BRASILEIRA DE NUTRIÇÃO PARENTERAL E ENTERAL; ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NUTROLOGIA, 2011), sendo muitas vezes necessário o uso de terapias nutricionais, como terapia nutricional enteral (TNE) ou parenteral (TNP) (BRASIL, 2016), as quais carecem também de atenção na sua necessidade de prescrição.

Devido a essas questões, é importante atentar para a ingestão alimentar por via oral de crianças e adolescentes e seu estado nutricional antes, durante e depois do TCTH alogênico, além do acometimento de complicações nesses pacientes.

1.2 JUSTIFICATIVA

As crianças e os adolescentes são afetados pelos sintomas colaterais advindos do TCTH alogênico, sendo considerados um grupo com risco nutricional, devido ao aumento das suas necessidades em relação a fase de crescimento e desenvolvimento (GARÓFOLO, 2011). Há poucos estudos analisando o estado nutricional e a ingestão dietética dos pacientes que realizaram este procedimento. Portanto, este estudo visa descrever o estado nutricional e verificar o aporte de nutrientes recebido e relacioná-los com os sintomas e alterações gastrointestinais antes, durante e após a infusão. Também busca-se identificar as variações na ingestão de macro e micronutrientes nesses momentos para estabelecer o diagnóstico nutricional desta população e, dessa forma, melhorar a assistência.

1.3 OBJETIVOS

Os objetivos deste trabalho são os seguintes:

1.3.1 Objetivo geral

Descrever o estado nutricional e a ingestão dietética, e avaliar suas relações com os sintomas e alterações gastrointestinais manifestados em crianças e adolescentes submetidas ao TCTH alogênico.

1.3.2 Objetivos específicos

- a) Descrever o estado nutricional antes, no momento da infusão e após o TCTH alogênico;
- b) Avaliar a ingestão alimentar destes pacientes antes, no momento da infusão e após o transplante;
- c) Relacionar o estado nutricional com a ingestão alimentar antes, no momento da infusão e após o transplante;
- d) Relacionar o estado nutricional com a presença de náuseas, vômitos, mucosite, diarreia, constipação, temperatura acima de 37°C e DECH;
- e) Relacionar a ingestão dietética dos pacientes com a presença de náuseas, vômitos, mucosite, diarreia, constipação, temperatura acima de 37°C e DECH.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

A seguir serão apresentados todos os materiais e métodos relacionados a este estudo.

2.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

O trabalho se designa como um estudo observacional transversal descritivo analítico.

2.2 POPULAÇÃO

A população em estudo contém todos os pacientes com idades entre zero a 19 anos, que realizaram o TCTH alogênico internados na Unidade de Ambiente Protegido (UAP), localizado no 5º andar lado Sul, do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) no período entre 01 de janeiro de 2012 a 30 de setembro de 2017.

2.2.1 Critérios de inclusão

Foram considerados aptos a participar desse estudo todos os pacientes submetidos ao TCTH alogênico com idade entre zero e 19 anos que estavam internados na UAP no período entre janeiro de 2012 a setembro de 2017.

2.2.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo os pacientes sem condições de ingestão via oral ou que não possuíam o controle de ingestão alimentar em no mínimo dois dos três momentos referidos, sendo que um destes obrigatoriamente deveria ser o dia da infusão (ou o dia anterior). Também foram excluídos os pacientes transferidos para outra unidade do hospital ou aqueles que vieram a óbito durante o período do estudo.

2.3 AMOSTRA

A amostra do estudo foi obtida por conveniência por meio da consulta de prontuário eletrônico e compreendeu todos os pacientes submetidos ao TCTH alogênico com idade entre zero e 19 anos que estavam internados na UAP no período entre janeiro de 2012 a setembro de 2017, retirados os pacientes que possuíam algum critério de exclusão. A seleção de prontuários foi feita através da consulta de uma relação de pacientes disponibilizada pelo hospital, a qual apresentava o prontuário, faixa etária, tipo de transplante e data de infusão do paciente. A partir disso, o prontuário eletrônico era analisado de acordo com os critérios de inclusão e exclusão. Para o cálculo do tamanho amostral foi utilizado o programa WINPEPI, versão 11.44. O tamanho da amostra mínimo calculado foi de 47 sujeitos, considerando um poder de 90% e com o nível de significância de 5% para a variável energia ingerida via oral (VO) por dia (kcal/dia), referida no artigo de Duggan *et al* (2003).

2.4 COLETA DE DADOS

A coleta dos dados foi realizada por meio da revisão de prontuário eletrônico destes pacientes, onde foram coletadas as seguintes informações: o número do prontuário; data de nascimento; sexo; e data da infusão das células. Foram revisados os controles de ingestão feitos durante a internação, sendo que estas variáveis serão consideradas em três momentos: 3 dias antes da infusão (M1), no dia da infusão (M2) e 25 dias após a infusão (M3). Como o estudo é retrospectivo e havia a possibilidade de grandes perdas, foram considerados também todos os registros realizados na mesma semana dos dias M1 e M3, e os registros do dia M2 ou o dia anterior a ele. Outros dados coletados foram os valores de peso e estatura; alterações gastrointestinais, tais como náuseas, vômitos, mucosite, diarreia, constipação; e sintomas como temperatura acima de 37°C e DECH. Os dados foram registrados conforme o apêndice A.

As aferições de peso e estatura foram realizadas, conforme o protocolo do HCPA, pelas profissionais de enfermagem e de nutrição utilizando a balança da marca Urano® PS 180 com capacidade de 180 quilogramas (kg) e divisão de 100 gramas (g). As crianças menores de dois anos, foram medidas despidas ou somente

com a fralda em uma balança pediátrica, sendo subtraído o peso deste artefato. As crianças maiores de dois anos e adolescentes foram pesadas com o auxílio do responsável, com roupas leves e descalços e com o peso corporal uniformemente distribuído entre os dois pés sobre o centro de uma balança digital. O comprimento de crianças menores de três anos foi realizado com o estadiômetro infantil, com o auxílio do responsável, sendo a criança colocada deitada, reta, descansa e sem adornos, com a cabeça da verticalmente para cima na parte fixa e a sola dos pés na parte móvel. A estatura de crianças maiores de três anos e adolescentes foi medida com estadiômetro de parede a partir da sola dos pés descalços ao topo da cabeça de forma reta, posicionando esta no plano horizontal de Frankfort, retirando os possíveis adornos que possam interferir na medida, além de manter os braços livres e ao lado do corpo (FRISANCHO, 1990).

Para avaliar a ingestão alimentar dos pacientes foi realizado o registro alimentar, o qual é um protocolo utilizado pela nutricionista da UAP do 5º andar lado sul para todos os pacientes nessa Unidade que realizam o TCTH alogênico. Esse registro é feito pelo método direto de pesagem dos alimentos durante o tempo de internação em dias específicos, onde foram observadas as quantidades oferecidas e sobras que voltavam para a copa durante 24 horas, sendo possível registrar o quanto os pacientes conseguiam ingerir no dia. Os registros eram feitos em todas as refeições servidas para os pacientes (desjejum, lanche da manhã, almoço, lanche da tarde, jantar e ceia). A pesagem foi realizada em dois momentos: antes de servir a alimentação ao paciente e após o término da refeição. As dietas eram servidas ou em pratos térmicos ou embalagens plásticas descartáveis, os quais tiveram os pesos desprezados em ambas as etapas. Para pesagem dos alimentos foi utilizada balança eletrônica marca Toledo®, com capacidade para 3kg e divisão de 1g. O total dos alimentos consumidos pelos pacientes foi obtido pela diferença entre a quantidade oferecida e a quantidade dos restos, ou seja, a quantidade de cada refeição deixada no prato ou embalagem plástica descartável. Após a pesagem, as quantidades foram colocadas pela nutricionista e estagiárias devidamente treinadas no programa Nutwin® versão 1.5 para verificar a quantidade de macro e micronutrientes como quilocalorias (kcal), quilocalorias por quilo de peso (kcal/kg de peso), carboidratos (g), proteínas (g), proteínas por quilo de peso (PTN em g/kg de peso), lipídios (g), fibras (g), cálcio (mg), fósforo (mg), magnésio (mg), ferro (mg), sódio (mg), potássio (mg) e zinco (mg) que o paciente ingeriu. Esses dados foram

inseridos no prontuário eletrônico e, a partir disso, coletados para este trabalho.

2.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Posteriormente a construção do banco de dados, as informações foram transferidas ao programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 18.0. O programa SPSS tem como padrão o tipo de resposta linear que utiliza uma função de ligação identidade, assumindo desta maneira que a distribuição da variável seja normal. Visto que os dados recolhidos não seguem uma distribuição linear, foi necessário realizar a análise pelo método de Equações de Estimções Generalizadas (GEE). O GEE é uma análise de medidas repetidas, ou seja, trabalha com o mesmo sujeito ao longo do tempo. As informações tiveram que ser programadas em um formato chamado de "dados empilhados" para se disporem nesta configuração. A partir disso, foi preciso realizar uma função de ligação logarítmica para ser feita uma distribuição *gamma*, a mais adequada para as variáveis do estudo que tinham esta disposição. Para as variáveis que tiveram distribuição binária, foi realizada ainda uma função de ligação probito. Em toda a análise foram usados uma matriz de correlação trabalho não-estruturada e uma matriz de covariância de estimação robusta. As distribuições *gamma* foram representadas através de médias e intervalo de confiança de 95% (IC[95%]) e as distribuições binárias por meio de probabilidades e intervalos de confiança de 95%. As interações que tiveram uma mudança de comportamento, ou seja, uma significância pelo teste qui-quadrado de Wald, apresentaram o valor de $p < 0,05$. Em seguida, nestes casos foram realizados o *test post-hoc* de Bonferroni para avaliar em que momento essa mudança foi feita. Ao final, as médias, as probabilidades e os intervalos de confiança foram analisados.

3 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA sob o Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE) 68434917.1.0000.5327. Para a coleta de dados, foi necessário o preenchimento do Termo de Compromisso para Utilização de Dados (apêndice B). Os dados obtidos estão assegurados pelos aspectos éticos de pesquisa.

4 RESULTADOS

No período determinado por este estudo houveram 125 TCTH em crianças e adolescentes no hospital. Destes, seis foram transplantes autólogos, três realizados em pacientes que utilizavam TNE exclusiva e outros seis pacientes necessitaram ser excluídos devido à transferência da UAP para a Unidade de Terapia Intensiva (sendo que uma criança também utilizava TNE exclusiva), não sendo contabilizados. Outros 49 transplantes não foram considerados para análise por falta de dados de ingestão no prontuário, como descrito nos critérios de exclusão. Sendo assim, dos 111 transplantes alogênicos realizados entre janeiro de 2012 a setembro de 2017, 62 pacientes foram incluídos neste estudo. A idade média dos participantes foi de 9,82 anos (IC[95%]= [8,35; 11,29]) e os meninos perfizeram 61,3% (n=38) da amostra, enquanto as meninas representaram os 38,7% restantes (n=22). Em relação aos tipos de transplante, foram estes 50% (n=31) de alogênicos não aparentados e 50% (n=31) de alogênicos aparentados.

Analisando os dados antropométricos dos pacientes pode-se verificar a relação do peso e índice de massa corporal (IMC) com o tempo. O peso médio no M1 foi 38,83 kg (IC[95%]= [33,22; 44,43]), no M2 foi 38,35 kg (IC[95%]= [32,83; 43,88]) e no M3 foi 37,66 kg (IC[95%]= [32,26; 43,06]), havendo diminuição do peso estatisticamente significativa ($p < 0,001$). Em relação ao valor do IMC, podemos ver o mesmo comportamento, sendo que a média dessa variável dos pacientes em relação ao tempo foi de 19,77 kg/m² (M1), para 19,52 kg/m² (M2) e diminuiu novamente para 19,16 kg/m² (M3), mostrando sua diferença significativa ($p < 0,001$). Nas duas variáveis, esse comportamento foi significativo nos momentos 1 *versus* 2 (p (peso)= 0,011; p (IMC)= 0,007) e 1 *versus* 3 (p (peso)= 0,002; p (IMC)<0,001). Levando em consideração esses dados, o estado nutricional dos pacientes parece ter uma piora em relação ao tempo, sendo demonstrado entre os momentos 1 *versus* 2 e 1 *versus* 3.

A descrição da ingestão alimentar está retratada no Apêndice C. O número de pacientes em cada variável sofreu modificações devido às informações descritas nos prontuários. Analisando a média da energia ingerida VO, foi identificado que esta diminuiu do M1 (1195,05 kcal/dia) para o M2 (957,84 kcal/dia), aumentando novamente no M3 (1083,35 kcal/dia) com diferença significativa de $p=0,031$. Os

macro e micronutrientes que seguiram esse mesmo comportamento foram as proteínas ($p=0,006$), os lipídios ($p=0,017$), as fibras alimentares ($p=0,035$), o cálcio ($p=0,005$), o ferro ($p=0,012$) e o sódio ($p=0,022$). A média de carboidratos teve um comportamento diferente, sendo obtido o valor de 170,49g/dia no M1, diminuindo no M2 com 136,13g/dia e aumentando acima do valor do M1 no M3, contabilizando 174,16g/dia, se mostrando significativo ($p=0,013$). O mesmo aconteceu com a média de PTN/kg ($p=0,012$), possivelmente pela perda de peso que os pacientes obtiveram. Outras variáveis não tiveram significância estatística em relação ao tempo, como as kcal/kg ($p=0,061$), o fósforo ($p=0,741$), o magnésio ($p=0,059$), o potássio ($p=0,335$) e o zinco ($p=0,085$). Foi realizada a análise das significâncias para avaliar as diferenças entre tempos (Apêndice D). As correlações significativas foram encontradas entre os momentos M1 e M2, como energia ingerida VO ($p=0,023$), as kcal/kg ($p=0,050$), os carboidratos ($p=0,014$), as proteínas ($p=0,004$), PTN/kg ($p=0,033$), os lipídios ($p=0,019$), o cálcio ($p=0,008$), o ferro ($p=0,009$) e o sódio ($p=0,031$). Quanto aos outros nutrientes e a análise entre os momentos M1 e M3 não foi encontrado diferença significativa. Além disso, foi visto que apesar de alguns pacientes (12 de 62 indivíduos) ingerirem comida de fora do hospital, esse dado não foi significativo em relação ao valor energético total ($p=0,984$).

A relação entre o estado nutricional e a presença de sintomas como náuseas, vômitos, mucosite, diarreia, constipação, temperatura acima de 37°C ($T>37^{\circ}$) e DECH foi analisada. O resultado obtido foi uma relação do IMC com a presença de $T>37^{\circ}$ ($p<0,001$) e mucosite ($p=0,001$), sendo identificada significância estatística entre os momentos 1 e 2 ($p<0,001$, em ambas). Os indivíduos que apresentaram $T>37^{\circ}\text{C}$ no M1 possuíam uma média de IMC menor ($19,77\text{kg}/\text{m}^2$) do que os que tinham ausência ($19,78\text{kg}/\text{m}^2$) desse sintoma, assim como no M2 (presença= $18,31\text{kg}/\text{m}^2$; ausência= $19,55\text{kg}/\text{m}^2$). Em relação aos pacientes que apresentaram mucosite, esses também obtiveram uma média de IMC menor tanto em M1 (presença= $19,75\text{kg}/\text{m}^2$; ausência= $20,47\text{kg}/\text{m}^2$), quanto M2 (presença= $18,92\text{kg}/\text{m}^2$; ausência= $19,65\text{kg}/\text{m}^2$). Os demais sintomas não apresentaram correlação com o estado nutricional, como náuseas/vômitos ($p=0,941$), diarreia ($p=0,857$), constipação ($p=0,814$). Esses mesmos sintomas foram estudados com a ingestão dietética, apresentando relação com a presença de $T>37^{\circ}\text{C}$ ($p=0,019$), com significância estatística entre o M2 e o M3 ($p=0,003$). Apesar do aumento de ingestão alimentar

identificado entre esses momentos nos dados anteriores, foi visto que os pacientes que apresentaram $T > 37^{\circ}\text{C}$ ingeriram em média menor quantidade de energia VO do que os que não apresentaram esse sintoma, tanto no M2 (presença= 349,11kcal/dia; ausência= 978,03kcal/dia) quanto no M3 (presença= 989,27kcal/dia; ausência= 1100,09kcal/dia). Em relação a náuseas/vômitos ($p=0,990$), mucosite ($p=0,774$), diarreia ($p=0,434$) e constipação ($p=0,345$) não houve significância. Devido a pouca ocorrência de DECH nos momentos propostos, quantificado somente quatro casos no M3 entre 62 pacientes, não foi possível realizar nenhuma análise estatística em cima deste dado.

A relação entre os sintomas e os momentos estudados também foram examinados. O Apêndice E demonstra a presença de sintomas e o número de pacientes em porcentagem nos três tempos. Em relação à temperatura acima de 37°C e a presença de náuseas e/ou vômitos, houve diminuição de pacientes que apresentaram esses sintomas do M1 para M2 (13% para 3,2% e 50% para 47%, respectivamente), no entanto houve aumento da temperatura do M2 para M3 (3,2% para 16%) e consecutiva diminuição das náuseas e/ou vômitos (47 para 36%). No que diz respeito a mucosite e a diarreia, houve crescimento no aparecimento desses sintomas no M2 em relação ao M1 (3,6% para 16% e 5,4% para 11%, respectivamente), no entanto do M2 para M3, foi possível ver que a presença de mucosite reduziu no terceiro momento (16% para 14%) e que a de diarreia se manteve na mesma proporção. Quanto ao aparecimento de constipação e DECH, houve redução do M1 para M2 (18% para 13%) e novamente do M2 para M3 (13% para 8,9%) referente a constipação e a presença de DECH apenas em 7% dos pacientes no M3. A partir desses valores foram calculadas as probabilidades dos pacientes apresentarem os sintomas e deste grupo tê-los novamente nos momentos assinalados, sendo então estimadas em médias e intervalo de confiança de 95%. Apesar de ser bem predominante a presença destes nos tempos definidos, em relação a temperatura acima de 37°C ($p=0,075$), náuseas/vômitos ($p=0,201$) mucosite ($p=0,103$), diarreia ($p=0,480$) e constipação ($p=0,326$), nenhum apresentou probabilidade de significância entre tempos.

5 DISCUSSÃO

O TCTH tem se mostrado um procedimento cada vez mais utilizado no Brasil como alternativa para diversas doenças que acometem a população pediátrica. Dessa forma, é muito importante atentar para o estado nutricional e a ingestão alimentar desse paciente e avaliar a relação destes com o transplante, obtendo as perspectivas de antes, durante e depois da infusão.

A idade média dos 62 participantes neste estudo foi de 9,82 anos, sendo 61,3% meninos e 38,7% meninas e o tipo de transplante se dividiu em 50% de alogênicos não aparentados e 50% de alogênicos aparentados. De acordo com estudos com a mesma população (DUGGAN *et al*, 2003; BECHARD *et al*, 2007; TAVIL *et al*, 2012; HOFFMEISTER *et al*, 2013), os resultados presentes nesse trabalho apresentaram dados semelhantes. O peso e o valor do IMC das crianças e adolescentes antes e no dia (MURPHY; WHITE; DAVIES, 2010; DUGGAN *et al*, 2003), além do após o procedimento (TAVIL *et al*, 2012; DUGGAN *et al*, 2003; BECHARD *et al*, 2007; BECHARD *et al*, 2012) não diferiram muito de estudos com esse grupo de pacientes. O comparativo entre tempos também segue a mesma tendência de um estudo realizado com 37 crianças e adolescentes submetidos ao TCTH (DUGGAN *et al*, 2003), o qual identificou redução de peso entre os momentos antes e após a infusão.

Após avaliada a ingestão alimentar antes, no dia da infusão e após o TCTH alogênico, foi possível verificar mudança no padrão alimentar, principalmente nos dois primeiros momentos. Todos os nutrientes estudados tiveram redução de ingestão no M2 em relação ao M1, sendo estatisticamente significativo o valor energético, quantidade de calorias por quilo de peso, carboidratos, proteínas, proteínas por quilo de peso, lipídios, cálcio, ferro e sódio. Na sequência, foi identificada uma retomada da ingestão do M2 para o M3 de todos os nutrientes (exceto carboidratos), porém abaixo dos valores encontrados no M1. Os carboidratos, tiveram um comportamento diferente dos outros, tendo uma média acima da média do primeiro momento. No entanto, não houve significância estatística entre os momentos M2 e M3 ou M1 e M3. Em uma coorte observacional realizada com 37 pacientes (BECHARD *et al*, 2007), foi visto à semelhança deste estudo, uma redução entre a semana anterior ao transplante (D-7 à D0) e a semana após o transplante (D+1 à D+7) e um aumento na quarta semana (D+22 à D+28) em

relação a quantidade de ingestão de carboidratos; em relação ao valor energético oral, à proteínas e lipídios, houve também redução de ingestão oral da semana após o transplante em relação à semana anterior, no entanto na quarta semana foram obtidos valores maiores de ingestão destes nutrientes em relação à semana anterior. Em outro estudo multicêntrico (BECHARD *et al*, 2012) com 26 pacientes pediátricos, foi identificado que 10 dias antes do transplante, a ingestão oral reduziu de uma média de 114 kcal/dia para 22 kcal/dia e aumentou após o transplante, não sendo quantificado somente pela via oral de quanto foi esse aumento. Neste mesmo estudo e em outro trabalho (DUGGAN *et al*, 2003), foram vistos que esses pacientes apresentam redução significativa no gasto energético de repouso nas primeiras semanas após o transplante, um dado muito importante que deve ser levado em consideração neste momento na prescrição dietética via oral e de outros tipos de nutrição, como a terapia nutricional enteral e a parenteral, pois há possibilidade de um risco de superalimentação desses pacientes. É possível que esse dado também corrobore os dados de ingestão via oral encontrados no presente estudo, já que assim como o gasto energético de repouso tem essa redução nesse primeiro momento, a ingestão também estaria reduzida até se restabelecer ao adequado.

Outro dado encontrado foi que a piora do estado nutricional dos pacientes apresentou relação com a presença de temperatura acima de 37°C e mucosite entre o M1 e M2, no entanto, com os sintomas náuseas e/ou vômitos, diarreia, constipação não houve significância estatística. Em relação a diminuição da ingestão dietética, esta teve relação apenas com a presença de temperatura acima de 37°C entre o M2 e M3, e nos demais sintomas não foram identificados resultados estatisticamente significativos. Em contrapartida, outro estudo (BECHARD *et al*, 2007) indicou que a manifestação de mucosite e de DECH em relação a ingestão após o TCTH foi significativa, mostrando redução bem importante durante as 8 semanas seguintes. Como a ocorrência de doença do enxerto contra o hospedeiro nesse estudo foi baixa em relação ao número de pacientes total, ou seja, quatro ocorrências no M3 de 62 pacientes, não foi possível realizar nenhuma análise sobre este sintoma. Em outros estudos (MAIA, 2009; PROENÇA *et al*, 2016), a ocorrência de DECH pode ser manifestada de 25 dias até 100 dias pós-transplante, data a qual representa um marco na trajetória do tratamento, sendo possível que no presente estudo o baixo número da manifestação desse sintoma seja devido ao período estudado não ser suficiente para este ser evidenciado. Apesar da ocorrência

desses sintomas não terem diferenças estatísticas entre tempos neste estudo, é possível ver a considerável presença desses em pacientes que passam pelo processo de transplante.

Algumas limitações foram encontradas ao realizar este estudo. Devido a ser um estudo retrospectivo utilizando como ferramenta os prontuários dos pacientes, não foi possível ter uma adequada mensuração do estado nutricional desta população, já que não houve a possibilidade de outras ferramentas para avaliar a composição corporal, se houve perda ou não de massa muscular, ou ainda se este dado não fora afetado pela presença de edema não registrado. Outra questão levada em consideração, é a falta de registro alguns dados de ingestão no dia requerido, sendo reduzido o número de pacientes que continham certos nutrientes, podendo estes não terem significância estatística devido à baixa amostragem. Ainda, é possível que os tempos escolhidos não demonstrem a totalidade de presença real de sintomas, principalmente da DECH como já descrito anteriormente, além da alta dose de quimioterapia para indução que possa ter sido utilizada e que pode provocar estas manifestações nos primeiros dias, se normalizando próximo ao tempo designado do presente estudo.

6 CONCLUSÃO

O TCTH alogênico é um dos tratamentos utilizados para algumas doenças malignas e benignas em crianças e adultos, no entanto, apresenta altas taxas de mortalidade e morbidade. É relevante identificar a condição inicial do paciente que passará por esse procedimento, além do acompanhamento durante e após o transplante para apresentar um bom desfecho. Um grupo ainda mais crítico em relação ao TCTH alogênico é o de pacientes pediátricos, os quais se apresentam em fase de crescimento e desenvolvimento, além de um aumento das necessidades energéticas impostas pelo tratamento e tempo de internação. O estado nutricional e a ingestão alimentar se revelam como importantes fatores de influência para o prognóstico desses pacientes em todo o processo de internação. Dessa forma, o presente estudo concluiu que a redução da ingestão alimentar entre antes e o dia do procedimento, mesmo com o aumento após a infusão e os sintomas manifestados antes, no dia e após o transplante, podem interferir negativamente no estado nutricional desses indivíduos; e descrever quais nutrientes são passíveis de uma redução abrupta e que merecem a devida atenção, dado que, além de serem um grupo de risco nutricional, se apresentam com alguma enfermidade. O estudo demonstrou que, a partir desses dados, o estado nutricional prévio do paciente parece interferir no TCTH alogênico. Essa informação é apoiada pela presença de sintomas como temperatura acima de 37°C e mucosite, os quais mostraram ser possível um aumento de complicações devido a piora do estado nutricional. Ainda que os outros sintomas não tenham apresentado significância estatística, estes exibem relevância clínica, dado que podem influenciar a ingestão alimentar de certa forma e conseqüentemente o estado nutricional. A rastreabilidade de como esse grupo se comporta é importante para a melhoria da assistência nutricional e o prognóstico dos futuros pacientes, no entanto são necessários mais estudos para aprimorar o conhecimento acerca desse assunto.

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

SILVA JÚNIOR, F. C.; ODONGO, F. C. A.; DULLEY, F. L. Células-tronco hematopoéticas: utilidades e perspectivas. **Revista brasileira de hematologia e hemoterapia**, Rio de Janeiro, v. 31, supl. 1, p. 53–58, 2009.

COPELAN, E.A. Hematopoietic stem-cell transplantation. **The New England Journal of Medicine**, Boston (Massachusetts), v. 354, n. 17, p. 1813-1826, 2006.

SERBER, A. Transplante de células progenitoras em Pediatria. **Pediatria Moderna**, São Paulo, v. 35, n. 8. p. 630-632, 1999.

VIGORITO, A.C.; SOUZA, C.A. Transplante de células-tronco hematopoéticas e a regeneração da hematopoese. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, Rio de Janeiro, v. 31, n. 4, p. 280-284, 2009.

LOZANO, J.E.; CUÉLLAR, F. Trasplante de médula ósea. Revisión de actualidad. **Acta Médica Colombiana**, Bogotá (Colombia), v. 16, n. 6, p. 322-332, 1991.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 2.600, de 21 de outubro de 2009. **Diário Oficial da União**, Brasília (DF), 2009. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt2600_21_10_2009.html>. Acesso em: 10 nov. 2017.

BECHARD, L. J. *et al.* Prognostic factors in the resumption of oral dietary intake after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in children. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, Thorofare (New Jersey), v. 31, n. 4, p. 295-301, 2007.

MAIA, J. E. **Associação entre índice de massa corporal e desfecho em transplante de células-tronco hematopoéticas alogênico**. Dissertação (Graduação em Nutrição). Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS), 2009. 48p.

ORASCH, C. *et al.* Comparison of infectious complications during induction/consolidation chemotherapy versus allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. **Bone Marrow Transplant**, Basingstoke (England), v. 45, p. 521-526, 2010.

PAPADOPOULOU, A. Nutritional support in children undergoing bone marrow transplantation. **Clinical Nutrition**, Oxford (United Kingdom), v. 17, n. 2, p. 57-63, 1998.

LANGE, B. J. *et al.* Mortality in Overweight and Underweight Children With Acute Myeloid Leukemia. **Journal of the American Medical Association**, Chicago, v. 293, n. 2, p. 203-211, 2005.

WHITE, M. *et al.* Survival in overweight and underweight children undergoing hematopoietic stem cell transplantation. **European Journal of Clinical Nutrition**, London, v. 66, n. 10, p. 1120–1123, 2012.

ABDEL-KADER, M. K. *et al.* Assessment of nutritional status of pediatric cancer patients. **The Journal of the Egyptian Public Health Association**, Cairo (Egypt), v. 71, n. 1-2, p: 161-184, 1996.

TAN, S, Y. *et al.* Nutritional status and dietary intake of children with acute leukemia during induction or consolidation chemotherapy. **Journal of Human Nutrition and Dietetics**, England, v. 26, (suppl. 1), p: 23-33, 2013.

LEWANDOWSKI, C. G. **Aspectos nutricionais no transplante de células-tronco hematopoéticas alogênicas em crianças e adolescentes em um hospital terciário**. Dissertação (Mestrado em Nutrição). Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS), 2016. 42p.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE NUTRIÇÃO PARENTERAL E ENTERAL; ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NUTROLOGIA. **Terapia Nutricional no Transplante de Célula Hematopoiética**. Projeto Diretrizes. Associação Médica Brasileira, Conselho Federal De Medicina, São Paulo, 2011. Disponível em: <

https://diretrizes.amb.org.br/_BibliotecaAntiga/terapia_nutricional_no_transplante_de_celula_hematopoietica.pdf>. Acesso em: 13 nov. 2017.

KONDO, M. *et al.* Biology of hematopoietic stem cells and progenitors: implications for clinical application. **Annual Review of Immunology**, Palo Alto (Califórnia), v. 21, p. 759–806, 2003.

WEISSMAN, I. L. Translating stem and progenitor cell biology to the clinic: barriers and opportunities. **Science**, Washington, v. 287, n. 5457, p. 1442–1446, 2000.

SANDERS, J. E. *et al.* The History of Pediatric Hematopoietic Cell Transplantation Around the World. Hematopoietic Cell Transplantation in Children with Cancer. Pediatric Oncology. **Springer Heidelberg**, New York, p. 1-18, 2014.

SILVA, M.M.; BOUZAS, L. F. S.; FILGUEIRA, A. L. Manifestações tegumentares da doença enxerto contra hospedeiro em pacientes transplantados de medula óssea. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 80, n. 1, p. 69-80, 2005.

PROENÇA, S. F. F. S. *et al.* Quality of life of patients with graft-versus-host disease (GvHD) post-hematopoietic stem cell transplantation. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, São Paulo, v. 50, n. 16, p. 951-958, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Consenso Nacional de Nutrição Oncológica**. Rio de Janeiro, v. 2, n. 2, 2016. Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/Consenso_Nutricao_vol_II_2_ed_2016.pdf>. Acesso em: 25 nov. 2017.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTES DE ÓRGÃOS. Dimensionamento dos transplantes no Brasil e em cada estado (2009-2016). **Registro brasileiro de transplantes**, São Paulo (SP), ano 22, n. 4, p. 14, 2016. Disponível em: <<http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2016/RBT2016-leitura.pdf>>. Acesso em: 13 nov. 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **A situação do câncer no Brasil**. Transplante de medula óssea. Rio de Janeiro, v. 1, p: 102-103, 2006. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/situacao_cancer_brasil.pdf>. Acesso em: 13 nov. 2017.

GARÓFOLO, A. Contribuição da alimentação e da terapia nutricional para a necessidade de energia em pacientes submetidos ao transplante de medula óssea (TMO). **O Mundo da Saúde**, São Paulo, v. 35, n. 2, p. 193–200, 2011.

DUGGAN, C. *et al.* Changes in resting energy expenditure among children undergoing allogeneic stem cell transplantation. **The American Journal of Clinical Nutrition**, Bethesda (Maryland), v. 78, p. 104–109, 2003.

FRISANCHO, A. R. **Anthropometric standards for the assessment of growth and nutritional status**. University of Michigan Press, Ann Arbor (Michigan), 1990. 189p.

TAVIL, B. *et al.* Pretransplant Nutritional Habits and Clinical Outcome in Children Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplant. Baş kent University. **Experimental and Clinical Transplantation**, Ankara (Turquia), v. 1, p. 55-61, 2012.

HOFFMEISTER, P. A. *et al.* Relationship of Body Mass Index and Arm Anthropometry to Outcomes after Pediatric Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Hematologic Malignancies. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, Charlottesville (Virginia), v. 19, n. 7, p. 1081-1086, 2013.

MURPHY, A. J.; WHITE M.; DAVIES, P. S. W. Body composition of children with cancer. **The American Journal of Clinical Nutrition**, Bethesda (Maryland), v. 92, n.1, p. 55–60, 2010.

BECHARD, L. J. *et al.* Attenuation of resting energy expenditure following hematopoietic stem cell transplantation in children. **Bone Marrow Transplant**, Basingstoke (London), v. 47, n. 10, p. 1301–1306, 2012.

APÊNDICES

APÊNDICE A – INSTRUMENTO PARA COLETA DE DADOS

Código paciente: _____

Prontuário: _____ DN: ____ / ____ / ____ Idade M0: _____

Sexo: () Masculino () Feminino Data da infusão (TCTH): ____ / ____ / ____

Data da visita	M1	M2	M3
Peso (kg)			
Estatura (m)			
IMC (kg/m ²)			
Energia VO (kcal/dia)			
Kcal/kg			
CHO (g)			
PTN (g)			
PTN (g/kg)			
LIP (g)			
Fibras (g)			
Ca (mg)			
P			
Mg			
Fe			
Na			
K			
Zn			
Cu			
NP/NE			
T°C			
Náuseas/Vômitos			
Mucosite			
Diarreia			
Constipação			
DECH			

APÊNDICE B – TERMO DE COMPROMISSO PARA UTILIZAÇÃO DE DADOS



Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação

Cadastro no GPPG 170267	Título do Projeto: O ESTADO NUTRICIONAL E A INGESTÃO ALIMENTAR DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES SUBMETIDOS AO TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS
-----------------------------------	---

Os pesquisadores do presente projeto se comprometem a preservar a privacidade dos pacientes cujos dados serão coletados em prontuários e bases de dados do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Concordam, igualmente, que estas informações serão utilizadas única e exclusivamente para execução do presente projeto. As informações somente poderão ser divulgadas de forma anônima.

Porto Alegre, ____ de _____ de 201__.

Assinatura	Nome dos Pesquisadores

APÊNDICE C – INGESTÃO ALIMENTAR NOS TRÊS MOMENTOS

TABELA 1. Ingestão alimentar das crianças e adolescentes submetidos ao transplante alogênico nos três momentos do estudo

Variáveis	Score Média						p
	M1		M2		M3		
	n	média [IC95%]	n	média [IC95%]	n	média [IC95%]	
Energia VO (kcal/dia)	56	1196,05 [1058,73; 1351,19]	62	957,84 [824,13; 1113,25]	56	1083,35 [927,16; 1265,85]	0,031*
Kcal/kg	56	40,23 [34,49; 46,93]	62	32,84 [27,12; 39,77]	56	38,86 [31,65; 47,71]	0,061
CHO (g)	54	170,49 [150,69; 192,89]	61	136,13 [117,81; 157,28]	56	174,16 [146,72; 206,72]	0,013*
PTN (g)	55	40,57 [34,89; 47,18]	62	29,67 [24,82; 35,46]	56	37,61 [30,11; 46,99]	0,006*
PTN/Kg	55	1,34 [1,13; 1,59]	62	1,04 [0,84; 1,29]	56	1,41 [1,07; 1,85]	0,012*
LIP (g)	54	43,71 [37,60; 50,80]	61	32,89 [27,48; 39,37]	56	35,95 [28,73; 44,99]	0,017*
Fibras (g)	22	4,61 [3,50; 6,07]	23	2,86 [2,14; 3,83]	22	3,9 [2,63; 5,77]	0,035*
Ca (mg)	52	596,76 [505,38; 704,66]	59	455,09 [379,11; 546,28]	55	489,91 [393,33; 610,19]	0,005*
P (mg)	21	403,63 [293,66; 554,78]	24	353,12 [263,45; 473,32]	20	369,63 [262,81; 519,87]	0,741
Mg (mg)	16	89,32 [66,96; 119,15]	19	65,98 [48,25; 90,21]	17	69,31 [47,19; 101,77]	0,059
Fe (mg)	53	4,27 [3,71; 4,92]	59	3,08 [2,52; 3,77]	55	4,19 [3,19; 5,51]	0,012*
Na (mg)	30	1327,69 [1043,29; 1689,60]	32	906,17 [699,89; 1173,23]	31	1044,69 [731,60; 1491,77]	0,022*
K (mg)	31	895,93 [680,63; 1179,34]	33	726,69 [554,79; 951,85]	31	758,12 [551,64; 1041,90]	0,335
Zn (mg)	51	2,66 [2,19; 3,21]	58	1,99 [1,59; 2,49]	53	2,53 [1,94; 3,30]	0,085

Teste de qui-quadrado de Wald. *Valores com $p < 0,05$. M1= momento 1; M2= momento 2; M3= momento 3; n = número de pacientes; [IC95%]= Intervalo de confiança 95%; p = probabilidade de significância. VO= Via oral; kcal/dia = quilocaloria por dia; kcal/kg = quilocaloria por quilo de peso; CHO = carboidrato; PTN = proteína; PTN/kg = proteína por quilo de peso; LIP = lipídio; Ca= cálcio; Mg = magnésio; Fe = fósforo; K = potássio; Zn = zinco; g = gramas; mg = miligramas.

APÊNDICE D – COMPARAÇÃO DA INGESTÃO NOS TRÊS MOMENTOS

TABELA 2. Ingestão alimentar das crianças e adolescentes submetidos ao transplante alôgênico comparando os três momentos do estudo

Variáveis	Diferença entre médias					
	M1 vs M2 média [IC95%]	M1 vs M3 média [IC95%]	M2 vs M3 média [IC95%]	M1 vs M2 p	M1 vs M3 p	M2 vs M3 p
Energia VO (kcal/dia)	238,21 [24,78; 451,64]	112,71 [-119,55; 344,96]	-125,5 [-362,65; 111,65]	0,023*	0,736	0,616
Kcal/kg	7,39 [0,01; 14,77]	1,37 [-7,49; 10,24]	-6,01 [-15,31; 3,28]	0,050*	1,000	0,364
CHO (g)	34,37 [5,26; 63,48]	-3,66 [-43,21; 35,88]	-38,03 [-79,73; 3,66]	0,014*	1,000	0,087
PTN (g)	10,9 [2,81; 18,99]	2,96 [-7,34; 13,27]	-7,94 [-18,88; 2,99]	0,004*	1,000	0,247
PTN/Kg	0,3 [0,18; 0,59]	-0,07 [-0,53; 0,39]	-0,37 [-0,78; 0,05]	0,033*	1,000	0,101
LIP (g)	10,81 [1,30; 20,32]	7,76 [-2,24; 17,75]	-3,06 [-13,57; 7,46]	0,019*	0,190	1,000
Fibras (g)	1,75 [-0,06; 3,56]	0,71 [-1,03; 2,45]	-1,04 [-3,33; 1,24]	0,061	0,991	0,827
Ca (mg)	141,67 [29,19; 254,15]	106,85 [-32,38; 246,09]	-34,82 [-176,92; 107,29]	0,008*	0,199	1,000
P (mg)	50,51 [-110,51; 211,52]	34 [-182,58; 250,57]	-16,51 [-227,39; 194,37]	1,000	1,000	1,000
Mg (mg)	23,34 [-7,59; 54,28]	20,02 [-19,24; 59,27]	-3,33 [-50,71; 44,05]	0,212	0,667	1,000
Fe (mg)	1,19 [0,23; 2,15]	0,08 [-1,64; 1,79]	-1,11 [-2,67; 0,45]	0,009*	1,000	0,267
Na (mg)	421,52 [28,81; 814,24]	283 [-179,48; 745,47]	-138,52 [-615,06; 338,01]	0,031*	0,429	1,000
K (mg)	169,24 [-125,68; 464,17]	137,81 [-170,18; 445,79]	-31,44 [-318,00; 255,13]	0,509	0,852	1,000
Zn (mg)	0,66 [-0,08; 1,41]	0,12 [-0,97; 1,22]	-0,54 [-1,49; 0,41]	0,104	1,000	0,521

Teste de Bonferroni. *Valores com p<0,05. M1 = momento 1; M2 = momento 2; M3 = momento 3; n = número de pacientes; [IC95%] = Intervalo de confiança 95%; p = probabilidade de significância; VO = Via oral; kcal/dia = quilocaloria por dia; kcal/kg = quilocaloria por quilo de peso; CHO = carboidrato; PTN = proteína; PTN/kg = proteína por quilo de peso; LIP = lipídio; Ca = cálcio; P = fósforo; Mg = magnésio; Fe = ferro; Na = sódio; K = potássio; Zn = zinco; g = gramas; mg = miligramas.

APÊNDICE E – SINTOMAS APRESENTADOS NOS TRÊS MOMENTOS

TABELA 3. Sintomas apresentados pelas crianças e adolescentes submetidos ao transplante alogênico nos três momentos da pesquisa

Variáveis	Escore Média						p
	M1 (n= 56)		M2 (n= 62)		M3 (n= 56)		
	n %	média % [IC95%]	n %	média % [IC95%]	n %	média % [IC95%]	
T>37°C	13	12 [4; 21]	3,2	3 [-1; 8]	16	16 [7; 26]	0,075
Náuseas/ vômitos	50	50 [37; 63]	47	47 [34; 59]	36	35 [23; 48]	0,201
Mucosite	3,6	3 [1; 12]	16	16 [9; 27]	14	14 [7; 25]	0,103
Diarreia	5,4	5 [0; 11]	11	11 [3; 19]	11	12 [4; 20]	0,480
Constipação	18	18 [8; 28]	13	13 [5; 21]	8,9	9 [2; 16]	0,326
DECH	0	-	0	-	7,1	-	-

Teste de qui-quadrado de Wald. M1= momento 1; M2 momento 2; M3= momento 3; n% = número de pacientes em porcentagem que apresentaram o sintoma; média % = média em porcentagem da probabilidade dos pacientes apresentarem o sintoma; IC[95%] = Intervalo de confiança 95%; T>37°C = Temperatura acima de 37°C; DECH= Doença do enxerto contra o hospedeiro; p = probabilidade de significância.

ANEXOS

ANEXO A – INDICAÇÕES PARA TCTH ALOGÊNICO NÃO-APARENTADO

Medula Óssea	Sangue Periférico	Cordão Umbilical
Leucemia Mielóide Aguda (LMA) em primeira remissão, exceto leucemia promielocítica (M3), t(8;21) ou inv. 16	Leucemia Mielóide Aguda (LMA) em primeira remissão, exceto leucemia promielocítica (M3), t(8;21) ou inv. 16	Leucemia Mielóide Aguda (LMA) em primeira remissão, exceto leucemia promielocítica (M3), t(8;21) ou inv. 16
Leucemia Mielóide Aguda (LMA) em segunda ou terceira remissão	Leucemia Mielóide Aguda (LMA) em segunda ou terceira remissão	Leucemia Mielóide Aguda (LMA) em segunda ou terceira remissão
Leucemia Linfóide Aguda (LLA)/linfoma linfoblástico em segunda ou remissões posteriores	Leucemia Linfóide Aguda (LLA)/linfoma linfoblástico em segunda ou remissões posteriores	Leucemia Linfóide Aguda (LLA)/linfoma linfoblástico em segunda ou remissões posteriores
Leucemia Linfóide Aguda (LLA) Ph+ entre a primeira e a segunda remissão	Leucemia Linfóide Aguda (LLA) Ph+ entre a primeira e a segunda remissão	Leucemia Linfóide Aguda (LLA) Ph+ entre a primeira e a segunda remissão
Leucemia Mielóide Crônica (LMC) em fase crônica ou acelerada (de transformação)	Leucemia Mielóide Crônica (LMC) em fase tardia após um ano do diagnóstico ou em fase acelerada (de transformação)	Anemia aplástica grave adquirida ou constitucional
Síndrome mielodisplásica de risco intermediário ou alto, incluindo-se a leucemia mielomonocítica crônica nas formas adulto e juvenil - LMC juvenil	Síndrome mielodisplásica de risco intermediário ou alto, incluindo-se a leucemia mielomonocítica crônica nas formas adulto e juvenil - LMC juvenil	Síndrome mielodisplásica de risco intermediário ou alto, incluindo-se a leucemia mielomonocítica crônica nas formas adulto e juvenil - LMC juvenil
Imunodeficiência celular primária	Imunodeficiência celular primária	Imunodeficiência celular primária
Mielofibrose primária em fase evolutiva	Mielofibrose primária em fase evolutiva	Mielofibrose primária em fase evolutiva
Anemia aplástica grave adquirida ou constitucional		

ANEXO B – INDICAÇÕES PARA TCTH ALOGÊNICO APARENTADO

Medula Óssea	Sangue Periférico	Cordão Umbilical
Leucemia Mielóide Aguda (LMA) em primeira remissão, exceto leucemia promielocítica (M3), t(8;21) ou inv. 16	Leucemia Mielóide Aguda (LMA) em primeira remissão, exceto leucemia promielocítica (M3), t(8;21) ou inv. 16	Leucemia Mielóide Aguda (LMA) em primeira remissão, exceto leucemia promielocítica (M3), t(8;21) ou inv. 16
Leucemia Mielóide Aguda (LMA) com falha na primeira indução e em segunda ou terceira remissão	Leucemia Mielóide Aguda (LMA) em segunda ou terceira remissão	Leucemia Mielóide Aguda (LMA) em segunda ou terceira remissão
Leucemia Linfóide Aguda (LLA)/linfoma linfoblástico em segunda ou remissões posteriores	Leucemia Linfóide Aguda (LLA)/linfoma linfoblástico em segunda ou remissões posteriores	Leucemia Linfóide Aguda (LLA)/linfoma linfoblástico em segunda ou remissões posteriores
Leucemia Linfóide Aguda (LLA) Ph+ entre a primeira e a segunda remissão	Leucemia Linfóide Aguda (LLA) Ph+ entre a primeira e a segunda remissão	Leucemia Linfóide Aguda (LLA) Ph+ entre a primeira e a segunda remissão
Leucemia Mielóide Crônica (LMC) em fase crônica ou acelerada (de transformação)	Leucemia Mielóide Crônica (LMC) em fase tardia após um ano do diagnóstico ou em fase acelerada (de transformação)	Anemia aplástica grave adquirida ou constitucional
Síndrome mielodisplásica de risco intermediário ou alto, incluindo-se a leucemia mielomonocítica crônica nas formas adulto e juvenil - LMC juvenil	Síndrome mielodisplásica de risco intermediário ou alto, incluindo-se a leucemia mielomonocítica crônica nas formas adulto e juvenil - LMC juvenil	Síndrome mielodisplásica de risco intermediário ou alto, incluindo-se a leucemia mielomonocítica crônica nas formas adulto e juvenil - LMC juvenil
Imunodeficiência celular primária	Mielofibrose primária em fase evolutiva	Imunodeficiência celular primária
Talassemia major, em caso de pacientes com menos de 15 anos de idade, com hepatomegalia até 2 (dois) centímetros do rebordo costal, sem fibrose hepática e tratados adequadamente com quelante de ferro	Talassemia major, em caso de pacientes com menos de 15 anos de idade, com hepatomegalia até 2 (dois) centímetros do rebordo costal, sem fibrose hepática e tratados adequadamente com quelante de ferro	Talassemia major, em caso de pacientes com menos de 15 anos de idade, com hepatomegalia até 2 (dois) centímetros do rebordo costal, sem fibrose hepática e tratados adequadamente com quelante de ferro
Leucemia Linfóide Crônica (LLC)	Leucemia Linfóide Crônica (LLC)	Mielofibrose primária em fase evolutiva
Mieloma múltiplo	Mieloma múltiplo	
Linfoma não Hodgkin indolente	Linfoma não Hodgkin indolente	Linfoma não Hodgkin indolente
Doença de Hodgkin quimiossensível, como terapia de salvamento, excluídos os doentes que não se beneficiaram de um esquema quimioterápico atual	Doença de Hodgkin quimiossensível, como terapia de salvamento, excluídos os doentes que não se beneficiaram de um esquema quimioterápico atual	Doença de Hodgkin quimiossensível, como terapia de salvamento, excluídos os doentes que não se beneficiaram de um esquema quimioterápico atual
Mielofibrose primária em fase evolutiva		
Anemia aplástica grave adquirida ou constitucional		