

# VALOR DO SUPORTE NUTRICIONAL EM LEUCEMIA NÃO-LINFOCÍTICA AGUDA DO ADULTO

*The value of nutritional support in acute nonlymphocytic leukemia in adult*

EDUARDO BOTELHO DE CARVALHO<sup>1</sup> HENRIQUE OSVALDO DA GAMA TORRES<sup>2</sup>  
EVANDRO MARANHÃO FAGUNDES<sup>3</sup> THELMA REGINA ALEXANDRE SALES<sup>4</sup>

Vinte e cinco pacientes portadores de leucemia não-linfocítica aguda (LNLA) submetidos a 32 ciclos de quimioterapia (QT) com esquema padrão de Ara-C e daunoblastina foram acompanhados pelo Grupo de Suporte Nutricional do Serviço de Gastroenterologia, Nutrição e Cirurgia do Aparelho Digestivo do Hospital das Clínicas da UFMG. As intervenções nutricionais utilizadas foram dieta oral orientada em 11 ciclos (34,4%) e dieta oral orientada mais nutrição parenteral em 21 ciclos (65,6%). Os desfechos avaliados (remissão, falha terapêutica e óbito) não foram afetados pelo tipo de suporte nutricional utilizado, embora o aporte calórico do grupo em nutrição parenteral (NP) e dieta oral orientada tenha sido inferior ao do grupo em dieta oral exclusiva. Os parâmetros de avaliação nutricional ao início da QT não parecem ter afetado os desfechos clínicos, mas correlacionaram-se significativamente com a indicação de NP. A albumina sérica ao término da QT correlacionou-se significativamente com os desfechos negativos. As doses de Ara-C não tiveram relação com mortalidade, mas os pacientes que receberam Ara-C em altas doses tiveram mais indicação de NP. Apesar do material não permitir conclusões definitivas, alguns pontos parecem ter tido relevância e mereceriam maiores discussões: a) a utilização de NP não afetou os desfechos clínicos; b) altas doses de Ara-C dificultam a ingestão oral adequada e aumentam a indicação de NP; c) o estado nutricional inicial não afetou os desfechos terapêuticos.

**Unitermos:** Leucemia não-linfocítica aguda, quimioterapia, suporte nutricional, desnutrição.

**Keywords:** Acute Nonlymphocytic leukemia, chemotherapy, nutritional support, malnutrition.

**Trabalho realizado pelo Grupo de Suporte Nutricional do Serviço de Gastroenterologia, Nutrição e Cirurgia do Aparelho Digestivo do Hospital das Clínicas da UFMG.**

- 1 - Coordenador do Grupo de Suporte Nutricional do Serviço de Gastroenterologia, Nutrição e Cirurgia do Aparelho Digestivo do Hospital das Clínicas da UFMG.  
Professor Assistente do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFMG.
- 2 - Membro do Grupo de Suporte Nutricional do Serviço de Gastroenterologia, Nutrição e Cirurgia do Aparelho Digestivo do Hospital das Clínicas da UFMG.  
Professor Auxiliar do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFMG.
- 3 - Médico do Serviço de Hematologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da UFMG.
- 4 - Nutricionista do Grupo de Suporte Nutricional do Serviço de Gastroenterologia, Nutrição e Cirurgia do Aparelho Digestivo do Hospital das Clínicas da UFMG.

## Introdução

Após período de entusiasmo com a utilização de suporte nutricional (SN) agressivo por via parenteral em pacientes submetidos a quimioterapia (QT) intensiva, estudos mais recentes questionam os benefícios dessa modalidade terapêutica e até apontam riscos de sua utilização (2, 3, 5, 9, 20).

É relatado que pacientes submetidos a QT, com perda de mais de 10% de peso, têm menor sobrevida (14). Entretanto, questões fundamentais necessitam ser levantadas antes de se proceder à indicação indiscriminada de SN. Questões que a literatura não tem conseguido responder de forma definitiva: A nutrição parenteral (NP) diminui os efeitos colaterais do tratamento? A NP melhora a resposta ao tratamento e a sobrevida? Por fim, que pacientes em QT pedem SN artificial?

Estudos clínicos e ensaios terapêuticos abordando estas questões, frequentemente padecem

a) da grande diversidade das populações estudadas - com

tumores de comportamento biológico diverso;

b) de percentuais de doentes com graus diferentes de desnutrição (excesso de doentes sem desnutrição grave pode obscurecer o benefício do SN) e

c) pequenas amostras com baixo poder estatístico.

Para melhorar o poder estatístico dos trabalhos, realizaram-se estudos de meta-análises, sem garantia da resolução para os dois primeiros problemas listados acima (2, 3, 18). Entretanto, supõe-se que se houvesse tendência para um papel benéfico da NP, ela seria demonstrada com grande probabilidade. As conclusões obtidas através desses estudos não recomendam a adição de NP a regimes de QT, uma vez que a possibilidade de sobrevivência dos doentes submetidos a esta associação (QT/NP) é inferior em cerca de 20% a dos pacientes submetidos a QT isoladamente. O principal motivo observado seria a maior incidência de infecção nos doentes em NP (3, 18, 22). Apesar disso, o SN em pacientes com leucemia aguda não-linfocítica (LANL) não tem sido muito discutido na literatura. Os poucos trabalhos existentes referem-se à população pediátrica com pequeno número de casos (17,21), deixando dúvidas sobre qual o momento de tipo de SN a ser utilizado (17).

Não existem estudos prospectivos que permitam inferir benefício definido da NP em QT de LANL, com exceção daqueles realizados em pacientes submetidos a transplantes de medula óssea (TMO), onde a natureza da ação benéfica do SN não está bem definida.

Até o momento, não existe unanimidade nos critérios de avaliação nutricional capazes de identificar o universo de pacientes de maior risco que se beneficiem de SN. Assim, as conclusões da literatura quanto à indicação de SN em QT das LANL carecem de fundamentos realmente científicos, comportando impressões, dados de experiência que norteiam recomendações relativamente vagas e imprecisas para indicação de NP.

Na falta de um balizamento científico seguro e na tentativa de avaliar o efeito da intervenção nutricional realizada em doentes portadores de LANL, analisou-se a mortalidade, falha ou sucesso terapêutico, incidência e grau da desnutrição provocada pela QT, em relação ao tipo de SN realizado.

### **Casuística e método**

Foram analisados retrospectivamente 32 ciclos de QT em 25 pacientes adultos com LANL acompanhados pelo Grupo de Suporte Nutricional (GSN) do Serviço de Gastroenterologia, Nutrição e Cirurgia do Aparelho Digestivo do Hospital das Clínicas da UFMG (GEN-CAD) no período de janeiro de 1991 a novembro de 1992 com o objetivo de avaliar o papel da intervenção nutricional no tratamento.

Dos 25 pacientes, 12 (48%) eram do sexo masculino e

13 (52%) do feminino. A idade variou de 15 a 75 anos ( $x=40,6+-18,6$ ). Dos 32 ciclos, 15 (46,9%) foram de indução, seis (18,8%) de consolidação e 11 (34,4%) para tratamento de recidivas. Dezesete (53,12%) pacientes receberam ara-C em doses convencionais (100-200mg/m<sup>2</sup>) e 15 (46,87%) em altas doses (1,5-3,0g/m<sup>2</sup>). Necessariamente, o ara-C foi acompanhado por uma droga do grupo das antraciclina (daunoblastina, mitoxantrona) e/ou etoposide. Os pacientes foram tratados em condições de isolamento protetor em ambiente sem fluxo laminar. Todos os pacientes receberam cateterização venosa central.

Uma vez internados esses pacientes forma submetidos a interconsulta do GSN geralmente ao término da QT. A avaliação nutricional consistia do percentual de perda de peso, tempo de ingesta oral inadequada e dosagem de albumina sérica. A ingesta oral foi considerada adequada quando ultrapassava 60% do gasto energético total (GET) calculado. O ponto de corte para percentagem de perda de peso foi de 10% e para albumina 3,5g/dl. O GET foi obtido através da equação de Harris Benedict e comparado com cálculo da anamnese alimentar habitual. A intervenção nutricional consistiu de dieta oral orientada (VOO) associada ou não a NP central. A VOO exclusiva foi realizada em 11 ciclos (34,4%) e a NP associada a VOO em 21 ciclos (65,6%). Em nenhum dos casos foi utilizada nutrição por cateter enteral. Diariamente foi feito cálculo do percentual da ingesta do dia anterior em relação a ingesta habitual. Em casos de associação com NP, o aporte foi calculado da mesma forma. A orientação de via oral consistiu de anamnese alimentar a fim de se obter dados mais confiáveis em relação a infesta habitual, preferências e aversões alimentares. Como estratégia, para atenuar os efeitos da mucosite e outras intolerâncias, foram utilizados no programa alimentar suplementos protéico-calóricos, alimentos frios como sanduíches, maioneses, salgados, chantilys, marshmallow, mel, geléias, gelatinas, biscoitos amanteigados, queijos cremosos, sorvetes, cremes de leite, frutas, vitaminas, mingaus, cafés com creme de leite, refrigerantes e outros alimentos modulados de alto valor calórico relacionados com a aceitação do paciente. Eventualmente, os alimentos eram solicitados à família dos pacientes com orientação quanto à manipulação e controle bacteriológico.

A análise estatística foi realizada através do programa de computador Epi Info-Versão 5:a (13). Aplicou-se o teste do quiquadrado corrigido por Yates e, quando necessário, o teste exato de Fisher. Foi considerado o limiar de 5% para rejeição da hipótese de nulidade.

Os desfechos clínicos considerados foram: obtenção de remissão completa, falha terapêutica e óbitos. Foi definido como falha terapêutica a não obtenção da remissão, óbito e aplasia, óbito em remissão e óbito por doença resistente.

**Tabela I - Relação entre ingesta oral inadequada e indicação de NP**

Ingesta oral inadequada			
Nutrição Parenteral	Sim	Não	Total
Sim	16	5	21
Não	4	7	11
Total	20	12	32

$p=0,03$

**Tabela II - Relação entre albumina da avaliação inicial e óbitos.**

Albumina sérica (g/dl)			
ÓBITOS	<3,5	>3,5	Total
Sim	8	8	16
Não	2	14	16
Total	10	22	32

$p=0,05$

**Tabela III - Relação entre albumina ao final do tratamento e óbitos**

Albumina sérica (g/dl)			
ÓBITOS	<3,5	>3,5	Total
Sim	13	3	16
Não	6	10	16
Total	19	13	32

$p=0,03$

**Tabela IV - Relação entre albumina ao final do tratamento e falha terapêutica**

Albumina sérica (g/dl)			
Falha terapêutica	<3,5	>3,5	Total
Sim	16	6	22
Não	3	7	10
Total	19	13	32

$p=0,02$

### Resultados

A análise da casuística mostrou que 22 doentes (68,8%) tinham albumina maior que 3,5g/dl na avaliação inicial e dez (31,2%) menor que 3,5 g/dl. Quanto a percentagem de

perda de peso, 20 (71,9%) perderam menos que 10% em relação ao seu peso habitual e nove (28,1%) mais que 10%.

A duração média do suporte nutricional foi de  $24,4 \pm$  dez dias. A VOO teve duração média de  $20 \pm 8,8$  dias e a NP de  $15 \pm 8,6$  dias.

A média do percentual do GET alcançado por via oral para o grupo que recebeu VOO exclusiva foi de  $58,55 \pm 29,58$  variando de dez a 98% do GET. No grupo que recebeu NP + VOO, a média do percentual do GET por via oral foi de  $40,95 \pm 28,94$  variando de três a 95%. Neste grupo, o percentual do GET alcançado por NP-VOO foi de  $55,67 \pm 29,58$ .

Dos 11 pacientes que receberam VOO exclusiva, quatro (36,3%) tiveram ingesta oral inadequada (inferior a 60% do GET calculado). Dos 21 que receberam VOO + NP, 16 (76,19%) não conseguiram ingesta oral adequada. Houve relação estatisticamente significativa entre ingesta inadequada e indicação de NP ( $P=0,03$ , tabela I).

Não foi observado relação estatisticamente significativa entre o tipo de suporte nutricional utilizado e os desfechos relacionados à QT, ou seja, falha terapêutica, persistência de aplasia e óbito, mesmo quando excluídos os pacientes em recidiva ou que não obtiveram remissão. Também não se conseguiu demonstrar significância estatística entre ingesta oral inadequada, falha terapêutica e/ou óbitos.

Não se encontrou correlação entre perda de peso, nível inicial de albumina sérica e óbitos. No entanto parece haver uma tendência para maior mortalidade no grupo de albumina inicial menor do que 3,5g/dl ( $p=0,05$ , tabela II).

A análise do material não mostrou diferença estatisticamente significativa entre nível plasmático de albumina inicial e tipo de SN ( $p=0,47$ ), mostrando ausência de correlação entre o nível de albumina inicial e a indicação do suporte nutricional.

O nível sérico de albumina ao final do tratamento se correlacionou estatisticamente com o número de óbitos e com falha terapêutica ( $p=0,03$  e  $p=0,02$  respectivamente, tabelas III e IV).

**TABELA V - Relação entre dose de Ara-C e ingesta oral inadequada.**

Dose de Ara-C			
Ingesta oral inadequada	100-200	1,5-3,0g	Total de pacientes
Sim	11	1	12
Não	6	14	20
Total	17	15	32

$p=0,002$

**Tabela VI - Relação entre dose de Ara-C e indicação de NP.**

Nutrição Parenteral	Dose de Ara-C		Total de pacientes
	100-200	1,5-3,0g	
Sim	8	13	21
Não	9	2	11
Total	17	15	32

$p=0,04$

Entretanto não houve relação entre o nível sérico de albumina alcançado ao final do tratamento e o tipo de SN utilizado.

Houve correlação estatística entre a dose de Ara-c e a ingesta oral inadequada: quanto maior a dose de Ara-c, menor a tolerância à via oral ( $p=0,002$ , tab. V).

Mostrou-se também uma relação entre as doses do quimioterápico e a indicação de NP: quanto maior a dose de Ara-c, maior a frequência de indicação de NP ( $p=0,04$ , tab. VI). Não houve correlação entre as doses de Ara-c e óbitos.

### Discussão

A QT para LANL é uma das terapêuticas oncológicas mais agressivas (1). Frequentemente ocasiona toxicidade gastrointestinal (mucosite), náuseas, vômitos, diminuição da ingesta oral, perda de peso e modificações do paladar (1). Essas alterações intestinais resultam em diminuição da absorção dos nutrientes. Todos esses efeitos ocasionam desnutrição a qual é agravada por infecções que ocorrem na quase totalidade desses pacientes. Cria-se um círculo vicioso onde haverá comprometimento da função gastrointestinal e da imunidade. Nesses pacientes gravemente neutropênicos, a descamação das células intestinais altera a barreira mucosa, diminui a secreção de IgA, modifica a flora intestinal, favorece a translocação bacteriana e conseqüentemente bacteremias e sepse (4, 7, 28). Os efeitos na função imune podem ser, por outro lado, exacerbados pela QT (11).

Os únicos estudos que demonstram efeito benéfico claro da NP são aqueles realizados em transplantes de medula óssea (20). Nesses estudos, os pacientes não submetidos a NP tiveram o mesmo tempo de internação, a mesma incidência de bacteremia e a mesma incidência de "pega" no enxerto. A diferença foi encontrada na sobrevivência a longo prazo, na duração da remissão e na sobrevida livre de doenças, sugerindo que o efeito benéfico da NP não está necessariamente ligado ao aspecto nutricional. Será possível transpor esta situação para a da QT pura e simples?

A defesa do uso da NP na QT centra-se na tolerância

gastrointestinal, no menor tempo de aplasia, na diminuição das necessidades transfusionais, na capacidade de melhorar a resposta ao tratamento e no nadir mais elevado dos leucócitos (10,23).

A instituição de SN não tem permitido intensificar os regimes quimioterápicos (27). Ensaio clínico randomizado não conseguiu demonstrar, de forma definitiva, que a NP diminua os efeitos colaterais da QT ou melhore a resposta ao tratamento (8). A intensidade da mielossupressão (leucopenia, plaquetopenia e necessidade de transfusões de sangue) não parece ser afetada por regimes de SN (23,24). Não há modificação significativa da intensidade e duração da leucopenia e plaquetopenia, nem das necessidades transfusionais (24). Ainda assim têm-se recomendado a utilização de NP em pacientes gravemente desnutridos em QT intensiva (12).

Nos últimos 20 anos o progresso terapêutico para LANL visando maiores índices de remissão completa (RC) e sobrevida prolongada livre de doença baseou-se na introdução de Ara-c e daunoblastina no esquema de indução, na redução dos intervalos entre os ciclos e no uso de altas doses de QT para consolidação da remissão. O SN como medida adjuvante para LANL permanece por ser definido.

Em geral, pacientes com LANL não se apresentam desnutridos ao diagnóstico (1), o que provavelmente deve-se a agressividade da doença cuja sobrevida é menor que 2 meses se não tratada (16). Somente 4% dos pacientes com LANL apresentam perda de peso maior que 10% ao diagnóstico e o risco de desenvolver desnutrição subsequente depende da toxicidade da terapia e progressão da doença (recidiva) (1,26). Em nossa amostra, 28,1% dos pacientes apresentaram mais de 10% de perda de peso ao início do acompanhamento. Isto deve-se provavelmente aos pacientes que foram analisados em recidivas e consolidação.

Obedecendo às recomendações anteriores da literatura e até, em algum grau, a nossa intuição, procuramos indicar a NP naqueles casos onde encontrava-se ingesta oral inadequada e evidências de desnutrição em curso ( $p=0,034$ , tabela VII).

**Tabela VII - Relação entre ingesta oral inadequada e indicação de NP**

Ingesta Oral Inadequada	Nutrição Parenteral		Total de pacientes
	Sim	Não	
Sim	5	7	12
Não	16	4	20
Total	21	11	32

$p=0,034$



A literatura sugere que a NP está indicada em desnutridos graves quando, então, os benefícios seriam maiores que os riscos. Em nosso material, a marca para indicação de NP foi ingesta oral persistentemente baixa e curva descendente de albumina. Não se aguardou o aparecimento de desnutrição grave baseado em índices nutricionais clássicos. Por essa razão, a dosagem de albumina em termos absolutos não importou na indicação de NP. O estado nutricional visto por esses critérios, não afetou a mortalidade e a incidência de falha terapêutica.

Apesar de não se conseguir significância estatística, houve tendência a maior mortalidade no grupo de pacientes hipoalbuminêmicos na avaliação inicial. Esse dado é de análise difícil em razão da amostra heterogênea quanto ao estágio do tratamento. Por outro lado, pode acenar para maior atenção nutricional aos pacientes hipoalbuminêmicos que serão submetidos a QT. É possível que a hipoalbuminemia esteja ligada à desnutrição induzida pela própria doença (o que é incomum) ou como consequência de QT prévia, uma vez que, nesse momento da avaliação, os pacientes não estavam em hipercatabolismo.

Observamos que a utilização da NP não modificou a ocorrência de óbito e falha terapêutica. Mesmo quando procuramos isolar do estudo os pacientes de maior risco de óbito ou falha terapêutica (os casos de recidiva ou que não entraram em remissão) não detectamos efeito benéfico da NP. Tal achado está de acordo com os estudos publicados que não conseguem demonstrar benefício da NP como medida de suporte em QT. Entretanto, nós não registramos maior mortalidade com utilização da NP, ao contrário do que tem sido sugerido (2).

O percentual do GET alcançado foi inferior no grupo que recebeu NP+VOO do que VOO exclusiva. Tal fato se deve aos percentuais de ingesta oral, muito baixos neste grupo e ao conceito atual de evitar sobrecarga calórica em pacientes hipercatabólicos (6), motivando um manejo menos agressivo em pacientes críticos. Sabe-se que leucêmicos agudos submetidos a QT apresentam balanço nitrogenado persistentemente negativo (19) a despeito de NP agressiva. Diante disso, não podemos inferir benefícios a um SN mais intensivo.

Achado curioso é de que não houve diferença na morta-

lidade entre os grupos que usaram Ara-c em dose convencional e dose alta, ao contrário do que mostra a literatura. No entanto, o grupo que usou Ara-c em altas doses teve maior incidência de ingesta oral inadequada e maior indicação de NP. Haveria um efeito benéfico da NP nesse sub-grupo?

O fato de ter ocorrido maior número de óbitos em pacientes que desenvolveram hipoalbuminemia no final do tratamento, pode estar ligado ao estado hipercatabólico induzido principalmente pela QT e infecção o que, por mecanismos de resposta inflamatória sistêmica e liberação de mediadores, não permitiu resposta satisfatória ao apoio nutricional artificial.

A nutrição enteral não foi indicada em nossos pacientes devido a nossa experiência prévia ruim com esse método em pacientes com mucosite, náuseas e vômitos graves como os submetidos a QT para LNLA. O cateter de nutrição enteral freqüentemente ora expelido pelos vômitos e a progressão da dieta ficava impossibilitada pela diarreia.

### Conclusões

Apesar de o material não permitir conclusões definitivas, pode-se discutir alguns pontos: 1) A utilização de NP não afetou os desfechos clínicos estudados, ou seja, não aumentou falhas terapêuticas e mortalidade bem como não trouxe benefícios de natureza prognóstica; 2) Altas doses de Ara-c dificultaram a ingesta oral adequada e aumentaram a indicação de NP; 3) O estado nutricional inicial por si não afetou os desfechos terapêuticos; 4) A albumina final não foi modificada com a utilização de NP; 5) A hipoalbuminemia pós QT teve relação direta com a mortalidade; 6) A hipoalbuminemia no início da QT não afetou a mortalidade, embora possa estar ligado a erro tipo B.

O fato de a hipoalbuminemia no início da QT tender a se correlacionar com a mortalidade, pode sugerir que um acompanhamento ambulatorial interciclos possa eventualmente melhorar o estado nutricional e retardar a hipoalbuminemia para iniciar os próximos ciclos.

Assim, o papel da NP como terapêutica adjuvante com o objetivo de otimizar as condições clínicas visando maior tolerância aos regimes de QT intensiva, merece ser melhor investigado.

---

### Summary

*Twenty-five patients with acute nonlymphocytic leukemia submitted to 32 cycles of chemotherapy with Ara-C and Daunorubicin were followed by the Nutritional Support Group of the Gastroenterology, Nutrition and Digestive Surgery Unit, Federal University of Minas Gerais. The types of nutrition used were oral oriented diet in 11(34,4%) and oral oriented diet plus parenteral nutrition (PN) in 21(65,6%) cycles. The evaluated outcomes (remission, therapeutic failure and death) were not affected by the type of nutritional support, although the caloric intake of the PN plus oral oriented group was lower than that of the oral diet group.*

*The parameters of nutritional assessment at the beginning of chemotherapy did not seem to affect the outcomes, but significantly correlated with the indication of PN. The serum albumin at the end of doses of Ara-C did not correlate with mortality, but those patients submitted to high doses were assigned to PN more frequently. Even though the sample did not permit definitive conclusions, some aspects appear relevant and might deserve further discussion: 1) the use of PN did not change clinical outcomes; 2) high doses of Ara-C did not correlate with deaths or therapeutic failures, but affected oral intake and correlated with the use of PN; 3) the nutritional status at the beginning of treatment did not affect outcomes.*

### Referências bibliográficas

- 1- Aker S.N., Lensen P. Nutritional support of patients with hematologic malignancies. In Hoffman R, Benz Jr. E.J., Shatill S.J, Furie B. Cohen H.J.ed. Hematology - Basic Principles and Practice. New York 1991, pp. 43-9.
- 2- American College of Physicians. Parenteral nutrition in patients receiving cancer chemotherapy. Annals of Internal Medicine 1989, 110:734-6.
- 3- Blackburn G.L. Total parenteral nutrition and cancer clinical trials. Cancer 1986;58:1378-86.
- 4- Bodey G.P, Fainstein V. Infections of the gastrointestinal tract in the immunocompromised patient. Ann. Surg. 1987;205:681-7.
- 5- Bozzetti F. Effects of artificial nutrition on the nutritional status of cancer patients. JPEN 1989; 13:406-20.
- 6- Cerra F.B. How nutrition intervention changes what getting sick means. JPEN 1990;14(suppl):164S-9S.
- 7- Chandra R.K. Nutritional regulation of immunity and infection in the gastrointestinal tract. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. (suppl. 2) 1983;1:181-7S.
- 8- Chlebowski R.T. Effect of nutritional support on the outcome of antineoplastic therapy. Clin. Oncol. 1986;5:365-79.
- 9- Chelbowski R.T. Nutritional support of the medical oncology patient. Hematology/Oncology Clinics of North America 1991;5:147-160.
- 10- Copeland E.M. Intravenous hyperalimentation and chemotherapy: An update. JPEN 1982;6:236-9.
- 11- Cosimi A.B., Brunstetter F.H., Kemmere W.T., et al. Cellular immune competence of breast cancer patients receiving chemotherapy. Arch. Surg. 1983;107:531-5.
- 12- Daly M.D, Hoffman K., Lieberman M., Leon P., Redmond H.P., Shou J., Torosian M.H. Nutritional support in the cancer patient. JPEN 1990,14:244S-8S.
- 13- Dean A.D., Dean J.A., Burton A.H., Dicker R.C. Epi Info, Version 5: a word processing, database, and statistics program for epidemiology on micro-computers. USD, Incorporated, Stone Mountain, Georgia, 1990.
- 14- DeWys W.D., Begg C., Lavin P.T. et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Am. J. Med. 1990;69:491-7.
- 15- Fagundes E.M., Rocha V.G., Azevedo W.N. et al. Experiência do serviço de hematologia (HC/UFMG no tratamento da leucemia mieloide aguda (LMA) do adulto (1998-91). IV Encontro de Pesquisa da Faculdade de Medicina da UFMG 1991; resumo 115.
- 16- Gale R.P. Advances in the treatment of acute myelogenous leukemia. The New England Journal of Medicine 1979;300:1189-99.
- 17- Hays D.M., Merritt R.J., White L. et al. Effect of total parenteral nutrition on marrow recovery during induction therapy for acute nonlymphocytic leukemia in child-hood. Med Pediatr Oncol 1983; 11:134-139.
- 18- Klein S., Simes J., Blackburn G.L. Total parenteral nutrition and cancer clinical trials. Cancer 1986;58:1378-86.
- 19- Lerebours E., Tilly H., Rimbert A. et al. Change in Energy and protein status during chemotherapy in patients with acute leukemia. Cancer 1988;61:2412-7.
- 20- Lipman T.O. Clinical trials of nutritional support in cancer: Parenteral and enteral therapy. Hematology/Oncology Clinics of North America 1991;5:91-102/
- 21- Mauer A.M., Burgess J.B., Donaldson S.S. Special nutritional needs of children with malignancies: a review. JPEN 1990;14:315-24.
- 22- McGeer A.J., Detsky A.S., Orourke K. Parenteral nutrition in cancer patients undergoing chemotherapy: a meta-analysis. Nutrition 1990;6:478-83.
- 23- Nixon D.W. The value of parenteral nutrition support. Chemotherapy and radiation treatment. Cancer 1986;58:1902-3.
- 24- Shamberger R.C., Pizzo P.A., Goodgame J.T. et al. The effect of total parenteral nutrition on chemotherapy-induced myelosuppression. A randomized study. Am. J. Med. 1983;74:40-8.
- 25- Souchon E.A., Copeland E.M., Watson P. et al. Intravenous hyperalimentation as an adjunct to cancer chemotherapy with 5-fluorouracil. J. Surg. Res. 1975;19:451-4.
- 26- Szeluga D.J., Stuart R.K., Brookmeyer R., Utermohlen V., Santos G.W. Nutritional Support of bone marrow transplant recipients: a prospective, randomized clinical trial comparing total parenteral nutrition to an enteral feeding program. Cancer research 1987;47:3309-16.
- 27- Valdivieso M., Frankmann C., Murphy W.K. et al. Long-term effects of intravenous hyperalimentation administered during intensive chemotherapy for small cell bronchogenic carcinoma. Cancer 1987;59:362-9.
- 28- Van Der Meer J.W.M. Defects in host-defense mechanisms. In Rubin HR, Youngs LS. Clinical Approach to infection in the Compromised Host. eds. Ed Plenum, New York, 1988 p. 41).
- 29- Weisdorf S.A., Lysne J., Wind D. et al. Positive effect of prophylactic total parenteral nutrition on long-term outcome of bone marrow transplantation. Transplantation 1987; 43:833- .