

Terapia Nutricional no Transplante de Célula Hematopoiética

*Autoria: Sociedade Brasileira de Nutrição
Parenteral e Enteral
Associação Brasileira de Nutrologia*

Elaboração Final: 26 de agosto de 2011

Participantes: Silva MLT, Vasconcelos MIL, Dias MCG,
Costa GC, Moraes P

O Projeto Diretrizes, iniciativa conjunta da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:

Foram revisados artigos nas bases de dados do MEDLINE (PubMed) e outras fontes de pesquisa, como busca manual, sem limite de tempo. A estratégia de busca utilizada baseou-se em perguntas estruturadas na forma P.I.C.O. (das iniciais “Paciente”, “Intervenção”, “Controle”, “Outcome”). Foram utilizados como descritores (*MeSH Terms*): *nutritional support; haematological malignancies; bone marrow transplantation; haematological diseases; nutritional therapy; outcome; adverse effects*.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

- A:** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B:** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C:** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVO:

Esta diretriz tem por finalidade proporcionar aos profissionais da saúde uma visão geral sobre a abordagem nutricional do paciente submetido a transplante de medula óssea, com base na evidência científica disponível. O tratamento do paciente deve ser individualizado de acordo com suas condições clínicas e com a realidade e experiência de cada profissional.

CONFLITO DE INTERESSE:

Nenhum conflito de interesse declarado.

INTRODUÇÃO

O transplante de medula óssea (TMO), ou mais apropriadamente denominado transplante de células hematopoiéticas (TCH) ou ainda terapia com células-tronco hematopoiéticas, é o tratamento para inúmeras doenças envolvendo a medula óssea e alguns tipos de câncer, em uso desde a década de 70 em nosso meio¹(D).

Nos últimos 10 anos, foram realizados no Brasil 11.590 TMO, sendo 742 no primeiro semestre de 2009. Destes, 41,5% foram alogênicos e 58,5%, autólogos¹(D).

O TCH está indicado nos estados mórbidos que resultam em falência medular irreversível, de etiologia maligna ou benigna, tais como leucemia aguda ou crônica, linfomas, anemia aplásica grave e talassemia maior²(D). A preparação para o TCH consiste de quimioterapia mieloablativa, com ou sem irradiação corporal total. Estas medidas visam eliminar células malignas que possam estar presentes ou manter o paciente totalmente imunossuprimido, no caso de transplante alogênico, e determinam, no período pós-transplante, leucopenia (<100-200 mm³) e trombocitopenia graves, por duas semanas³(B).

1. O TCH INFLUENCIA O ESTADO NUTRICIONAL E O METABOLISMO?

O TCH predispõe o paciente a complicações infecciosas e hemorrágicas. A terapêutica imunossupressora agressiva determina náuseas e vômitos repetidos nas primeiras duas semanas, a despeito do uso de drogas antieméticas. Mucosite orofaríngea, alteração do paladar e esofagite podem permanecer por até três a quatro semanas após TMO. Diarreia é uma complicação comum, que pode permanecer por várias semanas após TCH³(B)¹(D).

Estas manifestações digestivas indesejáveis que acompanham estes pacientes determinam implicações negativas no aporte calórico-proteico e prejuízo na absorção de nutrientes, além do aumento das necessidades energéticas impostas pelo tratamento, diagnóstico e internação prolongada. A consequência desta associação de fatores é a piora progressiva do estado nutricional. Aumento da morbidade⁴⁻⁶(B) e mortalidade⁶(B) estão relacionados à desnutrição em pacientes submetidos ao TCH.

Embora o gasto energético possa diferir entre transplante autólogo ou alogênico, existe consenso de que as necessidades energéticas variam de 130 a 150% do gasto energético basal⁷⁻⁹(B)¹⁰(D) ou 30 a 35 kcal/kg/dia. A necessidade proteica deve variar de 1,4 a 1,5 g/kg de peso¹¹(A)^{12,13}(B). Cerca de 50% dos pacientes permanecem com alteração nutricional por até um ano após o TCH¹⁴(B). Entretanto, os estudos relacionados ao impacto clínico da desnutrição nos pacientes com TCH ainda apresentam resultados limitados.

Recomendação

Pacientes sob TCH apresentam risco de desnutrição devido a quimioterapia e/ou radioterapia prévias, que determinam manifestações digestivas indesejáveis, aumento das necessidades energéticas e internação prolongada.

2. A TERAPIA DE NUTRIÇÃO ENTERAL (TNE) É RECOMENDADA NO TCH?

A TNE via sonda nasogástrica é efetiva no provimento de nutrientes durante o TCH, tendo um papel importante¹⁵(B).

A toxicidade intestinal induzida pela agressividade do tratamento do TMO é caracterizada por mucosite, náusea, vômito e diarreia. A consequência é o impacto negativo na ingestão e absorção de alimentos, expondo os pacientes a elevado risco de desnutrição¹⁶(B). Entretanto, o uso de nutrição enteral, mesmo com sondas nasojejunais, pode não ser tolerado¹⁷(D).

Estudos avaliados incluem pequeno número de pacientes recebendo TNE ou dieta oral e comparam com terapia de nutrição parenteral (TNP). Estudo comparando a eficácia de TNP

e de TNE no pós-TCH verificou que a primeira terapia foi associada com mais dias de diurético, mais hiperglicemia, mais necessidade de remoção de cateter, com custo 2,3 vezes maior⁹(B). Sendo assim, a TNP deve ser reservada para os casos de intolerância à TNE⁹(B).

Ao avaliar o impacto do início precoce da TNE em pacientes sob TCH alogênico, após terapia mieloablativa, quando comparada a TNP, os que receberam a primeira terapia apresentaram menos doença do enxerto contra o hospedeiro, além de menores índices de mortalidade e infecção¹⁶(B).

O desafio é estabelecer um acesso enteral seguro após terapia mieloablativa, em razão dos distúrbios de coagulação, risco de pneumonia aspirativa, sinusite, diarreia, íleo, dor abdominal, gastroparesia e vômito¹⁸(D). Após recuperação dos neutrófilos e plaquetas, e das complicações digestivas, a TNE é segura como transição da NP para a dieta oral, além do período peritransplante, ou ainda na vigência de complicações tardias, como doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH)^{17,18}(D).

Recomendação

TNE está indicada nos pacientes com trato gastrointestinal funcional, se a dieta oral for inadequada para alcançar suas necessidades nutricionais.

3. EM TCH É IMPORTANTE A RESTRIÇÃO DE CERTOS ALIMENTOS DURANTE O PERÍODO DE NEUTROPENIA?

Pacientes neutropênicos submetidos a TCH devem evitar consumir alimentos associados com risco de infecção, embora o efeito de dieta estéril ou com baixa carga microbiana

seja desconhecido^{19,20}(D). A redução da incidência de infecção em pacientes leucopênicos que receberam dieta estéril foi verificada em estudo²¹(B). Entretanto, estudo subsequente não encontrou diferença com dieta estéril²²(B). Mais recentemente, outro estudo avaliou crianças oncológicas recebendo quimioterapia mielossupressiva, demonstrando que o índice de infecção foi similar entre os grupos²³(D). Pacientes com leucemia mieloide aguda, tratados em ambiente protegido contra infecção (sala com fluxo laminar), profilaxia com antifúngico, mantiviral e antibacteriano, para receber terapia de indução, foram randomizados para receber dieta sem frutas e vegetais crus (dieta cozida) e dieta com frutas e vegetais crus (dieta de crus) sendo que a dieta neutropênica não preveniu infecção ou mortalidade (nível II)²⁴(B).

Recomendação

Pacientes devem receber aconselhamento dietético a respeito dos alimentos que podem envolver risco de infecção e os que podem ser usados com segurança durante o período de neutropenia. São necessários novos estudos com maior número de pacientes. Parece prudente, entretanto, manter restrito alimentos de alto risco de infecção durante o período de neutropenia.

4. A TNP É RECOMENDADA NO TCH?

As manifestações gastrointestinais graves provocadas pela quimio e/ou radioterapia, que geralmente são bastante agressivas, frequentemente excluem o uso de dieta oral ou de TNE nestes pacientes, pelo menos no período mais crítico da evolução, o que expõe o paciente a maior risco de desnutrição. Este período mais crítico varia de 7 a 14 dias. Para prevenir esta piora nutricional, recomenda-se terapia nutricional precocemente,

em geral TNP. Entretanto, os benefícios do emprego de TNP na morbidade e na mortalidade do TCH são ainda controversos em vários estudos. A TNP mostra-se viável, segura e permite fácil modulação de líquidos, eletrólitos e suplementação de macronutrientes e micronutrientes³(B). O risco de infecção do cateter usado para NP é maior se comparado à hidratação comum²⁵(A).

Foi demonstrado em pacientes desnutridos submetidos a TMO que receberam NPT se transplante autólogo em 37% dos casos ou 50% com irradiação e se transplante alogênico com doador HLA-compatível em 58% dos casos com irradiação e 92% com HLA não compatível²⁶(D).

Entretanto, os resultados dos estudos que comparam TNP com TNE ou TNP com hidratação são controversos.

Ao comparar TNP com hidratação venosa, autores observaram que pacientes que receberam TNP demoraram mais para aceitar melhor a dieta oral, mas preservaram mais o peso corporal²⁷(A).

Pacientes submetidos a TCH autólogo foram comparados quanto ao uso profilático de NP ou dieta oral, observando-se melhora do estado nutricional, preservação da massa magra e do índice de qualidade de vida no grupo que recebeu TNP²⁸(B).

Podem ser utilizados alguns critérios para definir a necessidade de TNP, como desnutrição grave à admissão hospitalar, período prolongado (7 a 10 dias) de ingestão oral insuficiente e perda de peso superior a 10% durante o tratamento²⁹(B).

Estudos demonstraram resultados negativos da TNP quando comparada à dieta oral^{29,30}(B), como hiperglicemia, infecção, cultura positiva, aumento da permanência hospitalar, necessidade de transfusão de glóbulos e plaquetas.

Recente revisão sistemática²⁵(A) analisou estudos que comparavam uma forma de terapia nutricional com outra ou com controle, com o objetivo de determinar a eficácia de TNP ou TNE em pacientes que receberam TCH. Concluiu que TNP com glutamina reduz a incidência de hemocultura positiva quando comparada à TNP sem glutamina. Hidratação parenteral, dieta oral ou TNE devem ser escolhas preferenciais, e a TNP deve ser reservada para os casos de falência intestinal grave e, nesse caso, a adição de glutamina deve ser considerada.

A maioria dos pacientes pediátricos admitidos para TCH recebeu a maior parte dos seus requerimentos nutricionais pela TNP, apesar da frequente redução da taxa de infusão dos nutrientes, por razões diversas³¹(B).

Recomendação

Sim, a TNP deve ser indicada em casos de mucosite grave, íleo adinâmico ou vômito intratável.

5. QUANDO A NUTRIÇÃO PARENTERAL (NP) DEVE SER INICIADA NO TCH?

O início da NP é controverso, especialmente se os pacientes não se encontram desnutridos. Em alguns centros, a NP rotineiramente é iniciada precocemente entre 24 e 36 horas após o transplante e permanece por 15 a 20 dias²⁹(B). A NP pode também ser indicada apenas quando a aceitação de dieta oral for inferior

a 60% ou 70% das necessidades nutricionais por 3 dias. A NP deve ser suspensa quando a ingestão oral superar os 50% das necessidades nutricionais³²(D).

Recomendação

Não há consenso no manuseio destes pacientes. A NP deve ser mantida até que o paciente tolere 50% das necessidades nutricionais via oral ou enteral.

6. GLUTAMINA DEVE SER INDICADA NO TCH?

Vários estudos têm avaliado o impacto da glutamina enteral^{33,34}(A)¹³(B)³⁵(D) e parenteral³⁶⁻⁴⁰(A)^{13,41,42}(B) no TCH. Os estudos com glutamina enteral não demonstram redução da morbidade ou mortalidade³⁴(A)¹³(B)³⁵(D). Por outro lado, a glutamina parenteral está associada a melhora do balanço nitrogenado⁴⁰(A), da permanência hospitalar⁴⁰(A)⁴²(B) e redução da morbidade^{25,36,40}(A)⁴²(B). A glutamina parenteral, mas não enteral, também se associou a redução da incidência de mucosite grave³⁹(A).

Em recente revisão sistemática, foi analisada a eficácia da NE e NP com ou sem glutamina em pacientes submetidos a TCH²⁵(A). Verificou-se que a NP com glutamina mostrou redução importante de hemoculturas positivas. A dose preconizada de glutamina, na maioria dos estudos, variou de 20 a 30 g/dia ou 0,6⁴³(B).

A glutamina oral também é uma opção para o tratamento profilático da mucosite de início recente⁴⁴(B).

Recomendação

Glutamina parenteral em doses farmacológicas pode beneficiar pacientes sob TCH.

7. QUAL É A MELHOR CONDUTA NUTRICIONAL NA DECH?

Poucos estudos avaliam a eficácia da terapia nutricional na incidência da DECH^{13,16,45-47}(B).

O impacto da NP durante a terapia de citoredução foi analisado após o TCH, mostrando que o grupo que recebeu NP por período prolongado de tempo apresentou, a longo prazo, melhora da sobrevida, do tempo para recidiva, e de sobrevida sem doença, mas não apresentou diferença com relação ao enxerto, tempo de hospitalização e ocorrência de DECH e bacteremia⁴⁷(B).

Em outros estudos, o uso de NO não preveniu a DECH⁴⁶(B); a incidência de DECH foi menor naqueles que ingeriram maior quantidade de proteína⁴⁵(B).

Pacientes sob TCH alogênico após terapia mieloablativa, quando receberam NE, apresentaram menos DECH grau II/IV quando comparados àqueles que receberam NP¹⁶(B).

Uma vez instalada a DECH, a manutenção da dieta oral como única opção de cuidado nutricional torna-se um desafio, estando indicada muitas vezes complementação ou substituição por TNE ou TNP, para manter ou melhorar as condições nutricionais até resolução desta complicação¹⁸(D).

Recomendação

Terapia nutricional deve ser indicada para pacientes submetidos a TCH que desenvolvem a DECH de moderada a grave, quando apresentam baixa ingestão oral e/ou malabsorção.

REFERÊNCIAS

1. Transplantes ABd. Evolução anual dos transplantes de medula óssea. 2009 [updated 2009; cited 2009 03/11/2009]
2. Ljungman P, Bregni M, Brune M, Cornelissen J, Witte TD, Dini G, et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009. *Bone Marrow Transplant* 2010;45:219-34.
3. Orasch C, Weisser M, Mertz D, Conen A, Heim D, Christen S, et al. Comparison of infectious complications during induction/consolidation chemotherapy versus allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2010;45:521-6.
4. Lenssen P, Sherry ME, Cheney CL, Nims JW, Sullivan KM, Stern JM, et al. Prevalence of nutrition-related problems among long-term survivors of allogeneic marrow transplantation. *J Am Diet Assoc* 1990;90:835-42.
5. Horsley P, Bauer J, Gallagher B. Poor nutritional status prior to peripheral blood stem cell transplantation is associated with increased length of hospital stay. *Bone Marrow Transplant* 2005;35:1113-6.
6. Layton PB, Gallucci BB, Aker SN. Nutritional assessment of allogeneic bone marrow recipients. *Cancer Nurs* 1981;4:127-34.
7. Szeluga DJ, Stuart RK, Brookmeyer R, Utermohlen V, Santos GW. Energy requirements of parenterally fed bone marrow transplant recipients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1985;9:139-43.
8. Weisdorf S, Hofland C, Sharp HL, Teasley K, Schissel K, McClave PB, et al. Total parenteral nutrition in bone marrow transplantation: a clinical evaluation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1984;3:95-100.
9. Szeluga DJ, Stuart RK, Brookmeyer R, Utermohlen V, Santos GW. Nutritional support of bone marrow transplant recipients: a prospective, randomized clinical trial comparing total parenteral nutrition to an enteral feeding program. *Cancer Res* 1987;47:3309-16.
10. Hutchinson ML, Clemans GW, Springmeyer SC, Flournoy N. Energy expenditure estimation in recipients of marrow transplants. *Cancer* 1984 15;54:1734-8.
11. Schloerb PR, Skikne BS. Oral and parenteral glutamine in bone marrow transplantation: a randomized, double-blind study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1999;23:117-22.
12. Hwang TL, Chiang CL, Wang PN. Parenteral nutrition support after bone marrow transplantation: comparison of total and partial parenteral nutrition during the early posttransplantation period. *Nutrition* 2001;17:773-5.
13. Muscaritoli M, Conversano L, Torelli GF, Arcese W, Capria S, Cangiano C,

- et al. Clinical and metabolic effects of different parenteral nutrition regimens in patients undergoing allogeneic bone marrow transplantation. *Transplantation* 1998;66:610-6.
14. Iestra JA, Fibbe WE, Zwinderman AH, van Staveren WA, Kromhout D. Body weight recovery, eating difficulties and compliance with dietary advice in the first year after stem cell transplantation: a prospective study. *Bone Marrow Transplant* 2002;29:417-24.
 15. Hastings Y, White M, Yuang J. Enteral nutrition and bone marrow transplantation. *J Pediatric Oncology Nursing* 2006;23:103-10.
 16. Seguy D, Berthon C, Micol JB, Darre S, Dalle JH, Neuville S, et al. Enteral feeding and early outcomes of patients undergoing allogeneic stem cell transplantation following myeloablative conditioning. *Transplantation* 2006;82:835-9.
 17. Sefcick A, Anderton D, Byrne JL, Teahon K, Russell NH. Naso-jejunal feeding in allogeneic bone marrow transplant recipients: results of a pilot study. *Bone Marrow Transplant* 2001;28:1135-9.
 18. Lenssen P, Bruemmer B, Aker SN, McDonald GB. Nutrient support in hematopoietic cell transplantation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2001;25:219-28.
 19. Moody K, Charlson ME, Finlay J. The neutropenic diet: what's the evidence? *J Pediatr Hematol Oncol* 2002;24:717-21.
 20. Smith LH, Besser SG. Dietary restrictions for patients with neutropenia: a survey of institutional practices. *Oncol Nurs Forum* 2000;27:515-20.
 21. Levine AS, Siegel SE, Schreiber AD, Hauser J, Preisler H, Goldstein IM, et al. Protected environments and prophylactic antibiotics. A prospective controlled study of their utility in the therapy of acute leukemia. *N Engl J Med* 1973;288:477-83.
 22. Dietrich M, Gaus W, Vossen J, van der Waaij D, Wendt F. Protective isolation and antimicrobial decontamination in patients with high susceptibility to infection. A prospective cooperative study of gnotobiotic care in acute leukemia patients. I: clinical results. *Infection* 1977;5:107-14.
 23. Moody K, Finlay J, Mancuso C, Charlson M. Feasibility and safety of a pilot randomized trial of infection rate: neutropenic diet versus standard food safety guidelines. *J Pediatr Hematol Oncol* 2006;28:126-33.
 24. Gardner A, Mattiuzzi G, Faderl S, Borthakur G, Garcia-Manero G, Pierce S, et al. Randomized comparison of cooked and noncooked diets in patients undergoing remission induction therapy for acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2008;26:5684-8.
 25. Murray SM, Pindoria S. Nutrition support for bone marrow transplant patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2009(1):CD002920.

26. Mesejo Arizmendi A, Ordonez Gonzalez J, Ortiz Leyba C. Artificial nutrition in hematopoietic stem cells transplantation. *Nutr Hosp* 2005;20 (Suppl 2):54-6.
27. Charuhas PM, Fosberg KL, Bruemmer B, Aker SN, Leisenring W, Seidel K, et al. A double-blind randomized trial comparing outpatient parenteral nutrition with intravenous hydration: effect on resumption of oral intake after marrow transplantation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1997;21:157-61.
28. Roberts S, Miller J, Pineiro L, Jennings L. Total parenteral nutrition vs oral diet in autologous hematopoietic cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2003;32:715-21.
29. Iestra JA, Fibbe WE, Zwinderman AH, Romijn JA, Kromhout D. Parenteral nutrition following intensive cytotoxic therapy: an exploratory study on the need for parenteral nutrition after various treatment approaches for haematological malignancies. *Bone Marrow Transplant* 1999;23:933-9.
30. Sheean PM, Freels SA, Helton WS, Braunschweig CA. Adverse clinical consequences of hyperglycemia from total parenteral nutrition exposure during hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006;12:656-64.
31. Cohen J, Maurice L. Adequacy of nutritional support in pediatric blood and marrow transplantation. *J Pediatr Oncol Nurs* 2010;27:40-7.
32. Raynard B, Nitenberg G, Gory-Delabaere G, Bourhis JH, Bachmann P, Bensadoun RJ, et al. Summary of the standards, options and recommendations for nutritional support in patients undergoing bone marrow transplantation (2002). *Br J Cancer* 2003;89 (Suppl 1):S101-6.
33. Anderson PM, Ramsay NK, Shu XO, Rydholm N, Rogosheske J, Nicklow R, et al. Effect of low-dose oral glutamine on painful stomatitis during bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1998;22:339-44.
34. Coghlin Dickson TM, Wong RM, Offrin RS, Shizuru JA, Johnston LJ, Hu WW, et al. Effect of oral glutamine supplementation during bone marrow transplantation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2000;24:61-6.
35. Jebb SA, Marcus R, Elia M. A pilot study of oral glutamine supplementation in patients receiving bone marrow transplants. *Clin Nutr* 1995;14:162-5.
36. Pytlík R, Benes P, Patorkova M, Chocenska E, Gregora E, Prochazka B, et al. Standardized parenteral alanyl-glutamine dipeptide supplementation is not beneficial in autologous transplant patients: a randomized, double-blind, placebo controlled study. *Bone Marrow Transplant* 2002;30:953-61.
37. Scheid C, Hermann K, Kremer G, Holsing A, Heck G, Fuchs M, et al. Randomized, double-blind, controlled study of glycyl-glutamine-dipeptide in the parenteral nutrition of patients with acute leukemia undergoing intensive chemotherapy. *Nutrition* 2004;20:249-54.

38. Schloerb PR, Amare M. Total parenteral nutrition with glutamine in bone marrow transplantation and other clinical applications (a randomized, double-blind study). *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1993;17:407-13.
39. Sykorova A, Horacek J, Zak P, Kmonicek M, Bukac J, Maly J. A randomized, double blind comparative study of prophylactic parenteral nutritional support with or without glutamine in autologous stem cell transplantation for hematological malignancies: three years' follow-up. *Neoplasma* 2005;52:476-82.
40. Ziegler TR, Young LS, Benfell K, Scheltinga M, Hortos K, Bye R, et al. Clinical and metabolic efficacy of glutamine-supplemented parenteral nutrition after bone marrow transplantation. A randomized, double-blind, controlled study. *Ann Intern Med* 1992;116:821-8.
41. Piccirillo N, De Matteis S, Laurenti L, Chiusolo P, Sora F, Pittiruti M, et al. Glutamine-enriched parenteral nutrition after autologous peripheral blood stem cell transplantation: effects on immune reconstitution and mucositis. *Haematologica* 2003;88:192-200.
42. Young LS, Bye R, Scheltinga M, Ziegler TR, Jacobs DO, Wilmore DW. Patients receiving glutamine-supplemented intravenous feedings report an improvement in mood. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1993;17:422-7.
43. Gomez Candela C, Castillo R, Cos AI, Iglesias C, Martin MC, Aguado MJ, et al. Effects of parenteral glutamine in patients submitted to bone marrow transplantation. *Nutr Hosp* 2006;21:13-21.
44. Storey B. The role of oral glutamine in pediatric bone marrow transplant. *J Pediatr Oncol Nurs* 2007;24:41-5.
45. Cheney CL, Weiss NS, Fisher LD, Sanders JE, Davis S, Worthington-Roberts B. Oral protein intake and the risk of acute graft-versus-host disease after allogeneic marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1991;8:203-10.
46. Lough M, Watkins R, Campbell M, Carr K, Burnett A, Shenkin A. Parenteral nutrition in bone marrow transplantation. *Clin Nutr* 1990;9:97-101.
47. Weisdorf SA, Lysne J, Wind D, Haake RJ, Sharp HL, Goldman A, et al. Positive effect of prophylactic total parenteral nutrition on long-term outcome of bone marrow transplantation. *Transplantation* 1987;43:833-8.