

TELMA BÚRIGO

**USO DE PREBIÓTICO
EM PACIENTES COM NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS SUBMETIDOS
À QUIMIOTERAPIA**

FLORIANÓPOLIS - SC

2006

TELMA BÚRIGO

USO DE PREBIÓTICO

**EM PACIENTES COM NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS SUBMETIDOS
À QUIMIOTERAPIA**

**Dissertação apresentada ao Programa de Pós
Graduação em Nutrição da Universidade Federal de
Santa Catarina como requisito parcial à obtenção do
Título de Mestre em Nutrição.**

Orientadora: Prof^ª Dr^a Regina Lúcia Martins Fagundes

FLORIANÓPOLIS - SC

2006

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO

A dissertação intitulada: **USO DE PREBIÓTICO EM PORTADORES DE NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS SUBMETIDOS À QUIMIOTERAPIA** apresentada por **TELMA BÚRIGO** foi **APROVADA** por todos os membros da Banca Examinadora e aceita pelo Programa de Pós-Graduação em Nutrição da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito parcial para obtenção do título de: **MESTRE EM NUTRIÇÃO** - Metabolismo e Dietética.



Prof^a Dr^a Vera Lúcia Cardoso Garcia Tramonte
Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Nutrição

BANCA EXAMINADORA



Prof^a Dr^a Regina Lúcia Martins Fagundes
Presidente



Prof^a Dr^a Yara Carnevalli Baxter
Membro



Prof^o Dr^o Erasmo Trindade
Membro

Dissertação aprovada e defendida em 23 de fevereiro de 2006

♪...*Tudo é uma questão
de manter a mente quieta,
a espinha ereta e o
coração tranquilo...*♪

(Walter Franco)

DEDICATÓRIA

Ao meu sempre presente anjo da guarda.

Aos meus amados pais Neri e Leonete, por terem me incentivado e compreendido minha ansiedade nos momentos mais difíceis, sempre apoiando com otimismo, confiança e amor, sem contar no “suquinho de laranja da mamãe” que foi fortalecedor e fundamental para a conclusão deste trabalho.

Aos meus irmãos Fábio, Breno e Vandré, minhas cunhadas Magda e Andréa e ao meu amado afilhado Gabriel, por dividir comigo “os meus momentos” com carinho, compreensão, respeito e torcida para que tudo desse certo.

A minha queridíssima, eterna parceira, amiga e quase irmã Eliana, pela amizade, apoio, paciência, competência, cumplicidade diante de mais este desafio em nossas vidas.

“Pois agora amiga...vencemos!!”

Aos pacientes que aceitaram participar deste trabalho, pelo exemplo de esperança, coragem, amor à vida, e confiança em mim depositada durante a realização deste trabalho.

AGRADECIMENTOS

A professora Dr^a Regina Lúcia Martins Fagundes, que com seu espírito zen, demonstrou amizade, carinho, incentivo, compreensão e importantes ensinamentos em todas as etapas deste trabalho.

A professora Dr^a Emília Addison Moreira Machado, pelo incentivo e importantes considerações principalmente na realização do tratamento estatístico dos dados.

Ao “novo” professor e colega Dr^o Erasmo Trindade pela confiança e valiosas sugestões e por ter prontamente aceito o convite para participar da minha banca examinadora.

A Dr^a Yara Carnevalli Baxter, a quem tenho uma grande admiração, por suas sugestões no início do trabalho, mesmo de longe torcendo pelo meu sucesso e honrou-me ao aceitar o convite para participar da minha banca examinadora.

A professora Dr^a Helena Cristina Ferreira Franz Vasconcelos do Departamento de Análises Clínicas/UFSC, que apoiou esta idéia e aceitou o desafio da aplicação e desenvolvimento pioneiro das análises das bifidobactérias em Santa Catarina com carinho e comprometimento.

A estagiária do Curso de Graduação em Nutrição/UFSC, Luíza Maria Forquevitz Ferreira por sua calma, comprometimento, responsabilidade e apoio na coleta de dados e por ter levado tantas vezes as amostras até o laboratório de microbiologia.

Aos estagiários do Curso de Análises Clínicas/UFSC, Carlos, Renata e Paola, que realizaram as análises das bifidobactérias com incansável dedicação, responsabilidade e disposição.

A Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Nutrição, pelo apoio e auxílio financeiro para a aquisição dos materiais para análise das bifidobactérias.

Aos professores e funcionários do Programa de Pós-graduação em Nutrição/UFSC, pelo apoio e incentivo durante todo o mestrado.

Aos colegas “mais novos” do mestrado, pelos momentos de descontração e cumplicidade.

As queridas colegas Alessandra, Yana e Elinete, em especial, pelo incentivo, carinho e amizade demonstrados todo tempo.

A Direção do CEPON, em especial, ao Dr Marcos A. Rotolo pela colaboração e apoio financeiro para a realização das dosagens sanguíneas.

A Dr^a Ires Hamyra Bezerra pelo interesse e paciência no esclarecimento de várias dúvidas ao longo do trabalho.

Aos colegas da Unidade de Transplante de Medula Óssea/CEPON, em especial, Tânia, Osvaldo, Meirille, Maristela, Adriana e Célia, pela cordialidade e compreensão no decorrer do trabalho.

As “minhas queridas copeiras” Luiza e Rose, pelo carinho, paciência, respeito e responsabilidade com que abraçaram este trabalho, principalmente na pesagem dos alimentos e sem as quais tudo seria muito mais difícil.

As colegas nutricionistas do CEPON, Cláudia, Maria Emília e Scheila, pela amizade, confiança, incentivo e compreensão pelas “minhas ausências” nas reuniões.

A Dr^a Ires Hamyra Bezerra pelo interesse e paciência no esclarecimento de várias dúvidas ao longo do trabalho.

Ao Dr^o José Roberto Diener pelas importantes sugestões, idéias e constante fornecimento de referências bibliográficas.

Aos meus amores e meus amigos de coração de perto e de longe pela confiança e incentivo.

RESUMO

Os pacientes com neoplasias hematológicas são submetidos a tratamento quimioterápico que induz uma intensa alteração na integridade da mucosa intestinal, favorecendo um aumento da morbi-mortalidade desses indivíduos. O objetivo desse estudo foi avaliar o efeito do frutooligossacarídeo (FOS) nos indivíduos com neoplasias hematológicas submetidos à quimioterapia. Foi realizado um estudo clínico randomizado duplo cego envolvendo 25 pacientes distribuídos em 2 grupos que receberam por 15 dias, 12g de FOS (n=14) ou placebo (maltodextrina) (n=11). Foram avaliados o consumo alimentar de energia, proteína e fibra pelo método de pesagem direta dos alimentos e os dados foram analisados no *software* Nutwin. O estado nutricional foi classificado segundo o Índice de Massa Corpórea (IMC) e o percentual de alteração de peso, bem como, os níveis séricos de albumina, pré-albumina, proteína C reativa e hemoculturas foram determinados. As análises do conteúdo de bifidobactérias e pH fecal foram realizadas antes e após a suplementação. Foi verificada a presença de diarreia e de constipação, além da incidência de sepse e infecção. Os dados foram analisados no programa estatístico SPSS 10.0 para *Windows*. Os resultados mostraram predomínio do sexo masculino (72%) e a idade média de 34 anos na população estudada. 52% dos pacientes apresentaram-se eutróficos, porém, verificou-se perda de peso intensa em ambos os grupos, sendo estatisticamente maior no grupo controle. Os níveis séricos de albumina e pré-albumina apresentaram-se significativamente reduzido no grupo controle, entretanto, os níveis séricos de proteína C reativa foram mais elevados neste grupo. O grupo suplementado apresentou um aumento significativo no conteúdo de bifidobactérias ($P<0,05$) e o pH fecal não foi alterado em ambos os grupos. O conteúdo de bifidobactérias correlacionou-se negativamente com a frequência de diarreia ($r= -0,420$; $P=0,04$) e com os níveis séricos de proteína C reativa ($r= -0,504$; $P=0,01$). Embora a incidência de sepse e de infecção tenha sido superior no grupo suplementado, não houve diferença significativa entre os grupos. A presença de diarreia e constipação não foi significativamente diferente nos grupos estudados. Verificou-se que a suplementação aumentou o conteúdo de bifidobactérias interferindo na composição da microbiota intestinal e o consumo alimentar reduzido influenciou o estado nutricional dos pacientes estudados.

Palavras chaves: microbiota, bifidobactérias, frutooligossacarídeo, neoplasia hematológica,

ABSTRACT

Patients with hematological malignancies who are submitted to chemotherapy suffer intense alterations in the integrity of the intestinal wall, thus increasing their morbi-mortality. The present study had the objective of studying the effect of the fructooligosaccharide (FOS) in patients with hematological neoplasia submitted to chemotherapy. A double-blind randomized clinical trial was performed, involving 25 patients divided into two groups who received, during 15 days: 12g of FOS (n=14) or placebo (maltodextrin, n=11). Energy, protein and fiber intakes were evaluated through direct weighing, data were analyzed with the software Nutwin. Nutritional status was classified according to body mass index (BMI) and percentage of weight loss; serum levels of albumin, pre-albumin, C-reactive protein and hemocultures were also determined. Fecal bifidobacteria content and pH were analyzed before and after supplementation. Both diarrhea and constipation were observed, as well as sepsis and infection. Data were analyzed with SPSS 10,0 for Windows. Results showed predominance of males (72%), mean age of 34 years in the studied population. Fifty-two percent of the patients were eutrophic; however, both groups presented intense weight loss, statistically higher in the control group. Serum levels of albumin and pre-albumin were significantly lower in the control group, but serum levels of C-reactive protein were higher in this group. The supplemented group presented a significant increase in the content of bifidobacteria ($p < 0,05$) and fecal pH was not altered in both groups. Bifidobacteria content was negatively correlated with the frequency of diarrhea ($p = 0,04$; $r = -0,420$) and with serum levels of C-reactive protein ($p = 0,01$; $r = -0,504$). Although there was a higher incidence of sepsis and infection in the supplemented group, there was no significant difference between groups. The presence of diarrhea and constipation was not significantly different in the groups studied. It was observed that supplementation increased bifidobacteria content, interfering in the composition of intestinal microbiota, and that the reduced food intake influenced the nutritional status of the patients studied.

Key-words: microbiota, bifidobacteria, fructooligosaccharide, hematological neoplasia,

SUMÁRIO

1- INTRODUÇÃO.....	12
2- REVISÃO DE LITERATURA.....	18
2.1 - CÓLON COMO <i>HABITAT</i> DA MICROBIOTA INTESTINAL.....	18
2.2 - O PAPEL DA MUCOSA INTESTINAL.....	24
2.3 - AGRESSÕES À BARREIRA DA MUCOSA INTESTINAL.....	29
2.4 - RELAÇÃO DA DIETA COM A MICROBIOTA INTESTINAL.....	33
2.5 - O EFEITO PREBIÓTICO.....	35
2.6 - SEPSE E INFECÇÕES NA CORRENTE SANGUÍNEA.....	38
3 - OBJETIVOS.....	46
4- MÉTODO.....	47
4.1 - Delineamento do estudo.....	47
4.2 -Amostra.....	47
4.2.1 - Grupos de estudo.....	48
4.2.2 - Administração do FOS e placebo.....	48
4.3 - Procedimentos.....	49
4.3.1 - Avaliação clínica.....	49
4.3.2 - Avaliação do estado nutricional.....	49
4.3.2.1 - Avaliação antropométrica.....	49
4.3.2.2 - Percentual de alteração de peso.....	50
4.3.2.3 - Determinação do Índice de Massa Corpórea (IMC).....	51
4.3.2.4 - Análise do consumo alimentar.....	52
4.3.2.5 - Dados bioquímicos.....	53
4.3.3 - Determinação das necessidades nutricionais.....	53
4.3.4 - Avaliação da microbiota intestinal.....	54
4.3.4.1 - Determinação do conteúdo de bifidobactérias e pH fecal.....	54
4.3.5 - Avaliação das complicações intestinais e infecciosas.....	58
4.3.5.1 - Complicações intestinais.....	58
4.3.5.2 - Complicações infecciosas.....	58

4.3.6 - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.....	61
4.3.7 - Análise estatística.....	61
5- RESULTADOS.....	63
5.1 - Caracterização da amostra.....	63
5.2 - Classificação do estado nutricional.....	64
5.3 - Quantidade de bifidobactérias e pH fecal.....	68
5.4 - Presença de complicações intestinais.....	69
5.5 - Presença de complicações infecciosas.....	70
5.6 - Correlações entre as variáveis.....	73
6 - DISCUSSÃO.....	74
7 - CONCLUSÕES.....	90
8 - REFERÊNCIAS.....	92

APÊNDICES

Apêndice 1 Ficha clínico-nutricional

Apêndice 2 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

ANEXO

Anexo 1 – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa do CEPON e Ementa n° 1

LISTA DE QUADROS, TABELAS E APÊNDICES

Quadro 1 - Classificação nutricional segundo IMC.....	51
Quadro 2 - Distribuição dos pacientes segundo diagnóstico.....	63
Tabela 1 - Distribuição quanto ao sexo, idade e diagnóstico nos grupos estudados.....	64
Tabela 2 - Classificação do estado nutricional segundo o IMC (WHO, 1997).....	65
Tabela 3 - Percentual da alteração de perda de peso e IMC nos grupos estudados.....	65
Tabela 4 - Consumo de energia, proteína e de fibra alimentar nos grupos em comparação com os valores de referência.....	66
Tabela 5 - Níveis séricos de albumina, pré-albumina e as suas diferenças na interação entre grupo e tempo.....	68
Tabela 6 - Quantidade de bifidobactérias em log e pH fecal dos grupos.....	69
Tabela 7 - Frequência de complicações intestinais nos grupos.....	70
Tabela 8 - Níveis séricos de proteína C reativa e as suas diferenças na interação entre grupo e tempo.....	70
Tabela 9 - Frequência de infecção, sepse e foco de infecção nos grupos.....	71
Tabela 10 - Microorganismos isolados em hemocultura nos grupos.....	72
Tabela 11 - Correlação entre as variáveis analisadas.....	73

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fermentação no cólon.....	19
Figura 2 - Barreira da mucosa intestinal.....	26
Figura 3 - Meio seletivo com mais de 300 colônias de bifidobactérias (diluição 10^{-2})	56
Figura 4 - Jarra de anaerobiose com placas semeadas e gerador de atmosfera anaeróbia.....)	57

LISTA DE APÊNDICES

Apêndice I - Ficha clínico-nutricional

Apêndice II - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

1- INTRODUÇÃO

O adequado funcionamento do sistema digestório é essencial para saúde humana. Durante as últimas décadas, o papel do trato gastrointestinal em várias condições fisiopatológicas tem sido bem reconhecido. Depois do aparelho respiratório, o trato gastrointestinal é a segunda maior área de superfície corporal, medindo em torno de 250 a 400m² constituindo uma importante linha de proteção do organismo contra o meio externo (BENGMARK et al., 2001; BENGMARK, 1998a; SUCHNER et al., 1996).

O intestino humano é um órgão complexo, formado principalmente por três componentes que estão em contato permanente e se relacionam entre si: as células intestinais, os nutrientes e a microbiota. Além das funções já conhecidas como digestão e absorção dos alimentos, o intestino desempenha também um papel importante de defesa contra as agressões do ambiente externo. Essa ação acontece por meio de três componentes essenciais: a microbiota, a barreira da mucosa e o sistema imune local. (BOURLIOUX et al., 2003).

Cada vez mais tem sido reconhecido o papel da microbiota intestinal na saúde humana. Neste contexto, a participação da dieta na sua modulação e desenvolvimento, tem despertado interesse por já ser estabelecido sua relação com várias doenças (GIBSON; ROBERFROID, 1995).

O trato gastrointestinal humano, principalmente o cólon, é a região mais intensamente povoada por bactérias de todo o organismo. A sua colonização inicia-se imediatamente após o nascimento, e o tipo de alimentação (amamentado ao peito ou artificialmente), pode afetar o modelo de colonização. Crianças alimentadas exclusivamente com leite materno apresentam

microbiota intestinal, composta predominantemente de um mesmo gênero de bactérias tornando-se mais diversificada após o período de desmame. Pode apresentar ainda, características progressivas com a idade, porém em número limitado em termos de diversidade das cepas bacterianas (BLAUT, 2002; BERNARDES, 1998; BERG, 1996; GIBSON; ROBERFROID, 1995).

O trato gastrointestinal (TGI) abriga uma flora de mais de 500 espécies de bactérias e sua população não está distribuída igualmente ao longo do sistema digestório. O estômago e o intestino delgado contém poucas espécies aderidas ao seu epitélio e poucas permanecem livres no seu lúmen, isto se deve à presença do ácido clorídrico, da bile e da secreção pancreática. Esses sucos digestivos têm ação de controle da população bacteriana no sentido de inibir a sua colonização. Já o cólon, contém um complexo e dinâmico ecossistema microbiótico, com grande concentração de bactérias chegando a atingir mais de 10^{11} a 10^{12} unidades formadoras de colônia por mililitros (UFC/mL) (BERG, 1996).

Grande parte das bactérias intestinais é benéfica, entretanto, certas espécies são patogênicas e podem estar envolvidas no desenvolvimento de doenças agudas ou crônicas. Consideradas bactérias não patogênicas ou benéficas, as bifidobactérias e lactobacilos desempenham atividades biológicas positivas na saúde humana e são alvos comuns das intervenções dietéticas (CUMMINGS; MACFARLANE, 2002).

O gênero bifidobactéria é o maior grupo de bactérias no cólon, o qual constitui mais de 25% do total da população intestinal adulta e 95% em recém nascidos, promove diversos efeitos benéficos ao hospedeiro, tais como: a fermentação de substratos tendo como resultado final, a produção dos ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) considerado a sua principal fonte de energia;

a redução do pH que exerce ação bactericida; a diminuição dos níveis séricos de amônia pela fermentação de proteínas; a produção de vitaminas do complexo B e influencia a resposta imune (GUARNER, 2002; PERIS et al., 2002).

Dentre as funções mais importantes da microbiota intestinal está a sua capacidade de inibir a implantação de microorganismos invasores patogênicos ou não, na superfície da mucosa atuando desta forma como uma barreira contra as infecções. Auxilia ainda no transporte seletivo de nutrientes, na estimulação do sistema imunológico e na neutralização de toxinas. Além disso, participa do metabolismo das drogas, no metabolismo do colesterol, na degradação dos sais biliares e na regulação do ciclo da uréia (PRIEBE et al., 2002; BERNARDES, 1998; BENGMARK, 1998a).

Considerando que a microbiota intestinal humana é composta de centenas de microorganismos, situações de desequilíbrio na sua composição pode representar uma potencial ameaça no surgimento de diversas doenças, associadas ou não à diminuição da defesa imunológica do hospedeiro (BENGMARK et al., 2001).

O equilíbrio entre as espécies de bactérias residentes promove a estabilidade da população microbiana em condições normais. Entretanto, determinadas situações como nas diarreias agudas, no tratamento antimicrobiano ou nas intervenções dietéticas restritivas pode romper o balanço ecológico e permitir o crescimento excessivo das espécies com potencial patogênico tais como o *clostridium difficile*, associado com colites pseudomembranosas (HOPKINS; MACFARLANE, 2003; GIBSON; XANG, 1994).

As neoplasias malignas hematológicas, que compreendem principalmente as leucemias, linfomas e mielomas, são caracterizadas por alterações no sistema imunológico que em geral, são

resultantes de uma combinação de fatores determinantes da própria doença, bem como do tratamento antineoplásico. A rigor, todos os componentes básicos da defesa do organismo podem ser afetados: a pele, as mucosas, a imunidade celular específica e inespecífica e a imunidade humoral (NUCCI, 2001).

O tratamento oferecido aos pacientes portadores de neoplasias malignas inclui intervenção quimioterápica combinados ou não à radioterapia, utilizando muitas vezes doses elevadas de fármacos como forma de aumentar a sobrevida e melhorar a qualidade de vida. Entretanto, esta terapêutica provoca diferentes graus de toxicidades, induzindo também uma intensa alteração na integridade do epitélio intestinal, o que resulta em significativa morbimortalidade (BRIEN et al., 2003; RAPOPORT et al., 1999).

Dentre as múltiplas funções desempenhadas pelas bactérias do sistema digestório, tem sido reconhecida sua participação na degradação de todos os nutrientes que escapam da ação das enzimas digestivas influenciando diretamente a composição da microbiota intestinal (PERIS et al., 2002; BERNARDES, 1998).

Neste sentido, o principal substrato para o crescimento bacteriano são os carboidratos que escapam da digestão do trato gastrointestinal superior, aproximadamente de 10 a 60g por dia (GIBSON; ROBERFROID, 1995).

O termo prebiótico foi introduzido por Gibson e Roberfroid, 1995 e definido como sendo um ingrediente alimentar não digerido, que resulta em benefício ao hospedeiro pela estimulação seletiva do crescimento e/ou ativação do metabolismo de uma ou de um número limitado de bactérias no cólon. Entretanto, a participação da dieta na composição da microbiota intestinal pode ser mais eficiente quando ocorre a utilização de substratos específicos para determinadas

bactérias como os frutooligossacarídeos (FOS) que contribuem para aumento da concentração das bifidobactérias no cólon.

Os frutooligossacarídeos (FOS) ou oligofrutose são oligossacarídeos resistentes, isto é, carboidratos complexos de configuração molecular que os torna resistentes à ação hidrolítica da enzima salivar e intestinal, atingindo o cólon intactos. Os FOS são formados a partir da hidrólise da inulina pela enzima inulase. Desempenham diversas funções fisiológicas no organismo como a alteração do trânsito intestinal promovendo a redução de metabólitos tóxicos; prevenção de câncer de cólon; redução do colesterol plasmático e da hipertrigliceridemia e melhora da biodisponibilidade de minerais (WATZL et al., 2005).

Apesar dos avanços no tratamento e nos cuidados de suporte aos pacientes com neoplasias malignas hematológicas que têm levado a melhora no tempo de sobrevivência, as infecções permanecem como sendo uma complicação grave da terapia antineoplásica, podendo promover uma bacteremia ou evoluir para um choque séptico fulminante (FERNANDES et al., 2000).

Segundo Nucci (2001) a maioria das infecções nestes doentes ocorre durante o período de neutropenia, ou seja, quando o número absoluto de neutrófilos cai abaixo de $1000/\text{mm}^3$, sendo maior ainda na neutropenia severa, quando o número é inferior a $100/\text{mm}^3$. Esta fase pode variar de 5 a 15 dias, induzida pela doença ou pelo tratamento. Os neutrófilos originam-se na medula óssea e têm um papel fundamental na defesa do organismo fagocitando e digerindo principalmente os microorganismos.

Embora tenha ocorrido uma evolução significativa na terapêutica antimicrobiana, o combate à infecção sistêmica ainda não reduziu a morbidade e letalidade do paciente com sepse, aumentando a permanência hospitalar e os custos do tratamento (WISPLINGHOFF et al., 2003).

Considerando a importância da microbiota intestinal para a saúde humana, o papel da terapia nutricional e o risco constante de infecções oportunistas em pacientes com neoplasias malignas hematológicas submetidas a tratamento com altas doses de quimioterapia, pretende-se com este trabalho, verificar o efeito do uso de prebiótico FOS sobre a concentração intestinal de bifidobactérias e sua relação com a incidência de sepse, de complicações gastrointestinais, bem como os efeitos clínico-nutricionais nestes pacientes.

A hipótese do presente estudo é que a suplementação do prebiótico FOS reduza as complicações gastrointestinais e infecções, através do equilíbrio da microbiota intestinal, contribuindo para uma melhor recuperação clínico-nutricional destes pacientes.

2- REVISÃO DA LITERATURA

2.1-CÓLON COMO *HABITAT* DA MICROBIOTA INTESTINAL

Estima-se que cada indivíduo possua cerca de 100 bilhões de bactérias com aproximadamente 400 a 500 espécies diferentes de microorganismos, sendo na sua maioria de bactérias anaeróbicas. Muitas delas só se proliferam no organismo humano, sendo que 95% desta população vive no cólon (GIBSON; ROBERFROID, 1995).

A microbiota do cólon humano constitui um ecossistema de grande diversidade onde muitas espécies distintas participam de ciclos vitais interagindo entre si. Os metabólitos finais de cada espécie de bactérias que cresce no seu lúmen pode servir como substrato para o crescimento de outras (GUARNER, 2002; GIBSON; ROBERFROID, 1995).

A partir de estudos realizados em animais submetidos em condições livres de microorganismos, informações importantes a respeito do efeito da microbiota intestinal na fisiologia, bem como do seu desequilíbrio no intestino humano puderam ser conhecidas. Evidências obtidas de tais estudos sugerem que a microbiota intestinal desempenha 3 funções específicas no indivíduo humano: metabólicas, tróficas e protetoras (BENGMARK et al., 2001; GIBSON, 1999; SPAETH; GOTTWALD, 1994).

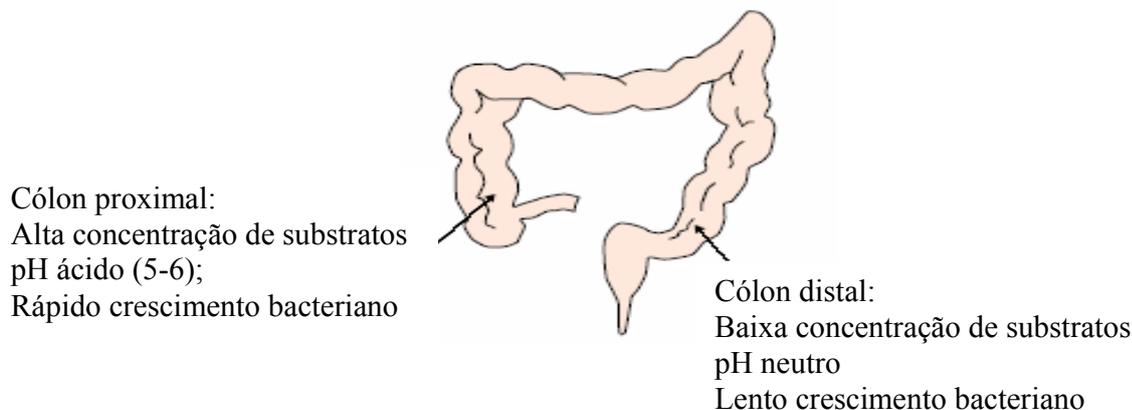
Dentre as funções metabólicas, a maior delas é a fermentação dos substratos da dieta não digeridos no trato gastrointestinal superior e do muco produzido pelo epitélio intestinal. Entretanto, inúmeros fatores podem influenciar o tipo e extensão da fermentação de determinados substratos. Isto inclui, a competição por nutrientes, o envolvimento físicoquímico do cólon, as

condições do hospedeiro, interações entre as bactérias e os hábitos alimentares individuais (GUARNER; MALAGELADA, 2003; CUMMINGS et al., 2001b).

A fermentação intestinal de substratos remanescentes no cólon é um processo complexo que ocorre de forma distinta. Pode variar de acordo com a disponibilidade do substrato, por exemplo: no ceco e cólon direito ou proximal, a fermentação é maior devido ao fornecimento intenso de nutrientes, com alta produção de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), causando diminuição do pH (5-6) e resultando em rápido crescimento bacteriano. Já no cólon esquerdo ou distal, o substrato é menos disponível, o pH aproxima-se do neutro e o crescimento bacteriano ocorre mais lentamente. Aproximadamente de 10 a 60g/dia de carboidratos não digeridos, alcançam o cólon. Destes, 8 a 40g/dia são carboidratos amido resistente, cerca de 8 a 18g/dia são de polissacarídeos não amiláceos, 2 a 10g/dia são de açúcares não absorvidos e 2 a 8g/dia são de oligossacarídeos. Soma-se a esses, 2 a 3g/dia de carboidratos endógenos. Além disso, as proteínas também podem ser utilizadas como substrato, sendo cerca de 3 a 9g/dia vindos da dieta e 4 a 6g/dia de origem endógena, tais como as enzimas pancreáticas (GIBSON; ROBERFROID, 1995).

Os microorganismos colônicos podem ainda participar da síntese de vitaminas principalmente do complexo B e absorção de cálcio, magnésio e ferro (COLLINS; GIBSON, 1999; YOUNES et al., 2001). A figura 1 ilustra a distribuição dos substratos no cólon.

Figura 1 – Fermentação no cólon



Adaptado de Guarner; Malagelada, 2003.

A função trófica da microbiota intestinal é desempenhada principalmente pelos AGCC (acético, propiônico e butírico), que participam do crescimento e diferenciação do epitélio celular, desempenhando ações fisiológicas importantes na regulação hepática de gorduras e açúcares e servindo de substrato energético para o colonócito (GUARNER; MALAGELADA, 2003; GIBSON, 1999).

Já o efeito protetor da microbiota intestinal resulta da interação entre a bactéria intestinal e o sistema imunológico. A mucosa intestinal é a principal superfície de contato entre o sistema imune e o ambiente externo e este contato, promove o desenvolvimento do sistema imune associado ao tecido linfóide intestinal (GUARNER; MALAGELADA, 2003; BENGMARK, 1998b).

O sistema digestório humano possui ainda mecanismos próprios de controle populacional e seletividade da colonização bacteriana. Esses mecanismos incluem a secreção gástrica por meio da diminuição do pH local com ação bactericida, secreções digestivas (muco, bile, secreções

pancreáticas e entéricas) e a motilidade gastrointestinal, que uma vez reduzida, promove a colonização bacteriana crônica do intestino (BENGMARK, 1998a; CEBRA, 1999).

Os gêneros de bactérias mais comuns presentes na microbiota intestinal humana são: bacteróides, bifidobactérias, clostrídio, peptoestreptococos, fusobactérias, lactobacilos, enterobactérias e escherichia coli. Acredita-se que cada indivíduo possua sua própria coleção de microorganismos, especialmente as cadeias do gênero bifidobactérias e lactobacilos (LEAHY et al., 2005; BENGMARK et al., 2001; GIBSON; ROBERFROID, 1995).

Em geral, as bactérias intestinais podem ser divididas entre as espécies que promovem efeitos prejudiciais e aquelas que exercem efeitos benéficos ao hospedeiro. Os efeitos prejudiciais incluem diarreia, infecções, danos hepáticos, carcinogênese e putrefação intestinal. Dentre os efeitos benéficos, encontramos, a inibição do crescimento das bactérias patogênicas, metabolismo e circulação entero-hepática de xenobióticos; estimulação do sistema imune, ação anticarcinogênica e mutagênica; prevenção da translocação bacteriana; controle de concentração e absorção de íons, controle da motilidade, tempo de trânsito intestinal e do pH colônico (GIBSON; ROBERFROID, 1995).

Dentre as espécies de bactérias que compõe a microbiota intestinal com características benéficas, dois grupos têm se destacado particularmente envolvidos nestes efeitos: as espécies do gênero bifidobactérias e lactobacilos. São chamados de probióticos, ou seja, organismos vivos resistentes à ação dos sucos digestivos que quando administrados em quantidades adequadas podem conferir efeitos benéficos ao hospedeiro (PICARD et al., 2005).

O gênero bifidobactérias foi originalmente isolado e descrito no período de 1899-1900, por Henry Tissier. Esses microorganismos foram primeiramente classificados como uma única

espécie denominada de *bacillus bifidus*, devido à sua morfologia “bífida” ou “bifurcada”. Em 1924, o microbiologista Orla-Jensen relatou várias espécies e classificou-as como pertencentes ao gênero *bifidobacterium* (VENTURA et al., 2004; LEAHY et al., 2005).

Os microorganismos do gênero bifidobactérias são bacilos gram-positivos, anaeróbios, geralmente pouco curvados e freqüentemente ramificados. Podem se apresentar arranjados isoladamente, aos pares, em forma de V ou de Y, algumas vezes em cadeias, em paliçadas de células paralelas ou ainda em rosetas. Ocasionalmente exibem formas cocóides. São imóveis, não-esporulados e não produzem gás. Poucas espécies podem crescer em atmosfera aeróbica enriquecida com 10% de CO₂. Não crescem em pH menor que 4.5 ou maior que 8.5, sendo que o pH ótimo para o crescimento é de 6.5-7.0. O crescimento ótimo ocorre em temperatura de 37°C - 41°C (LEAHY et al., 2005).

Quase todas as espécies de bifidobactérias são constituintes da microbiota intestinal normal, exceto algumas poucas que fazem parte da flora normal da boca e outras que podem ser encontradas na vagina. Em alguns indivíduos, algumas delas existem nas fezes em proporções maiores que a espécie *escherichia coli* (MUÑOZ; PARES, 1988).

As bifidobactérias possuem a capacidade de exercer um efeito inibitório sobre o crescimento de outras espécies, o que leva a um menor risco de invasão e colonização por bactérias patogênicas ao organismo humano. Acredita-se que esse processo de inibição utilizado por essas bactérias se dá através da produção de ácidos, principalmente o acetato e o lactato (Ishibashi *et al*, 1997).

Estudo realizado por Gibson e Xang (1994) indicou que o efeito inibitório não está necessariamente relacionado com a produção desses ácidos. Essa informação foi obtida através

de experimentos quando a espécie *bifidobacterium infantis* foi incubada com *escherichia coli* e *clostridium perfringens* em uma variedade de sistemas de fermentação. Neste estudo, foi sugerido que outros mecanismos também possam estar envolvidos nesse processo de inibição de patógenos, como a produção de peróxido de hidrogênio ou bacteriocinas, a competição por nutrientes ou receptores de adesão, e também a estimulação do sistema imune.

Outros estudos também mostraram que oito espécies de bifidobactérias podem produzir e excretar uma substância antimicrobiana com amplo espectro de ação. Espécies dos gêneros *salmonella*, *listeria*, *campylobacter* e *shigella*, assim como a espécie *vibrio cholerae*, foram todas afetadas quando colocadas em contato com algumas espécies de bifidobactérias. Esses resultados demonstram que as bifidobactérias são hábeis em exercer mais do que um mecanismo de inibição de patógenos, o que é de extrema importância na prevenção de infecções, como gastroenterites e outras patologias relacionadas ao trato digestório (GIBSON et al., 2005; PICARD et al., 2005).

Esses microorganismos ainda exercem um efeito protetor atuando na melhora dos sintomas presentes nas diarreias agudas em crianças, inclusive nos casos de infecção pelo rotavírus. Também reduzem a incidência e a duração da diarreia associada à antibioticoterapia, que afetam a microbiota intestinal e favorecem o crescimento de micróbios patogênicos, como *clostridium* e *klebsiella*. Segundo Hopkins e Macfarlane (2002), algumas espécies de bifidobactérias atuam na neutralização da toxina produzida pela espécie *clostridium difficile*.

Em adição, alguns metabólitos produzidos pelas bifidobactérias são considerados um importante fator na prevenção de desordens hormônio-dependentes. Essas bactérias estão envolvidas na bioativação de isoflavonas, possivelmente devido à hidrólise de glicosídeos de isoflavonas, formando agliconas bioativas. As agliconas são estruturalmente similares ao

estrógeno e, conseqüentemente podem imitar as funções do estradiol no organismo humano (GARRO et al., 2005).

Acredita-se também que as bifidobactérias e vários fatores por elas produzidos estão envolvidos na melhora dos sintomas relacionados aos casos de intolerância à lactose. Além disso, algumas espécies estão relacionadas com uma atividade anti-tumoral e com a habilidade de produzir ácido linoléico, que tem sido relacionado com efeitos anti-carcinogênicos (LEAHY et al., 2005; PICARD et al., 2005).

Dentro deste contexto, a nutrição pode ser capaz de influenciar a natureza e a atividade da microbiota intestinal, onde as bactérias patogênicas podem ser suprimidas e as benéficas estimuladas.

2.2. O PAPEL DA MUCOSA INTESTINAL

O organismo humano dispõe de alguns mecanismos de proteção para evitar que os microorganismos do trato gastrointestinal (TGI) representem uma ameaça a sua saúde. Dentre eles, pode-se citar a defesa denominada não-imunológica, composta pela ação do ácido clorídrico, secreção biliar, secreção pancreática e outras enzimas digestivas, além do muco, do peristaltismo intestinal e da capacidade de renovação constante da mucosa gastrointestinal (GARDINER et al., 1993).

Outra forma de proteção é constituída pela defesa imunológica local, denominada de TLAI (tecido linfóide associado ao intestino), composta de células imunitárias de lâmina própria e da mucosa, placa de Peyer's e linfonodos do mesentério. Além destes, soma-se à ação de defesa

humoral, atuando mais especificamente na mucosa, composta principalmente de imunoglobulina A secretora, presente no tubo digestivo (SPAETH; GOTTWALD, 1994).

Existem ainda, outros mecanismos de defesa, tais como, o potencial de oxidação e redução na luz intestinal, o pH do lúmen e as interações entre os vários constituintes da microbiota bacteriana intestinal (BAUMGART; DIGNASS, 2002).

A mucosa intestinal humana tem uma grande área de superfície com uma complexa estrutura fisicoquímica perfeitamente adaptada para a função primária do intestino de digestão dos alimentos e absorção dos nutrientes. Portanto constitui-se no maior sítio de interação com substâncias estranhas e microorganismos vindos do meio ambiente externo (BOURLIONIX et al., 2003).

Estruturalmente, a mucosa intestinal compreende uma camada única de células organizadas com vilosidades e criptas com junções celulares complexas que permitem uma seletiva permeabilidade paracelular, mantendo adesão celular e permitindo a sua comunicação. Normalmente, as junções paracelulares excluem através de movimentos passivos, compostos hidrofílicos com um tamanho molecular ($> 11,5 \text{ \AA}$) prevenindo assim, por exemplo, movimentos transepiteliais de bactérias e também macromoléculas, tais como, polissacarídeos e lipopolissacarídeos (WIEST; RATH, 2003).

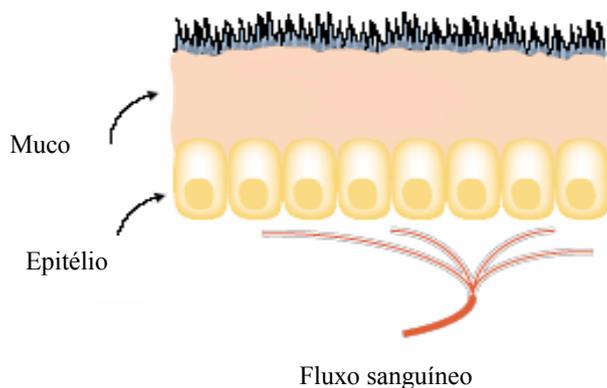
A microbiota intestinal desempenha um papel de barreira física de proteção direta, formada por componentes celulares do endotélio vascular, células epiteliais formadas pela interação de várias secreções da mucosa. Sob condições normais, os microorganismos anaeróbicos residentes no cólon, crescem formando uma camada sob a superfície da parede

intestinal limitando a colonização e crescimento de microorganismos potencialmente patogênicos (BOURLIONIX et al, 2003; ARANOW; FINK, 1996).

A defesa direta do organismo contra a invasão dos microorganismos na mucosa intestinal ocorre imediatamente à exposição dos microorganismos no lúmen. O número de linfócitos intraepiteliais aumenta intensamente, ocorre a ação da defesa humoral local com a produção da imunoglobulina A secretora (IgA) que chega rapidamente na superfície da mucosa. Esta secreção rica em anticorpos IgA se agrega à bactéria, evitando sua aderência e colonização à mucosa intestinal (BUTLER et al., 2000; SPAETH; GOTTWALD, 1994).

Outro mecanismo de proteção é o muco intestinal secretado pelas células *globets* em grandes quantidades (3L/dia), forma um gel viscoso impedindo a penetração bacteriana e atua como um lubrificante da mucosa. Reduz a abrasividade causada pelos ácidos e sais biliares e outras toxinas do lúmen (ARANOW; FINK, 1996). Esquemáticamente a formação da barreira intestinal pode ser melhor visualizado na figura 2.

Figura 2 – Barreira da mucosa intestinal



Adaptado de Guarner; Malagelada, (2003)

Vários outros mecanismos têm sido envolvidos no desenvolvimento deste efeito barreira. A microbiota intestinal colônica representa outra linha de resistência à invasão de microorganismos externos que estão presentes no intestino, mas tem um crescimento restrito. A aderência das bactérias não patogênicas aos sítios situados nas células epiteliais pode prevenir o ataque e conseqüente entrada das bactérias patogênicas enteroinvasoras dentro das células epiteliais. Além disto, as bactérias competem pelos nutrientes disponíveis no lúmen intestinal, limitando o crescimento das bactérias patogênicas (MARSHALL, 1999).

Finalmente, as bactérias com ação positiva podem inibir o crescimento de suas competidoras, produzindo substâncias antimicrobianas conhecidas como bacteriocinas. Estas substâncias são formadas principalmente como resultado da digestão de componentes protéicos e a habilidade para sua síntese é dependente da disponibilidade do substrato. Entretanto, além da presença física das bactérias benéficas no lúmen intestinal, os microorganismos estão organizados para ocupar receptores na superfície do epitélio intestinal, os quais desempenham um papel fundamental na defesa contra as infecções bacterianas (ALVERDY et al., 2005; GUARNER; MALAGELADA, 2003).

Segundo Alverdy e Stern (1998) os microorganismos entéricos potencialmente patogênicos podem desenvolver sistemas genéticos de virulência necessários para sustentar a sua sobrevivência atacando os mecanismos de defesas do epitélio intestinal, e podem superar a colonização das bactérias não patogênicas estabelecendo a infecção.

Este fato pode ocorrer quando a bactéria encontra um ambiente hostil para sua sobrevivência, como a escassez de nutrientes, a concentração de oxigênio, alteração de pH, osmolalidade, temperatura e a super população de bactérias. Exemplos destes microorganismos

seria o *helicobacter pylori*, a *salmonella* e a *escherichia coli*. Cada um destes patógenos possui mecanismos próprios para atacar a barreira da mucosa intestinal e permitir sua colonização. Muitos destes microorganismos produzem potentes proteases que rompem a camada protetora de muco e inibem a ação da imunoglobulina IgA no epitélio intestinal. Isso permite a aproximação dos microorganismos na superfície epitelial onde se ligam aos receptores glicoproteicos específicos (ALVERDY et al., 2005).

Outra ação utilizada pelos patógenos seriam as bacteriocinas, compostos liberados pelas bactérias para destruir as bactérias competidoras e então se estabelecer nos locais de colonização dentro da mucosa intestinal (ALVERDY; STERN, 1998).

Dois mecanismos podem hipoteticamente explicar a síndrome da sepse induzida pelo intestino. Os patógenos que anormalmente se associam ao epitélio intestinal são capazes de induzir a liberação de citocinas causando inflamação sistêmica local, aderência e invasão da bactéria ou inflamação sistêmica por meio da liberação de toxinas que entram na circulação. A sepse poderia ocorrer por simples adesão das bactérias à mucosa intestinal com ou sem invasão e induzir a liberação de citocinas com o rompimento da barreira intestinal (ALVERDY; STERN, 1998).

Outros autores têm discutido a influência da aderência e virulência das bactérias potencialmente patogênicas na mucosa intestinal. A aderência bacteriana é um importante pré-requisito para a colonização dos microorganismos patogênicos e suas manifestações virulentas. A bactéria patogênica tem uma forte associação com a mucosa intestinal constituindo o primeiro passo para a infecção e iniciação de outras doenças. Para a endotoxina alcançar as células epiteliais, deve inicialmente se concentrar intensamente na superfície, evento que ocorre quando

a bactéria se adere. A aderência bacteriana é neutralizada pela atuação da IgA na mucosa intestinal. Acredita-se que as bactérias Gram negativas que colonizam os pacientes críticos expressam uma maior habilidade para aderência e virulência do que aquelas que colonizam outros pacientes. Sabe-se que o estresse afeta a composição da microbiota preventiva (GILL; GUARNER, 2004; BENGMARK, 1998 a,b).

Entretanto, a defesa do hospedeiro contra as infecções intestinais não é dependente somente da composição e atividade da microbiota endógena, mas também dependente da função da barreira da mucosa intestinal. Portanto, a estimulação de lactobacilos e bifidobactérias intestinais ou indução da alteração da composição da flora não corresponde diretamente a um efeito funcional e uma vantagem saudável (GILL; GUARNER, 2004; BENGMARK, 1998a).

2.3 AGRESSÕES À BARREIRA DA MUCOSA INTESTINAL

Tem sido observada em nossa prática clínica, que as lesões da mucosa do trato gastrointestinal constituem uma das complicações mais comuns, envolvendo principalmente o tratamento de pacientes com neoplasias malignas hematológicas submetidos a altas doses de quimioterapia.

A agressão à mucosa intestinal ocorre principalmente como conseqüências da terapia antineoplásica, visto que, as células normais se multiplicam de forma semelhante as tumorais. As etapas do ciclo celular definidos bioquimicamente em fases de diferenciação e divisão são atingidas pelas drogas citotóxicas. A rapidez do *turnover* das células da mucosa do trato digestório as torna especialmente vulneráveis à quimioterapia resultando em mucosites,

ulcerações e diminuição da capacidade de absorção (DALY et al., 1990).

O efeito da quimioterapia no epitélio intestinal tem sido bastante estudado. Pacientes com câncer de mama que receberam ciclofosfamida, metotrexate e 5-fluoracil desenvolveram enterócitos imaturos, danos nas criptas e aumento da permeabilidade epitelial. Além disso, após 48 horas da administração do metotrexato, foi caracterizada a redução da atividade mitótica das criptas e diminuição das vilosidades (ELLIS, 2004).

Há algumas evidências que a quimioterapia citotóxica também danifica a mucosa das vias aéreas superiores e inferiores, além da bexiga e vagina. Entretanto, a toxicidade gastrointestinal é atualmente o fator limitante para tratamentos com altas doses de quimioterapia em pacientes com neoplasia malignas hematológicas (BRIEN et al., 2003).

Cada protocolo de tratamento utilizado na terapia antineoplásica está associado com uma variedade de danos à mucosa. O processo inflamatório na mucosa intestinal promove a lesão endotelial com aumento da permeabilidade capilar e conseqüente edema que, por sua vez induz a oclusão capilar e isquemia, sendo que a isquemia pode enfraquecer a barreira da mucosa intestinal deixando passar a bactéria e/ou endotoxina (YOUNG, et al., 1991).

A mucosite oral afeta em torno de 60% a 100% dos pacientes com neoplasias oncohematológicas submetidos aos protocolos quimioterápicos mielosupressores. Em geral, a mucosite oral é caracterizada por queixa funcional, tais como, dor e dificuldade de deglutição (disfagia), alterações anatômicas como edema, eritema, ulcerações, alterações na consistência do muco e produção da saliva (xerostomia) (BLIJLEVENS et al., 2004).

Brien et al., (2003) descreveram um novo modelo teórico para a fisiopatologia da

mucosite ulcerativa oral induzida pela quimioterapia. Este modelo tem sido adaptado ao trato gastrointestinal, devido às semelhanças na arquitetura do tecido da mucosa da boca e outras partes do trato digestório. Pode ser descrito em 4 fases a seguir:

- Fase inflamatória/vascular. Os linfócitos intraepiteliais e os macrófagos localizados no extensivo tecido linfóide intestinal, são os principais alvos da irradiação e das drogas irritativas promovendo a liberação de citocinas proinflamatórias interleucina (IL-1), fator de necrose tumoral (FNT- α) e interferon (IFN- γ);
- Fase epitelial. Nesta fase, as drogas citotóxicas inibem a replicação das células epiteliais basais levando a depleção e morte. Esta etapa coincide com a neutropenia;
- Fase ulcerativa. Fase em que ocorre a necrose e ulceração. É neste momento que a microbiota residente e seus produtos, por exemplo, as endotoxinas translocam para a corrente sanguínea. As células epiteliais intestinais são participantes ativas da resposta imune, e produzem citocinas em resposta aos microorganismos e suas endotoxinas. A translocação bacteriana ocorre por vários e diferentes caminhos, quando a barreira da mucosa intestinal é rompida. Além disso, a diminuição das defesas locais e os baixos níveis de IgA secretora, podem permitir o desenvolvimento de infecção local;
- Fase cicatricial. É quando a cicatrização ocorre. Depende da taxa de recuperação da célula mãe (*stem cell*) e da sua capacidade de repovoar o epitélio, envolve a liberação de substâncias locais incluindo fatores de crescimento epiteliais, que estimulam a restauração local e formação das criptas celulares.

A translocação bacteriana foi primeiramente demonstrada em humanos, quando

voluntários sadios se auto administraram por via oral, suspensão de *candida albicans* resultando em candidemia. Muitos trabalhos realizados em modelos animais demonstram que a translocação bacteriana pode ocorrer nos choques hemorrágicos, queimaduras, traumas, obstrução intestinal, pancreatite severa, insuficiência hepática aguda e cirrose. Também em humanos a translocação bacteriana pode ocorrer durante vários processos patológicos. Está associado com o aumento significativo da incidência de sepse em pacientes cirúrgicos, pancreatite aguda severa, doença inflamatória intestinal e cirrose avançada (LICHTMAN, 2001; O'BOYLE et al., 1998; GUARDINER et al., 1993).

A avaliação da permeabilidade intestinal tem sido empregada como um índice de avaliação da integridade do epitélio intestinal e conseqüentemente do risco de translocação bacteriana. Uma variedade de métodos utiliza a taxa de excreção urinária seguida da administração oral de açúcares não digeridos como a lactulose e manitol. A lactulose é uma grande molécula absorvida de forma paracelular através das finas junções celulares e o manitol é absorvido de maneira transcelular, ou seja, entre as células. Usando a taxa urinária de lactulose e manitol destes dois açúcares com diferentes rotas de absorção, os valores da fração urinária são avaliados e determinada a permeabilidade intestinal (ELLIS, 2004).

Estudo realizado por Blijlevens et al. (2004) na Inglaterra com o objetivo de conhecer a toxicidade e permeabilidade intestinal através da taxa de açúcar lactulose/ranmose antes e um mês após o transplante de células tronco-hematópoiéticas, foram avaliados 56 pacientes transplantados, que receberam quimioterapia em altas doses e radioterapia corporal total no regime de condicionamento. Em outro grupo, foram avaliados 18 pacientes tratados com protocolo quimioterápico padrão, com diagnóstico de leucemia mieloíde aguda e síndrome

mielodisplásica. A integridade intestinal ficou alterada nos dois grupos, mas significativamente maior no grupo transplantado sugerindo que a mucosa intestinal é afetada após terapia citotóxica em altas doses.

2.4 RELAÇÃO DA DIETA COM A MICROBIOTA INTESTINAL

A relação entre a dieta e a microbiota intestinal é bastante direta visto que, o principal substrato para o crescimento bacteriano são os carboidratos que escapam da digestão do TGI superior (CUMMINGS et al., 2001b).

As fontes de carboidratos que alcançam o cólon podem ser de 3 formas distintas: 1) polissacarídeos não amido resistentes as enzimas do TGI superior: celulose, pectina e hemicelulose; 2) polissacarídeos amido resistentes e 3) carboidratos simples que escapam da digestão e absorção no intestino delgado (ROMBEAU; KRIPLE, 1990).

A fibra dietética, definida como “carboidratos não digeríveis mais lignina, presentes nos vegetais”, pode alterar diretamente a microbiota bacteriana e seus metabólitos. As propriedades biológicas, químicas e físicas das fibras da dieta, estão associadas com a ação fisiológica no intestino delgado e cólon e tem importante implicação metabólica para saúde humana. Estas propriedades incluem a solubilidade em água ou a capacidade de retenção de água, aumento do volume fecal devido a não digestibilidade, viscosidade associada a certos polissacarídeos, a habilidade de absorção e ligação dos ácidos biliares e capacidade de fermentação pela microbiota intestinal (BOURLIOUX et al., 2003; SCHENEEMAN, 1999).

Segundo Menezes et al. (2003a) a fração não digerível ou absorvida dos vegetais é substrato para a fermentação da microbiota intestinal quando alcança o cólon. Esta fração é principalmente composta por amidos e proteínas resistente, bem como de outros componentes como os polifenóis e possuem importante efeito fisiológico.

Entretanto, o efeito da dieta na microbiota intestinal é mais eficaz quando se utiliza substrato específico a certas bactérias, como os frutooligosacarídeos (FOS) que promovem o crescimento específico das bifidobactérias com diminuição das concentrações das bactérias patogênicas (BOURLIOUX et al., 2003; GIBSON, 1999).

Como resultado da fermentação bacteriana destes substratos, se produz dióxido de carbono, gás metano e ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), acetato, propionato e butirato em uma proporção quase que constante em torno de 60:25:15 respectivamente. As concentrações luminiais são altas no ceco e cólon direito, onde as concentrações da microbiota também são altas e o nível do pH baixo (5 a 5,9). No cólon distal, os níveis de pH tornam-se mais elevados (6,6 a 6,9) e diminuindo a concentração dos AGCC (ROMBEAU; KRIPLE, 1990).

Os AGCC representam o combustível energético fundamental para os colonócitos. O butirato e os outros AGCC contribuem em torno de 80% dos requerimentos energéticos dos colonócitos, e representam cerca de 5 a 10% dos requerimentos energéticos totais do indivíduo (ROMBEAU, 2004; VELÁZQUEZ et al., 2000).

Aproximadamente 90% do butirato e entre 10% a 50% do propionato são metabolizado pela mucosa colônica. O restante do propionato e acetato alcançam o fígado. O propionato é utilizado como substrato para a gliconeogênese e o acetato é metabolizado a glutamina e corpos cetônicos (acetoacetato e hidroxibutirato), que alcançam o intestino delgado (ROMBEAU;

KRIPLÉ,1990).

Os AGCC desempenham uma série de efeitos, tanto locais quanto sistêmicos. Podem - se destacar alguns efeitos locais: diminuição do pH intraluminal, estimulando a reabsorção de água e sódio, exerce o maior efeito trófico na mucosa pelo fornecimento direto de energia aumentando o seu fluxo sanguíneo e aumento da secreção pancreática e outros hormônios gastrointestinais. Quanto aos efeitos sistêmicos, destacam-se a participação na regulação do metabolismo lipídico, principalmente o propionato que diminui a síntese hepática do colesterol pela inibição da atividade da coenzima hidroximetilglutaril e participação na regulação do metabolismo da glicose, promovendo a diminuição da glicemia pós prandial e a resposta insulínica (ROMBEAU, 2004; ROMBEAU; KRIPLÉ,1990).

2.5 O EFEITO PREBIÓTICO

Segundo Gibson e Roberfroid (1995) para um ingrediente alimentar ser classificado como prebiótico, deve atender as seguintes características:

- 1) não ser hidrolizado e nem absorvido na parte superior do trato gastrointestinal;
- 2) ser um substrato seletivo para um ou um número limitado de bactérias residentes no cólon, as quais estimulam o crescimento e/ou são ativados metabolicamente;
- 3) ser capaz de alterar a microbiota colônica em favor de uma composição microbiana equilibrada;
- 4) induzir efeitos locais e sistêmicos que são benéficos à saúde do hospedeiro.

Entre os ingredientes alimentares, os carboidratos não digeríveis (oligossacarídeos e polissacarídeos), alguns peptídeos e proteínas e certos lipídeos também são candidatos a prebióticos. Devido a sua estrutura química, estes compostos não são absorvidos na parte superior do trato gastrointestinal ou hidrolizados pelas enzimas digestivas humanas (PERIS et al., 2002).

Atualmente, sabe-se que algumas fibras desempenham papel fundamental na manutenção da microbiota intestinal e que a quantidade de bactérias e sua excreção pelas fezes é diretamente proporcional ao consumo de fibra, tanto em animais como em humanos. Nos últimos anos tem despertado atenção sobre o papel da inulina e dos frutooligossacarídeos (FOS) sobre a microbiota intestinal e na produção de bifidobactérias (CUMMINGS et al., 2004).

Os frutooligossacarídeos (FOS) são compostos por múltiplas unidades de sacarose onde se ligam moléculas de frutose por meio de ligações do tipo β -2,1, de ocorrência natural principalmente em produtos vegetais. São chamados açúcares não convencionais e têm sido utilizados na indústria de alimentos, devido as suas excelentes características físicoquímicas. O frutooligossacarídeo ou oligofrutose, na maioria dos casos, refere-se ao hidrolisado parcial enzimático de inulina que utiliza a enzima inulinase para sua quebra e formação (PASSOS; PARK, 2002).

Segundo Roberfroid (2000) os FOS podem ser divididos em dois grupos do ponto de vista comercial: o primeiro grupo é preparado por hidrólise enzimática de inulina e consiste de unidades lineares de frutose com ou sem unidades de glicose. O grau de polimerização varia de 1 a 7 unidades de frutose. Esse processo ocorre amplamente na natureza, e esses oligossacarídeos podem ser encontrados em uma variedade de plantas (mais de 36 mil) principalmente em alcachofras, aspargos, beterraba, chicória, banana, alho, cebola, trigo e tomate. Também podem

ser encontrados no mel e açúcar mascavo e em tubérculos como *yacón*. O segundo grupo é preparado por reação enzimática de transfrutossilacção em resíduos de sacarose com grau de polimerização variando entre 1 a 5 unidades de frutose (HUSSEIN et al., 1998; SPIEGEL et al., 1994).

Os FOS são resistentes à acção das enzimas α -amilase, sacarase e maltase. Por esta razão não são digeríveis aos seres humanos, mas podem ser utilizados por microorganismos gram-positivos seletos, tais como as bifidobactérias. Apresentam características semelhantes às fibras alimentares do ponto de vista fisiológico influenciando a função intestinal com aumento do ritmo intestinal e aumento do peso das fezes. Os efeitos benéficos do FOS para a saúde humana incluem ainda, a produção de ácidos graxos de cadeia curta, aumento das bifidobactérias e outros microorganismos no intestino, diminuição do pH intestinal e diminuição de substâncias putrefativas no intestino. Outros efeitos associados aos FOS são a redução da obstipação intestinal, melhora da diarreia associada ao uso de antibióticos e redução dos níveis de triglicéridos e colesterol séricos (MANNING; GIBSON, 2004; HUSSEIN et al., 1998; SPIEGEL et al., 1994).

Bouhnik et al. (1996) demonstraram que a ingestão de FOS em doses de 12,5g dia por 3 dias em indivíduos saudáveis produziram efeitos significativos no aumento do conteúdo de bifidobactérias nas fezes, porém sem alterações significantes no conteúdo total de microorganismos aeróbios fecais, no pH e nas concentrações dos sais biliares.

O consumo de FOS segundo Passos e Park (2002) pode estar associado à flatulência principalmente em indivíduos intolerantes à lactose. A gravidade desse tipo de sintoma está associada à dose de FOS consumida, ou seja, quanto menos FOS, menos sintomas.

Um comitê de cientistas nos Estados Unidos criado em 1992, após avaliar a segurança do uso de FOS e inulina para o consumo humano, determinou as seguintes diretrizes em relação ao seu consumo (COUSSEMENT, 1999):

- A segurança do consumo de inulina e frutooligossacarídeos se deve a presença destes componentes em muitos alimentos que tem sido consumido seguramente pelos homens há milênios;
- Evidências científicas indicam que a inulina e frutooligossacarídeos não são hidrolisados no estômago ou intestino delgado, mas são fermentados completamente no cólon, onde servem de substratos para o crescimento das bifidobactérias;
- A ingestão de inulina e FOS são suas próprias doses limites, devido aos efeitos de flatulência no cólon que previne a super dosagem;
- A inulina e o FOS são classificados como substâncias não tóxicas, devido a sua estrutura e composição química.

2.6 - SEPSE E INFEÇÃO NA CORRENTE SANGUÍNEA

A associação de neoplasias malignas hematológicas e sepse particularmente bacteriana é bem conhecida. A terapia com altas doses de quimioterapia é potencialmente curativa para muitas doenças hematológicas. No entanto, este procedimento resulta em neutropenia prolongada, imunossupressão profunda, interrupção das barreiras mucocutâneas favorecendo complicações

infeciosas que podem levar ao choque séptico e morte. Durante a hospitalização, 20% dos episódios de febre nos pacientes com leucemia aguda podem ser causadas por microorganismos entéricos dentre esses: *escherichia coli*, *pseudomonas spp* e *klebsiella spp* (ELLIS, 2004; DONOWITZ, 1996).

A incidência de infecções na corrente sanguínea vem aumentando continuamente nas últimas décadas, principalmente em prematuros, pacientes neoplásicos, com trauma e grandes queimados. Estão ainda, entre as mais freqüentes encontradas em ambiente hospitalar, perdendo apenas para as infecções urinárias, respiratórias e cirúrgicas. Relaciona-se principalmente com o uso de dispositivos intravasculares com pacientes imunodeprimidos e críticos. As hemoculturas são exames que auxiliam de maneira significativa à orientação terapêutica, sendo a principal forma de diagnóstico laboratorial das infecções da corrente sanguínea (MERMEL et al., 2001; FERNANDES et al., 2000).

Na década de 70, os microorganismos Gram negativos eram responsáveis por mais de 70% dos patógenos documentados em hemoculturas de pacientes imunodeprimidos, e a mortalidade por sepse por Gram negativos era em torno de 40%. A mudança da freqüência de infecções com o predomínio de patógenos Gram negativos para Gram positivos, ocorreu internacionalmente durante a década de 80, e os patógenos Gram positivos passaram a ser os microorganismos infectantes mais comuns na maioria dos hospitais até o presente (WISPLINGOFF et al., 2003).

Sabe-se que a habilidade de um microorganismo de causar doença é decorrente não só da virulência do patógeno, mas também da competência imunológica e quebra das barreiras de defesa do hospedeiro (VISCOLI et al., 2005).

A neutropenia é o fator de risco mais importante para infecção em pacientes recebendo quimioterapia principalmente em altas doses (DONOWITZ, 1996). Outros fatores relevantes são a presença de dispositivos invasivos, injúria intestinal e mucosite oral que ocorre em 60 a 100% dos pacientes quando são utilizados protocolos mieloablativos. A mucosite ocorre por liberação de citocinas proinflamatórias em resposta a terapia citotóxica, integrada a efeitos sobre a imunidade local e microbiota (BRIEN et al., 2003).

Com o objetivo de uniformizar conceitos médicos, o Colégio Americano de Medicina e a Sociedade Americana de Medicina Intensiva, estabeleceram critérios adotados mundialmente descritos a seguir (FERNANDES et al., 2000):

Infecção - fenômeno caracterizado por uma resposta inflamatória à presença de microorganismos ou à invasão de tecidos estéreis para aqueles organismos.

Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS), representa uma resposta orgânica à inflamação que pode ou não ser devida a infecção. Segue-se a uma variedade de agressões, incluindo infecções, pancreatite, isquemia, trauma múltiplo e lesão tissular. Esta síndrome é caracterizada por duas ou mais das seguintes condições:

- temperatura $> 38^{\circ}\text{C}$ (hipertermia) ou $< 36^{\circ}\text{C}$ (hipotermia)
- frequência cardíaca $> 90/\text{min}$ (taquicardia)
- frequência respiratória $> 20/\text{min}$ ou $\text{PaCO}_2 < 32 \text{ mm Hg}$
- contagem de leucócitos $> 12.000/\text{mm}^3$ ou 4.000 mm^3 ou $>10\%$ de formas imaturas

Sepse - quando um microorganismo invade a corrente sanguínea, ou um tecido estéril àquele microorganismo, o hospedeiro ativa vários mecanismos de defesa para eliminar o agente

invasor. A sepse é a resposta inflamatória sistêmica do organismo a essa invasão, e suas manifestações clínicas são devido às reações fisiológicas e bioquímicas do organismo, à presença de toxinas e outros componentes microbianos. Deve-se ter 2 ou mais critérios de SIRS e esses sinais devem obrigatoriamente ser secundários ao quadro infeccioso.

A sepse pode ter como fator responsável por seu aparecimento o uso de dispositivos intravasculares (cateteres, sondas), doenças imunossupressoras, procedimentos invasivos e transfusões sanguíneas entre outros. A sua etiopatogenia é complexa e provavelmente difere de paciente para paciente, assim como do tipo de microorganismo. Porém a maior causa de sepse em humanos, parece ser a infecção peritoneal que pode evoluir para choque séptico associada com a disfunção de múltiplos órgãos (FERNANDES *et al*, 2000; D’CAMPORA, 1996).

Choque séptico é uma sepse associada com anormalidades na perfusão celular (identificada por acidose láctica, oligúria, ou alteração do quadro mental do paciente), hipotensão sistólica (< 90 mmHg ou redução de > 40 mmHg da pressão habitual do paciente), que não reverte a adequada reposição volêmica e geralmente requer o uso de drogas vasoativas. Embora o choque séptico seja visto como consequência de uma infecção grave, é aceito atualmente que possa ser em alguns casos, secundários a microorganismos endógenos associados com a infecção primária (translocação bacteriana) e que possa ocorrer mesmo na ausência de microorganismos (FERNANDES *et al.*, 2000).

Bacteremia ou a presença de bactéria no sangue, também podem ser classificadas de acordo com sua origem. São chamadas de secundárias quando decorrem de uma infecção documentada pelo mesmo microorganismo em outro local do corpo humano. São mais frequentes, as originárias dos tratos urinário e respiratório, tendo ainda importância focos intra-

abdominais, feridas, sistema nervoso central e osteoarticular. Podem também acometer pacientes sem focos aparentes, exceto o próprio sistema vascular. A bacteremia pode estar associada a sepsis e a sua duração, tem implicações decisivas na recuperação do paciente. (MERMEL et al., 2001; GUARNER, 2002, FERNANDES et al., 2000).

A associação de infecção com neoplasia vem sendo bem documentada. Mayo e Wenzel (1982) relataram em seu estudo que 22% dos pacientes que adquiriram infecção da corrente sanguínea em um hospital universitário americano, tinham o diagnóstico de leucemia ou tumor maligno. Pacientes com leucemia tinham 15 vezes mais bacteremias do que aqueles com tumores sólidos. Isto sugere que, em pacientes portadores de doenças oncohematológicas e, portanto claramente imunodeprimidos, o risco de infecção na corrente sanguínea é maior do que em pacientes imunocompetentes.

Um dos fatores desencadeantes da bacteremia é a presença dos cateteres venosos centrais (CVC), quase sempre de longa permanência são utilizados amplamente neste tipo de paciente, visto que necessitam de infusão constante de fármacos e terapia de suporte. A manipulação destes cateteres pode promover à infecção local que é agravada pelo estado imunológico comprometido, favorecendo a infecção sistêmica. Os principais microorganismos causadores de bacteremias principalmente relacionadas com cateter, são as bactérias gram-positivas, especialmente o estafilococos coagulase-negativo (ECoN), que são predominantes na microbiota da pele (MERMEL et al., 2001).

A bacteremia subsequente, comumente ocorre dentro das 2 primeiras semanas, após o recebimento de quimioterapias de altas doses. O choque séptico é observado em cerca de 22%

dos episódios e a mortalidade pode atingir em média 90% caso o paciente não receber tratamento adequado (BRIEN et al., 2003; NUCCI, 2001; FERNANDES et al., 2000).

Sinais e sintomas de inflamação sistêmica podem ser acompanhados por marcadores clínicos e laboratoriais na suspeita de infecção. Um dos principais parâmetros laboratoriais disponíveis é a dosagem sérica de proteína C reativa (PCR) (THIJS; HACK, 1995).

A PCR é uma proteína de fase aguda sintetizada pelo fígado e liberada após o início de um processo inflamatório ou dano tecidual. É um indicador altamente sensível para processos inflamatórios e muito usada para diagnóstico, controle terapêutico e acompanhamento de diversas doenças. Sua concentração no soro pode se elevar em até 100 vezes o seu valor normal, em diversas inflamações agudas, carcinomas, necrose tecidual e após cirurgias (CLOS; TERRY, 2000).

Em níveis superiores a 10 mg/dL pode indicar infecção bacteriana em 80 a 85% dos casos, mostrando ter uma influência em diferentes processos do sistema imune com a ativação do complemento, aceleração da fagocitose, inibição da agregação plaquetária e estimulação dos linfócitos T no início do dano tecidual (POVOA et al., 1998; THIJS; HACK, 1995).

Contudo o valor discriminatório de uma medida pode variar com diferentes infecções. O aumento ou a persistência de níveis elevados sugere atividade inflamatória em evolução, e o declínio dos níveis sugere a diminuição da reação inflamatória. As concentrações de PCR aumentam rapidamente, no entanto, a meia vida curta de 19 horas torna útil a monitorização dos seus níveis para acompanhar a resposta inflamatória, infecção e a resposta a antibioticoterapia imediata (UGARTE et al., 1999; FRIEDMAN; VINCENT, 1998).

A PCR pode apresentar certas limitações na interpretação de quadros sépticos. Os níveis podem permanecer elevados por mais tempo que outros marcadores de inflamação e em um processo de resolução do quadro e podem elevar-se mesmo em infecções menores. Porém, a tendência da modificação das concentrações deste marcador é útil para avaliar a terapia ou alertar sobre o surgimento de um processo infeccioso em um paciente com risco de desenvolvimento de sepse (CLOS; TERRY, 2000).

Em 1988, Wilmore e Shabert entre outros autores, postularam a “hipótese que a Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS) é originária no intestino”. Essa hipótese aponta o papel da translocação bacteriana no desenvolvimento da SIRS, sepse, choque séptico e falência de múltiplos órgãos. A mucosa intestinal não desempenha somente o papel de absorção seletiva de macro e micronutrientes, mas também é uma potente barreira contra a passagem de microorganismos e toxinas. Estas duas funções são prejudicadas no curso das terapias anticancer, em virtude da destruição das células da mucosa intestinal, com conseqüente diminuição do muco. A fragilidade da mucosa favorece então, o desenvolvimento de ulcerações e as alterações de pH das secreções intestinais favorecem a sua colonização por bactérias, muitas vezes originárias da orofaringe do próprio paciente ou da equipe de enfermagem. Além disso, a antibioticoterapia, normalmente empregada como recurso terapêutico, provoca profundas alterações na microbiota colônica nativa, ou de outros locais como a pele, selecionando patógenos como os *enterococcus*, *escherichia coli*, *stafilococcus aureus* e *epidermidis*, *pseudomonas sp* e *candida albicans*, germes freqüentemente isolados nas hemoculturas e nas culturas da ponta de CVC (NUCCI, 2001).

O trato digestório pode ser responsável por até 80% das infecções em pacientes hospitalizados, provocando choque séptico com alta mortalidade em torno de 50% a 80% dos

casos. Portanto a microbiota de pacientes críticos e imunodeprimidos constitui um foco significativo na aquisição de sepse (FERNANDES et al., 2000).

Neste contexto, a restauração e o suporte da mucosa intestinal, como barreira, tem significância particular. A presença dos nutrientes e o equilíbrio da sua microbiota pode ser o maior estímulo para a manutenção e integridade da mucosa intestinal e a redução da incidência de infecções (SUCHNER et al., 1996; MOORE et al., 1992).

A finalidade do acréscimo dos prebióticos na terapia nutricional é promover, pela fermentação colônica, o aumento das bifidobactérias e a regularização do trânsito intestinal amenizando as ocorrências gastrointestinais como diarreia e constipação, comuns no tratamento antineoplásico e promover o equilíbrio da microbiota intestinal favorecendo uma rápida recuperação clínico-nutricional.

3. OBJETIVO

Avaliar o efeito da suplementação de prebiótico (FOS) em pacientes com neoplasia maligna hematológicas submetidos à quimioterapia quanto:

- as alterações do estado nutricional;
- a sua influência na microbiota intestinal;
- a presença de complicações intestinais e infecciosas.

4. MÉTODO

4.1 Delineamento do estudo

Este é um estudo do tipo ensaio clínico randomizado, duplo cego, de natureza quantitativa prospectiva (PEREIRA, 1999). Foi desenvolvido na Unidade de Transplante de Medula Óssea (TMO) do Centro de Pesquisas Oncológicas Dr. Alfredo Daura Jorge (CEPON), localizado no Hospital Governador Celso Ramos (HGCR), em Florianópolis – SC, durante o período de julho a novembro de 2005.

4.2 Amostra

A população estudada foi constituída de 25 pacientes com neoplasias malignas hematológicas, submetidos a altas doses de quimioterapia, internados na Unidade de TMO do CEPON. Todos os pacientes estudados foram submetidos a regimes de quimioterapia em altas doses, conforme protocolo utilizados pelo serviço no tratamento de leucemias e linfomas.

Constituíram critérios de inclusão:

1. Pacientes que aceitaram participar do estudo;
2. Pacientes com de leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia linfóide aguda (LLA), linfoma de Hodgkin (LH) e linfoma não Hodgkin (LNH) submetidos a ciclos de quimioterapia em altas doses com tempo de internação igual ou superior a 15 dias;
3. Pacientes que aceitaram alimentação por via oral.

Constituíram os critérios de exclusão:

1. Pacientes com mieloma múltiplo;
2. Pacientes com LMA, LLA, LH e LNH internados para ciclos de quimioterapia com doses *standard* e tempo de internação inferior a 15 dias;
3. Pacientes que receberam alimentação por via enteral.

4.2.1 - Grupos de estudo

Os pacientes foram distribuídos aleatoriamente em dois (2) grupos através de sorteio por envelope conforme descrito abaixo:

- Grupo controle (G1): recebendo suplementação de placebo (maltodextrina), 1 envelope de 6g diluídos em 100 ml de água mineral, 2 x ao dia, totalizando 12 g/ dia, via oral;
- Grupo suplementado (G2): recebendo suplementação de frutooligossacarídeo (denominado – FOS) na mesma dose e forma de administração do grupo controle (BOUHNİK et al., 1996).

4.2.2- Administração do FOS e placebo

O FOS e o placebo foram administrados diariamente por um período de 15 dias a partir do primeiro dia da quimioterapia (Dia 1). A diluição e distribuição dos produtos foram realizadas pelo serviço de copa da Unidade de TMO.

A empresa que forneceu o FOS e a maltodextrina, disponibilizou os produtos devidamente embalados identificados como A e B e somente após a conclusão do estudo, foi revelado o conteúdo dos respectivos envelopes.

4.3 – Procedimentos

4.3.1- Avaliação clínica

Foram coletados os dados demográficos e clínicos, tais como: sexo, diagnóstico e idade. Foram estudados 25 pacientes distribuídos em 2 grupos, 11 pacientes no grupo controle (G1) e 14 pacientes no grupo suplementado (G2).

4.3.2 - Avaliação do estado nutricional

Realizou-se avaliação nutricional pelos métodos antropométricos, bioquímicos e dietéticos, utilizando o Índice de Massa Corpórea (IMC), a dosagem sérica da albumina e pré-albumina e o consumo alimentar (calórico, protéico e fibra) que foram registrados em ficha clínico-nutricional individual (Apêndice 1).

4.3.2.1- Avaliação Antropométrica

Os pacientes foram pesados no primeiro e último dia da suplementação (Dia 1 e 15) pela manhã, em jejum. O peso corporal foi obtido por meio de uma balança eletrônica da marca

Toledo[®], com plataforma e capacidade máxima 150 kg em escala de 100g com antropômetro de 2,0 m. Os pacientes foram pesados com indumentária mínima e sem calçados permanecendo de pé sobre a plataforma da balança, no centro da mesma, com o peso do corpo distribuído igualmente em ambos os pés e com os braços ao lado do corpo; o peso foi registrado em quilos (Kg).

A altura em metros foi verificada utilizando-se o antropômetro anexado a balança, com escala em centímetros. O paciente permaneceu descalço de forma ereta com roupas leves, pés unidos, com membros superiores pendentes ao lado do corpo, com peso distribuído igualmente em ambos os pés, colocando as superfícies posteriores dos calcanhares, as nádegas e a região occipital em contato com a escala de medida. A cabeça orientada de modo que a linha de visão fosse perpendicular ao corpo e paralela à plataforma da balança (WAITZBERG; FERRINI, 1999).

4.3.2.2 – Percentual de alteração de peso

Foi obtido o percentual de alteração de peso durante o período de suplementação, utilizando a seguinte fórmula: % de alteração = $\frac{\text{peso inicial} - \text{peso final}}{\text{peso inicial}} \times 100$

peso inicial

O percentual obtido da relação com o peso inicial representa a velocidade das alterações ocorridas no período analisado podendo refletir mudanças no equilíbrio de energia e proteína (WAITZBERG; FERRINI, 1999).

4.3.2.3 - Determinação do índice de massa corpórea (IMC)

O IMC foi calculado por meio da fórmula $IMC = P/(A)^2$, sendo P = peso (em quilogramas) e A = altura² (metros)/ Kg/m² (WHO, 1990) e obtido no dia anterior ao início da suplementação e no dia seguinte a sua suspensão.

O IMC calculado foi classificado de acordo com os pontos de corte recomendados pela Organização Mundial da Saúde (WHO, 1997) citado a seguir:

Quadro 1 – Classificação nutricional segundo IMC (WHO, 1997)

Classificação	Índice de Massa Corporal (IMC) Kg/m ²
Magreza severa	< 16,0
Magreza moderada	16,0 - 16,99
Magreza leve	17,00 - 18,5
Eutrófico	18,50 - 24,99
Pré Obesidade	25,00 – 29,99
Obesidade classe I	30,00 – 34,99
Obesidade classe II	35,00 – 39,99
Obesidade classe III	≥ 40,00

Para facilitar a apresentação dos resultados deste estudo, os pontos de corte e classificação do IMC foram agrupados em magreza (leve, moderada e grave), eutrofia e obesidade (pré obesidade e obesidade classes I, II, III).

4.3.2.4 – Análise do consumo alimentar

Foi avaliado o consumo alimentar dos pacientes estudados pelo método dietético de pesagem direta dos alimentos. A ingestão alimentar foi avaliada pelo consumo médio de 3 dias (dia 1º, 7º e 15º) durante o período da suplementação. As refeições oferecidas aos pacientes foram pesadas inicial e posteriormente ao seu consumo, verificando as sobras quando houvesse (BUZZARD, 1998; CINTRA et al., 1997). Foi utilizada uma balança eletrônica digital da marca Fillizola®. Para cálculo do consumo alimentar, foi utilizado o *software* Nutwin® - Programa de Apoio à Nutrição, da Universidade Federal de São Paulo/UNIFESP (2002).

Os alimentos e/ ou produtos que não constavam no banco de dados do programa foram incluídos a partir das tabelas de composição dos alimentos de Pinheiro et al., (1996), Philippi (2001) Tabela Brasileira de Composição de Alimentos/ NEPA – UNICAMP, assim como dos rótulos dos alimentos.

Avaliou-se o consumo total de energia em quilocalorias, proteína em gramas quilograma/dia e fibra dietética em gramas/dia. O consumo energético e protéico total consumido foi comparado às recomendações da Associação Americana de Nutrição Enteral e Parenteral (ASPEN, 2002) para pacientes hospitalizados e calculados os respectivos percentuais de adequação. Para adequação do consumo de fibra alimentar adotou-se o valor baseado na recomendação (RDA) definida nas orientações da *Dietary References Intakes* (DRIs), preconizada pelo *Institute of Medicine* e publicada pela *National Academies Press* em 2002 (IOM- DRIs 2002).

4.3.2.5 - Dados bioquímicos

Para a determinação de albumina, pré-albumina, foram coletadas amostras de sangue um dia antes do início e no dia posterior ao último dia da suplementação do FOS ou placebo. As análises das dosagens foram realizadas pelo Laboratório Médico Santa Luzia Ltda[®] do Hospital Governado Celso Ramos em Florianópolis - SC.

A avaliação da albumina (soro) foi utilizada como um indicador nutricional e foi determinada pelo método verde bromocresol, utilizando Kit Bayer[®], equipamento ADVIA 1650. A cor formada é medida colorimetricamente entre 600 a 640 nm. A concentração de albumina na amostra é expressa em g/dL.

Concentrações plasmáticas de albumina e pré-albumina (soro) foram adotadas por serem utilizadas como marcadores do estado nutricional (BARRERA, 2002).

O método laboratorial empregado para sua determinação foi o de nefelometria através do Kit Dadebhering[®], com respectiva leitura no nefelômetro 100 -Dadebhering[®], com valores expressos em mg/dL.

Foram considerados como valores de referências utilizados pelo laboratório, conforme segue: albumina: 3,5 a 5,5g/dL; pré-albumina: 20,0 a 40,0 mg/dL.

4.3.3 - Determinação das necessidades nutricionais

As necessidades energéticas totais foram calculadas individualmente utilizando 35 kcal/kg/dia adotando o peso no 1º dia da suplementação. O requerimento protéico foi estimado

em 1,5g/kg/dia para todos os pacientes. Foi utilizado o peso no 1º dia da suplementação (ASPEN, 2002). Para a necessidade de fibra alimentar, adotou-se o valor de 25 gramas/dia, baseado nas orientações do IOM - DRIs (2002).

Os pacientes de ambos os grupos (controle e estudo) receberam dieta por via oral, conforme rotina do serviço de nutrição com baixo conteúdo microbiano que inclui o fornecimento exclusivo de alimentos cozidos (frutas, verduras cruas e embutidos são excluídos) (RUST et al., 2000).

4.3.4 - Avaliação da microbiota intestinal

4.3.4.1 - Determinação da quantidade de bifidobactérias e pH fecal

Para o isolamento e a quantificação de bifidobactérias e pH fecal, amostras de fezes dos pacientes pesquisados foram coletadas na Unidade de TMO do CEPON, em sacos plásticos individuais com fecho hermético para impedir a entrada de ar. As amostras devidamente identificadas foram enviadas e analisadas no Laboratório de Microbiologia Clínica do Departamento de Análises Clínicas da UFSC, antes do início da suplementação e no dia posterior ao último dia da suplementação.

Os dados de bifidobactérias foram apresentados em escala logarítmica (log) de unidade formadoras de colônia por mililitro de fezes (UFC/mL). O pH das amostras de fezes foi avaliado utilizando-se fitas de pH *Quimilabor*[®] (3 tipos de fitas com diferentes faixas de pH: 2.5-4.5 / 4.0-7.0 / 6.5-10.0).

As amostras fecais dos pacientes selecionados foram mantidas em ambiente anaeróbio por no máximo 8 horas até a análise. O meio seletivo BIM-25: RCA (*Reinforced Clostridial Agar*[®]) foi adicionado de alguns antibióticos. O acréscimo desses antibióticos torna o meio específico para o isolamento de bifidobactérias, de acordo com a padronização do ITAL (Instituto de Tecnologia em Alimentos - Campinas/SP) e segundo Muñoa e Pares (1988).

Os antibióticos adicionados foram: ácido nalidíxico 2%, sulfato de polimixina B 0.85%, sulfato de kanamicina 0.5%, ácido iodoacético 0.5%, cloreto de 2,3,5-trifenil tetrazólio 0.5%. O tampão fosfato utilizado para diluição contou com: 34 g de KH_2PO_4 em 500 mL de água destilada, pH nivelado para 7,2 com NaOH, completando o volume para 1L com água destilada, a seguir autoclavado a 121°C durante 15 minutos e estocado em geladeira.

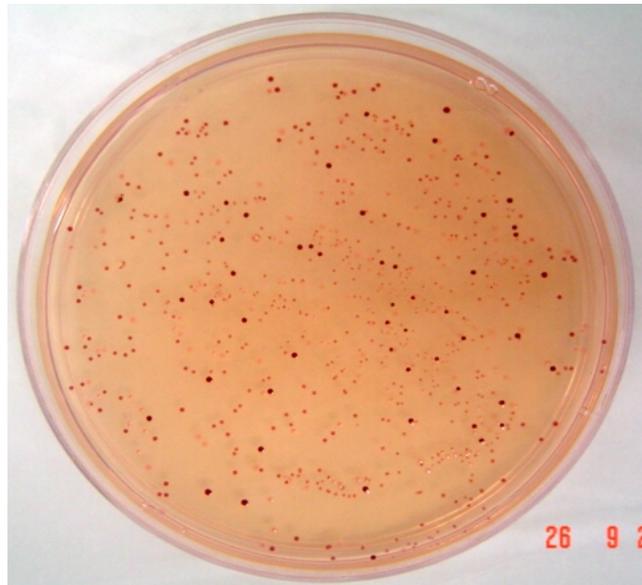
Para diluição das amostras foram utilizados frascos com tampão fosfato previamente autoclavados, que foram desaerados em banho-maria por 15 minutos e rapidamente resfriados em banho de gelo. Foram preparados frascos para as diluições decimais seriadas até 10^{-7} .

Foi pesado 1g de cada amostra e diluído em 0,9 mL do tampão fosfato de uso. A partir da desta diluição, foram feitas as diluições decimais seriadas através da transferência de 0,1mL da diluição anterior para 0,9 mL de tampão fosfato, sempre homogeneizando cinco vezes (com as próprias ponteiros) utilizando técnica anaeróbia. Foram feitas também as verificações de pH de todas as amostras analisadas, utilizando a diluição 0,1 mL. A figura 3 ilustra a diluição 10^{-2} .

Cada paciente forneceu 2 amostras que foram semeadas da seguinte maneira:

Amostras	Diluições semeadas
1ª amostra	10^{-2} até 10^{-5}
2ª amostra	10^{-3} até 10^{-7}

Figura 3: Meio seletivo com mais de 300 colônias de bifidobactérias (diluição 10^{-2})



O inóculo (0,1 mL) foi semeado uniformemente em toda a superfície do ágar utilizando-se a alça de Drigalski, devidamente estéril. As placas, corretamente identificadas com o nome do paciente e as respectivas diluições, foram incubadas a 37°C durante 72 horas em jarra anaeróbia. Foi utilizado o sistema comercial de geração de atmosfera anaeróbia (*Anaerobac* da *Probac*[®]).

O princípio básico do uso das jarras anaeróbias consiste na remoção do O₂ do ambiente, através da reação com H₂ adicionado ao sistema na presença de catalisador. O O₂ é reduzido a H₂O. A reação ocorre na presença de um catalisador (geralmente é utilizado o paládio). O envelope gerador de atmosfera anaeróbia – geração de H₂ e CO₂ – é ativado pela adição de água (MUÑOIA; PARES, 1988).

Para determinar a efetividade do sistema, foram utilizadas faixas (tiras) de cor azul de metileno. Quando mínimas condições anaeróbias são atingidas, a cor da tira torna-se branca. Se a cor permanecer azul, o ambiente anaeróbio não foi obtido.

O sistema gerador de atmosfera anaeróbia utilizado neste trabalho foi o *Anaerobac* da *Probac*[®]. Este é um gerador de atmosfera com teor reduzido de O₂ e aumentado de CO₂, sem necessidade do emprego de catalisador (MUÑOIA; PARES, 1988).

Após a colocação das placas semeadas no interior da jarra como ilustra a figura 4, destacou-se o papel alumínio que cobre a cor da tira indicadora (azul) na lateral do gerador e distribuiu-se lentamente 20 mL de água destilada sobre toda a superfície absorvente do *Anaerobac* da *Probac*[®]. O gerador foi colocado sobre a última placa da jarra com a superfície úmida voltada para cima e em seguida, fechou-se a jarra e colocou-se na estufa.

Figura 4: Jarra de anaerobiose com placas semeadas e gerador de atmosfera anaeróbia.



Após 72 horas de incubação, realizou-se a contagem das colônias de bifidobactérias e foi determinado o número de colônias por 1 mL. Foi observado o crescimento de, no máximo, quatro tipos de colônias nas placas, para todos os pacientes estudados (colônias brancas, cor-de-rosa claras, cor-de-rosa escuras e de cor púrpura). Foi feita a coloração de Gram para todos os tipos de colônias. A microscopia mostrou, em todas, a morfologia esperada e característica das bifidobactérias, ou seja, a presença de bacilos gram-positivos curtos, algumas vezes cocóides, arranjados isoladamente, aos pares, em cadeias e/ou com ramificações.

4.3.5 - Avaliação das complicações intestinais e infecciosas

4.3.5.1 - Complicações intestinais

Observou-se diariamente durante o período da suplementação, as complicações intestinais como a presença de diarreia em 1 dia (três ou mais evacuações líquidas/dia) e constipação (3 dias ou mais sem evacuar e com dificuldades ou dor à evacuação) (BOSAEUS, 2004).

4.3.5.2 – Complicações infecciosas

Os pacientes foram avaliados diariamente durante o período do estudo quanto à presença seps e infecção com ou sem culturas positivas de corrente sanguínea.

A proteína C reativa (PCR) no soro, por ser um indicador sérico para distúrbios

inflamatórios, tem sua utilidade no acompanhamento do curso da sepse e efeito do tratamento (THIJS; HACK, 1995).

Foram coletadas amostras de sangue um dia antes do início e no dia posterior ao último dia da suplementação do FOS ou placebo para determinação dos níveis séricos de PCR.

A PCR foi determinada pelo método turbidimétrico, através do Kit Dade Behring[®], equipamento BNII, com linearidade de acordo com a curva obtida. As absorbâncias medidas em 546 nm e os valores expressos em mg/L. O valor de referência utilizado foi o de inferior a 3,0 mg/L.

Cateteres venosos centrais (CVC) foram implantados em todos os pacientes antes do início da quimioterapia e cuidados com CVC foram feitos de acordo com normas de Controle de Infecção Hospitalar do Hospital Governador Celso Ramos.

Episódio febril foi definido como febre $\geq 38,3^{\circ}$ C (temperatura axilar) ou febre $\geq 38,0^{\circ}$ C por mais de 1h na ausência de causa óbvia não infecciosa como transfusão de produtos sanguíneos, administração de drogas citotóxicas ou febre tumoral.

Infecção microbiologicamente documentada foi definida como sinais ou sintomas de infecção com isolamento de organismo de uma hemocultura, material histológico ou de um sítio definido de infecção.

Infecção clinicamente documentada foi definida como sinais e sintomas de infecção com um sítio identificado sem isolamento de um organismo. Febre de origem indeterminada foi definida quando nenhum sítio foi identificado e nenhum microorganismo foi isolado.

Infecção relacionada a cateter venoso central foi definida quando houve positividade da hemocultura de sangue extraído através do cateter, com crescimento de microorganismos, 2 horas

antes da positividade da hemocultura de sangue periférico ou sinais clínicos de infecção no local de inserção do cateter.

Para identificação de sepse, foram observados 2 ou mais sinais específicos de síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS) com foco de infecção clínica ou infecção microbiologicamente documentada (FRIEDMAN ; VINCENT, 1998).

A temperatura corporal foi verificada três vezes ao dia. Em caso de febre, duas amostras de sangue foram coletadas, uma de sangue venoso periférico e outra do cateter profundo previamente instalado para a administração da quimioterapia, para avaliação de germes aeróbios e anaeróbios.

A coleta de hemocultura foi realizada pela enfermeira da Unidade, atendendo as técnicas definidas pelo Laboratório Médico Santa Luzia Ltda[®]. Inicialmente, realiza-se anti-sepsia rigorosa da pele e colhe-se 20 ml de sangue por punção, sendo 10 ml para frasco de aeróbios *Bactec Plus* e 10 ml para frasco anaeróbio *Bactec Plus* em garrafas *Bact Alert*.

Na análise laboratorial é utilizado o sistema de *screening* automatizado de monitorização contínua de hemoculturas, o sistema *Bactec Fluorescent Series*-Série 9.000 modelo 9240 - *Becton Dickinson*, que detecta o aumento da concentração do CO₂ resultantes do metabolismo e crescimento de microorganismos. As amostras coletadas em garrafas de hemoculturas *Bact Alert* são incubadas a 35° ≥C no analisador por cinco dias, para detectar crescimento bacteriano. Culturas indicadas como positivas são então, estudadas manualmente por coloração gram e cultivadas em *ágar* chocolate. Em seguida, é realizado a identificação do microorganismo e o antibiograma no aparelho identificador de microorganismos *Vitek Systems Bio-Merieux*. Para os *S. pneumoniae* e *S. viridans* é feito o *E-test*. Para bactérias como *pseudomonas* spp, *acinetobacter*

spp. e algumas enterobactérias são realizadas as técnicas de disco difusão. Faz-se também uma semeadura em meios específicos, meio *Macckey* para gram negativo, *ágar* sangue para gram positivo, meio cromogênico para leveduras, para o caso de existir a necessidade de novos procedimentos de identificação.

4.3.7 - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa

O estudo foi submetido à apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa do CEPON sob o protocolo nº 017/2004 e aprovado em 23/11/04 (Aprovação da Ementa nº1 - 23/05/05) (Anexo).

Foi obtido o Termo de Consentimento Esclarecido de todos os participantes do estudo, antes do início do trabalho (Apêndice 2).

4.3.8 - Análise Estatística

Os dados foram organizados e registrados no programa Excel® 2000. A análise estatística dos dados foi feita no programa estatístico *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) 10.0 para o Windows.

Para avaliação da distribuição dos dados aplicou-se o teste de normalidade de *Levene's* nas variáveis e verificou-se que uma delas (quantidade de bifidobactérias) não apresentava distribuição normal, visto que o nível de significância foi inferior a 0,05. Neste caso, utilizou-se o teste não-paramétrico de Mann-Whitney.

Para a análise estatística foi utilizada a ANOVA multivariada *2-two way*, considerando-se

a interação grupo (controle e suplementado) e o tempo (inicial e final).

Os dados também foram analisados pela diferença (Final – Inicial) entre as variáveis, utilizando-se o teste *t Student* não pareado. A escolha da análise pelas diferenças se deu visando reduzir a variabilidade individual da amostra. Para a análise das correlações, foram utilizadas as correlações de *Pearson ou Spearman*.

A análise descritiva das variáveis quantitativas, tais como: idade, % perda de peso, pH, bifidobactérias, dados antropométricos, bioquímicos e de consumo alimentar, foram apresentadas em média e desvio padrão da média. Para as variáveis nominais como: diagnóstico, sexo, complicações intestinais, estado nutricional, hemocultura, sepse, infecção e foco, foram descritas em categorias de frequência a partir do aparecimento nos grupos descritos e utilizado o teste qui-quadrado para comparação das suas diferenças.

Para todos os testes, adotou-se o nível de significância de 95% ($P < 0,05$).

5 – RESULTADOS

5.1 – Caracterização da amostra

No quadro 2 são apresentados os principais diagnósticos dos pacientes estudados.

Quadro 2 – Distribuição dos pacientes segundo o diagnóstico

Grupos	Diagnósticos
Grupo Controle	Leucemia Mielóide Aguda, Leucemia Linfóide Aguda, Linfoma Não Hodgkin e Linfoma Hodgkin
Grupo Suplementado	Leucemia Mielóide Aguda, Linfoma Não Hodgkin e Linfoma Hodgkin

Os dados demonstram que os pacientes dos 2 grupos estão de acordo com os critérios de inclusão e se apresentaram homogêneos quando ao tipo das neoplasias hematológicas.

A tabela 1 apresenta as características gerais da amostra quanto ao sexo, a idade e ao diagnóstico.

Tabela 1- Distribuição quanto ao sexo, idade e diagnóstico nos grupos estudados

Variável	Grupo Controle (n =11)	Grupo Suplementado (n = 14)
Sexo		
Masculino (n)	9	9
Feminino (n)	2	5
Idade (anos)*	34,45 ± 14,54 (18-60)	33,93 ± 12,28 (19-55)
Diagnóstico		
Leucemias	6	9
Linfomas	5	5

*Valor expresso em média ± desvio padrão (DP)

A partir da tabela 1 observa-se que as médias de idade são semelhantes nos grupos controle e suplementado, assim como a distribuição por sexo e diagnóstico, apresentando-se homogêneos e sem diferença estatística. No entanto, quando se analisa a distribuição dos pacientes estudados quanto ao sexo, observa-se predomínio do sexo masculino com 72% enquanto o feminino foi de 28%. Quanto ao tipo de neoplasia, houve maior frequência dos casos de leucemias 60% enquanto a frequência dos linfomas foi de 40%.

5.2 – Classificação do estado nutricional

A tabela 2 apresenta o estado nutricional inicial dos pacientes da amostra, classificado segundo o Índice de Massa Corpórea – IMC (kg/m²).

Tabela 2 – Distribuição do estado nutricional segundo o IMC

Estado Nutricional	Grupo Controle (n =11)		Grupo Suplementado (n =14)		X ²
	Frequência	%	Frequência	%	
Magreza*			1	7	
Eutrofia	4	36	9	64	3,43
Obesidade**	7	64	4	29	
Total	11	100	14	100	

* Magreza (leve, moderada e severa); **Obesidade (sobrepeso e obesidade)

A partir dos dados da tabela 2 verifica-se que os pacientes apresentam estado nutricional semelhante. Porém, percebe-se que a maioria da população estudada 52% encontra-se dentro da eutrofia. Somente no grupo suplementado foi constatado 1 caso (7%) de magreza. Já a obesidade se mostrou mais freqüente (64%) no grupo controle. Os dados não apresentam diferença significativa entre os grupos.

Na tabela 3 são apresentados os percentuais de alteração de perda de peso durante o período de suplementação e IMC inicial e final entre os grupos.

Tabela 3 – Percentual de alteração de perda de peso e IMC nos grupos estudados

Variável	Grupo Controle (n =11)	Grupo Suplementado (n = 14)	t	P
% de perda de peso	3,20 ± 2,4	2,50 ± 1,8*	0,718	0,048
IMC inicial	26,80 ± 4,4	23,90 ± 5,6	1,39	NS
IMC final	26,01 ± 4,2	23,20 ± 5,4	1,35	NS

Valores expressos em média ± desvio padrão (DP); *P< 0,05; NS - não significante

Segundo a tabela 3 o percentual de perda ponderal do grupo suplementado foi significativamente menor que no grupo controle ($P < 0,05$). Já o IMC inicial e final entre os grupos não diferiram significativamente durante o período estudado, porém apresentaram uma pequena redução nos dois casos. Observa-se que o grupo controle apresenta uma tendência à obesidade segundo o IMC ($> 26,0 \text{ kg/m}^2$).

A tabela 4 mostra o consumo médio de energia (kcal/kg/dia), proteína (g/kg/dia) e fibra alimentar (g/d) nos dois grupos durante o período de estudo, bem como o percentual de adequação segundo a *American Society for Parenteral and Enteral Nutrition* – ASPEN (2002) e nas orientações da *Dietary References Intakes* (DRIs), preconizada pelo *Institute of Medicine* e publicada pela *National Academies Press* em 2002 (IOM- DRIs 2002).

Tabela 4 - Consumo de energia, proteínas e fibra alimentar nos grupos em comparação com os valores de referência.

			Grupo Controle (n = 11)		Grupo Suplementado (n = 14)		t
	ASPEN	DRIs	Consumo	Adeq %	Consumo	Adeq %	
Energia kcal/kg	35	-	21,0 ± 7,4	61,8 ± 21,3	24,1 ± 8,7	68,8 ± 24,8	0,65
Proteína g/kg	1,5	-	0,8 ± 0,3	50,5 ± 20,0	0,9 ± 0,4	57,2 ± 24,0	0,83
Fibra Alimentar g/dia	-	25	11,6 ± 6,0	46,4 ± 6,73	8,1 ± 3,7	32,7 ± 2,25	1,64

Valores expressos pela média ± DP; ASPEN - *American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*; IOM-DRIs - *Institute of Medicine-Dietary Reference Intakes*.

O consumo médio de energia dos grupos foi calculado obtendo-se o valor médio de 1608 kcal/dia para o grupo controle e 1490 kcal/dia para o grupo suplementado. Quando se considera o consumo de calorias por quilograma de peso (Kcal/kg) percebe-se uma ingestão de 21kcal/kg para o grupo controle e 24kcal/kg para o grupo suplementado, confirmando os valores abaixo do recomendado segundo ASPEN (35 kcal/kg).

Em relação ao consumo de proteínas verifica-se que o consumo médio diário foi de 54,8g e 58,5g nos grupos controle e suplementado respectivamente. Ao se analisar o consumo médio protéico em gramas por quilograma de peso (g/kg), verifica-se uma ingestão inferior à recomendação segundo a ASPEN (1,5g/kg) ficando em 0,8g/kg/dia para o grupo controle e 0,9g/kg/dia para o grupo suplementado.

Quanto ao consumo médio diário de fibra alimentar, observa-se que também esteve abaixo da recomendação proposta pelo IOM- DRIs (25g/dia) nos dois grupos. Não houve diferenças estatisticamente significantes para os três nutrientes nos grupos estudados.

Na tabela 5 apresentam-se os resultados encontrados no início (I) e final (F) da suplementação quanto aos níveis séricos de albumina, pré-albumina.

Tabela 5 – Níveis séricos de albumina, pré-albumina e as suas diferenças na interação entre grupo e tempo.

	Grupo Controle (n=11)			Grupo Suplementado (n =14)			
	Inicial	Final	$\Delta(F-I)$	Inicial	Final	$\Delta(F-I)$	F
Albumina (g/L)	4,06 $\pm 0,49$	3,58 $\pm 0,44$	- 0,48 $\pm 0,52$	3,96 $\pm 0,34$	3,61 $\pm 0,44$	- 0,35*** $\pm 0,51$	17,02
Pré – albumina (mg/L)	25,08 $\pm 10,55$	16,62 \pm 9,15	- 8,46 \pm 12,13	23,36 \pm 4,63	16,69 \pm 5,37	- 6,67** $\pm 7,72$	14,39

Valores expressos em média \pm DP; $\Delta(F-I)$ I = inicial, F = final; ** $P < 0,001$; *** $P < 0,0001$; Valores referência: albumina: 3,5 a 5,5g/dL e pré-albumina: 20,0 a 40,0 mg/dL

Conforme a tabela 5 observa-se que houve redução dos níveis séricos de albumina e pré-albumina nos grupos, sendo que o grupo suplementado apresentou uma redução significativamente menor que o grupo controle quando se considera as suas diferenças - $\Delta(F-I)$. Os valores de albumina permaneceram ainda acima dos valores de referência ($>3,5$ g/L), porém a pré-albumina mostrou-se inferior aos níveis de referência no final do período (<20 mg/dL) nos dois grupos.

5.3 – Quantidade de bifidobactérias e pH fecal

Na tabela 6 são apresentados os dados referentes ao conteúdo de bifidobactérias, em escala logarítmica (log) analisados por teste não paramétrico teste U de Mann-Whitney e pH fecal inicial e final nos grupos estudados.

Tabela 6 – Quantidade de bifidobactérias em log e pH fecal nos grupos e as suas diferenças na interação entre grupo e tempo.

	Grupo Controle (n=11)			Grupo Suplementado (n =14)			U
	Inicial	Final	$\Delta(F-I)$	Inicial	Final	$\Delta(F-I)$	
Bifidobactéria							
(log)	14,5 ± 1,7	10,6 ± 1,1	10,9 ± 1,4	11,8 ± 1,5	14,8 ± 1,3	15,29 ± 1,2*	45,0
pH	6,2 ± 0,4	6,4 ± 0,6	0,1 ± 0,7	6,4 ± 0,5	5,8 ± 0,5	- 0,6 ± 0,6	NS

Valores expressos em média ± dp; * $P < 0,05$; $\Delta(F-I)$ I = inicial, F = final; NS - não significante

Verifica-se em relação ao conteúdo de bifidobactérias que houve diferença significativa quando se considera a diferença entre o período inicial e final nos grupos $\Delta(F-I)$. Pode-se observar também, que o grupo suplementado apresentou crescimento do conteúdo de bifidobactérias no final do período (log 11,8 para log 14,8) e o grupo controle mostrou uma redução do conteúdo inicial de bifidobactérias (log 14,5 para log 10,6).

Quanto ao pH, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos, porém pode ser notar uma pequena redução do pH no grupo suplementado (6,4 para 5,8) e uma discreta elevação no grupo controle (6,2 para 6,4).

5.4 – Presença de complicações intestinais

Verifica-se na tabela 7 a frequência de complicações intestinais entre os grupos estudados.

Tabela 7 - Frequência de complicações intestinais nos grupos

Complicações intestinais	Grupo Controle (n =11)		Grupo Suplementado (n =14)	
	Frequência	%	Frequência	%
Diarréia	6	54,5	3	21,4
Constipação	1	9,0	3	21,4
Sem sintomas	4	36,5	8	57,2
Total	11	100,0	14	100,0

Na tabela 7 observa-se que os grupos mostraram-se similares em relação às complicações gastrointestinais analisadas, não apresentando diferença estatisticamente significativa. Entretanto, os pacientes do grupo controle apresentaram maior frequência de diarréia (54,5%). Verifica-se que 57,2% dos pacientes do grupo suplementado não apresentaram queixas quanto estas complicações, porém se observa maior frequência de constipação neste grupo (21,42%).

5.5 - Presença de complicações infecciosas

Observa-se na tabela 8 os níveis séricos de proteína C reativa encontrada nos dois grupos estudados.

Tabela 8 – Níveis séricos de proteína C reativa e as suas diferenças na interação entre grupo e tempo.

	Grupo Controle (n=11)			Grupo Suplementado (n =14)			F
	Inicial	Final	$\Delta(F-I)$	Inicial	Final	$\Delta(F-I)$	
Prot. C reativa (mg/dL)	14,09 $\pm 31,82$	94,58 \pm 85,63	80,49 $\pm 99,14$	14,66 \pm 18,60	91,18 \pm 91,64	76,56* $\pm 88,01$	18,02

Valores expressos em média \pm DP; $\Delta(F-I)$ I = inicial, F = final; * $P < 0,0001$; Valor de referência para proteína C reativa: inferior a 3,0 mg/L

Em relação à proteína C reativa, pode-se verificar que os valores séricos encontrados no grupo suplementado foram inferiores aos do grupo controle. Quando se analisa a diferença entre os grupos no período inicial e final - $\Delta(F-I)$, encontra-se diferença significativa entre os dados. Pode observar-se ainda, que houve um aumento muito superior aos valores de referência nos dois grupos ($<3\text{mg/L}$).

Na tabela 9 verifica-se a frequência de infecção, sepse e o foco infeccioso na população estudada

Tabela 9 – Frequência de infecção, sepse e foco de infecção nos grupos

	Grupo Controle (n =11)	Grupo Suplementado (n=14)
Infecções clínicas	7	5
Infecções microbiológicas	2	9
Sem infecção	2	-
Sepse	-	4
Foco de infecção		
Pulmão	-	1
Pele	1	-
Trato gastrointestinal (diarréia)	6	3
Cateter	-	4
Sangue + cateter	1	4
Desconhecido	1	2

Observa-se na tabela 9 que não houve diferença estatisticamente significativa em relação a todas as variáveis analisadas nos grupos, porém quanto à classificação dos episódios infecciosos,

48% dos pacientes apresentaram infecções clinicamente documentadas e 44% apresentaram infecções microbiologicamente documentadas. A frequência de episódios de sepse e infecções microbiologicamente documentadas foram superiores no grupo suplementado. Entretanto, percebe-se que os focos de infecção mais frequentes neste grupo foram de cateter e sangue + cateter, enquanto que no grupo controle observa-se uma frequência superior de infecção com foco no trato gastrointestinal.

Na tabela 10 verificam-se os microorganismos identificados microbiologicamente em cultura de sangue.

Tabela 10 – Microorganismos isolados em hemocultura nos grupos

Bactérias isoladas	Grupo Controle (n =11)	Grupo Suplementado (n=14)
<i>E. coli</i> **	1	1
<i>Klebsiella pneumonie</i> **		1
<i>Serratia marcescens</i> **		1
<i>Staphylococcus aureus</i> *		3
<i>Staphylococcus Co negativo</i> *	1	3

* bactérias Gram positivas ; ** bactérias Gram negativas

Os microorganismos foram isolados em 9 dos 14 pacientes do grupo suplementado e 2 dos 11 pacientes do grupo controle. Dos 5 microorganismos isolados, pode-se notar que 3 eram Gram negativos de origem entérica e 2 Gram positivos, porém com maior frequência deste último. O grupo suplementado apresentou maior frequência de microorganismos isolados na

corrente sanguínea (36%) em relação à totalidade da população estudada, sendo o *staphylococcus aureus* e *staphylococcus Co negativo* mais freqüente (66,6%) neste grupo.

5.6. Correlações entre as variáveis

A tabela 11 apresenta as correlações entre as variáveis analisadas.

Tabela 11 – Correlação entre as diferentes variáveis analisadas

	Diarréia	Proteína C reativa
Bifidobactéria (log)	$r = - 0,420; P = 0,04$	$r = - 0,504; P = 0,01$

r = coeficiente de correlação de *Pearson*; P = nível de significância

Conforme a tabela 11 verifica-se uma correlação negativa e significativa entre a freqüência de diarréia, os níveis séricos de proteína C reativa e conteúdo de bifidobactérias (log).

Não foi observada correlação significativa entre as variáveis, estado nutricional, % de perda de peso, albumina, pré-albumina, pH e consumo alimentar (energia, proteína e fibra), assim como entre as variáveis, sepse, infecção e constipação. Não observamos correlação com as variáveis entre si e com o conteúdo de bifidobactérias nos grupos.

6- DISCUSSÃO

Os indivíduos do presente estudo estavam submetidos a diversas situações de estresse como alteração do consumo alimentar devido à internação hospitalar, ação de drogas citotóxicas que compõe os protocolos de tratamento e seus efeitos colaterais, além da ação direta da patologia de base agravando ainda mais seu estado nutricional e alterando a microbiota bacteriana intestinal normal.

As neoplasias malignas hematológicas ocupam o quinto lugar na incidência de câncer segundo dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA) e o tipo de neoplasia mais freqüente é a leucemia, representando aproximadamente 10,7% dos casos registrados no país sendo mais predominante em indivíduos do sexo masculino.

Com relação à caracterização da amostra no presente trabalho, observa-se que 72% dos pacientes são do sexo masculino apresentando perfil semelhante aos dados oficiais e encontrado por Ellis et al., (2003). O mesmo ocorreu em relação à idade e ao tipo de neoplasia, visto que a idade média observada foi de adultos jovens (tabela1) com predomínio de portadores de leucemias (60%).

O estado nutricional é um fator importante na prevenção dos riscos associados ao tratamento do câncer e mantém uma forte relação com a qualidade de vida, sobrevida e a capacidade individual em tolerar o tratamento (RIVADENEIRA et al., 1998).

No presente trabalho, o estado nutricional mais freqüente segundo classificação do IMC, foi o de eutrofia, representando 52% dos casos. Em seu estudo multicêntrico, Dewys et al. (1980) verificaram que a freqüência de perda de peso com comprometimento do estado nutricional em

pacientes com câncer podem variar de 31% a 87% dependendo da localização e estadio do tumor, com uma frequência maior em pacientes com tumores do trato aerodigestório ou com doença avançada.

Em indivíduos com neoplasias malignas hematológicas são observadas frequências menores de perda de peso ao diagnóstico, que pode ser explicado provavelmente pelo rápido aparecimento e desenvolvimento da doença em pacientes relativamente jovens, sendo a eutrofia o estado nutricional inicial mais comum (NITEMBERG; RAYNARD, 2000).

Embora o IMC de forma generalizada, indique algum risco de doença, porém seus resultados não devem ser visto de forma isolada. Assim o IMC não deve ser o único critério para avaliação nutricional, pois não reflete deficiências em curto tempo em relação à nutrição do indivíduo (WAITZNERG; CORREA, 2003; NIYONGABO et al., 1999).

Um dos componentes com importante significado clínico na avaliação e acompanhamento do estado nutricional em pacientes com câncer é o peso corpóreo. Uma perda involuntária de peso maior que 2% em 1 semana e entre 5 % a 10% no período de 1 a 6 meses em pacientes com câncer é geralmente um fator de risco para a sobrevida (NITEMBERG; RAYNARD, 2000).

Na análise do peso corpóreo da população estudada verificou-se que maioria dos pacientes apresentou perda ponderal durante o período do estudo e observou-se que o percentual de perda foi diferente estatisticamente entre os grupos. O percentual médio verificado foi de 3,2% e 2,5% no período de 15 dias, nos grupos controle e suplementado respectivamente, caracterizando uma perda de peso severa nos dois casos, semelhante aos dados encontrados por Scolapio et al. (2002).

No trabalho de Scalopio et al. (2002) foram avaliados 100 pacientes submetidos ao transplante de medula óssea (autogênico, alogênico e singênico) com altas doses de quimioterapia. Em 91 pacientes foi utilizada nutrição parenteral total (NPT) quando a ingestão alimentar era inferior a 50% do recomendado e 9 pacientes mantiveram a ingestão oral. A média de perda de peso foi de 2% no período médio de 20 dias e não foram observadas diferenças significantes nas taxas de infecção, na permanência hospitalar, no tempo de pega da medula e na mortalidade entre aos pacientes que receberam NPT ou não.

De acordo com Ottery (1994) a perda de peso é comum nos doentes com câncer e tem sido utilizado como um fator de prognóstico nestes pacientes. Tem importância clínica visto que cerca de 20% dos pacientes tem sua causa *mortis* associada mais aos efeitos da desnutrição do que ao câncer em si. Ela difere daquela encontrada em doentes com jejum simples prolongado, onde mais de $\frac{3}{4}$ do peso perdido corresponde à gordura corporal e o restante da massa magra. Em pacientes com câncer, a perda de peso é proveniente do consumo muscular e energético na mesma intensidade.

No entanto, os resultados encontrados neste trabalho, confrontam-se com o estudo de Tisdale (1997) em que relata que a prevalência de perda de peso é variável, de acordo com o tipo de tumor. Pacientes portadores de câncer de pulmão, gastrointestinal e pâncreas estão em grande risco de perda de peso e subsequente desnutrição, enquanto que enfermos com câncer de mama, leucemias, sarcomas e linfomas apresentam risco mais baixo para a diminuição do peso corpóreo.

Vários autores referem que diversos fatores estão associados com o desenvolvimento da perda de peso e desnutrição no câncer. Estes incluem, os efeitos sistêmicos da doença, severidade dos efeitos colaterais do tratamento (diminuição do apetite, alteração de paladar, mucosite,

náuseas, dor), alterações metabólicas com produção de citocinas inflamatórias, efeitos locais do tumor (disfagia, obstrução), fatores psicológicos, além das características individuais (BARRERA, 2002; CAPRA et al., 2001; RUST et al., 2000; RIVADENEIRA et al. 1998; DALY et al., 1990).

No presente trabalho foi encontrado um consumo alimentar energético inferior às necessidades recomendadas pela ASPEN, ficando $21 \pm 7,4$ kcal/kg para o grupo controle e $24 \pm 8,7$ kcal/kg para o grupo suplementado, porém não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos (tabela 4). Esta inadequação da ingestão alimentar pode ser sugerida como sendo uma das causas da perda ponderal nos grupos, principalmente no grupo controle que obteve maior perda de peso com um menor consumo alimentar.

Molassiotis (2003) em seu trabalho descreve a correlação positiva da falta de apetite com a perda de peso em pacientes com neoplasias malignas hematológicas. No seu estudo, 28 pacientes que receberam transplante de medula óssea foram avaliados quanto aos aspectos psicossociais, qualidade de vida e sintomas clínicos (fraqueza, náuseas, dor, dificuldade de dormir e perda de peso). Os resultados mostraram correlação positiva para vários sintomas principalmente com a perda de peso.

Tchekmedyian (1995) examinou a prevalência de anorexia e perda de peso em um ambulatório oncológico. Foi verificado a diminuição do consumo alimentar com perda de peso $> 5\%$ em 59% dos 644 pacientes com câncer avaliados, sugerindo que esta perda poderia ser ainda maior entre os pacientes hospitalizados, por serem submetidos a tratamentos antineoplásicos mais agressivos.

Entretanto alguns autores relatam, que a redução da ingestão de alimentos certamente não é única causa da diminuição de peso dos pacientes oncológicos. A perda de peso severa pode ser consequência também de má absorção e ou de alterações metabólicas induzidas pela presença do tumor (BOSAEUS et al., 2001; NITENBERG; RAYNARD, 2000).

No trabalho de Bosaeus et al. (2001) foi analisado a relação da ingestão alimentar com o gasto energético basal e a perda de peso em portadores de um tipo de tumor sólido. Foram estudados 297 pacientes, quanto ao consumo alimentar, perda de peso e gasto energético basal medido pelo método de calorimetria indireta. Observou-se que a ingestão alimentar média ficou abaixo do recomendado (26 ± 10 kcal/kg). A perda de peso foi superior a 10% em 43% dos pacientes e a elevação do gasto energético basal foi superior a 110% em 48% dos pacientes, sugerindo que o consumo alimentar sozinho não foi o responsável pela perda ponderal observada nestes pacientes.

As principais alterações metabólicas observadas no paciente com câncer envolvem o estímulo a gliconeogênese, aumento da captação de glicose pelas células tumorais e mobilização das reservas orgânicas com a liberação intensa de citoquinas. No entanto, o desequilíbrio entre o consumo alimentar e a energia gasta, é importante para entender o mecanismo da perda de peso nestes pacientes (INUI, 2002; SHILS, 1979).

Quando se avaliou o consumo de fibra alimentar, verificou-se também uma ingestão inferior às necessidades preconizadas pelo IOM-DRI (2002). Os dois grupos ficaram abaixo das recomendações, com um consumo inferior de 50%. Isto se deve, provavelmente ao padrão alimentar hospitalar oferecido aos pacientes na Unidade que exclui durante a internação, as principais fontes deste nutriente como frutas, cereais integrais, vegetais e hortaliças cruas, além

do quadro de anorexia e mucosite freqüentemente presentes, prejudicando ainda mais o consumo alimentar total.

Neste trabalho, foi observado também um consumo alimentar inferior de proteínas (g/kg) em relação ao recomendado, nos grupos controle e suplementado respectivamente de $0,8 \pm 0,3$ g/kg e $0,9 \pm 0,4$ g/kg (tabela 4) indicando uma deficiência protéica refletida principalmente pelos baixos níveis séricos de pré-albumina detectados.

Nos dois marcadores protéicos (albumina e pré-albumina) foram observadas diferenças significantes entre os grupos quando se avaliou as diferença entre período inicial e final, sendo que o grupo controle apresentou níveis menores. Os níveis de albumina sérica se mantiveram dentro dos valores de normalidade, porém apresentaram declínio ao final do período estudado em ambos os grupos.

Apesar de ser amplamente utilizada para verificar déficit protéico, a albumina pode ser afetada pela hidratação, inflamações, infecções e estresse. Por apresentar uma meia vida longa de aproximadamente 20 dias, pode-se justificar os seus níveis séricos normais neste trabalho. Entretanto ela pode ser utilizada com um marcador nutricional útil para avaliação nutricional a longo prazo (RIVIDENEIRA et al., 1998).

Já a pré-albumina tem uma meia vida mais curta, em torno de 2 a 3 dias e é sugerida como um indicador mais eficaz para avaliação das reservas protéicas (ESCRIBANO et al., 2005; RIVIDENEIRA et al., 1998).

Como descrevem Inui (2002); Nitenberg e Raynard (2000) o metabolismo das proteínas sofre importantes alterações metabólicas nos pacientes com câncer que se reflete no aumento no *turnover* protéico, na redução da síntese de proteína muscular, no aumento na síntese das

proteínas hepáticas de fase aguda e gliconeogênese, perda de proteína corpórea e no balanço nitrogenado negativo.

Ao se avaliar a quantidade de bifidobactérias na população deste estudo, observou-se efeito positivo do uso do prebiótico FOS no grupo suplementado, havendo um aumento estatisticamente significativo no conteúdo de bifidobactéria neste grupo (tabela 6).

No estudo de Gibson e Roberfroid (1995) 8 indivíduos saudáveis receberam 15g de FOS por um período de 15 dias. Amostras de fezes foram coletadas antes e após a suplementação para análise bacteriológica. Verificou-se que a suplementação de FOS em indivíduos saudáveis promoveu o aumento significativo das bifidobactérias enquanto os bacteróides, fusobactérias e clostrídio foram reduzidos, sugerindo que a dieta pode alterar a microbiota colônica.

O trabalho desenvolvido por Bouhnik et al. (1997) utilizando 10g diárias de transgalactooligosacarídeo (prebiótico similar ao FOS) em indivíduos saudáveis e em amostra *in vitro*, verificou o aumento do número de bifidobactérias tanto em ambas as situações.

Kleessen et al. (1997) observaram que doses gradativas a partir de 20g de inulina até 40g por 19 dias em mulheres idosas, aumentou significativamente de 7,9 para 9,2 \log_{10}/g o conteúdo de bifidobactérias fecal, com diminuição do enterococcus e enterobactérias.

No que diz respeito ao pH neste trabalho, verificou-se que não houve diferença significativa entre os grupos (tabela 6) após uso do FOS. O pH manteve-se estável em torno de $6,4 \pm 0,6$ e $5,8 \pm 0,5$ nos grupos controle e suplementado respectivamente.

De acordo com a literatura, a fermentação colônica resulta em diminuição do pH colônico. Baixos valores de pH impedem o crescimento de certas espécies de bactérias patogênicas enquanto favorece o crescimento das espécies benéficas (Gibson, 2004).

Entretanto, o resultado encontrado no presente trabalho pode ter favorecido o crescimento somente de algumas espécies de bifidobactérias na população estudada. Esta hipótese foi testada por Garro et al. (2005) que verificou a influência do pH na atividade das bifidobactérias. Foi avaliado o crescimento da bifidobactéria da espécie *longum* em um estudo *in vitro* com o consumo de rafinose (prebiótico similar ao FOS). O trabalho mostrou que no pH 6,0, 5,5 e 5,0 o substrato foi completamente consumido. Já em pH 4,5 o crescimento foi menor.

Em outro trabalho realizado por Klessen et al. (1997) para avaliar o efeito da suplementação de inulina e lactose em idosos na Alemanha, não foram observadas alterações no pH fecal permanecendo em valores constantes entre $7,3 \pm 0,6$ a $7,5 \pm 0,6$. Segundo esses autores, para que o metabolismo e o conteúdo intestinal possam ser analisados nas fezes, fatores que ocorrem no cólon tais como a mobilidade intestinal, o consumo total de fibra ingerida na dieta, secreções intestinais como a produção de ácidos graxos de cadeia curta e duração da intervenção dietética deverão ser considerados. Neste sentido, o pH fecal pode não refletir com exatidão o pH no cólon.

Quando se analisa as complicações intestinais neste trabalho (tabela 7), tais como a presença de diarreia e constipação, não se observou diferença significativa entre os grupos estudados. No entanto, os pacientes do grupo controle apresentaram maior frequência de diarreia.

Resultado semelhante foi encontrado no estudo desenvolvido por Cummings et al., (2001a) com objetivo de testar o efeito do FOS na prevenção de diarreia infecciosa. Foram avaliados 244 indivíduos saudáveis que receberam 10g de FOS ou placebo (maltodextrina) por 28 dias. Não houve redução significativa na frequência de diarreia entre os grupos, porém o grupo placebo

apresentou mais episódios (20%) que o grupo que recebeu FOS (11%), com melhora importante da sensação de bem estar.

No presente estudo, observou-se também uma correlação negativa entre o conteúdo de bifidobactérias e a frequência de diarreia indicando que quanto maior o conteúdo de bifidobactérias, menor é a frequência de diarreia (tabela 11).

Sabe-se que diarreia pode ocorrer quando a capacidade de fermentação foi superada devido ao excesso de conteúdo dietético (diarreia osmótica) ou ainda provocada por liberação de toxinas ex: *clostridium difficile*, *giardia lamblia*, *salmonella e shigella* (diarreia infecciosa). As terapêuticas empregadas no seu tratamento utilizam antibióticos e antidiarréicos que provocam intensas alterações na microbiota intestinal. Há evidências sugerindo que a fermentação dos carboidratos é reduzida por meio de antibióticos diminuindo a habilidade da microbiota anaeróbica intestinal em fermentá-los. *In vitro*, estudos mostram que as fezes de indivíduos saudáveis perdem parcialmente sua capacidade fermentativa na presença do antibiótico clindamicina (EDWARD et al., 1986).

As bifidobactérias e os lactobacilos são sugeridos como estratégia terapêutica eficaz em casos de diarreia, por excluir as bactérias patogênicas na competição pelos sítios de ligação na mucosa intestinal e na disponibilidade de substratos. Além disso, também por sua capacidade de secretar substâncias bacteriocidas como resultado do processo de fermentação, afastando o patógeno invasor, bem como impedindo a adesão destas bactérias à mucosa intestinal (Isolauri, 2003). Ação verificada por Gibson e Wang (1994), quando *in vitro*, foi acrescido FOS ao meio de cultura com bifidobactérias, elas secretaram um peptídeo que é inibidor da maioria das toxinas dos microorganismos causadores de diarreia aguda.

No estudo de Saavedra et al. (2003) duplo cego, crianças hospitalizadas na idade de 5-24 meses foram randomizadas para receber fórmula infantil ou fórmula suplementada com *bifidobacterium bifidum* e *S thermophilus*. Os pacientes foram avaliados diariamente para a ocorrência de diarreia. Durante os episódios de diarreia, amostras de fezes foram coletadas para análise viral e bacteriológica. Cerca de 31% dos pacientes que receberam a fórmula controle e 7% que receberam a fórmula suplementada desenvolveram diarreia. A suplementação com os probióticos pode reduzir a incidência de diarreia aguda.

Quanto à frequência de constipação neste estudo, foi verificada pequena incidência (21,4%) no grupo suplementado. Similar resultado foi demonstrado no estudo de Cummings et al., (2001a) em que não houve diferença estatisticamente significativa entre o grupo suplementado e placebo, porém com uma pequena elevação deste sintoma no grupo suplementado. Pode se considerar como causas associadas à constipação, o uso de alguns quimioterápicos principalmente em altas doses, a diminuição do consumo alimentar e líquidos, menor peristaltismo com maior restrição ao leite, o uso de opióides para a dor e drogas anticolinérgicas para tratamento das náuseas e diarreia (CAPRA, 2001).

Ao avaliarmos as complicações infecciosas, neste estudo verificou-se uma elevação intensa dos níveis séricos de proteína C reativa (PCR) nos dois grupos estudados, entretanto esta elevação foi estatisticamente superior no grupo controle (tabela 8). Os dados sugerem que este grupo pode ter desenvolvido processos inflamatórios ou dano tecidual e que o grupo suplementado tenha sido beneficiado pela ação do FOS, visto que esta proteína é um indicador altamente sensível para processos inflamatórios. Entretanto, seus valores devem ser analisados com cautela, já que a PCR é um marcador de natureza não específica. Um valor isolado de PCR

não deve ser valorizado na decisão de tratar ou acompanhar um tratamento (THIJS; HACK, 1995).

Os resultados do presente estudo apresentaram ainda uma correlação negativa com a proteína C reativa (PCR) e o conteúdo de bifidobactérias, indicando que quanto maior o seu conteúdo, menor são os níveis séricos de PCR. Não foram encontrados trabalhos apresentando correlação semelhante na literatura. No entanto, pesquisas desenvolvidas por autores como Raynes (2002a,b, 2005) têm adotado a PCR como um marcador de infecção bacteriana em seus estudos com prebióticos e probióticos. A ação antiinflamatória dos prebióticos tem sido descrita principalmente no desenvolvimento e/ou na prevenção e na avaliação das doenças inflamatórias intestinais. O efeito do FOS está provavelmente ligado às modificações induzidas pela microbiota intestinal por meio da acidificação do meio com a produção dos AGCC e o aumento da produção das bactérias produtoras de ácido láctico. Porém, este envolvimento no processo antiinflamatório é difícil de ser avaliado (GUARNER; MALAGELADA, 2003; SWINDSINSKI et al., 2002; KLEESSEN et al., 2002).

Em um estudo com ratos com colite ulcerativa, a administração oral de lactobacilos e bifidobactérias para um grupo e FOS para outro, causou semelhantes alterações entre os grupos quanto ao conteúdo fecal de AGCC, lactato, pH e população bacteriana com diminuição da inflamação da mucosa nos dois casos, porém sem citação dos níveis séricos de proteína C reativa (CHERBUT et al., 2003).

Em um estudo prospectivo randomizado realizado por Raynes et al., (2002b) com o objetivo de avaliar o efeito na incidência de infecção pós-cirúrgica, foram estudados 30 pacientes submetidos a grandes cirurgias abdominais, divididos em 3 grupos. Um grupo recebendo solução

enteral rica em fibra solúvel + lactobacilos vivos, outro grupo recebendo solução enteral rica em fibra solúvel + lactobacilos mortos e outro com solução enteral sem fibra ou nutrição parenteral. Não houve diferença estatisticamente significativa dos níveis de proteína C reativa entre os grupos. Os autores concluíram que a solução rica em fibra apresentou menor taxa de infecções em relação aos pacientes do grupo que receberam solução parenteral ou dieta enteral sem fibra. Os pacientes do grupo com lactobacilos vivos + fibra receberam antibióticos por menor tempo.

No estudo de Welters et al. (2002) randomizado duplo cego, *crossover* com 20 pacientes com pouchite ileal a ingestão de 24g de inulina durante 3 semanas, comparado com o grupo placebo, diminuiu endoscópica e histologicamente os marcadores de inflamação da mucosa ileal. A redução do índice de atividade inflamatória foi acompanhada pela redução da concentração de bacteróides e aumento da concentração do butirato, sais biliares e pH nas fezes. Não houve diferenças significantes nos níveis séricos de proteína C reativa.

Neste trabalho, embora os dados não tenham sido estatisticamente significantes entre os grupos, os pacientes do grupo suplementado apresentaram maior frequência de sepse e infecções sanguíneas microbiologicamente documentadas (tabela 9).

Como não foram observadas diferenças significantes entre os grupos, estes achados podem ser considerados dados ao acaso, visto que o número pequeno de pacientes avaliados, dificulta uma conclusão mais efetiva. Entretanto, algumas considerações podem ser feitas para elucidar os resultados encontrados.

Os microorganismos mais freqüentes isolados no grupo suplementado (tabela 10) foram o *staphylococcus coagulase negativo* seguido do *staphylococcus aureus*. Dados estes, também descritos por Wisplinghoff et al. (2003) e Brien et al. (2003). Segundo esses autores, a bacteremia por *staphylococcus coagulase negativo* é freqüentemente relatada, devido ao uso de cateter venoso central (CVC) e as infecções causadas por estas bactérias representam 75% a 90% dos achados laboratoriais. O *staphylococcus coagulase negativo* é facilmente encontrado na pele do paciente e dos profissionais de saúde, podendo contaminar durante a coleta ou manipulação laboratorial. Dados também semelhantes aos estudos epidemiológicos americanos e europeus, afirmando que principalmente a partir da década de 80, as bactérias Gram positivas têm superado as Gram negativas como agentes etiológicos de infecções sanguíneas, particularmente o *staphylococcus coagulase negativo* (BOCHUD et al., 2004; FERNANDES et al., 2000).

Nos pacientes que desenvolveram sepse, foram identificados 3 microorganismos Gram negativos de origem entérica e 1 paciente não apresentou documentação microbiológica, isto é, com hemocultura negativa. Neste caso, o paciente apresentou quadro pulmonar grave sendo diagnosticado sepse por infecção clínica. Situação também descrita por Raynes et al., (2002b) em seu estudo, quando 7 pacientes com infecção por pneumonia somente 2 foram isolados microorganismos em cultura de sangue, sendo muito difícil a detecção de patógenos em pacientes com pneumonia.

As bactérias Gram negativas, *klebsiella pneumoniae*, *escherichia coli* e *serratia marcescens*, foram os microorganismos identificados nas hemoculturas, responsáveis pelo quadro de sepse nos pacientes deste grupo. A *escherichia coli* é freqüentemente encontrada no trato gastrointestinal e raramente causa bacteremia em pacientes imunocompetentes, já a *klebsiella*

pneumoniae e *serratia marcescens* são geralmente associados a uma variedade de infecções humanas principalmente pneumonia, infecções urinárias e septicemia (MENEZES et al., 2003; CALDAS et al., 1998).

Quando se analisou o foco de infecção da corrente sanguínea, apresentado pelos pacientes sépticos, observou-se que de acordo com as hemoculturas obtidas, houve o crescimento bacteriano simultâneo entre as amostras de sangue periférico e cateter segundo a técnica de análise adotada pelo laboratório do hospital. Desta forma, não foi possível afirmar se ocorreu a translocação bacteriana de origem entérica neste caso, visto que poderia também ter ocorrido uma contaminação externa (via cateter). Sabe-se que os CVC estão associados com bacteremia e infecções principalmente em pacientes oncohematológicos, devido à necessidade de manipulação frequente, com constante infusão de drogas, fluidos, sangue e derivados, tornando-se uma importante fonte de bactérias e fungos introduzidos diretamente no sangue (LLEWELYN; COHEN, 2001; FERNANDES et al., 2000).

Além disto, a translocação bacteriana não pode ser diretamente avaliada neste trabalho, por tratar-se de um estudo clínico e não um estudo experimental onde se permite técnicas de avaliação mais precisa e mais invasiva (LICHTMAN, 2001).

Porém, algumas evidências na literatura sugerem que a suplementação de prebiótico e probiótico podem influenciar na redução das taxas de infecções em humanos e em animais. Em um trabalho randomizado duplo cego, em pacientes com pancreatite aguda severa tratados com *Lactobacillos plantarum* ou placebo, a incidência de necrose pancreática e abscessos foram significativamente menores nos pacientes tratados que no grupo controle (OLAH, 2002).

O trabalho de Gerbitz et al. (2004) em ratos submetidos ao mesmo protocolo de condicionamento quimioterápico adotado em transplante de medula óssea alogênico, utilizou suplementação oral de *Lactobacillus rhamnosus* antes e após o transplante. Os resultados demonstraram que houve melhora na sobrevida, redução da translocação da bactéria entérica e da doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) nos ratos suplementados.

No estudo randomizado de Rayes et al. (2002a) envolvendo 95 pacientes submetidos a transplante hepático foi comparando a incidência de infecções entre três grupos, pacientes submetidos a antibioticoterapia, administração de *Lactobacillos plantarum* vivos com fibra solúvel, e a administração de *Lactobacillos plantarum* mortos pelo calor adicionado com fibra solúvel. As infecções pós-operatórias foram registradas em 48% no grupo do antibiótico e 13% no grupo de *Lactobacillos plantarum* vivos + fibra e 11 de 32 (34%) no grupo de *Lactobacillos plantarum* mortos + fibra, sendo significativa a diferença entre os grupos com antibiótico e com *Lactobacillos plantarum* vivo + fibra solúvel.

Outro trabalho mais recente de Rayes et al. (2005) realizado em 66 transplantados de fígado relata o efeito da suplementação enteral simbiótica (lactobacilos + fibra solúvel-20g) e outro grupo somente com fibra solúvel. A incidência de infecção bacteriana foi significativamente reduzida sendo 48% no grupo com fibra e 3% no grupo que recebeu o simbiótico. Além disso, a duração da terapia foi significativamente menor no grupo com o simbiótico (lacto+fibra) e no grupo somente com fibra solúvel houve a redução da incidência de infecções graves quando se comparou com estudos anteriores.

Os resultados encontrados neste trabalho corroboram com a literatura, visto que após a suplementação, observou-se um aumento significativo do conteúdo de bifidobactérias nos indivíduos com neoplasias malignas hematológicas submetidas a altas doses de quimioterapia.

Considerando todos os fatores que possam interferir na alteração quantitativa da microbiota bacteriana intestinal neste caso, observou-se que a suplementação foi o diferencial, auxiliando melhora na condição clínico-nutricional.

7- CONCLUSÕES

Diante dos resultados pode-se concluir, portanto que:

Os pacientes se apresentaram eutróficos quanto ao estado nutricional, porém houve significativa perda de peso em ambos os grupos ocorrendo de forma mais intensa no grupo controle.

A suplementação do prebiótico frutooligossacarídeos (FOS) foi capaz de aumentar a quantidade das bifidobactérias sem promover a diminuição do pH fecal.

As complicações intestinais estiveram presentes em todos os pacientes estudados com maior frequência no grupo controle.

Sugere-se que a suplementação do prebiótico FOS pode ter favorecido a redução da diarreia, visto que houve uma correlação negativa entre este sintoma e a quantidade de bifidobactérias.

Os níveis séricos de proteína C reativa superiores no grupo controle, indicou maior ocorrência de processos inflamatórios.

O aumento da quantidade de bifidobactérias pode ter favorecido a redução dos processos inflamatórios no grupo suplementado, confirmado pela correlação negativa estas variáveis.

A presença de sepse e infecção na corrente sanguínea foi superior no grupo suplementado sem identificação conclusiva do foco infeccioso.

Estudos clínicos com um maior número de pacientes com câncer, especialmente os indivíduos com neoplasias oncohematológicas, deverão ser realizados incluindo parâmetros imunológicos mais precisos para confirmar estes resultados preliminares e elucidar a eficácia dos prebióticos na evolução clínico-nutricional destes pacientes.

8. REFERÊNCIAS

Alverdy J, Stern E. Effect of immunonutrition on virulence strategies in bacteria. *Nutrition* 1998; 14: 580-584.

Alverdy J, Zaborina O, Wu L. The impact of stress and nutrition on bacterial-host interactions at the intestinal epithelial surface. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2005; 8: 205-209.

American Society for Parenteral and Enteral Nutrition Board of Directors (ASPEN). Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. *J. Parenteral Enteral Nutrition*, 2002; 26: S A1-138.

Aranow, JS, Fink, MP. Determinants of intestinal barrier failure in critical illness. *British Journal of Anaesthesia*, 1996; 77: 71-81.

Barrera, RMD, Nutritional Support in Cancer Patients. *Journal of parenteral and enteral nutrition*, 2002; 26: S63-71.

Baumgart DC, Dignass AU. Intestinal barrier function. *Curr Opin Nutr Metab Care* 2002; 5: 685-694.

Bengmark S .Ecological control of the gastrointestinal tract. The role of probiotic flora. Gut 1998; 42: 2-7a.

Bengmark S. Immunonutrition: role of biosurfactants fiber and probiotic bacteria. Nutrition 1998; 14: 585-594b.

Bengmark S, Lorenzo AG, Culebras MJ. Use of pro, pre and symbiotics in the ICU-future options. Nutr Hosp, 2001; 16 (6): 239-256.

Berg R. The indigenous gastrointestinal microflora. Trends in Microbiology 1996; 4: 430-435.

Bernardes, GJS. Estudo da flora bacteriana aeróbica intestinal nativa em ratos. São Paulo,1998. 105f. Dissertação (Mestrado em Cirurgia Experimental).

Blaut, M. Relationship of prebiotics and food to intestinal microflora. Eur J. Nutr 2002; 41(suppl 1): 11-16.

Blijlevens NMA, Land BV, Donnelly JP, Rabet LM, Pauw BE. Measuring mucosal damage induced by cytotoxic therapy. Support Care Cancer 2004; 12: 227-33.

Bochud, PY BontenM, Marchetti O, Calandra T. Antimicrobial therapy for patients with severe sepsis and septic shock: An evidence-based review. Criti Care Med 2004; 32: S495-512.

Bosaeus I, Daneryd P, Svanberg E, lundholm K. Dietary intake and energy expenditure in relation to weight loss in unselected cancer patients. *Int J Cancer* 2001(abstract); 1 93(3):380-383.

Bosaeus I. Fiber effects on intestinal functions (diarrhea, constipation and irritable bowel syndrome). *Clinical Nutrition Supplements*, 2004; 1:33-8.

Bouhnik Y, Flourié B, Abensour DA, Pochart P, Gramet G, Durand M, Rambaud JC. Administration transgalacto-oligosaccharides increases fecal bifidobactéria and modifies colonic fermentation metabolism in healthy humans. *J Nutr* 1997; 127: 444-448.

Bouhnik Y, Flourie B, Riottot M, Bisetti N, Gailing MF, Guibert A, Bornet F, Rambaud JC. Effects of fructo-oligosaccharides ingestion on fecal bifidobactérias and selected metabolic indexes of colon carcinogenesis in healthy human. *Nutr Cancer*, 1996; 26, (1): 21-29.

Bourlioux P, Koletzko B, Guarner F, Braesco V. The intestine and its microflora are partners for the protection of the host: report on the danone symposium “The intelligent intestine”, held in Paris. *Am J Clin Nutr* 2003; 78: 675-683.

Brien SN, Blijlevens NMA, Mahfouz TH, Anaissie EJ. Infections in patients with hematological cancer: recents developementes. *Hematology*; 2003: 438-472.

Butler JE, Sun J, Weber P, Navarro P, Francis D. Antibody repertoire development in fetal and newborn piglets,III. Colonization of the gastrointestinal tract selectively diversifies the preimmune repertoire in mucosal lymphoid tissues. *Immunology*, 2000; 100:119-130.

Buzzard, M. 24 hour dietary recall and food record methods. In: Willet W, editor. *Nutritional Epidemiology*. 2ª ed. New York: Oxford Academic Press; 1998: 50-73.

Caldas FAA, Troncoso FT, Fernandes ST, Coelho MAR, Nonaka RO, Gonçalves MA, Tanaka II. Avaliação comparativa de antimicrobianos frente a amostras hospitalares de *Klebsiella pneumoniae*. Faculdade Estadual de Medicina de Marília; 1998.

Capra S, Fergusson M, Ried K. Impact of nutrition intervention outcome-nutrition issues for patients. *Nutrition* 2001; 17:769-772.

Cebra JJ. Influences of microbiota on intestinal immune system development. *Am J Clin Nutr* 1999; (suppl): 1046-1051.

Cherbut C, Michel C, Lecanu G. The prebiótico characteristics of fructooligosacharides are necessary for reduction of TNBS-induced colitis in rats. *J Nutr* 2003; 133:21-27.

Cintra, I. P. *et al.* Métodos de inquéritos dietéticos. *Cad. Nutr.* 1997; 13: 11-23.

Clos D, Terry W. Function of C-reactive protein. *Annals of Medicine*, 2000; 32(4): 274-278.

Collins DM, Gibson GR. Probiotics, prebiotics and synbiotics: approaches for modulating the microbial ecology of the gut. *Am J Clin Nutr* 1999 (supp): 1052S-1057.

Coussement, PA. The inulin and oligofructose: safe intakes and legal status. *J. Nutr* 1999; 129: 1412S-1417S.

Cummings JH, Christie S, Cole J. A study of fructo oligosaccharides in the prevention of traveler's diarrhea. *Aliment Pharmacol Ther*, 2001; 15: 1139-45a.

Cummings JH, Macfarlane GT, Englist HN. Prebiotics digestion and fermentation. *Am J Clin Nutr* 2001; 73(supp): 415-420b.

Cummings JH, Macfarlane GT. Gastrointestinal effects of prebiotics. *Br J Nutr* 2002; 87(supp2): 145-151.

Cummings JH, Edmond LM, Magee A. Dietary carbohydrates and health: do we still need the fiber concept? *Clinical Nutrition* 2004; (supp) 1: 5-17.

D'Campora AJ. Modelo experimental de sepse em ratos. Estudo clínico e histológico. São Paulo, 1996; 108p Tese (Doutorado Escola Paulista de Medicina).

Daly J M, Hoffman K, Lieberman M, Leon P, Redmond HP, Shou J, Torosian MH. Nutritional support in the cancer patient. JPEN, 1990; 14 (5): 244S-248S.

Dewys WD, Begg C, Lavin PT, Band PR *et al.* Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Am J of Med 1980; 69: 491-497.

Donowitz GR. Fever in the compromised host. Infect Dis Note Am 1996; 10(1): 129-148.

Edwards CA, Duerden BI, Read NW. Effect of clindamycin on the ability of a continuous culture of colonic bacteria to ferment carbohydrate. Gut, 1986; 27: 411-17.

Ellis M, Zwaan F, Hedström U, Poynton C, Kristensen J, Jumaa P, Wassell J Ramdi B. Recombinant human interleukin 11 and bacterial infection in patient with haemological malignant disease undergoing chemotherapy: a double-blind placebo-controlled randomized trial. Lancet 2003; 361: 275-280.

Ellis, M. Preventing microbial translocation in haematological malignancy. British Journal of Haematology, 2004; 125: 282-293.

Escribano JA, Tello VG, Santana R. Valoración del estado nutricional en el paciente grave. Nutr Hosp. 2002; 20: 5-8.

Fernandes AF Furtado JJD, Porfírio FMV, Cavalcante NJF. Infecção Hospitalar da Corrente Sanguínea. In: Fernandes, A.F; Fernandes, M. O. V; Filho, N. R. Infecção Hospitalar e suas Interfaces na Área da Saúde 2000; 1º ed. (1) São Paulo: Atheneu, c.23: 580-606.

Friedman GSE, Vincent JL. Has the mortality of septic shock changed with time? Crit Care Med 1998; 26: 2078-76.

Gardiner KR, Erwin PJ, Anderson NH, Barr JG, Halliday MI, Rowlands BJ, Colonic bacteria and bacterial translocation in experimental colitis. Br J Surg, 1993; 80:512-6.

Garro MS, Aguirre L, Giori GS. Biological activity of bifidobacterium longum in response to environmental pH. Appl Microbiol Biotechnol, 2005: july: 92-7.

Gerbitz A, Schultz M, Wilke A, Linde HJ, Schölmerich J, Andreesen R, Holler E. Probiotic effects on experimental graft-versus-host disease: le them eat yogurt. Blood, 2004; 103:4365-4367.

Gibson GR, McCartney AL, Rastall RA. Prebiotics and resistance to gastrointestinal infections. B Journal of Nutrition, 2005; 93; (supp) 1: 31-34.

Gibson GR, Wang X. Regulatory effects of bifidobactéria on the growth of the colonic bacteria. J Appl Bacteriol 1994; 77: 412-420.

Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of human colonic microbiota: introducing the concept of the prebiotics. J Nutr 1995; 125: 1401-12.

Gibson, GR. Dietary Modulation of the human gut microflora using the prebiotics oligofructose and inulin. J Nutr 1999; 129: 1438 s-41s.

Gibson GR. Fibre and effect on prebiotics (the prebiótico concept). Clinical Nutrition Supplements, 2004; 1: 25-31.

Gill HS, Guarner F. Probiotics and human health: a clinical perspective. Postgrad Med J 2004; 80: 516-526.

Guarner F, Malagelada JR. Gut flora in health and disease. The Lancet 2003; 361(8):512-19.

Guarner F. El colon como órgano: hábitat de flora bacteriana. Nutr Hosp 2002; (supp2):2-7.

Hopkins MJ, Macfarlane GT. Nondigestible oligosaccharides enhance bacterial colonization resistance against *Clostridium difficile* in vitro. Applied and Environmental Microbiology 2003; apr: 1920-1927.

Hussein SH, Campbell JM, Bauer L, Fahey GC, Hogarth AJCL, Wolf BW, Hunter DE. Selected Fructooligosaccharide composition of pet-food ingredients. *J Nutr* 1998; 2803S-2805S.

IOM-DRI – Intitute of Medicine - Dietary Reference Intakes of Energy, Carboydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein and Amino Acids. Washington, DC: The National Academy Press, 2002: 1357.

Inui A. Cancer Anorexia-Cachexia Syndrome: Current issue in research and management. *CA Cancer J Clin* 2002; 52:72.

Ishibashi N, Yaeshima T, Hayasawa H. Bifidobacteria: their significance in human intestinal health. *Mal J Nutr* 1997; 3:149-159.

Isolauri E. Probiotics for infectious diarrhea. *Gut* 2003; 52: 436-437. *J Nutr* (abstract) 2003; 133 (7): 2313-2318.

Kleessen B, Sykura B, Zunfit, HJ, Blaut M. Effect of inulin and lactose on fecal microflora, microbial activity, and bowel habit in elderly constipated persons. *AJ Clin Nutr*.1997;65:1397-1402.

Kleessen B, Kroesen AJ, Buhr HU, Blaut M. Mucosal and invading bacteria in patients with inflammatory bowel disease compared with controls. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 1034-41.

Leahy SC, Higgins DG, Fitzgerald, Sinderen D van. A review: Getting better with bifidobacterium. *Journal of Applied Microbiology* 2005; 98: 1303-1315.

Lichtman SM. Bacterial translocation in humans. *J Pediatric Gastroenterology on Nutr* 2001; 33: 1-10.

Llewelyn M, Cohen J. Diagnosis of infection in sepsis. *Intensive Care Med*; 2001: (supp) 10S-32S.

Mannings TS, Gibson GR. Prebiotics. *Best Practice Research Clinical Gastroenterology* 2004; 18(2): 297-298.

Marshall JC. Gastrointestinal flora and alterations in critical illness, 1999; (5): 405-411.

Mayo JW, Wenzel RP. Rates of hospital-acquired bloodstream infections in patients with specific malignancy. *Cancer*, 1982; 50: 187-90.

Menezes EW, Melo AT, Lima GH, Lajolo FM. Measurement of carbohydrate components and their impact on energy value of foods. *Journal of Food Composition and Analysis*, 2004;17: 331–338a.

Menezes E A Cezafar FC, Andrade MSS, Rocha MVAP, Cunha FA. Frequência de *Serratia* sp em infecções urinárias de pacientes internados na Santa Casa em Fortaleza. *Revista Brasileira de Análise Clínicas*; 2003: 70-71.

Mermel L, Farr MB, Sheretz RJ, Raad II, O'Grandy N, Harris JS, Craven DE. Guidelines for management of intravascular catheter-related infections. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, 2001; 22, n.4; 222-237.

Molassiotis A. Anorexia and weight loss in long-term survivors of haematological malignancies. *J Clin Nurs* 2003; 12: 925-927.

Moore FA, Feliciano DV, Andrassy RJ, Mc Ardle AH, Booth FV, Morgentein Vagner TB, Kellun JMJr, Welling RE, Moore EE. Early enteral feeding, compared with parenteral, reduces postoperative septic complications. *Ann Surg*, 1992; 216: 172-183.

Muñoa FJ, Pares, R. Selective medium for isolation and enumeration of bifidobacterium spp. *Applied and environmental Microbiology* 1988, 54(7): 1715-1718.

Nitenberg G, Raynard B. Nutritional support of the cancer patient: issues and dilemmas *Critical Reviews in Oncology Hematology*, 2000; 34: 137-168.

Niyongabo et al. Comparison of methods for assessing nutritional status in HIV-infected adults. *Nutrition* 1999;15: 740-743.

Nucci, M. Infecções no Paciente com Neoplasia Hematológica: Diagnóstico, Tratamento e Prevenção. In: Zago, MA, Falcão, RP, Pasquini R. *Hematologia Fundamentos e Prática*, 1º ed., 2001; São Paulo: Atheneu, cap.44: 419-429.

NutWin- Programa de Apoio à Nutrição. Universidade Federal de São Paulo-UNIFESP, 2002.

O'Boyle CJ, Macfie J, Michell CJ, Johnstone D, Sagar PM, Sedman PC. Microbiology of bacterial translocation in humans. *Gut* 1998; 42(1): 29-35.

Olah A, Belagvi T, Issekutz A, Gamal ME, Bengmark S. Randomized clinical trial of specific lactobacillus and fiber supplement to early enteral nutrition in patients with acute pancreatitis. *Br J Surg*, 2002; 89: 1103-7.

Ottery FD, Rethinking nutritional support of the cancer patient: the new field of nutritional oncology. *Seminars in Oncology* 1994; 21(6): 770-778.

Passos, L.M, Park YK. Frutooligossacarídeos: implicações na saúde humana e utilização em alimentos. *Ciência Rural*, 2003; 33, n 2: 385-90.

Pereira MG. Métodos empregados em Epidemiologia. In:_____. Epidemiologia teórica e prática. Rio de Janeiro: Guanabara Kogan 1999. P. 269-88.

Peris GP, Lesmes B, Cuerda Compes CM, Álvarez C. Metabolismo colônico de la fibra. Nutr Hosp 2002; 17: 11-16.

Philippi ST. Tabela de Composição de Alimentos: suporte para decisão nutricional. Brasília: ANVISA, FINATEC/NUT – UnB; 2001: 113.

Picard C, Fioramonti J, Francois A, Robinson J, Neant F, Matuchanky. Review article: bifidobactéria as probiotics agents-physiological effects and clinical benefits. Aliment Pharmacol Ther 2005; 22: 495-512.

Pinheiro ABV, Lacerda EMA, Bezencry EH, Gomes MCS, Costa VM. Tabela para avaliação de consumo alimentar em medidas caseiras. 3ed. Rio de Janeiro: Produção Independente 1996: 75.

Povoa P, Almeida E, Moreira P, Fernandes A, Mealha R, Aragao A, Sabino H. C-reactive protein as indicator of sepsis. Intensive Care Med 1998; 24(10): 1052-1056.

Priebe MG, Vonk RJ, Sun X, He T, Harmsen HJM, Welling GW. The physiology of colonic metabolism. Possibilities for interventions with pre-and probiotics. Eur J Nutr, 2002; (1): 2-10.

Rapoport, A P, Vatelet LMF, Linder T, Eberly S, Raubertas RF, *et al.* Analysis of Factors that Correlate with mucositis in recipients of autologous and allogeneic stem-cell transplants. *Journal of Clinical Oncology* 1999; 17(8): 2446-2453.

Rayes, N Seehofer D, Boucsein K, Müller AR, Serke S, Bengmark S, Neuhaus P. Early enteral supply of lactobacillus and fiber versus selective bowel decontamination: a controlled trial in liver transplant recipients. *Transplantation* 2002; 74: 123-127a.

Rayes N, Hansen S, Seehofer D, Müller AR, Serke S, Bengmark S, Neuhaus P. Early enteral supply of fiber and lactobacilli versus conventional nutrition: a controlled trial in patients with major abdominal surgery. *Nutrition* 2002; 18: 609-15b.

Rayes N, Seehofer D, Theruvath T, Schiller A, Langrehr JM, Jonas S, Bengmark S, Neuhaus. Supply of pre and probiotics reduces bacterial infection rates after liver transplantation – a randomized, double-blind trial. *American Journal of Transplantation*, 2005; 5: 125-130.

Rivadeneira DE, Evoy D, Fahey TJ, Lieberman MD, Daly JM. Nutritional support of the cancer patient, 1998; 48: 69-80.

Roberfroid MB, Chicory fructo-oligosaccharides and the gastrointestinal tract. 2000; 16(7/8)677-679.

Rombeau JL. Investigation of short-chain fatty acids in humans. *Clinical Nutrition* 2004; (suppl 1): 19-23.

Rombeau, JL, Kriple SA. Metabolic and intestinal effects of short-chain fatty acids. *JPEN*, 1990; 14: 181S-185S.

Rust MD, Simpson JK, Lister. Nutritional issues in patients with severe neutropenia, 2000; *Seminars in Oncology Nursing* (2), 2:152-162.

Saavedra JM, Bauman RN, Perman MD, Yolken MD, Saavedra JM, Bauman NA, Oung I. Feeding of bifidobacterium bifidum and streptococcus thermophilus to infants in hospital for prevention of diarrhoea and shedding of rotavirus. (abstract) 2003; sept 22

Scalopio JS, Tarrosa VB, Stoner GL, Aspitia MA, Solberg JrLA, Atkinson JA. Audit of nutrition support for hematopoietic stem cell transplantation at a singlet institution. *Mayo Clin Proc* 2002 (77): 654-659.

Schneeman BO. Fiber, inulin and oligofructose: similarities and differences. *J Nutr* 1999; 129: 1424S-1427S.

Shils M. Principles of nutritional therapy. *Cancer* 1979; 43: 2093-2102.

Spaeth G, Gottwald T. Secretory immunoglobulin A intestinal mucin, and mucosal permeability in nutritionally induced bacterial translocation in rats. *Annals of Surgery* 1994; 220: 798-808.

Spiegel J, Rose R, Karabell, Frankos VH, Schimtt F. Safety and benefits of fructooligosaccharides as food ingredients. *Food Tecnology*, 1994; jan: 85-89.

Suchner U, Senfleben U, Eckart T, Sholz MR, Beck K, Murr, Enzenbach R, Peter AK. Enteral versus parenteral nutrition: effects on gastrointestinal function and metabolism. *Nutrition*, 1996: 13-22.

Swindsinski A Ladhoff A, Pernthaler A, Swidsinski S *et al.* Mucosal flora in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2002; 122: 44-54.

Tabela Brasileira de composição de alimentos / NEPA – UNICAMP 2004. Campinas: NEPA-UNICAMP: 44.

Tchekmedyian NS. Cost and benefits of nutrition support in cancer. *Oncology* 1995 (abstract)nov 9(suppl):79-84.

Thijs LG, Hack CE. Time course of cytokine levels in sepsis. *Intensive Care Med* 1995; 21 Suppl 2:S258-S263.

Tisdale MJ. Biology of cachexia. *J Natl Cancer Inst* 1997; dez 3; 89(23):1763-1773.

Ugarte H, Silva E, Mercan D, De Mendonca A, Vincent JL. Procalcitonin used as a marker of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med* 1999; 27(3):498-504.

Velázquez OC, Davies C, Marett R, Slavin JL, Fertag JM. Effect of oligosaccharides and fiber substitutes on short-chain fatty acid production by human faecal microflora. *Anaerobe* 2000; 6:87-92.

Ventura M, Sinderen DV, Fitzgerald GF, Zink R. Insights into the taxonomy, genetics and physiology of bifidobacterium. *Antonie van Leeuwenhek* 2004(abstract); 86: 205-223.

Viscoli C, Varnier O, Machetti M. Infections in patients with febrile neutropenia: epidemiology microbiology, and risk stratification. *Clinical Infectious Diseases* 2005; 40: S240-5.

Waitzberg D, Correa MITD. Nutritional assessment in the hospitalized patient. *Curr Opin Clin Metab Care* 2003; 6:531-538.

Waitzberg L, Ferrini MT. Exame físico e antropometria. In: Waitzberg D. *Nutrição Enteral e Parenteral na Prática Clínica*, 1999; 2ª ed. vol 2: São Paulo, Atheneu: cap.16: 255-278.

Watzl B, Girrbacch S, Roller M. Inulin, oligofructose and immunomodulation. *British Journal of Nutrition* 2005; 93 Suppl1:49-55.

Welters C, Heineman E, Thunnissen FBJM, Bogaard AVD, *et al.* Effect of dietary inulin supplementation on inflammation of pouch mucosa in patients with an ileal pouch-anal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 621-627.

Wiest, R, Rath, C.H. Bacterial translocation in the gut. *Best Practice and Research Clinical Gastroenterology*, 2003; (17), n 3: 397-425.

Wilmore DW, Shabert J. Role of glutamine in immunologic responses. *Nutrition*, 1988; 14: 618-26.

Wisplinghoff H, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Currents trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospital in the United States. *Clinical Infectious Diseases*, 2003; 36, 1103-10.

World Health Organization. *Diet nutrition and prevention de chornic diseases*. Geneva: WHO, 1990.

World Health Organization. *Obesity: Preventing and managing the global epidemic*. Geneva: WHO, 1997.p 9.

Younes H, Coudray C, Bellanger J, Demigné C, Rayssiguier Y, Rémésy C. Effects of two fermentable carbohydrates (inulin and resistant starch) and their combination on calcium and magnesium balance in rats. *Br J Nutr*, 2001; 186: 479-485.

Apêndice 1– Ficha clinico-nutricional

FICHA CLINICO - NUTRICIONAL

Grupo: A () B ()

Nome: _____ Sexo: () M () F

Idade: _____ Registro: _____

Diagnóstico: _____

Fase do tratamento: _____ Drogas:

VCT: _____ Prot.: _____

1- DADOS DE IDENTIFICAÇÃO

Início

Data	Peso Kg	IMC Kg/m ²	Alb g/dl	Pré albumina mg/dl	Prot. C reativamg/dl

Final (15° dia)

Data	Peso Kg	IMC Kg/m ²	Alb g/dl	Pré albumina mg/dl	Prot. C reativa mg/dl

2- HEMOCULTURAS E SEPSE

DATA	HEMOCULTURA DE SANGUE PERIFÉRICO (nome da bactéria)	HEMOCULTURA DE CATETER (nome da bactéria)	SEPSE *

3- CONCENTRAÇÃO DE BIFIDOBACTÉRIAS E PH

	ANTES DA SUPLEMENTAÇÃO	APÓS A SUPLEMENTAÇÃO

BIFIDOBACTÉRIAS		
PH		

4- ALTERAÇÃO INTESTINAL

Data	Diarréia	Constipação	Consist. N / E / M
1° dia			
2° dia			
3° dia			
4° dia			
5° dia			
6° dia			
7° dia			
8° dia			
9° dia			
10° dia			
11° dia			
12° dia			
13° dia			
14° dia			
15° dia			

5- PESAGEM DIRETA CONSUMO ALIMENTAR – 3 DIAS

Dia	Valor Calórico Total	CHO	PTN	LIP	Fibra

Falências Orgânicas: () renal () hepática () choque séptico
() hemorragia digestiva

COMPLICAÇÕES:

respiratórias: () Pneumonia

metabólicas: () hiperglicemia () anormalidades de eletrólitos

Internação na UTI () Sim () Não

Óbito () Sim () Não

Apêndice 2 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TÍTULO DA PESQUISA: USO DE PREBIÓTICO EM PORTADORES DE NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS SUBMETIDOS À QUIMITERAPIA

O(a) senhor(a) está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa. Antes de decidir se deseja participar, é importante que o(a) senhor(a) entenda por que esta pesquisa será feita, como suas informações serão usadas, o que o estudo irá envolver e os possíveis benefícios, riscos e desconfortos envolvidos. Por favor, leia com atenção e cuidado as informações a seguir e se desejar, discuta com sua família e com o seu médico, para que a decisão sobre a sua participação possa ser uma decisão bem informada. Se estiver participando de um outro estudo, o (a) senhor(a) não poderá participar deste.

QUAL OBJETIVO DESTES ESTUDO E QUAIS AS INFORMAÇÕES DISPONÍVEIS?

Este estudo está sendo realizado na unidade de Transplante de Medula Óssea (TMO) do Centro de Pesquisas Oncológicas – Cepon e o principal pesquisador é a nutricionista e mestranda Telma Búrigo, com a orientação da professora Dr^a Regina L. Fagundes da Universidade Federal de Santa Catarina.

O objetivo desta pesquisa, é avaliar o efeito da suplementação (ingestão) de um tipo de fibra chamada de frutooligossacarídeo (FOS), também conhecido como prebiótico e a sua relação com o aumento da quantidade de bactérias benéficas que estão dentro do organismo e a redução de infecção.

A duração da suplementação será de quinze dias. Alguns pacientes irão receber o prebiótico (fos) que é um produto em pó e sem sabor e outros, o placebo (substância que não exerce efeito nenhum).

Para que o (a) senhor (a) compreenda melhor esta pesquisa, serão esclarecidas algumas questões.

O intestino grosso humano possui (muitas) bactérias boas e malélicas que vivem em equilíbrio, sem prejudicar o organismo. Quando você está doente, a suas defesas estão baixas (situação comum nos pacientes com câncer no sangue) e este equilíbrio fica prejudicado facilitando então o crescimento das bactérias malélicas. Estas bactérias

podem atravessar a parede do intestino grosso chegando até o sangue. Esta situação é chamada de translocação bacteriana. Além disso, com o tratamento de quimioterapia, o seu corpo pode sofrer alguns efeitos colaterais como: feridas na boca, diarreia, prisão de ventre e destruição das células da parede do intestino. A destruição destas células pode deixar o intestino careca e ajudar na passagem das bactérias maléficas para o sangue, aumentando ainda mais os riscos de contrair infecções. Estas infecções podem trazer prejuízos como aumentar o tempo de internação e aumentar o risco de morte.

Vários estudos mostraram vantagens em receber a suplementação deste tipo de fibra (frutooligossacarídeos- FOS) chamado de prebiótico. Os pacientes que receberam o FOS, tiveram um aumento na quantidade de bactérias benéficas no intestino grosso diminuindo assim o crescimento das bactérias maléficas e com isso, tiveram menor risco de infecção, menos diarreia e menor tempo de internação.

Este prebiótico (FOS) está presente em alguns alimentos e não é digerido pelas enzimas digestivas do estômago (substâncias que digerem os alimentos), chegando até o intestino grosso inteiro aonde são digeridas pelas bactérias. desta digestão é liberada uma substância (ácido graxo de cadeia curta) que fortalece as células da parede do intestino além de diminuir o crescimento das bactérias maléficas.

EU TENHO QUE PARTICIPAR?

Cabe ao(a) senhor (a) decidir se irá ou não participar. Mesmo que o(a) senhor(a) não queira participar do estudo, o(a) senhor(a) não terá nenhuma desvantagem, inclusive em relação ao tratamento médico e aos cuidados que o(a) senhor(a) tenha direito de receber. Caso decida participar, o(a) senhor(a) irá receber este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para assinar. Mesmo que decida participar, o(a) senhor(a) ainda será livre para sair do estudo a qualquer momento, bastando para isso informar a sua desistência. Isso não irá afetar de maneira nenhuma, o padrão de cuidados que o(a) Senhor(a) irá receber.

Sua participação poderá ser interrompida sem o seu consentimento caso o(a) senhor(a) se torne inelegível (não ter certas características para continuar no estudo). Ocorrendo esta situação, o(a) senhor (a) será imediatamente informado (a).

O QUE ACONTECERÁ COMIGO SE EU PARTICIPAR ?

Antes de iniciar (1º dia) e quando terminar (16º dia) a ingestão do prebiótico (fos) ou placebo, o médico responsável irá solicitar alguns exames de sangue e de fezes. Este procedimento servirá para avaliar o efeito da suplementação. Também serão obtidos dados como: peso (uma vez/semana) e estatura (na internação). Para saber a quantidade de fibras da sua alimentação, todos os alimentos servidos, serão pesados antes e após serem consumidos (sobras), em dias alternados, durante o período do estudo. Além disso, será verificada diariamente a presença de diarreia, feridas na boca, enjôo, gases, prisão de ventre e cólicas na barriga, durante o mesmo período da suplementação.

Se o(a) senhor(a) for considerado elegível (tem certas características para o estudo), você será aleatoriamente designado para um dos 2 grupos, que são explicados a seguir: “aleatoriamente designado” significa que o(a) senhor(a) irá participar em um dos 2 grupos ao acaso, ou seja, através de um sorteio, contendo ambos os grupos em um envelope. desta forma, o(a) senhor(a) terá chances iguais de ser sorteado em um dos grupos. este estudo é duplo cego, o que significa que a nutricionista, o médico e o (a) senhor(a) não saberão em qual dos 2 grupos o(a) senhor (a) estará.

GRUPO A (suplementação com prebiótico) - frutooligosacarídeos-fos: os participantes irão receber durante 15 dias, 2 envelopes/dia (12 g) de FOS, diluídos em 100 ml de água mineral em 2 doses de 6g, via oral.

GRUPO B (suplementação com placebo): os participantes irão receber maltodextrina (um tipo de açúcar), durante 15 dias, 2 envelopes/dia (12 g) de placebo, diluído em 100 ml água mineral, em 2 doses de 6g, via oral.

QUAIS SÃO OS POSSÍVEIS EFEITOS COLATERAIS, RISCOS E DESCONFORTOS QUE POSSO TER SE PARTICIPAR?

Apesar de vários estudos não demonstrarem efeitos colaterais com esta quantidade de suplementação que iremos utilizar, é possível que o(a) senhor(a) possa apresentar os seguintes efeitos: gases, enjôos, e dor de barriga.

O QUE ACONTECERÁ COM AS INFORMAÇÕES DESTA PESQUISA E COMO OS DADOS PESSOAIS DO SENHOR (A) SERÃO UTILIZADOS?

Os dados referentes ao(a) senhor(a) serão sigilosos e privados, e a divulgação dos resultados visará apenas mostrar os possíveis benefícios obtidos na pesquisa em questão. A divulgação das informações no meio científico serão anônimas e em conjunto com as informações de todos os participantes da pesquisa, sendo que o(a) senhor(a) poderá solicitar informações durante todas as fases desta pesquisa, inclusive após a publicação da mesma.

QUE CUSTOS TEREI SE PARTICIPAR?

Por ser voluntário e sem interesse financeiro, o(a) senhor(a) não terá direito a nenhuma remuneração.

O (a) senhor(a) não terá que pagar pela suplementação nem pelos exames realizados no estudo.

QUAIS OS POSSÍVEIS BENEFÍCIOS QUE POSSO TER SE PARTICIPAR?

Espera-se que a suplementação deste tipo de fibra possa ajudar a recuperação do(a) Senhor(a). Os possíveis benefícios serão: menor número de infecções e menor tempo de internação hospitalar. Porém, isso não pode ser uma garantia. Pode ser que o(a) senhor(a) não tenha nenhum benefício com o estudo. Entretanto, as informações que obtivermos poderão nos ajudar a tratar melhor outras pessoas vítimas de doenças oncohematológicas (doença no sangue).

COM QUEM DEVO ENTRAR EM CONTATO SE NECESSITAR DE MAIS INFORMAÇÕES ?

Em caso de qualquer dano relacionado ao estudo, ou sempre que o(a) senhor(a) tiver qualquer dúvida sobre o estudo, por favor entre em contato com:

Prof^a. Dr^a Regina Lúcia Martins Fagundes

Telefone: (48) 3331-9784

Mestranda e nutricionista Telma Búrigo

Telefone: (48) 3251-7279

Endereço: Rod. Maurício S. Sobrinho, 5960 apto 306- Jurerê - Florianópolis-SC.

Se tiver dúvidas sobre seus direitos como responsável legal do sujeito da pesquisa, o(a) senhor(a) pode entrar em contato com:

Contato no Comitê de Ética: Enf^a Cássia Cristofolini Telefone: (48) 3331-1400

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu _____ recebi as informações sobre o estudo acima, além disso, li e entendi todas as informações fornecidas sobre minha participação nesta pesquisa.

Tive a oportunidade de discuti-las e fazer perguntas. Todas as minhas dúvidas foram esclarecidas satisfatoriamente e eu voluntariamente concordo em participar deste estudo.

Ao assinar este termo de consentimento esclarecido, estou de pleno acordo com os dados a serem coletados, podendo os mesmos ser utilizados conforme descrito neste termo de consentimento.

ANEXO

Entendo que receberei uma cópia assinada deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Florianópolis, de _____ de 2005.

_____ (/ /)

Assinatura do paciente

Nome do paciente

_____ (/ /)

Assinatura do pai/mãe ou responsável legal

Nome do pai/mãe ou responsável legal

_____ (/ /)

Assinatura da pessoa que aplicou este termo

Nome da pessoa que aplicou este termo

_____ (/ /)

Assinatura da testemunha imparcial

Nome da testemunha imparcial

ANEXO

Parecer Consubstanciado de Projeto de Pesquisa

Título do Projeto: Efeito da suplementação de prebiótico nas complicações sistêmicas em portadores de neoplasias hematológicas

Pesquisador Responsável Telma Búrigo

Data da Versão 10/11/04

Cadastro 017/2004

Data do Parecer 23/11/2004

Grupo e Área Temática III - Projeto fora das áreas temáticas especiais

Objetivos do Projeto

Geral- Verificar o efeito da suplementação de prebiótico (FOS) na incidência de complicações sistêmicas em pacientes com neoplasias hematológicas.

Específicos - Avaliar o estado nutricional considerando os parâmetros antropométricos e bioquímicos

- Determinar o consumo alimentar diário de macronutrientes e fibra alimentar utilizando o método de pesagem direta dos alimentos
 - Verificar o número de hemoculturas de sangue periférico positivo para bactérias entéricas
 - Verificar a suplementação de frutooligosacarídeos (FOS) e a sua relação com a concentração de ácidos graxos de cadeia curta presentes no conteúdo fecal
 - Avaliar a toxicidade intestinal através da presença de sintomas como: mucosite, náuseas, vômitos, diarreia, constipação e distensão abdominal
 - Correlacionar os diferentes parâmetros analisados com a incidência de infecções enterobacterianas
- _ Avaliar a resposta clínica através de dados relacionados a morbi-mortalidade.

Sumário do Projeto

A lesão da mucosa gastro intestinal (GI) é frequente na terapia citotóxica dos pacientes com neoplasia hematológica, principalmente aqueles submetidos a transplante devido as altas doses de quimioterapia. Como consequência a mucosa GI, torna-se careca favorecendo a invasão bacteriana, viral ou fúngica da parede intestinal, podendo causar má absorção, diarreia, mucosite e dor. Estas bactérias podem ultrapassar a parede do intestino grosso chegando até o sangue (translocação bacteriana).

Este estudo tem como objetivo avaliar o efeito da suplementação de um tipo de fibra chamada frutooligosacarídeo (FOS), também conhecido como prebiótico e a sua relação com a redução de infecção provocada por bactérias

É um estudo do tipo ensaio clínico, randomizado, duplo cego. Os pacientes serão escolhidos através de sorteio para participação em um dos grupos do estudo. Será realizado na unidade de Transplante de Medula Óssea (TMO) do CEPON.

Serão avaliados todos os pacientes com neoplasias hematológicas, submetidos à quimioterapia em altas doses e/ou transplante autogênico. Os pacientes serão distribuídos aleatoriamente em dois grupos: o grupo experimental receberá Frutooligosacarídeo (FOS) em pó, em pacotes contendo 6 gramas do produto, diluído em 100ml de água mineral purificada, oferecidos gradualmente na dose de um envelope por dia, por quatro dias, compreendendo o período de adaptação e a seguir duas vezes ao dia, totalizando até 12 gramas ao dia. A suplementação será iniciada no 1º dia de regime de quimioterapia e continuada por 21 dias. A via de administração será oral. Para o grupo controle será administrado Maltodextrina pó na mesma dose e obedecendo a mesma forma de preparo e tempo de administração.

A suplementação do prebiótico ou Maltodextrina será prescrito pela nutricionista, preparado e distribuído pelo serviço de copa da Unidade de TMO.

No dia anterior ao início do estudo e no 21º dia os pacientes serão avaliados nutricionalmente considerando dados antropométricos de altura, peso atual e classificado segundo o Índice de Massa Corpórea (IMC). Para avaliação dos dados bioquímicos serão coletados amostras de sangue para a realização de dosagens bioquímicas antes do início do estudo, no 7º, 14º e 21º dia da suplementação. Os efeitos tóxicos do regime quimioterápico relacionados a toxicidade

gastro intestinal serão avaliados diariamente por profissional de enfermagem treinado, considerando os critérios da OMS, durante o período do estudo.

Itens Metodológicos e Éticos	Situação
Título	Adequado
Autores	Adequados
Local de Origem na Instituição	Adequado
Projeto elaborado por patrocinador	Sim
Aprovação no país de origem	Não necessita
Local de Realização	Própria instituição
Outras instituições envolvidas	Não
Condições para realização	Adequadas

Comentários sobre os itens de Identificação

Local de realização : Setor TMO no CEPON

Introdução	Adequada
------------	----------

Comentários sobre a Introdução

Objetivos	Adequados
-----------	-----------

Comentários sobre os Objetivos

Pacientes e Métodos	
Delineamento	Adequado
Tamanho de amostra	Total 40 Local
Cálculo do tamanho da amostra	Não informado
Participantes pertencentes a grupos especiais	Menores de 18 anos
Seleção equitativa dos indivíduos participantes	Adequada
Critérios de inclusão e exclusão	Adequados
Relação risco- benefício	Adequada
Uso de placebo	Adequado
Período de suspensão de uso de drogas (wash out)	Não utiliza
Monitoramento da segurança e dados	Adequado
Avaliação dos dados	Adequada - quantitativa
Privacidade e confidencialidade	Adequada
Termo de Consentimento	Comentário
Adequação às Normas e Diretrizes	Sim

Comentários sobre os itens de Pacientes e Métodos

Sugerimos rever o termo de consentimento no que se refere aos artigos definidos que precedem os pronomes senhor(a)

Cronograma	Adequado
Data de início prevista	janeiro 2005
Data de término prevista	dez 2005
Orçamento	Adequado
Fonte de financiamento externa	Patrocínio privado

Comentários sobre o Cronograma e o Orçamento

Os exames de sangue e fezes fazem parte da rotina da unidade.
O patrocinador - Nutramed Prod. Funcionais - fornecerá o Prebiótico e o Placebo.

Referências Bibliográficas	Adequadas
----------------------------	-----------

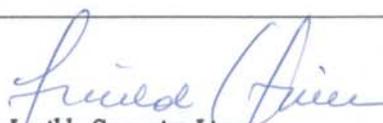
Comentários sobre as Referências Bibliográficas

Recomendação

Aprovar

Comentários Gerais sobre o Projeto

Encaminhar ao CEP os critérios da OMS, referentes a avaliação da toxicidade gastro intestinal.

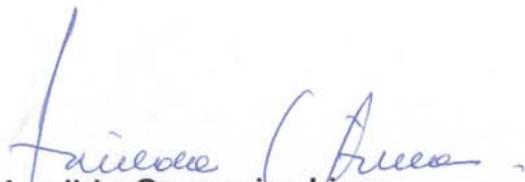
 Página 2-2
Dra. Lucilda Cerqueira Lima
 Coord. do Comitê de
 Ética em Pesquisa
 CEPON



DECLARAÇÃO

Declaro para os devidos fins e efeitos legais que o Comitê de Ética em Pesquisa CEP-CEPON, em reunião de 14 de junho de 2005, referente ao Projeto de pesquisa " Uso de Prebiótico em Pacientes Portadores de Neoplasias Hematológicas Submetidos à Quimioterapia", aprovou o TCLE versão 2 e a Emenda nº 01, ambos datados de 23 de maio de 2005.

Florianópolis, 14 de junho de 2005.



Lucilda Cerqueira Lima
Coordenadora do CEP-CEPON

- Alteração do critério de avaliação do efeito da fibra:

De: Para determinação da concentração de Ácido Graxos de Cadeia Curta, amostra de fezes serão coletadas e analisadas antes do início da suplementação e no 21º dia após a suplementação.

Para: Para determinação da concentração de Bifidobactérias, amostras de fezes serão coletadas e analisadas antes do início e no dia posterior ao último dia da suplementação. O cultivo dos microrganismos presentes no material fecal deve ser realizado no período máximo de 8 horas e mantidas em jarro com atmosfera anaeróbica. Será adotado como base, o meio Reinforcer Clostridial Agar® (RCA BBL 11564). Será utilizado, o sistema comercial de geração de atmosfera anaeróbica (Anaerobac da Probac®). O pH das fezes será avaliado por meio de fitas de pH. As análises serão realizadas pelo Departamento de Análises Clínicas da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), na disciplina de Microbiologia Clínica.

- Alteração dos critérios de alterações intestinais

De: Os efeitos tóxicos do regime quimioterápicos intestinais como mucosite, náuseas, vômitos, diarreia (três ou mais evacuações líquidas/dia), constipação e dor abdominal, serão avaliadas e classificadas diariamente por um profissional da enfermagem treinado, considerando os critérios da OMS (WHO 1995) durante o período do estudo.

Para: As alterações intestinais provocados pela terapia quimioterápica como, diarreia (três ou mais evacuações líquidas/dia), constipação (três dias ou mais sem evacuar), mucosite e dor abdominal serão verificadas e classificadas diariamente por um profissional da enfermagem treinado, durante o período do estudo.



Ilmo Sra.

Lucilda Cerqueira Lima

Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa do CEPON

Florianópolis, 23 de maio de 2005

Sra. Coordenadora

Encaminho a **Emenda nº 1**, datada de 23 de maio de 2005, para apreciação e aprovação deste comitê, o projeto de pesquisa referente ao protocolo nº **017/2004**, a ser desenvolvido na Unidade de Transplante de Medula Óssea do CEPON. Assim como a Versão 2 do TCLE datado de 23 de maio de 2005.

Esta emenda se justifica por diversas modificações ocorridas na metodologia, realizadas para atender de forma mais segura e científica esta pesquisa, favorecendo sua aplicação e desenvolvimento, além de facilitar o entendimento dos participantes.

▪ Alteração de Título:

De: Efeito da suplementação de Prebiótico nas complicações sistêmicas em portadores de neoplasias hematológicas

Para: Uso de prebiótico em pacientes portadores de neoplasias hematológicas submetidos à quimioterapia

▪ Alteração de Tempo de suplementação:

De: A suplementação será iniciada no primeiro dia do regime de quimioterapia e continuada por 21 dias.

Para: O prebiótico será administrado diariamente por um período de 15 dias a partir do primeiro dia da quimioterapia.

▪ Alteração dos Objetivos:

De: Geral - Verificar o efeito da suplementação de prebiótico (FOS) na incidência de complicações sistêmicas em pacientes com neoplasias hematológicas.

Para: Estudar o efeito da suplementação de prebiótico (FOS) em pacientes com neoplasias hematológicas submetidos à quimioterapia.

De: Específicos Avaliar o estado nutricional considerando os parâmetros antropométricos e bioquímicos


Cassia Cristofolini
Secretária do CEP

- Determinar o consumo alimentar diário de macronutrientes e fibra alimentar utilizando o método de pesagem direta dos alimentos

- Verificar o número de hemoculturas de sangue periférico positivo para bactérias entéricas
- Verificar a suplementação de frutooligosacarídeos (FOS) e a sua relação com a concentração de ácidos graxos de cadeia curta presentes no conteúdo fecal.
- Avaliar a toxicidade intestinal através da presença de sintomas como: mucosite, náuseas, vômitos, diarreia, constipação e distensão abdominal.
- Correlacionar os diferentes parâmetros analisados com a incidência de infecções enterobacterianas.
- Avaliar a resposta clínica através de dados relacionados à morbi-mortalidade

- Para:** - Determinar a concentração de bifidobactérias e pH, por meio de exame de coprocultura específica de bifidobactérias
- Verificar a presença de sepse
- Caracterizar o estado nutricional considerando parâmetros antropométricos, bioquímicos e dietéticos
- Verificar a presença de sintomas como: diarreia e constipação

- Alteração dos Critérios de Inclusão:
 - De:** Serão avaliados todos os pacientes com neoplasias hematológicas submetidos à quimioterapia com altas doses e/ou transplante de células tronco hematopoéticas autogênico internados na Unidade de TMO do CEPON, durante o período do estudo.

 - Para:** 1) Pacientes que aceitarem participar do estudo
 - 2) Portadores de leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia linfóide aguda (LLA), linfoma de Hodgkin (LH) e linfoma não Hodgkin (LNH) submetidos a ciclos de quimioterapia em dose agressivas com tempo de internação igual ou superior a 15 dias.
 - 3) Pacientes que aceitarem alimentação por via oral

- Alteração dos Critérios de Exclusão:
 - De:** Os critérios de exclusão do estudo: pacientes que apresentarem insuficiência respiratória necessitando de entubação traqueal e ventilação mecânica, choque não responsivo à reposição de fluidos, intolerância à nutrição oral ou enteral, período de internação menor que 20 dias ou recusa do paciente em participar ou permanecer no protocolo.

 - Para:** 1) Portadores de mieloma múltiplo
 - 2) Portadores de LMA, LLA, LH e LNH em ciclos de quimioterapia com doses não

▪ Alteração da Forma de Administração:

De: O prebiótico e o placebo serão diluídos em 100 ml de água mineral purificada, oferecidos gradualmente em 1 envelope/dia por 4 dias compreendendo o período de adaptação e a seguir 2 vezes por dia, por via oral totalizando até 12 g /dia.

Para: A suplementação do prebiótico ou placebo será de 1 envelope de 6g/dia, diluídos em 100 ml de água mineral, 2 x ao dia, totalizando 12 g dia, por via oral.

▪ Alteração do Critério de Avaliação de Infecção:

De: A infecção bacteriana será diagnosticada em caso de febre (temperatura axilar corporal $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$) e sinais específicos tais como: Pneumonia: tosse, dor no peito, infiltrado pulmonar, dispnéia e redução da pressão arterial. Sepse: com culturas sanguíneas positivas. Infecção do trato urinário: disúria e bacteriúria > 10.000 (unidades formadoras de colônias/ml).

Para: Os pacientes serão avaliados diariamente durante o período do estudo quanto à presença sepsis com ou sem culturas sanguíneas positivas. Com sinais específicos relacionados à pneumonia, redução da pressão arterial, frequência cardíaca $> 90/\text{min}$ (taquicardia), frequência respiratória $> 20/\text{min}$. Sintomas relacionados ao trato urinário como disúria e bacteriúria > 10.000 (unidades formadoras de colônias/ml) (NUCCI, 2001).

▪ Alteração do Critério de Avaliação Nutricional:

De: No dia anterior ao início do estudo e no 21º dia, os pacientes serão avaliados nutricionalmente considerando os dados antropométricos de altura, peso atual e classificados segundo o Índice de Massa Corpórea (IMC) conforme técnicas descritas na literatura. Para avaliação dos dados bioquímicos, serão coletadas amostras de sangue para a realização das dosagens bioquímicas antes do início, 7º, 14º e 21º dia da suplementação. As análises laboratoriais incluirão: albumina, pré-albumina e proteína C reativa séricas.

Para: O IMC será obtido no dia anterior ao início da suplementação e no dia seguinte a sua suspensão. O IMC será calculado por meio da fórmula; $\text{IMC} = P / (A)^2$, sendo P= peso, em quilogramas, e A= altura, em metro elevado ao quadrado (Kg/m^2).

Para avaliação dos dados bioquímicos, serão coletadas amostras de sangue para a realização das dosagens bioquímicas antes do início e no dia posterior ao último dia da suplementação. As análises laboratoriais do soro incluirão: albumina, pré-albumina e proteína C reativa.