

Alterações metabólicas em crianças com câncer hematológico submetidas ao transplante de medula óssea alogênico

Metabolic alteration in children with blood cancer undergoing homologous bone marrow transplantation

Suellen Martins Pinheiro¹
Viviane Dias Rodrigues²
Marco Antonio da Silva Pinto³
Cecília Noronha de Miranda Carvalho⁴
Cecília Lacroix de Oliveira⁴
Cláudia dos Santos Cople Rodrigues⁵

¹ Mestre em Alimentação, Nutrição e Saúde. Instituto de Nutrição. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Especialista em Nutrição em Oncologia, Instituto Nacional de Câncer. Nutricionista do Hospital Federal de Bonsucesso.

² Especialista em Nutrição em Oncologia, Instituto Nacional de Câncer. Nutricionista Supervisora de Clínica do Hospital do Câncer I—INCA/MS.

³ Mestrando em Clínica Médica. Faculdade de Medicina. Universidade Federal do Rio de Janeiro. Nutricionista do Hospital Municipal Dr. Moacyr Rodrigues do Carmo.

⁴ Professora Adjunta, Dept^o de Nutrição Aplicada. Instituto de Nutrição. Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

⁵ Professora Adjunta, Dept^o de Nutrição Aplicada. Instituto de Nutrição. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Coordenadora do Ambulatório de Nutrição em Hematologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto-UERJ.

Correspondência / Correspondence
Cecília Noronha de Miranda Carvalho
E-mail: cecicarvalho@terra.com.br

Resumo

O Transplante de Medula Óssea (TMO) tem sido a forma de tratamento de muitos cânceres hematológicos infantis. Pacientes receptores de TMO alogênico podem apresentar a doença enxerto contra-hospedeiro. Na profilaxia desta complicação, utilizam-se drogas imunossupressoras, que se usadas por longo período, poderão levar a alterações metabólicas. O aumento da sobrevida em crianças que realizaram TMO requer atenção aos efeitos colaterais tardios do tratamento. Este artigo visa a descrever as principais modificações metabólicas em crianças com câncer hematológico pós-transplante de medula óssea alogênico. Trata-se de estudo de revisão da literatura, no qual foi feita análise crítica de artigos científicos sobre o assunto, publicados nos últimos 15 anos, nas bases de dados Medline, SciELO e Lilacs. A terapia medicamentosa no pós-transplante de medula óssea pode acarretar alterações no metabolismo de carboidratos e lipídios. Os pacientes, após o TMO, parecem estar expostos prematuramente aos efeitos cardiovasculares prejudiciais da resistência à insulina e das dislipidemias, e a dieta desbalanceada se torna mais um fator contribuinte para essas alterações nas fases iniciais da vida. Esses dados devem nortear os profissionais de saúde, a fim de que atuem de forma preventiva, reconhecendo as complicações, de modo a instituir a terapia nutricional pertinente e objetivando prevenir os eventos cardiovasculares precoces.

Palavras-chave: Transplante de Medula Óssea. Resistência à Insulina. Hipertrigliceridemia. Imunossupressores. Dietoterapia.

Abstract

The Bone Marrow Transplantation (BMT) has been the eligible treatment of many hematological cancers in children. Receptors of homologous BMT may present graft-versus-host disease. Immunosuppressive drugs used to prevent this complication may lead to metabolic changes if used for long time. As survival increases post-BMT, children are more susceptible of late side effects of treatment. This article aim to describe the main metabolic modifications in children with homologous blood cancer post-BMT. It reviews scientific papers on the subject, published in the last 15 years in Medline, Lilacs and SciELO. Drug therapy in post-BMT may change the metabolism of carbohydrates and lipids. In this period patients appear to be prematurely exposed to the harmful cardiovascular effects of insulin resistance and dyslipidemias, and unbalanced diet is one more factor contributing to these changes in the early stages of life. These data should guide healthcare professionals on order to act in a preventive manner, recognizing the complications to establish the appropriate nutrition therapy to prevent early cardiovascular events.

Key words: Bone Marrow Transplant. Insulin Resistance. Hypertriglyceridemia. Immunosuppressive Agents. Diet Therapy.

Introdução

O câncer infantil representa 0,5% a 3% de todos os tumores na maioria das populações (Brasil, 2006). No Brasil, a partir dos dados obtidos do Registro de Câncer de Base Populacional (RCBP), observou-se que os tumores pediátricos variam de 1,34% (Goiânia, 1996-2000) a 5,26% (Araçaju, 1996), considerando a idade limite de 18 anos (Reis et al., 2007). As leucemias e os linfomas estão entre os tumores pediátricos mais comuns em todo o mundo, sendo a leucemia o câncer de maior ocorrência em crianças (Reis et al., 2007) e

o linfoma, o segundo tumor mais incidente na população infantil nos países em desenvolvimento (Brasil, 2006).

O tratamento para o câncer pediátrico se expandiu muito nas últimas décadas. No Brasil, as crianças e os jovens com leucemia linfóide aguda (LLA) curam-se em 70% a 80% dos casos (Brasil, 2003).

O tratamento atual do câncer infantil abrange, segundo o tipo de neoplasia e os fatores de risco, as modalidades terapêuticas de cirurgia, radioterapia, quimioterapia e transplante de medula óssea (TMO), este último empregado em cerca de 5% a

10% dos pacientes pediátricos com câncer (Bouzas, 2000; Lautaro, 2000). O procedimento do TMO consiste na infusão intravenosa de células progenitoras hematopoiéticas, com o objetivo de restabelecer a função medular nos pacientes com medula óssea danificada ou defeituosa (Anasetti et al., 1994).

As complicações do TMO podem ser agudas ou crônicas e dependem da presença ou ausência da doença de base, do tipo de transplante, da quimioterapia preparatória, do regime de radioterapia e do uso de imunossupressores no pós-transplante (Garófolo et al., 2006).

Pacientes receptores de TMO alogênico, cuja medula óssea é adquirida de um doador, recebem regimes de condicionamento com altas doses de quimioterapia, com o objetivo de preparar aquele organismo para receber a nova medula (Garófolo et al., 2006). Após esse transplante, são necessárias elevadas doses de imunossupressores como profilaxia para a doença enxerto contra-hospedeiro (DECH), que se caracteriza por uma reação da nova medula incidindo sobre linfócitos T remanescentes do receptor (Bouzas, 2000; Castro et al., 2001; Reis et al., 2004).

A DECH pode manifestar-se de forma aguda, quando ocorre até 100 dias de pós-transplante e acomete principalmente a pele, o fígado e o trato gastrointestinal (Anasetti et al., 1994; Balduzzi et al., 1995; Castro et al., 2001) ou pode tornar-se crônica, quando persiste após esse prazo, caracteri-

zando-se por uma síndrome clínico-patológica que envolve vários órgãos e sistemas, assemelhando-se às doenças autoimunes (Sullivan et al., 1991; Bouzas, 2000).

Após o TMO, os pacientes apresentam risco de 20% a 80% de desenvolver DECH aguda, dependendo do tipo de doador (Sanders, 1997; Castro et al., 2001). Já a DECH na forma crônica incide em aproximadamente 13% das crianças transplantadas antes dos 10 anos e em 30% das crianças entre 10 e 19 anos (Castro et al., 2001).

O emprego de altas doses de imunossupressores nas crianças em período pós-TMO acarreta alterações metabólicas principalmente no metabolismo de lipídios e de glicose (Hasse et al., 2001; Garófolo et al., 2006). O aumento da sobrevida em crianças que realizaram TMO alia-se à preocupação com os efeitos colaterais tardios do tratamento (Bouzas, 2000; Taskinen et al., 2000).

Este estudo visa a descrever as principais modificações metabólicas em crianças com câncer hematológico no período pós-transplante alogênico de medula óssea.

Método

Trata-se de estudo de revisão de literatura do tipo estado da arte, tendo sido pesquisados artigos publicados nos últimos 15 anos em revistas indexadas em bancos eletrônicos de grande relevância científica, como Medline, SciELO e Lilacs, nas línguas inglesa, espanhola e portuguesa.

As palavras-chave utilizadas foram: transplante de medula óssea, resistência à insulina, hipertrigliceridemia, imunossupressores e dietoterapia. Foram incluídos ainda documentos / manuais técnicos oficiais de instituições governamentais e de *experts* reconhecidos internacionalmente.

Cânceres hematológicos e Transplante de medula óssea

Os pacientes selecionados para o TMO devem apresentar uma enfermidade para a qual as opções terapêuticas convencionais resultem em uma sobrevida livre de doença menor do que aquela esperada após o transplante (Bouzas, 2000). Incluem-se neste critério: leucemia mielóide aguda (primeira, segunda ou terceira remissão ou após falha na indução); leucemia mielóide crônica; leucemia linfóide aguda (primeira, segunda ou remissões posteriores); leucemia linfóide aguda com cromossoma Philadelphia (Ph1) positivo (primeira ou segunda remissão); linfoma não-Hodgkin de risco intermediário ou alto (como terapia de salvamento após primeira recidiva); linfoma de Hodgkin (como terapia de salvamento) e linfoma linfoblástico (segunda remissão ou posteriores) (Bouzas, 2000; Lautaro, 2000).

O TMO pode ser do tipo alogênico, quando o paciente recebe a medula óssea de outra pessoa, familiar (doador aparentado) ou não (doador não aparentado); do tipo autogênico, que utiliza células do próprio paciente, coletadas antes do regime de condicionamento; ou do tipo singêni-

co, no qual o doador é um irmão gêmeo idêntico (Castro et al., 2001).

No TMO alogênico, os pacientes devem ter uma fonte adequada de células tronco provenientes, se possível, de um doador com antígenos de histocompatibilidade leucocitária compatível (HLA-compatível) (Bouzas, 2000).

Alterações metabólicas

Distúrbios no metabolismo de insulina decorrentes do TMO são pouco conhecidos (Taskinen et al., 2000; Socie et al., 1999). A hiperinsulinemia é considerada fator de risco independente para as doenças cardiovasculares (Després et al., 1996), uma vez que desempenha papel importante no desenvolvimento da dislipidemia e da hipertensão arterial (Balkau et al., 1999). Na resistência à insulina, a quantidade normal de insulina produz resposta biológica subnormal nos tecidos periféricos alvos (Laws et al., 1993), levando ao aumento dos triglicerídeos séricos devido à inibição do acúmulo destes dentro dos adipócitos, contribuindo diretamente para as alterações do perfil lipídico (Ziegler et al., 2001). A produção de glicose hepática aumentada na presença de excesso de ácidos graxos livres no soro prejudica o controle glicêmico, conduzindo eventualmente ao esgotamento das células das ilhotas pancreáticas levando ao *diabetes mellitus* (DM) tipo 2 (Taskinen et al., 2000).

Taskinen et al. (2000), em estudo realizado na Finlândia, analisaram 23 pacientes, sendo 14 do sexo feminino e nove do

masculino, com média de idade de 20,4 anos, que tinham realizado TMO alogênico há cerca de três a 18 anos e compararam com 13 pacientes em remissão de LLA e com 23 controles saudáveis. A prevalência de hiperinsulinemia foi de 52% nos pacientes pós-TMO, 31% no grupo de pacientes em remissão de LLA e nenhum no grupo de controles saudáveis ($p=0,0002$). Apresentaram metabolismo anormal de glicose 43%, 8% e 0% no pós-TMO, em remissão de LLA e nos controles saudáveis ($p=0,001$), respectivamente. Quanto à hipertrigliceridemia, 39%, 8% e 4% no pós-TMO, em remissão de LLA e nos controles saudáveis ($p=0,01$), respectivamente. O valor de HOMA (*Homeostasis Model Assessment*) foi mais alto nos pacientes pós-TMO do que nos controles saudáveis ($p=0,001$). A proporção de pacientes com resistência à insulina aumentou com o tempo pós-TMO. A combinação de hiperinsulinemia e hipertrigliceridemia foi encontrada em 39% dos 23 pacientes pós-TMO e em nenhum dos 23 controles saudáveis ($p<0,0001$).

O uso de agentes imunossupressores no pós-TMO pode levar a complicações como dislipidemia e DM tipo 2 (Hasse et al., 2001; Garófolo et al., 2006). Agentes imunossupressores, como a ciclosporina A e tacrolimus, predispõem ao diabetes por mecanismos como toxicidade celular, diminuição da síntese ou liberação de insulina e diminuição da sensibilidade periférica da insulina (Drachenberg et al., 1999; Weir et al., 1999). Entretanto, o risco de DM pós-transplante difere entre estas duas

terapias imunossupressoras. Quando o potencial diabetogênico dos dois agentes foi comparado diretamente, uma incidência significativamente maior de DM pós-transplante foi notável com a terapia com tacrolimus do que com a terapia com ciclosporina A (Mayer et al., 1997; Pirsch et al., 1997; Sato et al., 2003), pelo conhecido papel do tacrolimus na supressão da secreção de insulina sem afetar a produção de glucagon ou receptores de insulina (Spencer et al., 1997).

A ciclosporina apresenta efeitos diabetogênicos demonstrados em estudos experimentais, já que induz a diminuição da síntese e secreção de insulina e redução no volume das células β -pancreáticas, além de possíveis interações entre o uso de glicocorticóides e ciclosporina A por meio do citocromo P-450, aumentando o fenômeno de insulino-resistência (Weir; Fink, 1999).

Os glicocorticóides são drogas muito utilizadas no tratamento da DECH crônica (Castro et al., 2001). Reilly et al. (2001), em estudo com 26 crianças com LLA, com média de idade de 6,3 anos, verificou associação positiva entre o uso de dexametasona ou prednisona e o aumento da ingestão de energia (aproximadamente 20%), ao comparar cada criança com ela mesma na semana anterior ao tratamento e nos cinco dias de tratamento.

Os efeitos adversos das drogas utilizadas no pós-TMO contribuem para o aumento da incidência de doença cardiovascular nesses pacientes (Kasiske et al., 2000; Rogers et al.,

2005). A mortalidade global a longo prazo é mais alta em pacientes que foram submetidos ao TMO vários anos após o transplante que na população em geral, da mesma idade (Socie et al., 1999), mas a verdadeira frequência de morbidade cardiovascular pós-TMO é desconhecida (Taskinen et al., 2000).

Manejo nutricional

A dieta desbalanceada, quando somada às alterações metabólicas obser-

vadas nos pacientes pós-TMO, torna-se mais um fator contribuinte para obesidade infantil e suas complicações (Gidding et al., 2006; Santos et al., 2006). Acredita-se que o adequado manejo nutricional nessas crianças poderia prevenir o aparecimento precoce das alterações metabólicas ou, uma vez instaladas, reduzi-las.

O quadro 1 apresenta os principais cuidados nutricionais para o tratamento da dislipidemia na infância.

Quadro 1 - Cuidados nutricionais na dislipidemia infantil.

Item	Recomendação	Justificativa
Ácidos graxos saturados	≤ 7% do total energético/dia (SBC, 2005)	Em excesso, causam aumento do colesterol plasmático e do LDL-colesterol (NCEP, 2001)
Ácidos graxos trans	Consumo desaconselhado	Formados no processo de hidrogenação de óleos vegetais líquidos. Contribuem para o aumento do colesterol total, da fração LDL-colesterol e diminuição da fração HDL-colesterol (Lichtenstein; Deckelbaum, 2001)
Ácidos graxos poli-insaturados	≤ 10% do total energético/dia (SBC, 2005)	Consumo desproporcional entre ômega 6 e ômega 3 pode ter efeito aterogênico, aumentando os níveis de LDL-colesterol (Brasil, 2005; SBC, 2005)
Colesterol	≤ 200 mg/dia (SBC, 2005)	Evitar o consumo de alimentos fontes de colesterol a fim de não agravar a formação de placas ateromatosas (Kavey et al., 2003)

Os profissionais de saúde desempenham papel importante na educação para a promoção da saúde de crianças e adolescentes, no que diz respeito aos comportamentos saudáveis (SBC, 2005). No entanto, nesta faixa etária, além de inúmeros fatores da vida moderna, o estresse emocional, associado à preferência por alimentos doces e gordurosos, representa um obstáculo à modificação no estilo de vida. A intervenção psicológica comportamental é atualmente reconhecida como a que oferece maior índice de sucesso quanto às mudanças de hábitos de vida, dentre as quais, as modificações alimentares (Step-toe; Marmot, 2003; SBC, 2005).

Discussão

Além dos fatores relatados, é importante destacar que outros tratamentos utilizados nos pacientes como opção de cura antes do transplante e no regime de condicionamento, como a quimioterapia, podem contribuir para o desenvolvimento de alterações metabólicas por dano aos órgãos endócrinos, induzindo deficiências hormonais. Outros prejuízos podem ocorrer em sistemas não-hormonais, como por exemplo, alterações no metabolismo do magnésio, conduzindo a desordens metabólicas. Finalmente, tratamentos sistêmicos podem ter efeitos mais diretos e prejudiciais no endotélio vascular. Considerando o papel potencial da disfunção endotelial no início do desenvolvimento da síndrome metabólica, podemos especular que o dano ao endotélio resultante do tra-

tamento quimioterápico também pode contribuir para as desordens metabólicas em sobreviventes de câncer a longo prazo (Nuver et al., 2002).

O *European Group for Blood and Marrow Transplantation* estudou 798 pacientes que sobreviveram por mais de cinco anos após o TMO, incluindo 328 crianças, e encontrou a frequência de 20-50% de disfunção endócrina (Duell et al., 1997).

Somali et al. (2005), ao estudarem 72 sobreviventes de transplante de células tronco hematopoiéticas, com idade entre 16 e 56 anos, sem história de disfunção da tireóide, demonstrou que 6% dos homens e 5% das mulheres desenvolveram hipotireoidismo após uma média de seguimento de 1,5 anos (0.2-9.8 anos). Em 13% das mulheres e 5% dos homens, foi encontrado hipotireoidismo subclínico.

Outro procedimento que pode contribuir para as alterações metabólicas, como a hiperinsulinemia, é a irradiação corporal total utilizada em alguns condicionamentos do TMO (Lorini et al., 1995).

Seja qual for a origem, todas as alterações metabólicas observadas a longo prazo em pacientes que se submeteram ao TMO são frequentemente subestimadas e acabam comprometendo a qualidade de vida dos pacientes.

Diversos autores evidenciam a relação das alterações metabólicas sobre a complacência vascular, aumentando a rigidez dos vasos, contribuindo assim, para o desenvolvimento de lesões precoces de arterios-

clerose, sendo mais agressivas nos jovens do que nos adultos (McGill et al., 2000; Hillier & Pedula, 2003; Gungor et al., 2005; Sociedade Brasileira de Diabetes, 2006).

Conclusões

Os pacientes, após TMO parecem expostos prematuramente aos efeitos cardiovasculares prejudiciais da resistência a insulina e das dislipidemias, aumentando o risco para

doença cardiovascular precoce nesse grupo. Os mecanismos de desenvolvimento de distúrbios metabólicos e aterosclerose precoce em sobreviventes do TMO não estão completamente elucidados. No entanto, os profissionais de saúde devem atuar de forma preventiva contra a dislipidemia e o DM tipo 2, reconhecendo-os de forma mais precocemente possível, possibilitando a terapia nutricional precoce e prevenindo a morte por doença coronariana.

Referências

- ANASETTI, C. et al. Marrow transplants from HLA-matched unrelated donors: An NMDP update and Seattle experience. *Bone Marrow Transplant*, v. 13, p. 693-5, 1994.
- BALDUZZI, A. et al. Unrelated donor marrow transplantation in children. *Blood*, v. 86, . 3.247-56, 1995.
- BALKAU, B.; CHARLES, M.; GROUP, E. Comments on the provisional report from the WHO consultation. *Diabet Med*, v. 16, p. 442-43, 1999.
- BOUZAS, L.F.S. Transplante de medula óssea em pediatria e transplante de cordão umbilical. *Medicina*. Ribeirão Preto, v. 33, p. 241-263, 2000.
- CASTRO, JR., C.G.C.; GREGIANIN, L.J.; BRUNETTO, A.L. Transplante de medula óssea e transplante de sangue de cordão umbilical em pediatria. *J Pediatr*. V. 77, n. 5, p. 345-60, 2001.
- DESPRÉS, J.P et al. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med*, v. 334, p. 952-57, 1996.
- DRACHENBERG, C.B. et al. Islet cell damage associated with tacrolimus and cyclosporine: Morphological features in pancreas allograft biopsies and clinical correlation. *Transplantation*, v. 68, p. 392-402, 1999.
- DUELL, T. et al. Health and functional status of long-term survivors of bone marrow transplantation. EHSCT Working Party on Late Effects and EULEP Study Group on Late Effects. European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Ann Intern Med*, v. 126, n. 3, p. 184-92, 1997.
- GARÓFOLO, A. et al. Perfil de lipoproteínas, triglicérides e glicose plasmáticos de pacientes com câncer durante o transplante de medula óssea. *Rev. Nutr*. Campinas, v. 19, n. 2, p. 281-8, 2006.
- GIDDING, S.S. et al. Dietary recommendations for children and adolescents: a guide for practitioners. *Pediatrics*, v. 117, p. 544-59, 2006.
- GUNGOR, N. et al. Early signs of cardiovascular disease in youth with obesity and type 2 diabetes. *Diabetes care*, v. 28, p. 1.219-21, 2005.
- HASSE, J.; ROBERTS, S. Transplantation. In: ROMBEAU, J.L.; ROLANDELLI, R.H. (Eds.). *Clinical nutrition parenteral nutrition*. Philadelphia: WB Saunders, 2001.
- HILLIER, T.; PEDULA, L.K. Complications in young adults with early-onset type 2 diabetes. *Diabetes care*, v. 26, p. 2.999-3005, 2003.

- KASISKE, B.L.; CHAKKERA, H.A.; ROEL, J. Explained and unexplained ischemic heart disease risk after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*, v. 11, p. 1.735, 2000.
- KAVEY, R.E. et al. American Heart Association: Guidelines for primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease beginning in childhood. *Circulation*, v. 107, n. 11, p. 1.562-6, 2003.
- LAUTARO, V.P. Câncer en pediatria: aspectos generales. *Rev Chil Pediatr*, v. 71, n. 4, p. 283-95, 2000.
- LAWS, A.; REAVEN, G.M. Insulin resistance and risk factors for coronary heart disease. *Baillieres Clin Endocrinol Metab*, v. 7, p. 1.063-78, 1993.
- LICHTENSTEIN, A.H.; DECKELBAUM, R.J. AHA Science Advisory. Stanol/sterol ester-containing foods and blood cholesterol levels. A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism of the American Heart Association. *Circulation*, v. 103, n. 8, p. 1.177-9, 2001.
- LORINI, R. et al. Hyperinsulinemia in children and adolescents after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*, v. 15, p. 873-7, 1995.
- MAYER, A.D. et al. Multicenter randomized trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporine in the prevention of renal allograft rejection: A report of the European Tacrolimus Multicenter Renal Study Group. *Transplantation*, v. 64, p. 436-43, 1997.
- McGILL, H.C. et al. Origin of atherosclerosis in childhood and adolescence. *Am J Clin Nutr*, v. 72, suppl., p. 1.307-15, 2000.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Coordenação-Geral da Política de Alimentação e Nutrição. *Guia alimentar para a população brasileira: promovendo a alimentação saudável*. Brasília: Ministério da Saúde; 2005. 236p. (Série A. Normas e Manuais Técnicos).
- BRASIL. Ministério de Saúde. Instituto Nacional de Câncer. *A situação do câncer no Brasil*. Rio de Janeiro: INCA, 2006.
- BRASIL. Ministério de Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Câncer no Brasil: dados dos registros de base populacional. V. III. Rio de Janeiro: INCA; 2003.
- National Cholesterol Education Program. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*, v. 285, p. 2.486-96, 2001.
- NUVER, J. et al. The metabolic syndrome in long-term cancer survivors, an important target for secondary preventive measures. *Cancer Treat Rev*, v. 28, p. 195-214, 2002.
- PIRSCH, J.D. et al. A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation. *Transplantation*, v. 63, p. 977-83, 1997.
- REILLY, J.J. et al. Effect of glucocorticoid therapy on energy intake in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 86, n. 8, p. 3.742-5, 2001.
- REIS, R.S.; SANTOS, M.O.; THULER, L.C.S. Incidência de tumores pediátricos no Brasil. *Rev Bras Cancerol*, v. 53, n. 1, p. 5-15, 2007.
- REIS, M.A.L.; VISENTAINER, J.E.L. Reconstituição imunológica após o transplante de medula-óssea alogênico. *Rev Bras Hematol Hemoter*, v. 26, n. 3, p. 212-7, 2004.
- ROGERS, C.C. et al. Body weight alterations under early corticosteroid withdrawal and chronic corticosteroid therapy with modern immunosuppression. *Transplantation*, v. 80, n. 1, p. 26-33, 2005.
- SANDERS, J.E. Bone marrow transplantation for pediatric malignancies. *Pediatr Clin North Am*, v. 4, p. 1.005-20, 1997.

- SANTOS, C.R.B. et al. Fatores dietéticos na prevenção e tratamento de comorbidades associadas à síndrome metabólica. *Rev Nutr*. Campinas, v. 19, n. 3, p. 389-401, 2006.
- SATO, T. et al. Diabetes Mellitus after transplant: Relationship to pretransplant glucose metabolism and tacrolimus or cyclosporine A-based therapy transplantation. *Transplantation*, v. 76, n. 9, p. 1.320-6, 2003.
- SOCIE, G. et al. Long-term survival and late deaths after allogeneic bone marrow transplantation. *N Engl J Med*, v. 341, p. 14-21, 1999.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. I Diretriz de Prevenção da Aterosclerose na Infância e na Adolescência. *Arq Bras Cardiol*, v. 85, supl. VI, 2005.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. *Tratamento e acompanhamento do Diabetes Mellitus: Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes*. Rio de Janeiro: Diagraphic Editora, 2006.
- SOMALI, M. et al. Thyroid dysfunction in adult long-term survivors after hemapoeitic stem-cell transplantation (HSCT). *Horm Metab Res*, v. 37, n. 8, p. 494-9, 2005.
- SPENCER, C.M.; GOA, K.L.; GILLIS, J.C. Tacrolimus: an update of its pharmacology and clinical efficacy in the management of organ transplantation. *Drugs*, v. 54, p. 925, 1997.
- STEPTOE, A.; MARMOT, M. Burden of psychosocial adversity and vulnerability in middle age: associations with biobehavioral risk factors and quality of life. *Psychosom Med*, v. 65, n. 6, p. 1.029-37, 2003.
- SULLIVAN, K.M. et al. Chronic graft-versus-host disease and other late complications of bone marrow transplantation. *Semin Hematol*, v. 28, p. 250-9, 1991.
- TASKINEN, M. et al. Impaired glucose tolerance and dyslipidaemia as late effects after bone-marrow transplantation in childhood. *Lancet*, v. 356, n. 9.234, p. 993-7, 2000.
- WEIR, M.R.; FINK, J.C. Risk for posttransplant diabetes mellitus with current immunosuppressive medications. *Am J Kidney Dis*, v. 34, p. 1-13, 1999.
- WEIR, M.R.; FINK, J.C. Risk for posttransplant diabetes mellitus with current immunosuppressive medications. *Am J Kidney Dis*, v. 34, p. 1-13, 1999.
- ZIEGLER, O. et al. Macronutrients, masse grasse, flux d'acides gras et insulinosensibilité. *Diabetes Metab*, v. 27, p. 261-70, 2001.

Recebido em: 19/4/2010

Aprovado em: 10/5/2010