



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

FISIOLOGIA DA CAQUEXIA

Trabalho submetido por
Catarina Vicente Gonçalves
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Novembro de 2014



INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

FISIOLOGIA DA CAQUEXIA

Trabalho submetido por
Catarina Vicente Gonçalves
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Professor Doutor Jorge Fonseca

Novembro de 2014

AGRADECIMENTOS

Um agradecimento especial ao meu orientador, Professor Doutor Jorge Fonseca, pela sua orientação ao longo da realização deste trabalho

Quero agradecer a todas as pessoas envolvidas em todo a minha construção e elaboração deste trabalho e ainda, a uma amiga muito especial, Ana Pessoa, pelo apoio e motivação que me transmitiu em todos os momentos.

Aos meus Professores de curso pelos conhecimentos que me transmitiram e pela sua disponibilidade na realização deste.

Por último, à minha família, pelo apoio, motivação e compreensão que me deram. Um agradecimento especial à minha mãe, pai e irmã, por confiarem nas minhas capacidades e pelos valores que me transmitiram.

RESUMO

A caquexia é uma síndrome de desnutrição multifatorial que se caracteriza por uma perda de peso e perda de massa muscular. Esta síndrome parte de uma doença subjacente e pode estar presente em várias doenças crónicas como por exemplo HIV, doença renal crónica, DPOC, doença hepática crónica, insuficiência cardíaca congénita e cancro.

Com este trabalho, pretendeu-se entender a definição de caquexia, o seu mecanismo de ação, fisiopatologia e possíveis tratamentos na caquexia associada ao cancro.

A caquexia oncológica é classificada em diferentes fases, (pré-caquexia, caquexia e caquexia refratária) e abrange uma variedade de biomarcadores que podem ser analisados através do plasma, da urina, do tumor e do músculo-esquelético do doente. O desenvolvimento desta síndrome deriva de causas várias, nomeadamente de fatores hormonais, como a produção de leptina, grelina e o neuropéptido y, bem como de fatores metabólicos. A perda de músculo passa tanto pelo aumento de fatores catabólicos como pela diminuição de fatores anabólicos e relacionam-se sobretudo, com a via ubiquitina-proteosoma. No tumor, a produção de citocinas (TNF- α , IL-1, IL-6, IFN- γ) também contribui para o desenvolvimento da caquexia.

O tratamento da caquexia é bastante complexo. O acetato de megestrol é o tratamento de primeira linha. No entanto, muitos dos tratamentos utilizados estão ainda em estudo como o caso da grelina, inibidores da miostatina e agentes anti-citocinas. Além do tratamento farmacológico, o tratamento não farmacológico como exercício físico é também benéfico no tratamento da caquexia. Assim, propõe-se que a melhor opção para o seu tratamento seja uma terapêutica multimodal. Futuramente, pensa-se na utilização de agonistas b2 (formoterol), antagonistas da melanocortina e de SARM'S, para a prevenção e tratamento da caquexia.

Palavras-chave: caquexia, caquexia oncológica, citocinas, via da ubiquitina-proteosoma, acetato de megestrol, tratamento multimodal, formotero.

ABSTRACT

Cachexia is a multifactorial syndrome of malnutrition and is characterized by weight loss and muscle wasting. This syndrome is part of an underlying condition and may be present in several chronic diseases such as HIV, chronic kidney disease, COPD, chronic liver disease, congenital heart failure and cancer.

With this work, we sought to understand the definition of cachexia, its mechanism of action, pathophysiology and possible treatments in cachexia associated with cancer.

The cancer cachexia is classified into different stages (pre-cachexia, cachexia and cachexia refractory) and covers a variety of biomarkers that can be analyzed by plasma, urine, tumor and skeletal muscle of the patient. The development of this syndrome derives from various causes, including hormonal factors, such as the production of leptin, ghrelin and neuropeptide Y, as well as metabolic factors. The loss of muscle passes by the increase of catabolic factors and the decrease of anabolic factors and relate mainly to the ubiquitin-proteasome pathway. The production of cytokines by the tumor (TNF- α , IL-1, IL-6, IFN- γ) also contributes to the development of cachexia.

The treatment of cachexia is complex. megestrol acetate is the first line treatment. However, many of the treatments are still under study as the case of ghrelin, myostatin inhibitors and anti-cytokine agents. The non-drug treatment such as physical exercise is also beneficial in the treatment of cachexia. Thus, we propose that the best option for treatment is a multimodal therapy. In the future, it is believed the use of β_2 agonist (formoterol), antagonists of melanocortin and the use of SARM'S, for the prevention and treatment of cachexia.

Keywords: cachexia, cancer cachexia, cytokines, ubiquitin-proteasome pathway, megestrol acetate, multimodal treatment, formoterol.

ÍNDICE GERAL

AGRADECIMENTOS	3
RESUMO	5
ABSTRACT	6
ÍNDICE DE FIGURAS	9
ÍNDICE DE TABELAS	10
LISTA DE ABREVIATURAS.....	11
1. INTRODUÇÃO.....	15
2. CAQUEXIA	17
2.1 Diagnóstico da Caquexia	19
3. CAQUEXIA ONCOLÓGICA.....	22
3.1 Classificação da Caquexia Oncológica.....	23
3.2 Biomarcadores na Caquexia Oncológica.....	25
3.3 Fisiopatologia.....	27
3.3.1 Fatores Hormonais e Mediadores.....	28
3.3.2 Fatores Metabólicos	32
3.3.2.1 Metabolismo Energético.....	32
3.3.2.2 Metabolismo dos Lípidos	33
3.3.2.3 Metabolismo dos Carboidratos.....	35
3.3.3 Degradação da massa Muscular-Esquelética na Caquexia Oncológica.....	35
3.4 Diagnóstico da caquexia oncológica.....	40
3.5 Tratamento da Caquexia Oncológica.....	43
3.5.1 Tratamento Farmacológico	44
3.5.1.1 Estimulantes do Apetite e Suplementos Alimentares.....	45
3.5.1.2 Corticosteróides e Agentes Anabólicos.....	49
3.5.1.3 Agentes Anti-Serotoninérgicos.....	49
3.5.1.4 Grelina	50
3.5.1.5 Agentes Anti-Citocinas.....	51
3.5.1.6 Agentes Anti-Inflamatórios não Esteróides.....	52
3.5.1.7 Agentes Anti-Miostatina e Bortezomib.....	54
3.5.2 Tratamento não Farmacológico.....	57
3.5.2.1 Fitoterapia.....	57

3.5.2.2 Suporte Nutricional na Caquexia Oncológica	58
3.5.3 Tratamento Multimodal.....	60
3.5.4. Perspetivas terapêuticas na caquexia oncológica	63
3.5.4.1 Formoterol	63
3.5.4.2 Moduladores Seletivos dos Recetores de Androgénios (SARM'S)	64
3.5.4.3 Inibidores da Interleucina IL-6	64
3.5.4.4 Peridonpril	64
3.5.4.5 Antagonistas da Melanocortina	65
4. CONCLUSÃO.....	66
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	69

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Definição de caquexia	19
Figura 2 - Fases da caquexia oncológica	24
Figura 3 - Biomarcadores utilizados na caquexia oncológica	25
Figura 4 - Aspetos clínicos da caquexia oncológica	27
Figura 5 - Mecanismo de ação da caquexia oncológica	31
Figura 6 - Alterações na síntese de lípidos no tecido adiposo	34
Figura 7 - Via da ubiquitina-proteosoma	36
Figura 8 - Fatores envolvidos na perda de massa muscular-esquelética na caquexia oncológica	37
Figura 9 - Processo de perda de massa muscular-esquelética na caquexia oncológica	39
Figura 10 - Mecanismo de ação do EPA	47
Figura 11 - Mecanismo de ação do Triptofano	50
Figura 12 - Tratamento multimodal em doentes com cancro pancreáticos e caquéticos	61
Figura 13 - Tratamento Multimodal da caquexia oncológica	62

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 – Diferenças entre sarcopénia e caquexia	19
Tabela 2 – Diagnóstico da caquexia	20
Tabela 3 – Avaliação do risco de má nutrição num doente com caquexia oncológica	41
Tabela 4 – Patient Generated Subjective Global Assessment of Nutritional Status Scale	42
Tabela 5 – Classificação de possíveis fármacos usados na caquexia oncológica	44
Tabela 6 – Opções farmacológicas no tratamento da caquexia oncológica	55

LISTA DE ABREVIATURAS

α-MSH	Hormona alfa estimulante do melanócito
AC	Adenilato-ciclase
AgRP	Agouti related peptide
Akt	Proteína quinase B
AMP	Monofosfato cíclico de adenosina
Apo B	Apolipoproteína B
ATP	Trifosfato de adenosina
BBB	Barreira plasma-cérebro
BCAA	Branch chain amino acids
CART	Fator de transcrição cocaína-anfetamina dependente
COX	Ciclo oxigenase
DHA	Ácido docosa-hexanoico
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crónica
E1	Enzima de ativação da via ubiquitina-proteosoma
E2	Enzima de conjugação da via ubiquitina-proteosoma
E3	Enzima ubiquitina ligase
EPA	Ácido eicosapentaenoico
ERK	Quinase extracelular
ESPEN	The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism
FoXO	Fator de transcrição forkhead box O
GH	Hormona de crescimento

GHS-1	Segregação da hormona de crescimento tipo 1
GHS-R	Recetor de segregação da hormona de crescimento
GLUT-4	Transportador de glucose tipo 4
HDL	Lipoproteína de alta densidade
HIV	Síndrome de imunodeficiência adquirida
IFN-γ	Interferão gama
IGF-1	Fator de crescimento semelhante à Insulina tipo 1
IL-1	Interleucina 1
IL-1α	Interleucina 1 alfa
IL-1β	Interleucina 1 beta
IL-6	Interleucina 6
iNOS	Óxido nítrico sintetase induzida
IMC	Índice de massa corporal
LIF	Fator de inibição de leucemia
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
LMF	Fator de mobilização de lípidos
LPL	Lipoproteína lipase
NF-κB	Fator nuclear de transcrição kappa B
NPY	Neuropéptido y
MAFbx	Atrogin-1/muscle atrophy F-box
MC-4R	Recetor de melanocortina tipo 4
mTOR-p70s6k	Mammalian target of rapamycin
MuRF1	Muscle RING-finger protein-1

P13k-Akt	phosphatidylinositol 3-kinase
PCR	Proteína C reativa
PIF	Fator de indução de proteólise
POMC	Pro-opiomelanocortina
PTHrP	Proteína relacionada com a hormona paratireoide peptídica
RNA	Ácido ribonucleico
RNAm	Ácido ribonucleico mensageiro
ROS	Espécies reativas de oxigénio
SARM'S	Moduladores seletivos dos recetores de androgénios
TGF-β	Fator de crescimento tumoral beta
TRP	Triptofano
TNF-α	Fator necrótico tumoral
SIG	Special Interest Group
ZAG	Zinco- α 2-glicoproteína

1. INTRODUÇÃO

A palavra caquexia deriva do grego *kakos* e *hexia* que significa “mau-estar” (Donohoe, Ryan, e Reynolds, 2011). Atualmente, não existe apenas uma definição de caquexia o que pode levar a erros clínicos, quer ao nível de identificação do problema, quer da sua prevenção e/ou tratamento. A SIG (Special Interest Group) identificou a caquexia como uma síndrome com prioridade de estudo, devido ao aumento da mortalidade e da morbilidade que provoca. Esta organização tem como objetivo desenvolver conhecimentos sobre a caquexia e anorexia, consciencializar para este problema os profissionais de saúde e desenvolver diretrizes clínicas para a prevenção e tratamento desta síndrome. A SIG em conjunto com a ESPEN (The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism), defende que a anorexia e as alterações metabólicas, como por exemplo o aumento do estado inflamatório, aumento da proteólise muscular, défice de hidratos de carbono e a alteração do metabolismo lipídico, contribuem para o desenvolvimento da caquexia (Muscaritoli, *et al.*, 2010).

A caquexia pode ocorrer em diversas doenças como na síndrome de imunodeficiência adquirida (HIV), doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC), insuficiência cardíaca congénita, doença de Crohn, fibrose quística, cirrose, e outras doenças crónicas como demência, malária, tuberculose, doenças hepática, artrite reumatoide e doença renal crónica (Egidio del Fabbro, Dalal, Bruera, 2006; Thomas, 2007). Esta síndrome ocorre também, e muito frequentemente, em doentes com cancro, sendo nestes que a caquexia é mais predominante, verificando-se que, em cerca de 80% dos doentes que se encontram num estado avançado de cancro, ela é a principal causa de morte em 20% destes doentes. Constata-se ainda que, esta síndrome tem uma prevalência maior em doentes com tumores sólidos como o cancro gástrico, pancreático, pulmão, colo-rectal e cabeça, estimando-se que a caquexia oncológica esteja presente em cerca de 83-85% no cancro do pâncreas e cancro gástrico, 54-60% no cancro do pulmão, próstata e cólon e 32-48% no cancro da mama, sarcomas, linfomas e leucemias (Tisdale, 2003).

A perda involuntária de peso em doentes com cancro, é o sintoma mais evidente da caquexia, em fases avançadas da doença, reduzindo a qualidade de vida e as expectativas de sobrevida dos doentes (Tuca, Fonseca, Gascón, 2013). Esta e a má

nutrição ocupam um lugar de destaque na saúde, pois podem ter consequências graves e levar a uma grande ansiedade por parte dos doentes. Porém, muitas vezes, a caquexia é descuidada ou não tratada, estando apenas associada à progressão da doença subjacente do doente. Estima-se que metade dos doentes com cancro perca peso, sendo que destes um terço perde mais de 5% do seu peso corporal inicial, podendo essa perda de peso aumentar cerca de 86% num doente com cancro nas últimas 1-2 semanas de vida. Estima-se que quanto mais agressivo for o tumor, maior seja a perda de peso do doente. No cancro da mama, leucemia aguda não linfocítica e linfoma de Hodgkin estima-se que os doentes tenham uma diminuição de cerca de 30-40% do seu peso inicial. Doentes com cancros mais agressivos como o do colon e não-Hodgkin, têm uma diminuição entre 50-60% do seu peso. O cancro do pâncreas e gástrico são os cancros onde a perda de peso é mais acentuada, diminuindo em 80% do valor inicial (Laviano, Meguid, Inui, Muscaritoli, Rossi-Fanelli, 2005; Egidio del Fabbro *et al.*, 2006; Fearon, 2008).

Neste contexto, e na tentativa de melhorar a qualidade de vida dos doentes em estados avançados de cancro, surgiu a European Palliative Care Research Collaborative. Esta organização tem como objetivo melhorar a gestão da dor e depressão na caquexia oncológica por meio de guidelines que orientam os resultados das últimas pesquisas em relação à definição, classificação e diagnóstico da caquexia oncológica (Radbruch, Elsner, Trottenberg, Strasser, Baracos, 2010).

2. CAQUEXIA

Tendo em conta que a definição de caquexia ainda não é conclusiva, importa definir a caquexia segundo a European Palliative Care Research Collaborative como:

“ (...) uma síndrome metabólica e complexa associada a uma doença subjacente e caracterizada por perda de massa muscular com ou sem perda de massa gorda. A característica clínica proeminente da caquexia é a perda de peso em adultos (corrigido para a retenção de líquidos) ou atraso no crescimento em crianças (excluindo doenças endócrinas) ” (Radbruch, et al., 2010).

Como podemos observar na figura 1, a caquexia caracteriza-se por uma perda de massa muscular, aumento da taxa metabólica e uma diminuição do apetite. Esta síndrome está associada à anorexia, inflamação, resistência à insulina e degradação de proteínas musculares. A perda de gordura resulta, quer da anorexia, quer da inflamação, e a perda de massa muscular provem tanto de uma inflamação a nível muscular, da resistência à insulina e hipogonadismo. A perda de peso e fadiga, são dois sintomas importantes na caquexia, que agravam uma variedade de doenças crónicas, levando a uma diminuição da qualidade de vida e a um pior prognóstico da doença de base (DeBoer, 2008; Donohoe *et al.*, 2011).

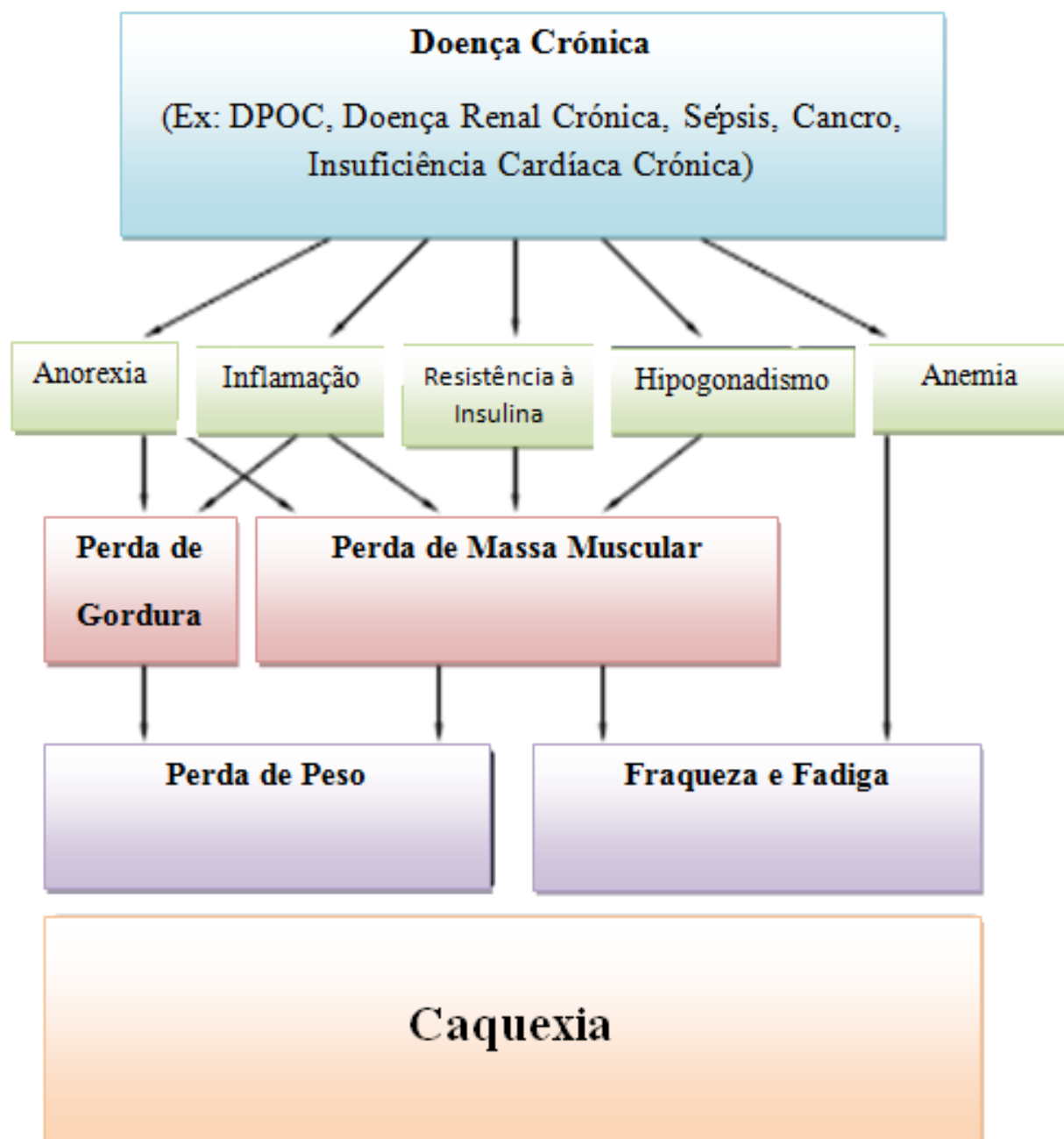


Figura 1 Definição de caquexia (Adaptado de Evans *et al*, 2008).

Um dos problemas na identificação da caquexia é que esta pode ser confundida com outras síndromes como sarcopénia, pois também nesta o sintoma principal é a perda de massa muscular. No entanto, na sarcopénia o peso pode não ser alterado, podendo não originar caquexia. Desta forma, podemos observar algumas diferenças entre caquexia e sarcopénia, na seguinte tabela (Thomas, 2007).

Tabela 1 Diferenças entre sarcopénia e caquexia (Adaptado de Thomas, 2007).

	Sarcopénia	Caquexia
Apetite	Não afetado	Diminuição
Ingestão de Alimentos	Não afetado	Diminuição
Peso corporal	Normal	Diminuição
Colesterol	Normal	Baixo
Massa magra	Diminuição	Diminuição maior
Citocinas inflamatórias	Sem dados comprovados	Presente
Resposta	Pode não originar caquexia	Pode originar sarcopénia

2.1 Diagnóstico da Caquexia

É difícil diagnosticar a caquexia e raramente se consegue tratá-la. A caquexia parte de uma doença crónica subjacente como o cancro, DPOC, doença renal crónica ou doenças cardíacas crónicas. Este tipo de doenças causa inflamação, anorexia, baixos níveis de testosterona (hipogonadismo) e hormonas anabólicas, resistência à insulina e anemia, sendo que a presença destes fatores pode estar associada à caquexia (Evans, *et al.*, 2008).

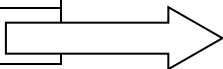
A anorexia é um fator chave no desenvolvimento da desnutrição e caquexia, pois reduz a ingestão de calorias, promovendo a perda de massa muscular. Neste processo, há um aumento da energia gasta em relação ao jejum. O diagnóstico de anorexia é, muitas vezes, feito a partir do consumo de energia gasto. No entanto, este gasto de energia pode ser resultado de uma disfagia ou depressão e não provir de anorexia

(Laviano, Meguid, Rossi-Fanelliet, 2003). A anorexia, por si só, não é um fator de diagnóstico de caquexia, pois pode resultar também da toma de certos medicamentos, da idade do doente e de problemas gastrointestinais. Assim, é importante ter em conta este tipo de sintomas que interferem com a ingestão de alimentos e que podem estar relacionados com o sistema nervoso central (Evans, *et al.*, 2008).

Desta forma, e como está resumido na tabela 2, segundo Evans e os seus colaboradores, a caquexia é diagnosticada se houver perda de peso de pelo menos 5% (sem edema) em 12 ou menos meses na presença de uma doença subjacente (caso a perda de peso não possa ser documentada um IMC (índice de massa corporal) $<20,0 \text{ kg} / \text{m}^2$ é suficiente), e 3 dos seguintes critérios: fadiga, anorexia, baixo índice de massa livre de gordura e bioquímica alterada como, por exemplo, o aumento da PCR (proteína C reativa) ($> 5,0 \text{ mg} / \text{l}$), a IL-6 (interleucina 6) $> 4,0 \text{ pg} / \text{mL}$, baixa albumina no soro ($<3.2 \text{ g} / \text{dl}$) e anemia ($<12 \text{ g} / \text{dl}$) (Evans *et al.*, 2008).

Tabela 2 Diagnóstico da caquexia (Adaptado de Evans *et al.*, 2008).

Critérios	
Fadiga*	
Anorexia**	
Massa livre de gordura	
Bioquímica	



PCR	$> 5,0 \text{ mg} / \text{l}$
IL-6	$> 4,0 \text{ pg} / \text{mL}$
Albumina	$< 3.2 \text{ g} / \text{dl}$
Anemia	$< 12 \text{ g} / \text{dl}$

*A fadiga passa pela incapacidade de continuar o exercício físico na mesma intensidade e pode também ser mental.

**Caracteriza-se por uma ingestão calórica total inferior a 20 kcal/kg de peso corporal por dia, um consumo de alimentos inferior a 70% das necessidades e falta de apetite.

2. Caquexia

3. CAQUEXIA ONCOLÓGICA

Hoje em dia, na comunidade oncológica surgem visões diferentes relativamente à caquexia. Uns acreditam que a perda de peso é uma consequência inevitável da progressão do tumor, outros acreditam que existe uma hipótese de se influenciar positivamente o estado nutricional do doente e, conseqüentemente melhorar a sua qualidade de vida, independentemente do estado do tumor (Fearon, 2008).

A ESPEN classificou a caquexia oncológica como:

“Do ponto de vista clínico, a caquexia oncológica é uma síndrome complexa caracterizada por uma crónica, progressiva, involuntária perda de peso que não responde, ou é apenas parcialmente sensível, ao suporte nutricional padrão, e é frequentemente associada à anorexia, saciedade precoce e astenia. É normalmente atribuível a dois componentes principais: uma diminuição da ingestão de nutrientes (o que pode ser devido a um envolvimento crítico do trato gastrointestinal pelo tumor, ou de citocinas e mediadores que induzem anorexia); e alterações metabólicas, devido à ativação de processos pró-inflamatórios sistémicos” (Bozzetti *et al.*, 2009).

O desenvolvimento da caquexia oncológica deve-se a fatores mecânicos que afetam o trato gastrointestinal relacionados com o tumor, efeitos secundários da cirurgia, quimioterapia ou terapia de radiação (August e Huhmann, 2009). No entanto, a caquexia associada ao cancro também induz uma grande perda de peso durante o seu tratamento, e também pode provocar efeitos secundários durante a quimioterapia, como consequência pode originar menos ciclos de quimioterapia e interrupção do tratamento (Egidio del Fabbro *et al.*, 2006; Suzuki, Asakawa, Amitani, Nakamura, e Inui, 2013a).

Em relação aos sintomas da caquexia, estes passam: anorexia, náuseas, disfagias, sensação de satisfação no início da refeição, odinofagia, mucosites, disgeusia, constipação e intestino obstruído, fadiga, dor e problemas psicológicos (Doyle, Hanks, Cherny, Calman, 2005; Tuca *et al.*, 2013).

A fadiga é um dos sintomas mais frequentes na caquexia, principalmente na caquexia oncológica. Estima-se que 80% dos doentes com cancro e que estejam a receber quimioterapia, e que 70% dos doentes que estejam em fases avançadas de

cancro, sofram de fadiga. Este problema pode surgir independentemente do doente se encontrar em caquexia, no entanto, existe uma maior prevalência em doentes caquéticos (Doyle, et al., 2005). Em relação às complicações orais do doente, estas podem resultar de infeções virais ou bacterianas, de úlceras, radioterapia e do uso de alguns medicamentos. A radioterapia pode provocar xerostomia e alterações no sabor dos alimentos no doente. Os doentes com cancro e em fases terminais podem sofrer de náuseas frequentemente. Estas náuseas resultam tanto da medicação em opioides e de problemas gastrointestinais. Assim, sintomas como a anorexia, fadiga, náuseas e problemas na cavidade bucal do doente, podem originar problemas psicológicos no doente e uma qualidade de vida menor (Doyle, *et al.*, 2005)

3.1 Classificação da Caquexia Oncológica

A evolução da caquexia depende do tipo de cancro e da sua fase, presença ou não de inflamação, da falta de resposta à terapêutica e da baixa ingestão de alimentos. Assim, com o objetivo de optar por um tratamento atempado e adequado, a European Palliative Care Research Collaborative definiu algumas guidelines em relação à caquexia oncológica e dividiu-a em 3 fases, de modo a facilitar a identificação precoce de biomarcadores presentes na caquexia. Porém, convém ressaltar que nem todos os doentes passam por todas as fases (Radbruch, *et al.*, 2011):

A European Palliative Care Research Collaborative classificou a caquexia oncológica nas seguintes fases:

- ✓ Pré-caquexia,
- ✓ Caquexia,
- ✓ Caquexia refratária

No esquema seguinte, podemos observar a evolução e os aspetos clínicos envolvidos na caquexia associada ao cancro, verificando-se que a sua evolução depende, por um lado, do tipo de cancro e, por outro, da fase de caquexia em que se encontra o doente (Fearon *et al.*, 2011).



Figura 2 Fases da caquexia oncológica (Adaptado de Fearon *et al.*, 2011).

Os sinais de pré caquexia passam por anorexia, diminuição da tolerância à glicose e por perda de peso involuntária ($\leq 5\%$). Alguns testes séricos como a diminuição da tolerância à glicose, anemia relacionada com a inflamação ou hipoalbuminémia, podem determinar se o doente se encontra nesta fase de caquexia. O conhecimento de pré-caquexia permite a realização de estudos epidemiológicos e de intervenção multicêntricos de modo a prevenir ou a retardar a caquexia (Muscaritoli *et al.*, 2010; Fearon *et al.*, 2011).

Na fase de caquexia os doentes têm uma perda maior que 5% do peso corporal, ou um IMC inferior a 20 kg / m² e uma perda de peso superior a 2%, ou sarcopénia e perda de peso maior de 2%. Na fase refrataria da caquexia, o cancro está muito avançado, o doente encontra-se em fase pré-terminal e, por isso, pode não responder à terapêutica. Nesta fase, a reversão da perda de peso já não é possível e a esperança média de vida é inferior a 3 meses (Fearon *et al.*, 2011). Assim, nesta fase o tratamento da caquexia passa apenas, por cuidados paliativos, de modo a aliviar a dor e o sofrimento (Radbruch, *et al.*, 2010).

3.2 Biomarcadores na Caquexia Oncológica

Existe uma variedade de biomarcadores na caquexia oncológica que podem ser encontrados através da análise do plasma, urina, tumor, e do músculo-esquelético do doente.

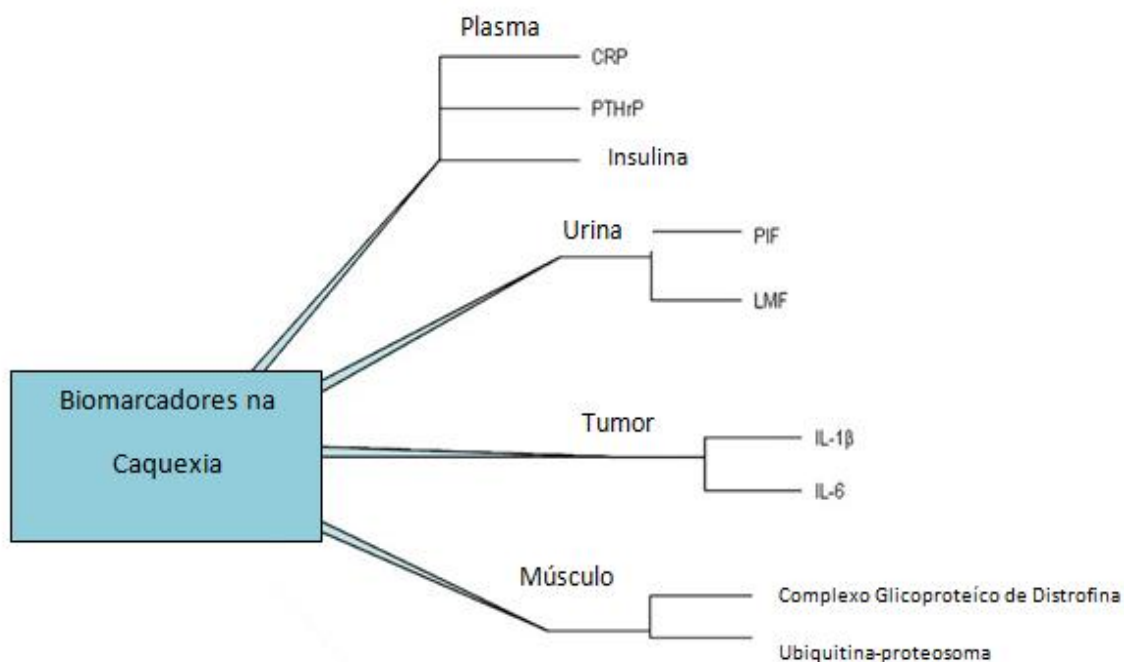


Figura 3 Biomarcadores utilizados na caquexia oncológica (Adaptado de Tan *et al.*, 2008).

Quanto ao plasma, este é considerado um bom alvo para a análise de biomarcadores na caquexia oncológica, por ser de fácil recolha e conter algumas proteínas importantes no desenvolvimento do cancro. A PCR é um forte biomarcador de inflamação em doentes com cancro e está associado à presença de anorexia, hipermetabolismo e perda de peso, o que leva a considerá-lo como um biomarcador chave na caquexia (Tan, Deans, Skipworth, Ross, e Fearon, 2008). A concentração plasmática de algumas citocinas como o fator TNF- α (fator necrótico tumoral), a IL-1 (interleucina 1), a IL-6 e o IFN- γ (interferão gama) têm sido estudadas também em relação ao desenvolvimento de caquexia. Acrescenta-se a proteína PTHrP (proteína

relacionada com a hormona paratireoide peptídica) que é considerada um biomarcador na caquexia, por estar presente em cerca de 17% dos doentes com cancro gastroesofágico (Tan, *et al.*, 2008).

Relativamente à urina, e comparativamente com o plasma, este representa uma matriz mais simples para procurar biomarcadores. Neste caso, o fator PIF (fator de indução de proteólise) é uma glicoproteína produzida por células do tumor que pode ser encontrado na urina. Este biomarcador pode ser responsável pela caquexia e foi encontrado em muitos tumores como o da mama, ovário, pâncreas e colo-rectal, estando ausente em doentes com cancro e peso normal (Tan *et al.*, 2008).

O fator LMF (fator de mobilização de lípidos) é outro biomarcador que pode também ser encontrado na urina. Doentes com cancro e com perda de peso possuem um elevado nível de LMF, pois para o tumor crescer tem de haver mobilização de lípidos através do tecido adiposo, no sentido de se libertarem ácidos gordos que serão utilizados pelo tumor. Esta mobilização origina um aumento do gasto de energia pelo organismo do doente, necessário às exigências metabólicas provocadas pelo cancro (Todorov *et al.*, 1998; Hirai, Hussey, Barber, Price, e Tisdale, 1998). O fator LMF consegue inibir a estimulação de triglicéridos no tecido adiposo, pela ativação de lipases, e diminuir as reservas de gordura. Este fator consegue ainda induzir a lipólise, através da estimulação de AC (adenilato-cliclase) no tecido adiposo (Doyle, *et al.*, 2005)

No que concerne ao tumor, a inflamação presente na caquexia oncológica pode ser ainda provocada pelo próprio tumor, pois este produz citocinas inflamatórias. Desta forma, alguns estudos em humanos comprovaram que as interleucinas IL-6 e IL-1 β podem ser usadas como biomarcadores, pois são, muitas vezes, encontradas em doentes com cancro pancreático e esofágico, respetivamente. A utilização das citocinas como biomarcador depende do tumor que se diagnostica, pois cada tumor produz diferentes citocinas (Tan *et al.*, 2008).

Por último, quanto ao músculo-esquelético, na caquexia oncológica, há supressão das vias hipertróficas no músculo-esquelético. Estas vias de hipertrofia encontram-se principalmente na ativação da via ubiquitina-proteosoma, ou seja na principal via catabólica na caquexia. A inflamação, presente na caquexia, ativa a via ubiquitina, desregulando o complexo glicoproteico distrofina. Como a distrofina é uma

proteína que impede a rutura das fibras musculares, a sua desregulação desencadeia perda de massa-muscular no doente (Fearon, 2008).

3.3 Fisiopatologia

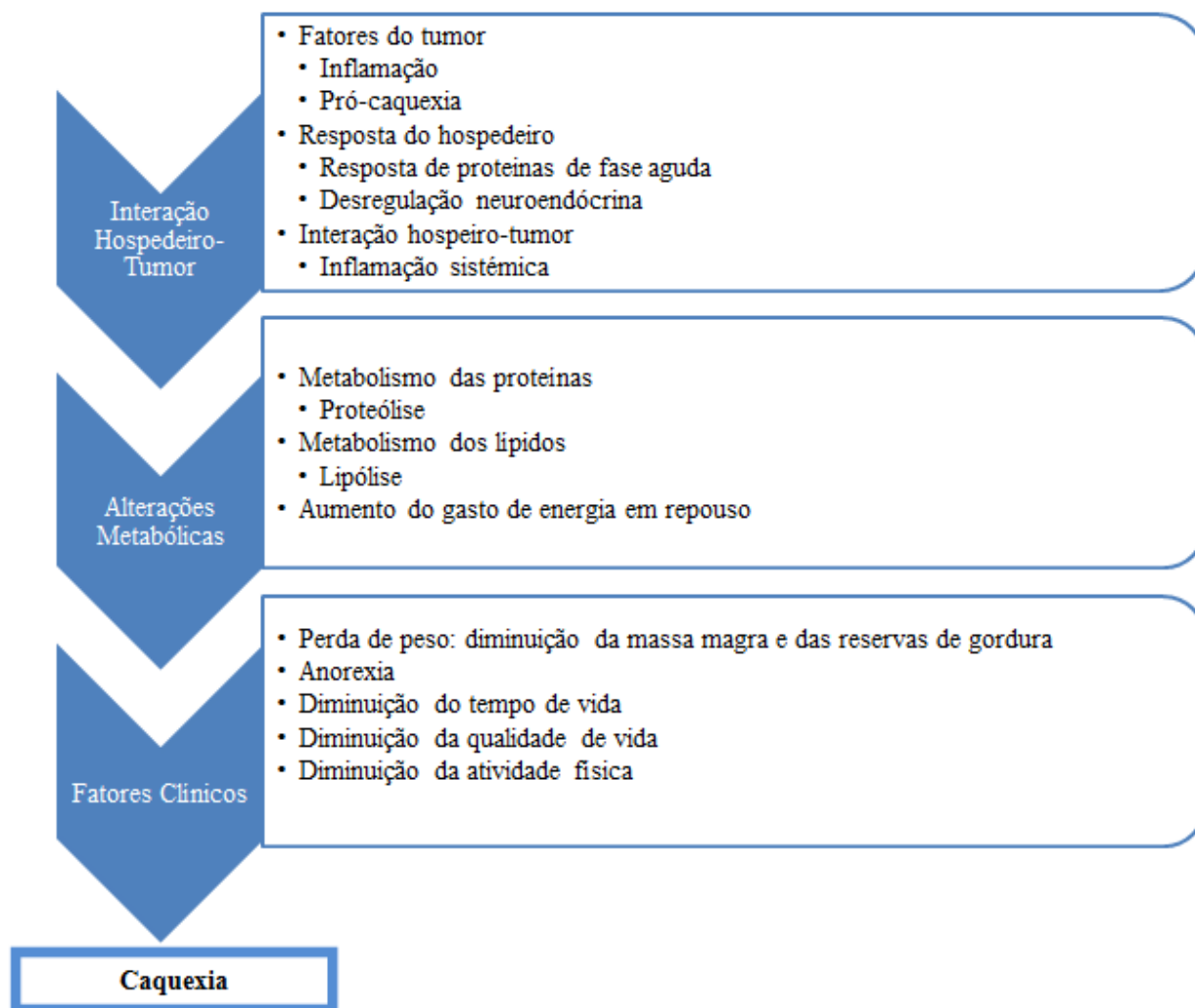


Figura 4 Aspectos clínicos da caquexia oncológica (Adaptado de Donohoe, 2011).

Quando estamos na presença de um tumor, existe uma interação entre este e o hospedeiro, provocando-lhe várias alterações metabólicas devido a fatores vindos do tumor e do próprio doente. O tumor provoca inflamação e, como resposta, o hospedeiro segrega várias proteínas, provocando uma desregulação a nível neuronal e endócrino (Donohoe *et al.*, 2011). As alterações metabólicas passam por alterações das proteínas,

neste caso a proteólise, e pelo metabolismo dos lípidos, neste caso lipólise. Nestas alterações, o gasto de energia é elevado, mesmo que doente não esteja a realizar qualquer tipo de atividade física. Como consequência destas alterações, o doente perde peso, quer a nível de massa muscular, quer a nível de gordura. Assim, fatores como anorexia, diminuição do tempo e qualidade de vida, e falta de capacidade em realizar atividade física, são fatores clínicos predominantes na caquexia oncológica (Donohoe *et al.*, 2011).

3.3.1 Fatores Hormonais e Mediadores

O eixo hipotálamo-hipofisário e o sistema autónomo simpático e parassimpático controlam a ingestão de alimentos e dependem de vários neurónios e hormonas como a leptina, grelina, neuropéptidos e serotonina.

Quanto à leptina, esta é uma hormona que é produzida pelo tecido adiposo, que regula o peso corporal, e quanto maior a massa gorda corporal maior é o nível de leptina. Quando há perda de peso num doente que não se encontra em caquexia, os níveis de leptina diminuem o que estimula a alimentação, ou seja existe uma estimulação por parte dos neurónios orexígenos do hipotálamo. A leptina é, desta forma, um mediador da caquexia oncológica, pois a sua síntese é estimulada por citocinas (TNF- α) que estimulam fatores anorexígenos, não permitindo a capacidade da leptina em estimular a alimentação. Assim, quando o doente está em caquexia, os níveis de leptina estão alterados, pois o aumento da libertação de citocinas aumenta a estimulação de leptina que diminui a ingestão normal de alimentos e aumenta o gasto de energia (Laviano, *et al.*, 2003; Couch *et al.*, 2007; Suzuki, *et al.*, 2013a).

Relativamente, à grelina, esta é uma hormona produzida no estomago e atua na estimulação do apetite e na libertação da hormona de crescimento. A grelina induz a ingestão de alimentos o que promove a acumulação de nutrientes nas reservas de gordura e no músculo. Esta hormona está aumentada no período de jejum e diminui, logo após a ingestão de alimentos, ao contrário da leptina. A grelina pode também ter uma ação anti-inflamatória e ter, portanto, efeitos a nível gastrointestinal. Assim, a grelina está envolvida no processo de alimentação, regulando o metabolismo da glicose,

indução da adipose e desencadeando uma resposta à fome (Fujitsuka *et al.*, 2011; Suzuki, *et al.*, 2013a).

Pensa-se que a grelina possa estar envolvida no processo de caquexia, pois alguns estudos demonstraram a redução de grelina em doentes oncológicos caquéticos, por diminuição da expressão do RNAm (ácido ribonucleico mensageiro) da grelina no estômago. No entanto, outros estudos em doentes com cancro do pulmão e caquéticos demonstraram níveis semelhantes de grelina comparativamente aos doentes não caquéticos. Desta forma, pensa-se que a grelina tenha um poder compensatório, relativamente às alterações catabólicas e anabólicas na caquexia (Laviano *et al.*, 2003).

No que diz respeito ao NPY (neuropéptido Y), este é um neuropéptido com funções anabólicas, estimulador da alimentação e, cuja função, paralela à da leptina e da grelina, é alterada na caquexia oncológica. Os neuropéptidos, em situações normais, reduzem a atividade do sistema nervoso simpático, inibem a lipólise e ativam a lipogénese, originando um aumento das reservas de gordura. Quando estamos em caquexia, algumas citocinas podem interferir com o NPY, diminuindo a sua atividade e, conseqüentemente a ingestão de alimentos e das reservas de gordura, como o caso da citocina IL-1 (Couch *et al.*, 2007; Kowata, 2009; Suzuki, *et al.*, 2013a).

Na caquexia oncológica, outra hormona de grande relevância é a testosterona. Esta concentração desta hormona diminui, em situações normais, na consequência do envelhecimento dos indivíduos e pode originar uma diminuição na massa óssea, diminuição da atividade da medula óssea, anemia, disfunção sexual e diminuição da força muscular. Doentes com cancros avançados reportam, normalmente, baixos níveis de testosterona e, conseqüentemente, hipogonadismo (Doyle, 2005). A baixa concentração de testosterona resulta da baixa atividade do eixo hipotálamo-hipófise, da administração de antineoplásicos para o tratamento do cancro, da terapia da dor com opioides, e da caquexia/anorexia. Um estudo realizado em 44 adultos com cancro em estado avançado demonstrou que, 82% deles tinham menos de 90% do seu peso inicial e 66% deles tinham níveis de testosterona bastante baixos (Doyle, 2005).

Quanto à hormona serotonina, esta pode também induzir anorexia em doentes oncológicos. Alguns estudos defendem que os recetores de serotonina estão envolvidos na regulação do apetite. Os neurónios POMC (pro-opiomelanocortina) são expressos pelo recetor 5-HT_{2C} no hipotálamo, que é o principal local de ação dos neurónios

anorexígenos. Desta forma, se administrarmos antagonistas dos recetores 5-HT3 é possível controlar as náuseas e os vômitos no cancro (Suzuki, *et al.*, 2013a).

No grupo dos mediadores, surgem as citocinas que são glicoproteínas libertadas por linfócitos ou macrófagos e agem como mediadores da resposta do doente na caquexia oncológica. As citocinas têm efeitos sobre quase todos os órgãos do corpo e são essenciais para o funcionamento do sistema imunológico, do desenvolvimento ósseo, cérebro, coração, pulmões e fígado. Assim, a hemóstase do organismo humano é mantido por estes mediadores e pelos seus antagonistas (Kurzrock, 2001).

As citocinas que têm um papel importante na caquexia oncológica são: o fator TNF- α , a interleucina IL-1, a interleucina IL-6 e o interferão IFN- γ . Grandes níveis de TNF- α , IL-6 e IL-1 foram encontrados em doentes com cancro, tendo estes níveis aumentado com a evolução do tumor. O papel da TNF- α , IL-6, IL-1 e IFN- γ está relacionada com a perda de massa muscular esquelética (Suzuki, *et al.*, 2013a). A proteólise muscular é acelerada em doentes com cancro e é mediada através da via da ubiquitina-proteosoma, dependente de ATP (trifosfato de adenosina). Alguns estudos demonstram também que estes mediadores ativam a iNOS (óxido nítrico sintetase induzida), o que pode provocar níveis tóxicos de óxido nítrico que, por sua vez, podem inibir algumas enzimas relevantes para a oxidação fosforilativa. O aumento excessivo de óxido nítrico pode diminuir a capacidade contrátil do músculo-esquelético (Suzuki, *et al.*, 2013a).

No esquema seguinte, podemos visualizar de forma sucinta as alterações hormonais presentes na caquexia.

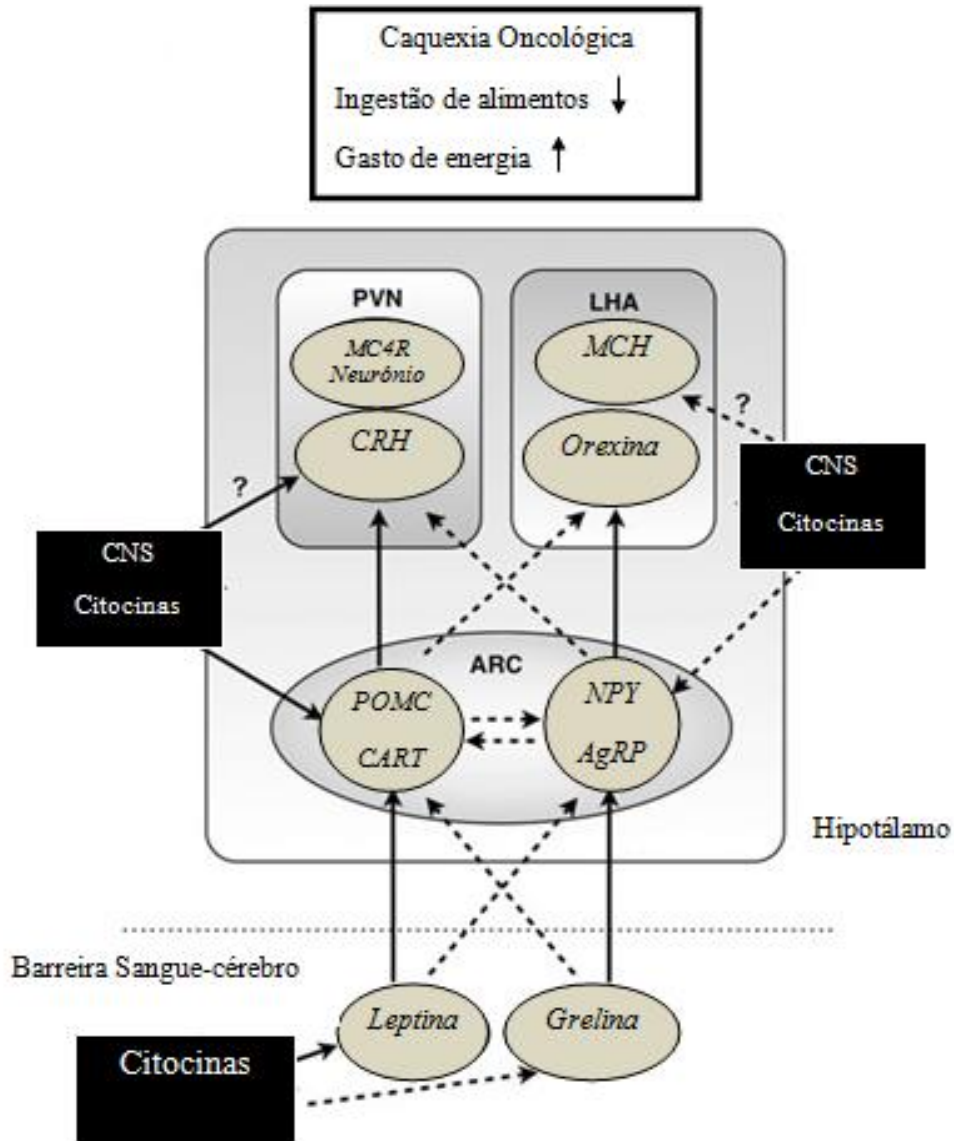


Figura 5 Mecanismo de ação da caquexia oncológica (Adaptado de Suzuki, *et al*, 2013a).

Através do esquema, podemos entender que o hipotálamo recebe informação do exterior e regula a ingestão de alimentos, através da inibição ou ativação dos neurónios POMC/CART e NPY/AgRP. Quando há diminuição de energia (fome), os neurónios orexígenos são ativados (NPY/AgRP) e os neurónios anorexígenos são inibidos (POMC/CART). Numa situação de cancro, as citocinas são ativadas, provocando efeitos parecidos aos da leptina na hemóstase de energia e diminuindo os efeitos orexígenos da

grelina e NPY/AgRP. Assim, o aumento cerebral de citocinas altera o funcionamento do hipotálamo, provocando a ativação de POMC/CART e inativação de NPY/AgRP (Suzuki, *et al.*, 2013a). No núcleo arqueado do hipotálamo, os neurónios POMC e CART produzem ainda a hormona α -MSH (hormona alfa estimulante de melanócito), inibem a alimentação e aumentam o gasto energético pelos recetores de melanocortina, principalmente no recetor de melanocortina tipo 4 (MC4-R) (Krasnow e Marks, 2011). Concluindo, na caquexia oncológica, os neurónios orexígenos serão suprimidos e os neurónios anorexígenos serão ativados provocando perda de peso e caquexia (Suzuki, *et al.*, 2013a).

3.3.2 Fatores Metabólicos

Na caquexia, para além de estarem envolvidos fatores hormonais existem alguns fatores produzidos pelo próprio tumor que também têm um papel importante no seu desenvolvimento. Como já vimos anteriormente, dois fatores tumorais de grande relevância são os fatores PIF e LMF. No entanto, o tumor provoca também alterações a nível do metabolismo energético, proteico e lipídico no doente (Argilés, Busquets, López-Soriano, e Figueras, 2006).

3.3.2.1 Metabolismo Energético

Um dos principais problemas nos doentes caquéticos é o elevado gasto de energia em repouso. É necessário fornecer energia aos processos metabólicos para um bom funcionamento do organismo. Esta energia é conseguida pela utilização da energia proveniente do metabolismo de energia em repouso. O metabolismo dos lípidos, carboidratos e das proteínas são os principais mecanismos envolvidos no gasto de energia em repouso e um aumento deste em doentes anorexígenos acelera a perda de peso (Argilés, Fontes-Oliveira, Toledo, López-Soriano, e Busquets, 2014). Alguns tumores, como o sarcoma e carcinomas brônquicos, estão associados a um aumento do metabolismo, enquanto outros tumores, como os gastrointestinais, demonstram uma diminuição no metabolismo energético (Keller, 1993).

O aumento do gasto de energia em repouso pode também ser devido ao aumento de produção ácidos gordos na caquexia. Assim, para além das alterações metabólicas, o consumo de gordura é também acelerado. Um dos fatores que pode estar envolvido na perda de apetite é o aumento de malonil-CoA intracelularmente. Como a malonil-CoA inibe a beta-oxidação de ácidos gordos, a sua diminuição pode contribuir para a lipólise e desenvolvimentos da caquexia oncológica (Celik *et al.*, 2009).

3.3.2.2 Metabolismo dos Lípidos

Doentes com cancro têm uma grande quantidade de glicerol e ácidos gordos livres, logo a mobilização de lípidos é elevada, fato que se evidencia antes do doente perder peso (Hirai, Hussey, Barber, Price, Tisdale., 1998).

Como podemos verificar na figura 4, a lipogénese é inibida no tecido adiposo pelas citocinas TNF- α , IL-6, IL-1 α , INF- α , IFN- γ e LIF (fator de inibição da leucemia), pois estas inibem a enzima LPL (lipoproteína lípase). A citocina TNF- α estimula diretamente a lipólise através das proteínas ativada MEK (mitogénio proteína-quinase) e ERK (quinase extracelular), e, por um aumento de AMP (monofosfato cíclico de adenosina) intracelular. O fator LMF atua através da interação com o recetor β 3-adrenérgico e surge como um fator tumoral catabólico. Este fator estimula a lipólise e a hidrólise de triglicéridos em doentes com caquexia através do AC (Tisdale, 2003; Muscaritoli, Bossola, Aversa, Bellantone, e Fanelli, 2006).

Assim, o tumor consegue produzir moléculas lipofílicas que induzem a lipólise e aumentam a oxidação de ácidos gordos. Desta forma, cerca de 85% do tecido adiposo pode perder-se durante a caquexia (Hirai *et al.*, 1998).

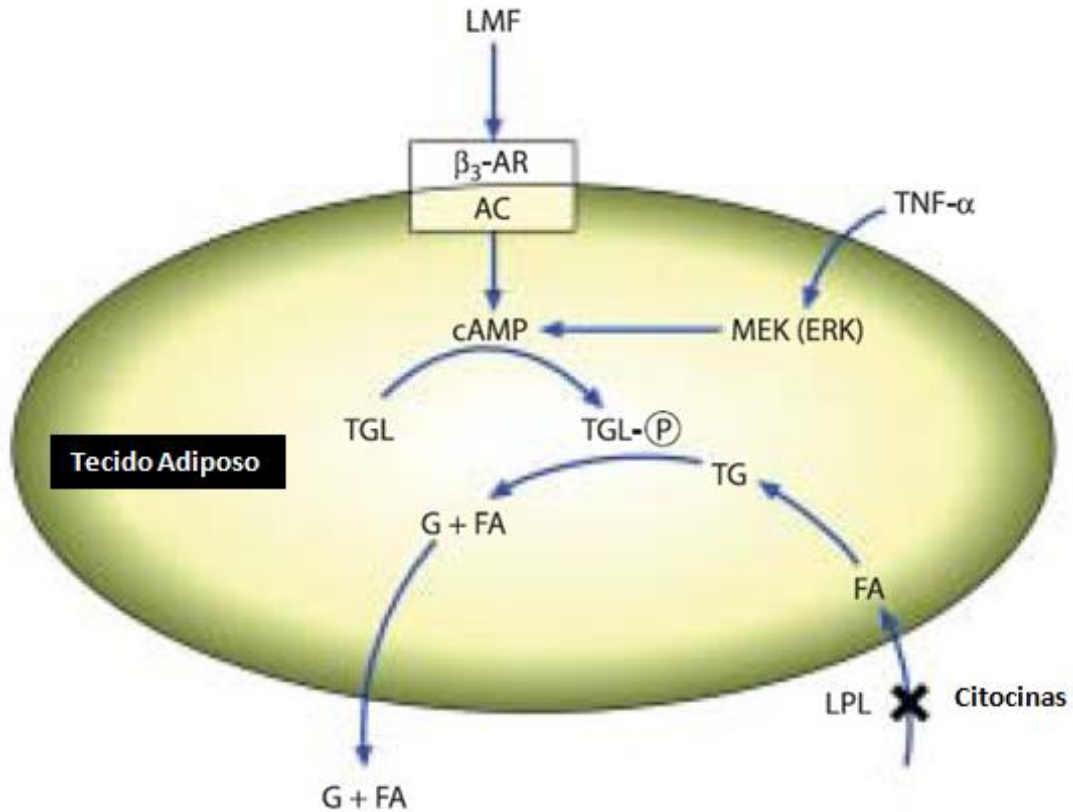


Figura 6 Alterações na síntese de lípidos no tecido adiposo (Adaptado de Tisdale, 2003).

Outra proteína de mobilização de lípidos, a Zinco- α 2-glicoproteína (ZAG), pode também ser uma das causas de caquexia em doentes oncológicos. Esta proteína estimula a AC que, por sua vez, induz também a lipólise dos adipócitos e, conseqüentemente, a diminuição do peso corporal. Alguns estudos, em roedores com caquexia oncológica, demonstraram que a ZAG está presente em diversos tumores e que o seu RNAm se encontra aumentado (Martín *et al.*, 2008).

Como esta proteína pode ser encontrada nas células epiteliais de doentes com cancro da mama, próstata, fígado, brônquios, cancro gastrointestinal e glândulas sudoríparas, o aumento da expressão de ZAG, em vários tipos de cancro, sugeriu a utilização desta proteína como biomarcador. Assim, esta proteína tem sido alvo de estudo e relacionada com a caquexia (Bing *et al.*, 2004).

3.3.2.3 Metabolismo dos Carboidratos

O consumo excessivo de glicose pelo tumor aumenta a produção de glicose no fígado do doente, a partir do lactato, aumentando assim a gliconeogênese hepática. O lactato é produzido a partir do ciclo de cori, logo existe um aumento da atividade deste no organismo do doente. O processo de conversão do lactato para glicose é um processo bioquímico que precisa de bastante energia o que contribui para a perda de peso nos doentes (Doyle *et al.*, 2005). Acresce que, na caquexia, observa-se resistência periférica à insulina, intolerância à glicose, e uma diminuição da estimulação de glicose e insulina no músculo-esquelético. Estes distúrbios resultam do estado inflamatório do doente, produção de TNF- α por parte do tumor, e da diminuição da sensibilidade à insulina quer dos tecidos periféricos, quer aos recetores das células beta-pancreáticas (Krawczyk, Kraj, Ziarkiewicz, e Wiktor-jędrzejczak, 2014).

3.3.3 Degradação da massa Muscular-Esquelética na Caquexia Oncológica

Os processos envolvidos na caquexia passam por 3 vias, a lisossomal, a Ca^{++} dependentes e da via ubiquitina-proteosoma ATP dependente. A via considerada mais importante é a via ubiquitina-proteosoma, pois a via lisossomal e Ca^{++} dependente contribuem apenas em 15-20% para a degradação proteica no músculo (Tisdale, 2003).

- Ubiquitina-Proteosoma

Como está demonstrado na figura 5, a perda de músculo envolve a perda de proteínas, organelos e citoplasma, o que leva à contração das fibras musculares. Nesta perda de músculo, está envolvida a via da ubiquitina-proteosoma. Neste sistema, as proteínas são degradadas pelo proteosoma 26S, através da ligação covalente de uma cadeia de moléculas da ubiquitina (Sandri, 2013a). Primeiro, dá-se a ativação da proteína ubiquitina pela enzima de ativação (E1) dependente de ATP. De seguida, a E1 transfere a ubiquitina reativa com uma das enzimas de conjugação da ubiquitina (E2). A E3 (enzima ubiquitina-ligase) liga-se ao substrato proteico e catalisa o transporte da

ubiquitina a partir da enzima E2 para o substrato (Sandri, Coletto, Grumati, e Bonaldo, 2013b). A degradação das proteínas depende deste passo, pois é neste ponto que a velocidade da via ubiquitina-proteosoma é limitada. O processo de degradação dá-se, quando a proteína sofre a ubiquinação e se liga ao proteosoma. No entanto, a cadeia poliubiquitina pode ser removida pelas enzimas deubiquitina. Várias enzimas E2-E3 funcionam de maneira diferente na degradação de proteínas e a especificidade das enzimas E3, para grupos de proteínas específicas, permite uma certa seletividade neste processo de degradação (Sandri, *et al.*, 2013b).

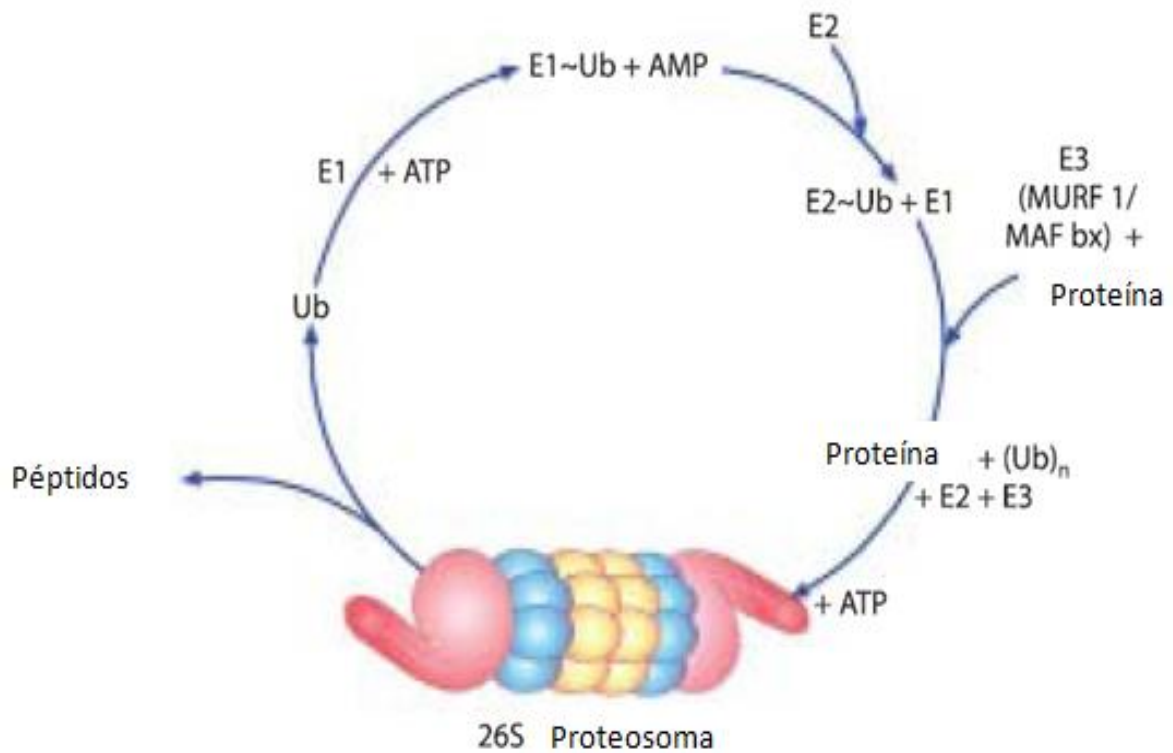


Figura 7 Via da ubiquitina-proteosoma (Adaptado de Tiasdale, 2003).

- Fatores catabólicos e anabólicos na perda de massa muscular-esquelética

Como podemos observar na figura 6, existem diversos fatores que contribuem para a perda de massa muscular, nomeadamente os fatores catabólicos e os fatores anabólicos. Ao nível dos fatores catabólicos temos, para além das citocinas, a miostatina, FoXO (fator de transcrição forkhead box O), ROS (espécies reativas de oxigénio), NF-KB (fator nuclear de transcrição kappa B), e PIF (Suzuki, *et al*, 2013a).

Ao nível dos fatores anabólicos temos o IGF-1 (fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1), as células satélite, AKt (proteína quinase B) e o mTOR-p70s6k (mammalian target of rapamycin) (Suzuki, *et al*, 2013a).

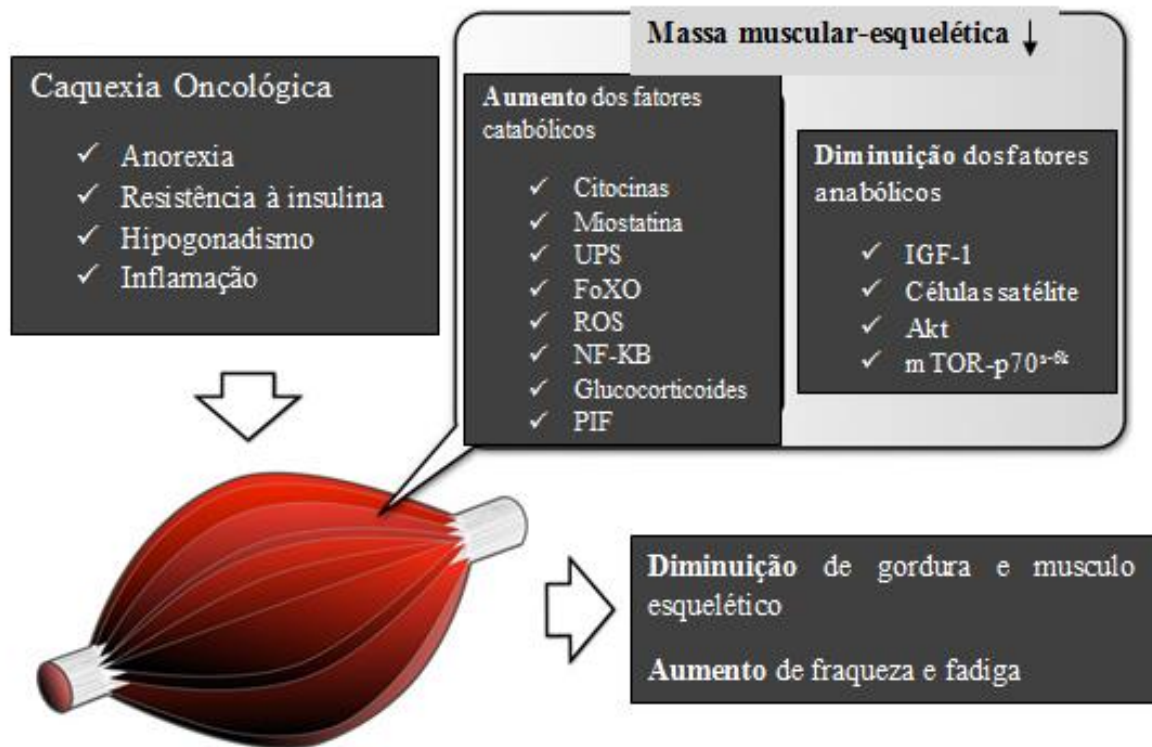


Figura 8 Fatores envolvidos na perda de massa muscular-esquelética na caquexia oncológica (Adaptado de Suzuki, *et al*, 2013a).

A miostatina e a IGF-1 têm várias funções na regulação do crescimento do músculo-esquelético. A miostatina é uma citocina cuja principal função passa por uma redução na massa muscular. O tamanho do músculo-esquelético é regulado pela interação entre a miostatina, o fator de crescimento IGF-1 e a via PL3K/Akt, responsável pelo aumento da síntese de proteínas no músculo. Após a ligação da miostatina ao seu recetor, esta pode iniciar várias cascatas de sinalização diferentes, o que pode originar uma modulação positiva dos atrogenes e uma diminuição da atividade dos genes implicados na miogênese. Desta forma, a inibição da miostatina é benéfica na caquexia oncológica (Elkina, von Haehling, Anker, Springer, 2011).

Numa situação normal, a IGF-1 bloqueia a miostatina e ativa a via P13K-Akt (phosphatidylinositol 3-kinase), tendo propriedades anabólicas. A IGF-1 pode atuar como agente de regeneração e de recrutamento de células estaminais para zonas onde o músculo esteja lesado (Elkina *et al.*, 2011). A IGF-1 bloqueia a miostatina através da inibição dos fatores de transcrição responsáveis pela indução da fosforilação na via PI3K/Akt. Por seu lado, a Akt tem um papel importante nos processos metabólicos das células, dando resposta à hipertrofia de insulina e IGF-1. Em caquexia, os níveis de IGF-1 estão diminuídos, o que provocará um aumento da atividade da miostatina e diminuição da massa muscular esquelética. (Elkina *et al.*, 2011)

Quanto ao fator NF-KB, este surge como um fator capaz de acelerar o processo de inflamação, aumentar a proliferação celular do tumor e prevenir a apoptose na caquexia. Surge também como um dos principais fatores que induz caquexia por encaminhar citocinas (TNF- α) para dentro das células do doente (Suzuki, *et al.*, 2013; Onesti e Guttridge, 2014). Por outro lado, pensa-se que o fator PIF possa contribuir para a degradação proteica no músculo, através da ativação da proteólise na via ubiquitina. Alguns estudos reportaram que este fator pode ativar o NF-KB e, consequentemente, aumentar a produção de IL-8 e IL-6 (Doyle *et al.*, 2005).

Outra via importante na caquexia oncológica é a degradação autofágica. Nesta via, os organelos celulares são isolados em autofagossomas. Estes mais tarde, são fundidos com os lisossomas, onde as proteínas são digeridas. Alguns estudos demonstraram um aumento da degradação autofágica lisossomal em doentes com cancro, associada a uma atrofia muscular. Nesta situação os fatores de transcrição FoXO têm

uma ação indutora na transcrição de genes autofágicos em resposta à caquexia (Onesti e Guttridge, 2014).

Por outro lado, o stress oxidativo também está associado a doenças crônicas e pode levar à caquexia. O aumento do fator ROS tem um papel importante na perda de massa muscular, pois tem um poder catabólico na via ubiquitina-proteosoma. (Suzuki, *et al.*, 2013a)

Assim, de uma forma resumida e como podemos observar na figura 9, quando existe perda de massa muscular dá-se uma diminuição na sinalização dos fatores de crescimento (IGF-1), e, conseqüentemente, uma diminuição na fosforilação dos fatores FoXo pela AKt. Assim, devido a esta diminuição de fosforilação, os fatores de transcrição FoXO são transportados para o núcleo das células e aumentam a expressão das ligases de E3, MuRF1 (Proteína muscle RING-finger-1) e MAFbx (Atrogina-1 atrofia muscular/F-box), responsáveis pela atrofia muscular. Estas ligases são também reguladas pela NF-KB que as libertam para núcleo das células, promovendo também a degradação muscular (Suzuki, *et al.*, 2013b).

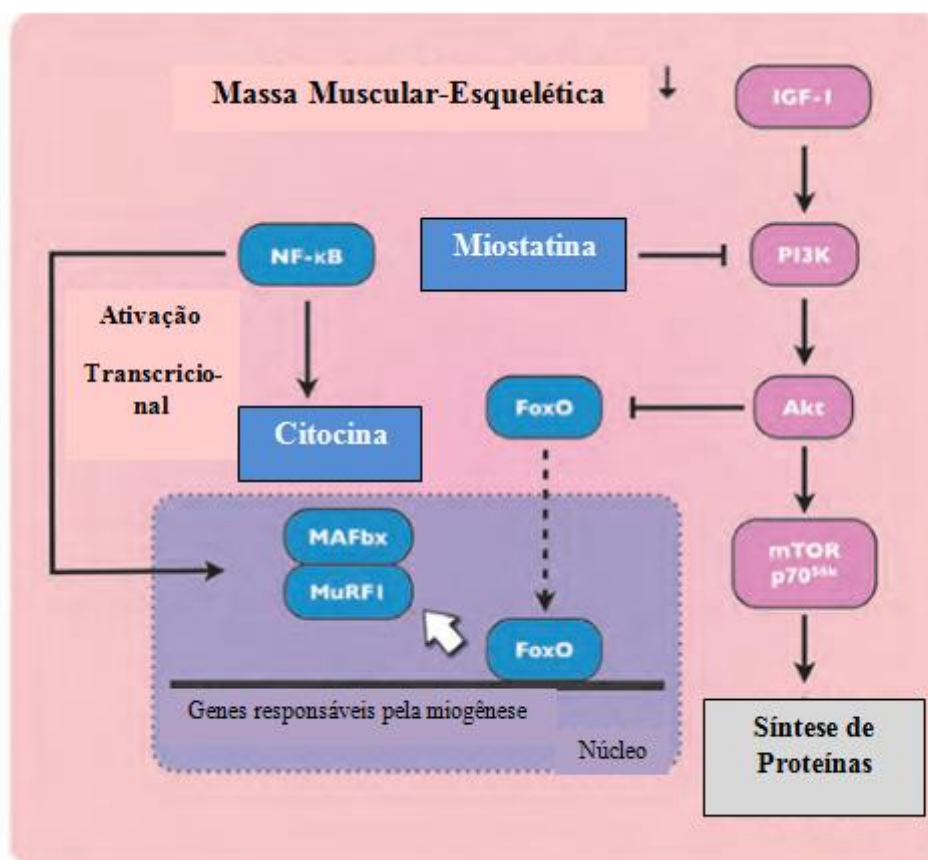


Figura 9 Processo de perda de massa muscular-esquelética na caquexia oncológica (Adaptado de Suzuki, *et al.*, 2013b)

3.4 Diagnóstico da caquexia oncológica

Na caquexia associada ao cancro, a caquexia pode estar em desenvolvimento durante um longo período de tempo, antes de se manifestar, pois antes do crescimento do tumor, os mecanismos patogénicos da caquexia são ativados. Desta forma, mesmo na ausência de perda de peso ou perda de massa muscular, a caquexia é suspeita. Estas situações são evidentes principalmente em cancros que influenciam bastante o estado nutricional do doente, como por exemplo cancro do pâncreas, pulmão, esófago e estômago (Laviano, *et al.*, 2005).

Assim o diagnóstico da caquexia associada ao cancro passa pela avaliação de alguns pontos fulcrais: valores antropométricos; valores biológicos (PCR e Albumina); índice de massa gorda livre; indicadores nutricionais (Fearon *et al.*, 2011).

Valores antropométricos:

- Perda de peso superior a 10% nos últimos 6 meses, ou perda de peso superior a 5% no último mês, ou
- IMC menor que 20 e perda de peso maior que 2%, ou
- Índice de massa muscular com sarcopénia: Homens inferior a 7,26 kg/m²; Mulheres inferior a 5,45 kg/m²; e perda de peso superior a 2% (Fearon *et al.*, 2011).

Quanto aos níveis de PCR e albumina, estes apresentam valores maiores que 5,0 mg/L e menores que 3,2 g/dl, respetivamente. Em relação ao índice de massa gorda corporal em doentes caquéticos oncológicos, este é aproximadamente de 18,9 kg/m² nos homens, e de 15,4 kg/m² nas mulheres (Tuca *et al.*, 2013).

Indicadores nutricionais:

O estado nutricional pode ser avaliado através de diversos testes laboratoriais como a dosagem plasmática de transferrina, da proteína transportadora de retinol, creatinina urinária, linfócitos e albumina sérica, sendo este último o mais utilizado quando o doente não é insuficiente hepático ou renal. No entanto em doentes com cancro estes resultados são alterados devido às alterações metabólicas, retenção hídrica, aumento da massa tumoral e alterações hormonais, sofridas por estes doentes. Assim, não se consegue ter um padrão fixo no diagnóstico nutricional em doentes com cancro (Nunes, 2006.).

Desta forma, no caso da caquexia oncológica existem algumas escalas e questionários que se podem realizar nestes doentes de maneira a estudar o seu nível nutricional, como o questionário Malnutrition Screening Tool e a escala Patient-Generated Subjective Global Assessment of nutritional status (Tuca *et al.*, 2013).

Malnutrition Screening Tool

Tabela 3: Avaliação do risco de má nutrição num doente com caquexia oncológica (Adaptado de Tuca *et al.*, 2013)

Ultimamente tem perdido peso sem tentar?	Não	0
	Não sei	2
	Sim, quanto?	
	1-5 kg	1
	6-10 kg	2
	11-15 kg	3
	Mais de 15 kg	4
	Não sei	2
Tem comido mal?	Não	0
Tem comido mal por perda de apetite?	Sim	1

Os valores indicados dizem respeito a uma escala, estipulando-se que valores a partir de 2 apontam para doentes com risco de má nutrição (Tuca *et al.*, 2013).

Escala Patient-Generated Subjective Global Assessment of nutritional status

Tabela 4 Patient Generated Subjective Global Assessment of Nutritional Status Scale (adaptado de Tuca *et al.*, 2013)

	Risco baixo	Risco médio	Risco alto
Peso	< 5%	5-10%	> 10%
Ingestão de alimentos	Normal	Declínio moderado	Declínio severo
Disfagia	Não	Moderado	Severo
Diminuição da atividade	Não	Moderado	Severo
Idade	< 65 anos	> 65 anos	> 65 anos
Úlceras	Não	Não	Sim
Febre	Não	Moderado	Alto
Tratamento do cancro	Baixo risco	Risco moderado	Risco alto
Perda de massa gorda corporal	Não	Moderado	Severo
Perda de músculo	Não	Moderado	Severo
Ascites	Não	Moderado	Severo
Albumina	> 3.5 g/dl	3-3.5 g/dl	< 3 g/dl
Pré-albumina	> 18 g/dl	15-18 g/dl	< 15 g/dl

Nesta escala os doentes são colocados em três grupos. No primeiro grupo os doentes apresentam-se bem nutridos, no segundo grupo encontram-se os doentes com um nível de má nutrição moderado em que a perda de peso é superior a 10% do inicial nos últimos 6 meses, e no último grupo temos os doentes com um nível de má nutrição bastante elevado, em que a perda de peso, nos últimos 6 meses, é muito superior a 10% do peso inicial, e o doente apresenta sinais físicos de má nutrição (Doyle *et al.*, 2005).

3.5 Tratamento da Caquexia Oncológica

Segundo *Fearon* e os seus colaboradores, o tratamento da caquexia oncológica depende da fase em que esta se encontra. Assim, se o doente estiver em fase de pré-caquexia, o seu tratamento deve ter como base uma boa monitorização do estado do doente, optando-se apenas por uma intervenção preventiva (*Fearon et al.*, 2011).

Quando o doente se encontra em fase de caquexia, deve haver uma gestão multimodal da terapêutica que irá ser abordada mais á frente. Na fase refrataria da caquexia, o tratamento passa por apoio psicossocial, tratamento dos sintomas através dos cuidados de palição e avaliação e discussão do uso de suporte nutricional (*Fearon et al.*, 2011).

É importante realçar que na fase refratária da caquexia, ou seja, no final de vida dos doentes com caquexia oncológica, o tratamento passa por melhorar a sua qualidade de vida. Surgem, assim, os cuidados paliativos com o objetivo de aliviar o sofrimento e a dor a estes doentes. Estes cuidados podem ser implementados por todos os profissionais de saúde desde fisioterapeutas, especialistas em nutrição e gestão da dor ou oncologistas. A aplicação dos cuidados paliativos visa uma boa coordenação, quer por parte dos profissionais de saúde, quer por parte dos doentes e das suas famílias (*Radbruch, et al.*, 2010).

Assim, segundo a *European Palliative Care Research Collaborative*, os cuidados paliativos incluem (*Radbruch, et al.*, 2010):

- ✓ Avaliar corretamente os sintomas físicos do doente, como fadiga e falta de ar. Esta avaliação pode melhorar o apetite e o bem-estar do doente.
- ✓ Diminuir o sofrimento emocional do doente tendo em conta as suas necessidades psicossociais.
- ✓ Considerar se o doente necessita de ser acompanhado por especialistas em cuidados paliativos.
- ✓ Fornecer apoio aos doentes que possam ter dificuldades financeiras ou sociais, como organizar o apoio de assessores apropriados.
- ✓ Fornecer apoio psicológico aos familiares dos doentes, já que, cuidar destes numa fase crítica, é também, para eles, emocionalmente penoso.

3.5.1 Tratamento Farmacológico

O melhor tratamento da caquexia seria o tratamento da sua doença subjacente, neste caso do cancro. Porém, a escolha de bons agentes antineoplásicos que não agravem ou desenvolvam caquexia é crucial. Em paralelo, o tratamento da caquexia oncológica deve incorporar o aumento da ingestão nutricional equilibrada, fármacos que aumentem a massa-muscular e outros que reduzam a resposta inflamatória no doente (Couch *et al.*, 2007). Deste modo, para além de uma boa alimentação, existe uma variedade de tratamentos farmacológicos, como andrógenos, moduladores dos recetores de andrógenos, fármacos inibidores de miostatina, hormonas de crescimento semelhantes à insulina, agentes orexígenos como antagonistas da melanocortina, grelina, anti-inflamatórios, fármacos anti-citocinas e anti-serotonina (Evans *et al.*, 2008).

Ainda que, alguns fármacos estejam em estudo ou não tenham comprovação clínica, podemos, na tabela seguinte, verificar quais os fármacos mais utilizados e quais estão ainda em estudo (Mantovanil, Madeddul, e Macció, 2013).

Tabela 5 Classificação de possíveis fármacos usados na caquexia oncológica (Adaptado de Mantovanil *et al.*, 2013).

Fármacos mais usados	Fármacos com resultados ambíguos	Fármacos com resultados comprovados clinicamente	Fármacos em investigação
Progestogénios	Omega-3	Inibidores da COX-2	Grelina
Corticosteróides	Canabinóides	Talidomida	Antagonistas da melanocortina
Agentes anabólicos	Bortezomib	Melatonina	Inibidores da miostatina
		Insulina	Agonistas β -adrenérgicos
		Aminoácidos de cadeia ramificada	Anti-citocinas
			Moduladores seletivos dos recetores androgénios

3.5.1.1 Estimulantes do Apetite e Suplementos Alimentares

Progestogéneos

A progesterona é uma hormona esteróide envolvida nos processos de melhoria do apetite, de ingestão de calorias e de perda de gordura, mas que apresenta efeitos adversos como eventos tromboembólicos e edema (Blum *et al.*, 2010).

Os progestogéneos têm sido utilizados no tratamento da caquexia oncológica e pensa-se que apesar do seu mecanismo de ação ainda não estar totalmente clarificado, este possa envolver a estimulação do NPY no hipotálamo do doente (Doyle *et al.*, 2005). Um derivado da progesterona utilizado no tratamento da caquexia oncológica é o acetato de megestrol. Este, apresenta-se como o fármaco mais utilizado no tratamento da caquexia oncológica, pois melhora o apetite e aumenta o ganho de peso. No entanto, não tem demonstrado resultados em relação ao aumento da massa magra. O tratamento com este progestogéneo é aconselhado depois da utilização de nutrição parentérica. Porém, o megestrol tem alguns efeitos colaterais como perda de libido, dores de cabeça, trombocitopenia, e supressão adrenal (Couch *et al.*, 2007). Assim, é extremamente importante o cuidado de Progestogéneos em doentes com cancro hormono-dependentes, pois pode levar a trombozes profundas, manchas vaginais e disfunção sexual. O ganho de peso induzido por Progestogéneos resulta da retenção de água, não tendo efeito sobre a massa muscular esquelética (Laviano *et al.*, 2005). Pode ainda associar-se ibuprofeno, para reduzir a inflamação, juntamente com o megestrol, de modo a reduzir as alterações metabólicas existentes na caquexia. Esta associação tem demonstrado melhorias em doentes com cancro gastrointestinal comparativamente ao tratamento apenas com megestrol (Fearon, 2008). Outro derivado da progesterona é o Medroxiprogesterona, também usado com primeira linha no tratamento da caquexia oncológica, tendo os mesmos efeitos que o acetato de megestrol. Pensa-se que esta progesterona possa inibir algumas citocinas como a IL-1, IL-6 E TNF- α (Doyle *et al.*, 2005).

Canabinóides

Os canabinóides são substâncias altamente líquido-solúveis com delta-9-tetrahidrocanabinol, utilizados na regulação e estimulação do apetite. Temos como exemplo de um canabinóide sintético oral o Dronabinol que tem propriedades antieméticas. Alguns efeitos secundários da sua administração, podem incluir disforia, confusão e tonturas, o que sugeriu a não utilização deste fármaco. Alguns estudos demonstraram que cerca de 20% dos doentes que tomavam Dronabinol tinham efeitos psicomiméticos, tendo sido aconselhado a sua toma apenas ao deitar de modo a evitar estes efeitos. No entanto, ainda não existem estudos suficientes e consistentes sobre os seus efeitos e benefícios que apoiem o seu uso (Couch *et al.*, 2007; Blum *et al.*, 2010; Suzuki, *et al.*, 2013a).

Omega-3 e Eicosanóides

O ómega-3 tem efeitos benéficos no sistema cardiovascular e atua como anti-inflamatório e analgésico a nível do músculo-esquelético. O ómega-3 diminui a produção de citocinas (IL-1, IL-6, TNF- α) e inibe os efeitos da LMF e PIF. O uso de ómega-3 ainda está em estudo, pois nem todos os doentes com caquexia têm benefícios a partir dele (Kapała e Lange, 2013; Tan *et al.*, 2014).

A partir do ómega-3, podemos encontrar o EPA (ácido Eicosapentaenoico) e o DHA (ácido Docosa-Hexanoico), encontrados nos óleos de peixe. O EPA contém propriedades anti-inflamatórias e anti-caquéticas em relação à atrofia do músculo-esquelético (Magee, Pearson, e Allen, 2008).

Estes dois derivados do ómega-3 são metabolizados pela COX (ciclo-oxigenase) e pela 5-lipoxigenase, dando origem a metabolitos com menor poder inflamatório e menor poder imunossupressor do que as substâncias derivadas do ácido araquidónico. A nível nutricional, um dos problemas destes eicosanóides é o facto de as suas doses terem de ser bastante elevadas para produzirem efeito, o que é problemático para o doente caquético, pois estes têm uma baixa absorção e problemas gastrointestinais (Mueller, Burmeister, Bachmann, Martignoniet, 2014).

Por outro lado, como o mecanismo do EPA está relacionado com a inibição da PIF na via ubiquitina-proteosoma, a administração de EPA tem efeitos positivos a nível da estabilização do peso em doentes caquéticos com cancro. Estes efeitos podem estar ligados à inibição do PIF mas também podem estar relacionados com a diminuição da produção de citocinas inflamatórias (Fearon *et al.*, 2003).

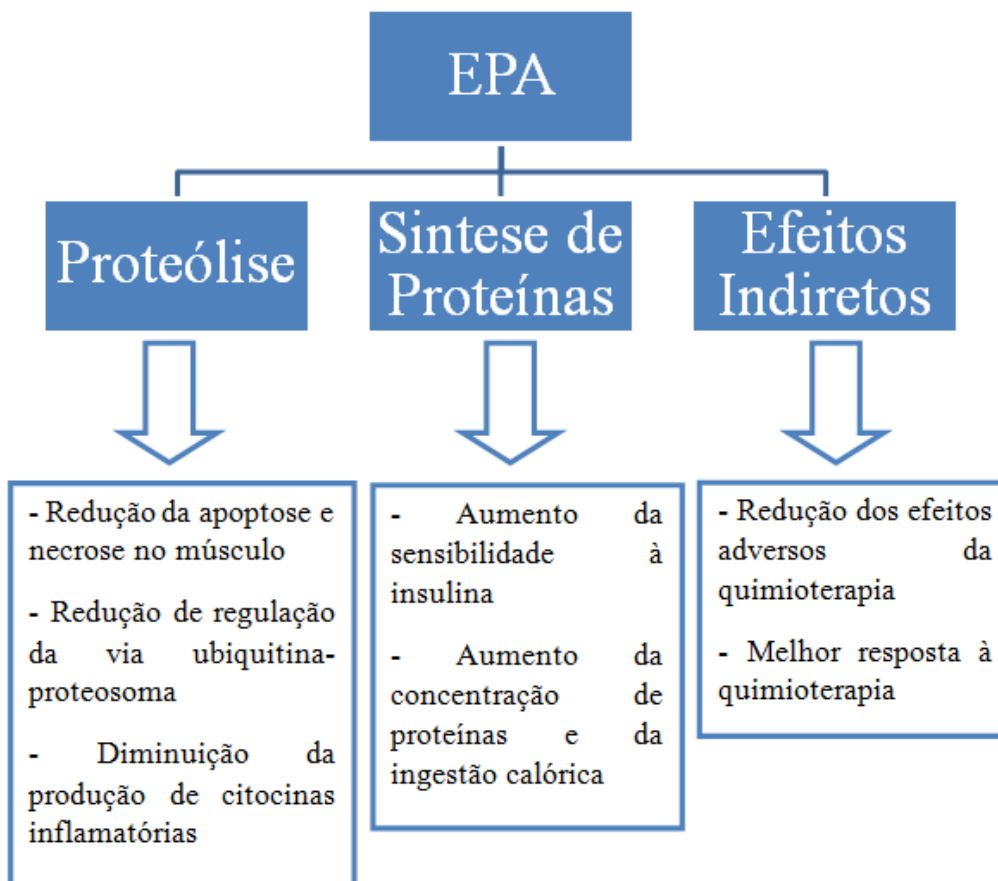


Figura 10 Mecanismo de ação do EPA (Adaptado de Murphy, *et al.*, 2011).

Como se pode ver pelo esquema anterior, a EPA atua, quer de maneira direta, quer indireta no tratamento da caquexia. A nível direto, este derivado do ómega-3 inibe a via catabólica que degrada proteínas a nível do músculo, reduzindo assim a apoptose e a necrose dos tecidos musculares. Ao inibir a via catabólica, inibe também a produção de citocinas pró-inflamatórias como a IL-1, IL-6, TNF- α e INF- γ (Murphy, Yeung, Mazurak, e Mourtzakis, 2011).

Por outro lado a EPA consegue aumentar a via anabólica a nível muscular, aumentando a sensibilidade à insulina. Alguns estudos demonstraram a capacidade da

EPA em aumentar os níveis de glucose e de aumentar os níveis de GLUT-4 (transportador de glucose tipo 4) em doentes diabéticos, no entanto, ainda não está totalmente estudado este efeito em doentes caquéticos. Foi demonstrado experimentalmente que a EPA consegue aumentar a ingestão de calorias em doentes oncológicos e caquéticos, diminuindo a perda de peso. A nível indireto, a EPA melhora alguns efeitos adversos da quimioterapia, como anorexia, alteração do balanço energético e a diminuição da massa muscular, melhorando a resposta dos doentes à quimioterapia (Murphy, *et al.*, 2011).

L-cartinina

Numa pessoa saudável, há normalmente uma grande quantidade de L-cartinina, mas a sua deficiência pode contribuir para a evolução da caquexia em doentes oncológicos. Como um doente com caquexia apresenta de L-cartinina baixos, urge repor esses valores. Assim, e perante valores abaixo do normal deve dar-se ao doente L-cartinina, pois este suplemento alimentar é um nutriente que funciona como uma fonte de energia permitindo o transporte de ácidos gordos para a matriz mitocondrial (Mueller *et al.*, 2014).

Alguns estudos demonstraram que este nutriente consegue inibir a apoptose de DNA e pode ser um potencial modulador dos mecanismos inflamatórios (Kraft *et al.*, 2012).

A L-cartinina permite, então, a diminuição da peroxidação lipídica presente na caquexia, diminuindo a concentração de lípidos a nível plasmático, incluindo a glicose, os triglicéridos, a Apo B (apolipoproteína B), os níveis de LDL (lipoproteína de baixa densidade) e o aumento dos níveis de HDL (lipoproteína de alta densidade). Apesar de alguns estudos já se terem realizado em relação aos benefícios da L-cartinina como suplemento alimentar, ainda é necessário um aprofundamento na elucidação dos seus efeitos, principalmente na beta oxidação de ácidos gordos presentes na caquexia (Liu *et al.*, 2011).

3.5.1.2 Corticosteróides e Agentes Anabólicos

Em doentes com cancro avançado, os corticosteróides podem ajudar na melhoria do apetite e na ingestão de alimentos. Os corticosteroides inibem a atividade das prostaglandinas e suprimem citocinas inflamatórias como a IL-1 e TNF- α . (Mueller *et al.*, 2014).

Esta classe de fármacos, principalmente a dexametasona, podem provocar miopatia, aumentar a resistência à insulina e provocar infeções, o que pode agravar a caquexia. Desta forma eles são utilizados para aliviar os sintomas apenas na caquexia refratária, salientando-se o uso da dexametasona que é utilizada em doentes cancerígenos com anorexia e fadiga, especialmente na fase terminal do doente (Inoue *et al.*, 2003; Blum *et al.*, 2010).

Em relação aos agentes anabolizantes, a testosterona (ex: Nandrolona, Oxandrolona), é um anabolizante que aumenta a produção de proteínas no músculo. A testosterona interage também com o sistema insulina/IGF-1/GH, em relação à fosforilação de Akt, transporte de glucose-4 e expressão de insulina. Assim, grandes doses de testosterona aumentam a resistência à insulina, mas baixas doses podem aumentar a sensibilidade a esta (Mueller *et al.*, 2014).

Além de aumentar a síntese de proteínas e interferir na a resistência à insulina, a testosterona inibe ainda a libertação de citocinas como TNF- α , IL-1 β e IL-6, e estimula a libertação do anti-inflamatório IL-10. Alguns estudos demonstraram, que a sua administração desencadeia o aumento de peso e da massa muscular em doentes caquéticos (Gullett, Mazurak, Hebbar, e Ziegler, 2012).

3.5.1.3 Agentes Anti-Serotonérgicos

A neurotransmissão serotonérgica, a partir do hipotálamo pode ser influenciada pela ativação de citocinas. Como podemos observar na figura 7, a síntese de serotonina no hipotálamo depende do precursor TRP (triptofano). Este é reduzido pela administração oral de BCAA (Branch Chain Amino Acids), pois estes aminoácidos de cadeia ramificada competem com o triptofano no seu transporte para a BBB (barreira

plasma-cérebro). Desta forma, o nível de triptofano é reduzido no cérebro e, conseqüentemente, os níveis de serotonina também, o que melhora a anorexia (Laviano *et al.*, 2005).

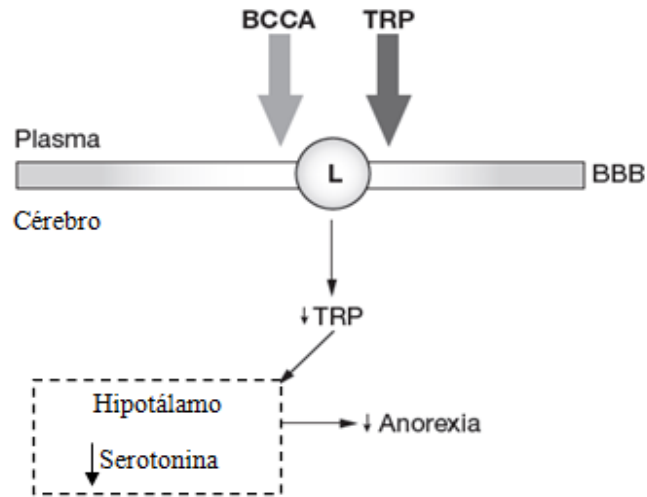


Figura 11 Mecanismo de ação do Triptofano (Adaptado de Laviano *et al.*, 2005).

A ciproeptadina faz parte desta classe de fármacos e tem propriedades anti-histamínicas que podem ter um ligeiro efeito na estimulação do apetite. Alguns estudos demonstraram ainda que este fármaco, para além de estimulante do apetite, tem alguns efeitos no ganho de peso e na diminuição da diarreia em doentes com caquexia oncológica. (Suzuki *et al.*, 2013a)

3.5.1.4 Grelina

A grelina é uma hormona peptídica secretada na circulação, principalmente pelo estômago. Quando existe jejum prolongado, a sua concentração diminui logo após a ingestão de comida e, quando administrada, aumenta a secreção da hormona de crescimento (DeBoer, 2008). A utilização de grelina ainda está em investigação, no entanto, a sua administração em doentes caquéticos tem demonstrado eficácia no

aumento de ingestão de alimentos por parte dos doentes. A grelina, em doentes com caquexia oncológica e com anorexia, além de aumentar a ingestão de nutrientes pode também preservar a massa muscular (Laviano *et al.*, 2005). No entanto, e porque os estudos em relação aos efeitos de grelina são ainda incipientes, é necessário ter cuidados na utilização deste fármaco em doentes com cancro, pois, como este aumenta a produção da hormona de crescimento, pode conseqüentemente aumentar o crescimento do tumor (Laviano *et al.*, 2005).

A grelina tem efeitos sobre o apetite através da sua atividade no núcleo arqueado do hipotálamo, que tem recetores GHS-1 (segregação da hormona de crescimento tipo 1), aumentando a atividade de AgRP e NPY, e diminuindo a atividade de POMC. A GHS-R (recetor de segregação da hormona de crescimento) é também expressa no núcleo do bulbo solitário onde a administração de grelina provoca também alterações positivas na ingestão de alimento (DeBoer, 2008). A grelina pode inibir a produção de citocinas pró-inflamatórias como a IL-1 β , il-6 e TNF- α . Por outro lado, a administração de grelina provoca a inibição de NF-KB, que controla a produção de citocinas pró-inflamatórias (DeBoer, 2008).

A anamorelina HCL (ONO-7643; ANAM) é um novo agonista dos receptores de grelina. Este agonista tem a vantagem de ter um tempo de semi-vida mais longo do que a grelina. Este novo fármaco tem a capacidade de estimular respostas neuroendócrinas e de induzir efeitos rápidos na estimulação do apetite e do metabolismo. Salienta-se que, ainda que a anamorelina esteja em estudo, ela apresenta-se como um possível agente no tratamento da caquexia em doentes com cancro do pulmão (Pietra *et al.*, 2014).

3.5.1.5 Agentes Anti-Citocinas

As citocinas são mediadores no processo de caquexia. Desta forma, ainda que a investigação, a utilização de antagonistas de citocinas são uma terapia no tratamento da caquexia. Estes antagonistas de IL-6 podem inibir a caquexia em doentes que tenham tumores que segreguem este tipo de citocina (Couch *et al.*, 2007). É importante avaliar qual o tipo de citocina que o tumor liberta, de modo a utilizar um antagonista específico,

ainda que se confirme que antagonistas de TNF- α , como o Etanercept, diminuem os níveis de IL-6 em doentes com cancro, o que pode levá-lo a ser um potencial agente no tratamento da caquexia (Couch *et al.*, 2007).

A pentoxifilina, a talidomida e a suramina são agentes anti-citocinas que atuam na redução da libertação de citocinas como a TNF- α . A talidomida é o fármaco de eleição no tratamento de doentes com mieloma, no entanto, não tem mostrado grandes benefícios em doentes com tumores sólidos. Este fármaco inibe a produção de TNF- α pelos macrófagos, revertendo a perda de peso. Porém, apresenta alguns efeitos adversos como a formação de trombozes, efeitos teratogénicos, neuropatia periférica e fadiga. É importante a ponderação no uso deste fármaco, quer devido aos seus efeitos adversos, quer pelo seu potencial tóxico (Laviano *et al.*, 2005; Couch *et al.*, 2007). Um estudo realizado em 37 indivíduos com cancro avançado, que tomavam 100 mg de talidomida por dia, demonstrou uma grande melhoria no apetite dos doentes. No entanto demonstrou também a presença de náuseas e insónias depois de 10 dias de tratamento. Assim, foi sugerido que a talidomida necessita de uma grande ajuste de dose, de maneira a diminuir os seus efeitos adversos (Doyle *et al.*, 2005).

Um análogo da talidomida é a lenalidomida cuja ação é a estimulação de células T, apresentando-se menos tóxico que a talidomida. É utilizado no tratamento de mielomas múltiplos, pois inibe a produção de citocinas pró inflamatórias como a TNF- α e IL-6 (Dingemans, Vos-Geelen, Langen, Schols, 2014).

3.5.1.6 Agentes Anti-Inflamatórios não Esteróides

Os inibidores da COX podem reduzir a perda de peso. Esta classe de fármacos reduzem a resposta inflamatória e também têm um papel positivo no gasto de energia em repouso. Os anti-inflamatórios não esteróides conseguem prolongar a vida em doentes com caquexia oncológica, principalmente em doentes com cancro gastrointestinal (Dingemans *et al.*, 2014). Os inibidores da COX-2 conseguem inibir a degradação proteica muscular, por suprimirem o aumento da prostaglandina E2 associada à caquexia e conseguem regular os mediadores da inflamação como IL-6 e TNF- α . Além destes efeitos, os inibidores da COX-2 estão também envolvidos na recuperação da massa muscular, através de processos mionucleares. Assim, a dose e o

tempo de utilização deste tipo de fármacos devem revestir-se de cuidados acrescidos. Acrescenta-se que a combinação de progestogénios com este tipo de fármacos tem demonstrado benefícios no ganho de peso e ganho de massa muscular. (Dingemans *et al.*, 2014)

Alguns estudos em humanos têm demonstrado o benefício da utilização de Ibuprofeno no tratamento da caquexia oncológica, defendendo que este fármaco consegue reduzir os níveis de PCR, aumentar o peso nos doentes e prolongar a sobrevivência destes. Pensa-se que a sua junção com o acetato de megestrol possa ser benéfica no aumento de peso nos doentes (Mueller *et al.*, 2014). Foi realizado um estudo em doentes com cancro gastrointestinal, com o objetivo de observar os benefícios da junção de Ibuprofeno ao acetato de megestrol. Este estudo contava com dois diferentes grupos de doentes, em que num grupo tinha sido administrado a combinação de acetato de megestrol e ibuprofeno (400 mg e 160 mg respetivamente) , e noutro grupo tinha sido administrado apenas acetato de megestrol (160 mg) e placebo. Concluiu-se que o grupo de doentes em que se tinha administrado a combinação de fármacos tinha tido melhores resultados relativamente ao ganho de peso (média de 2.3 quilos por doente), comparativamente ao outro grupo (Doyle *et al.*, 2005).

O meloxicam (inibidor da COX-2) tem efeitos contra a proteólise induzida por PIF, no entanto, são necessários mais estudos que comprovem os benefícios deste fármaco na caquexia oncológica (Donohoe *et al.*, 2011).

O celecoxib tem sido estudado em doentes com cancro da cabeça e do pescoço caquéticos. Alguns estudos demonstraram um aumento significativo do peso nos doentes tratados com este fármaco relativamente aos doentes que não foram sujeitos a ele. Apesar deste fármaco ainda estar em investigação, tem demonstrado um aumento da massa magra em doentes caquéticos e uma diminuição da TNF- α . Alguns efeitos adversos como neutropenia e anemia podem estar presentes aquando da utilização deste fármaco, sugerindo um cuidado acrescido na toma deste (Dingemans *et al.*, 2014).

3.5.1.7 Agentes Anti-Miostatina e Bortezomib

A segmentação da miostatina pode ser uma nova estratégia terapêutica. A utilização de inibidores da miostatina, como proteínas de miostatina, anticorpos anti-miostatina, recetores solúveis de miostatina, proteínas relacionadas com a folistatina e RNAs têm sido alvo de estudo na caquexia (Elkina *et al.*, 2011).

O mecanismo destes inibidores passa pela inibição da miogénese e a via Akt / mTOR envolvida na síntese proteica do músculo e no aumento da proteólise através do aumento da expressão de ubiquitina ligases. É o caso do anticorpo PIF-354 que tem sido alvo de estudo por demonstrar a inibição na perda de músculo e a fraqueza em roedores com cancro (Mantovani *et al.*, 2013).

Outro anticorpo estudado como inibidor da miostatina é o anticorpo humano BYM338. A farmacêutica NOVARTIS (Hanover, NJ, EUA) tem estudado este anticorpo, realizando alguns ensaios clínicos de fase II randomizados e tem chegado à conclusão que este anticorpo pode atenuar a perda de massa corporal em doentes com cancro do pâncreas. Convém ainda referir o anticorpo LY2495655, que também tem sido investigado no tratamento de doentes com cancro do pâncreas, no sentido de melhorar a perda de massa muscular, aumentar a sobrevida dos doentes e o seu desempenho físico. (Mantovani *et al.*, 2013)

Em relação ao Bortezomib, este tem ação no sistema ubiquitina-proteosoma, inibindo o fator de transcrição NF-KB, e é utilizado no tratamento da caquexia oncológica especificamente, no mieloma múltiplo. Este fármaco ainda está em estudo, pois os seus benefícios ainda são inconclusivos (Tuca *et al.*, 2013).

No quadro seguinte, podemos verificar, resumidamente, quais as alternativas terapêuticas mais utilizadas no tratamento farmacológico da caquexia oncológica segundo *Donohoe* e os seus colaboradores.

Tabela 6 Opções farmacológicas no tratamento da caquexia oncológica (Adaptado de Donohoe *et al*, 2011).

Agente		Efeitos Clínicos	Mecanismo de Ação
Estimulantes do Apetite	Progesterona (Acetato de Megestrol (AM) Medroxiprogesterona (MP))	Melhoria no apetite, na ingestão de calorias e no peso (massa corporal magra não)	AM: estimulação de neuropéptidos responsáveis pelo aumento do apetite MP: redução da produção de serotonina e de citocinas
	Canabinóides: Dronabinol	Nenhum benefício quando adicionado ao AM; efeitos inferior ao AM quando utilizado sozinho. Nenhum efeito em relação ao aumento do apetite	Ação sobre os recetores de endorfina, redução da síntese de prostaglandinas ou inibição da secreção de IL-1
Agentes Anabólicos	Corticosteroides	Melhoria da anorexia e fadiga; sem melhoria no peso ou ingestão de calorias; bem tolerado; efeitos de curta duração	Pode inibir o metabolismo das prostaglandinas
	Nandrolona	Diminuição da perda de peso	Não estabelecido. Pode promover a acumulação de nitrogênio
	Oxandrolona	Sem ensaios clínicos em doentes com cancro	Não estabelecido
	Insulina	Aumento da gordura corporal total e a ingestão de carboidratos	Não estabelecido
	ATP	Estabilização da perda de peso e aumento do consumo de energia	Não estabelecido

Inibidores das Citocinas	Ciproheptadina	Sem melhoria no ganho de peso	Antagonista da serotonina, com propriedades anti-histamínicas
	Talidomida	Atenuação da perda de peso e aumento da massa corporal magra	Imunomodulador: inibição de TNF- α , citocinas pró-inflamatórias e NF-KB,
	Pentoxifilina	Sem efeitos sobre o apetite ou No aumento de peso	Inibidor da fosfodiesterase: inibição da transcrição do gene do TNF
	Melatonina	Melhoria da caquexia e aumento da sobrevivência até um ano em doentes com cancro avançado do pulmão	Imunomodulador: Diminuição da produção de TNF
Anti-inflamatórios	Anti-inflamatórios não esteroides	Redução dos marcadores inflamatórios, redução do gasto de energia de repouso, preservação da gordura corporal total	Regula a resposta inflamatória do tumor

3.5.2 Tratamento não Farmacológico

A caquexia tem um grande impacto na qualidade de vida do doente com cancro, pois tem efeitos a nível psicológico, alterando as emoções, o funcionamento social e o relacionamento com as pessoas. Doentes com caquexia oncológica tendem a optar por um distanciamento emocional em relação aos profissionais de saúde e aos seus familiares. Estes doentes sofrem de anorexia e fadiga, podendo demonstrar um índice de atividade física de aproximadamente 40%. Pensa-se, por isso, que uma intervenção a nível físico e psicológico pode ajudar positivamente doentes com caquexia, aumentando, consequentemente, a sua qualidade de vida (Fearon, 2008).

3.5.2.1 Fitoterapia

A fitoterapia pode ser utilizada como tratamento adjuvante na caquexia oncológica. Devido à sua complexa formulação, este tipo de medicamentos naturais ainda não foram totalmente aceite pela medicina tradicional, no entanto, o facto de terem poucos efeitos adversos, terem resultados pré-clínicos e terem um controlo de qualidade na medicina japonesa (Kampo), torna-os, cada vez mais atrativos para o tratamento de doenças incuráveis (Suzuki *et al.*, 2013b).

Temos como exemplo de uma preparação Kampo, o rikkunshito. Em alguns estudos, o uso de rikkunshito, demonstrou uma melhoria ao nível da anorexia, da motilidade gastrointestinal, da perda de massa muscular e da ansiedade em doentes com caquexia. A sua toma reflete-se nos efeitos da grelina endógena que são reforçados, quando se junta o rikkunshito à terapêutica, pois este estimula a secreção de grelina e ativa o GHS-R (Fujitsuka *et al.*, 2011).

Como a cisplatina, usada no tratamento do cancro, pode provocar uma diminuição nos níveis de grelina e uma alteração na ingestão de alimentos por parte dos doentes, alguns estudos, realizados em roedores, têm demonstrado o benefício da utilização de rikkunshito em reverter os efeitos negativos da cisplatina (Hattori, 2010).

3.5.2.2 Suporte Nutricional na Caquexia Oncológica

Como cerca de 60% dos doentes com cancro avançado sofrem de anorexia e cerca de 23%-46% de disfagia, o suporte nutricional tem sido, muitas vezes, utilizado para melhorar ou estabilizar o estado do doente, melhorar o prognóstico, a resposta terapêutica e reduzir complicações no tratamento (Pelzer *et al.*, 2010).

De forma a manter o doente com uma qualidade de vida adequada, é importante adotar procedimentos e cuidados nutricionais vários, a saber (Kapała e Lange, 2013):

- ✓ Frequência, consistência e textura da dieta;
- ✓ Valor nutricional da dieta;
- ✓ Presença de fibras;
- ✓ Presença de gordura e açúcares simples na dieta;
- ✓ Presença de lactose e glúten na dieta;
- ✓ Presença de nutracêuticos na nutrição.

Segundo esta listagem, os cuidados com doentes caquéticos que não conseguem ter uma boa mastigação, passa por evitar produtos com fibras que dificultam a mastigação e absorvem uma grande quantidade de nutrientes, o que reduz a disponibilidade destes nos doentes já desnutridos (Kapała e Lange, 2013).

Por seu lado, a ingestão de açúcares e alimentos gordos, num doente caquético, pode originar dor abdominal, náuseas, gases e diarreia. Muitos dos doentes com cancro em estados avançados são intolerantes à glucose devido à quimioterapia, desta forma é necessário ter em conta a presença de glúten e lactose na sua dieta, de forma a compensar a falta de açúcar. Nas diversas situações oncológicas é, por isso, necessária a ajuda de um nutracêutico que possa avaliar e selecionar o tipo de nutrientes e dieta que um doente caquético oncológico possa ter de maneira a ter uma melhor qualidade de vida (Kapała e Lange, 2013).

Assim, alguns conselhos dos nutracêuticos passam por (Laviano *et al.*, 2005):

- ✓ Refeições pequenas mas frequentes,
- ✓ Suplementos orais,
- ✓ Apresentação agradável dos alimentos,
- ✓ Ambiente agradável,
- ✓ Limitar a ingestão de gordura,
- ✓ Alimentos consistentes e energéticos,
- ✓ Evitar extremos de cheiros e de gosto.

Em relação ao uso de suporte nutricional entérico ou parentérico, este ainda é discutível. Pensa-se que uma abordagem entérica na caquexia oncológica não seja a melhor, devido aos problemas gástricos e às complicações orais que os doentes apresentam. Por outro lado, existe também pouca evidência do benefício do uso de nutrição parentérica, não só pela grande probabilidade de causar infeções nos doentes, mas também por não aumentar significativamente o peso nos doentes (Doyler *et al.*, 2005). Assim, o uso de nutrição parentérica não deve ser usada em doentes que ainda estejam bem nutridos e com uma ingestão oral de alimentos adequada (Mueller *et al.*, 2014).

3.5.3 Tratamento Multimodal

A caquexia abrange uma variedade de alterações metabólicas e hormonais, e o seu tratamento deve passar por uma abordagem a nível nutricional, farmacológico e tratamento dos sintomas que, eventualmente, estejam agravados pela perda de peso, tais como a dor crónica, a fadiga, a depressão e as alterações gastrointestinais. Neste sentido, deve ser implementada uma terapia multimodal, de forma gradual. A perda de peso passa por uma redução da ingestão de alimentos e alterações metabólicas, logo é importante testar uma combinação de associações farmacológicas e não farmacológicas no seu tratamento (Mueller *et al.*, 2014).

Na figura 11, e no caso específico do cancro pancreático, apresenta-se um exemplo de terapia multimodal adaptada ao doente caquético. Verifica-se então que, em primeiro lugar, se deve recorrer a um suporte nutricional oral e aconselhamento dietético. Posteriormente, pode-se recorrer a um suporte nutricional parentérico acompanhado com suplementos alimentares, e só, como último recurso, é que se deve recorrer ao suporte nutricional parentérico total e ao tratamento farmacológico, respetivamente. Em paralelo outras devem ser as terapias de suporte, nomeadamente a implementação de exercício físico, o aconselhamento dietético, o controlo da dor e o apoio psicológico (Mueller *et al.*, 2014).

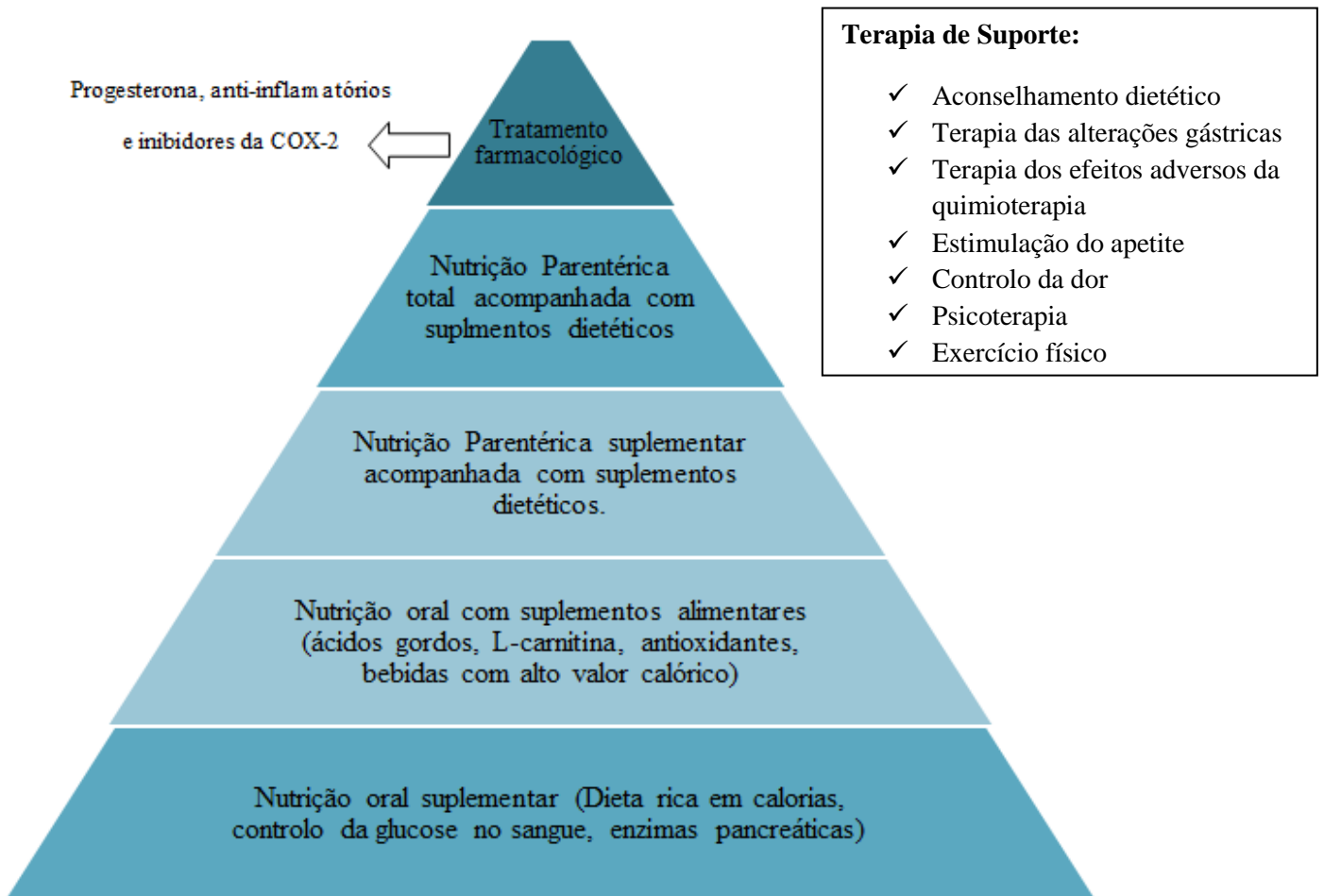


Figura 12 Tratamento multimodal em doentes com cancro pancreáticos e caquéticos (Adaptado de Mueller *et al*, 2014).

Na figura 12, verifica-se também este tipo de tratamento multimodal, que passa por um diagnóstico precoce e por uma rápida intervenção, relevando-se ainda a importância de outros fatores que auxiliam o doente caquético oncológico, nomeadamente o trabalho disciplinado da equipa cuidadora de cuidados (Fearon, 2008).

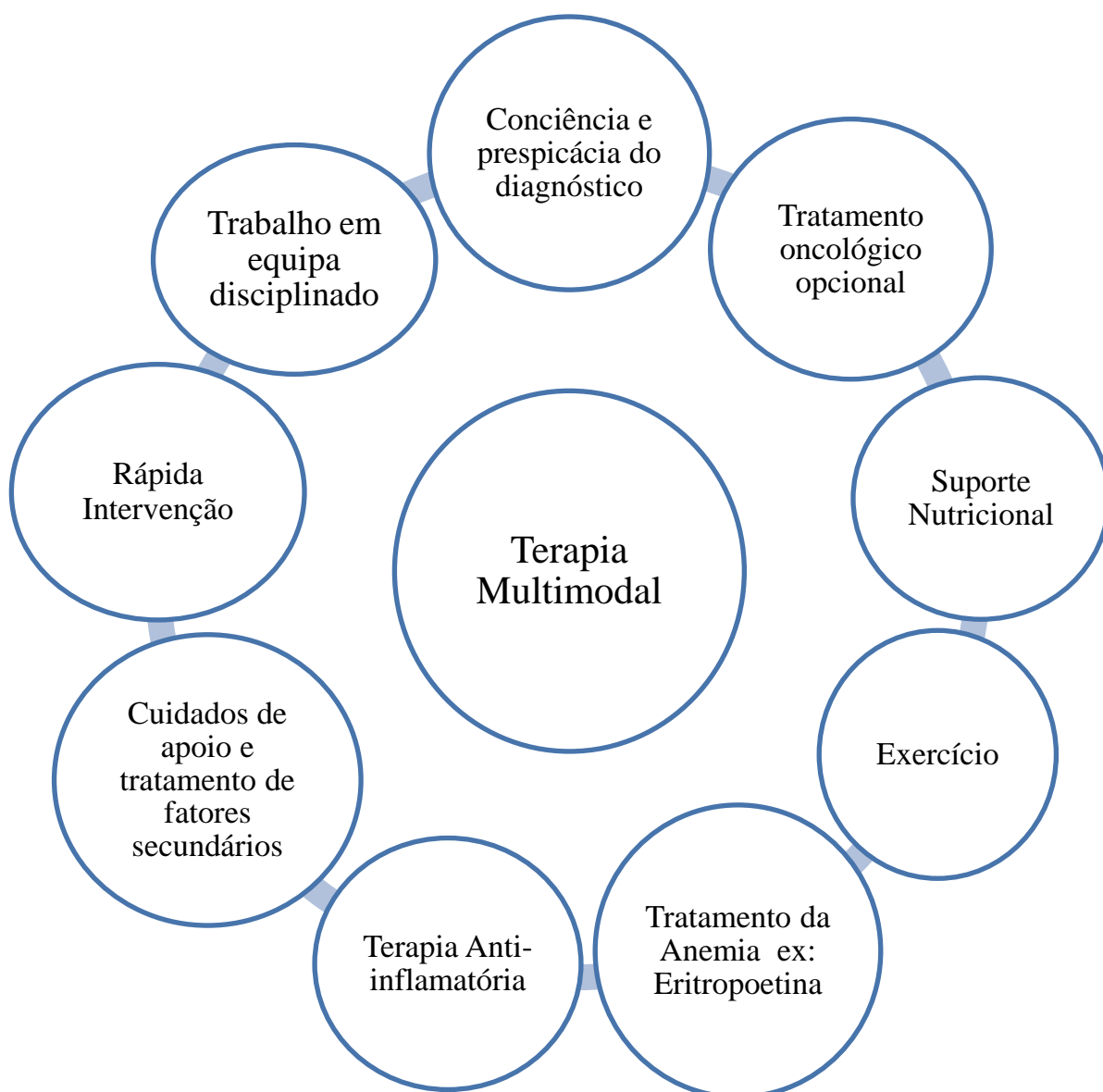


Figura 13 Tratamento Multimodal da caquexia oncológica (Adaptado Fearon, 2008).

3.5.4. Perspetivas terapêuticas na caquexia oncológica

3.5.4.1 Formoterol

O Formoterol é um agonista- β 2-adrenérgico que tem sido usado experimentalmente no tratamento da caquexia oncológica e a sua ação é rápida e de longa duração. Alguns estudos demonstraram que o tratamento com Formoterol em animais com tumores melhorou, significativamente, a perda de massa muscular através da diminuição da apoptose e da proteólise, dependente da ubiquitina, no músculo (Toledo *et al.*, 2014). Um estudo realizado na Alemanha tinha como objetivo estudar o ação do formoterol no músculo cardíaco em ratinhos. Concluiu-se que o uso do formoterol conseguia inibir os mecanismos de atrofia no músculo cardíaco, melhorando a sua função. Assim o formoterol pode melhorar a função cardíaca associada à caquexia oncológica, no entanto é necessário a realização de mais estudos deste fármaco em humanos (Toledo *et al.*, 2014).

Uma investigação realizada em Espanha, Barcelona, tinha como objetivo estudar a ação do formoterol em relação à miostatina, na perda de massa muscular esquelética em ratinhos. A folastatina é uma proteína que tem a capacidade de neutralizar as ações das proteínas TGF- β (fator de crescimento tumoral beta), tais como a miostatina. Verificou-se que os níveis de folastatina se encontravam diminuídos em animais com tumores, logo pensou-se que esta proteína pudesse contribuir para a perda de músculo na caquexia (Busquets *et al.*, 2012). A expressão de folastatina está associada à sinalização de Akt1, logo uma diminuição de folastatina no músculo-esquelético pode levar a uma diminuição da expressão de Akt1 e, conseqüentemente, a uma diminuição da produção de proteínas. Com a administração do formoterol, concluiu-se que este fármaco conseguiu aumentar significativamente os níveis de folastatina e reduzir os níveis de expressão do recetor da miostatina. Além disto, o formoterol conseguiu também diminuir os níveis de miostatina, quer na sua forma ativa, quer inativa no músculo. Em suma, o formoterol poderia ser um bom candidato ao tratamento da caquexia oncológica, porém, terão ainda de ser realizados mais estudos em humanos quer para comprovar a sua eficácia, quer para ponderar o seu uso, dada a sua elevada carditotoxicidade (Busquets *et al.*, 2012).

3.5.4.2 Moduladores Seletivos dos Recetores de Androgénios (SARM'S)

Este tipo de moduladores tem uma ação anabólica, evitando muitos dos efeitos adversos dos agentes esteróides usados no tratamento do cancro. Atualmente, tem sido desenvolvido, como SARM'S, o Enobosarm no tratamento da perda de massa muscular em doentes com cancro. Alguns estudos reportaram a melhoria da massa magra corporal, o desempenho físico e, conseqüentemente, a melhoria da qualidade de vida em doentes que utilizaram este fármaco. No entanto, mais estudos serão necessários para comprovar o seu benefício (Mantovani *et al.*, 2013; Dobs *et al.*, 2013).

3.5.4.3 Inibidores da Interleucina IL-6

A interleucina IL-6 está presente em muitos tumores e apresenta uma contribuição significativa para o seu desenvolvimento, principalmente em doentes com cancro pancreático. Assim, o seu bloqueio pode ser uma nova estratégia de tratamento para a caquexia oncológica (Holmer, Goumas, Waetzig, Rose-John, e Kalthoff, 2014). Um anticorpo com capacidade de inibição da IL-6 é o Tocilizumab e tem demonstrado conseguir inibir o desenvolvimento da caquexia oncológica, prevenindo-a e melhorando a qualidade de vida dos doentes (Ando *et al.*, 2014).

3.5.4.4 Peridonpril

Em doentes caquéticos oncológicos, a ativação do sistema renina-angiotensina pode provocar uma grande perda de massa muscular e fraqueza. Assim, o Peridonpril tem sido alvo de estudo, na medida em que consegue converter a angiotensina. Um estudo realizado na Austrália, em ratinhos caquéticos oncológicos, demonstrou que o uso de Peridonpril conseguia aumentar a função muscular, diminuindo os níveis de MuRF-1 e IL-6. No entanto não foi demonstrado aumento da massa muscular nem da massa corporal (Murphy, Chee, Trieu, Naim, e Lynch, 2013).

Apesar da necessidade de estudos mais aprofundados, o Peridonpril surge como um possível tratamento na melhoria da função do corpo dos doentes, reduzindo a fadiga dos músculos respiratórios. Pensa-se que, como a utilização deste fármaco tomado

isoladamente não tem demonstrado na melhoria da massa-muscular, deve-se ponderar que a sua utilização se faça em conjunto com um agente anabolizante, podendo assim trazer benefícios (Murphy *et al.*, 2013).

3.5.4.5 Antagonistas da Melanocortina

A inibição do recetor MC-4R (recetor de melanocortina tipo 4) tem sido alvo de estudo e pensa--se que pode melhorar significativamente a caquexia. Além disto, antagonistas da MC-4R podem ter utilizados no tratamento de sintomas provenientes do cancro como ansiedade e depressão (Krasnow e Marks, 2011).

Este tipo de fármacos ainda está em investigação. Alguns estudos descobriram um novo antagonista da MC-4R oral que consegue aumentar a ingestão de comida em alguns animais, o BL-6020/979. Este fármaco tem demonstrado níveis de tolerabilidade e segurança aceitáveis e um aumento da ingestão de alimentos eficaz em animais com cancro do tipo C26. Este fármaco, apesar de ainda estar em fase de desenvolvimento pré-clínico em humanos, pode ser uma terapêutica promissora no desenvolvimento da caquexia oncológica (Dallmann *et al.*, 2011).

4. CONCLUSÃO

A caquexia oncológica é uma síndrome multifatorial, pois apresenta causas quer a nível hormonal, quer metabólico. Esta síndrome parte de uma doença subjacente crónica e está associada a uma perda de peso e de massa muscular acentuada nos doentes, sobretudo, nos doentes com cancro, sendo que nesta doença a prevalência é maior. Fatores como a resistência à insulina, anorexia, inflamação, hipogonadismo e anemia, estão presentes nesta síndrome. Na caquexia oncológica, existe uma interação entre o tumor e o doente, ou seja, tanto o tumor provoca alterações no organismo do doente, como este responde às diversas alterações provocadas pelo tumor.

As alterações de algumas hormonas, como a leptina, grelina, e serotonina, estão envolvidas no desenvolvimento da caquexia e, como estas estão na base da regulação do apetite, podem diminuir o consumo de nutrientes e consequentemente originar anorexia. Por outro lado, o tumor é capaz de produzir moléculas lipofílicas que induzem a lipólise e diminuem a lipogénese, como o caso do fator LMF. A proteína ZAG encontra-se em diversos tumores e é considerada também um possível biomarcador por induzir a lipólise. Acresce-se que o aumento do gasto energético em doentes caquéticos que sofrem de cancro, contribui significativamente para a perda de peso nestes doentes.

Em relação à perda de massa muscular, esta deve-se ao aumento dos fatores catabólicos como; citocinas, miostatina, FoXO, ROS, NF-KB, PIF, e à diminuição dos fatores anabólicos como; IGF-1, Akt e mTOR-p70s6k. A via ubiquitina-proteosoma é a via catabólica que mais contribui para o desenvolvimento da caquexia. A produção pelo tumor de citocinas como IL-1, IL-6, TNF- α e IFN- γ , tem ações a nível da via ubiquitina-proteosoma, diminuindo a perda muscular.

A caquexia tem aumentado a mortalidade e a morbilidade dos doentes nos últimos anos e tem sido alvo de estudo, pois acredita-se que a sua prevenção possa evitar consequências graves na saúde do doente, diminuindo a sua qualidade de vida e tempo de sobrevida. Na minha opinião o fato da caquexia ser uma síndrome multifatorial tona-a numa síndrome bastante difícil de diagnosticar e tratar. Penso que uma abordagem prévia a esta síndrome possa permitir um diagnóstico mais rápido e, consequentemente, prevenir o seu desenvolvimento. Ainda que a utilização de

biomarcadores também ajude no diagnóstico da caquexia, penso que são urgentes mais estudos, principalmente na componente genética da caquexia que pode ajudar na análise de mais biomarcadores.

Das interleucinas, a mais importante ao nível do diagnóstico e do tratamento, é, na minha opinião, a IL-6, pois a sua inibição retrata uma hipótese promissora no tratamento futuro e é produzida por vários tumores, principalmente o pancreático.

Em relação ao tratamento da caquexia oncológica, penso que este dependa da fase em que a caquexia se encontra. Na fase refrataria da caquexia oncológica, o tratamento passa pela atenuação dos sintomas, dor, apoio psicológico, discussão e avaliação do uso de suporte nutricional e prestação de cuidados paliativos. O uso de nutrição parentérica ainda é discutível, não só por não trazer benefícios significativos no ganho de peso nos doentes, mas também por razões éticas, pois o seu uso pode prolongar a ingestão de comida no doente, mas não propriamente melhorar a sua qualidade de vida.

Na minha opinião, penso que, um ponto fulcral a ter em atenção no desenvolvimento da caquexia oncológica seja, entender que não só esta pode contribuir para o desenvolvimento do cancro, mas também a escolha dos antineoplásicos para o tratamento deste e a quimioterapia podem agravar o desenvolvimento da caquexia. Desta forma, penso que deva existir um equilíbrio entre o tratamento escolhido em relação ao cancro e o tratamento da caquexia.

Ao nível do tratamento farmacológico da caquexia oncológica penso que este pode passar pelo uso estimulantes do apetite como os progestogéneos e os canabinóides, agentes anti-serotoninérgicos como o triptofano, agentes anti-citocinas como a talidomida, agentes anabólicos e corticosteróides, o uso de grelina e de agentes anti-inflamatórios não esteróides. Alguns destes fármacos ainda estão em estudo como o caso da grelina, agentes anti-citocinas, inibidores da miostatina e agonistas β 2-adrenérgicos. Desta forma, é necessário aprofundar os conhecimentos e realizar novos estudos, de maneira a testar os benefícios do uso de certos medicamentos no sentido de encontrar novos fármacos ainda mais benéficos que os já usados.

Considero ainda que a melhor opção no tratamento da caquexia seja uma terapia multimodal implementada gradualmente e incluindo uma avaliação detalhada e acompanhada do doente. O tratamento dos sintomas gastrointestinais secundários, utilização de anti-inflamatórios, suporte nutricional, apoio psicológico e uma avaliação rigorosa dos antineoplásicos, deve também estar implícito na terapêutica da caquexia oncológica. Temo ainda que o uso do omega-3 e da L-carnitina como suplemento alimentar possam ajudar no tratamento da caquexia. Acresço que, a utilização de agonistas β_2 como o formoterol, os SARMs e os antagonistas da melanocortina, apresentam-se como um tratamento futuro promissório.

Concluindo, uma definição específica de caquexia ainda é difícil de estabelecer, bem como um diagnóstico precoce, pois é uma doença multifatorial. Penso que mais pesquisas serão necessários para elucidar e travar a progressão da perda de massa muscular e perda de peso em doentes caquéticos oncológicos.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ando, K., Takahashi, F., Kato, M., Kaneko, N., Doi, T., Ohe, Y., Koizumi, F., Nishio, K., Takahashi, K. (2014). "Tocilizumab, a Proposed Therapy for the Cachexia of Interleukin6-Expressing Lung Cancer." *PloS One*, **9(7)**, pp. 102436.
- Argilés, J., Busquets, S., López-Soriano, F., e Figueras, M. (2006). "Fisiopatología de la caquexia neoplásica." *Nutrición Hospitalaria*, **21**, pp. 4–9.
- Argilés, J. M., Fontes-Oliveira, C. C., Toledo, M., López-Soriano, F. J., e Busquets, S. (2014). "Cachexia: a problem of energetic inefficiency." *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*.
- August, D. A., e Huhmann, M. B. (2009). "A.S.P.E.N. Clinical Guidelines: Nutrition Support Therapy During Adult Anticancer Treatment and in Hematopoietic Cell Transplantation." *JPEN. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, **33(5)**, pp. 472–500.
- Bing, C., Bao, Y., Jenkins, J., Sanders, P., Manieri, M., Cinti, S., Trayhurn, P. (2004). "Zinc- α 2-glycoprotein, a lipid mobilizing factor, is expressed in adipocytes and is up-regulated in mice with cancer cachexia." **101**, pp. 1–6.
- Blum, D., Omlin, A., Fearon, K., Baracos, V., Radbruch, L., Kaasa, S., e Strasser, F. (2010). "Evolving classification systems for cancer cachexia: ready for clinical practice?" *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, **18(3)**, pp. 273–9.
- Bozzetti, F., Arends, J., Lundholm, K., Micklewright, a, Zurcher, G., e Muscaritoli, M. (2009). "ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: non-surgical oncology." *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)*, **28(4)**, pp. 445–54.
- Busquets, S., Toledo, M., Marmonti, E., Orpí, M., Capdevila, E., Betancourt, A. Argilés, J. M. (2012). "Formoterol treatment downregulates the myostatin system in

skeletal muscle of cachectic tumour-bearing rats." *Oncology Letters*, **3(1)**, pp. 185–189.

Celik, A., Kano, Y., Tsujinaka, S., Okada, S., Takao, K., Takagi, M., Konishi, F. (2009). "Decrease in malonyl-CoA and its background metabolic alterations in murine model of cancer cachexia", **21**, pp. 1105–1111.

Couch, M., Lai, V., Cannon, T., Guttridge, D., Zanation, A., George, J., Shores, C. (2007). "CANCER CACHEXIA SYNDROME IN HEAD AND NECK CANCER PATIENTS : PART I . DIAGNOSIS , IMPACT ON QUALITY OF LIFE AND SURVIVAL , AND TREATMENT." *WILEY InterScience*, **April**, pp. 401–411.

Dallmann, R., Weyermann, P., Anklin, C., Boroff, M., Bray-French, K., Cardel, B., Feurer, a. (2011). "The orally active melanocortin-4 receptor antagonist BL-6020/979: a promising candidate for the treatment of cancer cachexia." *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, **2(3)**, pp. 163–174.

DeBoer, M. D. (2008). "Emergence of ghrelin as a treatment for cachexia syndromes." *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, **24(9)**, pp. 806–14.

Dingemans, A.-M. C., Vos-Geelen, J., Langen, R., e Schols, A. M. (2014). "Phase II drugs that are currently in development for the treatment of cachexia." *Expert Opinion on Investigational Drugs*, **23(12)**, pp. 1–15.

Dobs, A. S., Boccia, R. V, Croot, C. C., Gabrail, N. Y., Dalton, J. T., Hancock, M. L., Steiner, M. S. (2013). "Effects of enobosarm on muscle wasting and physical function in patients with cancer: a double-blind, randomised controlled phase 2 trial." *The Lancet. Oncology*, **14(4)**, pp. 335–45.

Donohoe, C. L., Ryan, A. M., e Reynolds, J. V. (2011). "Cancer cachexia: mechanisms and clinical implications." *Gastroenterology Research and Practice*, **2011**.

Doyle, D., Hanks, G., Cherney, N., Calman, K. (2005). "Oxford textbook of alliative medicine", 3º edição, pp: 520-556

- Egidio del Fabbro, M. D., Dalal, M. D., e Bruera, M. D. (2006). "Symptom Control in Palliative Care-Part II: Cachexia/ Anorexia and Fatigue." *JOURNAL OF PALLIATIVE MEDICINE*, **9(2)**.
- Elkina, Y., von Haehling, S., Anker, S. D., e Springer, J. (2011). "The role of myostatin in muscle wasting: an overview." *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, **2(3)**, pp. 143–151.
- Evans, W. J., Morley, J. E., Argilés, J., Bales, C., Baracos, V., Guttridge, D., Anker, S. D. (2008). "Cachexia: a new definition." *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)*, **27(6)**, pp. 793–9.
- Fearon, K. C. H. (2008). "Cancer cachexia: developing multimodal therapy for a multidimensional problem." *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)*, **44(8)**, pp. 1124–32.
- Fearon, K. C. H., Von Meyenfeldt, M. F., Moses, G. W., Van Geenen, R., Roy, A., Gouma, D. J., Tisdale, M. J. (2003). "Effect of a protein and energy dense N-3 fatty acid enriched oral supplement on loss of weight and lean tissue in cancer cachexia: a randomised double blind trial." *Gut*, **52(10)**, pp. 1479–86.
- Fearon, K., Strasser, F., Anker, S. D., Bosaeus, I., Bruera, E., Fainsinger, R. L., Baracos, V. E. (2011). "Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus." *The Lancet Oncology*, **12(5)**, pp. 489–95.
- Fujitsuka, N., Asakawa, a, Uezono, Y., Minami, K., Yamaguchi, T., Nijima, a, Inui, a. (2011). "Potentiation of ghrelin signaling attenuates cancer anorexia-cachexia and prolongs survival." *Translational Psychiatry*, **1(7)**, pp. 23.
- Gullett, N., Mazurak, V., Hebbard, G., e Ziegler, T. (2012). "Nutritional Interventions for Cancer-induced Cachexia." *NIH Public Access*, **35(2)**, pp. 1–28.
- Hattori, T. (2010). "Rikkunshito and ghrelin." *International Journal of Peptides*, **2010**, pp. 3–5.
- Hirai, K., Hussey, H. J., Barber, M. D., Price, S. A., e Tisdale, M. J. (1998). "Biological Evaluation of a Lipid-mobilizing Factor Isolated from the Urine of Cancer Patients

Biological Evaluation of a Lipid-mobilizing Factor Isolated from the Urine of, pp. 2359–2365.

Holmer, R., Goumas, F. a, Waetzig, G. H., Rose-John, S., e Kalthoff, H. (2014). "Interleukin-6: a villain in the drama of pancreatic cancer development and progression." *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*, **13(4)**, pp. 371–380.

Inoue, A., Yamada, Y., Matsumura, Y., Shimada, Y., Muro, K., Gotoh, M., Shirao, K. (2003). "Randomized study of dexamethasone treatment for delayed emesis, anorexia and fatigue induced by irinotecan." *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, **11(8)**, pp. 528–32.

Kapała, A., e Lange, E. (2013). "Possibility of pain reduction by dietary intervention in patients with advanced cancer." *Annals of Agricultural and Environmental Medicine: AAEM, Spec no.* **1(1)**, pp. 18–22.

Keller, U. (1993). "Supportive Care in Cancer Special article Pathophysiology of cancer cachexia." *Supportive Care in Cancer*, **1**, pp. 290–294.

Kowata, C. H. (2009). "Fisiopatologia da caquexia no câncer: uma revisão." **13**, pp. 267–272.

Kraft, M., Kraft, K., Gärtner, S., Mayerle, J., Simon, P., Weber, E., Lerch, M. M. (2012). "L-Carnitine-supplementation in advanced pancreatic cancer (CARPAN)-- a randomized multicentre trial." *Nutrition Journal*, **11(1)**, pp. 52.

Krasnow, S. M., e Marks, D. L. (2011). "Neuropeptides in the Pathophysiology and Treatment of Cachexia." **4(4)**, pp. 266–271.

Krawczyk, J., Kraj, L., Ziarkiewicz, M., e Wiktor-jędrzejczak, W. (2014). "Metabolic and nutritional aspects of cancer." **68**, pp. 1008–1014.

Kurzrock, R. (2001). "The role of cytokines in cancer-related fatigue. *Cancer*." **92(6)**, pp. 1684–8.

- Laviano, A., Meguid, M. M., Inui, A., Muscaritoli, M., e Rossi-Fanelli, F. (2005). "Therapy insight: Cancer anorexia-cachexia syndrome--when all you can eat is yourself." *Nature Clinical Practice. Oncology*, **2(3)**, pp. 158–65.
- Laviano, A., Meguid, M. M., e Rossi-Fanelli, F. (2003). "Cancer anorexia: clinical implications, pathogenesis, and therapeutic strategies." *The Lancet. Oncology*, **4(11)**, pp. 686–94.
- Liu, S., Wu, H.-J., Zhang, Z.-Q., Chen, Q., Liu, B., Wu, J.-P., e Zhu, L. (2011). "L-carnitine ameliorates cancer cachexia in mice by regulating the expression and activity of carnitine palmitoyl transferase." *Cancer Biology & Therapy*, **12(2)**, pp. 125–130.
- Magee, P., Pearson, S., e Allen, J. (2008). "The omega-3 fatty acid, eicosapentaenoic acid (EPA), prevents the damaging effects of tumour necrosis factor (TNF)-alpha during murine skeletal muscle cell differentiation." *Lipids in Health and Disease*, pp. 7, 24.
- Mantovani¹, G., Madeddu¹, C., e Macciò, A. (2013). "Drugs in development for treatment of patients with cancer-related anorexia and cachexia syndrome." *Drug Design, Development and Therapy*, **7**, pp. 645–656.
- Martín, a I., Castellero, E., Granado, M., López-Menduiña, M., Villanúa, M. a, e López-Calderón, a. (2008). "Adipose tissue loss in adjuvant arthritis is associated with a decrease in lipogenesis, but not with an increase in lipolysis." *The Journal of Endocrinology*, **197(1)**, pp. 111–9.
- Mueller, T. C., Burmeister, M. a, Bachmann, J., e Martignoni, M. E. (2014). "Cachexia and pancreatic cancer: Are there treatment options?" *World Journal of Gastroenterology : WJG*, **20(28)**, pp. 9361–9373.
- Murphy, K. T., Chee, A., Trieu, J., Naim, T., e Lynch, G. S. (2013). "Inhibition of the renin-angiotensin system improves physiological outcomes in mice with mild or severe cancer cachexia." *International Journal of Cancer. Journal International Du Cancer*, **133(5)**, pp. 1234–46.

- Murphy, R. a, Yeung, E., Mazurak, V. C., e Mourtzakis, M. (2011). "Influence of eicosapentaenoic acid supplementation on lean body mass in cancer cachexia." *British Journal of Cancer*, **105(10)**, pp. 1469–73.
- Muscaritoli, M., Anker, S. D., Argilés, J., Aversa, Z., Bauer, J. M., Biolo, G., Sieber, C. C. (2010). "Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) “cachexia-anorexia in chronic wasting diseases” and “nutrition in geriatrics”." *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)*, **29(2)**, pp. 154–9.
- Muscaritoli, M., Bossola, M., Aversa, Z., Bellantone, R., e Fanelli, F. (2006). "Prevention and treatment of cancer cachexia: new insights into an old problem." *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)*, **42(1)**, pp. 31–41.
- Nunes, M. P. (2006). "Síndrome da anorexia-caquexia em portadores de câncer." **52(1)**, pp. 59–77.
- Onesti, J. K., e Guttridge, D. C. (2014). "Inflammation based regulation of cancer cachexia." *BioMed Research International*, **2014**
- Pelzer, U., Arnold, D., Gövercin, M., Stieler, J., Doerken, B., Riess, H., e Oettle, H. (2010). "Parenteral nutrition support for patients with pancreatic cancer. Results of a phase II study." *BMC Cancer*, **10**, pp. 86.
- Pietra, C., Takeda, Y., Tazawa-Ogata, N., Minami, M., Yuanfeng, X., Duus, E. M., e Northrup, R. (2014). "Anamorelin HCl (ONO-7643), a novel ghrelin receptor agonist, for the treatment of cancer anorexia-cachexia syndrome: preclinical profile." *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*.
- Radbruch L., Elsner F., Trottenberg P., Strasser F., Baracos V., Fearon, K. (2010). "Clinical practice guidelines on cancer cachexia in advanced cancer patients with a focus on refractory cachexia - European clinical guidelines", pp. 1–38.
- Sandri, M. (2013a). "Protein breakdown in muscle wasting: role of autophagy-lysosome and ubiquitin-proteasome." *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, **45(10)**, pp. 2121–9.

- Sandri, M., Coletto, L., Grumati, P., e Bonaldo, P. (2013b). "Misregulation of autophagy and protein degradation systems in myopathies and muscular dystrophies." *Journal of Cell Science*, **126(23)**, pp. 5325–33.
- Suzuki, H., Asakawa, A., Amitani, H., Fujitsuka, N., Nakamura, N., e Inui, A. (2013b). "Cancer cachexia pathophysiology and translational aspect of herbal medicine." *Japanese Journal of Clinical Oncology*, **43(7)**, pp. 695–705.
- Suzuki, H., Asakawa, A., Amitani, H., Nakamura, N., e Inui, A. (2013a). "Cancer cachexia--pathophysiology and management." *Journal of Gastroenterology*, **48(5)**, pp. 574–94.
- Tan, B. H. L., Deans, D. a C., Skipworth, R. J. E., Ross, J. a, e Fearon, K. C. H. (2008). "Biomarkers for cancer cachexia: is there also a genetic component to cachexia?" *Supportive Care in Cancer : Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, **16(3)**, pp. 229–34.
- Tan, C. R., Yaffee, P. M., Jamil, L. H., Lo, S. K., Nissen, N., Pandol, S. J., Hendifar, A. E. (2014). "Pancreatic cancer cachexia: a review of mechanisms and therapeutics." *Frontiers in Physiology*, **5**, pp. 88.
- Thomas, D. R. (2007). "Loss of skeletal muscle mass in aging: examining the relationship of starvation, sarcopenia and cachexia." *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)*, **26(4)**, pp. 389–99.
- Tisdale, M. J. (2003). "Pathogenesis of cancer cachexia." *The Journal of Supportive Oncology*, **1(3)**, pp. 159–68.
- Todorov, P. T., Mcdevitt, T. M., Meyer, D. J., Ueyama, H., Ohkubo, I., e Tisdale, M. J. (1998). "Purification and Characterization of a Tumor Lipid-mobilizing Factor Purification and Characterization Factor." **58**, pp. 2353–2358.
- Toledo, M., Springer, J., Busquets, S., Tschirner, A., López-Soriano, F. J., Anker, S. D., e Argilés, J. M. (2014). "Formoterol in the treatment of experimental cancer cachexia: effects on heart function." *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*.

Tuca, A., Jimenez-Fonseca, P., e Gascón, P. (2013). "Clinical evaluation and optimal management of cancer cachexia." *Critical Reviews in Oncology/hematology*, **88(3)**, pp. 625–36.