

LETÍCIA DE NARDI CAMPOS

**SÍNDROME DA ANOREXIA/CAQUEXIA
EM CÂNCER**

MONOGRAFIA

**Revisão e Atualização da Literatura,
Conforme Normas do Curso de Pós-
Graduação em Nutrição Clínica do
GANEP – Grupo de Nutrição
Humana.**

São Paulo

2003

LETÍCIA DE NARDI CAMPOS

**SÍNDROME DA ANOREXIA/CAQUEXIA
EM CÂNCER**

MONOGRAFIA

**Revisão e Atualização da Literatura,
Conforme Normas do Curso de Pós-
Graduação em Nutrição Clínica do
GANEP – Grupo de Nutrição
Humana.**

Orientador: Prof. Dr. Dan L. Waitzberg

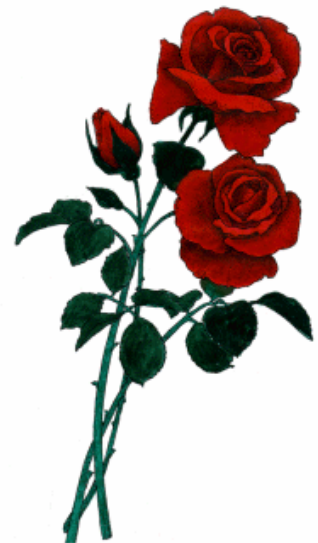
São Paulo

2003

Dedicatória

Gostaria de dedicar este
trabalho a meus queridos avós
Ruth e Mário.

Por todo amor, carinho, atenção
e compreensão,
o meu mais sincero
obrigado.



Agradecimentos

Agradeço a meu orientador, Prof. Dr. Dan L. Waitzberg pela constante ajuda e ensinamentos.

A toda Equipe METANUTRI... muito obrigada por tudo!

A meus pais e ao Ricardo, obrigada pela paciência e apoio dado durante todo este ano.

Índice

RESUMO.....	1
ABSTRACT	2
1. INTRODUÇÃO	3
1.1. ETIOLOGIA.....	4
1.2. PREVALÊNCIA DE DESNUTRIÇÃO E PERDA DE PESO EM PACIENTE COM CÂNCER	5
1.3. FISIOPATOLOGIA	6
2. OBJETIVO	7
3. PRINCIPAIS FATORES CAQUÉTICOS.....	8
3.1. CITOCINAS	8
3.2. DESCONTROLE DA REGULAÇÃO DA LEPTINA	10
3.3. FALTA DE REGULAÇÃO DO NPY	11
3.4. SINALIZAÇÃO ABERRANTE DE MELANOCORTINA	11
3.5. HIPERMETABOLISMO	12
3.6. DISFUNÇÃO GASTROINTESTINAL.....	13
4. ALTERAÇÕES NO METABOLISMO INTERMEDIÁRIO	14
4.1. CARBOIDRATOS	14
4.2. LIPÍDEOS.....	14
4.3. PROTEÍNAS	15
5. ESTRATÉGIAS DE MANUSEIO DA SÍNDROME ANOREXIA/CAQUEXIA EM CÂNCER	17
5.1. ABORDAGEM FARMACOLÓGICA.....	17
5.1.1. <i>Tratamento de Primeira Linha</i>	18
A. Agentes Progestacionais.....	18
B. Agentes Derivados de Corticosteróides.....	20
5.1.2. <i>Tratamento de Segunda Linha</i>	20
A. Agentes Canabinóides	20
B. Ciproheptadina e outras drogas anti-serotoninérgicas.....	21
C. Metoclopramida.....	21
D. Melatonina	21
E. Talidomida.....	21
F. 5` deoxi-5-fluoroudina.....	22
G. Agonistas β -adrenérgicos	22
H. Drogas anti-inflamatórias não esteroidais (AINES).....	22
I. Outras drogas	22
5.2. ABORDAGEM NUTRICIONAL	23
5.2.1. <i>Avaliação Nutricional</i>	23
5.2.2. <i>Necessidades Nutricionais</i>	25
5.2.3. <i>Terapia Nutricional</i>	26
Programa de Suporte Nutricional Enteral Domiciliar – PROSNED	29
Paciente oncológico terminal.....	30

6. CONCLUSÃO.....	31
7. REFERÊNCIAS	32
8. ANEXOS	35

Resumo

A Síndrome da Anorexia/Caquexia em câncer é uma síndrome complexa e multifatorial, caracterizada por perda de apetite involuntária, depleção do tecido muscular e gorduroso, disfunção imune e grande variedade de alterações metabólicas. Está presente em mais de 80% dos pacientes com doença maligna avançada, aumentando assim a morbidade e mortalidade destas pessoas.

Desta forma, pacientes oncológicos com caquexia acentuada apresentam piores resultados nas intervenções terapêuticas (radioterapia, quimioterapia, cirurgia e imunoterapia) quando comparados à paciente neoplásicos sem desnutrição.

As alterações orgânicas que levam à anorexia/caquexia no câncer podem ser agrupadas em dois grandes grupos: 1- fatores promotores (como as citocinas, leptina, neuropeptídeo-Y e outros); 2- distúrbios do metabolismo (carboidrato, gordura e proteína).

O tratamento destes doentes deve abordar a terapêutica clínica e nutricional. Diversos agentes farmacológicas são estudados na tentativa de minimizar os efeitos da caquexia, e alguns com resultados clínicos muito promissores, como o acetato de megestrol.

A terapia nutricional pode ser feita através de suplementação oral, enteral ou parenteral. A escolha de qual terapia será utilizada, dependerá das necessidades e das possibilidades do paciente. Recentemente, o uso de componentes específicos da dieta tem despertado interesse devido ao possível potencial de modular a resposta metabólica. Estudos sobre o uso de aminoácidos, ácidos graxos essenciais, nucleotídeos e a combinação destes nutrientes, estão cada vez mais esclarecedores.

Deste modo, o principal objetivo do tratamento (clínico e nutricional) de pacientes portadores da síndrome da anorexia/caquexia em câncer, é conseguir uma melhora na qualidade de vida.

Abstract

The syndrome of cancer anorexia/cachexia is complex and multifactorial. It is characterized for involuntary weight loss, fat and muscle tissue wasting, immune dysfunction and metabolic alterations. This syndrome occurs in more than 80% of patients with advanced cancer and is the major contributor to the morbidity and mortality.

Therefore, oncologic patients with pronounced cachexia present the worst results in therapeutic interventions (radiotherapy, chemotherapy, surgery and immunotherapy), when compared with oncologic patients without malnutrition.

Organic alterations that results in anorexia/cachexia, could be distributed in two general groups: 1) promoters factors (such as cytokine, leptin, neuropeptide-Y and others) and 2) metabolic disorder (carbohydrate, lipid and protein).

The treatment of these patients should approach clinical and nutritional therapeutic aims. Many pharmacological agents have been studied to minimize the effects of cachexia, and some clinical trials have shown significant results, such as megestrol acetate.

Nutritional therapy could be administrated by oral, enteral or parenteral support. To choose which the better therapy is, we should consider requirements and conditions of the patients. Recently there has been interest in specific components of the diet and their potential to modulate the metabolic response to injury. Interest has focused on the amino acids, essential fatty acids, nucleotides and combinations of these nutrients.

In general, the main aim of the treatment (pharmacological and nutritional) of oncologic patients with anorexia/cachexia syndrome is to improve quality of life

1. Introdução

Caquexia é palavra composta derivada do grego, “kakos” significando “mal” e “hexis”, “condição” (Inui, 2002).

Clinicamente manifesta-se por anorexia, perda tecidual, atrofia muscular esquelética, miopatia, perda rápida de tecido gorduroso, atrofia de órgãos viscerais e anergia, podendo-se ainda observar uma apatia, fadiga e depressão. As alterações bioquímicas são anemia, hipoalbuminemia, hipoglicemia, lactacidemia, hiperlipidemia e intolerância à glicose.

A anorexia/caquexia em câncer é uma síndrome complexa e não completamente desvendada. É muito comum e sua prevalência aumenta conforme o avanço da doença, chegando a ser uma das causas principais de morte em pacientes com câncer (presente em 80% destes) (Cohen et al, 2001; Nelson, 2000).

Um dos componentes importantes na gênese da caquexia cancerosa é a anorexia. A anorexia em câncer é multifatorial, como se vê no quadro 1.

Quadro 1: Algumas das causas de anorexia em câncer, modificado de Tisdale, 2001.

Redução na percepção do sabor e olfato do alimento

Satisfação precoce à ingestão alimentar

Resposta inadequada a peptídeos orexígenos

Aumento de triptofano cerebral

Produção de citocinas

A anorexia, no momento do diagnóstico, varia de 15 a 40% nos pacientes com câncer e alcança até 80% na doença avançada (Nelson, 2000; Body, 1999a; Body, 1999b).

A perda de peso é precoce no desenvolvimento do câncer e é freqüentemente uma das características da doença. A perda de peso em pacientes com câncer difere daquela encontrada em doentes com jejum simples prolongado onde mais de $\frac{3}{4}$ do peso perdido corresponde à gordura corporal e o restante de massa magra. Em pacientes cancerosos, a perda de peso é proveniente do consumo muscular e gorduroso, na mesma intensidade (Tisdale, 1997; Grimble, 2003; Body, 1999b). Na caquexia do câncer, a perda do músculo

esquelético excede a da massa visceral. Enquanto na anorexia nervosa a perda de massa visceral é proporcional à perda do tecido muscular, no câncer a perda no fígado, rim e coração, é mínima (Tisdale, 1997).

Estas mudanças parecem ser dirigidas pelas citocinas pró-inflamatórias, alterações neuro-endócrinas axiais e fatores catabólicos derivados do tumor maligno (Tisdale, 1997), com conseqüente alterações nos metabolismos de gordura, carboidrato e proteína (Cohen et al, 2001; Grimble, 2003; Body, 1999a)

Suplementação nutricional em pacientes portadores de caquexia no câncer, não promoveu ganho de peso ou, melhor qualidade de vida. Isto pode ser devido à contínua anormalidade metabólica que impede o uso eficiente das calorias ministradas (Tisdale, 1997).

Vários agentes farmacológicos têm sido estudados na tentativa de normalizar estes efeitos metabólicos alterados, porém com sucesso limitado.

De qualquer modo, é possível que a combinação de agentes farmacológicos juntamente com o suporte nutricional possa ser eficaz para reverter o quadro de caquexia no câncer.

1.1. Etiologia

A etiologia da desnutrição em pacientes com câncer é multifatorial. Desnutrição pode resultar de efeitos sistêmicos do tumor, efeitos locais do tumor ou dos efeitos adversos do tratamento (Capra et al, 2001).

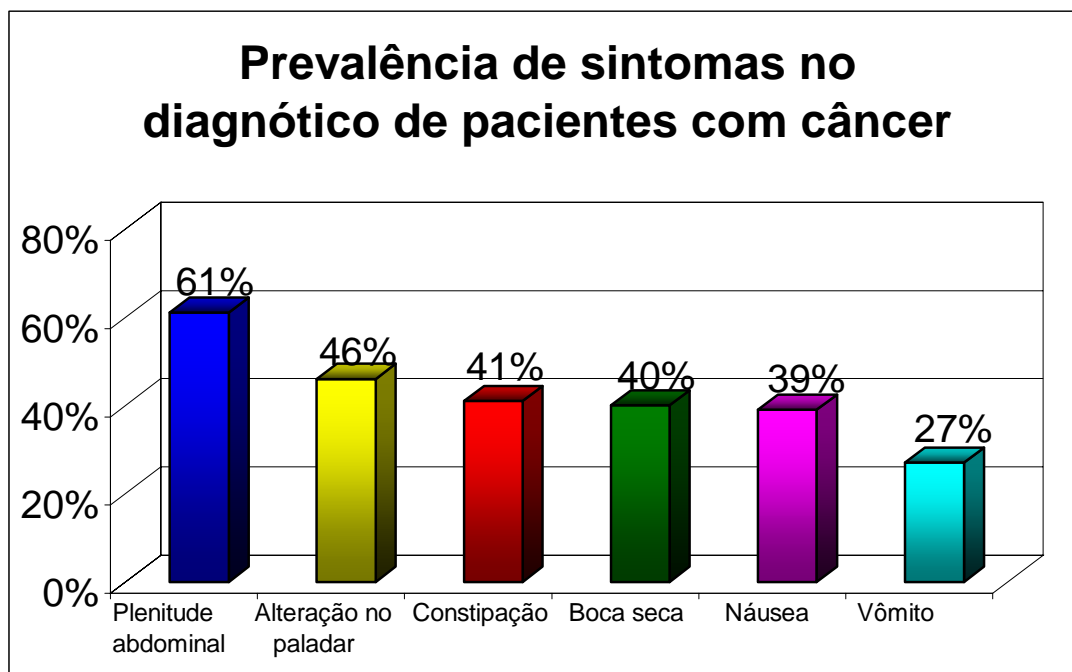
Efeitos sistêmicos como anorexia e alterações metabólicas juntamente com a caquexia, são múltiplos e variados em tipo e gravidade dependendo da forma do câncer (Capra et al, 2001).

Efeitos locais geralmente estão associados à má-absorção, obstipação, diarreia e vômitos. Fadiga, depressão ansiedade ou dor (advindo do tratamento ou do câncer propriamente dito) podem interferir na ingestão da dieta (Capra et al, 2001).

Durante a terapia agressiva para o tratamento radical do câncer pode ocorrer decréscimo do apetite, satisfação precoce, fadiga, disfagia, boca seca, boca inflamada, aumento de sensibilidade a odores, mudanças no paladar, diarreia, constipação, náusea e

vômitos (Grosvenor et al, 1989). A figura 1 ilustra a prevalência dos sintomas no diagnóstico de pacientes com câncer.

Figura 1



1.2. Prevalência de desnutrição e perda de peso em paciente com câncer

A queda do estado nutricional é freqüentemente aceita como parte da evolução do doente com câncer e seu tratamento. A prevalência da perda de peso e da desnutrição estende-se desde 9% em pacientes com câncer de mama até 80% em paciente com câncer de esôfago (Barber et al, 1999). Em adição cerca de 20% dos pacientes com câncer morrem mais devido aos efeitos da desnutrição do que do câncer em si (Inui and Meguid, 2003).

Pacientes com câncer de pulmão, esôfago, estomago, cólon, reto, fígado e pâncreas estão em grande risco de perda de peso e subseqüente, desnutrição, enquanto que pacientes com câncer de mama, leucemia, sarcoma e linfoma apresentam risco mais baixo para a diminuição do peso (Body, 1999a; Body, 1999b).

1.3. Fisiopatologia

A ingestão de energia está reduzida em pacientes oncológicos com perda de peso. A redução da ingestão de alimentos é certamente a causa principal da diminuição de peso na maioria dos pacientes (Tisdale, 1997; Inui, 2002).

Pacientes com câncer podem freqüentemente sofrer de constipação má- absorção, obstrução do trato digestivo, dor e depressão. Em adição os efeitos adversos de radioterapia, quimioterapia e opiáceos, colaboram para diminuir a ingestão alimentar (Tisdale, 1997; Body, 1999b).

Entretanto em grande número de pacientes em fase avançada de câncer não há uma causa clínica óbvia para explicar a redução da ingestão de alimentos.

Entre os mecanismos observados para a anorexia em câncer encontram-se a produção de citocinas, a redução na percepção do sabor e odor do alimento, satisfação precoce à ingestão alimentar e resposta inadequada a peptídeos orexígenos.

2. Objetivo

Este trabalho consiste em uma revisão bibliográfica de artigos recentes, relevantes sobre o tema Síndrome da Anorexia/Caquexia em Câncer.

Tem como objetivo a abordagem de caquexia em termos de:

- Fatores promotores
- Alterações no metabolismo de lipídeos, carboidratos e proteínas
- Estratégias de manuseio: farmacológico e nutricional

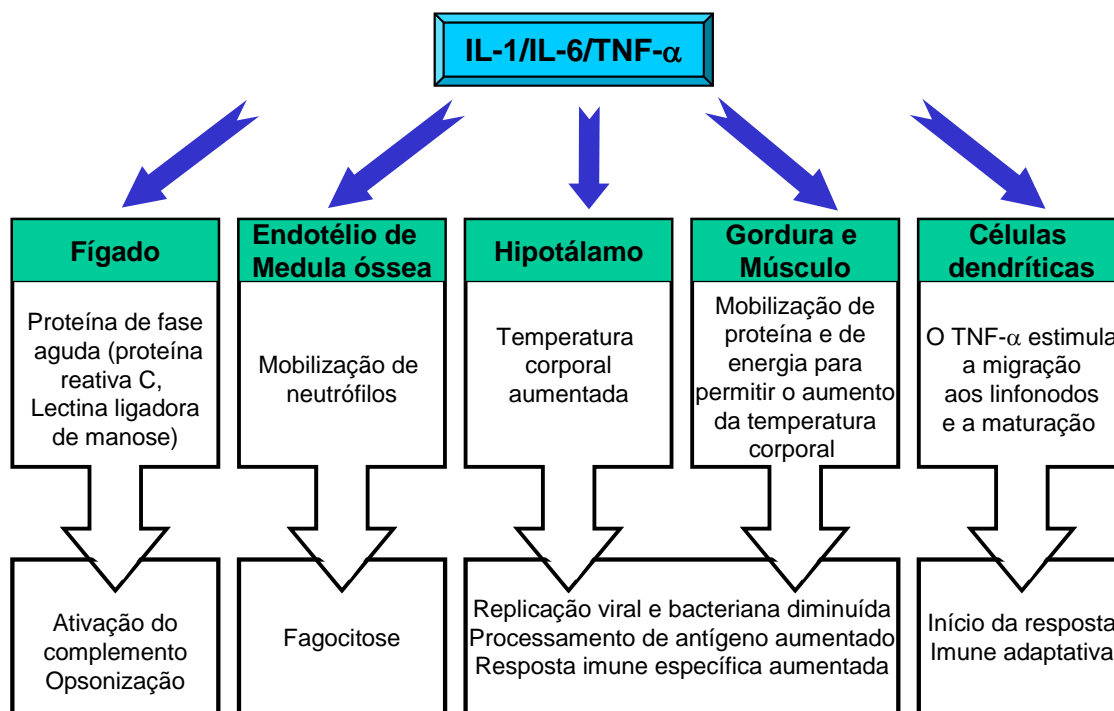
3. Principais Fatores Caquéticos

3.1. Citocinas

Citocinas são pequenas glicoproteínas solúveis produzidas por uma célula que alteram o comportamento ou as propriedades de uma outra célula. Elas são liberadas por muitas células além daquelas do sistema imunológico (Janeway et al, 2000a).

As citocinas, ao contrário da maioria dos hormônios, tem ação fundamentalmente pleiotrópica (efeitos diversos por ação em células alvo diversas), parácrina (alterações em células produtoras no tecido) e autócrina (atuação na própria célula produtora através de receptores específicos) (Waitzberg, 2000).

Diversas citocinas tem sido propostas como mediadoras do processo caquético entre as quais: fator α de necrose tumoral (TNF- α), interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6) e interferon γ (IFN- γ). A figura 2 (abaixo) resume os efeitos do TNF- α , IL-1 e IL-6.



As citocinas IL-1, IL-6 e TNF- α possuem diversas atividades biológicas que ajudam a coordenar as respostas do organismo contra a infecção. A IL-1, IL-6 e TNF- α ativam os hepatócitos para sintetizar as proteínas da fase aguda, e o endotélio da medula óssea para liberar neutrófilos. As proteínas da fase aguda

atuam como opsoninas, enquanto a eliminação de patógenos opsonizados é aumentada pelo recrutamento reforçado dos neutrófilos da medula óssea. A IL-1, IL-6 e TNF- α também são pirógenos endógenos, elevando a temperatura corporal; acredita-se que isso ajude a eliminar infecções. Um importante efeito dessas citocinas é a ação sobre o hipotálamo, alterando a regulação da temperatura corporal. E sobre as células musculares e adiposas, alterando a mobilização de energia para aumentar a temperatura corporal. Em temperaturas elevadas, a replicação bacteriana e viral é reduzida, enquanto o processamento do antígeno é aumentado. Finalmente, elas ajudam a ativar as células B e T, induzindo a migração aos linfonodos e a maturação das células dendríticas, para induzir uma resposta imune adaptativa (Janeway et al, 2000b).

O TNF- α , polipeptídeo produzido pelo organismo, é mediador primário na patogênese de infecção, trauma e inflamação. A exposição persistente ao TNF- α promove lipólise, glicogenólise e mobilização de substratos energéticos periféricos necessários para o fígado (Waitzberg, 2000).

A IL-1 compreende uma família com dois agonistas (α e β) e dois antagonistas do receptor (IL-1 receptor antagonista ou IL-1ra). Macrófagos, monócitos, células endoteliais, fibroblastos, epitélio intestinal e ainda eosinófilos, neutrófilos e mastócitos podem sintetizar IL-1.

A IL-6 é um fator de crescimento de plasmocitomas e fator estimulador de hepatócitos (Yamagawa et al, 1995). A IL-6 é produzida pelas mesmas células que produzem a IL-1, após a indução por LPS (lipopolissacáride), lectina e outras citocinas (IL-1 e TNF- α) (Waitzberg, 2000).

As citocinas atuam sinergicamente, isto porque TNF- α induz secreção de IL-1 e ambas estimulam outras citocinas como a IL-6, desencadeando uma cascata metabólica.

Receptores de TNF- α e IL-1 são encontrados na área reguladora da ingestão alimentar, no hipotálamo. A infusão de IL-1 em ratos normais reduz a ingestão alimentar, o número de refeições e o tamanho das refeições, similar à anorexia no câncer (Tisdale, 2001).

Os efeitos da IL-1, IL-6 e TNF- α são importantes para o início da resposta de fase aguda em indivíduos não portadores de câncer, conforme visto na figura 2 (Janeway et al, 2000a).

Níveis séricos elevados de TNF- α , IL-1 e IL-6 tem sido encontrados em alguns (porém não em todos) pacientes com câncer, e os níveis destas citocinas parecem estar

correlacionadas com a progressão do tumor. A administração crônica destas citocinas isoladas ou combinadas, é capaz de reduzir a ingestão de alimentos e reproduzir características da síndrome da anorexia-caquexia do câncer (Inui, 2002; Tisdale, 1997).

3.2. Descontrole da Regulação da Leptina

A perda de peso é um potente estimulador para ingestão de alimentos em humanos e animais saudáveis. Nesta condição neuropeptídeos orexígenos são estimulados e neuropeptídeos anorexígenos são inibidos, por meio de interação hormonal (glucagon e colecistocinina).

A leptina, hormônio secretado pelo tecido adiposo, é componente integral do circuito homeostático da regulação do peso corpóreo. A leptina é importante no desencadeamento da resposta adaptativa ao jejum. A perda de peso ocasiona uma diminuição nos níveis de leptina proporcionalmente à diminuição de gordura corpórea (Inui, 2002).

Baixos níveis de leptina cerebral aumentam a atividade dos sinais orexigênicos hipotalâmicos, que estimulam o apetite e suprimem o gasto energético, além de diminuir a atividade dos sinais anorexígenos que atuam inversamente, suprimindo o apetite e aumentando o gasto energético.

Altos níveis de leptina cerebral estão relacionados diretamente com a saciedade e aumento do gasto energético. Experimentalmente, ratos com deficiência de leptina desenvolvem obesidade grave. Quando a leptina é administrada nestes ratos ocorre redução do peso e aumento no metabolismo. Diferente do rato obeso, os indivíduos obesos produzem quantidade significativa de leptina. Sua concentração é correlacionada com a porcentagem de gordura corpórea e é elevada em indivíduos obesos. A constatação do aumento de concentração sérica de leptina em indivíduos obesos sugere uma “resistência a leptina”. Dois mecanismos têm sido explorados para explicar esta resistência. O primeiro é um defeito na barreira hemato-encefálica do sistema de transporte cerebral, o segundo envolve um defeito nos sítios de ação da leptina no SNC (Mahan et al, 2002).

Em pacientes com câncer, elevados níveis de citocinas podem produzir uma inibição da ingestão de alimentos, através do aumento do nível de leptina e/ou através de simulação do efeito hipotalâmico do *feedback* negativo, sinalizador da leptina, conduzindo

a uma prevenção do mecanismo compensatório normal em vista da diminuição da ingestão de alimentos e peso corporal (Wigmore et al, 1997).

A persistência da anorexia em paciente oncológicos sugere uma redução da resposta adaptativa do apetite.

3.3. Falta de regulação do NPY

O neuropeptídeo-Y (NPY) é um peptídeo com 36 aminoácidos muito encontrado no cérebro, incluindo hipotálamo. NPY é o mais potente peptídeo estimulador de apetite e participa de uma rede de comunicação orexígena, que inclui a galanina, peptídeos opióides, hormônio concentrador de melanina (MCH), orexina e peptídeo agouti-associado (AGRP).

NPY pode estimular o apetite por conta própria e também via estimulação da liberação de outros peptídeos orexígenos (Inui and Meguid, 2003).

O efeito do NPY é disfuncional em ratos anoréticos portadores de tumor. NPY injetado intra-hipotálamo estimula menos intensamente o apetite em ratos portadores de sarcoma do que em ratos controles sem tumor (Inui, 2002).

O nível ou a liberação de NPY no hipotálamo está também reduzido em ratos portadores de tumor enquanto aumentado em animais em jejum sem tumor e em controles pareados alimentados com dieta restrita para equiparar seus pesos corpóreos com o peso da carcaça dos ratos portadores de tumor (McCarthy et al, 1993)

Em ratos portadores de tumor e anoréticos ocorre aumento na concentração de IL1- β cerebral (Sonti et al, 1996). IL1- β administrada diretamente no ventrículo cerebral de ratos sem tumor, inibe a alimentação induzida pelo NPY. É possível que citocinas estejam envolvidas na modulação de peptídeos promotores do apetite em câncer.

3.4. Sinalização aberrante de melanocortina

A sinalização aberrante de melanocortina pode ser um fator contribuinte para a anorexia na caquexia do câncer.

Melanocortina compreende uma família de peptídeos reguladores, incluindo o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e o hormônio melanócito estimulatório (MSH). Este grupo de peptídeos e seus receptores auxiliam na regulação do apetite e da temperatura

corporal, sendo também importante para a memória, bem estar e imunidade (Inui, 2002). Na marcante perda de peso, esperava-se uma queda no sistema anorexígeno sinalizador de melanocortina como uma alternativa para conservar o estoque de energia, porém este sistema permanece ativo durante o desenvolvimento da caquexia no câncer.

Receptor central de melanocortina bloqueado pelo AGRP (peptídeo agouti relacionado) ou outros antagonistas revertem à anorexia e caquexia em modelos animais, sugerindo um papel patogênico para este sistema (Inui and Meguid, 2003)

3.5. Hipermetabolismo

Hipermetabolismo, definido como uma elevação da energia gasta em repouso (gasto energético basal), talvez seja o aspecto primordial da caquexia, porém não no estado de simples jejum (Body, 1999a; Body, 1999b). O hipermetabolismo talvez seja a causa direta da perda de peso em diversos pacientes caquéticos, embora haja controvérsias a respeito do total de energia gasta em doenças malignas (Nelson, 2000).

O gasto energético total envolve a energia gasta em repouso (aproximadamente 70%), energia gasta voluntariamente (aproximadamente 25%) e a energia gasta durante a digestão (5%). A energia gasta voluntariamente pode estar diminuída na caquexia (Nelson, 2000).

Entretanto, é evidente a existência de um desequilíbrio entre a energia ingerida e a energia gasta, onde o alimento ingerido está sendo relativamente inadequado para manter os requerimentos diários corporais. Este desequilíbrio é importante para o mecanismo da perda de peso e também para um possível guia para oferta em relação às necessidades nutricionais (Inui, 2002).

Os sinais orexígenos e anorexígenos são conhecidos respectivamente por diminuir e aumentar a atividade do sistema nervoso simpático, cuja função é regular a energia gasta através da ativação termogênica do tecido adiposo marrom em roedores e possivelmente do músculo em humanos, através da indução da proteína mitocondrial desacoplada (UCP) (Inui, 2002). A ativação da UCP no músculo e no tecido adiposo branco pelas citocinas poderia ser um mecanismo molecular implicado no aumento da produção de calor e no gasto muscular (Tisdale, 2001).

3.6. Disfunção gastrointestinal

Anormalidades na boca e no tubo digestivo, resultantes do câncer e seu tratamento, podem interferir na ingestão alimentar. Alterações organolépticas (paladar, olfato) têm sido documentadas em pacientes com câncer (Nelson, 2000). Alterações na capacidade de reconhecer e saborear alimentos doces ocorre em cerca de 1/3 dos pacientes, enquanto que os sabores amargo, azedo e salgado são menos freqüentemente afetados.

Aversão específica a determinado alimento, desenvolvida por experiência anterior desagradável, pode ocorrer mais acentuadamente durante a quimioterapia.

A deficiência de zinco (Nelson, 2000), alterações nos neurotransmissores cerebrais (como o NPY) e os peptídeos opióides na alteração do sabor e na seleção dos nutrientes podem exercer importante papel dentro da etiologia da caquexia.

O comprometimento tumoral direto do trato gastrointestinal (TGI) e de órgãos anexos, pode dificultar e prejudicar a digestão, absorção de nutrientes e conseqüentemente levar a desnutrição e caquexia. Disfagia e odinofagia são mais encontradas em câncer de cabeça e pescoço e esôfago (Inui, 2002).

Sinais de saciedade provenientes do TGI ajudam a regular o apetite e a ingestão de alimentos. Saciedade precoce é uma característica presente em pacientes com caquexia no câncer, mesmo sem comprometimento direto do TGI. Isto pode estar associado ao aumento da atividade pró-inflamatória das citocinas (como a IL1- β) e o CRF (Fator central de liberação de corticotrofina), um potente sinal anorexígeno (Inui, 2002).

Tratamentos agressivos anti-câncer podem ser também a causa principal da má nutrição (Nelson, 2000). Quimioterapia pode causar vômito, distensão abdominal, mucosite e cólica intestinal. Diversos agentes anti-neoplásicos, como fluoracil, adriamicina, metotrexate e cisplatina podem induzir graves complicações no TGI.

4. Alterações no metabolismo intermediário

4.1. Carboidratos

As células neoplásicas malignas são capazes de captar glicose cerca de 10 a 50 vezes mais em relação às células normais proximais ao tumor. Experimentalmente, verificou-se que a taxa de captação de glicose pelas células tumorais está fortemente relacionado com grau de malignidade e poder de invasão celular (Guppy et al, 2002).

Pacientes com câncer desenvolvem importantes alterações no metabolismo da glicose, secundárias ao intenso “turnover” da glicose corpórea, devido ao uso preferencial deste nutriente como fonte de energia pelas células tumorais. Observa-se nestes pacientes, redução do uso da glicose pelo tecido muscular, aumento da produção hepática de glicose e do Ciclo de Cori para compensar a acidose metabólica conseqüente à produção de lactato devido utilização da glicose por via anaeróbica (Tisdale, 1997; Inui, 2002)

A gliconeogênese deste lactato utiliza molécula de ATP, gerando um maior gasto energético para o hospedeiro. Sendo assim o Ciclo de Cori seria responsável, pelo menos em parte, pelo aumento da energia gasta. Descreve-se aumento de 40% na produção de glicose hepática, em pacientes com câncer apresentando perda de peso, o que também poderia ser uma conseqüência da demanda metabólica do tumor (Tisdale, 1997; Inui, 2002).

A perda de peso no câncer também está associada à intolerância a glicose e uma resposta anormal da insulina, uma indicativa tanto da resistência da insulina como no decréscimo da função pancreática (Tisdale, 1997).

Desta maneira, alterações no metabolismo de carboidrato poderiam contribuir para o processo de caquexia em paciente com câncer.

4.2. Lipídeos

A gordura constitui cerca de 90% da reserva energética de adultos saudáveis, e a perda de gordura pode ser fator principal na perda de peso na caquexia assim como é no estado de jejum (Inui, 2002).

O catabolismo do tecido adiposo na caquexia tem sido atribuído à produção tumoral de fator mobilizador de lipídeos (LMF). O LMF não apenas diretamente estimula a lipólise, mas também atua na sensibilização do tecido adiposo pela estimulação lipolítica (Tisdale, 2002).

Estudos com modelos animais sugerem que a produção de LMF pelos tumores indutores da caquexia pode ser responsável pela diminuição da gordura corpórea e pelo aumento no gasto energético, porém não pela anorexia (Tisdale, 2001).

O tratamento de ratos com LMF causou decréscimo no peso corporal consistindo na sua maior parte por diminuição do tecido adiposo. Isto ocorreu sem qualquer alteração no alimento e em líquidos ingeridos. Provavelmente ocorreu devido ao aumento de energia gasta por maior captação de oxigênio pelo tecido adiposo marrom. Estudos, *in vitro*, com LMF mostraram que lipólise foi atenuada pelo propanolol, bloqueador do receptor β -adrenérgico, que também reduz o metabolismo basal em pacientes com câncer (Tisdale, 2001).

Alguns investigadores concluem, portanto, que a perda de massa corporal pode ser explicada em parte pelo aumento da atividade do receptor β -adrenérgico que conduz a uma elevada atividade cardiovascular. Estes resultados sugerem que a produção de LMF pelos tumores seja responsável pela perda de gordura corpórea e o aumento do gasto energético (Tisdale, 2001).

4.3. Proteínas

Uma das conseqüências metabólicas mais significantes no câncer é a perda de proteína corpórea, refletida pelo aumento da excreção de nitrogênio urinário e a presença de balanço nitrogenado negativo. A degradação muscular durante condições de estresse como o câncer, está relacionada principalmente com o aumento da degradação protéica (Costelli e Baccino, 2000).

Diferentes vias proteolíticas são responsáveis pelo catabolismo do músculo esquelético:

1. O sistema lisossomal que envolve principalmente a degradação de proteínas extracelulares e receptores de superfície de membranas;

2. Sistema citosólico cálcio dependente que atua em situações de trauma tecidual, necrose e autólise através da quebra protéica;
3. Via ubiquitina dependente de energia, responsável pela acelerada proteólise em condições de estresse como jejum, sepse, acidose metabólica, diabetes e durante caquexia no câncer (Costelli e Baccino, 2000).

A via proteolítica ubiquitina dependente ocorre envolvendo a utilização de energia (ATP). Este consumo de ATP nos diferentes estágios do sistema ubiquitina dependente pode ser uma das explicações pelo elevado gasto energético observado em pacientes que apresentam caquexia do câncer (Tisdale, 2001).

Todo o processo da ubiquitina é independente da quantidade de proteína consumida portanto, a suplementação nutricional pode não reverter o catabolismo muscular presente nos pacientes oncológicos (Tisdale, 2001).

É possível que a variabilidade das observações referentes à associação entre a degradação protéica e os níveis de citocinas (TNF- α , IL-6 e IFN- γ), seja devida a ação indireta, por indução de outros fatores que estejam relacionados diretamente ao catabolismo muscular presente na caquexia do câncer (Costelli e Baccino, 2000).

Recentemente foi isolada de esplenócitos de ratos com adenocarcinoma uma glicoproteína sulfatada de baixo peso molecular, que induz o catabolismo do músculo esquelético e caquexia *in vivo*. Esta proteína, denominada Fator de indução de Proteólise (PIF), também foi isolada na urina de pacientes com caquexia no câncer, mas não estava presente na urina de indivíduos normais nem em pacientes com perda de peso devido a trauma, cirurgia e sepse, ou nos pacientes oncológicos com manutenção do peso corpóreo (Cabal-Manzano et al, 2001; Todorov et al, 1996).

A identificação da expressão gênica e detecção urinária de PIF nos pacientes com tumores gastrointestinais correlacionam-se com perda de peso. Estes dados fornecem a primeira evidência direta que tumores são a principal fonte de PIF nos seres humanos (Cabal-Manzano et al, 2001).

O PIF atua diretamente estimulando a via Ubiquitina-Proteasoma nas células musculares, constituindo-se elemento chave para o catabolismo protéico na caquexia do câncer.

5. Estratégias de Manuseio da Síndrome Anorexia/Caquexia em Câncer

5.1. Abordagem farmacológica

Como visto anteriormente, as causas da síndrome de anorexia-caquexia em câncer (SAC) são multifatoriais. Portanto, foram desenvolvidas diferentes abordagens terapêuticas (esquemáticas na figura 3, abaixo, modificada de Inui, 2002) para tentar minimizar os sintomas resultantes desta síndrome.

Intervenção Farmacológica na SAC em Câncer

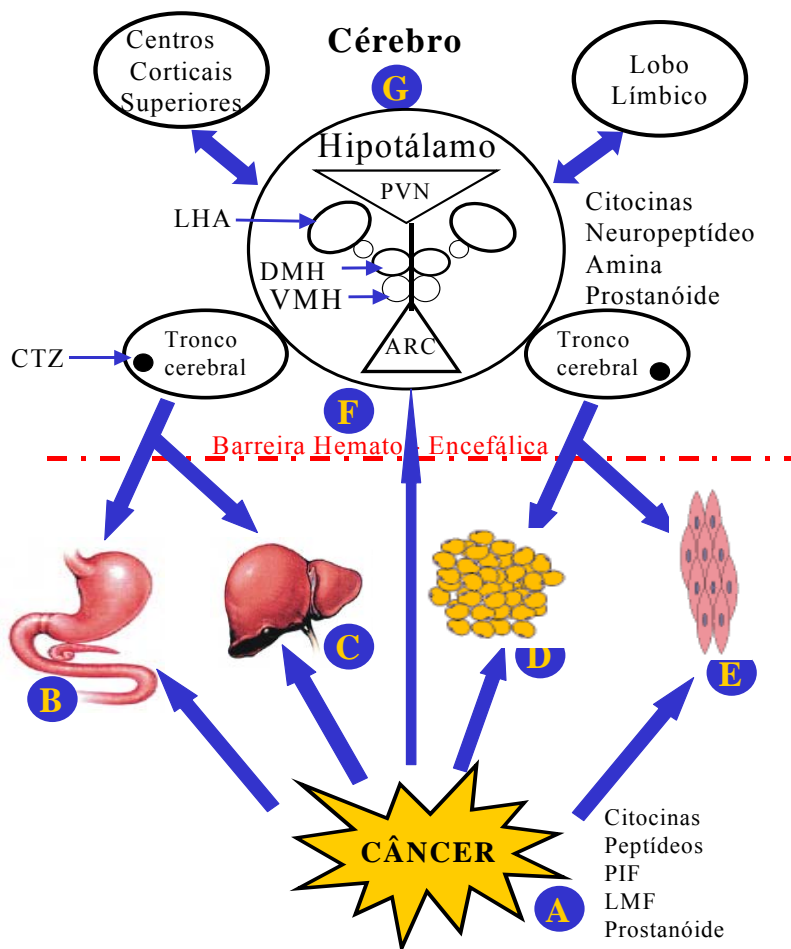


Figura 3: Ilustração esquemática de intervenção farmacológica na SAC. Os agentes foram classificados como já existentes (primeira linha) ou ainda de efeito não comprovados e em investigação (segunda linha), dependendo do seu lugar ou mecanismos de ação. **A**, inibidor da produção/liberação de citocinas; **B**, agentes gastroprocinéticos com ou sem efeito anti-náusea; **C**, bloqueador do Ciclo de Cori; **D E**, bloqueador de perda de tecido muscular e gorduroso; **F**, estimulante de apetite com ou sem efeito anti-náusea; **G**, drogas anti-depressivas e anti ansiedades. Estes agentes devem ser escolhidos de acordo com a causa da caquexia e o estado do paciente.

Tratamentos de primeira linha:

⇒ Glicocorticóides **F A**

⇒ Derivados de Progesterona **F A**

Tratamentos de segunda linha:

⇒ Canabinóides **F**

⇒ Ciproheptadina **F**

⇒ Aminoácidos de cadeia ramificada **E F**

⇒ Metoclopramida **B F**

⇒ Ácido eicosapentanóico **D E A**

⇒ 5'-deoxi-5-fluorouridina **A**

⇒ Melatonina **A**

⇒ Talidomida **A**

⇒ Agonistas β -adrenérgicos **E**

⇒ Drogas anti-inflamatórias não esteroidais **A F**

⇒ Esteróides anabólicos **E**

⇒ Pentoxifilina **A**

⇒ Sulfato de hidrazina **C**

5.1.1. Tratamento de Primeira Linha

A. Agentes Progestacionais

O acetato de megestrol é um derivado sintético, ativo por via oral, do hormônio progesterona. O mecanismo de ação das drogas progestacionais permanece não totalmente esclarecido, porém é provável que seja relacionado à atividade glicocorticóide. O acetato de megestrol pode induzir o apetite via estimulação do NPY no hipotálamo, através de modulação de canal de cálcio presente no núcleo ventro-medial (VMH) do hipotálamo –

um já conhecido centro de saciedade – e inibindo a atividade de citocinas pró inflamatórias como IL-1, IL-6 e TNF- α . Níveis séricos destas citocinas foram relatados como diminuídos em pacientes com câncer após tratamento com acetato de megestrol (Inui, 2002).

O acetato de megestrol tem mostrado importante benefício no controle da anorexia e caquexia em doses que variam de 160mg/dia (40mg oral/ 4 vezes ao dia) a 1600mg/dia. Recente metanálise, contemplando 11 estudos controlados, randomizados clínicos em câncer, comparando drogas progestacionais e placebo, concluiu que o acetato de megestrol, significativamente promoveu um aumento no apetite, maior ingestão de calorias, ganho de peso corporal (parte em tecido adiposo), e sensação de bem estar (Piotrowski, 2002).

Tais respostas foram obtidas com doses de até 800mg/dia (dosagem ótima), com a formulação oral, notando-se que não obteve aumento da resposta acima desse limite posológico.

As alterações no estado nutricional, encontradas com o uso de acetato de megestrol, foram devidas a aumento de massa gordurosa e de massa magra, indicando que esse ganho de peso não é decorrente de edema.

Em recente estudo, Jatoi e colaboradores (2003) compararam o uso de suplemento enriquecido com ácido eicosapentaenóico (EPA - um ácido graxo ômega-3), o uso de acetato de megestrol ou o uso de ambos, em pacientes neoplásicos com perda de peso. Um total de 421 pacientes foram randomizados nos grupos: 1) Suplemento enriquecido com EPA + placebo, 2) Suspensão líquida de acetato de megestrol (600 mg/dia) + suplemento isocalórico e isonitrogenado, 3) Suplemento enriquecido com EPA + suspensão líquida de acetato de megestrol (600 mg/dia). A conclusão obtida foi que em pacientes com perda de peso associada ao câncer, o uso de suplemento enriquecido com EPA, sozinho ou com o acetato de megestrol, não obteve melhor desempenho no aumento de peso e melhora do apetite, do que somente o uso de acetato de megestrol.

O acetato de megestrol e o acetato medroxiprogesterona (outro tipo de droga estimuladora de apetite), podem induzir raramente fenômenos tromboembólicos, sangramento uterino espontâneo, edema periférico, hiperglicemia, hipertensão, supressão e insuficiência adrenal (se o tratamento for bruscamente rompido) (Nelson, 2000).

Embora os pacientes raramente tenham que parar de tomar essas drogas por causa dos efeitos adversos, estes medicamentos são contra indicados em caso de doenças tromboembólica/ trombótica, cardiopatias e pessoas com riscos de retenção hídrica.

B. Agentes Derivados de Corticosteróides

O uso de corticosteróides tem demonstrado efeitos anti-náusea, melhoria na astenia e no controle da dor. Entretanto, alguns estudos não conseguiram demonstrar qualquer efeito benéfico sobre ganho de peso. Seu uso prolongado pode causar fraqueza, delírio, osteoporose e imunossupressão – todos sintomas comumente presentes em pacientes com câncer em estágio avançado (Argiles et al, 2001).

O tratamento com prednisolona (5mg três vezes ao dia - total 15mg) em conjunto com dexametasona (3 a 6mg por dia) tem promovido o aumento de apetite, em relação a seu placebo (Inui, 2002).

O mecanismo de ação dos glicocorticóides sobre o apetite está relacionado à inibição da síntese e/ou liberação das citocinas pró-inflamatórias, como o TNF- α e a IL-1, que diminuem a ingestão alimentar diretamente ou através de mediadores anorexígenos, como a leptina, CRF e serotonina (Wigmore et al, 1997).

O nível de glicocorticóide circulante atua diretamente no sistema do neuropeptídeo Y (NPY).

5.1.2. Tratamento de Segunda Linha

A. Agentes Canabinóides

O estímulo do apetite e ganho de peso são efeitos positivos do uso de canabinóides (marijuana e seus derivados). O tetrahidrocanabinol (THC) é o princípio ativo dos canabinóides e é encontrado sinteticamente na forma de Dronabinol (Argiles et al, 2001; Nelson, 2000).

Possivelmente, os canabinóides atuam via receptores de endorfina, inibindo a síntese de prostaglandina ou inibindo a secreção de IL-1 (Argiles et al, 2001).

B. Ciproheptadina e outras drogas anti-serotoninérgicas

Ciproheptadina é uma droga anti-serotoninérgica com propriedade anti-histamínica que pode ser usada no estímulo do apetite e no decréscimo da diarreia em pacientes com carcinoma avançado (Inui, 2002).

C. Metoclopramida

A metoclopramida (10 mg via oral) pode aliviar a anorexia e a satisfação precoce comum em pacientes com câncer com mínimos efeitos adversos e, por essa razão, tem sido a droga mais utilizada para prevenção e tratamento dos efeitos da quimioterapia (Nelson, 2000).

D. Melatonina

Melatonina é um hormônio capaz de diminuir o nível circulante de TNF- α em pacientes com câncer avançado. Em estudo com 100 pacientes portadores de metástase tumoral, o tratamento com melatonina (20 mg/dia) preveniu a perda de peso (superior a 10%) em relação a pacientes tratados com placebo (Inui, 2002).

E. Talidomida

A Talidomida foi introduzida na prática clínica como agente sedativo e anti-inflamatório. No entanto, efeito teratogênico foi observado e seu uso suspenso. A partir desta observação, seu uso para outras situações clínicas passou a ser estudado (Nelson, 2000).

A talidomida inibiu o TNF- α em animais e humanos com câncer, AIDS e outras doenças. Uma significativa melhoria no bem estar e no ganho de peso ocorreu em pacientes com AIDS tratados com baixa dosagem desta droga (300 mg) (Klausner et al, 1996).

Recente estudo sugere que a talidomida é capaz de inibir o crescimento do tumor através da inibição da neoangiogênese (D'Amato et al, 1994) atuando, portanto, como agente anti-caquético e anti-neoplásico.

F. 5` deoxi-5-fluoroudina

Experimentalmente, 5`deoxi-5-fluoroudina atenua a progressão da caquexia em câncer com reversão na perda de peso progressiva e na hipoglicemia. (D'Amato et al, 1994). Seu mecanismo de ação anti-caquético inclui a inibição da produção de IL-6 e PIF.

G. Agonistas β -adrenérgicos

Agonistas β -adrenérgicos podem ter efeito importante no metabolismo protéico na musculatura esquelética, favorecendo a deposição de proteínas em populações sedentárias(Argiles et al, 2001) O clenbuterol suprimiu a ativação da proteólise muscular através da ação do sistema proteolítico ubiquitina-dependente, durante o crescimento do tumor em animais portadores de tumor induzido (Inui, 2002). No entanto, essa observação ainda não foi confirmada estudo com pacientes oncológicos.

H. Drogas anti-inflamatórias não esteroidais (AINES)

As AINES são drogas muito usadas no tratamento da febre e dor em pacientes com câncer. O tratamento com ibuprofeno (400 mg) reduziu o nível de proteína de fase aguda, IL-6 e cortisol, além de normalizar toda a cinética protéica corporal em pacientes caquéticos, portadores de câncer colo-retal. (Preston et al, 1995). Wigmore e seus colaboradores (1995), encontraram redução do gasto de energia e produção de proteína de fase aguda em pacientes com câncer pancreático que receberam tratamento com ibuprofeno, sugerindo que as AINES possam contribuir para estabilizar o peso e a qualidade de vida desses pacientes.

I. Outras drogas

Algumas drogas, tais como a pentoxifilina, o sulfato de hidrazina, e esteróides anabólicos, ainda estão em fase de estudos clínicos, não tendo seus mecanismos totalmente esclarecidos e eficácia comprovada.

5.2. Abordagem Nutricional

5.2.1. Avaliação Nutricional

Pacientes com câncer podem apresentar ingestão dietética inadequada, alterações dos indicadores antropométricos, bioquímicos e clínicos, com conseqüente alteração do estado nutricional.

A avaliação nutricional (AN) é o primeiro passo para identificação e tratamento da desnutrição do paciente com câncer. No entanto, a obtenção do diagnóstico conclusivo pode ficar comprometida se houverem repercussões sobre a distribuição de líquido nos compartimentos corpóreos intra e extracelulares, levando a edema e ascite.

Ainda não existe método de avaliação nutricional considerado “padrão ouro”, pois todos apresentam limitações e podem sofrer influência de fatores independentes do estado nutricional. Portanto, o diagnóstico nutricional do paciente com câncer, deve ser baseado em técnicas padrões de AN, envolvendo história clínica e dietética, exame clínico-nutricional, métodos antropométricos e bioquímicos, considerando-se as vantagens, desvantagens e indicações de cada método.

Os indicadores dietéticos são importantes instrumentos para identificar inadequações alimentares e pacientes em risco nutricional.

A obtenção da história dietética detalhada é fundamental para determinar adequação da ingestão alimentar, presença de disfagia e/ou odinofagia, náuseas, vômitos, diarreia, obstipação, alteração no padrão dietético, anorexia, saciedade precoce, intolerância ou alergia alimentar, dor, consumo alcoólico, condição oral e dental.

A anamnese, com recordatório alimentar de 24 horas, é considerado bom método para avaliar a adequação da ingestão dietética. Pode fornecer dados relacionados à ingestão habitual de energia, proteína, vitaminas e minerais, além de identificar precocemente a necessidade de intervenção nutricional.

Com base nestes dados, pode-se conhecer e classificar os hábitos alimentares atuais e avaliar se eles justificam a alteração do estado nutricional e metabólico dos pacientes, para desenvolvimento de plano e terapia nutricional adequados.

A história clínica deve ser bem investigada neste grupo de pacientes. É necessário avaliar também, a capacidade funcional do paciente, presença de fadiga e limitação para desenvolver atividades diárias como aquisição, preparo e ingestão de alimentos via oral.

O questionário para ASG, considera aspectos referentes à história clínica e exame físico para definir estado nutricional: perda de peso, alterações no padrão alimentar, presença de sintomas gastrintestinais, capacidade funcional, demanda metabólica relacionada com a doença, gordura subcutânea, desgaste muscular, presença de edema e ascite.

Ottery (1996), após verificar a necessidade de um método que pudesse atender especificamente os pacientes oncológicos, e que apresentasse baixo custo e praticidade, modificou a ASG (Anexo 1). Este método consiste em um questionário auto-aplicativo, com perguntas sobre perda de peso, alterações na ingestão alimentar, sintomas comuns ao paciente oncológico e redução da capacidade funcional. A segunda parte do protocolo é preenchida pelo profissional de saúde, onde são avaliados fatores associados ao diagnóstico que aumentam a demanda metabólica, estadiamento do tumor e tipo de tratamento aplicado. Método muito útil para identificar pacientes que possam se beneficiar com a intervenção nutricional preventiva durante a terapêutica oncológica (Barbosa e Silva, 2001).

A avaliação antropométrica deve ser realizada sempre que for possível, para melhor diagnóstico do estado nutricional-corpóreo atual do paciente. As medidas realizadas são: prega cutânea tricipital (PCT), circunferência do braço (CB) e circunferência muscular do braço (CMB). São interpretadas segundo as tabelas de valores-padrão publicadas por Frisancho, 1974, e classificadas por percentis de acordo com a Organização Mundial da Saúde, 1995.

Para uma completa avaliação global do paciente neoplásico, é importante também, determinar a cada consulta, sua “Performance Status”, ou seja, sua possibilidade potencial de reinserção social e a capacidade, limitada ou não, de retorno ao trabalho. Existem várias escalas para esta classificação, como a de Karnofsky, a do American Joint Committee on Cancer (AJCC) e a da Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). A escala de Karnofsky (Karnofsky e Burchenal, 1949) é a mais utilizada, sendo também a mais exata (anexo 2).

5.2.2. Necessidades Nutricionais

Baseado na história clínica e na avaliação nutricional atual do paciente, o gasto energético basal (GEB), pode ser obtido pela equação de Harris Benedict. Esta equação respeita a individualidade de cada paciente, considerando sexo, peso, altura e idade. Sendo utilizado:

$$\text{Mulheres: GEB} = 665,1 + (9,56 \times P) + (1,85 \times A) - (4,7 \times I)$$

$$\text{Homens: GEB} = 66,47 + (13,75 \times P) + (5 \times A) - (6,8 \times I)$$

Onde: P = peso em kg; A = altura em cm; I = idade em anos.

Após determinar o GEB, o valor calórico total (VCT) deve ser calculado.

$$\text{VCT} = \text{GEB} \times \text{FA} \times \text{FI} \times \text{FT}$$

Onde: Fator Atividade (FA), considera-se 1,2 para paciente acamado, 1,25 para acamado móvel e 1,3 para paciente deambulando;

Fator Injúria (FI), preconizado para pacientes com câncer, pode variar de 1,3 a 1,45 dependendo de suas condições clínicas e nutricionais;

Fator Térmico (FT), será adicionado sempre que o paciente apresentar estados febris, utilizando-se $1,01 + 0,13$ por grau Celsius (Augusto, 1995).

O aporte Energético-Protéico diário deverá ser balanceado: (Guimarães et al, 2003)

1. carboidratos: 50 a 60% do VCT;
2. lipídios: 25 a 30% do VCT;
3. proteínas, eutrófico: 0,8-1,0g/kg/dia e desnutrido: 1,2-2,0g/kg/dia;
4. vitaminas e minerais, de acordo com as recomendações da IDR (Ingestão Diária Recomendada, Ministério da Saúde - MS, Brasil), considerando como casos especiais pacientes com fistulas, intestino curto e icterícia.

Uma vez estabelecida as necessidades nutricionais, a terapia nutricional deve ser iniciada de acordo com a técnica mais adequada ao estado nutricional do paciente.

5.2.3. Terapia Nutricional

O objetivo da terapia nutricional nos pacientes com câncer seria tentar prevenir ou interromper o estado de desnutrição conseqüente à caquexia da doença maligna. A intervenção precoce é essencial. A terapia nutricional pode ser utilizada como tratamento adjuvante durante a terapêutica anti-neoplásica, ou na forma de administração crônica de nutrientes em pacientes incapazes de manter ingestão autônoma adequada. Os nutrientes podem ser administrados por via oral, enteral ou parenteral.

Nutrição Oral

Recomenda-se a utilização da via oral ou enteral sempre que o aparelho digestório estiver funcionando, para prevenir complicações infecciosas, isquêmicas e translocação bacteriana, devido ao jejum promovido pelo uso contínuo da nutrição parenteral.

A suplementação oral é a primeira escolha para pacientes capazes de se alimentar por via oral, mas também necessita de cuidados dietéticos, devido a limitações do trato digestório. Grande parte dos suplementos utilizados, importantes quando a questão é ingestão inadequada, estão disponíveis comercialmente. A desvantagem de suplementos orais é a monotonia do sabor. Mesmo assim, eles podem ser úteis na nutrição domiciliar, bem como evitar parcialmente ou temporariamente o uso de nutrição enteral ou parenteral.

Nutrição Enteral

A terapia enteral possui a vantagem de poder ser administrada de maneira lenta e contínua, permitindo períodos longos de absorção nos pacientes com capacidade absorptiva limitada, como é o caso de ressecções extensas do intestino delgado ou lesões da mucosa intestinal por quimioterapia ou radioterapia. A maioria das fórmulas enterais disponíveis proporciona nutrição completa.

A adição de nutrientes específicos à dieta tem sido muito estudada, pois sugere-se um efeito benéfico na redução tumoral e no estado nutricional, com conseqüente melhora da resposta clínica e qualidade de vida dos pacientes com câncer. Os nutrientes com função imunomoduladora são o ácido graxo ômega-3, a glutamina, a arginina, o RNA e aminoácidos de cadeia ramificada.

Nutrientes Imunomoduladores

O ácido eicosapentaenóico (EPA), um ácido graxo ômega-3 (ω -3), atua na inibição do PIF e regulação da produção de citocinas pró-inflamatórias. Assim, o EPA pode ter propriedades anti-caquéticas. (Fearon et al, 2003; Grimble, 2003; Tisdale, 2002; Hussey e Tisdale, 1999)

Fearon e colaboradores (2003), realizaram estudo (multicêntrico, randomizado, duplo-cego) sobre o efeito da suplementação oral enriquecida com ácido graxo ômega 3 (ω -3), em pacientes com neoplasia de pâncreas. 200 pacientes foram divididos em dois grupos: 105 receberam um suplemento rico em energia e proteínas e 95 um suplemento rico não só em energia e proteínas, mas também em Ômega-3, vitaminas C e E (antioxidantes); durante oito semanas, cada pessoa deveria ingerir duas porções por dia dos suplementos (480 mL, 620 Kcal, 32g proteína e 2,2g EPA-no grupo experimental).

O estudo concluiu que ambos os suplementos promoveram vantagens no tratamento e minimizaram a perda de peso, porém, somente o grupo que consumiu suplemento com ω -3 (EPA) teve um ganho de peso e uma melhora significativa na qualidade de vida.

Outro nutriente imunomodulador que tem sido estudado é o ácido nucléico. A deficiência de ácidos nucléicos altera a imunidade celular, através da atividade das células natural killer, resposta a mitógenos pelas células T e a liberação de citoquinas por macrófagos. A administração exógena de polinucleotídeos melhora essas atividades, entretanto, os estudos ainda são escassos para comprovar estes achados em tipos diferentes de tumores.

Dentre os aminoácidos que podem auxiliar na melhora nutricional de pacientes com caquexia estão a glutamina e a arginina. A glutamina aparenta ter um efeito trófico sobre a mucosa intestinal e é substrato nitrogenado primário. O uso da glutamina pode melhorar a função da barreira intestinal e aumentar a capacidade absorptiva, podendo ser utilizada por via oral, enteral ou parenteral.

A arginina é um substrato para proteína, creatina, poliamina e síntese de ácido nítrico. Tem efeito benéfico através da modulação do sistema imune (Barber et al, 1998). Daly e colaboradores (1988) estudaram a suplementação da nutrição enteral com arginina em pacientes com câncer pelo período de 7 dias e verificaram que o balanço nitrogenado melhorou mais rápido nos pacientes suplementados. Também observaram uma

porcentagem maior da resposta linfocitária, no entanto, não foi visto um aumento na qualidade de vida dos pacientes.

Aminoácidos de cadeia ramificada (leucina, isoleucina, valina) tem sido utilizados em pacientes com caquexia, pois possuem ação inibitória sobre a proteólise do muscular esquelético (Argiles et al, 2001). A suplementação oral de aminoácidos de cadeia ramificada diminuiu a gravidade da anorexia em pacientes oncológicos (Cangiano et al, 1996; Gomes-Marcondes et al, 2003).

A leucina, importante aminoácido para o músculo esquelético, foi analisada como suplemento em ratos (Gomes-Marcondes et al, 2003) e em ratas grávidas (Ventrucci et al, 2001) portadores de carcinossarcoma de Walker 256. Em ambos estudos, os grupos experimentais suplementados com leucina, apresentaram uma perda protéica atenuada, sugerindo desta maneira um efeito protetor da leucina contra a perda de massa muscular.

Os nutrientes imunomoduladores e um aporte nutricional adequado são muito utilizados na prática clínica, principalmente em pacientes desnutridos ou que necessitam de uma melhora do estado nutricional para cirurgia.

Waitzberg e colaboradores (2003) realizaram uma meta-análise contemplando 11 estudos clínicos (n = 1418), sobre o efeito do uso de imunonutrição no pré e peri-operatório em cirurgia eletiva de grande porte. Concluíram que a imunonutrição contendo uma combinação (em concentrações específicas) de arginina, ácido graxo ômega-3 (óleo de peixe) e nucleotídeos, quando administrada no pré ou peri-operatório, significativamente reduz as infecções do pós-operatório. Conseqüentemente, também houve uma diminuição nos dias de internação hospitalar.

Desta maneira, uma nutrição imunomoduladora (no pré ou peri-operatório) pode ser considerada medida profilática de morbidade no pós-operatório.

Nutrição Parenteral

Nos pacientes impossibilitados de receber nutrição por via oral ou enteral, a terapia nutricional parenteral permanece como opção terapêutica, evitando os problemas de ingestão oral insatisfatória e disfunção gastrointestinal freqüentemente vistos nos pacientes com caquexia induzida pelo câncer.

Pacientes com câncer que apresentam desnutrição grave podem se beneficiar da terapêutica nutricional, desde que estejam recebendo terapia antineoplásica. Pode haver melhora das variáveis nutricionais. Apesar deste benefício, a nutrição parenteral não interrompe a perda de nitrogênio protéico, nem reduz o "turnover" protéico ou a lipólise acelerados associados a muitas neoplasias malignas. Portanto, apesar dos benefícios encontrados em grupos selecionados de pacientes, por exemplo, tratamento pré-operatório, o uso rotineiro de terapia nutricional parenteral não está indicado em pacientes com câncer (Barber et al, 1998).

O uso indiscriminado de nutrição parenteral em pacientes com câncer avançado, oferece pouco ou nenhum benefício comprovado. Em determinadas circunstâncias, ela pode ser prejudicial e incrementar a morbidade (complicações) (Barber et al, 1998). O benefício não é comprovado em administrar nutrição parenteral a pacientes bem nutridos ou moderadamente desnutridos que se submeterão à quimioterapia, radioterapia ou cirurgia, em especial aqueles que mantêm ingestão oral adequada. Nutrição parenteral adjuvante à terapia neoplásica deve ser usada de maneira muito limitada e apenas em situações específicas.

O uso rotineiro de terapia nutricional enteral ou parenteral não é suportada para pacientes com neoplasia avançada sem possibilidade de tratamento, visto que mais estudos são necessários para comprovar se há uma melhora na qualidade de vida e maior longevidade.

Programa de Suporte Nutricional Enteral Domiciliar – PROSNED

O Hospital da Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), conta desde 1991 com o Programa de Suporte Nutricional Enteral Domiciliar – PROSNED. Este Programa, iniciou-se com equipe multidisciplinar atendendo simultaneamente o Ambulatório de Radioterapia no grupo de cabeça e pescoço e Ambulatório de clínica cirúrgica no campo de esôfago. No ano seguinte, estendeu-se a outros grupos atendidos no Ambulatório de Nutrição. Grupos atendidos: Oncologia, Radio e Quimioterapia, Esôfago, Estômago, Síndrome do Intestino curto, NADI, Neurologia, Imunologia.

O PROSNED visa fornecer gratuitamente ao doente em acompanhamento ambulatorial, dietas enterais industrializadas para recuperação e/ou manutenção do estado nutricional, além de proporcionar uma redução de custo para a Instituição (Baxter, 2002); otimização do uso dos leitos hospitalar; humanização no atendimento devido ao convívio familiar e manutenção das atividades de lazer dos doentes.

Paciente oncológico terminal

De maneira geral, há tendência de se aceitar que pacientes cuja sobrevida estimada seja menor do que seis meses, portadores de doença avançada para a qual nenhuma terapia efetiva esteja sendo planejada, não teriam indicação para suporte nutricional complexo, oneroso e passível de complicações importantes. Por outro lado, deve-se considerar o potencial benefício do suporte nutricional na qualidade de vida de tais pacientes.

Portanto, considerando vários fatores, submeter ou não um paciente oncológico terminal a suporte nutricional é, ainda atualmente, uma questão ética, controversa e de cunho filosófico, aberto a discussões.

6. Conclusão

A Síndrome da Anorexia/Caquexia (SAC) em câncer é uma síndrome não completamente desvendada. Inúmeras hipóteses têm sido propostas como mecanismo de desencadeamento da SAC e pelos estudos atuais, parecem ser vários os fatores promotores da caquexia.

Os pacientes geralmente apresentam esta síndrome no estágio avançado da doença, agravando ainda mais o prognóstico e sua qualidade de vida.

Com intuito de melhorar a qualidade de vida, agentes farmacológicos (juntamente com a terapia neoplásica) como os estimuladores de apetite, tem mostrado bons resultados. No entanto, mais estudos clínicos devem ser feitos para garantir a eficácia da terapia farmacológica.

Em relação à nutrição do paciente, há muita controvérsia na literatura, quanto ao tipo de terapia a ser aplicada. A nutrição via oral permanece como primeira opção, com o uso de suplementos. A nutrição enteral é indicada para alguns tipos de pacientes e a nutrição parenteral, permanece em debate sobre se o uso traz benefícios ao paciente.

A terapia nutricional em pacientes com câncer terminal é outro assunto muito complicado, sem consenso entre os especialistas, por envolver questões filosóficas, religiosas e éticas.

Deste modo, a conclusão a que se pode chegar é que a SAC deve e merece muito mais ser estudada, pois acomete a grande maioria dos pacientes com câncer, que morrem mais devido às conseqüências da SAC do que pela própria doença maligna.

Atualmente, diversas alternativas estão sendo estudadas na intenção de minimizar os efeitos deletérios da SAC. É importante ressaltar que a abordagem desta síndrome deve ser realizada por uma Equipe Multidisciplinar composta por profissionais qualificados para analisar o paciente como um todo, discutir e decidir qual a terapia (farmacológica e nutricional) será mais adequada para cada quadro clínico, levando-se em conta ainda, o custo/benefício.

7. Referências

- Argiles JM, Meijssing SH, Pallares-Trujillo J, et al. Cancer cachexia: A therapeutic approach. *Med Res Rev* 2001; 21: 83-101.
- Augusto ALP. Peso teórico e necessidades energéticas dos indivíduos. In: Augusto ALP, Alves DC, Mannarino IC, editores, et al. *Terapia nutricional*. São Paulo: Atheneu; 1995. p.21-7.
- Barber MD, Fearon KCH, Delmore G, Loprinzi CL. Should cancer patients with incurable disease receive parenteral or enteral nutrition support? *Eur J Cancer* 1998; 34(3): 279-285.
- Barber MD, Ross JA, Fearon KCH. Cancer cachexia. *Surg Oncol* 1999; 8: 133-141.
- Barbosa e Silva MCG. Avaliação Subjetiva Global. In: Waitzberg DL, *Nutrição Oral, Enteral e Parenteral na Prática Clínica*. Atheneu, 3 ed. São Paulo, 2001; 241-253.
- Baxter YC. Estudo econômico de Programa de Terapia Nutricional Enteral Domiciliar em pré e pós-operatório de cirurgia digestiva realizado em instituição pública. Tese de Doutorado apresentada a Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - FMUSP. São Paulo, 2002.
- Body JJ. The syndrome of anorexia-cachexia. *Curr Opin Oncol* 1999; 11 (4): 255-260. (a)
- Body JJ. Metabolic sequelae of cancers (excluding bone marrow transplantation). *Curr Opin Clin Nutr MetabCare* 1999; 2 (4): 339-344. (b)
- Cabal-Manzano R, Bhargava P, Torres-Duarte A, Marshall J, Wainer IW. Proteolysis-inducing factor is expressed in tumours of patients with gastrointestinal cancers and correlates with weight loss. *Br J Cancer* 2001; 15; 84 (12): 1599.
- Cangiano C, Laviano A, Meguid MM, et al. Effects of administration of oral branched-chain amino acids on anorexia and caloric intake in cancer patients. *J Natl Cancer Inst.* 1996; 88(8):550-552.
- Capra S, Ferguson M, Ried K. Cancer: impact of nutrition intervention outcome – nutrition issues for patients. *Nutrition* 2001; 17: 769-772.
- Cohen J, Lefor AT. Nutrition support and cancer. *Nutrition* 2001; 17: 698-699.
- Costelli P, Baccino FM. Cancer cachexia: from experimental models to patient management. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2000; 3: 177-181.
- Daly JM, Reynolds J, Thom A, et al. Immune and metabolic effects of arginine in the surgical patient. *Ann Surg* 1988; 208: 512-521.
- D'Amato RJ, Loughnan MS, Flynn E, et al. Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 4082-4085.
- Fearon KCH, von Meyenfeldt MF, Moses AGW, van Geenen R, Roy A, Gouma DJ, Giocosa A, Van Gassum A, Bauer J, Barber MD, Aaronson NK, Vass AC, Tisdale MJ. 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 randomized double blind trial. *Gut* 2003; 52: 1479-1486.
- Frisancho AR. Triceps skin fold and upper arm muscle size norms for assessment of nutrition status. *Am J Clin Nutr* 1974; 27:1052-1058.

- Gomes-Marcondes MCC, Ventrucci G, Toledo MT, Cury L, Cooper JC. A leucine-supplemented diet improved protein content of skeletal muscle in young tumor-bearing rats. *Braz J Med Biol Res.* 2003; 36(11): 1589-1594.
- Grosvenor M, Bulcavage L, Chlebowski RT. Symptoms potentially influencing weight loss in cancer population. *Cancer* 1989; 63: 330.
- Grimble RF. Nutritional therapy for cancer cachexia. *Gut* 2003; 52: 1391-1392.
- Guimarães GC, Oliveira T, Aibara EH, Lopes A, Montagnini AL. *Nutrição e Câncer*. Avaliável em: www.hcanc.org.br
- Guppy M, Leedman P, Zu X, Russel V. Contribution by different fuels and metabolic pathways to the total ATP turnover of proliferating MCF-7 breast cancer cells. *Biochem J* 2002; 364: 309.
- Hussey HJ, Tisdale MJ. Effect of a cachectic factor on carbohydrate metabolism and attenuation by eicosapentaenoic acid. *Br J Cancer* 1999; 80: 1231.
- Inui A. Cancer Anorexia-Cachexia Syndrome: Current Issues in Research and management. *CA Cancer J Clin* 2002; 52: 72-91.
- Inui A, Meguid M. Cachexia and obesity: two sides of one coin? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2003; 6: 395-399.
- Janeway CA, Travers P, Walport M, Capra JD. *Imunobiologia*. 4ª ed Artmed, 2000; p.288-293.
- Janeway CA, Travers P, Walport M, Capra JD. *Imunobiologia*. 4ª ed Artmed, 2000, p.383.
- Jatoi A, Rowland KM, Loprinzi CL, Sloan JA, Dakhil SR, MacDonald N, Gagnon B, Novotny PJ, Malliard JA, Krook JE. An eicosapentaenoic acid (EPA)-enriched supplement versus megestrol acetate (MA) versus both for patients with cancer-associated wasting. A collaborative effort from the North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) and the National Cancer Institute of Canada. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22: p. 743, 2003 (abstr 2987).
- Klausner JD, Makonkawkeyoon S, Akarasewi P, et al. The effect of thalidomide on the pathogenesis of human immunodeficiency virus type 1 and M. tuberculosis infection. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1996; 11: 247-257.
- Karnofsky DA, Burchenal JH. Symposium of microbiology. New York Academy of Medicine. Columbia University Press; p191-205, 1949. Avaliável em www.hcanc.org.br
- Mahan LK, Escott-Stump S. Krause: *Alimentos, Nutrição & Dietoterapia*. 10ª ed, Roca, , 2002, p.476.
- McCarthy HD, McKibbin PE, Perkins AV, et al. Alterations in hypothalamic NPY and CRF in anorexic tumor-bearing rats. *Am J Physiol* 1993; 264: 638-643.
- Nelson KA. The cancer anorexia-cachexia syndrome. *Semin Oncol* 2000; 27(1):64-68.
- Organización Mundial de la Salud. *El estado físico: uso e interpretación de la antropometría*. Ginebra: OMS; 1995. p.1-44.
- Ottery FD. Definition of standardized nutritional assessment and interventional pathways in oncology. *Nutrition* 1996; 12: S15-19.
- Piotrowsky P. Pharmacological and non-pharmacological interventions improve food intake in cancer related anorexia and cachexia. *Evidence-Based Nurs* 2002; 5(4): 114.

- Preston T, Fearon KC, McMillan DC, et al. Effect of ibuprofen on the acute phase response and protein metabolism in patients with cancer and weight loss. *Br J Surg* 1995; 82: 229-234.
- Sonti G, Ilyin SE, Plata-Salaman CR. Neuropeptide Y blocks and reverses interleukin-1 β -induced anorexia in rats. *Peptide* 1996; 17: 51-520.
- Tisdale MJ. Cancer cachexia: metabolic alterations and clinical manifestations. *Nutrition* 1997; 13: 1-7.
- Tisdale MJ. Wasting in cancer. *J Nutr* 1999; 129: 243S.
- Tisdale MJ. Cancer Anorexia and cachexia. *Nutrition* 2001; 17: 438-442.
- Tisdale MJ. Biochemical mechanisms of cellular catabolism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002; 5: 401-405.
- Todorov P, Cariuk P, McDevitt T, Coles B, Fearon K, Tisdale M. Characterization of a cancer cachectic factor. *Nature* 1996; 379: 739-742.
- Ventrucci G, Mello MAR, Gomes-Marcondes MCC. Effect of a leucine-supplemented diet on body composition changes in pregnant rats bearing Walker 256 tumor. *Braz J Med Biol Res*. 2001; 34: 333-338.
- Waitzberg DL. Nutrição enteral e parenteral na prática clínica. 3ª ed Atheneu, 2000, p.211-222.
- Waitzberg DL, Saito H, Jamieson GG, Schmid A, Bihan D, Jagannath P, Hwang TL. Immunonutrition for prophylaxis of postoperative infections in major surgery. 25º ESPEN Congress (European Society of Parenteral and Enteral Nutrition). Cannes, France. 20 a 23 de setembro de 2003. Sessão de Pôster.
- Wigmore SJ, Falconer JS, Plester CE, et al. Ibuprofen reduces energy expenditure and acute-phase protein production compared with placebo in pancreatic cancer patients. *Br J Cancer* 1995; 72: 185-188.
- Wigmore SJ, Plester CE, Ross JÁ, et al. Contribution of anorexia and hypermetabolism to weight loss in anicteric patients with pancreatic cancer. *Br J Surg* 1997; 84: 196-197.
- Yamagawa H, Sone S, Takahashi Y, et al. Serum levels of interleukin-6 in patients with lung cancer. *Br J Cancer* 1995; 71: 1095.

8. ANEXOS

Anexo 1: Avaliação Subjetiva Global, modificada por Ottery (1996), para pacientes com câncer.

Avaliação Subjetiva Global para Pacientes Oncológicos	
<p>Ao paciente: Marque com X ou preencha os espaços como indicados nas próximas 4 questões:</p>	
<p><u>A. História</u></p>	
<p>1. Mudança do Peso</p>	
<p>Resumo do meu peso habitual e atual:</p>	
<p>Eu habitualmente peso ___ quilos. Tenho 1m e ___ de altura</p>	
<p>Há um ano atrás meu peso era de ___ quilos. Há seis meses atrás, eu pesava ___ quilos.</p>	
<p>Durante as duas últimas semanas meu peso: ___ diminui ___ não mudou ___ aumentou</p>	
<p>2. Ingestão alimentar</p>	
<p>Em comparação ao normal, eu poderia considerar minha ingestão alimentar durante o último mês como:</p>	
<p>___ inalterada ___ alterada: ___ mais que o normal ___ menos que o normal</p>	
<p>Agora estou me alimentando com: ___ pouca comida ___ apenas suplementos nutricionais</p>	
<p>___ Apenas líquidos ___ muito pouco, quase nada</p>	
<p>3. Sintomas</p>	
<p>Durante as últimas 2 semanas, eu tenho tido os seguintes problemas que me impedem de comer o suficiente (marquem todos os que estiver sentindo):</p>	
<p>___ sem problemas para se alimentar</p>	
<p>___ sem problemas, apenas sem vontade de comer</p>	
<p>___ náusea ___ vômitos ___ constipação ___ lesões na boca ___ boca seca</p>	
<p>___ dor (onde?) _____</p>	
<p>___ as coisas têm gosto estranho ou não têm gosto ___ o cheiro da comida me enjoa</p>	
<p>4. Capacidade Funcional</p>	
<p>Durante o último mês, eu consideraria a minha atividade como:</p>	
<p>___ normal, sem nenhuma limitação.</p>	
<p>___ Não no meu normal, mas capaz de realizar satisfatoriamente minhas atividades normais</p>	
<p>___ sentindo-me incapaz para a maioria das coisas, mas na cama por menos da metade do dia</p>	
<p>___ capaz de fazer pouca atividade e passo a maior parte do dia na cadeira ou na cama</p>	
<p>___ quase sempre acamado, raramente fora da cama</p>	
<p><i>O restante do questionário será preenchido pelo médico, enfermeiro ou nutricionista.</i></p>	
<p><i>Obrigado pela sua colaboração</i></p>	
<p><u>A. História (continuação)</u></p>	

Doença e sua relação com as necessidades nutricionais
Diagnóstico primário (especificar) _____
(Estadiamento, se conhecido) _____
Demanda metabólica (estresse): ____ nenhuma ____ baixa ____ moderada ____ alta
B. <u>Exame físico</u> (para cada característica, especificar: 0 = normal; 1 = moderado; 3 = grave)
____ perda de gordura subcutânea (tríceps e tórax) ____ perda muscular (quadríceps e deltóide)
____ edema de tornozelo ____ edema sacra ____ ascite
C. <u>Avaliação nutricional subjetiva</u> (escolha um)
____ A: Bem nutrido ____ B: Moderadamente (ou suspeita) desnutrido ____ C: Gravemente desnutrido

Anexo 2: Escala do Nível de Desempenho: Índices de Karnofsky.

Escala do Nível de Desempenho: Índices de Karnofsky

Nível de Atividade:

100%: Normal (sem queixas, sem evidências de doenças)

90%: Capaz de desenvolver atividades normais (sinais e sintomas mínimos de doença)

80%: Atividade normal com esforço (alguns sinais de doença)

70%: Cuida de si mesmo (incapaz de continuar com atividades normais ou trabalhar)

60%: Necessita de cuidados ocasionais, mas está apto para realizar a maior parte de suas necessidades

50%: Requer assistência considerável e cuidados médicos freqüentes

40%: Inabilitado, requer cuidados e assistência médica especiais

30%: Gravemente inabilitado, a hospitalização está indicada embora a morte não seja iminente

20%: Muito doente, a hospitalização é necessária assim como tratamentos ativos de suporte

10%: Moribundo, o processo fatal progride rapidamente

0%: Morto

Capacidade Funcional:

80%-100%: Capaz de realizar atividades normalmente, nenhum cuidado especial é necessário

50%-70%: Incapaz para o trabalho, capaz de viver em casa e cuidar da maioria de suas necessidades pessoais; a quantidade de assistência é variável

10%-40%: Incapaz de cuidar de si mesmo, requer assistência hospitalar ou equivalente
