

# Síndrome da anorexia-caquexia em portadores de câncer

## *Anorexia-cachexia syndrome in cancer patients*

Manuela Pacheco Nunes da Silva\*

### Resumo

A síndrome da anorexia-caquexia (SAC) é uma complicação freqüente no paciente portador de uma neoplasia maligna em estado avançado. Caracteriza-se por um intenso consumo dos tecidos muscular e adiposo, com conseqüente perda involuntária de peso, além de anemia, astenia, balanço nitrogenado negativo, devido alterações fisiológicas, metabólicas e imunológicas. A SAC é intensificada pelas alterações no metabolismo dos nutrientes (carboidratos, proteínas e lipídios), alterações hormonais (leptina, NPY, MC, grelina), além do aumento das citocinas circulantes (TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6, IFN). Mudanças na percepção de paladar e olfato ocorridas com a progressão tumoral e com o tratamento oncológico, também contribuem com a anorexia e, conseqüentemente, com a SAC. O tratamento nutricional é realizado com a utilização de nutrientes especiais, como os ácidos graxos polinsaturados EPA e DHA, os aminoácidos glutamina e arginina e os nucleotídeos. A nutrição deve ser seguida junto ao tratamento farmacológico, com estimulantes do apetite, devido maiores resultados positivos para o paciente com SAC.

**Palavras-chave:** Anorexia; Caquexia; Câncer; Nutrição.

### Abstract

The cancer anorexia-cachexia syndrome (CACS) is a common complication in advanced cancer patients. It is characterized by massive wasting of skeletal muscle and adipose tissue with involuntary weight loss, anemia, asthenia, and negative nitrogen balance due to immunological, physiological and metabolic changes. CACS is intensified by alterations in nutrient metabolism (carbohydrates, proteins, and lipids), hormonal changes (leptin, neuropeptide-Y, melanocortin, ghrelin), and increased serum cytokine levels (TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6, IFN-g). Tumors produce factors that alter the patient's perception of food, particularly taste and smell, and cancer treatment contributes to CACS. Nutritional treatment uses special nutrients such as polyunsaturated fatty acids (EPA and DHA), the amino acids glutamine and arginine, and nucleotides. Nutritional and pharmacological treatment with appetite-stimulating drugs has yielded more positive results in patients with CACS.

**Key words:** Anorexia; Cachexia; Cancer; Nutrition.

---

\* Nutricionista Especialista em Clínica e Terapêutica Nutricional pelo Instituto de Pesquisa, Capacitação e Especialização, IPCE.  
Endereço para correspondência: Manuela Pacheco Nunes da Silva - Praça Arnon de Mello, 644- Farol. 57055-358 Maceió, AL - Brasil.  
E-mail: manu\_pacheco@hotmail.com

## INTRODUÇÃO

A cada ano, o câncer tem se consolidado como um problema de saúde pública em todo o mundo. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), o câncer atinge pelo menos 9 milhões de pessoas e mata cerca de 5 milhões a cada ano, sendo hoje a segunda causa de morte por doença nos países desenvolvidos, perdendo apenas para as doenças cardiovasculares<sup>1,2,3</sup>. A American Cancer Society (ACS) estima que mais de 1 milhão de novos casos são diagnosticados a cada ano. Segundo Otto (2002)<sup>4</sup>, aproximadamente 76 milhões de norte-americanos, hoje vivos, terão câncer em algum momento de suas vidas, o que corresponde a cerca de uma em cada três pessoas, acometendo três em cada quatro famílias<sup>5</sup>.

No Brasil, o Instituto Nacional de Câncer (INCA), órgão do Ministério da Saúde (MS), se baseia em dados obtidos através dos Registros de Câncer de Base Populacional (RCBP) e do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM), para desenvolver atividades relacionadas à vigilância do câncer. Em 1995, o INCA iniciou um trabalho de estratégias dirigidas à prevenção e ao controle do câncer no país. O Instituto tem apresentado as estimativas de casos incidentes e mortes por câncer para diferentes localizações topográficas, atualizadas anualmente<sup>6</sup>. As estimativas para o ano de 2005 apontam que ocorrerão 467.440 novos casos, compreendendo as várias localizações dos tumores, ambos os sexos, as diversas faixas etárias e todo o território nacional<sup>3,7</sup>. Desse total, são esperados 229.610 novos casos para o sexo masculino e 237.830 para o sexo feminino<sup>7</sup>.

O processo da carcinogênese varia dependendo da intensidade e agressividade do agente promotor, convertendo-se em um processo rapidamente progressivo, como ocorre em certos tumores de alta agressividade biológica<sup>8,9,10,11,12,13</sup>.

O diagnóstico de câncer envolve vários parâmetros e deve ser confirmado por exames histológicos e citológicos, além dos marcadores tumorais. O estadiamento tumoral, pelo Sistema TNM<sup>4,15,16,17,18,19</sup>, é essencial para selecionar e avaliar a terapêutica, como também, estimar o prognóstico e calcular os resultados finais<sup>4,14, 15</sup>.

A presença de um câncer, a depender do tipo, localização e estadiamento, assim como seu tratamento, levam a alterações físicas, psicológicas e sociais, não só para o portador da neoplasia, mas também para as pessoas que convivem com ele. A importância e necessidade de uma equipe multidisciplinar, no acompanhamento de um paciente oncológico, é essencial

na redução da morbi-mortalidade no câncer e na melhora da qualidade de vida do paciente e de seus familiares<sup>20,21,22</sup>. Segundo Otto (2002)<sup>4</sup>, a equipe deve envolver enfermeiros, médicos, psicólogos, psiquiatras, nutricionistas, assistentes sociais, religiosos, aconselhadore e voluntários.

A Psico-oncologia - assistência psiquiátrica e psicológica ao doente com câncer, a sua família e a equipe médica e de cuidadores que os assistem - aborda questões psicológicas, sociais e comportamentais relacionadas ao câncer. O diagnóstico do câncer leva, na maioria das vezes, a um período de muita ansiedade e angústia, desencadeando um quadro de depressão. A depressão vem associada a sintomas somáticos, como perda de apetite e fadiga, que também podem estar relacionadas ao catabolismo da doença ou ao seu tratamento. Neste momento, o trabalho de outro profissional da equipe multidisciplinar, o nutricionista, torna-se essencial para estimular uma alimentação adequada, frente aos sintomas apresentados: falta de apetite, xerostomia, náuseas, vômitos, alteração do peristaltismo intestinal, mucosite, entre outros, a fim de prevenir perda de peso, diminuição da imunidade e outras complicações comuns em pacientes oncológicos<sup>4,23,24</sup>.

O comprometimento do Estado Nutricional (EN) está associado ao aumento da morbi-mortalidade no câncer. Uma avaliação nutricional periódica deve fazer parte da rotina do tratamento, pois repercute na susceptibilidade a infecções, resposta terapêutica e no prognóstico. A identificação do risco nutricional e do EN é feita utilizando-se parâmetros clínicos, físicos, dietéticos, sociais, subjetivos, antropométricos, laboratoriais e de bioimpedância, visando um melhor conhecimento do paciente<sup>25,26,27,28</sup>. Segundo Pinho et al (2004)<sup>29</sup>, a utilização dos parâmetros isoladamente produz resultados questionáveis, haja vista os erros impostos pelos métodos.

Ganho de peso não é verificado com muita frequência nesses pacientes. Mas, em algumas situações, drogas utilizadas no tratamento quimioterápico induzem aumento de apetite, além de retenção hídrica, levando a aumento no peso corporal<sup>20,30</sup>.

A desnutrição é muito prevalente no paciente oncológico e associa-se à diminuição da resposta ao tratamento específico e à qualidade de vida, com maiores riscos de infecção pós-operatória e aumento na morbi-mortalidade. O grau e a prevalência da desnutrição dependem também do tipo e do estágio do tumor, dos órgãos envolvidos, dos tipos de terapia anticâncer

utilizadas, da resposta do paciente e da localização do tumor, que quando atinge o trato gastrointestinal (TGI), a desnutrição é bastante evidenciada<sup>20,26,31,32,33,34,35,36,37,38,39</sup>. Uma perda de peso maior que 10%, nos 6 meses anteriores ao diagnóstico, é considerada uma preocupação e fator de risco independente para a sobrevida<sup>35,40,41,42,43</sup>.

Segundo Dias (2002)<sup>1</sup>, assim como afirma Waitzberg (2000)<sup>44</sup>, a desnutrição em câncer apresenta uma incidência entre 30 e 50% dos casos; enquanto Shils & Shike (2003)<sup>35</sup> afirmam que na maioria dos estudos realizados com pacientes oncológicos, a perda de peso foi utilizada como critério principal de avaliação nutricional, em que foi verificado que 40 a 80% desses apresentavam desnutrição. Estima-se que, no momento do óbito, todos os pacientes estejam desnutridos, não estando associada apenas à diminuição da ingestão alimentar<sup>45</sup>. O IBRANUTRI (Inquérito Brasileiro de Avaliação Nutricional) realizou um estudo com 4000 doentes hospitalizados na rede pública, em 25 hospitais de 12 estados brasileiros e no Distrito Federal, onde foi identificado que 20,1% dos pacientes internados eram portadores de câncer. Desses, 66,4% apresentavam-se com desnutrição, sendo 45,1% de grau moderado e 21,3% grave<sup>44,46</sup>.

Segundo Andrade et al (2004)<sup>47</sup>, a desnutrição é rotineiramente encontrada em pacientes com câncer, com uma incidência que varia de 30 a 90%, sendo frequentemente associada a carcinomas de cabeça e pescoço e trato digestivo superior. Em trabalho realizado por Correia & Waitzberg (2003), citado por Waitzberg & Baxter (2004)<sup>48</sup>, a presença de câncer aumenta o risco de desnutrição em 8,1 vezes e a localização da doença no TGI superior associa-se a um risco aumentado em 15,7 vezes.

A perda de peso significativa tem associação com a anorexia. A anorexia - perda espontânea e não intencional de apetite - é um dos sintomas mais comuns do câncer avançado<sup>33,35,49,50,51,52,53</sup>. Resulta de alterações do paladar e olfato ou mudanças na regulação hipotalâmica<sup>53</sup>. A desnutrição grave acompanhada de anorexia e astenia é denominada Caquexia<sup>33,35,49,50,51,52,53</sup>.

Assim, este trabalho visa conhecer o mecanismo da anorexia-caquexia em portadores de câncer, através da compreensão do processo fisiopatológico da síndrome da anorexia-caquexia, da verificação das alterações metabólicas, hormonais e fisiológicas ocorridas nesses pacientes e da observação das opções terapêuticas para palição / reversão do mecanismo de anorexia-caquexia, devido à frequência cada vez maior de pacientes que desenvolvem a síndrome.

## METODOLOGIA

Esse trabalho consiste em um levantamento bibliográfico dos últimos 10 anos (1995-2005), tendo sido consultados livros clássicos, artigos de periódicos nacionais e internacionais indexados e Internet (*Medline*) para obtenção das informações relativas ao tema estudado. Foram utilizadas como palavras-chave: anorexia, caquexia, nutrição, nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola.

### SÍNDROME DA ANOREXIA-CAQUEXIA

A anorexia é um sintoma comum nos pacientes oncológicos, associada inicialmente ao processo natural da doença ou, mais tardiamente, ao crescimento tumoral e presença de metástases. Pode estar relacionada à náusea e vômito, à própria doença, ou ser resultante de medicamentos utilizados durante o tratamento, desconforto devido à mucosite, entre outros<sup>21,25,32,38,42,49,54,55,56,57,58,59</sup>. Segundo Davis et al (2004)<sup>50</sup>, consiste na perda de apetite, saciedade precoce, combinação de ambas ou alteração das preferências alimentares. Esses sintomas não são verificados em todos os tipos de tumores<sup>35,60,61</sup>.

A diferença mais importante entre desnutrição e caquexia do câncer é a preferência por mobilização de gordura poupando o músculo esquelético na desnutrição, enquanto na caquexia há igual mobilização de gordura e tecido muscular<sup>54</sup>.

Diversos estudos sugerem que a anorexia é um fenômeno biopsicossocial. A decisão de comer ou não comer é um processo complexo. Está geralmente associada à fome, seja ela por deficiência de alimentos ou mesmo por falta de nutrientes específicos<sup>49,60,62</sup>. Segundo Douglas (2002)<sup>63</sup>, a fome é o conjunto de sensações despertadas pela necessidade de alimento, que leva o indivíduo à procura, captação e ingestão desse alimento. O termo apetite refere-se à sensação de prazer de uma necessidade fisiológica<sup>49,63</sup>. A regulação do apetite é um mecanismo complexo, mediado pelos níveis séricos dos nutrientes circulantes, função hepática, capacidade GI, sensações de paladar e olfato, todos esses processos mediados pelo cérebro<sup>64</sup>. A saciedade é a sensação consciente de cessação de fome, de plenitude<sup>49,63</sup>.

A etiologia da anorexia é desconhecida, pois muitos fatores intervêm em sua aparição (Quadro 1), além de substâncias liberadas tanto pelo tumor como pelo hospedeiro, em resposta à presença do tumor<sup>51,57</sup>.

Anorexia ocorre em cerca de 40% dos pacientes com câncer, no momento do diagnóstico, e em mais de dois

terços dos doentes terminais<sup>49</sup>. De acordo com Waitzberg et al (2004)<sup>65</sup>, em 100 pacientes com câncer avançado e em cuidados paliativos, a anorexia esteve presente em 66%, enquanto na oncologia infantil, a proporção é maior, pois 80% dos pais das crianças falecidas por câncer informaram queixas de anorexia em seus filhos no decorrer da doença. Segundo Marques & Portela (2000)<sup>34</sup>, ocorre na maioria dos pacientes com tumores malignos, tendo pouca associação com tumores benignos. Constitui a principal causa de ingestão alimentar deficiente, por efeitos do tumor ou por causas não mecânicas, conduzindo à progressiva inanição, com comprometimento do EN, do perfil imunológico, podendo levar à caquexia<sup>38,49,52,66,67</sup>.

**Quadro 1.** Fatores que intervêm na aparição da anorexia no paciente oncológico.

Disfagia	Ansiedade
Odinofagia	Medo de vomitar
Disosmia	Depressão
Disgeusia	Alterações bioquímicas
Xerostomia	Desidratação
Mucosite e aftas	Constipação
Náuseas	Plenitude gástrica
Alterações dentárias	Alimentos pouco apetitosos

Caquexia cancerosa é uma síndrome complexa e multifatorial caracterizada por um intenso consumo generalizado dos tecidos corporais, muscular e adiposo, com uma perda progressiva e involuntária de peso, anemia, astenia, balanço nitrogenado negativo, disfunção imune e alterações metabólicas, geralmente associadas à anorexia<sup>24,26,31,33,34,38,43,50,51,52,54,57,59,61,64,65,68,69,70,71,72,73,74,75,76,77,78,79,80</sup>. Pode, também, desenvolver-se em indivíduos com adequada ingestão de energia e proteína, na presença de má-absorção intestinal<sup>38,65</sup> ou, ainda, em pacientes com outras doenças sistêmicas graves, como a AIDS, artrite reumatóide, sepse e no pós-operatório de grandes cirurgias<sup>81</sup>. Por ter intensa relação com a anorexia, o termo síndrome da anorexia-caquexia (SAC) tem sido utilizado com uma frequência cada vez maior<sup>33,50,51,60,76,82,83</sup>.

A palavra "caquexia" é de origem grega, em que "kakos" significa "mau" e "hexis" significa "condição, estado", portanto "um estado debilitado da saúde"<sup>25,33,51,59,61,65,72,84</sup>.

Hipócrates já falava em 'caquexia' há mais de 2400 anos: "*A carne é consumida e transforma-se em água... o abdome se enche de água, os pés e as pernas incham; os ombros, clavículas, peito e coxas definham... essa doença é fatal*"<sup>65</sup>.

O conjunto de manifestações da SAC dá origem a

uma deterioração da imagem corporal do enfermo, o que faz com que o mesmo se isole em seu domicílio, com conseqüentemente perda de auto-estima. O paciente caquético pode apresentar uma maior susceptibilidade a processos infecciosos, complicações pós-operatórias, diminuição da tolerância ao tratamento oncológico e, ainda, sonolências. Devido à perda de massa muscular, aumenta a probabilidade de surgimentos de úlceras de decúbito, edema de membros inferiores e uma intensa palidez<sup>25,57</sup>, como mostra a Quadro 2.

**Quadro 2.** Expressões clínicas da Síndrome da Anorexia-Caquexia (SAC).

Astenia	Alteração na boca
Anorexia	Palidez
Úlcera de decúbito	Letargia
Mal-estar geral	Infecções freqüentes
Atrofia muscular	Perda de peso
Edema de MMII	Deterioração física geral

Mais da metade de todos os pacientes com câncer apresentam SAC<sup>25,33,51,59,61,67,85</sup>. Segundo Fleishman (1998), citado por Lourenço & Costa (2003)<sup>23, 30</sup> a 87% dos doentes com câncer desenvolvem caquexia antes da morte. A caquexia ocorre em mais de 80% dos pacientes com câncer avançado<sup>33,54,57,85,86,87</sup>, sendo responsável por um declínio em torno de 60% da massa corpórea, em relação ao peso ideal<sup>87</sup>. Em mais de 20% dos pacientes, a caquexia é a causa principal da morte<sup>33,52,53,59,65,67,72,75,87</sup>. Pacientes com 15% de perda ponderal apresentam prejuízos fisiológicos e a morte é freqüentemente associada à diminuição de 30% do peso corpóreo<sup>59,60,61</sup>.

No momento do diagnóstico, aproximadamente 80% dos pacientes com tumores no TGI superior apresentam perda substancial de peso. A freqüência e severidade da desnutrição são maiores em portadores de doenças malignas gastrointestinais e de pulmão, tendo menor risco para diminuição de peso os portadores de câncer da mama, leucemia, sarcoma e linfoma<sup>31,32,33,40,43,51,59,61,64,65,73,74,76</sup>. De acordo com Martignoni et al (2003)<sup>71</sup>, pacientes portadores de câncer pancreático apresentam SAC numa freqüência maior que os pacientes com câncer em outras partes do corpo.

Os pacientes caquéticos não toleram bem o tratamento antineoplásico e são mais sensíveis aos efeitos secundários<sup>45,57</sup>. A síndrome é mais comum em crianças e idosos, sendo mais intensa na doença progressiva. Ocorre secundariamente a inabilidade na ingestão ou utilização dos nutrientes. Pode estar associada a alterações mecânicas do TGI, como obstruções ou má-absorção, intervenções cirúrgicas ou toxicidade das drogas, dentre outros<sup>32,33,49,88</sup>.

## DIAGNÓSTICO DA CAQUEXIA

O EN dos pacientes é usualmente avaliado pela combinação de parâmetros clínicos, antropométricos e laboratoriais<sup>29,33,69,83</sup>. A antropometria constitui-se em um conjunto de técnicas de mensuração do corpo humano ou de suas várias partes, avaliando o efeito do estresse da doença<sup>89</sup>. Medidas antropométricas são frequentemente utilizadas na determinação dos compartimentos corporais: tecido adiposo, muscular, ósseo, água extracelular<sup>85,90,91,92</sup>.

O peso corpóreo é o parâmetro nutricional mais utilizado na avaliação do paciente. Segundo Ferreira (2003)<sup>68</sup> e Inui (2002)<sup>33</sup>, variação de 2% em um mês, 3,5% em três meses e 5% em um período de seis meses é aceitável em indivíduos adultos. Qualquer variação, além desses parâmetros, deve ser considerada anormal. A suspeita da caquexia ocorre diante de uma perda involuntária de 5% em relação ao peso habitual, em um período de 6 meses<sup>29</sup>. Uma perda de 10% indica depleção severa, e é considerada o parâmetro utilizado para estabelecer o início da síndrome da anorexia-caquexia (SAC) no paciente obeso<sup>33</sup>. É importante destacar, que a perda de peso diminui a resposta do paciente ao tratamento quimioterápico e aumenta a toxicidade da droga no organismo. Além do peso, a prega cutânea de tríceps (PCT), a circunferência muscular do braço (CMB), o perímetro de pulso e o índice de massa corpórea (IMC) são outras medidas antropométricas utilizadas<sup>32,33,69,92,93</sup>.

Os testes laboratoriais mais comuns na avaliação do EN são a dosagem plasmática de transferrina, proteína transportadora de retinol, e creatinina urinária, embora tenham valor limitado em pacientes com câncer, ante o aspecto crônico da desnutrição. A albumina sérica é, então, o parâmetro mais utilizado, frente ao baixo custo e a alta acurácia (na ausência de disfunção hepática e/ou renal)<sup>33,57,69,89,91,94</sup>, seguida da pré-albumina e dos linfócitos<sup>83</sup>.

Em pacientes com câncer, podem haver dificuldades na interpretação desses parâmetros em virtude de alterações fisiológicas, retenção hídrica, aumento da massa tumoral, alterações hormonais devido ao tratamento ou síndromes paraneoplásicas, efeitos do tratamento antineoplásico e da doença sobre o metabolismo e composição corporal<sup>32</sup>. Assim, ainda não existe método de avaliação nutricional considerado "padrão ouro", em razão de suas limitações e influências de fatores independentes do EN. O diagnóstico nutricional de um paciente com câncer gastrointestinal

deve envolver história clínica e dietética, exame clínico-nutricional, antropometria, parâmetros bioquímicos, considerando-se as vantagens, desvantagens e indicações de cada método<sup>38</sup>.

## FISIOPATOLOGIA DA CAQUEXIA

A origem da SAC é multifatorial. O aumento do consumo energético pelo tumor, a liberação de fatores que agem no centro da saciedade diminuindo o consumo alimentar e as citocinas produzidas pelo hospedeiro e pelo tumor levam às anormalidades metabólicas características da síndrome<sup>31,32,37,43,60</sup>.

A caquexia pode ser classificada em: primária ou secundária. 1) primária: relacionada às conseqüências metabólicas da presença do tumor associada a alterações inflamatórias. Resulta em consumo progressivo e frequentemente irreversível de proteína visceral, musculatura esquelética e tecido adiposo<sup>37,40,43,60</sup>. 2) secundária: resultante da diminuição na ingestão e absorção de nutrientes por obstruções tumorais do TGI, anorexia por efeito do tratamento e ressecções intestinais maciças. As duas condições aparecem concomitantemente em um só indivíduo<sup>24,32,33,37,43,60</sup>.

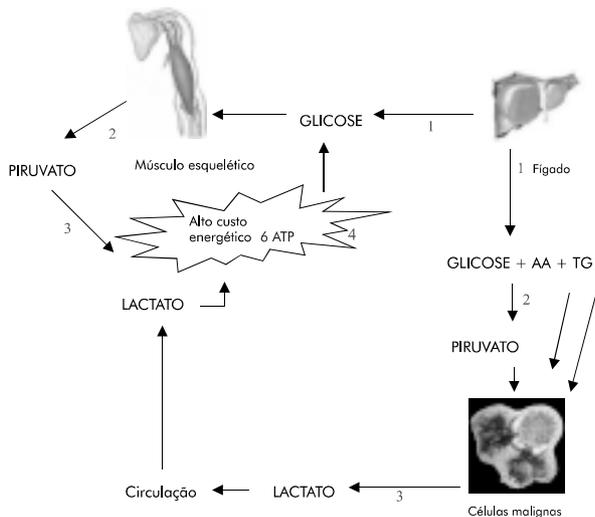
Segundo Mattos et al (2004)<sup>94</sup>, a caquexia secundária ao câncer é decorrente de uma complexa interação entre o indivíduo, seu status social e psicológico, e a resposta endócrino-metabólica desencadeada pela doença e pelas múltiplas opções de tratamento.

## ALTERAÇÕES METABÓLICAS NOS PACIENTES ONCOLÓGICOS

### Metabolismo dos Carboidratos

Anormalidades importantes no metabolismo dos carboidratos têm sido documentadas em portadores de câncer<sup>43</sup>. A célula cancerosa utiliza preferencialmente a glicose como substrato energético, 10 a 50 vezes mais em relação às células normais, o que indica que a presença do tumor aumenta o consumo de glicose<sup>96</sup>. Seria esperado, então, que os níveis plasmáticos de glicose diminuíssem, mas isso não ocorre, pois, há um aumento na gliconeogênese hepática, a partir de substratos, como os aminoácidos musculares e o lactato. A glicose é degradada até lactato pelas células neoplásicas e o lactato é reconvertido em glicose no fígado - Ciclo de Cori - (Figura 1)<sup>9,33,35,42,67,69,75,88,97</sup>. Essa reconversão resulta em um consumo de seis moléculas de ATP (adenosina trifosfato), levando a uma espoliação energética que corrobora com a degradação tecidual e perda de peso e de massa corpórea nesses pacientes<sup>33,35,43,69,97</sup>. Os pacientes com câncer avançado

e perda de peso progressiva apresentam a atividade do Ciclo de Cori aproximadamente 2 a 3 vezes maior do que aquela medida nos pacientes com câncer sem perda de peso ou nos voluntários normais<sup>75</sup>. Segundo Tisdale (2002)<sup>59</sup>, o gasto energético no Ciclo de Cori é de aproximadamente 300 calorias por dia. Esse aumento do turnover de glicose tem sido relatado em pacientes com tumores GI em proporção à extensão da doença<sup>88</sup>.



**Figura 1.** Ciclo de Cori: 1. Gliconeogênese hepática - conversão do glicogênio hepático em glicose; 2. Glicólise - oxidação da glicose a piruvato no citoplasma celular por sucessivas reações; 3. O piruvato é reduzido anaerobicamente a lactato por ação da Desidrogenase Láctica; 4. Conversão do lactato à glicose com alto gasto energético (6 ATP).

A intolerância à glicose resultante do aumento da resistência à insulina, tanto a insulina exógena quanto a endógena, e da liberação inadequada de insulina, tem sido frequentemente observada no paciente oncológico<sup>35,40,43,88</sup>. Segundo Cabral & Correia (2004)<sup>25</sup>, ocorre em quase 60% dos pacientes com tumores malignos. A intolerância à glicose é ocasionada pela diminuição da sensibilidade dos receptores das células beta (b), enquanto a resistência à ação da insulina é ocasionada por redução da sensibilidade dos tecidos periféricos. Esses desajustes metabólicos têm sido observados em etapas avançadas do processo neoplásico, como na disseminação metastática extensa<sup>40,43</sup>.

### Metabolismo dos Lipídios

No indivíduo saudável, 90% das reservas energéticas correspondem à gordura. Na caquexia do câncer, a perda de gordura é responsável pela maior parte da perda de peso observada<sup>25,33,69,97</sup>. Essa perda de gordura corporal

está relacionada ao aumento da lipólise, associada à diminuição da lipogênese, em consequência à queda da lipase lipoprotéica e liberação de fatores tumorais lipolíticos e, ainda, aumento da lipase hormônio-sensível<sup>33,40,59,61,69,75,87,97</sup>.

A diminuição da lipase lipoprotéica leva à hiperlipidemia<sup>33,35,43,59,61,88,98</sup>. A hipertrigliceridemia, a hipercolesterolemia, o aumento dos ácidos graxos livres, assim como a depleção dos estoques de gordura e diminuição dos níveis de lipase lipoprotéica são fenômenos observados em paciente oncológicos desnutridos com tumores no TGI<sup>33,35,56,69,75,88,98</sup>.

Pacientes em processo de caquexia excretam na urina o fator mobilizador de lipídios (*Lipid Mobilizing Factor - LMF*), que age diretamente no tecido adiposo, hidrolisando os triglicerídios a ácidos graxos livres e glicerol, por meio do aumento intracelular do AMPc, de modo análogo aos hormônios lipolíticos, com conseqüente mobilização e utilização dos lipídios<sup>33,59,61,69,75,88,97</sup>.

### Metabolismo das Proteínas

As taxas de turnover orgânico total de proteínas, as taxas de síntese e de catabolismo protéico muscular são as alterações metabólicas comumente observadas na caquexia do câncer<sup>33,35,43,59,75,88</sup>. As depleções protéicas manifestam-se com atrofia do músculo esquelético, atrofia de órgãos viscerais, miopatia e hipoalbuminemia<sup>40,69</sup>.

O catabolismo muscular está aumentado para fornecer ao organismo aminoácidos para a gliconeogênese, com subseqüente depleção da massa muscular esquelética. A redução na síntese protéica também concorre para esse quadro. A diminuição da síntese protéica pode ser resultante da diminuição da concentração plasmática de insulina e da sensibilidade do músculo esquelético à insulina, ou de reduções dos níveis de formação protéica por suplementação de aminoácidos requeridos para a síntese protéica. A perda de atividade física nos pacientes caquéticos pode ser outro fator significativo na supressão da síntese protéica<sup>35,42,59,69,97</sup>. A síntese de proteínas de fase aguda está aumentada a nível hepático nesses indivíduos<sup>25,54,59,72,75,88</sup>.

Do ponto de vista clínico, a diminuição da massa protéica e atrofia esquelética predis põem o canceroso a um risco no reparo inadequado de feridas, aumentam a susceptibilidade a infecções e levam à fraqueza e à diminuição da capacidade funcional. Sob o ponto de vista bioquímico, a perda de proteína corporal está relacionada ao aumento do nível sérico do fator indutor

de proteólise (*Proteolysis Inducing Factor* - PIF), capaz de induzir tanto a degradação como inibir a síntese protéica na musculatura esquelética. O PIF está presente na urina de pacientes caquéticos portadores de tumores GI, mas não em pacientes com pouca perda de peso, e tem como expressão a perda de peso marcante<sup>33,40,43,56,61,67,69,72,80,97</sup>.

### Metabolismo Energético

O metabolismo energético é definido como a soma de reações químicas complexas e integradas, por meio das quais tanto os seres humanos quanto os animais obtêm energia do ambiente e, assim, mantêm o funcionamento adequado de todos os processos biológicos. Um dos determinantes da perda de peso da caquexia no câncer é o aumento do gasto energético<sup>99</sup>.

O gasto energético estimado por calorimetria indireta em pacientes caquéticos com câncer GI, não tem padrão uniforme. Esses pacientes podem ser hipermetabólicos, normometabólicos ou hipometabólicos a depender do tipo de tumor, estágio do câncer e formas de tratamento empregadas<sup>24,40,43,59,88,99</sup>. O gasto energético de repouso (GER) dos pacientes oncológicos varia em cerca de 60 a mais de 150% do valor normal<sup>32</sup>. Mas, segundo Shils & Shike, citados por Shils et al (2003)<sup>35</sup>, os dados sobre GER são contraditórios. Pesquisadores relatam um pequeno aumento absoluto no GER em pacientes com câncer GI que estavam perdendo peso, comparado com pacientes em doenças malignas ( $p < 0,05$ ); a presença de metástases hepáticas ou de doenças mais extensas aumentaram o GER. Outros estudos não encontraram aumento. Segundo Berger et al, citados por Jatoi & Loprinzi (2002)<sup>56</sup>, tumores GI parecem não predispor aumento do metabolismo.

Apesar das controvérsias existentes a respeito do gasto energético total em pacientes oncológicos, um estado de hipermetabolismo ou catabolismo persistente é comum em estados avançados da doença. Uma das explicações possíveis para esse quadro pode ser a avidéz das células neoplásicas malignas em captar glicose<sup>96</sup>. O aumento de captação de glicose por essas células está fortemente relacionado com o grau de malignidade e poder de invasão celular. Devido à glicose ser a fonte energética preferencial para essas células, os pacientes com câncer desenvolvem intenso turnover de glicose, e importantes alterações secundárias no metabolismo desse nutriente<sup>65</sup>. Todas as alterações metabólicas na caquexia do câncer podem ser vistas na Quadro 3.

A avaliação do gasto energético total inclui os cálculos do GER (70%), gasto energético voluntário (25%) e,

gasto energético envolvido no processo de digestão, absorção, transporte e incorporação dos nutrientes pelo organismo (5%). Na caquexia do câncer, o gasto energético voluntário pode estar diminuído, o que se manifesta clinicamente por apatia, fadiga e depressão. No entanto, o desequilíbrio entre a aquisição e o consumo de energia é uma ocorrência importante no mecanismo de perda de peso<sup>33,40,59,65,69,99</sup>.

As proteínas mitocondriais UCPs 1, 2 e 3 (*Uncoupling Protein*) têm sido envolvidas no controle do metabolismo energético. A UCP1 é expressa somente no tecido adiposo marrom, que tem função de queimar o excesso de gordura e gerar calor, a UCP2 é distribuída e expressa na maioria dos tecidos e a UCP3 é expressa no tecido adiposo marrom e músculo esquelético. A indução das UCPs é mediada por sinais orexígenos e anorexígenos, que, respectivamente, diminuem e aumentam a atividade do sistema nervoso simpático, responsável por regular o gasto energético, interferindo na regulação térmica pelas UCPs. A ativação das UCPs no músculo e tecido adiposo branco, pelas citocinas, deve ser o mecanismo molecular responsável pelo aumento da produção de calor e consumo muscular<sup>33,56,59,69,72</sup>.

Desequilíbrios na ingestão energética e o gasto energético são evidentes no câncer. Esses desequilíbrios são importantes para entender o mecanismo da perda de peso e para orientar a oferta dietética mais eficaz frente às necessidades nutricionais do paciente oncológico<sup>65</sup>.

### ALTERAÇÕES HORMONAIS

O controle da ingestão alimentar tem regulação cerebral, a nível de hipotálamo, eixo hipotálamo-hipofisário e sistema autonômico (simpático e parasimpático). Essa regulação / controle é feita por mecanismos de ordem comportamental, como ingestão de alimentos, padrões de atividade e de sono ou fisiológicos, como ajuste da temperatura corporal, gasto energético basal e ativação da resposta aguda ao estresse<sup>50,51,65,69</sup>. Vários neuropeptídeos centrais e gastrointestinais - leptina, neuropeptídeo Y, melanocortina, grelina, insulina, galamina, colecistoquinina, endorfina - interferem na regulação da ingestão dos alimentos, como também no gasto energético. Alterações nos níveis dessas substâncias contribuem para a SAC<sup>51,69</sup>.

### Leptina

Hormônio produzido e secretado pelo tecido adiposo, sendo um componente da alça de homeostase

**Quadro 3.** Alterações metabólicas comuns na Síndrome da Anorexia-Caquexia - SAC.

Metabolismo dos Carboidratos	
Tolerância à glicose	Diminuída
Sensibilidade à insulina	Diminuída
Turnover da glicose	Aumentado
Glicose plasmática	Inalterada
Insulina plasmática	Inalterada
Gliconeogênese hepática	Aumentada
Lactato plasmático	Aumentado
Atividade do Ciclo de Cori	Aumentada
Metabolismo dos Lipídios	
Lipólise	Aumentada
Atividade da lipase lipoprotéica	Diminuída
Triglicerídeos plasmáticos	Aumentados
Ácidos graxos plasmáticos	Aumentados
Glicerol plasmático	Aumentado
Síntese periférica de lipídios	Diminuída
Metabolismo das proteínas	
Turnover protéico	Aumentado
Catabolismo muscular	Aumentado
Síntese de proteínas de fase aguda	Aumentada
Síntese de proteínas musculares	Diminuída
Aminoácidos gliconeogênicos	Diminuídos
Aminoácidos de cadeia ramificada	Normais / Aumentados
Glutamina circulante / muscular	Diminuídas
Balanço nitrogenado	Negativo
Nitrogênio urinário	Inalterado

que rege o controle do peso corpóreo. Uma das ações da leptina é a regulação das taxas de gordura corpórea. Níveis elevados de gordura são acompanhados de aumento proporcional dos níveis circulatórios de leptina. Quando há restrição calórica ou inanição, com conseqüente perda de peso, os níveis de leptina como os de insulina decaem, voltando a elevar-se com a realimentação. Assim, quando há perda de peso, ocorre diminuição dos níveis de leptina proporcionais à perda de gordura corporal. Baixos níveis de leptina cerebral aumentam a atividade de sinais orexígenos hipotalâmicos, que estimulam o apetite, suprimem o gasto energético e diminuem a atividade de sinais anorexígenos, os quais suprimem o apetite e aumentam o gasto energético<sup>33,51,52,69</sup>, ou seja, leptina reduz o apetite e aumenta o gasto energético, ativando circuitos catabólicos e prevenindo circuitos anabólicos<sup>51,65,82</sup>. Segundo Martignoni et al (2003)<sup>71</sup>, altos níveis de leptina bloqueiam a ação do neuropeptídio Y.

A anorexia associada ao câncer parece resultar de fatores circulantes produzidos pelo hospedeiro em resposta ao tumor - as citocinas - substâncias

consideradas mediadores do processo da caquexia. Os níveis aumentados de citocinas reduzem a ingestão alimentar e produzem diversas características da SAC, tendo, ainda, correlação com a progressão de tumores. As citocinas podem produzir longa inibição do apetite por estimularem a expressão e liberação de leptina e/ou mimetizarem os efeitos hipotalâmicos de um *feedback* negativo excessivo, sinalizado pela leptina, impedindo a execução normal e mecanismos compensatórios, diante da diminuição da ingestão alimentar e aumento da perda de peso. Por esta razão, a perda de peso observada em um paciente com câncer, difere muito daquela observada em uma desnutrição simples com ausência de tumores<sup>33,69</sup>.

### Neuropeptídio Y (NPY)

O hormônio também associado à caquexia, abundantemente distribuído no cérebro, incluindo o hipotálamo, situado abaixo da leptina na via metabólica, é o mais potente peptídio orexígeno (estimulante do apetite), ativado pela diminuição de leptina, fazendo parte de uma rede inter-conectada de substâncias

orexígenas, como a galanina, insulina, peptídeos opióides, hormônio concentrador de melanina (MCH), orexina e AGRP (Peptídeo Agouti-Associado). O NPY pode estimular o apetite por si só ou mediante a liberação de outros peptídeos orexígenos acima citados<sup>33,51,65,69,72</sup>. O NPY tem como ação aumentar a ingestão de alimentos, diminuir o gasto energético e aumentar a lipogênese, promovendo o balanço energético positivo e o aumento da reserva de gordura<sup>65,72</sup>.

Estudos experimentais mostram que os sistemas de controle da alimentação relacionados ao NPY são ineficazes em animais anoréticos portadores de tumor. O nível e a liberação de NPY no hipotálamo estão reduzidos nesses animais com tumores, sendo um efeito mais intenso à medida que a anorexia progride<sup>69</sup>.

### Melanocortina (MC)

Constituem uma família de peptídeos regulatórios, que incluem a adrenocorticotrofina (ACTH) e o hormônio melanócito estimulante (MSH), também associados à SAC. Esse grupo de peptídeos e seus receptores ajudam a regular o apetite e a temperatura corporal, como também são importantes para memória, bem-estar e imunidade. Apesar da acentuada perda de peso, em que normalmente se esperaria uma regulação negativa dos sistemas anorexígenos relacionados à melanocortina, o sistema permanece ativo, durante a caquexia neoplásica, aumentando ainda mais a taxa metabólica, a anorexia e a perda de peso. Mas, se o receptor central de melanocortina for bloqueado, os processos de anorexia e caquexia são revertidos<sup>33,65,69</sup>.

### Grelina

É um hormônio peptídico, predominantemente, secretado por células epiteliais do fundo gástrico. É um importante regulador do apetite e do peso corporal, por mecanismos centrais envolvendo NPY e o AGRP, ambos potentes estimulantes do apetite a nível hipotalâmico<sup>65</sup>. Tem-se atribuído à grelina a causa do balanço energético positivo, pela diminuição da gordura, por mecanismo independente do hormônio do crescimento. Os níveis plasmáticos de grelina podem estar diminuídos em pacientes com SAC devido um bloqueio na resposta adaptada ao jejum, por diminuição da expressão do RNAm da grelina no estômago, diminuindo assim o apetite. Mas, existem controvérsias a respeito dos níveis de grelina na circulação e sua ação<sup>82</sup>. Um experimento realizado com pacientes com câncer de pulmão e em QT, indicou níveis elevados de grelina, com diminuição da ingestão alimentar pós-QT por esses pacientes<sup>50,78</sup>.

O estudo de Shimizu et al (2003)<sup>77</sup> mostrou, ainda, que os níveis de grelina não mudaram significativamente em pacientes com boa ingestão alimentar. Assim, a anorexia, efeito adverso comum no paciente em tratamento quimioterápico, mais evidente do 8º ao 21º dia pós-QT, tem associação ao aumento dos níveis séricos de grelina, no câncer de pulmão.

### MEDIADORES - CITOCINAS

Citocinas são glicoproteínas solúveis, de pequeno peso molecular, produzidas pelos macrófagos e linfócitos do hospedeiro, em resposta a estímulos tumorais, que atuam como mensageiras intercelulares. Níveis circulantes mensuráveis de citocinas ocorrem, geralmente, em situações de hiperestímulo da produção, e, provavelmente, refletem perda dos mecanismos de homeostase<sup>69,100</sup>.

Atualmente, listam-se 18 interleucinas (IL), seis fatores estimuladores da proliferação, diferenciação e ativação das linhagens eritróide e mucóide (G-CSF, M-CSF, GM-CSF, eritropoetina / EPO, SCF, BCGF), fator de necrose tumoral (TNF $\alpha$ ), linfotóxina (TNFO), interferons (IFN) tipo I (a/b) e tipo II (g), fatores de crescimento transformadores a/b (TGF e TGEP) e vários outros fatores de crescimento citocina-símile<sup>59,69,73,100</sup>.

As citocinas têm sido associadas como a chave principal de fatores humorais envolvidos na caquexia do câncer<sup>40,49,51,52,53,61,72,73,79</sup> e, com a progressão da doença, é possível que as citocinas passem a circular em outros tecidos e venham a atuar como fatores endócrinos<sup>69,73</sup>.

### Fator de Necrose Tumoral ( TNF $\alpha$ )

Também conhecido por caquexina, é uma citocina produzida pelo estímulo de células do sistema retículo-endotelial de macrófagos e monócitos<sup>40,67,69,88,100</sup>. Segundo Rubin (2003)<sup>75</sup>, é a primeira citocina associada com a caquexia em resposta à endotoxina.

Administração de TNF induz caquexia, resultante da diminuição da ingestão alimentar e balanço nitrogenado negativo; administrações repetidas desenvolvem tolerância e tanto a ingestão alimentar quanto o peso corporal tendem a retornar ao normal<sup>52,53,88</sup>. Essa citocina está associada ao aumento da lipólise, por ser capaz de inibir a lipase lipoprotéica<sup>40,59,69,88</sup>, e a proteólise<sup>32,40,53,59</sup>.

Segundo Contente et al (2002)<sup>32</sup>, aumento do cortisol e glucagon, diminuição de insulina, resistência à insulina, anemia, febre e aumento do gasto energético, tanto em animais como em humanos, estão associados à TNF $\alpha$ .

### Interleucina 1 (IL-1)

Citocina inflamatória que compreende uma família com dois agonistas e dois antagonistas. Macrófagos e monócitos, principalmente, mas também, células endoteliais, fibroblastos, epitélio intestinal e, ainda, eosinófilos, neutrófilos e mastócitos, os quais podem sintetizar IL-1<sup>40,69,100</sup>. A infusão de IL-1 induz saciedade, o que diminui a ingestão de alimentos e de água. É, portanto, antagonista do NPY<sup>72</sup>. É capaz, ainda, de causar febre e alterar a síntese protéica no fígado<sup>50,69,100</sup>. Segundo Carvalho et al (1992)<sup>40</sup>, a IL-1 parece produzir os mesmos efeitos do TNF, mas não age sobre o músculo, e seus efeitos em induzir a caquexia tornam-se menos potentes que os do TNF.

### Interleucina 6 (IL-6)

Citocina produzida por macrófagos, monócitos, fibroblastos, células endoteliais e queratinócitos<sup>40,88,100</sup>. Seus efeitos no metabolismo intermediário de glicose em hepatócitos são semelhantes aos da IL-1, porém menos potentes<sup>100</sup>. Estudos com ratos têm revelado que não há envolvimento com a caquexia nesses animais<sup>52,53,59,67</sup> e, outros estudos utilizando músculo esquelético, mostraram que a IL-6 não tinha efeito direto na proteólise muscular desses animais<sup>52,53</sup>.

Segundo Van Halteren et al (2003)<sup>67</sup> e Tisdale (2002), a concentração de IL-6 ou TNF $\alpha$  não tem papel central na caquexia do câncer em humanos. Para Inui (1999)<sup>51</sup>, níveis séricos aumentados de TNF $\alpha$ , IL-6 e IL-1 têm sido associados em alguns, mas não em todos os pacientes, com a progressão de alguns tumores, mas a administração crônica dessas citocinas, sozinhas ou combinadas, é capaz de diminuir a ingestão alimentar, desencadeando a SAC.

Altos níveis circulantes de IL-6 são associados à perda de peso em alguns pacientes com linfoma, câncer de pulmão e colo-retal<sup>76</sup>.

### Interferon $\gamma$ (IFN $\gamma$ )

Citocina produzida por células T ativadas e natural killer (NK). Potencializa o efeito do TNF e aumenta a expressão do RNAm engatilhada pelo TNF nos macrófagos expostos à endotoxina<sup>40,69</sup>. Segundo Carvalho et al (1992)<sup>40</sup>, assim como o TNF $\alpha$ , o IFN $\gamma$  provoca diminuição da ingestão alimentar e inibição da lipase lipoprotéica nos adipócitos.

Assim, muitos estudos revelam que a caquexia pode, raramente, ser atribuída a uma citocina, mas a associação de citocinas e outros fatores, como alguns hormônios - cortisol, glucagon, adrenalina - propiciam / intensificam a SAC<sup>51,56,88</sup>.

### ALTERAÇÕES SENSORIAIS

A diminuição no consumo alimentar e o aumento da perda de peso que ocorrem na SAC são atribuídos a inúmeros fatores<sup>64</sup>, sejam eles efeitos locais do tumor, como obstruções e sintomas GI, ou anorexia decorrente de causas não mecânicas, como desequilíbrios de neuropeptídeos e citocinas<sup>34,60,66,72</sup>. A baixa ingestão pode ocorrer, ainda, por reações adversas do tratamento radical do câncer, como náuseas e vômitos decorrentes da QT, que diminuem o apetite<sup>20,26,41,50,57,58,59,60,66,67,72,84,86,101</sup>, as mucosites e enterites em função da RT e as mutilações das cirurgias<sup>66,102</sup>.

Muitos pacientes atribuem a diminuição do apetite e da ingestão alimentar a alterações desagradáveis e inaceitáveis do paladar e do olfato<sup>9,20,32,35,41,44,49,58,88</sup>. Os fatores que afetam o paladar e o olfato são complexos, sejam eles anatômicos, fisiológicos ou de outra natureza<sup>35,49</sup>. Os estudos iniciais sobre o paladar alterado de pacientes com câncer utilizaram o método que detecta a menor concentração percebida de soluções de cloreto de sódio (salgado), ácidos hidrocloreto e cítrico (azedo), uréia (amargo) e sacarose (doce). Mas, esses estudos de sensibilidade de paladar, em doença maligna, têm mostrado resultados variáveis. Os relatos incluem um limiar de reconhecimento elevado para o doce, limiar diminuído para o amargo e algum aumento em limiares para o azedo e o salgado. O limiar de paladar diminuído para o amargo foi associado à aversão à carne vermelha<sup>5,9,33,35</sup>. Outros trabalhos contestaram as irregularidades no limiar ao paladar<sup>9,35</sup>. É importante salientar que a supressão do paladar é mais severa após tratamento radioterápico na região de orofaringe<sup>64,69,102,103</sup> e pacientes em QT referem a sensação de gosto metálico na boca<sup>69</sup>. Segundo Ferreira (2003)<sup>68</sup>, as alterações do paladar são associadas à diminuição dos níveis séricos de metais como zinco e níquel.

Embora estes achados sobre o sabor sejam inconsistentes em relação a um padrão, respostas alteradas ao sabor dos alimentos causam rejeição de alimentos nutritivos, contribuindo para a anorexia e diminuição da ingestão. Essas anormalidades de sensações não se correlacionam consistentemente com a localização tumoral, extensão de envolvimento do tumor, resposta do tumor à terapia ou preferências e ingestões alimentares<sup>9,33,35</sup>.

Em relação às alterações gerais do paladar, é frequente o desenvolvimento de aversões alimentares específicas, ou seja, o consumo de um alimento particular é associado

a uma reação desagradável durante ou após sua ingestão. O resultado é a abstenção daquele alimento. Portanto, recomenda-se que os pacientes evitem seus alimentos preferidos durante o período da QT, caso contrário poderá ocorrer uma associação de desprazer entre os efeitos da QT e os alimentos oferecidos durante o tratamento do câncer, criando-se uma situação de aversão alimentar<sup>35,69</sup>.

Saciedade precoce também é comum no paciente oncológico, presente em aproximadamente 50% dos pacientes, por alterações na motilidade GI e redução da capacidade gástrica. O declínio da capacidade gástrica pode ser causado por uma neuropatia autonômica paraneoplásica, em virtude do tratamento quimioterápico que altera o *feedback* autonômico do sistema nervoso central. Neoplasias malignas no TGI também podem produzir saciedade precoce<sup>32,49,54,60,69</sup>.

## PROGNÓSTICO

A desnutrição, associada à perda de peso, induzida pelo câncer, é um dos fatores prognósticos para a avaliação do paciente oncológico. Pacientes que apresentaram perda de peso também diminuíram a resposta à QT<sup>42,54,59,60,64</sup>. O grau da caquexia é inversamente correlacionado com o tempo de sobrevida do paciente e sempre implica em mau prognóstico<sup>52,53,64,83,92,98</sup> e deterioração da qualidade de vida<sup>70,83</sup>. Pacientes desnutridos com neoplasia maligna do TGI têm pior prognóstico do que aqueles bem nutridos ou que conseguiram interromper o processo de perda de peso durante o tratamento<sup>104</sup>.

Um índice nutricional contendo vários parâmetros foi descrito por Müllen e col e, Buzby e col, o chamado Índice de Prognóstico Nutricional - PNI e o Índice de Prognóstico Inflamatório e Nutricional - PINI, através de albumina e transferrina séricas, PCT e hipersensibilidade tardia, como parâmetros de EN para pacientes pré-operatórios<sup>32,64,83,85,90</sup>.

## TRATAMENTO

O tratamento do câncer envolve várias fases e diferentes objetivos, podendo ser curativo, paliativo ou de suporte<sup>105</sup>.

No paciente oncológico, especialmente com doença avançada, é muito importante compreender, em conjunto com a equipe médica responsável, com o paciente e a família, os objetivos do tratamento e, discutir, quando possível, a sobrevida do paciente. A equipe de saúde responsável deverá preocupar-se com questões éticas, considerando o real benefício do

tratamento e o custo. Para tal, deve-se considerar as limitações sócio-econômicas e a vontade do paciente e da sua família em enfrentar o tratamento<sup>25</sup>.

## Nutricional

A alimentação merece atenção especial em qualquer fase do ciclo vital, sendo fator essencial à sobrevivência do indivíduo. Nenhuma outra atividade será tão permanente na história humana como a alimentação. A alimentação é um ato social, carregado de representações sociais e emocionais que são construídas<sup>106</sup>.

A Terapia Nutricional (TN) em oncologia deve contemplar inúmeras variáveis, relacionadas com o próprio tumor, com o impacto desse no metabolismo do doente e com as características individuais de cada paciente<sup>25</sup>.

A indicação da TN em pacientes com câncer avançado permanece controversa<sup>25,35,60</sup>. A TN em pacientes fora de possibilidades terapêuticas é uma questão a ser discutida e decidida pelo paciente e familiares / acompanhantes, com a assistência de uma equipe multidisciplinar, na qual o nutricionista deve ter participação indispensável<sup>105</sup>.

Segundo Argilés et al (2003)<sup>87</sup>, estratégias nutricionais não são suficientes para reverter a caquexia; para Younes & Noguchi (2000)<sup>53</sup>, o suporte nutricional pode reverter a maioria, mas não todas as alterações.

A TN deverá ser planejada conforme o estado nutricional do paciente e a quantidade e a qualidade da aceitação alimentar. O Quadro 4 apresenta sugestões para acréscimo protéico-calórico em preparações alimentares, para pacientes oncológicos que estejam utilizando a via oral para alimentação. Se a aceitação da dieta via oral não for suficiente, ou seja, menor que 60% das necessidades calóricas, é conveniente introduzir TN via oral de início, com acréscimo de alimentos calóricos e nutritivos ou mesmo utilizando suplementos alimentares industrializados para aumentar o aporte protéico-calórico da dieta<sup>105</sup>.

A escolha do momento oportuno para apresentação do alimento merece consideração. Os pacientes com câncer reclamam da capacidade diminuída de se alimentarem conforme o dia progride. A esse sintoma, atribui-se a digestão e esvaziamento gástrico vagarosos, como resultado de produção diminuída de secreções digestivas, atrofia da mucosa GI e atrofia gástrica muscular. Alimentações pequenas e frequentes, com ênfase nas alimentações da manhã são sugeridas<sup>9</sup>.

Quando a TN via oral é nutricionalmente insuficiente, a introdução de TN agressiva, como Nutrição Enteral ou Nutrição Parenteral, conforme o

**Quadro 4.** Sugestões para acréscimo protéico-calórico em preparações alimentares a serem ingeridas por via oral.

<p>Acréscimo calórico</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Geléia de fruta no iogurte, leite, pães, torradas, biscoitos e bolachas ou bolos</li> <li>• Leite condensado, mel, creme de leite, granola, corn flakes, ou espessantes em saladas de frutas ou sorvetes</li> <li>• Feculentos como batata, inhame, macaxeira em sopas e saladas</li> <li>• Queijo parmesão, azeite de oliva e sementes de oleaginosas sobre as preparações</li> </ul>
<p>Acréscimo protéico</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Queijos nas sopas e saladas</li> <li>• Creme à base queijo / molho branco em legumes</li> <li>• Leite em pó diluído em leite líquido</li> <li>• Ovos acrescidos em sopas e mingaus / papas</li> <li>• Omeletes de queijo, carnes, frango ou peixes</li> <li>• Caldos de carne, frango ou peixe em preparações como sopa, arroz, feijão, legumes</li> <li>• Carne, frango ou peixe desfiados em sanduíches e saladas</li> <li>• Refrescos e sucos de fruta com leite</li> <li>• Leite ou iogurte batidos com frutas naturais e/ou frutas secas e sementes de oleaginosas</li> </ul>
<p>Acréscimo lipídico</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Manteiga, margarina ou creme de leite nas sopas, pães, biscoitos e bolachas, bolos, torradas</li> <li>• Molho à base de maionese para sanduíches e saladas</li> <li>• Sorvetes de massa e suas preparações, como <i>milk-shake</i></li> <li>• Creme de leite nas saladas de frutas, doces e sobremesas em geral</li> <li>• Leite de coco em preparações doces e/ou salgadas</li> </ul>

funcionamento do TGI, passa a ser indicada. Ao se introduzir a Terapia Enteral e a Terapia Parenteral, o paciente e os familiares / acompanhantes devem ser orientados sobre os procedimentos envolvidos, desde a passagem da sonda e/ou cateter até a forma como o paciente passará a receber esses suportes. E se a via oral, mesmo que quase nula, ainda não apresentar nenhum risco, deverá ser estimulada toda vez que o paciente solicitar<sup>105</sup>.

Segundo Strasser (2003)<sup>60</sup>, a presença de SAC ou de uma infecção concomitante impedem o correto metabolismo e aproveitamento dos nutrientes. Mas, Koutkia et al (2002)<sup>64</sup> afirmam que um suporte nutricional individualizado pode prevenir deteriorações adicionais em vários parâmetros, como estado metabólico, composição corporal, estado funcional e, também, qualidade de vida.

#### Nutracêuticos e o tratamento da caquexia do câncer

**Ácidos Graxos Poliinsaturados (PUFAs)** - Ácido Eicosapentaenóico (EPA) e Ácido Docosahexaenóico (DHA) são PUFAs essenciais, ou seja, não produzidos no nosso organismo e que necessitam ser incorporados através da alimentação. Pertencem à família Ômega-3 ( $\omega 3$ ) e têm sido associados à diminuição do volume tumoral, melhora do peso corporal e diminuição da anorexia, devido sua ação antiinflamatória<sup>107</sup>. O  $\omega 3$  é capaz de suprimir a produção de citocinas pró-inflamatórias, aumentar a ação da insulina, aumentar a síntese de óxido nítrico e a concentração de acetilcolina no cérebro e proteger os neurônios das ações tóxicas do TNF $\alpha$ . A interação das substâncias citadas com o  $\omega 3$  sugere que o EPA e o DHA sejam substratos promissores no manejo da SAC induzida por citocina. O EPA inibe a ação do PIF (Fator Indutor de Proteólise), que tem

ação aumentada no catabolismo protéico da caquexia. Eicosanóides derivados do EPA e DHA têm mostrado também uma ação inibitória direta sobre a lipólise induzida pelo tumor. O mecanismo de reversão da caquexia pelo EPA envolve a supressão das citocinas inflamatórias TNF $\alpha$ , IL-1 e IL-6<sup>54,61,67,73,79,107</sup>.

Segundo Togni et al (2003)<sup>78</sup>, estudos em modelos animais com suplementação de  $\omega$ 3 reduziram o crescimento tumoral, aumentaram a sobrevivência e preveniram o desenvolvimento da caquexia. No estudo de Bruera et al (2003)<sup>85</sup>, o uso de óleo de peixe, nas doses diárias de 1,8g de EPA e 1,2g de DHA, por 2 semanas, não promoveu alterações significativas no apetite, no estado nutricional e nem melhora de disfunções físicas em pacientes com câncer avançado.

Já em um estudo conduzido por Inui (2002)<sup>33</sup>, a suplementação de cápsulas de óleo de peixe, sendo 18% EPA + 12% DHA em 12 tabletes/dia via oral, por 3 meses, levaram à diminuição da fadiga, redução das proteínas de fase aguda, com um pouco de ganho de peso. A redução das proteínas de fase aguda (proteína C reativa) foi relatada também pela supressão na produção de IL-6.

A suplementação com PUFA  $\omega$ 3 deve ser utilizada juntamente com ingestão suficiente de vitamina E para evitar efeitos adversos potenciais, como peroxidação de tecidos lipídicos, depleção da defesa antioxidante e supressão da imunidade mediada por células<sup>107</sup>.

**Glutamina e Arginina** - Os aminoácidos Glutamina (GLN) e Arginina (ARG) são classificados como aminoácidos condicionalmente essenciais, pois podem ser necessários em maiores quantidades em pacientes sofrendo de um insulto catabólico, como trauma, infecções graves e câncer<sup>108</sup>. Fórmulas suplementadas com GLN têm resultado em uma maior preservação do músculo esquelético, devido aumento da síntese protéica e diminuição da proteólise muscular<sup>59,64,107,108</sup>. Além disso, a GLN melhora o balanço nitrogenado em pacientes graves<sup>107,109</sup>, aumenta a função das células imunes não aumentando a produção de citocinas pró-inflamatórias<sup>107</sup>. É, ainda, precursor da glutatona, um importante antioxidante intracelular<sup>107,109,110</sup>.

Segundo Abcouwer & Souba (2003)<sup>107</sup>, a suplementação de GLN pode auxiliar a aliviar a depleção muscular, diminuindo o catabolismo protéico associado à caquexia cancerosa. O aumento da tolerância à RT e QT é verificado com a sua suplementação, devido à proteção contra lesão intestinal e toxicidade do

tratamento, já que esse aminoácido é fonte energética para células do intestino delgado e linfócitos, sendo importante para a proliferação dessas células e manutenção desses tecidos, prevenindo a atrofia intestinal, mantendo os níveis de secreção pelo intestino da IgA secretória, mantendo a imunidade da mucosa intestinal e melhorando a imunidade celular (células T), causando, assim, um estímulo da função imunológica geral do organismo<sup>108,109</sup>.

Portanto, evidências sugerem que a suplementação de dietas de pacientes cancerosos com GLN pode ser benéfica, sem a ocorrência de aumento da proliferação de tumores<sup>108</sup>.

A arginina (ARG), outro aminoácido condicionalmente essencial em estados catabólicos, está envolvida na síntese de proteína, biossíntese de aminoácidos e seus derivados e maior retenção de nitrogênio<sup>107,108,109</sup>. Tem associação com o aumento da ativação de linfócitos T em pacientes com câncer, estimulando tanto a proliferação quanto a função dos linfócitos T<sup>109</sup>. Por ser um aminoácido precursor do óxido nítrico, serve como molécula efetora na citotoxicidade sobre células tumorais, promovendo um crescimento mais lento dos tumores<sup>64,109</sup>.

Esse óxido atua na vasodilatação, na síntese protéica dos hepatócitos, no transporte de elétrons da mitocôndria dos hepatócitos e na resposta imunológica<sup>110</sup>. Segundo Méier et al (2004)<sup>106</sup>, ratos alimentados com ARG mostraram redução da tumorigênese e disseminação do câncer. Os altos níveis de óxido nítrico gerados pela ARG resultaram em apoptose e inibição do crescimento tumoral em tumores pancreáticos *in vivo* e *in vitro*. Em animais com um tumor sólido recebendo suplementação com 4 a 6% de ARG, a taxa de metástases foi mais baixa e a anemia menos grave do que àqueles sem ARG em sua alimentação.

Méier et al (2004)<sup>106</sup> destacaram, ainda, que a ARG sozinha não tem efeito benéfico, mas, quando fornecida junto com uma mistura balanceada de aminoácidos, o equilíbrio protéico líquido melhora. Esses resultados sugerem que a ARG deva ser componente de uma mistura de aminoácidos utilizada para estimular a síntese de proteína muscular. Isso foi verificado, em um teste clínico controlado, randomizado, com 32 pacientes com câncer sólido avançado que tinham perdido ao menos 5% do peso corporal, em que receberam uma mistura de aminoácidos essenciais (L-ARG, L-GLN e o metabólito beta-hidroxi-betametiltbutirato - o HMB) e ganharam peso quando comparados com os pacientes-controle que perderam peso<sup>59,111</sup>.

A maioria dos estudos sugere, portanto, que a ARG tenha uma atividade antitumoral<sup>107,110</sup>, atribuída a seus efeitos na função imune<sup>108</sup>.

**Nucleotídeos** - Representados pelas purinas e pirimidinas. São os precursores do Ácido Desoxirribonucleico (DNA) e Ácido Ribonucleico (RNA)<sup>109,110</sup>. Não há estudos clínicos disponíveis usando nucleotídeos como imunomoduladores isolados em pacientes com câncer. Portanto, a imunonutrição, em combinação com a ARG,  $\omega$ 3 e os nucleotídeos, tem sido testada. A evidência mais significativa atribuída aos nucleotídeos é a redução de complicações pós-operatórias, de cirurgias eletivas, em pacientes desnutridos, portadores de câncer, face à suplementação pré-operatória<sup>43,64,107</sup>.

Corrêa & Rocha (2004)<sup>110</sup> citam que pacientes com câncer do TGI tratados com combinações de nutrientes especiais: ARG - RNA -  $\omega$ 3 - apresentaram diminuição significativa de complicações.

#### Farmacológico - Estimulantes do Apetite

O FDA (*Food and Drug Administration*), dos Estados Unidos da América, aprovou fármacos para o tratamento da caquexia associada ao câncer. Os estimulantes de apetite mais estudados atualmente são o Acetato de Megestrol e os Corticosteróides, além do Dronabinol e a Melatonina<sup>50,112</sup>.

**Acetato de Megestrol (AM)** - É um derivado sintético do hormônio progesterona. Sua administração oral é frequentemente utilizada no tratamento de tumores avançados, tumores responsivos à hormonioterapia e no tratamento de pacientes portadores de SAC. Esquemas posológicos de 160mg/dia (40mg, 4 vezes/dia) a 1600mg/dia têm sido relacionados ao aumento do apetite, maior captação de calorias, ganho de peso corporal e sensação de bem-estar. Tais respostas foram obtidas com doses de 800mg/dia, notando-se que não se obteve aumento da resposta acima desse limite posológico<sup>33,50,54,67,104,112</sup>, embora a recomendação, muitas vezes, ultrapasse essa média.

O AM pode induzir o apetite via estimulação do NPY, por meio de modulação do canal de cálcio presente em células do núcleo ventro-medial (VMH) do hipotálamo, um conhecido centro da saciedade. Outra forma de atuação é a inibição da atividade de citocinas pró-inflamatórias IL-1, IL-6 e TNF $\alpha$ . Níveis séricos diminuídos dessas citocinas foram verificados em pacientes com câncer após tratamento com AM<sup>33</sup>.

O ganho de peso corresponde em maior parte ao

aumento do tecido adiposo. De modo geral, aproximadamente 5% dos pacientes que utilizam AM apresentam diarreia, flatulência, náuseas, vômitos, impotência, diminuição da libido, exantema e hipertensão arterial. Pode levar, ainda, ao desenvolvimento de reações comuns ao uso de próstágenos, que induzem constipação, dispepsia, xerostomia, aumento de salivação e candidíase oral, incontinência urinária, infecção do trato urinário, cardiomiopatia, palpitação, edema, edema periférico, insuficiência cardíaca congestiva, dispnéia, insônia, depressão, neuropatias, desordens pulmonares e leucopenia. Apesar dos efeitos adversos citados não serem frequentes, AM e outras drogas próstágenas devem ser empregadas de forma cautelosa<sup>112</sup>.

**Corticosteróides (Glicocorticóides)** - Têm sido utilizados como paliativo nos sintomas associados ao câncer. Melhoram, em curto prazo, o apetite, a ingestão alimentar, a performance e a qualidade de vida, mas não asseguram o ganho de peso. O tratamento prolongado pode levar à fraqueza, delírios, osteoporose e imunossupressão, comumente presente em pacientes com câncer avançado. Devem ser administrado, de preferência, no horário da manhã ou começo da tarde, para evitar insônias noturnas<sup>33,67,104</sup>.

**Dronabinol** - É um derivado sintético da maconha na forma oral de tetrahydrocannabinol (THC). Tem sido utilizado como antiemético no tratamento quimioterápico. Muitos estudos associam a utilização de THC em pacientes com câncer com a melhora do humor e apetite, além de melhora do peso corpóreo. Os efeitos adversos mais comuns são euforia, confusão mental e sonolência. Seu mecanismo de ação ainda não está totalmente claro, postula-se que tem ação nos receptores de endorfina, inibindo a síntese de prostaglandinas ou a secreção de IL-1<sup>33,35,50,112</sup>.

Estudos com solução oral de AM mostraram-se mais benéficos no controle da anorexia em pacientes com câncer avançado em comparação com o uso isolado de Dronabinol. O tratamento com a combinação de ambos os agentes não conferiu benefícios adicionais<sup>104</sup>.

**Melatonina** - Hormônio da glândula pineal capaz de reduzir os níveis circulantes de TNF $\alpha$  em pacientes com câncer avançado. Associado à redução da mielossupressão, neuropatia e caquexia em pacientes com condições clínicas precárias, portadores de câncer de pulmão<sup>33</sup>.

## CONCLUSÃO

A SAC é uma complicação séria e comum de ser encontrada em pacientes com câncer avançado, frente à diminuição do apetite e concomitante aumento das taxas metabólicas e perdas de massa corporal. Portadores de tumores GI apresentam distúrbios nutricionais mais frequentes do que aqueles com outros tipos de tumor. Além dos problemas locais do tumor e cirurgias para ressecção de áreas importantes para digestão e absorção, a QT e RT agressivas intensificam ainda mais as reações e, conseqüentemente, a SAC.

As alterações metabólicas, hormonais e fisiológicas que ocorrem nesses pacientes, complicam, ainda mais, o quadro de SAC, fazendo com que as opções terapêuticas sejam analisadas de imediato para, ao menos, palição do mecanismo anorexia-caquexia.

O tratamento é sempre individualizado e deve ter uma equipe de profissionais de saúde no acompanhamento (médicos: oncologista, cirurgião, radioterapeuta, enfermeiros, nutricionista, psicólogo, entre outros) do paciente e de seus familiares, devido às necessidades específicas e planejamento individualizado, para promover uma melhor qualidade de vida.

A TN é frequentemente indicada com o objetivo de melhorar a defesa imunológica do paciente com câncer, manter e restaurar suas reservas protéicas e sensibilizar o tumor ao tratamento oncológico. As múltiplas combinações possíveis de nutrientes levam a pensar que alcançar o objetivo desejado é possível. No entanto, as vantagens e restrições dos nutrientes imunomoduladores não são ainda suficientemente documentadas para permitir o controle de seus efeitos<sup>109</sup>. A combinação entre a nutrição e farmacologia tem tido melhores resultados terapêuticos na SAC.

Assim, a TN deverá ser introduzida se o paciente assim o desejar ou se sentir beneficiado por apreciar o sabor do alimento, sentindo-se mais disposto e/ou animado. Familiares / acompanhantes e profissionais da saúde envolvidos no tratamento desses pacientes não devem sentir-se impotentes em relação à alimentação e à hidratação. Os pacientes nessa fase necessitam de muito afeto, palavras e gestos de carinho, controle de dor, estímulo espiritual e bom-humor<sup>104</sup>.

Portanto, o nutricionista deve observar o paciente como um todo, não apenas com o objetivo de oferecer TN, mas também como em conjunto com os familiares / acompanhantes e toda a equipe multiprofissional, permitindo melhores desempenhos e resultados, em que o maior beneficiado será o paciente.

## AGRADECIMENTOS

À Professora Doutora Maria de Fátima Machado de Albuquerque e ao amigo Oncologista André Luiz Pereira Guimarães.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dias MCG. Câncer. In: Cuppari L. Nutrição: nutrição clínica no adulto. São Paulo: Manole; 2002. p. 223-34.
2. Kligerman J. Estimativas sobre a incidência e mortalidade por câncer no Brasil: 2002. Rev Bras Cancerol. 2002;48(2):175-9.
3. Willet WC. Dieta, nutrição e prevenção do câncer. In: Shils ME, Olson JA, Shike M, Ross AC. Tratado de nutrição moderna na saúde e na doença. 9ª ed. São Paulo: Manole; 2003. p. 1329-40.
4. Otto SE. Oncologia. Rio de Janeiro: Reichmann & Affonso Editores; 2002.
5. Escott-Stumpf S. Nutrição relacionada ao diagnóstico e tratamento. 4ª ed. São Paulo: Manole; 1999.
6. Instituto Nacional de Câncer; Ministério da Saúde. Estimativas da incidência e mortalidade por câncer. Rio de Janeiro: INCA; 2003.
7. Instituto Nacional de Câncer; Ministério da Saúde. Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2004.
8. Ford MB, Mitchell MF. Epidemiologia do câncer. In: Boyer KL, Ford MB, Judkins AF, Levin B. Oncologia na Clínica Geral. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000. p. 1-16.
9. Frankmann CB. Nutrioterapia médica em enfermidades neoplásicas In: Mahan LK, Escott-Stump S. Krause: Alimentos, Nutrição e Dietoterapia. 9ª ed. São Paulo: Roca; 1998. p. 823-45.
10. Morales JA, Sarmiento UB, Bujanda DA. Historia natural del cáncer. Carcinogénesis oncogenes: crecimiento y progresión tumoral. In: Sancho MG. Medicina Paliativa en la Cultura Latina. Madrid: Arán; 1999. p. 93-9.
11. Gomes-Carneiro MR, Ribeiro-Pinto LF, Paumgartten FJR. Fatores de risco ambientais para o câncer gástrico: a visão do toxicologista. Cad Saúde Pública. 1997; 13 Supl. 1:27-38.
12. Gomes NGL, Milanez MC. Biologia dos tumores. In: Gomes R. Oncologia Básica. Rio de Janeiro: Revinter; 1997. p. 18-35.
13. Vulimiri SV, Digiovanni J. Carcinogenesis. In: International Union Against Cancer. Manual of Clinical Oncology. 7 ed. New York: Wiley-Liss; 1999. p. 19-43.
14. Geraghty JG, Wobst A. Cancer diagnosis. In: International Union Against Cancer. Manual of Clinical Oncology. 7 ed. New York: Wiley-Liss; 1999. p. 201-14.
15. Oliveira IM. Estadiamento histopatológico. In: Mello ELR, Correia MM. Câncer Gástrico. Rio de Janeiro: Revinter; 1999. p. 45-52.

16. Kowalski LP, Magrini J, Carvalho AL. Diagnóstico e estadiamento dos tumores. In: Kowalski LP, Anelli A, Salvajoli JV, Lopes LF. Manual de Condutas Diagnósticas e Terapêuticas em Oncologia. 2 ed. São Paulo: Âmbito Editores; 2002. p. 35-40.
17. Lopes A, Aguiar S Jr. Princípios da ablação cirúrgica do câncer. In: Waitzberg DL. Dieta, nutrição e câncer. São Paulo: Atheneu; 2004. p. 117-22.
18. Morales JA, Sarmiento UB, Bujanda DA. Diagnóstico de la enfermedad neoplásica, tratamiento farmacológico del câncer, hormonoterapia, modificadores de la respuesta biológica. In: Sancho MG. Medicina Paliativa en la Cultura Latina. Madrid: Arán; 1999. p. 101-10.
19. Rubin P, Mc Donald S, Keller JW. Staging and classification of cancer: a unified approach. In: Perez CA, Brady LW. Principles and practice of radiation oncology. 2 ed. Philadelphia: J. B. Lippincott Company; 1992. p. 162-72.
20. Costa JC, Lima RAG. Crianças / adolescentes em quimioterapia ambulatorial: implicações para a enfermagem. Rev Latinoam Enfermagem. 2002;10(3):321-33.
21. Giglio A, Samano EST. Principais substâncias terapêuticas contra o câncer. In: Waitzberg DL. Dieta, nutrição e câncer. São Paulo: Atheneu; 2004. p. 123-38.
22. Kearney N, Miller M, Paul J, Smith K, Rice AM. Oncology health care professionals' attitudes to cancer: a professional concern. Ann Oncol. 2003;14:57-61.
23. Lourenço MTC, Costa CL. Aspectos psicossociais do paciente com câncer. In: Ikemori EHA, Oliveira T, Senalheiro IFD, Shibuya E, Cotrim TH, Trintin LA, et al. Nutrição em Oncologia. São Paulo: Tecmedd; 2003. p. 369-74.
24. Teixeira MH. Benefícios de uma dieta quimicamente definida com baixo teor de resíduos para pacientes com tumor de canal anal submetidos à radioquimioterapia associada. Rev Bras Cancerol. 2002;48(3):405-10.
25. Cabral ELB, Correia MITD. Princípios nutricionais na abordagem do câncer avançado. In: Waitzberg DL. Dieta, Nutrição e Câncer. São Paulo: Atheneu; 2004. p. 329-33.
26. Garófolo A, Aragão KSM, Maia OS, Lopez FA, Petrilli AS. Aceitação da suplementação oral e resposta sobre o estado nutricional em crianças e adolescentes desnutridos com câncer. Rev Bras Nutr Clin. 2002;17(1):1-8.
27. Montagnini AL, Perini MV. Alterações metabólicas do câncer. In: Ikemori EHA, Oliveira T, Senalheiro IFD, Shibuya E, Cotrim TH, Trintin LA, et al. Nutrição em Oncologia. São Paulo: Tecmedd; 2003. p. 35-44.
28. Trintin LA. Avaliação nutricional. In: Ikemori EHA, Oliveira T, Senalheiro IFD, Shibuya E, Cotrim TH, Trintin LA, et al. Nutrição em Oncologia. São Paulo: Tecmedd; 2003. p. 45-82.
29. Pinho NB, Pacheco AS, Baluz KB, Oliveira AGL. Manual de Nutrição Oncológica: bases clínicas. São Paulo: Atheneu; 2004.
30. Costa LJM, Varella, PCS, Giglio A. Weight changes during chemotherapy for breast cancer. Rev Paul Med. 2002; 120(4):113-7.
31. Bosaeus I, Daneryd P, Lundholm K. Dietary intake, resting energy expenditure, weight loss and survival in cancer patients. J Nutr. 2002; 132(11 Suppl):3465S-3466S.
32. Continente AJC, Pluvins CC, Martinez CV. Nutrición y neoplasias digestivas. Rev Bras Nutr Clin. 2002;17(Supl 1):53-63.
33. Inui A. Cancer anorexia-cachexia syndrome: current issues in research and management. CA Cancer J Clin. 2002; 52:72-91.
34. Marques RG, Portela MC. Malignancy risk prediction for primary jejunum-ileal tumors. Arq Gastroenterol. 2000; 37(3):174-9.
35. Shils ME, Shike M. Suporte nutricional do paciente com câncer. In: Shils ME, Olson JÁ, Shike M, Ross AC. Tratado de nutrição moderna na saúde e na doença. 9ª ed. São Paulo: Manole; 2003. p. 1385-416.
36. Siqueira PR, Nadal SR, Rodrigues FCM, Malheiros CA. Adenocarcinoma primário do duodeno. Rev Assoc Med Bras. 2002; 48(3):242-4.
37. Torres HOG, Ferreira TRAS. Doente com câncer. In: Teixeira Neto F. Nutrição Clínica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2003. p. 394-9.
38. Waitzberg DL. Nutrição e câncer. Rev Nutr em Pauta. 2002;10(56):32-8.
39. Waitzberg DL [homepage na Internet]. São Paulo: Nutritotal; c2001-2006 [citado em 14 Maio 2004]. SAC, Desnutrição e mortalidade: Qual a relação entre a síndrome da anorexia e caquexia e a mortalidade em câncer e AIDS? Disponível em: <http://www.nutritotal.com.br/newsletter/?acao=bu&id=83>.
40. Carvalho EB, Correia MM, Torres HOG. Câncer. In: Carvalho EB. Manual de Suporte Nutricional. Rio de Janeiro: Medsi; 1992. p. 221-32.
41. Jatoi A, Kumar S, Sloan JA, Nguyen PL. The art of oncology: when the tumor is not the target on appetite and its loss. J Clin Oncol. 2000; 18(15):2930-2.
42. Leij-Halfwerk S, Dagnelie PC, van Den Berg JW, Wattimena JD, Hordijk-Luijk CH, Wilson JP. Weight loss and elevated gliconeogenesis from alanine in lung cancer patients. Am J Clin Nutr. 2000; 71:583-9.
43. Matias JEF, Campos ACL. Terapia nutricional no câncer. In: Campos ACL. Nutrição em Cirurgia. São Paulo: Atheneu; 2002. p. 281-95.
44. Waitzberg DL. Câncer. In: Waitzberg DL. Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica. 3ª ed. São Paulo: Atheneu; 2000. p. 1381-93.
45. Campos ACL, Matias JEF. Etiologia da desnutrição no câncer. In: Waitzberg, DL. Dieta, nutrição e câncer. São Paulo: Atheneu; 2004. p. 357-61.
46. Waitzberg DL, Alves CC, Torrinhas RSMM. Incidência da desnutrição em câncer. In: Waitzberg DL. Dieta, nutrição e câncer. São Paulo: Atheneu; 2004. p. 269-76.
47. Andrade RS, Kalnicki S, Heron, DE. Considerações

- nutricionais na radioterapia. In: Waitzberg DL. *Dieta, nutrição e câncer*. São Paulo: Atheneu; 2004. p. 106-16.
48. Waitzberg DL, Baxter YC. Custos do tratamento de pacientes recebendo terapia nutricional: da prescrição à alta. *Rev Nutr em Pauta*. 2004; 12(67): 18-30.
  49. Morley JE. Pathophysiology of anorexia. *Clin Geriatr Med*. 2002; 18(4):661-73.
  50. Davis MP, Dreicer R, Walsh D, Lagman R, Legrand SB. Appetite and cancer-associated anorexia: a review. *J Clin Oncol*. 2004;22(8):1510-7.
  51. Inui A. Cancer anorexia-cachexia syndrome: are neuropeptides the key? *Cancer Res*. 1999;59:4493-501.
  52. Argilés JM, Busquets S, Lopez-Soriano FJ. Cytokines in the pathogenesis of cancer cachexia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2003;6(4):401-6.
  53. Younes RN, Noguchi Y. Pathophysiology of cancer cachexia. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo*. 2000;55(5):181-93.
  54. Body JJ. The syndrome of anorexia-cachexia. *Curr Opin Oncol*. 1999;11(4):255-60.
  55. Kane AB, Kumar V. Environmental and nutritional pathology. In: Contran RS, Kumar VK, Collins T, Robbins: *Pathologic Basis of Disease*. 6th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company; 1999. p. 403-57.
  56. Jatoi A, Loprinzi CL. Anorexia / weight loss. In: Berger AM, Portenoy RK, Weissmann DE. *Principles & practice of palliative care & supportive oncology*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkings; 2002. p. 169-77.
  57. Martín MSM, Martín MO. Síndrome de caquexia tumoral. In: Sancho MG. *Medicina paliativa en la cultura latina*. Madrid: Arán; 1999. p. 765-70.
  58. Massunaga VM, Ayoub AC, Frias MAE, Barros MA, Kobayashi RM. Efeitos colaterais da quimioterapia: complicações no sistema digestivo. In: Ayoub AR, Frias MAE, Barros MA, Kobayashi RM. *Bases da Enfermagem em Quimioterapia*. São Paulo: Lemar, 2002; p. 371-84.
  59. Tisdale MJ. Cachexia in cancer patients. *Nat Rev Cancer*. 2002; 2(11): 862-71.
  60. Strasser F. Eating-related disorders in patients with advanced cancer. *Support Care Cancer*. 2003;11(1):11-20.
  61. Tisdale MJ. The 'Cancer Cachectic Factor'. *Support Care Cancer*. 2003;11(2):73-8.
  62. Hughes MK, Weinstein S. Decisão médica no fim da vida: programa de assistência à saúde e tratamento da doença terminal. In: Boyer KL, Ford MB, Judkins AF, Levin B. *Oncologia na Clínica Geral*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000. p. 251-64.
  63. Douglas CR. Controle da ingestão alimentar. In: Douglas CR. *Tratado de Fisiologia Aplicada à Nutrição*. São Paulo: Robe Editorial; 2002. p. 473-84.
  64. Koutkia PD, Apovian CM, Blackburn GL. Nutrition support. In: Berger AM, Portenoy RK, Weissmann DE. *Principles & practice of palliative care & supportive oncology*. 2 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkings; 2002. p. 933-55.
  65. Waitzberg DL, Nardi L, Ravacci G, Torrinhas R. Síndrome da anorexia e caquexia em câncer: abordagem terapêutica. In: Waitzberg DL. *Dieta, nutrição e câncer*. São Paulo: Atheneu; 2004. p. 334-52.
  66. Nutritotal [homepage na Internet]. São Paulo: Nutritotal; c2001-2006 [citado em 13 Abr 2004]. Quais podem ser as causas da síndrome de anorexia e caquexia em câncer? Disponível em: <http://www.nutritotal.com.br>.
  67. Van Halteren HK, Bongaerts GPA, Wagener DJTH. Cancer cachexia: what is known about its etiology and what should be the current treatment approach? *Anticancer Res*. 2003; 23(6):5111-6.
  68. Ferreira FO. Caquexia do câncer. In: Ikemori EHA, et al. *Nutrição em Oncologia*. São Paulo: Tecmedd; 2003. p. 419-45.
  69. Inadera H, Nagai S, Dong HY, Matsushima K. Molecular analysis of lipid-depleting factor in a colon-26-inoculated cancer cachexia model. *Int J Cancer*. 2002;101(1):37-45.
  70. Labow BI, Souba WW. Nutrition. In: *International Union Against Cancer. Manual of Clinical Oncology*. 7 ed. New York: Wiley-Liss; 1999. p. 757-77.
  71. Martignoni ME, Kunze P, Friess H. Cancer cachexia. *Mol Cancer*. 2003;2:36.
  72. McCarthy DO. Rethinking nutritional support for persons with cancer cachexia. *Biol Res Nurs*. 2003; 5(1):3-17.
  73. Ockenga J, Pirlich M, Gastell S, Lochs H. Tumoranorexie - tumorkachexie bei gastrointestinalen tumoren: standards und visionen. *Z Gastroenterol*. 2002;40(11):929-36.
  74. Rocha EEM. Ciclos metabólicos fúteis em câncer. In: Waitzberg DL. *Dieta, nutrição e câncer*. São Paulo: Atheneu; 2004. p. 297-320.
  75. Rubin H. Cancer cachexia: its correlations and causes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003; 100(9):5384-9.
  76. Samuels SE, Knowles AL, Tilignac T, Debiton E, Madelmont JC, Attaix D. Protein metabolism in the small intestine during cancer cachexia and chemotherapy in mice. *Cancer Res*. 2000;60:4968-74.
  77. Shimizu Y, Nagaya N, Isobe T, Imazu M, Okumura H, Hosoda H, et al. Increased plasma ghrelin in lung cancer cachexia. *Clin Cancer Res*. 2003;9(2):774-8.
  78. Togni V, Ota CC, Foador A, Junior OT, Aikawa J, Yamazaki RK, et al. Cancer cachexia and tumor growth reduction in walker 256 tumor-bearing rats supplemented with N-3 polyunsaturated fatty acids for one generation. *Nutr Cancer*. 2003;46(1):52-8.
  79. Whitehouse AS, Smith HJ, Drake JL, Tisdale MJ. Mechanism of attenuation of skeletal muscle protein catabolism in cancer cachexia by eicosapentaenoic acid. *Cancer Res*. 2001;61:3604-9.
  80. Waitzberg DL [homepage na Internet]. São Paulo:

- Nutritotal; c2001-2006 [citado em 5 Maio 2004]. Desnutrição em câncer, progressos na compreensão, perda de peso em câncer: fatores produzidos pelo tumor ou lesão inflamatória do tumor? Disponível em: <http://www.nutritotal.com.br>.
81. Dixit VD, Schaffer EM, Pyle RS, Collins GD, Sakthivel SK, Palaniappan R, et al. Ghrelin inhibits leptin-and activation-induced proinflammatory cytokine expression by human monocytes and T cells. *J Clin Invest*. 2004;114(1):57-66.
  82. Maltoni M, Amadori D. Prognosis in advanced cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2002;16(3):715-29.
  83. Nutritotal [homepage na Internet]. São Paulo: Nutritotal; c2001-2006 [citado em 8 Abr 2004]. Como se define a síndrome da anorexia e caquexia em câncer e AIDS? Disponível em: <http://www.nutritotal.com.br>.
  84. Nelson KA, Walsh D. The cancer anorexia-cachexia syndrome: a survey of the Prognostic Inflammatory and Nutritional Index (PINI) in advanced disease. *J Pain Symptom Manage*. 2002;24(4):424-8.
  85. Bruera E, Strasser F, Palmer JL, Willey J, Calder K, Amyotte G, et al. Effect of fish oil on appetite and other symptoms in patients with advanced cancer and anorexia / cachexia: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Oncol*. 2003;21(1):129-34.
  86. Khan ZH, Simpson EJ, Cole AT, Holt M, MacDonald I, Pyle D, et al. Oesophageal cancer and cachexia: the effect of short-term treatment with thalidomide on weight loss and lean body mass. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17(5):677-82.
  87. Argilés JM, Moore-Carrasco R, Fuster G, Busquets S, Lopez-Soriano FJ. Cancer cachexia: the molecular mechanisms. *Int J Biochem Cell Biol*. 2003;35(4):405-9.
  88. Vasconcelos SML. Manual de avaliação nutricional de enfermos nas diversas etapas da vida. Maceió: Edufal; 1999.
  89. Gurski RR, Schirmer CC, Rosa AR, Brentano L. Nutritional assessment in patients with squamous cell carcinoma of the esophagus. *Hepatogastroenterology*. 2003;50:1943-7.
  90. Kamimura MA, Baxmann A, Sampaio LR, Cuppari L. Avaliação nutricional. In: Cuppari L. *Nutrição: Nutrição Clínica no Adulto*. São Paulo: Manole; 2002. p. 71-109.
  91. van Bokhorst-De Van Der Schueren MA, Quak JJ, von Blomberg-van der Flier BM, Kuik DJ, Langendoen SI, Snow GB, et al. Effect of perioperative nutrition, with and without arginine supplementation, on nutritional status, immune function, postoperative morbidity, and survival in severely malnourished head and neck cancer patients. *Am J Clin Nutr*. 2001;73:323-32.
  92. Vasconcelos AB, Mendonça GAS, Sichieri R. Height, weight, weight change and risk of breast cancer in Rio de Janeiro, Brazil. *Rev Paul Med*. 2001;119(2):62-6.
  93. Duarte AC, Castellani FR. *Semiologia Nutricional*. Rio de Janeiro: Axcel Books; 2002.
  94. Mattos LC, Andrade Filho LE, Correia MITD. Princípios do manuseio farmacológico da anorexia e caquexia do câncer. In: Waitzberg DL. *Dieta, nutrição e câncer*. São Paulo: Atheneu; 2004. p. 353-6.
  95. Waitzberg DL, Alves CC, Torrinhas RSMM, Jesus RP. Alterações metabólicas no câncer. In: Waitzberg DL. *Dieta, Nutrição e Câncer*. São Paulo: Atheneu; 2004. p. 277-88.
  96. 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.
  97. Bertavello PS, Seelaender MCL. Heterogeneous response of adipose tissue to cancer cachexia. *Braz J Med Biol Res*. 2001;34(9):1161-7.
  98. Justino SR, Rocha E, Waitzberg DL. Gasto energético e neoplasia maligna. In: Waitzberg DL. *Dieta, nutrição e câncer*. São Paulo: Atheneu; 2004. p. 289-96.
  99. Mester M. Citocinas. In: Waitzberg DL. *Nutrição Oral, Enteral e Parenteral na Prática Clínica*. 3ª ed. São Paulo: Atheneu; 2000. p. 211-22.
  100. Waitzberg DL [homepage na Internet]. São Paulo: Nutritotal; c2001-2006 [citado em 1 Jun 2004]. Uso de orexígenos e apetite: como aumentar o apetite no câncer? Disponível em: <http://www.nutritotal.com.br>.
  101. Herchenhorn D, Dias FL. Advances in radiochemotherapy in the treatment of head and neck cancer. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo*. 2004;59(1):39-46.
  102. Oliveira T, Angelis EC. Terapia nutricional e reabilitação do paciente com câncer de cabeça e pescoço. In: Ikemori EHA, et al. *Nutrição em Oncologia*. São Paulo: Tecmedd; 2003. p. 83-108.
  103. Waitzberg DL. Síndrome anorexia caquexia no paciente com câncer: manejo atual, abordagem terapêutica: entrevista de atualização. São Paulo: Bristol Myers Squibb Farmacêutica; [s. d.].
  104. Rossi BM, Ishihara CA. Tratamento clínico e nutricional do paciente fora de possibilidades curativas. In: Ikemori EHA, et al. *Nutrição em Oncologia*. São Paulo: Tecmedd; 2003. p. 345-55.
  105. Barbosa JAG, Freitas MIF, Correia MITD. Terapia nutricional no paciente com câncer: a percepção do paciente. In: Waitzberg DL. *Dieta, nutrição e câncer*. São Paulo: Atheneu; 2004. p. 510-4.
  106. Méier R, Steuerwald M, Waitzberg DL. Imunonutrição em câncer. In: Waitzberg DL. *Dieta, nutrição e câncer*. São Paulo: Atheneu; 2004. p. 630-7.
  107. Abcouwer SF, Souba WW. Glutamina e arginina. In: Shils ME, Olson JA, Shike M, Ross AC. *Tratado de Nutrição Moderna na Saúde e na Doença*. 9ª ed. São Paulo: Manole; 2003. p. 597-608.
  108. Frenhani PB. Terapia nutricional em estados hipermetabólicos. *Rev Nutr em Pauta*. 2003; 11(60):40-6.
  109. Waitzberg DL, Lotierzo PHP, Duarte, AJS, Schronts EP,

- Cerra F. Imunonutrição. In: Waitzberg DL. Nutrição Oral, Enteral e Parenteral na Prática Clínica. 3ª ed. São Paulo: Atheneu; 2000. p. 1511-38.
110. Correa ECM, Rocha RO. Nutrientes especiais e câncer. In: Waitzberg DL. Dieta, Nutrição e Câncer. São Paulo: Atheneu; 2004. p. 638-44.
111. Politi PM [homepage na Internet]. Buenos Aires; c2000-2006 [citado em 4 Jul 2004]. Terapêutica farmacológica de la caquexia asociada al cáncer. Disponível em: <http://cancerteam.tripod.com>.
112. Ravacci G [homepage na Internet]. São Paulo: Nutritotal; c2001-2006 [citado em 28 Jul 2004]. Prescrevendo prostágenos - efeitos colaterais: quais os efeitos colaterais dos prostágenos e sua incidência? Disponível em: <http://www.nutritotal.com.br>.