

HOSPITAL EVANGÉLICO DE CACHOEIRO DE ITAPEMIRIM HECI
NUTRIÇÃO

MARIANE LIMA GIRO

**SÍNDROME ANOREXIA-CAQUEXIA EM PACIENTES
ONCOLÓGICOS: FISIOPATOLOGIA E INTERVENÇÃO
NUTRICIONAL, UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Cachoeiro de Itapemirim

2018

MARIANE LIMA GIRO

**SÍNDROME ANOREXIA-CAQUEXIA EM PACIENTES
ONCOLÓGICOS: FISIOPATOLOGIA E INTERVENÇÃO
NUTRICIONAL, UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de conclusão de curso vinculado ao Programa de Pós-Graduação em Residência Multidisciplinar do Hospital Evangélico de Cachoeiro de Itapemirim, como requisito parcial para obtenção do título de Nutricionista especialista em Atenção ao Câncer.

Orientador: Gustavo Zigoni de Oliveira Ribeiro

Co-orientador: Talita Mozer Sar Passoni

Cachoeiro de Itapemirim

2018

MARIANE LIMA GIRO

**SÍNDROME ANOREXIA-CAQUEXIA EM PACIENTES ONCOLÓGICOS:
FISIOPATOLOGIA E INTERVENÇÃO NUTRICIONAL, UMA REVISÃO DE
LITERATURA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Hospital Evangélico de Cachoeiro de Itapemirim - HECI, como requisito para a obtenção do título de Especialista em Atenção ao Câncer.

COMISSÃO EXAMINADORA:

Nutricionista Lara Fassarella Oliveira

Hospital Evangélico de Cachoeiro de Itapemirim – HECI – Preceptor.

Nutricionista Talita Mozer Sar Passoni.

Hospital Evangélico de Cachoeiro de Itapemirim – HECI – Preceptor Co-orientador.

Ms Enfermeiro Gustavo Zigoni de Oliveira Ribeiro

**Hospital Evangélico de Cachoeiro de Itapemirim - HECI Preceptor Orientador –
Presidente da Banca Examinadora**

Cachoeiro de Itapemirim, 06 de fevereiro de 2019.

SÍNDROME ANOREXIA-CAQUEXIA EM PACIENTES ONCOLÓGICOS: FISIOPATOLOGIA E INTERVENÇÃO NUTRICIONAL, UMA REVISÃO DE LITERATURA

ANOREXIA CACHEXIA SYNDROME IN ONCOLOGICAL PATIENTS: PHYSIOPATHOLOGY AND NUTRITIONAL INTERVENTION, A LITERATURE REVIEW

GIRO, Mariane Lima¹
RIBEIRO, Gustavo Zigoni de Oliveira²

RESUMO: O paciente oncológico pode apresentar alteração do estado nutricional por características catabólicas da neoplasia, localização e os efeitos do tratamento, resultando em alta prevalência de desnutrição, até 80% dos casos. A síndrome anorexia-caquexia apresenta prevalência de 50% a 80% nos pacientes oncológicos, sendo multifatorial e multidimensional, por vezes causada por redução na ingestão alimentar e distúrbios metabólicos e o tratamento necessita ser multimodal, com inclusão de fármacos e intervenção nutricional. O acetato de megestrol é muito estudado com benefícios no aumento do apetite e a intervenção nutricional é mais eficaz na pré-caquexia. Alguns imunonutrientes têm sido estudados, como ômega-3, HMB e BCAA, mas há baixo nível de evidência para seu uso. São necessários mais estudos sobre a caquexia no câncer devido ao viés ocasionado pela intervenção nutricional, em função à baixa adesão dos pacientes pelo longo período de tempo necessário. Além disso, a identificação precoce do risco nutricional permite melhores resultados intervencionais.

Palavras-chave: Desnutrição e Câncer; Síndrome Anorexia-caquexia; Fisiopatologia da Caquexia; Terapia Nutricional na Caquexia.

ABSTRACT: The oncological patient may present alterations in the nutritional status due to catabolic characteristics of the neoplasia, location and treatment effects, resulting in a high prevalence of malnutrition, up to 80% of the cases. The anorexia-cachexia syndrome presents a prevalence of 50% to 80% in cancer patients, being multifactorial and multidimensional, sometimes caused by reduction in dietary intake and metabolic disorders and the treatment needs to be multimodal, with inclusion of drugs and nutritional intervention. Megestrol acetate is well studied with benefits in increasing appetite and nutritional intervention is most effective in pre-cachexia. Some immunonutrients have been studied, such as omega-3, HMB and BCAA, but there is low level of evidence for its use. Further studies on cachexia in cancer are needed due to nutritional intervention bias because of the poor adherence of patients over the long period of time required. In addition, early identification of nutritional risk allows for better interventional outcomes.

Keywords: Malnutrition and Cancer; Anorexia-cachexia Syndrome; Cachexia Physiopathology; Nutritional Therapy in Cachexia.

¹ Residente do Programa de Residência de Atenção ao Câncer do Hospital Evangélico de Cachoeiro de Itapemirim – HECl, marianelima.nutri@hotmail.com

² Orientador: Ms Enfermeiro, Hospital Evangélico de Cachoeiro de Itapemirim - HECl, gustavo.ribeiro@heci.com.br
Hospital Evangélico de Cachoeiro de Itapemirim – HECl, Espírito Santo
Cachoeiro de Itapemirim – ES, mês e ano.

INTRODUÇÃO

O câncer é considerado uma enfermidade multicausal crônica caracterizada pelo crescimento descontrolado, rápido e invasivo de células com alteração em seu material genético, formando uma massa de tecido conhecida como tumor (SMIDERLE & GALLON, 2012; NASCIMENTO et al., 2015).

Segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA), estima-se, que no biênio 2018-2019 ocorra no Brasil, 600 mil casos novos, para cada ano. Os tumores de próstata (68 mil) em homens e mama (60 mil) em mulheres serão os mais frequentes, seguidos de câncer de pulmão (8,7%), intestino (8,1%), estômago (6,3%), cavidade oral (5,2%) e intestino (9,4%), colo do útero (8,1%), pulmão (6,2%) e tireoide (4,0%), respectivamente (INCA, 2017).

A perda de peso e a desnutrição são os distúrbios nutricionais mais frequentes em pacientes oncológicos e se associam à diminuição da resposta ao tratamento específico e à imunossupressão, o que acarreta perda na qualidade de vida do paciente, deixando-o mais suscetível a complicações no pós-operatório, aumento na morbimortalidade, no tempo de internação e no custo hospitalar. Além disso, a desnutrição grave associada à anorexia leva a um quadro denominado caquexia (NASCIMENTO et al., 2015).

A síndrome da caquexia cancerosa é multifatorial e caracterizada por um balanço negativo de proteína e energia devido à redução na ingestão de alimentos e desordens metabólicas. Dessa forma, alguns dos fatores que contribuem para o aparecimento da caquexia são: o aumento do estado inflamatório e da proteólise muscular, deficiência de carboidratos e alterações no metabolismo de lipídios e proteínas (RAVEL & PICHARD, 2012).

Em função das alterações metabólicas advindas da neoplasia e suas

consequências ao organismo, a intervenção nutricional é extremamente importante, uma vez que objetiva a promoção de condições favoráveis para o paciente, diminuindo os efeitos deletérios da doença, prevenindo e tratando a desnutrição – que pode provocar caquexia – melhorando a resposta imunológica terapêutica, aumentando a sobrevida e melhorando o prognóstico do paciente (DUTRA & SAGRILLO, 2013).

O suporte nutricional ofertado pode ser por meio de três vias distintas, sendo as vias oral, enteral e parenteral, a serem definidas a partir do estado prévio do paciente. A suplementação oral está indicada nos casos em que o trato gastrointestinal esteja funcionando e há redução na ingestão alimentar, impossibilitando o alcance das necessidades energéticas. A nutrição enteral pode ser iniciada quando o paciente não consegue se alimentar exclusivamente pela via oral, em função de queixas como disfagia e obstrução do trato gastrointestinal. Além disso, na impossibilidade da utilização dessas duas vias alimentares, opta-se pela nutrição parenteral (BOKHORST, 2005 apud DUTRA & SAGRILLO, 2013; OLIVEIRA, 2007 apud DUTRA & SAGRILLO, 2013).

Diante do exposto e a relação entre neoplasia e alterações metabólicas importantes que podem prejudicar a qualidade de vida e a resposta ao tratamento antineoplásico, esse estudo objetivou revisar a cerca da prevalência da síndrome anorexia-caquexia no paciente oncológico, destacando a fisiopatologia da doença e a intervenção nutricional necessária a esse paciente.

METODOLOGIA

Realizou-se uma revisão bibliográfica baseada em análises de referências encontradas nas bases de dados Scielo, Google Scholar, PubMed, INCA e UP TO

DATE no período de abril a dezembro de 2018 com o intuito de identificar a fisiopatologia da caquexia e suas consequências ao paciente oncológico e analisar o processo da terapia nutricional nesse contexto.

Foram incluídos nesse estudo artigos científicos publicados nos últimos dez anos que contemplassem o tema em questão e não houve exclusão quanto ao idioma do artigo, sendo utilizadas as línguas portuguesa, inglesa e espanhola. Também foram inclusos na pesquisa alguns artigos com relevância ao tema em questão, mesmo que anteriores à data de 2008.

Ao final da busca literária, obteve-se um acervo com 50 artigos, destes, foram utilizados 30 estudos englobando tanto revisão bibliográfica, artigos originais de ensaios clínicos e diretrizes de nutrição. Os demais artigos foram descartados por não conterem conteúdo pertinente para uso.

As palavras-chave empregadas nas buscas de dados foram “câncer”, “nutrição e câncer”, “desnutrição e câncer”, “síndrome anorexia-caquexia”, “fisiopatologia da caquexia”, “caquexia e câncer” e “terapia nutricional na caquexia”.

DISCUSSÃO

NUTRIÇÃO E CÂNCER

Atualmente, o câncer é declaradamente a segunda causa de óbitos por doença no Brasil, e o INCA estima que ocorram 600 mil novos casos nos anos de 2018 e 2019 (INCA, 2017). Tal situação alarmante enfatiza a necessidade de se empregar medidas de prevenção da doença, como a nutrição, que apresenta papel tanto na prevenção quanto na carcinogênese (WAITZBERG et al., 2017).

Esse fator protetor primário do câncer pela nutrição pode ser atribuído pela ingestão de alimentos que agem como fator de proteção e evitando alimentos com fatores cancerígenos, ou seja, o dano oxidativo ao DNA pode ser alterado por compostos dietéticos. Acredita-se, que os hábitos alimentares saudáveis podem prevenir de 3 a 4 milhões de novos cânceres por ano (MUNHOZ et al., 2016; WAITZBERG et al., 2017).

Dessa maneira, a alimentação adequada, com inclusão de alimentos funcionais, promove efeitos fisiológicos benéficos, prevenindo/retardando a doença além de fornecer aporte energético e de nutrientes essenciais. O uso de alimentos funcionais nessa abordagem do processo carcinogênico denomina-se quimioprevenção, com destaque para: fitoquímicos (isoflavona e licopeno), alimentos com ação antioxidante (ácidos graxos poli-insaturado – ômega 3), ação anti-inflamatória (peptídeo ativo – arginina e glutamina) e imunomoduladores (prebióticos e probióticos) (WAITZBERG et al., 2017).

Contraopondo esses alimentos benéficos, encontram-se os fatores cancerígenos nos alimentos, com ênfase às gorduras, nitrosaminas, alimentos defumados, corantes e praguicidas, os quais seu consumo deve ser restrito (WAITZBERG et al., 2017).

De modo a corroborar com o descrito, muitos estudos analisaram a relação entre componentes dietéticos e risco para o desenvolvimento do câncer da mama, e o achado geral, evidencia que uma dieta rica em frutas e vegetais e pobre em gorduras associa-se com a melhora do prognóstico desse tipo de câncer e diminui o risco de reincidência (AMBROSI et al., 2011).

Contudo, embora hajam alguns resultados bem elucidados da relação entre alimentação e câncer, ainda há inconsistências nos estudos nutricionais, uma vez

que quando se realizam estudos observacionais, estes, estão sujeitos à imprecisão na recordação da dieta e fatores de confusão que influenciam o risco de câncer ocorrem desproporcionalmente entre os indivíduos expostos e não expostos ao nutriente de interesse. Além disso, ensaios clínicos randomizados podem evidenciar resultados imprecisos devido à fraca adesão à intervenção dietética, tempo de seguimento insuficiente e a dose do nutriente (GRAHAN, 2018).

Adicionalmente, estudos tendem a se concentrar em um nutriente isolado, enquanto alimentos integrais ou a composição completa de uma dieta podem correlacionar melhor com o risco de câncer do que qualquer componente único (GRAHAN, 2018).

DESNUTRIÇÃO E SÍNDROME ANOREXIA-CAQUEXIA EM PACIENTES ONCOLÓGICOS

O paciente oncológico pode apresentar alteração de seu estado nutricional por diferentes fatores, que incluem as características catabólicas da neoplasia, sua localização e os próprios efeitos do tratamento, interferindo diretamente no sucesso terapêutico (PEDREIRA JUNIOR, 2017).

Estimativas apontam que aproximadamente metade dos pacientes oncológicos apresente perda ponderal no decorrer da doença, de tal forma que a prevalência dessa perda de peso é maior em indivíduos com câncer gastrointestinal, em torno de 80%, e óbitos ocasionados por desnutrição sejam equivalentes a 20% nessa população (BARRÉRE et al., 2017). A tabela abaixo exemplifica a prevalência de desnutrição nos diferentes tipos de câncer (Tabela 1):

Tabela 1: Tipos de câncer e sua respectiva prevalência de desnutrição.

Tipos de Câncer	Prevalência de Desnutrição (%)
Pâncreas	80-85
Estômago	65-85
Cabeça e pescoço	65-75
Esôfago	60-80
Fígado	45-60
Cólon/reto	30-60
Ginecológico	15
Urológico	10

Fonte: Barrére et al., 2017.

De maneira similar, a Síndrome Anorexia-caquexia também apresenta elevada prevalência em oncologia, com variação entre 50 a 80%, principalmente nos casos avançados da doença, além de ser observada em doenças como a síndrome da imunodeficiência adquirida (HIV), doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), insuficiência cardíaca congênita, doença de Crohn, entre outras. (TUCA et al., 2013; GONÇALVES, 2014).

Essa síndrome é multifatorial e multidimensional, afetando todos os compartimentos do corpo e caracteriza-se por balanço negativo de energia e proteína, por vezes causada por redução na ingestão alimentar e desordens metabólicas (SILVA et al., 2012). Além disso, é reconhecida clinicamente pela perda de gordura subcutânea e músculo esquelético, que pode ser resultante da anorexia e/ou quadro inflamatório, e à inflamação a nível muscular, resistência à insulina e hipogonadismo, respectivamente (FEARON, 2008; DONOHOE et al., 2011). Sua definição é exemplificada pela figura 1:

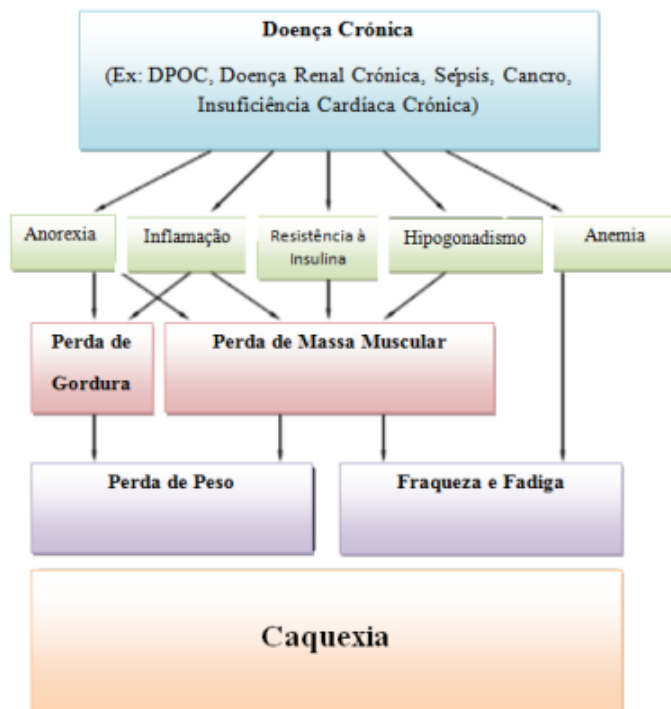


Figura 1: Definição da caquexia (Adaptado de Evans et al, 2008).

Apesar de não haver consenso sobre a classificação da caquexia, devido à carência de estudos intervencionais que possam ser comparados, Fearon (2008) na tentativa de determinar um sistema de classificação significativo, reconheceu que a caquexia representa um espectro genuíno (Figura 2), no qual nota-se inicialmente perda de peso seguido de progressão de graus de gravidade com esgotamento de reservas de energia e perda de massa muscular, além de imunodepressão, que pode resultar em óbito.

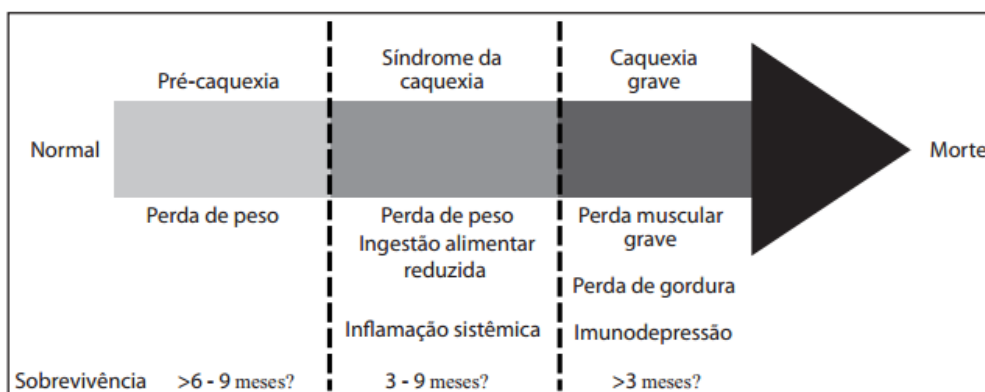


Figura 2: Classificação da caquexia de acordo com suas etapas de evolução (Adaptado de Fearon, 2008).

Ao associar caquexia e sua repercussão, nota-se que a fase inicial (pré-caquexia) pode ter pequeno impacto clínico, enquanto a fase avançada impacta tanto na qualidade e no tempo de vida dos pacientes. Contudo, nem todos os pacientes progridem conforme esse espectro (FEARON, 2008).

Através de um estudo realizado com pacientes com câncer pancreático, Fearon (2008), determina o ponto crítico para intervenção em pacientes caquéticos, na presença de três critérios determinantes (Figura 3).

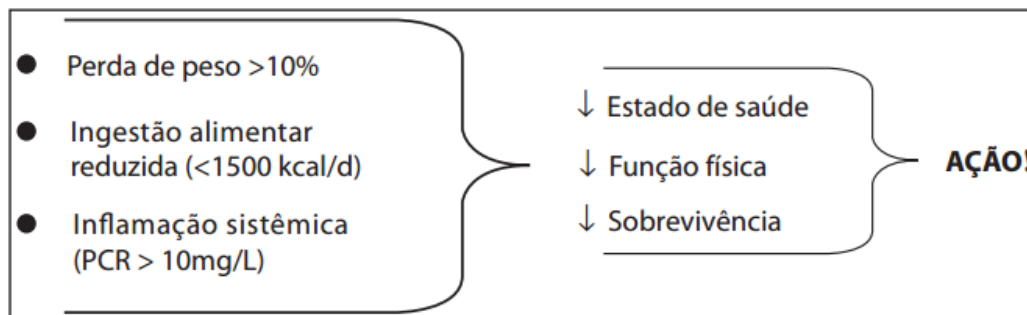


Figura 3: Definição de caquexia: pacientes com perda de peso, menor ingestão alimentar e inflamação sistêmica que necessitam de tratamento urgente. (Adaptado de Fearon, 2008).

O desenvolvimento da caquexia é complexo e está associado a alterações no organismo relacionadas a fatores hormonais e metabólicos. A ingestão alimentar pode ser controlada a partir de sinalizações no eixo hipotálamo-hipofisário e sistema autônomo simpático e parassimpático, com influência de hormônios como leptina, grelina, neuropeptídeos e serotonina (GONÇALVES, 2014).

A leptina é um hormônio produzido no tecido adiposo, cujo nível se relaciona diretamente à proporção de massa gorda no organismo e exerce função reguladora de apetite, mais precisamente com a redução do mesmo (SUZUKI et al., 2013). Em situações normais de perda ponderal, na ausência de caquexia, os níveis de leptina reduzem, aumentando a ingestão alimentar através da estimulação de neurônios orexígenos do hipotálamo. Entretanto, sua síntese é determinada por citocinas (TNF- α) que estimulam fatores anorexígenos, não permitindo a capacidade da leptina em

estimular a alimentação, ou seja, quando o doente está em caquexia, os níveis de leptina estão alterados, devido ao aumento da liberação de citocinas, e consequentemente, aumento de leptina (GONÇALVES, 2014).

Contrariamente, a grelina é um hormônio produzido no estômago, estando envolvida na indução da alimentação, adiposidade e regulação do metabolismo da glicose e peso corporal (FUJITSUKA et al., 2011). Há divergências sobre seu envolvimento no processo de caquexia, uma vez que alguns estudos demonstraram a redução de grelina em doentes oncológicos caquéticos, por diminuição da expressão do RNAm (ácido ribonucleico mensageiro) da grelina no estômago, entretanto outros estudos em doentes caquéticos com câncer de pulmão demonstraram níveis semelhantes de grelina comparativamente aos doentes não caquéticos. (LAVIANO et al., 2003).

O neuropeptídeo Y (NPY) tem função anabólica e estimulador de apetite, sendo também modificado na caquexia oncológica. Em situações normais, reduzem a atividade do sistema nervoso simpático, inibem a lipólise e ativam a lipogênese, originando um aumento das reservas de gordura. Entretanto, na caquexia, citocinas podem interferir com o NPY, por exemplo, a interleucina IL-1, diminuindo a sua atividade e, consequentemente a ingestão de alimentos e das reservas de gordura (KOWATA, 2009; SUZUKI, et al., 2013).

Além da interleucina IL-1, outras citocinas têm um papel importante na caquexia oncológica, como o TNF- α , a interleucina IL-6 e o interferon IFN- γ . São achados, que os níveis dessas citocinas encontram-se aumentados no doente oncológico e se relacionam com a perda de massa muscular esquelética (SUZUKI, et al., 2013).

Similarmente às alterações hormonais, o paciente oncológico também é

afetado por alterações metabólicas. Além de aumento no gasto energético de repouso, a glicose, componente do metabolismo de carboidratos, é o substrato energético preferencial em células cancerosas, indicando aumento do consumo deste nutriente (BATISTA & WAITZBERG, 2011). E, apesar de se esperar uma hipoglicemia, o que se observa no metabolismo glicídico é aumento da gliconeogênese hepática a partir de lactato e redução na captação e utilização da glicose, levando a um quadro de resistência à insulina e intolerância à glicose nesses pacientes (KOWATA, 2009). Estes distúrbios resultam do estado inflamatório do doente, produção de TNF- α por parte do tumor, e da diminuição da sensibilidade à insulina nos tecidos periféricos e nos receptores das células beta-pancreáticas (GONÇALVES, 2014).

As modificações no metabolismo lipídico incluem aumento da lipólise, seja através de um fator mobilizador de lipídios produzido pelo tumor ou ainda, pela estimulação do TNF- α . Além disso, observa-se uma inibição da lipogênese no tecido adiposo pelas citocinas TNF- α , IL-6, IL-1 α , INF- α , IFN- γ através da inibição da enzima lipase lipoproteica (LLP), levando a um quadro de hiperlipidemia (JATOI & LOPRINZI, 2018; BATISTA & WAITZBERG, 2011).

Em relação à alteração do metabolismo proteico, nota-se que a caquexia oncológica conduz à atrofia muscular, em detrimento das vias de hipertrofia, com destaque para as vias lisossomais, dependente de cálcio, dependente de caspase e ubiquitina-proteassoma-dependente que operam no músculo esquelético e podem ser alteradas durante a caquexia muscular (SUZUKI et al., 2013). Além disso, observa-se menor síntese proteica, que se relaciona a aumento sérico dos níveis do fator indutor de proteólise e aumento das proteínas de fase aguda (BATISTA & WAITZBERG, 2011; SUZUKI et al., 2013). Resumidamente, a figura 4 expõe as alterações metabólicas advindas da caquexia.

Metabolismo Energético	Hipo, normo e hipermetabolismo
Metabolismo de Carboidratos	Reduzida tolerância à glicose
	Reduzida sensibilidade à insulina
	Aumento da renovação da glicose
	Insulina e glicose plasmáticas inalteradas
	Gliconeogênese hepática aumentada
	Lactato plasmático aumentado
Metabolismo de Proteínas	Atividade aumentada do Ciclo de Cori
	Renovação aumentada
	Catabolismo muscular aumentado
	Síntese aumentada de proteínas de fase aguda
	Síntese reduzida de proteínas musculares
	Aas gliconeogênicos diminuídos
	Aas de cadeia ramificada normais/aumentados
	Glutamina circulante/muscular diminuídas
	Balanço nitrogenado negativo
	Nitrogênio urinário inalterado
Metabolismo de Lipídios	Lipólise aumentada
	Atividade reduzida da LLP
	Aumento dos TG séricos
	Aumento dos AGL séricos
	Síntese periférica de lipídeos reduzida

LLP: lipase lipoprotéica
TG: triglicérides
AGL: ácidos graxos livres

Figura 4: Alterações metabólicas na Síndrome Anorexia-Caquexia.
Fonte: Batista & Waitzberg, 2011.

TRATAMENTO DA SÍNDROME ANOREXIA-CAQUEXIA

O tratamento da síndrome de caquexia tumoral deve ser multimodal e se baseia principalmente em dois tipos de intervenção: farmacológica e nutricional, além da própria terapia antineoplásica (REQUEJO, 2014; DINTINJANA, 2015). A literatura evidencia que a “super nutrição” de modo isolado, não é efetiva para reverter a caquexia e não consegue evitar o desenvolvimento da síndrome, inclusive na ocorrência de nutrição parenteral total (EVANS et al., 2008; DINTINJANA, 2015).

A intervenção farmacológica pode incluir andrógenos, moduladores dos receptores de andrógenos, fármacos inibidores de miostatina, hormônios de crescimento semelhantes à insulina, agentes orexígenos como antagonistas da melanocortina, grelina, anti-inflamatórios, fármacos anti-citocinas e anti-serotonina (EVANS et al., 2008). Contudo, há controvérsias na literatura do melhor tratamento.

Uma das drogas mais estudadas é o acetato de megestrol e seu método de ação seria através da potencialização da via do neuropeptídeo Y, aumentando assim o apetite dos pacientes. Entretanto, os estudos mostram aumento da gordura em detrimento da massa muscular e o efeito colateral mais problemático desse fármaco é a potencialização de fenômenos trombóticos, já elevados em pacientes com câncer (REQUEJO, 2014). Outro medicamento estudado é o tetraidrocanabinol (THC) que além de indutor do apetite, auxilia no controle de dor e náusea, mas ao comparar com o acetato de megestrol, este, é mais eficaz ao analisar ganho de peso dos pacientes oncológicos (REQUEJO, 2014).

A intervenção nutricional durante a caquexia inclui suporte através da suplementação oral, dieta enteral ou, ainda, nutrição parenteral, mas há contradição nos dados científicos para todas as opções (REQUEJO, 2014).

De fato, os estudos de intervenção que relataram eficácia na estabilização do estado nutricional estão concentrados em indivíduos tratados na fase de “pré-caquexia”, através de aconselhamento dietético com ou sem suplementos orais (DONOHOE, 2011). No entanto, em casos de caquexia refratária os riscos de uma terapia nutricional artificial superam qualquer potencial benefício. Assim, nessa fase tem-se como foco o alívio de consequências e complicações da caquexia, que inclui o estímulo ao apetite, o controle de sintomas e do estresse do paciente ou familiar relacionado à alimentação (FEARON et al., 2011).

Dessa forma, esses maus resultados observados com a nutrição convencional levaram ao surgimento de chamados nutracêuticos ou suplementos de imunonutrição, em uma tentativa de modificar nutricionalmente o meio metabólico fornecendo, por exemplo, substâncias anti-inflamatórias (DONOHOE, 2011).

Um dos suplementos bastante utilizados é o ácido eicosapentaenoico (EPA),

um ácido graxo poli-insaturado de cadeia longa e substrato para ciclooxigenase e lipoxigenase, que produz eicosanóides de pouca ou nenhuma atividade inflamatória (ARENDS et al., 2017). Dessa forma, seu potencial efeito benéfico no paciente caquético estaria relacionado à supressão da inflamação, além de preservação da massa magra, melhora do apetite e possível ganho ponderal (DONOHOE, 2011).

Contudo, de acordo com as diretrizes de 2016 da Sociedade Europeia de Nutrição Clínica e Metabolismo (ESPEN), a recomendação para suplementação com ômega-3 é fraca e o nível de evidência é baixo (ARENDS et. al, 2017).

No estudo realizado por Fearon (2003) a dose de aproximadamente 2,2g de ácido graxo ômega-3 foi suficiente para o benefício clínico relacionado à nutrição. Essa mesma dosagem também foi estudada por Sanchez Lara et al. (2014), com 92 pacientes portadores de câncer de pulmão avançado submetidos a quimioterapia em um delineamento controlado por placebo randomizado, e observou-se melhor peso corporal, massa magra e menores sintomas de anorexia, fadiga e toxicidade neuropática. Entretanto, também há na literatura resultados controversos com a suplementação de ômega-3, não permitindo evidências suficientes para apoiar a recomendação no tratamento da caquexia oncológica (ARENDS et al., 2017).

Alguns dados sugerem que o balanço proteico negativo da caquexia e a resistência anabólica muscular podem ser recuperados pela suplementação simultânea de insulina e aminoácidos, mas os resultados são inconsistentes e, por isso, também apresenta um baixo nível de evidência pela ESPEN (ARENDS et al., 2017).

Em um pequeno ensaio metabólico de curta duração em 10 pacientes caquéticos suplementado com aminoácidos de cadeia ramificada (BCAA) mostrou aumentar o fluxo de leucina e síntese proteica, enquanto a degradação de proteínas

permaneceu estável (TAYEK et al., 1986 apud ARENDS et al., 2017).

As inconsistências de dados dos ensaios que contemplem a intervenção nutricional se relacionam reconhecidamente à dificuldade de adesão ao suplemento proposto. Fato observado em um estudo randomizado com 72 pacientes caquéticos ao tentar comparar uma mistura oral de β -hidroxi- β -metilbutirato (HMB – metabólito da leucina) HMB, glutamina e arginina com um grupo controle que falhou por causa de dificuldades no cumprimento de tal regime ao longo de 8 semanas, não encontrando resultado significativo, apesar de forte tendência de aumento de massa corporal entre os pacientes que cumpriram o estudo, apenas 37% (BERK et al., 2008).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do exposto, fica bem elucidada a alta taxa de prevalência da desnutrição e caquexia no paciente oncológico, principalmente tratando-se de pacientes portadores de tumores gastrointestinais devido aos fatores relacionados ao próprio tumor, terapia antineoplásica e sintomatologias que comprometam a ingesta alimentar, como as queixas de êmese, disfagia/odinofagia.

As alterações metabólicas advindas da caquexia impossibilitam que seu tratamento seja singular, sendo necessária uma terapia multimodal, com combinação de medicamentos e alimentação. Dentre os medicamentos mais utilizados, o acetato de megestrol parece ser mais eficaz em aumentar o apetite e ganho ponderal, contudo pode-se relacionar em ganho de gordura em detrimento ao ganho de massa muscular, além de potencial trombótico.

Em relação à intervenção nutricional, seu efeito é melhor e mais eficaz quando aplicada na fase pré-caquexia, destacando assim a importância da avaliação

do paciente oncológico com identificação precoce do risco nutricional e aplicando aconselhamentos dietéticos, além do suporte nutricional.

Na fase da caquexia alguns imunonutrientes têm sido estudados, como ômega-3, BCAA, HMB, mas ainda não foram encontrados resultados bem elucidados sobre seu uso, sendo nível de evidência fraco do seu benefício.

Dessa forma, são necessários mais estudos a respeito do tema, já que quando se fazem estudos de intervenção nutricional há um viés sobre a regularidade do consumo do alimento/nutriente estudo pela dificuldade de adesão e período muitas vezes prolongado de uso necessário, impossibilitando resultados fidedígnos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMBROSI, C. et al. Fatores que influenciam o consumo energético de mulheres no tratamento do câncer de mama. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**. v.33, 2011.

ARENDS, J. et. al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. **Clinical Nutrition**, vol. 36, 2017.

BARRÉRE, A.P.N. et al. Importância da avaliação e do acompanhamento nutricional. In: BARRÉRE, A.P.N. et al. **Guia Nutricional em Oncologia**. 1. ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2017.

BATISTA, M.A.; WAITZBERG, D.L. Impacto dos novos conceitos da síndrome anorexia-caquexia na prevenção, diagnóstico, tratamento, evolução clínica e qualidade de vida em oncologia. **Revista Brasileira de Nutrição Clínica**, v.26, n.4, 2011.

BERK, L. et. al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of a β -hydroxyl β -methyl butyrate, glutamine, and arginine mixture for the treatment of cancer cachexia (RTOG 0122). **Support Care Cancer**, vol. 16, 2008.

DINTINJANA, R.D. Cancer Cachexia. **Journal of Nutritional Disorders and Therapy**, vol.5, ed.2, 2015.

DONOHUE, C. L., RYAN, A. M., E REYNOLDS, J. V. "Cancer cachexia: mechanisms and clinical implications." **Gastroenterology Research and Practice**, 2011.

DUTRA, I.K.A.; SAGRILLO, M.R. Terapia nutricional para pacientes oncológicos com caquexia. **Disciplinarum Scientia**. Série: Ciências da Saúde, Santa Maria, v. 14, n. 1, 2013.

EVANS, W. J., MORLEY, J. E., ARGILÉS, J., BALES, C., BARACOS, V., GUTTRIDGE, D., ANKER, S.D. Cachexia: a new definition. **Clinical Nutrition**. Vol. 27, 2008.

FEARON, K.C.; VON MEYENFELDT, M.F.; MOSES, A.G.; VAN GEENEN R.; ROY, A.; GOUMA, D.J. et al. Effect of a protein and energy dense N-3 fatty acid enriched oral supplement on loss of weight and lean tissue in cancer cachexia: a randomised double blind trial. **Gut**, vol 52, 2003.

FEARON, K. C. "Cancer cachexia: developing multimodal therapy for a multidimensional problem." **European Journal of Cancer**. vol. 44, 2008.

FEARON, K.C. et. al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. **The Lancet Oncology**, vol.12, 2011.

FUJITSUKA, N. et al. Potentiation of ghrelin signaling attenuates cancer anorexia-cachexia and prolongs survival. **Translational Psychiatry**, vol.1, n.7, 2011.

GONÇALVES, C.V. **Fisiologia da Caquexia**. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas). Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz, 2014.

GRAHAM, A.C. Cancer prevention. **UpToDate**. 2018. Disponível em: <<http://www.uptodate.com/online>>. Acesso em: 28/08/2018.

Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil** / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. – Rio de Janeiro: INCA, 2017. Disponível em: < <http://www.inca.gov.br/estimativa/2018>>.

JATOI, A.; LOPRINZI, C.L. Pathogenesis, clinical features, and assessment of cancer cachexia. **UpToDate**. 2018. Disponível em: <<http://www.uptodate.com/online>>. Acesso em: 28/08/2018.

KOWATA, C. H.; BENEDETTI, G. V.; TRAVAGLIA, T.; ARAÚJO, E. J. A. Fisiopatologia da caquexia no câncer: uma revisão. **Arquivos de Ciências da Saúde UNIPAR**, v. 13, n. 3, 2009.

LAVIANO, A.; MEGUID, M. M.; ROSSI-FANELLI, F. Cancer anorexia: clinical implications, pathogenesis, and therapeutic strategies. **The Lancet. Oncology**, vol. 4, n.11, 2003.

MUNHOZ, M.P. et al. Efeito do exercício físico e da nutrição na prevenção do câncer. **Revista Odontológica de Araçatuba**, v.37, n.2, 2016.

NASCIMENTO, F.S.M. do, et al. A importância do acompanhamento nutricional no tratamento e na prevenção do câncer. **Ciências Biológicas e de Saúde Unit**. v.2, n.3, 2015.

PEDREIRA JUNIOR, W.L. Importância da nutrição na oncologia. In: BARRÉRE, A.P.N. et al. **Guia Nutricional em Oncologia**. 1. ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2017.

RAVEL, N.J.; PICHARD, C. Clinical nutrition, body composition and oncology: A critical literature review of the synergies. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**. v.84, n.1, 2012.

REQUEJO, O.H. Alternativas nutricionales en el síndrome de caquexia tumoral. **Nutrición Hospitalaria**. Vol.30, suplemento 2, 2014.

SANCHEZ-LARA K. et. al. Effects of an oral nutritional supplement containing eicosapentaenoic acid on nutritional and clinical outcomes in patients with advanced non-small cell lung cancer: randomised trial. **Clinical Nutrition**, vol. 23, 2014.

SILVA, A.C.da; ALVES, R.C.; PINHEIRO, L.da S. As implicações da caquexia no câncer. **e-Scientia**, Vol. 5, n.2, 2012.

SMIDERLE, C.A.; GALLON, C.W. Desnutrição em oncologia: revisão de literatura. **Revista Brasileira de Nutrição Clínica**, v.27, n.4, 2012.

SUZUKI, H.; ASAKAWA, A.; AMITANI, H.; NAKAMURA, N.; INUI, A. Cancer cachexia--pathophysiology and management. **Journal of Gastroenterology**, vol.48, n.5, 2013.

TUCA, A.; JIMENEZ-FONSECAB, P.; GASCÓN, P. Clinical evaluation and optimal management of cancer cachexia. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**. 88, pp. 625–636, 2013.

WAITZBERG, D.L. et al. Prevenção de câncer por meio da alimentação. In: BARRÉRE, A.P.N. et al. **Guia Nutricional em Oncologia**. 1. ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2017.