

Bárbara Sofia de Oliveira Abreu

Anorexia associada ao cancro

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade Ciências da Saúde

Porto, 2017

Anorexia associada ao cancro

Bárbara Sofia de Oliveira Abreu

Anorexia associada ao cancro

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade Ciências da Saúde

Porto, 2017

Anorexia associada ao cancro

Bárbara Sofia de Oliveira Abreu

Anorexia associada ao cancro

(Assinatura)

Dissertação de mestrado apresentada à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para a obtenção do grau de mestre em Ciências Farmacêuticas sob a orientação da Prof^a Doutora Maria-Raquel Silva e da co-orientação do Prof. Doutor Rui Medeiros.

Resumo

O cancro consiste na divisão celular descontrolada, tornando as células cada vez mais anormais e formando uma massa denominada de tumor que pode ser benigno (não cancerígeno) ou maligno (cancerígeno).

A patologia, os tratamentos e a má adaptação do organismo a estes causam um impacto negativo na qualidade de vida do doente, podendo desencadear inúmeros efeitos adversos nomeadamente, anorexia com posterior perda de tecido adiposo, perda de massa muscular e inflamação sistémica desencadeando um síndrome multifactorial designado de caquexia.

A “caquexia” é caracterizada por uma perda de massa corporal e massa muscular, com ou sem perda de tecido adiposo, inflamação crónica, desarranjos metabólicos, diminuição do apetite, diminuição da atividade física e redução da qualidade de vida.

A incidência da perda de peso na caquexia oncológica varia com a localização do tumor, sendo os tumores sólidos os cancros com maior prevalência como é o caso do cancro do pâncreas e o cancro do estômago.

O seu diagnóstico deve ter em conta diferentes parâmetros, nomeadamente presença de doença crónica subjacente, perda de massa corporal superior a 5% em 6 meses ou menos e presença de fadiga, anorexia, baixo índice de massa livre de gordura ou bioquímica alterada.

Sendo um síndrome multifactorial têm sido testados diversos fármacos e terapias para diminuir a anorexia associada ao cancro que devem incidir num aumento da massa corporal magra e num aumento do apetite de forma a melhorar a qualidade de vida do doente.

Quanto à terapia farmacológica, os progestagénios são os agentes de primeira linha, os corticosteroides aumentam o apetite e os agentes anabólicos conferem efeitos positivos no peso corporal e massa corporal magra.

Abstract

Cancer consists of an uncontrolled cell division, making the cells increasingly abnormal and forming a mass called a tumor that can be benign (non-cancerous) or malignant (cancerous).

The pathology, treatments and maladaptation of the organism to them cause a negative impact on the quality of life of the patient, and can trigger numerous adverse effects namely, anorexia with subsequent loss of adipose tissue, loss of muscle mass and systemic inflammation triggering a multifactorial syndrome called cachexia.

"Cachexia" is characterized by loss of body mass and muscle mass, with or without loss of adipose tissue, chronic inflammation, metabolic derangements, decreased appetite, decreased physical activity and reduced quality of life.

The incidence of weight loss in cancer cachexia varies with the location of the tumor, with solid tumors being the most prevalent cancers such as pancreatic cancer and stomach cancer.

Their diagnosis should take into account different parameters, such as presence of underlying chronic disease, loss of body mass greater than 5% in 6 months or less and presence of fatigue, anorexia, low fat free mass index or altered biochemistry.

As a multifactor syndrome, a number of drugs and therapies have been tested to decrease cancer-associated anorexia that should increase lean body mass and increase appetite to improve the patient's quality of life.

As for pharmacological therapy, progestogens are the first-line agents, corticosteroids increase appetite and anabolic agents confer positive effects on body weight and lean body mass.

Agradecimentos

Este espaço é dedicado a um conjunto de pessoas que fizeram parte desta etapa tão importante para mim que culmina agora, ao fim de 5 longos anos.

Em primeiro lugar, quero agradecer a toda a minha família, especialmente aos meus impulsionadores, os meus pais por estarem sempre a meu lado e por todo o amor incondicional em todas as etapas da minha vida.

Em segundo lugar, à Universidade Fernando Pessoa e a todos os professores que me acompanharam nesta longa e satisfatória caminhada.

Não posso deixar de mencionar os dois professores que me ajudaram na realização desta dissertação, professora Raquel Silva e professor Rui Medeiros, obrigada.

Por fim, aos meus amigos e ao Tiago por tornarem tudo mais fácil, por me acompanharem sempre e por nunca me terem deixado desistir da conclusão deste ciclo.

Obrigada...

Índice geral

Índice de tabelas	ix
Índice de figuras	x
1. Introdução.....	1
1.1. Metodologia.....	3
1.2. Diagrama de pesquisa	4
2. Cancro	5
3. Anorexia e Cancro.....	6
4. Caquexia Oncológica	10
4.1. Caracterização.....	10
4.2. Etiologia.....	10
4.3. Fatores hormonais e mediadores.....	13
4.4. Metabolismo energético.....	17
4.4.1. Metabolismo dos hidratos de carbono	17
4.4.2. Metabolismo das proteínas	18
4.4.3. Metabolismo dos lípidos.....	19
4.5. Fatores tumorais.....	22
4.5.1. Fator Indutor da Proteólise (PIF).....	22
4.5.2. Fator de Mobilização de Lípidos (LMF).....	22
4.6. Diagnóstico	23
4.7. Fases da caquexia.....	27
4.8. Tratamento da caquexia	28
4.8.1. Progestagénios	29
4.8.2. Corticosteroides	31
4.8.3. Agentes anabólicos	33
4.8.4. Canabinóides	33
4.8.5. Grelina	34
4.8.6. Antagonistas da Melanocortina:	36
4.8.7. Anti-Inflamatórios Não Esteroides (AINES)	36
4.8.8. Talidomida.....	37
4.8.9. Ácido Eicosapentanóico (EPA).....	38
5. Conclusão	40
6. Bibliografia.....	42

Índice de tabelas

Tabela 1: Artigo relacionado com a prevalência da anorexia associada ao cancro.....	2
Tabela 2: Artigo relacionado com as causas da anorexia associada à caquexia.....	6
Tabela 3: Incidência da perda de peso nos diferentes tipos de cancro (Adaptado de Muliawati et al., 2012))	7
Tabela 4: Artigos relacionados com a anorexia associada ao cancro.....	11
Tabela 5: Artigo relacionado com o mecanismo de ação da Leptina e do Neuropeptídeo Y	14
Tabela 6: Alterações metabólicas evidentes na caquexia (Adaptado de Donohoe et al., 2011).....	17
Tabela 7: Artigos relacionados com a fisiologia da caquexia.	19
Tabela 8: Artigo relacionado com os fatores tumorais e fatores do hospedeiro na caquexia	22
Tabela 9: Taxa de incidência dos sintomas nos doentes oncológicos (Adaptado de Navari e Brenner, 2009)).....	24
Tabela 10: Métodos de diagnóstico da caquexia (Adaptado de Muliawati et al, 2012)) 26	
Tabela 11: Artigo relacionado com a eficácia do Acetato de Megestrol em associação com Olanzapina.....	30
Tabela 12: Artigo relacionado com o tratamento da caquexia com agentes progestagénios e corticosteroides	32
Tabela 13: Artigo relacionado com a atividade farmacológica da Anamorelina	35

Tabela 14: Artigo relacionado com o mecanismo de ação da Grelina	35
Tabela 15: Artigo relacionado com o mecanismo de ação da Talidomida.....	37
Tabela 16: Artigo relacionado com a combinação terapêutica utilizada na caquexia....	38

Índice de figuras

Figura 1: Diagrama de pesquisa dos artigos científicos	4
Figura 2: Agentes terapêuticos utilizados no síndrome de caquexia.....	29

1. Introdução

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (*World Health Organization*, WHO) o cancro consiste no crescimento e na proliferação descontrolada das células, podendo originar as metástases, que invadem locais distantes do tecido onde se iniciou a proliferação. Se o cancro for detetado numa fase precoce esta massa celular pode ser removida através de cirurgia, radioterapia ou quimioterapia (WHO, 2016).

A biologia tumoral, os tratamentos e a má adaptação do organismo a estes causa um impacto negativo na qualidade de vida do doente, podendo desencadear inúmeros efeitos adversos nomeadamente, anorexia com posterior perda de tecido adiposo, perda de massa muscular e inflamação sistémica desencadeando um síndrome designado de caquexia (Aoyagi *et al.*, 2015).

Segundo Muliawati *et al.* (2012) esta alteração metabólica significa “mau-estar” e deriva das palavras gregas *kakos* que significa “mau” e de *hexis* que significa “condição”. Estes sintomas resultam da ocorrência de um aumento da proteólise, diminuição da síntese proteica e aceleração da lipólise ou seja, por uma diminuição do anabolismo e aumento de catabolismo levando a atrofia muscular (Fearon *et al.*, 2011; Couch *et al.*, 2015).

Como este síndrome é complexo e multifactorial os mecanismos que levam ao seu aparecimento são ainda pouco compreendidos, mas estão associados à secreção de fatores derivados do tumor, resposta inflamatória do hospedeiro, aumento dos níveis de citocinas pro-inflamatórias e ainda, devido ao tratamento a que os doentes são submetidos (Mondello *et al.*, 2015).

As causas da anorexia associada ao cancro podem ainda ser divididas em periféricas ou em centrais. Periféricamente, a anorexia é desencadeada devido à disfagia, hipoxia, alteração da função intestinal e libertação de citocinas pro-inflamatórias provocadas a partir do tumor, sendo que a quimioterapia também altera a perceção do paladar causando náuseas, vômitos e cólicas abdominais. Já a nível central, a anorexia pode ser causada devido à depressão, dor ou a uma alteração dos neurotransmissores centrais. Dentro do sistema nervoso central (SNC), os tumores provocam alterações nos neurotransmissores, neuropeptídeos e prostaglandinas que modulam a alimentação, provocando assim efeitos anoréticos (Ezeoke e Morley, 2015).

Como já foi referido, sendo um síndrome multifactorial têm sido testados diversos fármacos e terapias com o objetivo de diminuir a anorexia associada ao cancro. Mantovani e os seus colaboradores acreditam que o tratamento clínico requer uma abordagem multidisciplinar e multidirecionada e deve visar certas condições como o estado inflamatório, o stress oxidativo, as alterações nutricionais, o catabolismo muscular, a imunossupressão, a qualidade de vida e a fadiga do indivíduo (Mantovani *et al.*, 2013).

São estabelecidos dois pontos na estratégia para o tratamento da caquexia: o ponto primário final que pretende um aumento da massa corporal magra, uma diminuição dos gastos energéticos e uma melhoria da fadiga; e o ponto secundário final com um aumento do apetite, uma melhoria da qualidade de vida e uma diminuição das citocinas pro-inflamatórias (Mantovani *et al.*, 2013).

Quanto à terapia farmacológica, os progestagénios como o Acetato de Megestrol são os agentes de primeira linha no tratamento da caquexia associada ao cancro, tendo também sido demonstrado que os corticosteroides aumentam o apetite, melhoram a ingestão de alimentos, diminuem a ocorrência de náuseas e aumentam a sensação de bem-estar no indivíduo. Os agentes anabólicos são derivados sintéticos da testosterona e estudos realizados mostraram que estes agentes também conferem efeitos positivos no peso corporal e massa corporal magra dos doentes (Mantovani *et al.*, 2013).

O tipo de cancro associado ao doente influencia a prevalência da anorexia no indivíduo (Tabela 1). Estima-se que a anorexia esteja presente em cerca de 85% dos indivíduos com cancro gastrointestinal e pancreático e em cerca de 60% dos que possuem cancro pulmonar (Rodríguez *et al.*, 2010).

Tabela 1: Artigo relacionado com a prevalência da anorexia associada ao cancro

Autor(es) e data	Amostra	Objetivo	Metodologia utilizada	Resultados	Conclusões
Rodriguez <i>et al.</i> , 2010	Sem amostragem.	Definição, critérios de diagnóstico, epidemiologia, fisiopatologia e	Sem metodologia associada.	A caquexia é um síndrome metabólico complexo associado a uma doença crónica subjacente,	A principal característica da caquexia é a perda de peso em adultos e o défice de crescimento

		tratamento da caquexia.		caracterizado por perda de massa muscular com ou sem perda de tecido adiposo. A sua prevalência é de cerca de 85% em cancros do tubo digestivo e cancro do pâncreas.	em crianças. A anorexia, processos inflamatórios, resistência à insulina e aumento da rotação da proteína tecidual são frequentemente associados a este síndrome.
--	--	-------------------------	--	--	---

1.1. Metodologia

Tratando-se de um trabalho de revisão da literatura efetuou-se uma pesquisa bibliográfica onde foram utilizadas bases de dados como o Google Académico e PubMed.

As palavras-chave usadas foram: “cancer-related anorexia”, “cachexia”, “pathophysiology” e “treatment”.

Com esta dissertação pretende-se: 1-realizar uma revisão de artigos científicos em que o tema principal será a anorexia associada a doentes oncológicos, 2-caracterizar um síndrome denominado de “caquexia”, 3- os tipos de cancro em que a anorexia/caquexia tem maior prevalência, 4- os fatores de risco, 5-sintomas e diagnóstico, 6-e o possível tratamento.

Os critérios de inclusão foram publicações científicas escritas na língua inglesa, portuguesa e espanhola desde 2005 até ao presente. Os critérios de exclusão foram os estudos realizados em animais.

1.2. Diagrama de pesquisa

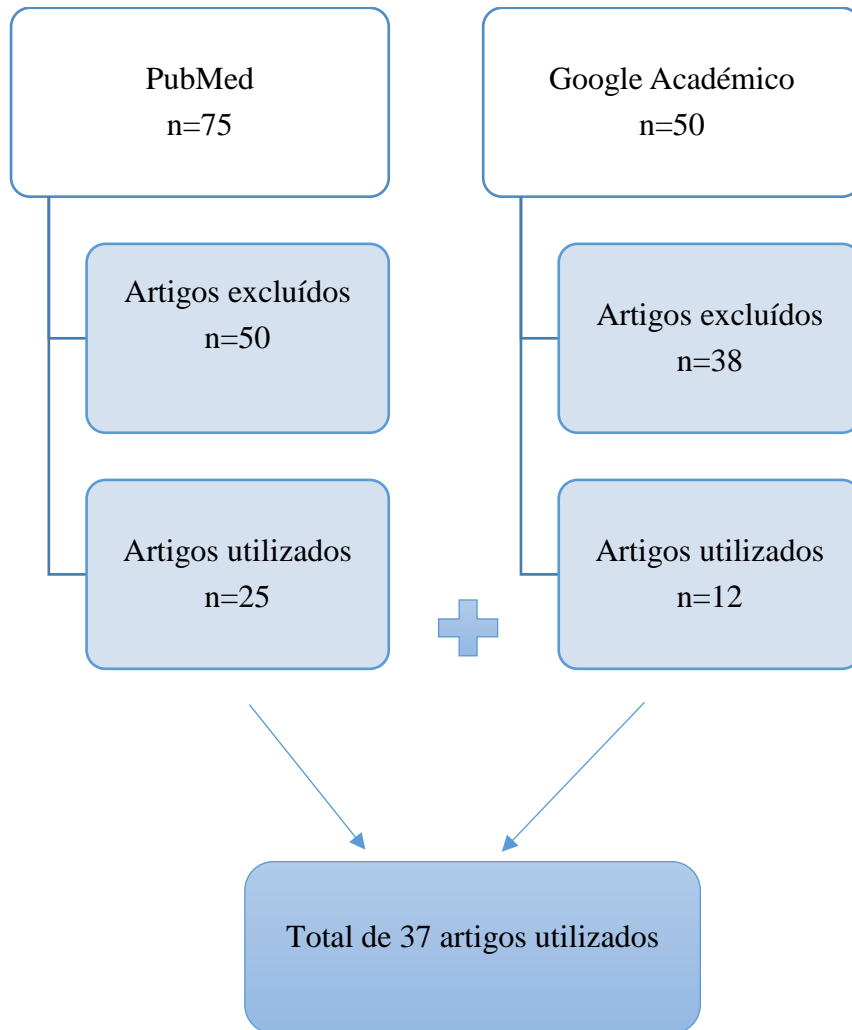


Figura 1: Diagrama de pesquisa dos artigos científico

2. Cancro

O corpo humano é constituído por triliões de células que possuem material genético no interior do seu núcleo mas que têm de ser renovadas ciclicamente, pois danificam-se e envelhecem. O processo de formação de novas células é um processo ordenado e controlado que requer a divisão celular de forma a manter a saúde do corpo humano.

A quebra deste processo organizado origina uma divisão celular descontrolada, tornando as células cada vez mais alteradas que formam uma massa anormal denominada de tumor (*National Cancer Institute, 2017*).

O tumor pode ser benigno ou maligno. O tumor benigno não é cancerígeno, não se dissemina para os tecidos circundantes ou para outras partes do corpo, cresce lentamente e pode ser removido, não colocando a vida do indivíduo em risco. Já o tumor maligno é cancerígeno, cresce rapidamente e coloca a vida do indivíduo em risco, pois invade os tecidos e órgãos circundantes e pode originar metástases quando se liberta do tumor primitivo e entra no sistema linfático ou na corrente sanguínea, formando novos tumores noutros órgãos distantes (*Liga Portuguesa Contra o Cancro, 2017*).

O termo “cancro” refere-se a uma doença sistémica que afeta diretamente a região onde o cancro tem a sua origem e através de fluidos circulatórios como o sistema linfático e sanguíneo pode originar metástases noutros lugares distantes, causando uma variedade de complicações, como a perda da função do órgão (*Santarpia et al., 2011*).

3. Anorexia e Cancro

A anorexia é definida como a perda da vontade de comer, levando a uma diminuição da ingestão calórica associada a perda de apetite e saciedade precoce (Baiti e Walsh, 2009).

Devido à diminuição da ingestão de nutrientes, a anorexia aparece associada a um conjunto de sintomas tais como fraqueza, cansaço e falta de energia (Davis *et al.*, 2012).

Assim, a anorexia tem muitas causas associadas: periféricas e centrais (Tabela 2). A nível periférico, a anorexia desenvolve-se devido ao próprio tumor que provoca um aumento dos níveis das citocinas pro-inflamatórias, disfagia, hipoxia, alteração da função intestinal e alteração do lançamento das hormonas periféricas que alteram o apetite como a grelina (Asawaka *et al.*, 2010; Braun e Marks, 2010; Ezeoke e Morley, 2015). Os tratamentos a que o indivíduo é submetido, como a quimioterapia, alteram a perceção do sabor dos alimentos, desencadeando uma diminuição da vontade de comer e mau-estar, nomeadamente náuseas e vómitos (Imai *et al.*, 2013).

Já a nível central, a anorexia pode ser causada devido à depressão, dor ou a uma alteração da variação dos neurotransmissores centrais (Lloyd e Nemeroff, 2011).

Dentro do SNC, os tumores provocam alterações nos neurotransmissores, neuropéptidos e prostaglandinas que modulam a alimentação, provocando assim efeitos anoréticos no hipotálamo (Ezeoke e Morley, 2015).

Tabela 2: Artigo relacionado com as causas da anorexia associada à caquexia

Autor(es) e data	Amostra	Objetivo	Metodologia utilizada	Resultados	Conclusões
Braun e Marks, 2010	Sem amostragem.	Fisiopatologia e o tratamento da anorexia nas doenças crónicas.	Keywords: “Cachexia”; “Anorexia”; “Hypothalamus”; “Inflammation”; “Melanocortin”.	As doenças crónicas causam uma diminuição do apetite e consequente, perda de peso associada a uma diminuição da qualidade de vida do doente.	O estudo da fisiopatologia da anorexia sugeriu novas possibilidades terapêuticas, que produziram resultados

					promissores em ensaios clínicos.
Ezeoke e Morley, 2015	Sem amostragem	Fisiopatologia da anorexia no síndrome de “caquexia”.	Keywords: “Anorexia”; “Cancer cachexia syndrome”; “pathophysiology” e “loss of appetite”.	As causas da anorexia associada ao cancro podem ser periféricas ou centrais. A nível periférico estas podem ser devido a substâncias libertadas pelo próprio tumor, tumores que causam disfagia ou hipoxia, aumento da serotonina ou alteração de hormonas periféricas reguladoras da alimentação. A nível central as causas são depressão, dor e diminuição de apetite.	Os tumores criam múltiplas alterações nos neurotransmissores, neuropeptídeos e prostaglandinas que modulam a alimentação. Fármacos como o acetato de megestrol, canabinoides e agonistas da grelina, demonstraram ter alguma capacidade orexigénica em doentes oncológicos.

A incidência da perda de peso varia com a localização do tumor (Tabela 3), sendo os tumores sólidos os cancros com maior prevalência da anorexia associada ao cancro:

Tabela 3: Incidência da perda de peso nos diferentes tipos de cancro (Adaptado de Muliawati et al., 2012))

Localização do tumor	Incidência da perda de peso (%)
Pâncreas	83
Estômago	83
Esófago	79
Cabeça e pescoço	72
Cólon e reto	55-60
Pulmão	50-66
Próstata	56
Mama	10-35

A desnutrição e a anorexia são frequentes em doentes oncológicos e tornam-se mais evidentes com o crescimento e disseminação do tumor (Nicolini *et al.*, 2013).

Assim, a desnutrição deve ser detetada e prevenida o mais precocemente possível, para tratar e prevenir o prejuízo clínico por meio de intervenções nutricionais apropriadas, que podem reduzir ou, até mesmo, praticamente eliminar o risco de morbidade e mortalidade (Poziomyck *et al.*, 2012).

A malnutrição é um dos primeiros sintomas do cancro que prejudica o sistema imunitário e as defesas do organismo contra infeções e afeta a regressão do tumor tendo em conta: o tipo de tumor, a sua localização, a sua extensão e o tratamento utilizado (Fearon *et al.*, 2006).

A prevalência da anorexia em doentes oncológicos em fase terminal é cerca de 65% e no momento do diagnóstico pode variar entre 13-55% dos indivíduos (Laviano *et al.*, 2005).

Os doentes oncológicos sofrem alterações metabólicas e fisiológicas, sendo que as necessidades nutritivas destes aumentam (Fearon *et al.*, 2006).

A maioria destes doentes com anorexia tem problemas gastrointestinais recorrentes, tais como inchaço, obstipação, diminuição da ingestão de alimentos, saciedade precoce e uma perceção do sabor e odor dos alimentos alterada (Davis *et al.*, 2012).

A massa neoplásica pode provocar obstrução mecânica no trato digestivo, causando disfagia, náuseas, vômitos e dor abdominal (Marín Caro *et al.*, 2007).

Além disso, a dor durante a ingestão e a digestão dos alimentos é um fator limitante, quantitativa e qualitativamente da ingestão oral (Gaidos *et al.*, 2009).

Apesar de a cirurgia ser a técnica de cura mais eficaz na maioria dos cancros, a remoção do órgão pode causar mudanças gastrointestinais que condicionam os processos digestivos desenvolvendo-se sintomatologia como saciedade precoce, síndrome de Dumping e diarreia (Santarpia *et al.*, 2011).

Quanto aos tratamentos oncológicos, a administração de agentes citotóxicos ou terapia com radiação potenciam a redução do tumor mas por outro lado, acarretam efeitos adversos agressivos para o indivíduo traduzidos em perda de apetite, alteração da

perceção do sabor dos alimentos, náuseas, vômitos e conseqüentemente, anorexia (Muliawati *et al.*, 2012).

Devido aos efeitos adversos dos tratamentos oncológicos, os indivíduos têm uma ingestão inadequada de nutrientes e como consequência disso uma má nutrição que afeta negativamente os resultados dos tratamentos (Santarpia *et al.*, 2011).

A ingestão insuficiente de alimentos devido à disfagia ou dor abdominal, a sensação de saciedade precoce devido ao aumento do baço ou do fígado e a má absorção dos nutrientes devido à invasão tumoral são fatores que propiciam o desenvolvimento de anorexia (Muliawati *et al.*, 2012).

Assim, todos estes efeitos adversos contribuem para a inadequada ingestão de alimentos e diminuição da qualidade de vida do doente (Khalid *et al.*, 2007).

A diminuição do apetite e a perda involuntária de peso têm um impacto negativo na qualidade de vida do doente e podem eventualmente levar à morte (Braun e Marks, 2010).

A desnutrição é uma condição clínica de desequilíbrio energético, proteico e nutricional que se não for devidamente tratada progride inevitavelmente para um síndrome denominado de “caquexia” (Braun e Marks, 2010).

4. Caquexia Oncológica

4.1. Caracterização

Segundo Muliawati, a palavra “caquexia” significa “mau-estar” e deriva das palavras gregas *kakos* que significa “mau” e de *hexis* que significa “condição” (Muliawati *et al.*, 2012).

A caquexia é uma síndrome multifactorial caracterizada por perda de massa corporal e muscular com ou sem perda de tecido adiposo, inflamação crónica, desarranjos metabólicos, diminuição do apetite, diminuição da atividade física e redução da qualidade de vida (Mantovani *et al.*, 2013).

Esta síndrome tem elevadas taxas de mortalidade e morbidade e é caracterizada por provocar atrasos no desenvolvimento das crianças onde é mais prevalente e perda de peso nos adultos (Donohoe *et al.*, 2011).

A perda de massa muscular característica da caquexia provoca fraqueza, retraimento social, tristeza, falta de motivação, falta de concentração, hiperalgesia e anorexia no indivíduo (Fraga *et al.*, 2012).

4.2. Etiologia

A caquexia apresenta-se sempre associada a uma doença crónica subjacente como síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA), doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC), esclerose múltipla, tuberculose e insuficiência cardíaca ou cancro. Com a progressão da doença o grau de caquexia aumenta (Santarpia *et al.*, 2011; Aoyagi *et al.*, 2015).

Estudos demonstram que metade de todos os doentes oncológicos desenvolvem frequentemente caquexia associada a anorexia, perda progressiva de tecido adiposo e massa muscular esquelética com pico de incidência nas últimas duas semanas de vida (Aoyagi *et al.*, 2015).

Em doentes com cancro, este síndrome induz mudanças no sistema imunitário (SI) do hospedeiro e metabolismo energético que afeta o seu estado clínico de forma tão intensa

que pode levar à morte (Mantovani *et al.*, 2013). Ocorre em cerca de 20 a 40% dos doentes oncológicos e em mais de 80% nos indivíduos que se encontram em estado avançado de cancro, sendo responsável por cerca de 22% das mortes (Argiles *et al.*, 2010).

Como esta síndrome é complexa e multifactorial os mecanismos que levam ao seu aparecimento são ainda pouco compreendidos, mas estão associados à secreção de fatores derivados do tumor, resposta inflamatória do hospedeiro, aumento dos níveis de citocinas pro-inflamatórias, diminuição da ingestão de nutrientes, resposta inadequada a péptidos orexígenos e ainda, devido ao tratamento a que os doentes são submetidos (Mondello *et al.*, 2015).

Apesar de a anorexia ser um componente quase universal da caquexia, é considerada uma consequência desta síndrome e não uma causa, pois pode desenvolver-se através da perda de peso observada em doentes caquéticos (Argilés *et al.*, 2006).

As alterações metabólicas características da caquexia (Tabela 4) devem-se à aceleração da lipólise, aumento da proteólise, diminuição da síntese proteica e posterior atrofia muscular (Mondello *et al.*, 2015).

Tabela 4: Artigos relacionados com a anorexia associada ao cancro.

Autor(es) e data	Amostra	Objetivo	Metodologia utilizada	Resultados	Conclusões
Argiles <i>et al.</i> , 2006	Sem amostragem.	Fisiopatologia da caquexia.	Keywords: “Cachexia”; “Cancer”; “Physiopathology”; “Cytokines” e “Muscle proteolysis”.	A regulação da ingestão de alimentos é mediada por diferentes mecanismos psicológicos, gastrointestinais, metabólicos, nutricionais e endócrinos. O doente com cancro sofre de anorexia, o que resulta	As causas da anorexia podem ser devido ao tratamento antitumoral, pois o tumor pode afetar diretamente o hipotálamo ou o aparelho digestivo. No entanto, na maioria dos casos, a origem da anorexia associada à caquexia oncológica parece ser devido às

				em saciedade precoce e redução de apetite.	alterações metabólicas induzidas pelo tumor.
Mondello <i>et al.</i> , 2015	Sem amostragem	A patogénese, diagnóstico e novas opções terapêuticas da caquexia.	Sem metodologia associada	Os doentes oncológicos com caquexia geralmente apresentam perda de peso, lipólise, perda de músculo, anorexia, náuseas, inflamação e astenia. A etiologia da caquexia ainda é pouco compreendida, embora se conheça que vários fatores biológicos estão envolvidos.	Nas últimas décadas, numerosos estudos foram realizados acerca da patogénese multifatorial da caquexia. Apesar destes avanços, até à data, não existe nenhum padrão de cuidados para a caquexia. As novas estratégias terapêuticas passam pela integração de novos fármacos, suporte nutricional e atividade física.

4.3. Fatores hormonais e mediadores

A caquexia é uma interação complexa entre o tumor e o SI do hospedeiro traduzido num desequilíbrio energético que favorece o catabolismo sobre o anabolismo. O controlo da ingestão alimentar é regulado pelo hipotálamo, eixo hipotálamo-hipófise e sistema autónomo. A anorexia associada ao cancro é mediada pela incapacidade do hipotálamo responder de forma adequada aos sinais periféricos, indicando um défice de energia (Muliawati *et al.*, 2012).

São vários os neuropeptídeos centrais e gastrointestinais que interferem na regulação da ingestão de alimentos e gasto energético, sendo que alterações nos seus níveis levam ao desenvolvimento de caquexia (Silva, 2006).

➤ **Leptina (Inibidor do apetite):**

A Leptina reduz o apetite e aumenta o gasto energético (Tabela 5), pois ativa o catabolismo e inibe o anabolismo (Suzuki *et al.*, 2013).

É uma hormona produzida pelo tecido adiposo, com função de regular as taxas de gordura corporal. Baixos níveis de Leptina cerebral estimulam o aumento de péptidos orexígenos de forma a estimular o apetite e diminuir o gasto energético (Couch *et al.*, 2015).

Assim, os níveis de Leptina encontram-se aumentados quando há um aumento do estado inflamatório, desencadeando anorexia (Couch *et al.*, 2015).

➤ **Neuropeptídeo Y (Estimulante do apetite):**

Encontra-se distribuído no cérebro e é o peptídeo orexígeno mais potente (estimulante de apetite) (Suzuki *et al.*, 2013).

Quando os níveis de Leptina são baixos os níveis deste neuropeptídeo aumentam. Tem como funções aumentar o apetite, diminuir o gasto energético e aumentar a lipogénese de forma a aumentar as reservas de gordura (Silva, 2006).

Tabela 5: Artigo relacionado com o mecanismo de ação da Leptina e do Neuropeptídeo Y

Autor(es) e data	Amostra	Objetivo	Metodologia utilizada	Resultados	Conclusões
Suzuki <i>et al.</i> , 2013	Sem amostragem	A fisiopatologia da caquexia.	Keywords: “Cachexia”; “Anorexia”; “Cytokine”; “Skeletal muscle” e “Palliative care”.	As citocinas suprimem a sinalização da leptina e do neuropeptídeo Y, induzindo anorexia e caquexia. Estão também associadas à perda de tecido muscular verificada na caquexia.	A perda de tecido muscular associada ao cancro deve-se à inibição da síntese proteica e por outro lado, ao aumento da proteólise. O desenvolvimento de muitos fármacos como estimulantes de apetite, talidomida, inibidores das citocinas, AINES e o EPA têm sido testados em ensaios clínicos, pois parecem ter efeitos benéficos na caquexia.

➤ **Melanocortina (Inibidor do apetite):**

Grupo de hormonas que incluem a Adrenocorticotrofina e a Hormona Melanócito Estimulante. Tem como funções regular o apetite e a temperatura corporal. Se o recetor central da Melanocortina for bloqueado a anorexia e a caquexia são revertidas, pois estas hormonas suprimem o apetite (Silva, 2006).

➤ **Testosterona:**

É uma hormona que estimula a síntese de proteínas musculares e por sua vez, inibe a sua degradação por processos de catabolismo. Além disso, acredita-se que a Testosterona reduz o lançamento de citoquinas inflamatórias, como o fator de necrose tumoral (TNF),

interleucina-1 (IL-1) e interleucina-6 (IL-6), e estimula a produção de citocinas anti-inflamatórias como a interleucina-10 (IL-10) (Dohono *et al.*, 2011).

Assim, na presença de hipogonadismo há uma perda significativa de gordura e estudos demonstram que existe elevada associação entre o hipogonadismo e doentes oncológicos (Couch *et al.*, 2015).

➤ Citocinas

As citocinas pro inflamatórias são produzidas pela ativação do SI e pelas células tumorais. Estão envolvidas na fisiologia da caquexia e ainda estão associadas às alterações metabólicas. São glicoproteínas solúveis produzidas por macrófagos e linfócitos do hospedeiro em resposta a estímulos tumorais. A sua síntese tem como objetivo provocar um efeito anti-neoplásico durante as fases iniciais do cancro, o que não se verifica devido à incapacidade do SI não conseguir contrariar este crescimento tumoral. Assim, os efeitos destas glicoproteínas tornam-se irreversíveis ao nível do metabolismo celular, composição corporal, estado nutricional e eficiência do SI (Mantovani *et al.*, 2013).

As citocinas atuam ao nível do hipotálamo estimulando os receptores anorexígenos (suprimem o apetite) e inibindo os receptores orexígenos (estimulam o apetite) (Couch *et al.*, 2015).

Produzem longa inibição do apetite por estimularem a expressão e libertação da leptina, impedindo a execução normal e mecanismos compensatórios diante de uma diminuição da ingestão alimentar e aumento da perda de peso. Estas citocinas promovem a síntese de proteínas de fase aguda que contribuem para a patogénese do metabolismo energético alterado (Mantovani *et al.*, 2013).

As citocinas juntamente com os fatores derivados de tumores, tais como fatores indutores da proteólise e a miostatina recentemente descoberta, também desempenham um papel na patogénese da perda muscular através da ativação da via proteolítica ubiquitina-proteossoma (Mantovani *et al.*, 2013).

➤ **Fator de Necrose Tumoral (TNF)**

É uma citocina produzida pelo estímulo de células do sistema retículo endotelial dos macrófagos e monócitos. A administração do TNF demonstrou induzir caquexia (Ezeoke e Morley, 2015).

O TNF aumenta a gliconeogénese, lipólise e proteólise. Por outro lado, diminui a síntese de proteínas, lípidos e glicogénio e induz a formação da IL-1 em indivíduos caquéticos. Apesar de induzir todos os sintomas da caquexia, a inibição do fator de necrose tumoral não reverte a anorexia (Aoyagi *et al.*, 2015; Muliawati *et al.*, 2012).

O aumento de glucagon e cortisol, a diminuição de insulina, a resistência à insulina, a febre, anemia e aumento de gastos energéticos estão associados ao TNF (Silva, 2006).

➤ **Interleucina-1**

É produzida por macrófagos e linfócitos e é a citocina mais potente com efeitos anoréticos, pois induz saciedade, o que promove uma diminuição da ingestão alimentar. É antagonista do neuropeptídeo Y e parece ter os mesmos efeitos que o TNF mas menos potentes. A IL-1 aumenta as concentrações de triptofano, que por sua vez aumenta os níveis da serotonina causando saciedade e suprimindo a fome (Ezeoke e Morley, 2015).

➤ **Interleucina-6**

É produzida pelas células T e por macrófagos e tem efeitos semelhantes à IL-1 mas menos potentes (Ezeoke e Morley, 2015). O aumento da IL-6 está presente em linfomas, cancro do pulmão e cancro cólon retal. A IL-6 é um mediador importante no mecanismo de defesa dos seres humanos através da regulação das respostas imunitárias, tendo sido demonstrado que os seus níveis se encontram aumentados em indivíduos com caquexia (Gupta *et al.*, 2011).

A interligação destes três fatores é responsável pelo desenvolvimento de caquexia mas os seus mecanismos de forma isolada não são suficientes para provocar os efeitos adversos deste síndrome (Aoyagi *et al.*, 2015).

4.4. Metabolismo energético

A perda de peso em doentes oncológicos deve-se em grande parte ao aumento dos gastos energéticos, ou seja, ao estado de hipermetabolismo presente em todos os tumores gástricos em estadios avançados da doença (Muliawati *et al.*, 2012).

As alterações metabólicas que ocorrem nos doentes oncológicos atuam ao nível dos hidratos de carbono, lípidos e proteínas e são as responsáveis pela perda de peso verificada na caquexia (Donohoe *et al.*, 2011).

De acordo com a tabela seguinte, os doentes oncológicos vêm as suas funções metabólicas alteradas, no que diz respeito a uma aceleração da proteólise e lipólise e diminuição da síntese proteica. O metabolismo dos hidratos de carbono também se altera com o crescimento tumoral, aumentando assim a síntese de glicose.

Tabela 6: Alterações metabólicas evidentes na caquexia (Adaptado de Donohoe *et al.*, 2011).

Proteicas	Lipídicas	Hidratos de Carbono
Presença do PIF	Presença do LMF	
Aumento da Proteólise	Aumento da Lipólise	Aumento da Glicogénese
Diminuição da Síntese Proteica	Diminuição da Lipogénese	Intolerância à Glicose
Aumento das Proteínas de Fase Aguda	Hiperlipidemias	Hiperinsulinemia
	Atividade da Lípase diminuída	Resistência à insulina

4.4.1. Metabolismo dos hidratos de carbono

As células tumorais utilizam preferencialmente a glicose como fonte de energia, sendo o seu consumo superior em relação às células normais. Quanto maior for o tumor e mais avançada estiver a doença, maior será a produção de glicose através da captação do lactato e dos aminoácidos musculares do hospedeiro que são usados como substratos. Esta conversão de lactato a glicose é um processo bioquímico com elevado gasto energético

(aproximadamente 300 calorias por dia) que contribui desta forma para a perda de peso (Silva *et al.*, 2012).

A resistência à insulina surge devido à redução da sensibilidade dos tecidos periféricos e a intolerância à glicose deve-se à diminuição da sensibilidade dos recetores das células beta (Silva, 2006).

Deste modo, o aumento da gliconeogénese, a resistência à insulina e a intolerância à glicose são as alterações que ocorrem ao nível do metabolismo dos hidratos de carbono que provocam a destruição dos tecidos (Coronha *et al.*, 2011).

4.4.2. Metabolismo das proteínas

Em condições fisiológicas normais a homeostasia da massa muscular é um processo dinâmico conseguido através do equilíbrio entre a degradação e a síntese proteica (Muliawati *et al.*, 2012).

A perda de massa muscular observada na caquexia é o resultado de múltiplas alterações dos níveis moleculares e metabólicos corporais, levando a uma perturbação do balanço energético no sentido favorável ao catabolismo (Suzuki *et al.*, 2013).

A via ubiquitina-proteossoma dependente de ATP (Adenosina trifosfato) tem um papel fundamental na proteólise, sendo a principal via catabólica da caquexia (Donohoe *et al.*, 2011).

Com o desenvolvimento da caquexia o doente oncológico fica incapaz de reduzir o catabolismo muscular. Assim, o aumento do catabolismo muscular (proteólise) está diretamente relacionado com o fornecimento de aminoácidos para a gliconeogénese, com subsequente diminuição da massa muscular, atrofia muscular e hipoalbuminemia (Suzuki *et al.*, 2013). Os baixos níveis de albumina devem-se à contínua proliferação celular característica do tumor e à diminuição da síntese proteica (Silva, 2006).

A diminuição da síntese proteica está associada à diminuição da quantidade de insulina e sensibilidade do músculo-esquelético à insulina (Tabela 7). Apesar da síntese proteica diminuir, na caquexia ocorre um aumento das proteínas de fase aguda em resposta à inflamação sistémica e ao aumento da produção de citocinas pro-inflamatórias. Estas

mudanças a nível proteico que ocorrem durante a progressão do tumor são desencadeadas pelo Fator Indutor de Proteólise (PIF), que como o próprio nome indica induz a proteólise (Muliawati *et al.*, 2012).

4.4.3. Metabolismo dos lípidos

A perda de gordura deve-se ao aumento da lipólise, à diminuição da lipogénese e é responsável pela maior parte da perda de peso (Donohoe *et al.*, 2011).

O tumor é capaz de produzir moléculas indutoras da lipólise, o Fator de Mobilização dos Lípidos (LMF), e por sua vez, aumentar a oxidação dos ácidos gordos. Com o aumento dos ácidos gordos estes tornam-se a fonte de energia preferencial (Silva, 2006) .

A diminuição da atividade da lipase traduz-se em hiperlipidemia. A hipertrigliceridemia, a hiperlipidemia, a hipercolesterolemia, o aumento dos ácidos gordos livres e a diminuição das reservas de gordura são fenómenos que ocorrem em doentes oncológicos e que se traduzem em perdas de peso acentuadas (Muliawati *et al.*, 2012).

Tabela 7: Artigos relacionados com a fisiologia da caquexia.

Autor(es) e data	Amostra	Objetivo	Metodologia utilizada	Resultados	Conclusões
Couch <i>et al.</i> , 2015	Sem amostragem	A fisiopatologia e tratamento da caquexia no cancro da cabeça e do pescoço.	Keywords: “Head and neck cancer”; “cancer”; “cancer cachexia and anorexia”; “pathophysiology”; “multimodal treatment” e “clinical trials”.	A caquexia é caracterizada por uma diminuição do anabolismo e um aumento do catabolismo levando a atrofia muscular.	A cura do cancro pode ser a melhor aposta em termos de tratamento desta doença mas nem sempre é possível. Dada a complexidade da caquexia as terapias que simultaneamente inibem as vias anabólicas e estimulam as vias catabólicas no músculo esquelético,

					são a chave da cura para a caquexia.
Aoyagi <i>et al.</i> , 2015	Sem amostragem	Fisiopatologia e tratamento da caquexia	Key words: “Physical exercise”; “Pharmacological treatment” e “Cancer cachexia”	A caquexia é caracterizada por anorexia, perda de tecido adiposo e massa muscular, inflamação sistémica e perda involuntária de massa corporal magra. Os agentes terapêuticos utilizados incluem estimulantes de apetite como os progestagénios.	A terapia farmacológica com progestagénios associada a uma alimentação saudável e equilibrada aumenta a taxa de sobrevivência dos doentes bem como a sua qualidade de vida.
Muliawati <i>et al.</i> , 2012	Sem amostragem	Definição, etiologia, patogénese, epidemiologia, características clínicas, diagnóstico e tratamento da caquexia.	Keywords: “Anorexia”; “Cachexia”; “Cancer”; “Pathogenesis”; “Diagnosis” e “Therapy”.	É um síndrome multifactorial caracterizado por anorexia, perda de peso e perda de músculo e alterações metabólicas altamente prevalente em doentes com cancro, condicionando a sua qualidade de vida. O diagnóstico de caquexia é complexo e multifacetado e requer um exame clínico meticoloso ao doente.	A patogénese da caquexia é multifactorial e as citocinas desempenham um papel importante, representando assim um alvo terapêutico. O tratamento bem sucedido pode exigir não só aconselhamento e suplementação nutricional, mas também tratamento com agentes para reverter

Anorexia associada ao cancro

					proteólise, lipólise, anorexia, resposta de fase aguda e gastos de energia elevados.
--	--	--	--	--	--

4.5. Fatores tumorais

As células tumorais produzem fatores pro inflamatórios e fatores pro caquéticos que estimulam uma resposta inflamatória do hospedeiro (Tabela 8). Os fatores pro caquéticos incluem o fator indutor da proteólise e o fator de mobilização dos lípidos (Donohoe *et al.*, 2011).

O Fator Indutor da Proteólise e o Fator de Mobilização dos Lípidos têm um papel crucial no desenvolvimento da caquexia e estão presentes em níveis elevados na urina de doentes com caquexia (Mondello *et al.*, 2015).

4.5.1. Fator Indutor da Proteólise (PIF)

O PIF induz o catabolismo muscular através da diminuição da síntese proteica, aumento da proteólise por ativação da via ubiquitina-proteossoma e resulta na produção de proteínas de fase aguda. Está presente em muitos tumores como é o caso do cancro de mama, pâncreas e cólon-retal (Donohoe *et al.*, 2011).

4.5.2. Fator de Mobilização de Lípidos (LMF)

Por sua vez, o LMF atua diretamente nos adipócitos, causa o lançamento de ácidos gordos e de glicerol e induz a hidrólise dos triglicerídeos, já que para haver crescimento tumoral tem de haver mobilização lipídica (Muliawati *et al.*, 2012).

Tabela 8: Artigo relacionado com os fatores tumorais e fatores do hospedeiro na caquexia

Autor(es) e data	Amostra	Objetivo	Metodologia utilizada	Resultados	Conclusões
Donohoe <i>et al.</i> , 2011	Sem amostragem.	Compreender a interação complexa de fatores	Sem metodologia associada.	É um processo multifatorial de atrofia do músculo esquelético e perda de tecido	A maior compreensão da fisiopatologia, particularmente em

	tumorais e fatores do hospedeiro na caquexia.		adiposo, resultando em perda progressiva de peso. Está associado a má qualidade de vida, má função física e mau prognóstico em doentes oncológicos. Envolve vias múltiplas: sinais pro-inflamatórios de células tumorais, inflamação sistémica no hospedeiro e mudanças metabólicas generalizadas.	termos dos processos que conduzem a caquexia levará a novos desenvolvimentos do alvo terapêutico.
--	---	--	--	---

4.6. Diagnóstico

O diagnóstico da caquexia é muito complexo e multifacetado mas estudos demonstraram que é necessário ter em conta diferentes parâmetros, nomeadamente (Muliawati *et al.*, 2012):

-Doença Crónica subjacente (Muliawati *et al.*, 2012);

-Perda de massa corporal superior a 5% em 6 meses ou menos, ou seja, um índice de massa corporal (IMC) <20 (Muliawati *et al.*, 2012).

-Presença de um destes sintomas: Fadiga, anorexia, baixo índice de massa livre de gordura e bioquímica alterada (Muliawati *et al.*, 2012).

As doenças crónicas são caracterizadas por uma sintomatologia específica: anorexia, inflamação, hipogonadismo, resistência à insulina e anemia, sendo estes sintomas propícios ao desenvolvimento de caquexia oncológica (Muliawati *et al.*, 2012).

A anorexia por si só não é suficiente para fazer o diagnóstico, uma vez que determinados medicamentos, problemas gastrointestinais ou até episódios depressivos são suficientes para diminuir o apetite. A perda de massa muscular deve-se à anorexia, pois não ocorre ingestão suficiente de calorias, tornando o indivíduo desnutrido e com fortes probabilidades de desenvolver caquexia (Mantovani *et al.*, 2013).

Os sintomas mais comuns na caquexia oncológica são a fadiga e a perda involuntária de peso (Tabela 9). Outros sintomas presentes em doentes caquéticos são náuseas, vômitos, disfagias, saciedade precoce, mucosites, obstrução intestinal e problemas psicológicos e têm elevada incidência (Navari e Brenner, 2009):

Tabela 9: Taxa de incidência dos sintomas nos doentes oncológicos (Adaptado de Navari e Brenner, 2009))

Sintomas	%Incidência
Saciedade precoce	62%
Obstipação	52%
Náuseas e/ou vômitos	44%
Depressão	42%
Diminuição da perceção do sabor	28%
Disfagia	14%
Xerostomia	9%
Mucosite	7%

A sintomatologia oral deve-se ao facto destes doentes terem o seu sistema imunitário mais suscetível a infeções virais ou bacterianas e a tolerância ao tratamento ser menor (Navari e Brenner, 2009).

O tratamento por terapia de radiação também provoca xerostomia e conseqüentemente, alterações na perceção do sabor dos alimentos enquanto, as náuseas resultam da toma de opióides e de problemas gastrointestinais (Santarpia *et al.*, 2011).

Estas cascatas de sintomas afetam a qualidade de vida do doente oncológico já que a sua imagem corporal vai-se deteriorando, levando-o ao isolamento e desta forma, originam-se problemas psicológicos (Navari e Brenner, 2009).

A antropometria é utilizada como método de diagnóstico da caquexia, pois permite detetar anomalias provocadas pela doença nas dimensões do corpo humano. Assim, é possível medir a prega sub-cutânea bicipital e o perímetro e a área muscular do braço do doente, tendo em conta que os músculos mais afetados por esta síndrome são os gastrocnémios, os bícepes, os quadríceps e o abdominal (Muliawati *et al.*, 2012).

As análises sanguíneas além de serem um método fácil de executar, são fundamentais porque permitem detetar determinados biomarcadores da caquexia, nomeadamente a albumina, as proteínas de fase aguda e o hematócrito (Mondello *et al.*, 2015).

As proteínas de fase aguda, como a proteína C reativa (PCR), aumentam com a atividade inflamatória da doença. A albumina, pre-albumina e transferrina responde de forma inversa ou seja, os seus níveis diminuem em resposta à lesão e inflamação e aumentam durante a recuperação. Os níveis diminuídos de albumina, pre-albumina e transferrina não refletem necessariamente um estado de desnutrição mas pode ser uma consequência da resposta fisiológica do corpo à lesão (Muliawati *et al.*, 2012).

Durante o crescimento tumoral são libertados dois fatores: o PIF e o LMF. Estes fatores estão presentes na urina do doente oncológico, sendo por isso ótimos biomarcadores no diagnóstico da caquexia (Tan *et al.*, 2008).

Por último, existem técnicas de diagnóstico da caquexia mais sofisticadas como é o caso da absorciometria com raios-x de dupla energia e a calorimetria indireta (Mondello *et al.*, 2015).

A absorciometria com raios-x de dupla energia é um método mais preciso que a medição do índice de massa corporal que utiliza raios-x de baixa e alta energia para determinar as proporções relativas de massa corporal e massa gorda do doente (Guimarães *et al.*, 2017).

Por outro lado, a calorimetria indireta permite medir a taxa metabólica em repouso do doente, através da medição da taxa de oxigénio consumido e a taxa de dióxido de carbono produzido pelos processos respiratórios (Mondello *et al.*, 2015).

Assim, na caquexia os níveis da absorciometria com raios-x de dupla energia devem estar diminuídos ao contrário da taxa metabólica, medida por calorimetria indireta, que deve estar aumentada (Muliawati *et al.*, 2012).

De acordo com a tabela seguinte, Muliawati e os seus colaboradores consideram quais os métodos de diagnósticos mais importantes e os seus resultados na caquexia:

Tabela 10: Métodos de diagnóstico da caquexia (Adaptado de Muliawati et al, 2012))

Testes	Resultados
<u>Clínicos:</u>	
-Peso Corporal	Perda de peso involuntária (>5% durante 6 meses)
-Massa Muscular	Diminuição dos bíceps, quadríceps e massa muscular
-Ingestão Diária de Alimentos	Anorexia e/ou diminuição do apetite
-Fadiga	Aumento
-Qualidade de vida	Diminuída
<u>Sérum:</u>	
-Proteína C reativa	Aumento
-Fibrinogénio	Aumento
-Albumina	Diminuição
-Hematócrito	Diminuição (Anemia)
<u>Absorciometria com raios-x de dupla energia:</u>	Massa corporal diminuída
<u>Calorimetria indireta:</u>	Aumento da taxa metabólica

4.7. Fases da caquexia

A caquexia reconhece diferentes fases desde a pre-caquexia até à caquexia avançada ou refratária (*National Cancer Institute, 2017*).

Quando o doente oncológico apresenta **pre-caquexia**, é possível a equipa multidisciplinar intervir de forma a prevenir ou retardar o avanço para caquexia. A sintomatologia aparente nesta fase precoce de caquexia é uma perda de peso inferior ou igual a 5% do seu peso corporal durante 6 meses, anorexia e alterações metabólicas associadas a uma doença crónica (*Santarpia et al., 2011*).

Na fase de **caquexia** a perda de peso vivenciada pelos doentes é superior a 5% do seu peso corporal, ou seja, com um Índice de Massa Corporal (IMC) inferior a 20 kg/m² (*Argiles et al., 2011*).

Na fase de **caquexia avançada ou caquexia refratária**, o doente já não consegue reverter a perda de peso, devido à ausência de resposta à terapêutica e a sua sobrevivência não é superior a 3 meses. Nesta fase o objetivo terapêutico é aliviar a dor e o sofrimento (*Muliawati et al., 2012*).

4.8. Tratamento da caquexia

Nos últimos anos, diferentes abordagens no tratamento nutricional têm sido utilizadas para promover uma alimentação capaz de corrigir os défices observados em doentes com cancro através de orientação dietética, suplementos orais, nutrição enteral e parenteral e estimulantes do apetite (Mantovani *et al.*, 2012).

O tratamento adequado ao doente oncológico é escolhido tendo em conta o prognóstico do doente (Mondello *et al.*, 2015).

Têm sido desenvolvidos inúmeros tratamentos que atuam ao nível dos recetores orexígenos presentes no hipotálamo, com vista à estimulação do apetite (Ezeoke e Morley, 2015).

A melhor cura para a caquexia seria reverter o cancro contudo, este processo é muito complexo e pouco frequente. Assim, é necessário uma abordagem terapêutica que inclua aconselhamento acerca da ingestão nutricional, de forma a prevenir a perda de tecido muscular e adiposo, e ainda terapia farmacológica para combater a anorexia e os distúrbios metabólicos presentes na caquexia (Muliawati *et al.*, 2012).

Têm sido testados diferentes fármacos e tratamentos (Figura 2) e Mantovani e os seus colaboradores acreditam que uma terapia singular não é suficiente, sendo necessária uma abordagem multidisciplinar e um tratamento que vise as seguintes condições: estado inflamatório, stress oxidativo, alterações nutricionais, catabolismo muscular, imunossupressão, qualidade de vida e fadiga. Uma maneira de prevenir ou atrasar o desenvolvimento da caquexia passa por testar terapias em estados precoces da doença e assim, obter os melhores resultados possíveis (Mantovani *et al.*, 2013).

O tratamento da caquexia deve incluir um ponto primário final: um aumento da massa corporal magra, uma diminuição dos gastos energéticos e uma melhoria da fadiga. Como ponto secundário final: um aumento do apetite, uma melhoria da qualidade de vida e uma diminuição dos níveis das citocinas pro-inflamatórias (Mantovani *et al.*, 2013).

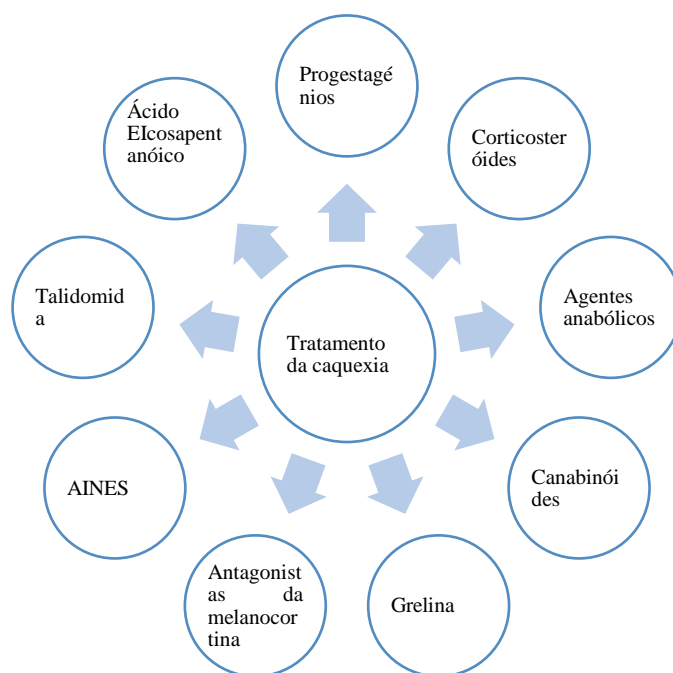


Figura 2: Agentes terapêuticos utilizados no síndrome de caquexia

4.8.1. Progestagénios

Foram os primeiros agentes a serem usados no tratamento da caquexia e são os únicos aprovados na Europa para este tratamento (Couch *et al.*, 2015).

O Acetato de Megestrol e o Acetato de Medroxiprogesterona (MPA) são equivalentes em termos de eficácia no tratamento da caquexia. Contudo, o acetato de megestrol tem sido mais investigado do que o MPA (Mantovani *et al.*, 2013).

Os efeitos positivos do Acetato de Megestrol no peso e no bem-estar do doente têm sido observados em doses mais baixas que no MPA, sendo que o tratamento deve ser iniciado em doses baixas, aumentando gradualmente consoante a resposta do doente ao fármaco (Mantovani *et al.*, 2013).

Hoje em dia o Acetato de Megestrol é usado para aumentar o apetite, para aumentar o peso na anorexia associada ao cancro e ainda no tratamento da perda de peso inexplicável em doentes diagnosticados com SIDA (Aoyagi *et al.*, 2015).

O seu mecanismo de ação ainda é pouco esclarecido mas pensa-se que atua estimulando a síntese, transporte e lançamento do neuropeptídeo Y (estimulante do apetite) (Santarpia *et al.*, 2011).

O Acetato de Medroxiprogesterona também melhora a qualidade de vida do doente através da estabilização do peso corporal. Além disso, estudos demonstraram que este fármaco reduz a produção de serotonina e citocinas que são produzidas pelas células tumorais (Aoyagi *et al.*, 2015).

Estes fármacos têm efeitos adversos incluindo o aumento de tromboembolias, edema periférico, hiperglicemia, hipertensão e síndrome de Cushing (Couch *et al.*, 2015).

Assim, devido à elevada incidência dos efeitos adversos, os progestagénios não podem ser recomendados como adjuvantes terapêuticos se o doente já tiver iniciado a quimioterapia (Mondello *et al.*, 2015).

A combinação de Acetato de Megestrol com Olanzapina (Tabela 11) parece ser uma intervenção eficaz para doentes com caquexia, uma vez que estudos demonstraram que esta interação farmacológica propicia o aumento do apetite e melhoria da qualidade de vida (Navari e Brenner, 2009).

Recentemente, uma suspensão oral de Acetato Megestrol foi desenvolvida usando nanocristais e estudos farmacocinéticos sugeriram que esta formulação pode produzir uma resposta clínica mais rápida aumentando os níveis de Acetato de Megestrol no plasma (Mantovani *et al.*, 2013).

Tabela 11: Artigo relacionado com a eficácia do Acetato de Megestrol em associação com Olanzapina

Autor(es) e data	Amostra	Objetivo	Metodologia utilizada	Resultados	Conclusões
Navari e Brenner, 2009	Doentes com cancros gastrointestinais e caquexia	Determinar a eficácia do acetato de megestrol (MA) em 37 doentes e olanzapina (OLN) +MA em 39 doentes no tratamento de caquexia,	Doentes com tumores gastrointestinais avançados com caquexia receberam diariamente MA ou MA+OLN por um período de 8 semanas. Os pacientes foram avaliados semanalmente através	Doentes com MA: 15 tiveram aumento de peso >5%, 2 tiveram aumento do apetite, 3 menos náuseas e 5 melhor qualidade de vida;	A combinação de MA+OLN parece ser uma intervenção eficaz para doentes com caquexia.

		durante 8 semanas.	da medição específica de peso, apetite, náusea e qualidade de vida.	Doentes com MA+OLN: 33 indivíduos tiveram aumento de peso >5% 25 indivíduos tiveram um aumento do apetite, 21 menos náuseas e 23 melhor qualidade de vida, e houve uma melhoria na atividade geral, humor e trabalho.	
--	--	--------------------	---	---	--

4.8.2. Corticosteroides

Os corticosteroides são utilizados como agentes orexígenos ou seja, estimulam o apetite, a ingestão de alimentos, o controlo da dor e induzem uma sensação de bem-estar no doente (Mondello *et al.*, 2015). São os estimulantes de apetite mais utilizados na caquexia (Aoyagi *et al.*, 2015).

O seu mecanismo de ação ainda não é bem compreendido mas estudos apontam que estes fármacos atuam por inibição da atividade das prostaglandinas e supressão da produção da IL-1 e do TNF (Tabela 12). Contudo, nenhum estudo demonstrou aumento de peso corporal (Mantovani *et al.*, 2013).

Estes estimulantes do apetite têm a mesma eficácia que o Acetato de Megestrol mas o seu uso prolongado induz efeitos adversos como degradação proteica, resistência à insulina, retenção de líquidos e supressão adrenal (Aoyagi *et al.*, 2015).

Foram realizados estudos com o uso de corticosteroides diariamente como a Prednisolona e a Dexametasona e os resultados obtidos foram um aumento do apetite (Mondello *et al.*, 2015).

Tabela 12: Artigo relacionado com o tratamento da caquexia com agentes progestagénios e corticosteroides

Autor(es) e data	Amostra	Objetivo	Metodologia utilizada	Resultados	Conclusões
Mantovani <i>et al.</i> , 2013	Sem amostragem.	Estudo dos fármacos em desenvolvimento para o tratamento da caquexia.	Keywords: “Proinflammatory cytokines”; “nutritional status”; “metabolic derangements”; “quality of life”; “cachexia staging” e “multimodal therapy”.	O tratamento da caquexia requer uma gestão clínica com uma abordagem multidisciplinar e deve ter em conta o estado inflamatório, o stress oxidativo, o catabolismo muscular e a qualidade de vida do doente. De forma a prevenir ou atrasar a caquexia os fármacos devem ser testados em estados precoces da doença.	Os agentes progestagénios aumentaram a massa corporal magra mas não aumentaram a qualidade de vida do doente. Os corticosteroides foram testados e provocaram sensação de bem-estar, contudo devido aos seus efeitos adversos devem ser usados a curto prazo. Os fármacos devem ser testados na fase de pre-caquexia de forma a prevenir ou atrasar o desenvolvimento da caquexia e obter

					os melhores resultados terapêuticos.
--	--	--	--	--	--------------------------------------

4.8.3. Agentes anabólicos

Os anabólicos androgénios são derivados sintéticos da testosterona, com um elevado efeito anabólico e menor atividade androgénica do que a testosterona (Mantovani *et al.*, 2013).

Foram comparados os efeitos da Oxandrolone 10mg duas vezes por dia e Acetato de Megestrol 800mg diariamente no peso corporal, composição corporal e qualidade de vida em 155 pacientes adultos com tumores e perda de peso enquanto submetidos a quimioterapia. Este estudo mostrou que os doentes tratados com Oxandrolone aumentaram a sua massa magra corporal, diminuíram a sua massa gorda e menos sintomas anoréticos (Mondello *et al.*, 2015).

Os efeitos secundários deste tipo de agentes são: aumento dos níveis das transaminases (especialmente com Nandrolone), diminuição dos níveis de lipoproteínas de alta densidade, interações com anticoagulantes orais, hipoglicémicos orais e esteroides, e hipogonadismo (com a diminuição dos níveis sistémicos de testosterona) (Mantovani *et al.*, 2013).

4.8.4. Canabinóides

Os canabinóides são utilizados no tratamento da caquexia, uma vez que aumentam o apetite através da estimulação do neuropeptídeo Y, diminuem as náuseas e melhoram o gosto alimentar (Ezeoke e Morley, 2015).

O seu mecanismo de ação ainda não está bem definido mas segundo Aoyagi e os seus colaboradores, a sua ação passa por inibir a síntese de prostaglandinas, secreção da IL-1 e induzir a síntese do neuropeptídeo Y no hipotálamo (Aoyagi *et al.*, 2015).

Segundo Mondello e os seus colaboradores, além de estimular o apetite, os canabinóides também promovem a homeostasia dos mecanismos de armazenamento energético em doentes com caquexia (Mondello *et al.*, 2015).

Além disso, a administração oral destes agentes na caquexia é limitada devido aos efeitos psíquicos que os canabinóides provocam, o que se traduz na dificuldade de dosagem, tempo de resposta e efeitos adversos a longo prazo (Mondello *et al.*, 2015).

4.8.5. Grelina

É uma hormona segregada por células epiteliais gástricas que tem como funções estimular o apetite e promover o aumento do peso corporal (Suzuki *et al.*, 2013).

A Grelina estimula a produção da hormona de crescimento, promove a ingestão de alimentos e diminui a atividade do sistema nervoso simpático (Mantovani *et al.*, 2013).

Segundo Aoyagi e os seus colaboradores, a administração de Grelina aumenta a função e estrutura cardíaca e atenua o desenvolvimento da caquexia associada a falha cardíaca, através da regulação do metabolismo energético (Aoyagi *et al.*, 2015).

Segundo Pietra e os seus colaboradores (Tabela 13), estudos demonstram que a administração de grelina aumenta o apetite e o peso corporal. Contudo, devido ao seu tempo de semi-vida ser curto a eficácia clínica permanece limitada (Pietra *et al.*, 2014).

Por outro lado, Fujitsuka e os seus colaboradores (Tabela 14) concluíram que na presença de um tumor ocorre uma diminuição de apetite, perda de peso e massa muscular, devido ao facto de esta hormona estar com os níveis diminuídos (Fujitsuka *et al.*, 2011).

Tabela 13: Artigo relacionado com a atividade farmacológica da Anamorelina

Autor(es) e data	Amostra	Objetivo	Metodologia utilizada	Resultados	Conclusões
Pietra <i>et al</i> , 2014	Anamorelina (ANAM), recetor agonista da grelina	Estudo <i>in vivo</i> e <i>in vitro</i> da sua atividade farmacológica	<i>In vivo</i> as células dos ratos foram tratadas com ANAM de forma a avaliar o seu efeito no peso corporal, vontade de comer e atividade da hormona de crescimento.	ANAM estimulou o lançamento da hormona de crescimento, aumentou a vontade de comer e o peso corporal.	ANAM é um potente recetor agonista da grelina, que aumenta o apetite, aumenta o peso corporal e estimula a síntese da hormona de crescimento. Tem potencial efeito terapêutico na caquexia.

Tabela 14: Artigo relacionado com o mecanismo de ação da Grelina

Autor(es) e data	Amostra	Objetivo	Metodologia utilizada	Resultados	Conclusões
Fujitsuka <i>et al.</i> , 2011	Sem amostragem.	Esclarece quais os péptidos intestinais envolvidos na patogénese da caquexia e determinar o tratamento efetivo para anorexia	Sem metodologia associada.	O mecanismo subjacente à caquexia envolve uma diminuição dos níveis de grelina devido a interações hipotalámicas excessivas.	A potenciação da sinalização do recetor da grelina pode ser um tratamento para a anorexia, perda de músculo e prolongar a sobrevivência em doentes oncológicos com caquexia.

		associada ao cancro.			
--	--	-------------------------	--	--	--

4.8.6. Antagonistas da Melanocortina:

A estimulação do recetor da melanocortina provoca anorexia, perda de peso, um aumento da taxa metabólica e falhas cardíacas associadas a caquexia (Aoyagi *et al.*, 2015).

O uso destes antagonistas tem como alvo principal o recetores orexígenos, de forma a aumentar a síntese do neuropeptídeo Y e a ingestão de alimentos, prevenindo assim a anorexia associada à caquexia, perda de massa corporal e aumento da taxa metabólica (Aoyagi *et al.*, 2015).

Segundo Mantovani e os seus colaboradores foram feitos estudos com estes antagonistas e obtiveram-se resultados positivos para o tumor do cólon (Mantovani *et al.*, 2013).

4.8.7. Anti-Inflamatórios Não Esteroides (AINES)

O mecanismo de ação desta classe de fármacos consiste na inibição da enzima cicloxigenase (COX-2), que por sua vez têm demonstrado ter efeitos positivos na síndrome de caquexia (Mantovani *et al.*, 2013).

Segundo Mondello e os seus colaboradores, o uso de AINES bloqueia o processo inflamatório característico da caquexia (Mondello *et al.*, 2015).

O uso de Celecoxib, um anti-inflamatório não esteroide, demonstrou através de estudos que a sua administração aumenta a qualidade de vida do doente, pois diminui os níveis de citocinas pro-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa. Este decréscimo permite que haja um aumento da massa corporal e taxa de sobrevivência (Aoyagi *et al.*, 2015; Mantovani *et al.*, 2013).

A associação de AINES com o Acetato de Megesterol (progestagénio) e antioxidantes associados a uma dieta específica podem causar ainda melhores resultados e aumentar a qualidade de vida do doente (Mondello *et al.*, 2015).

4.8.8. Talidomida

A Talidomida tem propriedades anti-inflamatórias e imunomoduladoras que reduzem os níveis de determinadas citocinas (Mondello *et al.*, 2015).

Estudos demonstraram que a Talidomida melhora a qualidade de vida nos doentes oncológicos, uma vez que provoca um aumento do apetite (Tabela 15). Contudo, deve ser administrada a curto prazo, já que segundo Davis e os seus colaboradores este fármaco provoca toxicidade nos indivíduos (Davis *et al.*, 2012).

A administração de Talidomida em doentes com cancro do pâncreas foi bem conseguida já que o fármaco foi bem tolerado e eficaz em doentes com perda de peso e despoletou um aumento da massa muscular e melhoria da função física nestes doentes (Mantovani *et al.*, 2013).

Tabela 15: Artigo relacionado com o mecanismo de ação da Talidomida

Autor(es) e data	Amostra	Objetivo	Metodologia utilizada	Resultados	Conclusões
Davis <i>et al.</i> , 2012	Indivíduos com idade superior a 18 anos, com cancro, perda de apetite e expectativa de vida de pelo menos 4 semanas.	Avaliar a resposta do doente oncológico com anorexia após administração oral de Talidomida.	Os doentes receberam 50 mg de talidomida por via oral durante duas semanas de forma a avaliar o apetite, saciedade precoce, fadiga, insónia, dor e qualidade de vida.	64% dos indivíduos apresentaram aumento do apetite e qualidade de vida. 5 dos participantes abandonaram o estudo devido à toxicidade do fármaco.	A talidomida melhorou a qualidade de vida e a anorexia nos doentes oncológicos. Concluiu-se que este fármaco tem maior benefício se for utilizado em combinação com outros agentes terapêuticos da caquexia oncológica.

			A toxicidade da talidomida também foi avaliada.		
--	--	--	---	--	--

4.8.9. Ácido Eicosapentanoico (EPA)

O EPA (Tabela 16) tem ação anti-inflamatória, inibe a lipólise e a proteólise muscular que estão presentes na caquexia oncológica (Mantovani *et al*, 2010).

Estudos apontam para o aumento de massa magra em doentes oncológicos, devido à inibição do PIF, com consequente preservação da massa muscular e diminuição do PIF na urina. Com a diminuição da produção das citocinas pro inflamatórias, ocorre também uma diminuição da produção das proteínas de fase aguda (Aoyagi *et al.*, 2015).

O mecanismo de ação do EPA ainda não é bem compreendido mas pensa-se estar relacionado com a diminuição da produção das citocinas pro-inflamatórias. (Couch *et al.*, 2015).

Tabela 16: Artigo relacionado com a combinação terapêutica utilizada na caquexia

Autor(es) e data	Amostra	Objetivo	Metodologia utilizada	Resultados	Conclusões
Mantovani <i>et al</i> , 2010	32 doentes com caquexia oncológica	Estabelecer o tratamento mais seguro para melhorar os parâmetros primários da caquexia - massa corporal magra	Foram distribuídos aleatoriamente para um dos cinco tratamentos: 1.Medroxiprogesterona (500 mg / dia) ou Acetato de Megestrol (320 mg / dia); 2.Suplementação oral com ácido eicosapentaenóico;	No tratamento 5 a MCM e o apetite aumentou significativamente, o GER diminuiu significativamente e a fadiga melhorou. A IL -6 diminuiu significativamente	O tratamento mais eficaz foi o regime de combinação que incluiu todos os agentes selecionados.

Anorexia associada ao cancro

		(MCM), gasto de energia em repouso (GER) e fadiga.	3.L-carnitina (4 g / dia); 4.Talidomida (200 mg / dia); 5.Uma combinação de todos os tratamentos. A duração do tratamento foi de 4 meses.	no tratamento 5 e 4.	
--	--	--	---	----------------------	--

5. Conclusão

A anorexia associada ao cancro desenvolve-se devido à biologia tumoral, aos tratamentos oncológicos e à fraca resposta do organismo a estes. Assim na presença de um tumor, quando há perda de massa muscular, com ou sem perda de tecido adiposo e inflamação sistémica desenvolve-se um síndrome designado de “Caquexia”.

O tipo de cancro associado ao doente influencia a prevalência da anorexia, sendo o cancro gastrointestinal e pancreático os que têm maior prevalência.

A sintomatologia mais frequente da caquexia é a perda de peso involuntária, a anorexia, a fadiga e as alterações no metabolismo das proteínas, hidratos de carbono e lípidos, nomeadamente aumento da proteólise, gluconeogénese e lipólise. Estas alterações metabólicas devem-se ao aumento dos níveis das citocinas pro-inflamatórias.

Relativamente à deteção da caquexia, são utilizados diversos métodos de diagnóstico: 1- a antropometria que permite a determinação das dimensões do corpo humano; 2-as análises sanguíneas que permitem a determinação de biomarcadores presentes neste síndrome; 3-as análises à urina, uma vez que com o crescimento do tumor há libertação do fator indutor da proteólise e do fator de mobilização dos lípidos que podem ser detetáveis na urina; 4-técnicas mais sofisticadas como a absorciometria com raios-x de dupla energia e a calorimetria indireta.

Consoante o resultado do diagnóstico, a caquexia pode ser agrupada em diferentes fases, desde a pre-caquexia, onde ainda é possível a sua prevenção, até à caquexia refratária onde o doente já não consegue reverter a perda de peso.

A melhor cura para a caquexia seria reverter o cancro contudo, este processo é muito complexo e pouco frequente.

Têm sido testados diferentes fármacos e tratamentos já que uma terapia singular não é suficiente, sendo necessária uma abordagem multidisciplinar e um tratamento que vise o estado inflamatório, stress oxidativo, alterações nutricionais, catabolismo muscular, imunossupressão, qualidade de vida e fadiga do indivíduo.

O tratamento da caquexia tem como objetivos um aumento da massa corporal magra, uma diminuição dos gastos energéticos, uma melhoria da fadiga, um aumento do apetite, uma melhoria da qualidade de vida e uma diminuição dos níveis das citocinas pro-

inflamatórias. Para tal, os progestagénios são utilizados como agentes de primeira linha, os corticosteroides aumentam o apetite, melhoram a ingestão de alimentos, náuseas e a sensação de bem-estar e os agentes anabólicos conferem efeitos positivos no peso corporal e massa corporal magra dos doentes.

Como esta síndrome é complexa e multifactorial os mecanismos que levam ao seu aparecimento são ainda pouco compreendidos, mas parecem estar associados à secreção de fatores derivados do tumor, resposta inflamatória do hospedeiro, aumento dos níveis de citocinas pro-inflamatórias, diminuição da ingestão de nutrientes, resposta inadequada a péptidos orexígenos e ainda, devido ao tratamento a que os doentes são submetidos.

Em suma, com a crescente investigação e ensaios clínicos que têm sido realizados o exercício físico tem sido explorado como forma de prevenção da caquexia, não existindo ainda estudos suficientes que o comprovem.

6. Bibliografia

Aoyagi, T. *et al.* (2015). Cancer cachexia, mechanism and treatment. *World Journal Gastrointestinal Oncology*, 7(4), pp.17-29.

Argiles, J.M. *et al.* (2006). Fisiopatología de la caquexia neoplásica. *Nutrición Hospitalaria*, 21(3), pp.4-9.

Argiles, J.M. *et al.* (2010). Optimal management of cancer anorexia- cachexia syndrome. *Cancer Management and Research*, 2, pp. 27-38.

Asawaka, A. *et al.* (2010). Parathyroid hormone-related protein has an anorexigenic activity via activation of hypothalamic urocortins 2 and 3. *Psychoneuroendocrinology*, 35, pp.1178-1186.

Baiti, N.B. e Walsh, D. (2009). What is cancer anorexia-cachexia syndrome? A historical perspective. *The Journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh*, 39, pp.257-262.

Braun, T. P. e Marks, D. L. (2010). Pathophysiology and treatment of inflammatory anorexia in chronic disease. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, pp.135-145.

Couch, M. E. *et al.* (2015). Cancer cachexia update in head and neck cancer: Pathophysiology and treatment. *Head and Neck*, 37(7), pp.1057-1072.

Coronha, A.L., Camilo, M.E. e Ravasco, P. (2011). A importância da composição corporal no doente oncológico. *Acta Médica Portuguesa*, 24(54), pp.769-778.

Davis, M. (2012). A phase II dose titration study of thalidomide for cancer associated anorexia. *Journal of pain and symptom management*, 43(1), pp.78-86.

Donohoe, C.L., Ryan, A.M. e Reynolds, J.V. (2011). Cancer Cachexia: Mechanisms and Clinical Implications. *Gastroenterology Research and Practice*, pp.1-8.

Ezeoke, C. C. e Morley, J. E. (2015). Pathophysiology of anorexia in the cancer cachexia syndrome. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 6(4), pp. 287-302.

Fearon, K. *et al.* (2011). Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *The Lancet Oncology*, 12(5), pp. 489–495.

Fearon, K.C. *et al.* (2006). Definition of cancer cachexia: effect of weight loss, reduced food intake, and systemic inflammation on functional status and prognosis. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 83, pp.1345-1350.

Fraga, C.A.C. *et al.* (2012). High hypoxia-inducible factor-1^a expression genotype associated with Eastern Cooperative Oncology Group performance in head and neck squamous cell carcinoma. *Head and Neck Oncology*, 4, pp.77.

Fujitsuka, N. *et al.* (2011). Potentiation of ghrelin signaling attenuates cancer anorexia-cachexia and prolongs survival. *Translational Psychiatry*, pp.1-9.

Gaidos, J.K. *et al.* (2009). Treatment of malignant gastric outlet obstruction with endoscopically placed self-expandable metal stents. *World Journal of Gastroenterology*, 15(35), pp.4365-4371.

Guimarães, M.F.B.R. *et al.* (2017). Qual o melhor ponto de corte de IMC para diagnosticar a obesidade em mulheres com artrite reumatoide? *Revista Brasileira de Reumatologia*, 57(4), pp. 279-285.

Gupta, S. *et al.* (2011). Role of nuclear factor – B- mediated inflammatory pathways in cancer-related symptoms and their regulation by nutritional agents. *Experimental Biology and Medicine*, 236, pp.658-671.

Imai, H. *et al.* (2013). Preliminary estimation of the prevalence of chemotherapy-induced dysgeusia in Japanese patients with cancer. *BMC Palliative Care*, 12, pp.38.

Khalid, U. *et al.* (2007). Symptoms and weight loss in patients with gastrointestinal and lung cancer at presentation. *Supportive Care in Cancer*, 15, pp.39-46.

Laviano, A. *et al.* (2005). Therapy insight: Cancer anorexia-cachexia syndrome--when all you can eat is yourself. *Natural Clinical Practise Gastroenterology & Hepatology*, 2(3), pp.158-165.

Liga Portuguesa Contra o Cancro. [Em linha]. Disponível em <<https://www.ligacontracancro.pt/o-que-e-o-cancro/>>. [Consultado em 17/01/2017].

Lloyd, R.B. e Nemeroff, C.B. (2011). The role of corticotropin-releasing hormone in the pathophysiology of depression: Therapeutic implications. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 11, pp.609-617.

Mantovani, G., Madeddu, C., e Macciò, A. (2013). Drugs in development for treatment of patients with cancer-related anorexia and cachexia syndrome. *Drug Design, Development and Therapy*, 7, pp 645-656.

Marin Caro, M.M. (2007). Nutritional intervention and quality of life in adult oncology patients. *Clinical nutrition*, 26(3), pp.289-301.

Mondello, P. *et al.* (2015). Cancer cachexia syndrome: pathogenesis, diagnosis, and new therapeutic options. *Nutrition and Cancer*, 67(1), pp. 12-26.

Muliawati, Y., Haroen, H. e Rotty, L.W.A. (2012). Cancer Anorexia-Cachexia Syndrome. *Journal of Internal Medicine*, 44, pp.154-162.

National Cancer Institute. [Em linha]. Disponível em <<https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer#related-diseases>>. [Consultado em 16/01/2017].

Navari, R.M. e Brenner, M.C. (2009). Treatment of cancer- related anorexia with olanzapine and megestrol acetate: a randomized trial. *Supportive Care in Cancer*, 18, pp.951-956.

Nicolini, A. *et al.* (2013). Malnutrition, anorexia and cachexia in cancer patients: A mini-review on pathogenesis and treatment. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 67(8), pp. 807-817.

Pietra, C. *et al.* (2014). Anamorelin HCl, a novel ghrelin receptor agonist, for the treatment of cancer anorexia-cachexia syndrome: preclinical profile. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 5, pp. 329-337.

Poziomyck A.K. *et al.* (2012). Preoperative nutritional assessment and prognosis in patients with foregut tumors. *Nutrition and Cancer*, 64(8), pp. 1174-1181.

Rodriguez, A.T. *et al.* (2010). Caquexia en cáncer. *Medicina Clinica*, 135(12), pp.568-572.

Santarpia, L., Contaldo, F. e Pasanisi, F. (2011). Nutritional screening and early treatment of malnutrition in cancer patients. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 2, pp. 27-35.

Santarpia, L. *et al.* (2006). Predictive factors of survival in patients with peritoneal carcinomatosis on home parenteral nutrition. *Nutrition*, 22(4), pp. 355-360.

Silva, A.C., Alves, R.C. e Pinheiro, L.S. (2012). As implicações da caquexia no câncer. *Scientia*, 5(2), pp. 49-56.

Silva, M.P.N. (2006). Síndrome da anorexia-caquexia em portadores de câncer. *Revista Brasileira de Cancerologia*, 52(1), pp.59-77.

Suzuki, H. *et al.* (2013). Cancer cachexia- pathophysiology and management. *Journal of Gastroenterology*, 48, pp.574-594.

Tan, B.H., *et al.* (2008). Sarcopenia in an overweight or obese patient is an adverse prognostic factor in pancreatic cancer. *Clinical Cancer Research*, 15(22), pp. 6973-6979.

World Health Organization. [Em linha]. Disponível em <http://www.who.int/topics/cancer/en/>. [Consultado em 12/12/2016].