

CONSENSO BRASILEIRO DE CAQUEXIA ANOREXIA EM CUIDADOS PALIATIVOS

Revista Brasileira de Cuidados Paliativos 2011;3 (3) - Suplemento 1



ABCP
Associação
Brasileira
de Cuidados
Paliativos

CONSENSO BRASILEIRO DE CAQUEXIA/ ANOREXIA

PREÂMBULO

O Consenso Brasileiro de Caquexia teve como objetivo a busca da melhor abordagem para identificação dos fatores etiológicos, o entendimento da fisiopatologia envolvida e a proposição de melhores intervenções disponíveis para o tratamento e a prevenção da caquexia/anorexia em pacientes com câncer em cuidados paliativos. Foram realizadas 5 Reuniões : em 17 de junho de 2010, durante o Congresso Ganepão e em 17 de janeiro, 28 de fevereiro, 04 de abril e 18 de abril de 2011, na cidade de São Paulo. Os grupos de estudo foram divididos da seguinte forma: Definição e Avaliação, Fisiopatologia, Tratamento Medicamentoso, Tratamento Não Medicamentoso, Pediatria e Bioética. Os membros trabalharam, de maneira interdisciplinar, representando suas instituições e em sub grupos, orientados por um Coordenador de Grupo, Secretária, Coordenador Geral e Revisores Científicos.

Tal Consenso foi uma iniciativa da Associação Brasileira de Cuidados Paliativos, que procurou reunir todo e qualquer apoio institucional, bem como o aval das Instituições aqui representadas, estimulando as discussões entre os membros filiados, a fim de dar real legitimidade ao Consenso.

MEMBROS:

ANA GEORGIA CAVALCANTI DE MELO - Psicóloga Clínica especializada em oncologia e cuidados paliativos, Associação Brasileira de Cuidados Paliativos, SP; ANALUCIA CORADAZZI - Oncologista, Hospital Amaral Carvalho, Jaú, SP; AURO DEL GIGLIO, Oncologista Clínico, Prof. Titular de Hematologia e Oncologia da Faculdade de Medicina do ABC e Presidente da Associação Brasileira de Cuidados Paliativos, SP; BERENICE WERLE, Geriatra, Hospital Moinhos de Vento, POA, RS; CARINA ALMEIDA DE MORAES, Nutricionista, ICESP, SP; CARLA GONÇALVES DIAS, Enfermeira, IOP/GRAACC, SP; CESAR ANTONIO PINTO, Fisioterapeuta, ICESP, SP; CIBELE A. MATTOS PIMENTA, Profa. Titular de Enfermagem, EEUSP, ABCP, SP; DÁLETE D. CORREIA MOTA, Enfermeira, Universidade de Goiânia, GO; DAN WAITZBERG, Prof. Associado do Depto. de Gastroenterologia da FMUSP, Chefe Metanutri- LIM 35, SP; DANIELA ACHETTE, Psicóloga, Hospital Sírio Libanês, SP; DANIELA BONFIETTI RODRIGUES, Enfermeira, IOP/GRAACC, SP; DANIELA LAMINO, Enfermeira, EEUSP, SP; ELOISA ESPADA, Anestesiologista, HCFMUSP, SP; FRANKLIN SANTANA SANTOS, Geriatra, Prof. Disciplina Tanatologia FMUSP, Vice-Presidente, ABCP, SP; IRIMAR DE PAULA POSSO, Prof. Anestesiologia e Terapêutica da Dor, Hospital das Clínicas da FMUSP, Depto de Cirurgia da FMUSP, Depto. de Medicina da Faculdade de Medicina de Taubaté, SP; ISAC JORGE FILHO, Doutor em Cirurgia, Coordenador

da Câmara Técnica de Nutrologia do Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo, Chefe do Serviço de Gastroenterologia da Santa Casa de Ribeirão Preto, SP; JANAÍNA MORAIS DA SILVA, Enfermeira, ICESP, SP; JESSICA MATUOKA, Aluna de graduação da EEUSP, SP; JULIANA GOMES BALLERINI, Enfermeira, ICESP, SP; JULIANA OLIVEIRA, Oncologista, Hospital Amaral Carvalho, Jaú, SP; KARINE AZEVEDO SÃO LEÃO FERREIRA, Enfermeira, Profa. Dra., Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP) - Centro Multidisciplinar de Dor, Depto. de Neurologia, Hospital das Clínicas FMUSP, Universidade Guarulhos (UnG), SP; KARLA ALBUQUERQUE, Enfermeira, Docente do Departamento de Enfermagem da UFPE, PE; LÍRIA NÚBIA ALVARENGA, Nutricionista, ICESP, SP; LISBETH AFONSECA FERRARI DUCH, Neurocirurgiã, Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, SP; MÁIRA DE A. S. REIS, Psicóloga, ICESP, SP; MAYUMI ARAÚJO, Aluna de graduação enfermagem, EEUSP, SP; MARCOS BRASILINO, Doutor Depto. de Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp e Diretor da Divisão Oncológica do Hospital Heliópolis, SP; MARIA CRISTINA GONZALEZ, Profa. Adjunta do Programa de Pós-Graduação em Saúde e Comportamento, Universidade Católica de Pelotas, RS; MARIA EMÍLIA FABRI, Nutricionista, Centro de Pesquisas Oncológicas - CEPON - Florianópolis, SC; MARIA ISABEL TOULSON DAVISSON CORREIA, Professora Titular do Departamento de Cirurgia - Faculdade de Medicina da UFMG, MG; MARILIA SEEALAENDER, Profa. Associada, Instituto de Ciências Biomédicas, USP, SP; MIGUEL LUIZ BATISTA JÚNIOR, Docente, Universidade Mogi das Cruzes, SP; MIREIA OLIVAN, Bióloga, Universidade de Barcelona, ES; NORMA AZZAM GRUNSPUN, Oncologista, Hematologista, Hospital Israelita Albert Einstein, SP; OTAVIO CURIONI, Doutor em Cirurgia Cabeça e Pescoço, FMUSP, Chefe do Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital Heliópolis, SP; PRISCILA DOS SANTOS MAIA, Nutricionista, IOP/GRAACC, SP; REJANE SOUSA DE SIQUEIRA, Farmacêutica, bioquímica, ICESP, SP; RENATA CÂNDIDO TSUTSUMI, Nutricionista, IOP/GRAACC; RICARDO CAPONERO, Oncologista Clínico, Clínica de Oncologia Médica, ABCP, SP; RITA DE CÁSSIA MACIEIRA, Psicóloga, certificação em Psico-Oncologia pela SBPO, ABCP, SP; ROSANE RAFFAINI PALMA, Psicóloga PUC-SP, certificação em Psico-Oncologia pela SBPO, ABCP, SP; SANDRA CAIRES SERRANO, Pediatra, Neurologista infantil, Serviço de Cuidados Paliativos - Depto. de Terapia Antálgica e Cirurgia Funcional, Hospital A.C. Camargo, SP; SANDRA CRISTINA ROSETO DE OLIVEIRA, Enfermeira, ICESP, SP; SHEILLA DE OLIVEIRA FARIA, Nutricionista, ICESP, SP; SUZANA CRISTINA DE T. CAMACHO LIMA, Nutricionista, ICESP, SP; THAIS DE CAMPOS CARDENAS, Nutricionista, ICESP, SP; THEODORA KARNAKIS, geriatra, Hospital Israelita Albert Einstein, Disciplina de Geriatria, FMUSP, ABCP, SP.

Coordenador Geral: Dan Waitzberg, Prof. Associado do Departamento de Gastroenterologia da FMUSP, Chefe Metanutri- LIM 35, SP

Coordenadores e Revisores Científicos:

Maria Isabel Toulson Davisson Correia, Profa. Titular - Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da UFMG, MG
Marília Seealaender, Profa. Associada, Instituto de Ciências Biomédicas, USP, SP

Consultores Internacionais:

Alessandro Laviano, Prof. Associado do Departamento de Medicina Clínica da Universidade La Sapienza, Roma, Itália.
Silvia Busquets, Profa. Dra. Universidade de Barcelona, Espanha.

Secretaria - Revisão Científica e Editorial

Ana Georgia Cavalcanti de Melo, Comissão Diretora da Associação Brasileira de Cuidados Paliativos
Franklin Santana Santos, Vice-Presidente da Associação Brasileira de Cuidados Paliativos

Agradecimentos a ABBOT Laboratórios do Brasil Ltda pelo apoio financeiro restrito apenas à viabilização operacional deste Consenso.

INTRODUÇÃO

CAQUEXIA - DEFINIÇÃO E ESTÁGIOS

A denominação “caquexia” deriva do grego, “kakos”, má e “hexis”, condição. Embora a síndrome venha sendo mais estudada no câncer, não está a esse restrito, atingindo também pacientes com falência cardíaca congestiva, com moléstias digestivas, defeitos tubulares renais, queimaduras, sepsis e AIDS. O caráter multifatorial e sistêmico da caquexia dificulta sobremaneira a elaboração de critérios que a definam de forma indiscutível. Na clínica, os sintomas e sinais (ver Box diagrama) registrados variam consideravelmente entre os pacientes e a heterogeneidade das manifestações é aceita como a própria característica intrínseca à síndrome (1). Por essa razão, ao longo da última década, muitas propostas têm sido apresentadas e aos poucos, é possível vislumbrar pontos de congruência entre as mesmas, proporcionando o embrião de uma definição consensual.

Na realidade, apesar da caquexia associada ao câncer constituir causa direta da mortalidade em até 40% dos pacientes (2), a síndrome é raramente identificada ou diagnosticada, e ainda com menor frequência, tratada (3,4). Em estudo comparativo que analisou a adoção de diferentes definições da síndrome (2), verificou-se que apenas 2,4% dos pacientes com câncer recebiam o diagnóstico de caquexia. Quando o mesmo estudo comparou resultados referentes ao tratamento da caquexia em pacientes de câncer, foi observado que este se estendia a apenas 6,4% dessa população.

Assim, em função da ausência de definição padrão apropriada, o clínico não conta com meios para a detecção, tornando os pacientes mais vulneráveis à morbidade, ao comprometimento da qualidade de vida e à mortalidade aumentados (2). Adicionalmente, não é possível o estabelecimento de políticas de tratamento e gastos por parte de autoridades competentes frente à exigüidade de dados epidemiológicos concretos. A utilização de diferentes definições, propostas por grupos independentes, leva à inclusão de cerca de 23% dos pacientes de câncer dentro do diagnóstico da síndrome, o que também representa subestimação da incidência da mesma (2). Portanto, a adoção de definição consensual e única é extremamente relevante nesse contexto, como ressaltam Blum e col. (5), em revisão em analisaram 71 estudos na literatura, envolvendo o total de 6.325 pacientes. Nessa análise, fica clara a dificuldade imposta pela ausência de uniformidade na forma da detecção da perda de peso (por exemplo: peso relativo ou absoluto, intervalo no qual a perda de peso ocorreu, entre outros), e imprecisão na detecção de outros sintomas.

O critério mais utilizado na detecção da síndrome é sem dúvida, a perda de peso e, há mais de 10 anos, a caquexia é distinguida da má nutrição. As mais recentes definições são comparadas na revisão de Baldwin (6). Em 2009, Bozzetti e col.(7) definiram a caquexia como processo no qual há perda de peso e massa celular, em concomitância à redução da ingestão. Esses autores atribuem peso maior à redução da massa celular, mesmo na ausência de perda de peso. Outra definição, a- “European palliative care research collaborative” (5), define a caquexia como síndrome multifatorial, na qual há balanço energético e nitrogenado negativo, em combinação com redução da ingestão e anomalias metabólicas. Já a “Society for cancer and wasting disorders” a coloca como “síndrome metabólica complexa em associação a doenças, caracterizada

por perda de massa muscular em concomitância ou não, à perda de massa gorda. Outros sintomas relevantes são anorexia, inflamação, resistência à insulina e proteólise”. Já o estudo “SCRINIO- Screening of the nutritional risk of oncology patients” (também descrito em Bozzetti et. al, (7) propõe a divisão da síndrome em pré-caquexia e caquexia, adotando o critério de redução de 10% do peso corporal como divisor. São ainda propostas outras subdivisões considerando a existência de anorexia, fadiga e saciedade precoce. O grupo de estudos da caquexia associada ao câncer (8) propunha o diagnóstico baseado em três fatores: perda de peso igual ou superior a 10%, ingestão calórica equivalente ou inferior a 1500 kcal/dia, e concentração sérica de proteína C-reativa igual ou superior a 10 mg/L.

Finalmente, entre 2010, Muscaritoli et al.(9) e 2011, Fearon et AL. (10), estabeleceram que a caquexia associada ao câncer pode ser definida como “**síndrome multifatorial, na qual há perda contínua de massa muscular (com perda ou ausência de perda de massa gorda), que não pode ser totalmente revertida pela terapia nutricional convencional, conduzindo ao comprometimento funcional progressivo do organismo**”. Os critérios diagnósticos estabelecidos em acordo pelo grupo internacional proponente da definição incluem perda involuntária de peso superior a 5%, ou 2% (em indivíduos já abaixo dos valores esperados de peso, segundo o índice de massa corporal - IMC < 20kg/m²) ou presença de sarcopenia. O mesmo grupo propõe a classificação da síndrome, segundo a gravidade, em pré caquexia, caquexia e caquexia refratária. (Figura 1). O primeiro estágio é definido como aquele no qual, o paciente apresenta perda de peso igual ou superior a 5%, anorexia e alterações metabólicas; para inclusão do paciente no segundo estágio, considera-se perda de peso igual ou superior a 5%, ou de 2%, com IMC < 20kg/m², ou sarcopenia acompanhada de perda de peso corporal equivalente ou superior a 2%. Referem ainda presença frequente de redução da ingestão e de inflamação sistêmica. Finalmente, o terceiro estágio (caquexia refratária) inclui os pacientes com diferentes graus de caquexia, mas nos quais há intenso catabolismo e que não respondem ao tratamento anti-câncer. Ainda nesse estágio, pacientes com baixo escore de desempenho e sobrevida esperada inferior a três meses devem ser incluídos.

Os parâmetros para determinar a inclusão do paciente em cada um dos estágios abrangem a determinação da concentração de proteína C-reativa no soro, avaliação da anorexia e fatores correlatos (redução do apetite, alterações na percepção gustativa e olfativa, motilidade gastrointestinal reduzida, constipação, dor, entre outros), metabólitos indicadores de catabolismo, massa e força muscular (dinamometria dos membros superiores), bem como manifestações psicossociais. Os autores alertam para possíveis variações decorrentes da especificidade da população analisada, como por exemplo, idade, sexo, etnicidade). Essa classificação garante que o paciente receba o tratamento mais adequado às suas necessidades.(Figura 2).

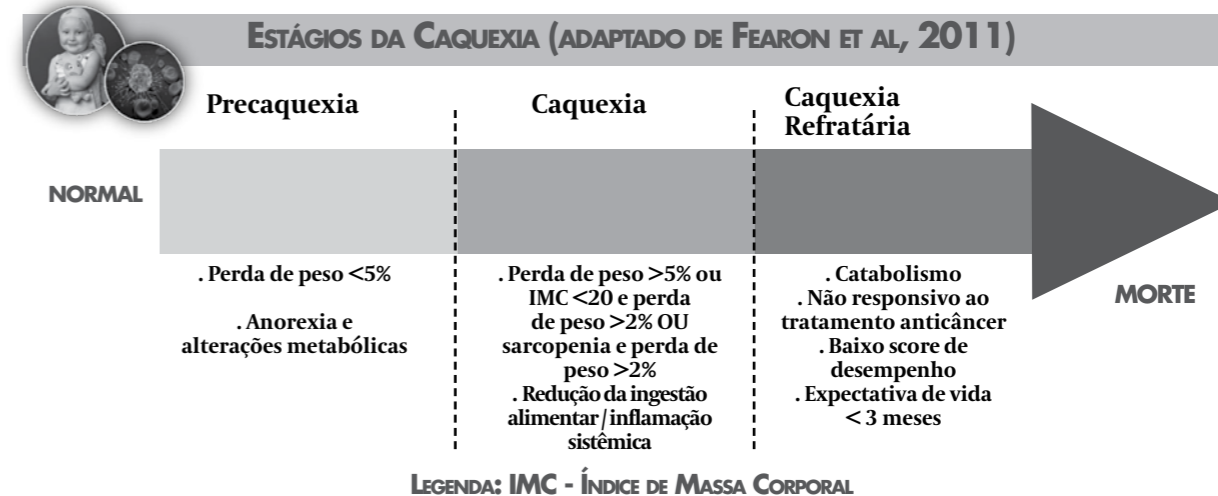
As perspectivas futuras envolvem a determinação de marcadores, por exemplo, a utilização de citocinas ou de balanço das mesmas (11) e ainda, a determinação precoce da suscetibilidade à caquexia por determinação da presença de polimorfismos de genes, como por exemplo relacionados à sarcopenia (12) e às citocinas (13).

DIAGRAMA SINTOMAS CLÍNICOS:

- exacerbada perda de peso involuntária (massa magra)
- anorexia, alterações no paladar, vômito, saciedade precoce, má absorção intestinal

- astenia, fadiga, perda de habilidades motoras e físicas, apatia
- perda da imuno - competência
- caos metabólico
- desequilíbrio iônico
- alteração no perfil hormonal plasmático
- disfunção hipotalâmica

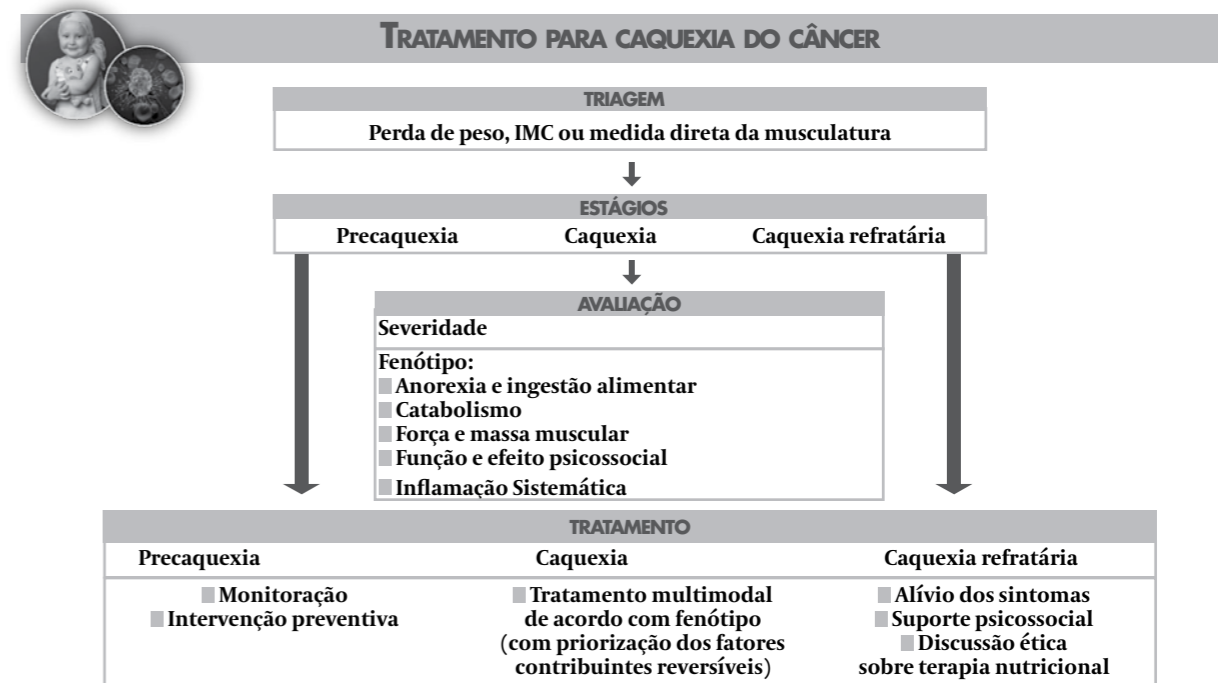
FIGURA 1



Fearon K, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. www.thelancet.com/oncology. Feb 5, 2011

Estágios da caquexia associada ao câncer. Adaptado de Fearon et al. 2011.

FIGURA 2



Fearon K, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. www.thelancet.com/oncology. Feb 5, 2011

FISIOPATOLOGIA

A caquexia, cujo sintoma mais notável é acentuada e rápida perda de peso, afeta cerca de metade de todos os pacientes com câncer e está presente na grande maioria (mais de dois terços) dos pacientes com câncer avançado (1,2). Entre 60% e 80% dos pacientes com câncer de pulmão e câncer no sistema digestório, por exemplo, apresentam-se caquéticos no momento do diagnóstico (3). É ainda, considerada responsável direta pela morte, em cerca de 22% dos casos (4). Trata-se de síndrome com múltiplas características, de etiologia extremamente complexa, diretamente relacionada ao prognóstico adverso e à redução da sobrevida (5). Pacientes caquéticos apresentam maior morbidade relacionada ao tratamento químico e radioterápico (6). Há grande comprometimento da qualidade de vida associado à síndrome (7).

Embora descrições de indivíduos caquéticos remontem a mais de dois mil anos, e que nas últimas décadas, o estudo da síndrome tenha recebido atenção crescente, a etiologia continua desconhecida e, não existe terapia conhecida que a reverta (8,9).

No câncer, está presente mais frequentemente em pacientes com tumores sólidos (é a mais comum manifestação do câncer avançado em pacientes com tumores gástricos, do pâncreas, de pulmão, de próstata e de cólon (10,11), com a exceção de tumores de mama (12). O grau de manifestação da síndrome varia entre pacientes com o mesmo tipo histológico e estágio de progressão tumoral, não apresentando associação evidente com o tamanho da massa do tumor, ou a localização (13).

As manifestações clínicas da síndrome incluem anorexia, alterações no paladar, astenia, fadiga, exacerbada perda de peso involuntária (massa gorda e magra), perda da imuno competência, perda de habilidades motoras e físicas, apatia, desequilíbrio iônico, anemia, náuseas, e grandes alterações no metabolismo de proteínas, carboidratos e lipídios (6,14). Revisões mais recentes (11) demonstram que a fadiga é o sintoma de maior prevalência, atingindo 74% dos pacientes, seguida por perda de apetite (53%), perda de peso (46%), modificações na percepção de sabor, vômito e saciedade precoce (entre 20% e 23%). Concomitantemente, há alteração no perfil hormonal plasmático (15) e reduzida atividade de hormônios anabólicos (7), bem como disfunção hipotalâmica (16,17).

A perda de peso e de apetite são normalmente os primeiros sintomas percebidos pelo paciente (6). No momento do diagnóstico, entre 54% e 70% dos pacientes relatam redução involuntária do peso (18). Diferentemente do que se observa no jejum, pacientes caquéticos perdem massa gorda e magra de forma similar (12). Contudo, as recentes tentativas de definição da síndrome consideram que a caquexia está associada à espoliação de massa magra, em concomitância ou não, à perda de massa gorda (19). A perda de massa magra envolve a perda de proteínas não só a partir da musculatura esquelética, mas também da cardíaca, resultando em alterações da função do coração (20,9).

Até à década de 80 do século passado, era comum atribuir a perda de peso às necessidades energéticas do tumor em crescimento, e a anorexia, a fatores por esse secretados (21). Contudo, o grau de caquexia não está associado, de maneira alguma, ao tamanho da massa tumoral (22). A inadequação dessa hipótese fica ainda mais clara quando se comparam as necessidades energéticas de um tumor àqueles de um feto em desenvolvimento, que, embora francamente superiores, não induzem no organismo materno qualquer resposta semelhante à caquexia. Ainda, a administração de suplementação nutricional de forma enteral ou parenteral falha totalmente na reversão desses sintomas (23,9). A síndrome aparece, portanto, em detrimento de ingestão adequada de energia e proteína (24).

O papel da anorexia no processo fisiopatológico da caquexia neoplásica é controverso. No entanto, há uma tendência a considerar que, embora a anorexia seja um componente importante do processo, não deve ser interpretada como única responsável pela perda de massa corporal, especialmente de tecidos musculares. Estudos (25) mostram, que não há diferenças significantes na ingestão energética quando se avaliam pacientes caquéticos e se comparam estes com pacientes de peso estável. Na verdade, os primeiros tendem inclusive a ingerir maiores quantidades de energia alimentar, a qual não seria suficiente para compensar o hiper metabolismo a que são submetidos. Além disso, pacientes com distúrbios do apetite, como anorexia nervosa, não apresentam depleção proeminente da massa muscular.

ETIOLOGIA

Os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na perda progressiva de peso, característica dos pacientes em processo de caquexia, são ao mesmo tempo complexos e fascinantes. As vias bioquímicas e aspectos celulares participantes do intenso quadro catabólico integram-se e superpõem-se entre si, formando rede ainda hoje não totalmente desvendada cuja compreensão é essencial para a adequada abordagem terapêutica. (Box Mecanismos Fisiopatológicos).

A etiologia da caquexia é, portanto, complexa e não há, até o presente momento, absoluto consenso sobre os fatores que deflagram e mantêm o quadro. Fatores secretados pelo tumor em crescimento estão aparentemente implicados na mobilização de ácidos graxos e proteínas (26,27). Contudo, a concepção da síndrome como estado inflamatório crônico, no qual a reação do hospedeiro à presença do tumor aparece como o principal agente causal, tem, desde o início da década, tomado impulso (2,28,29). Atualmente, a própria definição da síndrome enfatiza o papel da inflamação crônica (9,30,19), em paralelo à resposta de estresse neuro- endócrino (7).

As citocinas têm papel de grande importância na patogênese da caquexia. O fator de necrose tumoral α (TNF α), as interleucinas (IL-1, IL-6), o interferon γ (IFN γ) e as prostaglandinas, cuja concentração está alterada na caquexia, induzem diversos dos sintomas relacionados à síndrome (2,14). Há evidências de que a concentração dessas citocinas está associada com a progressão tumoral. Contudo, até o presente momento, nenhum desses possíveis mediadores foi capaz de induzir a complexidade de alterações característica do quadro, quer em estudos *in vitro*, quer em modelos animais (18).

Recentemente, detectou-se (11) que alguns polimorfismos de genes para citocinas estão associados a risco aumentado do paciente em apresentar caquexia, sendo aquele referente ao alelo IL10-1082G o único de consenso entre os vários estudos.

ASPECTOS METABÓLICOS

A complexidade da síndrome é bem ilustrada pela miríade de reflexos da caquexia sobre o metabolismo energético. As alterações descritas no metabolismo de carboidratos incluem maior taxa de neoglicogênese, a partir de alanina (proveniente da musculatura esquelética), glicerol (cuja disponibilidade no fígado resulta do incremento da lipólise no tecido adiposo periférico) e de lactato, produzido pelo tumor em grandes quantidades (31,32,33). O glicogênio hepático é degradado, havendo massiva liberação de glicose pelo órgão (34). A intolerância à glicose é sintoma freqüente (presente em 37% de todos os pacientes de câncer) e foi a primeira a anomalia metabólica associada à caquexia (1). A resistência à insulina é também comum (35) e pode ser

pelo menos parcialmente revertida pela administração de insulina exógena, como demonstrado em modelos animais de caquexia (36). O TNF- α tem papel na etiologia da resistência à insulina na caquexia (37).

Os efeitos da síndrome sobre o metabolismo proteico são o alvo mais freqüente dos estudos sobre a caquexia, posto que a degradação da musculatura constitui um dos sintomas mais particulares da doença. A astenia ou fraqueza estão entre as queixas mais comuns dos pacientes. No jejum prolongado, mecanismos regulatórios impedem a degradação extensa da massa magra, preservando o nitrogênio corporal. Na vigência da caquexia, quando a ingestão de nitrogênio já está reduzida em razão da anorexia, tais mecanismos falham, permitindo a proteólise, inclusive da musculatura cardíaca e lisa. O “turnover” proteico total do organismo está aumentado na maioria dos pacientes com câncer avançado, mas é observado também naqueles com massa tumoral diminuta (38). O custo energético desse desequilíbrio pode chegar a 100 kcal/dia. Redução na taxa de síntese proteica foi descrita para humanos (39). Alterações na taxa de degradação de proteína são, contudo, de difícil avaliação *in vivo*. Utilizando modelo de caquexia em ratos, Llovera e col. (40) sugeriram que há ativação de sistema ATP-dependente, mediado pela ubiquitina, e insensível a alterações na concentração celular de cálcio, bem como independente de mecanismos lisossomais de degradação. Ocorre, concomitantemente, inibição do transporte de aminoácidos para o músculo esquelético (41).

Os principais aminoácidos liberados pela musculatura do indivíduo ou animal caquético são a alanina e a glutamina (1). A alanina servirá à gliconeogênese hepática, enquanto a glutamina é, em na maior parte, utilizada pelo tumor, em processos energéticos e biossintéticos (42). Os aminoácidos essenciais (leucina, isoleucina e valina) têm concentração plasmática aumentada, bem como taxa de “turnover” alterada na caquexia (43). Entre eles a leucina, que representa sozinha cerca de 8% da proteína corporal total, é mais oxidada como resultado da caquexia (1). A valina e a leucina são ativamente requisitadas pelo tumor em progressão (44). Dessa maneira, há aumento do fluxo desses aminoácidos da musculatura esquelética para o tumor (1), que pode ser suprimido pela utilização de agonistas para receptores adrenérgicos do tipo β 2 (45).

Em adição à marcada degradação proteica, o conteúdo de DNA da fibra muscular também é reduzido, o que induz à fragmentação, e conseqüentemente, à apoptose (46).

Tisdale (1999), em revisão sobre o tratamento da caquexia, já mencionava diversos estudos que investigaram o papel do TNF α na mediação dos efeitos da síndrome sobre a musculatura. A resposta apoptótica, por exemplo, pode ser mimetizada pela citocina (46). Embora muitos tenham logrado demonstrar associações entre o TNF α e o aumento da proteólise, os resultados são alvo de controvérsia e admite-se que o efeito não seja direto, mas fruto da interação com outros mediadores. Dessa forma, propõe-se que fatores secretados pelo próprio tumor, como o PMF (*protein mobilizing factor*), isolado a partir da urina de pacientes e animais portadores de tumor, possam tomar parte da resposta, em adição ao TNF. Outras alterações descritas abrangem hipalbuminemia e incremento na concentração plasmática de fibrinogênio, refletindo alteração na taxa de síntese das duas proteínas no fígado do organismo hospedeiro. Essas mudanças na função do fígado estão ligadas à priorização diferencial da síntese proteica, típica da resposta de proteínas de fase aguda verificadas no trauma, inflamação e infecção grave (47). Assim, a resposta de fase aguda desencadeada pela presença do tumor, gera aumento da proteína C reativa e do fibrinogênio. A primeira está intimamente

correlacionada à dimensão da perda de peso, anorexia, reincidência do tumor e redução da sobrevida (48).

Estudos recentes (48) indicam a participação inequívoca da inflamação característica da caquexia na deflagração dos sintomas metabólicos: o TNF α e a IL-6 apresentam efeitos contundentes sobre o processo de síntese proteica no músculo, pela mediação na transcrição e ativação de fatores de transcrição, como o “nuclear factor kappa B- NF κ B”, MyoD, além de outras vias, como por exemplo a do mTOR (que estaria inibida na caquexia). Há ainda relatos de aumento da concentração de miostatina (importante regulador negativo da massa muscular) em pacientes caquéticos (9).

Em relação à proteólise, os estudos envolvendo seres humanos não demonstram de forma consistente o que é observado nos modelos animais, e esse aspecto é atualmente alvo de controvérsias. Os efeitos da caquexia sobre o metabolismo lipídico são menos conhecidos do que aqueles incidentes sobre o metabolismo proteico, principalmente no tocante aos mecanismos envolvidos. Tal fato deriva da presunção de que a perda de proteínas é mais deletéria ao organismo do que a de gordura. Entretanto, sabe-se hoje que mesmo durante o jejum voluntário, ocorre preservação de depósitos de tecido adiposo associados a vantagens adaptativas e, em presença de doenças, alguns sítios de acúmulo de gordura são mantidos ou até mesmo expandidos (49). O metabolismo energético não pode, de forma alguma, ser compreendido de forma segmentada. Há óbvia associação entre as vias do metabolismo lipídico, proteico e de carboidratos e, inúmeros mecanismos comuns de controle. A resistência periférica à insulina é um bom exemplo de efeitos metabólicos cruzados, tanto do ponto de vista causal, como do das conseqüências. Dessa forma, alterações promovidas pela caquexia cuja incidência é detectada em um desses compartimentos, geram indubitavelmente efeitos diretos ou indiretos sobre os demais processos metabólicos do organismo. Pode-se então afirmar que modificações no metabolismo lipídico, embora não tão abrangentemente estudadas até o momento, impliquem em alterações nos mais variados níveis metabólicos e fisiológicos no organismo portador de tumor.

A gordura (na forma de triacilglicerol) constitui 90% das reservas energéticas de um indivíduo adulto e é dramaticamente afetada pela síndrome da caquexia. Tanto em pacientes como em animais portadores de tumor há acentuada perda de massa gorda (38), que pode atingir 85% em pacientes que perderam 30% do peso inicial (27). A concentração plasmática de glicerol, indicativa de lipólise no tecido adiposo periférico, está aumentada na vigência do quadro, e relata-se aumento do “turnover” de ácidos graxos e glicerol em pacientes com câncer caquéticos, comparados aos que não desenvolvem a síndrome (50). Os ácidos graxos liberados, principalmente se poliinsaturados, podem promover o crescimento tumoral pela inativação da proteína ativadora da GTPase, e ainda, a apoptose de adipócitos (51). Entretanto, diversos estudos apontam para pequena participação da lipólise na perda de massa gorda, atribuindo-a, principalmente, à redução na lipogênese (5). Há também aumento na taxa total de oxidação lipídica, não suscetível à inibição por glicose (50), relatado por alguns autores (2), mas contestado por outros. Até hoje, o turnover de ácidos graxos no tecido adiposo é pouco conhecido em pacientes caquéticos (51). Fica claro entretanto, que há redução na deposição lipídica, mediada pela redução na expressão/atividade da enzima lipase de lipoproteínas e pela redução na concentração de insulina. A enzima lipase hormônio-sensível, por sua vez, apresenta atividade aumentada frente à estimulação pelas catecolaminas (51). O tecido adiposo de pacientes e animais caquéticos apresenta nítidas alterações morfológicas (51,52).

O tecido adiposo recebe, com a descoberta da leptina em 1994, nova importância, relacionada à atuação como importante órgão endócrino. Sabe-se, presentemente, que esse tecido secreta ativamente vários hormônios, proteínas e citocinas, capazes de regular diretamente o metabolismo lipídico, a atividade do sistema complemento e a homeostasia vascular. Entre tais fatores, destacamos o TNF α , a interleucina-6 e os hormônios leptina, adiponectina e resistina, entre diversos (53,54). Em pacientes caquéticos é observada redução da concentração de leptina (55) entre outras alterações. Mracek et al (56) propõe que uma adipocina, recentemente descrita, a ZAG, tenha papel fundamental na redução do tecido adiposo na caquexia.

Os efeitos da caquexia sobre o perfil lipídico plasmático são tão acentuados e característicos que têm sido preconizados como marcadores na triagem de pacientes para o diagnóstico inicial de câncer (1). Há marcada hiperlipemia e hipercolesterolemia. Esse quadro decorre, pelo menos parcialmente, de redução significativa (57) da atividade da enzima lipase lipoprotéica (LPL), enzima responsável pela remoção do triacilglicerol plasmático nos tecidos

periféricos. Adicionalmente, Mulligan & Tisdale (58) sugeriram que maior taxa de lipogênese hepática também possa estar contribuindo para a elevação do conteúdo de lipídeos no plasma. Foi relatado também (1), decréscimo na quantidade de colesterol transportado pela HDL (*high density lipoprotein*). Foi ainda demonstrado que o fígado de animais caquéticos possui reduzida capacidade de oxidar ácidos graxos e de sintetizar corpos cetônicos (33,59). Essa alteração determina agravamento do déficit energético na caquexia e contribuem para a proteólise no músculo esquelético. A síntese e a secreção de lipoproteína de densidade muito baixa está comprometida no órgão, em virtude da redução na expressão de duas importantes proteínas necessárias para a montagem da partícula, a ApoB e a MTP (*microsomal triglyceride transfer protein*) (60).

CONCLUSÕES:

A caquexia é nitidamente uma síndrome sistêmica na qual, a inflamação desempenha papel de grande relevância, afetando o metabolismo intermediário e o eixo neuro imuno endócrino.

BOX MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS

INFLAMAÇÃO SISTÊMICA

- ↑ concentração tecidual e circulante de fatores pró-inflamatórios
- infiltração de células imunológicas no tecido adiposo

ESTRESSE OXIDATIVO

- ↑ Espécies reativas de oxigênio

ALTERAÇÕES METABÓLICAS METABOLISMO DE CARBOIDRATOS:

- ↑ neoglicogênese
- degradação glicogênio hepático
- intolerância à glicose
- resistência à insulina

METABOLISMO DE PROTEÍNAS:

- extensa proteólise

- ↑ turnover
- inibição do transporte de aminoácidos na musculatura esquelética

- ↑ liberação alanina e glutamina
- apoptose na musculatura esquelética

- ↑ produção de proteínas de fase aguda pelo fígado

METABOLISMO LIPÍDICO

- ↓ massa gorda
- inflamação do tecido adiposo
- hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia

- ↓ captação e oxidação de gordura no fígado, cérebro e músculo

- ↓ síntese de corpos cetônicos no fígado

AValiação

avaliação e Cuidados de Enfermagem em pacientes recebendo dieta enteral

Ao administrar a dieta enteral, é necessário que o enfermeiro realize avaliação criteriosa, reduzindo os riscos relacionados ao procedimento.

É necessário verificar se o método de administração da dieta é de fluxo contínuo ou intermitente (volumes de dieta em intervalos predeterminados).

O posicionamento do cateter pode ser gástrico ou pós-pilórico (a radiografia é o método indicado para a verificação do posicionamento da sonda após a passagem). A inspeção visual do pode indicar o adequado posicionamento ou não. Caso a marca determinada previamente no cateter, não esteja no nível da narina, pode-se assumir que haja risco de posição inadequada. Outros testes como ausculta e aspiração do conteúdo gástrico também são utilizados para identificar o posicionamento do cateter.

É preciso avaliar a condição clínica do paciente, identificando-se fatores que interfiram na aceitação/tolerância da dieta, tais como, reações gastrointestinais manifestadas na forma de cólicas, vômitos, náuseas, diarreia ou constipação e refluxo gastroesofágico, e complicações mecânicas derivadas da passagem do

cateter, como: rouquidão, erosão nasal/obstruções e/ou retirada ou migração do cateter, assim como desconforto nasofaríngeo.

O tipo de dieta utilizado pode estar associado a reações metabólicas como hiperglicemia ou hipoglicemia, além de sinais de desidratação, evidenciados pela presença de mucosas secas, sede, menor débito urinário, turgor diminuído, ressecamento e alterações na cor da pele. Aumento ou redução do peso do paciente em intervalos de tempo muito curtos também são indicadores do estado de hidratação.

A assistência a pacientes recebendo dieta enteral exige cuidados como manter a dieta em condições ótimas até o momento da administração, manipulação cuidadosa para evitar contaminação, controlar o volume infundido, o volume residual gástrico, infundir água pela sonda para mantê-la desobstruída e prover hidratação, elevar o decúbito do paciente durante a administração da dieta, não administrar medicamentos no frasco de dieta, avaliar o risco de aspiração de cada paciente e manter higiene e fixação do cateter adequadas.

O uso de dieta parenteral em cuidados paliativos não é prática comum e sua indicação requer reflexão profunda da equipe sobre o objetivo a ser alcançado.

Se houver a opção pelo uso dessa estratégia, a assistência a esses pacientes deve ter como normas gerais a prevenção de infecção (manipulação asséptica da solução e de sua instalação, atenção a sinais de tromboflebite na região dos acessos venosos periféricos e centrais), o controle do equilíbrio hídrico-eletrolítico (atenção para a osmolaridade da solução, a monitorização da glicemia e de outros eletrólitos), o cuidado com o funcionamento das bombas de infusão, visando a prevenção de danos e o controle sobre o peso do paciente, visando avaliar a efetividade da terapia.

AValiação Nutricional NO Paciente com Câncer

O principal objetivo da avaliação nutricional (AN) é classificar o indivíduo conforme o estado nutricional. AN também é capaz de identificar o subconjunto de pacientes com deficiências isoladas ou globais de nutrientes, que podem se beneficiar de intervenções nutricionais como, por exemplo, o aconselhamento dietético feito por nutricionista¹.

As ferramentas de avaliação nutricional devem ser sensíveis e específicas o suficiente para refletir fielmente o grau de desnutrição durante a doença desde o diagnóstico até à remissão ou cura. Essas devem ainda ser capazes de aferir a eficácia da terapia nutricional realizada. Devem ser combinadas à cuidadosa avaliação do estado funcional e da qualidade de vida, de modo que o manejo nutricional possa ser corretamente adaptado às necessidades reais do paciente¹.

Uma boa ferramenta de avaliação nutricional deve ser validada para aquilo que se propõe, ter pouca ou nenhuma variabilidade, ou seja, variação entre os observadores e ser prática. Neste sentido, o método deve ser rápido, simples e decisivo e não deve ser redundante².

Apesar do elevado número de ferramentas existentes para realização da avaliação nutricional, ainda não há consenso sobre qual delas poderia ser definida como “padrão-ouro”. Também ainda não estão bem definidas quais dessas ferramentas são aplicáveis para pacientes com pré-caquexia ou com caquexia³.

Nos pacientes com câncer é fundamental que ferramentas específicas de triagem identifiquem precocemente, no momento da admissão hospitalar ou da primeira consulta ambulatorial, aqueles doentes com risco de complicações nutricionais associadas ao tratamento quimio e radioterápico, e às intervenções cirúrgicas. A detecção precoce do risco nutricional permite que a intervenção nutricional primária seja realizada e evite-se assim a instalação da caquexia por meio de medidas preventivas^{2,4,5,6}.

É importante ressaltar a diferença entre identificação de fatores de risco e de diagnóstico nutricional. Assim, instrumentos de triagem são utilizados para detecção de risco e os de avaliação para proporcionar o diagnóstico nutricional⁶.

Uma boa ferramenta indicada para triar o risco nutricional em pacientes hospitalizados é a NRS-2002 (*Nutritional Risk Screening - 2002*) e a aplicação pode ser realizada em pacientes com câncer. A NRS-2002 (ANEXO 1) tem como diferencial considerar a idade do paciente (acrescentada à pontuação final da triagem) e inclui todos os pacientes clínicos, cirúrgicos e demais presentes no âmbito hospitalar. Abrange todas as condições mórbidas, podendo ser aplicada a todos os tipos de pacientes adultos, independentemente da doença e da idade. O risco nutricional é avaliado pela combinação de estado nutricional atual e da gravidade da doença,

sendo o primeiro composto das variáveis: índice de massa corporal (IMC), perda de peso recente e ingestão dietética durante a última semana antes da admissão hospitalar⁷.

Deve-se ressaltar que a triagem nutricional apenas detecta a presença de risco de desnutrição. Por isso, outras ferramentas que avaliem e classifiquem o grau da desnutrição devem ser incluídas na avaliação do estado nutricional do paciente com câncer².

A Avaliação Subjetiva Global (ASG) (ANEXO 2) é caracterizada por ser um método essencialmente clínico, em forma de questionário. É composta por dados que descrevem a perda de peso nos últimos seis meses e as alterações nas últimas duas semanas de mudança na ingestão alimentar, presença de sintomas gastrointestinais significativos, capacidade funcional do paciente, demanda metabólica de acordo com o diagnóstico e exame físico (perda de gordura subcutânea, perda de massa magra, edema e ascite). É capaz de diagnosticar a desnutrição e possibilita o prognóstico, identificando pacientes que apresentam maior risco de sofrer complicações associadas ao estado nutricional. A classificação do estado nutricional é feita em três classes: nutrido, moderadamente desnutrido ou suspeito de desnutrição e gravemente desnutrido^{8,9}.

O estudo de Raslan *et al.*^{4,5} comparou três ferramentas de triagem e diagnóstico do estado nutricional: 1) MNA - SF: *Mini Nutritional Assessment Short Form* – Mini Avaliação Nutricional Reduzida; 2) MUST: *Malnutrition Universal Screening Tool* – Instrumento Universal de Triagem de Desnutrição e; 3) *Subjective Global Assessment* (SGA - Avaliação Subjetiva Global), avaliando a complementaridade entre o teste de rastreamento NRS-2002 e os testes descritos. Observou-se que a ASG, quando aplicada sequencialmente após a NRS 2002, aumenta a sensibilidade e a especificidade dos dois testes na predição de desfechos clínicos negativos. Assim, a terapia nutricional pode ser direcionada para pacientes efetivamente em débito nutricional.

Em 1995 foi validada a utilização de ASG adaptada para pacientes oncológicos: a Avaliação Subjetiva Global Produzida Pelo Paciente (ASG-PPP) (ANEXO 3). Consiste em questionário auto-aplicativo, dividido em duas partes. Na primeira parte, o próprio paciente responde às questões, descrevendo alteração de peso, da ingestão alimentar, sintomas relacionados ao câncer e alterações da capacidade funcional. Na segunda parte, respondida pelo profissional que aplica o questionário, as questões são baseadas em fatores associados ao diagnóstico que aumentam a demanda metabólica, como, por exemplo: estresse, febre, depressão, fadiga, estadiamento do tumor ou tratamento, e o exame físico^{10,11}. Um ponto negativo deste método é o fato de que alguns pacientes podem encontrar dificuldades para responder as questões relacionadas à perda de peso nos últimos meses, assim como para especificar a ingestão alimentar durante o último mês, o que pode alterar, em alguns casos, a classificação do estado nutricional¹.

É fundamental que haja o treinamento adequado daqueles que irão aplicar os questionários, tanto da NRS-2002 quanto da ASG ou da ASG-PPP para que assim, possam fornecer resultados mais precisos, minimizando variações e garantindo a credibilidade das ferramentas em questão^{1,2}.

Outro indicador essencial para a classificação do estado nutricional de pacientes com câncer em síndrome de pré-caquexia e caquexia é a alteração recente de peso. Perda de peso não intencional acima de 5% nos últimos 12 meses associada à redução de albumina sérica e de hemoglobina, aumento nos marcadores inflamatórios (como

a Proteína C-Reativa) e a redução do apetite são capazes de classificar o paciente em síndrome de caquexia e associam-se positivamente com evolução clínica negativa¹².

Outras variáveis também podem ser combinadas para completar as informações fornecidas pela avaliação subjetiva como o uso de medidas antropométricas, dados laboratoriais e da bioimpedância.

Slaviero *et al.*³ investigaram quais ferramentas de avaliação nutricional poderiam ser utilizadas especificamente para pacientes com câncer em estágio avançado e a aplicabilidade dessas na prática clínica. Participaram do estudo 73 pacientes com diversos tipos de câncer antes de darem início à quimioterapia paliativa. A avaliação nutricional destes pacientes foi composta de avaliação bioquímica (Hemograma completo, Proteína C-Reativa, Alfa-I glicoproteína ácida, Albumina e Pré-albumina), medidas antropométricas (altura, peso, circunferência do braço e circunferência da panturrilha), cálculo do IMC, cálculo da porcentagem de perda de peso nos últimos três meses e aplicação da Mini Avaliação Nutricional Reduzida (MNA). Os resultados demonstraram que a MNA e a porcentagem de perda de peso correlacionaram-se significativamente com a Proteína C-Reativa. Já as medidas antropométricas demonstraram fraca correlação com o peso atual e com os marcadores inflamatórios. Os autores concluem que a ausência de medidas antropométricas não influenciou na sensibilidade / seletividade do MNA, mas que a utilização na prática clínica é recomendada porque podem ajudar a identificar o mecanismo predominante de desnutrição.

Kwang e Kandiah¹³ também em estudo realizado com 58 pacientes com câncer em estágio avançado avaliaram as possíveis interrelações existentes entre a utilização da ASG-PPP e medidas antropométricas (dobra cutânea tricipital, circunferência do braço e circunferência muscular do braço). Os autores observaram que há correlação significativa entre a ASG-PPP e as medidas antropométricas analisadas. Concluem, por tanto, que a utilização dessa ferramenta é boa substituição para a avaliação objetiva quanto à classificação do estado nutricional de pacientes em cuidados paliativos.

Embora a dobra cutânea do tríceps, a circunferência do braço, a circunferência da panturrilha e a circunferência muscular do braço forneçam estimativa da gordura corporal e da massa magra, estudos mostram que os valores encontrados podem variar de acordo com o estado de hidratação do paciente, além do fato de que os valores de referência para a construção dos percentis não foram validados em pacientes com câncer¹⁴.

Em termos de avaliação bioquímica, as concentrações plasmáticas de proteínas como a transferrina e a albumina podem ser utilizadas para estimar o estado nutricional e monitorar a eficácia da terapia nutricional. No entanto, muitas condições clínicas encontradas em pacientes com câncer podem interferir nos resultados como por exemplo, o estado de hidratação do paciente, a presença de síndrome nefrótica e/ou a insuficiência hepática. Além disso, a transferrina tem meia-vida curta (apenas refletindo as alterações nutricionais recentes) e o exame é caro em comparação às informações que fornece. A albumina tem meia-vida de 20 dias. A diminuição está relacionada com longos períodos de déficit nutricional, quando o estado de hidratação é estável. Logo, pode ser considerada a utilização

na prática clínica desde que a interpretação seja feita cautelosamente e associada a outras variáveis¹. Entretanto, diversos estudos apontam a albumina sérica como bom preditor prognóstico em pacientes de câncer^{15,16}. A Proteína C Reativa (PCR) também constitui um marcador sensível para o acompanhamento nutricional e tem como vantagem não ter concentração regulada pelos corticosteróides quando comparada a outras proteínas de fase aguda^{3,17}.

Novas técnicas para estimar as conseqüências funcionais da desnutrição e da composição corporal estão sendo desenvolvidas sendo a bioimpedância método não-invasivo e de alta viabilidade de uso na prática clínica. A bioimpedância multifrequencial pode ser utilizada na prática oncológica para avaliar o estado nutricional e o acompanhamento da eficácia das terapias nutricionais¹. Salienta-se apenas que na presença de edema, em doentes amputados e na presença de ascite os resultados obtidos sejam avaliados com cautela em decorrência da alteração da composição corporal comum nestes pacientes¹⁸.

Sintomas de impacto nutricional como inapetência, náuseas, vômitos, dor e xerostomia interferem no estado nutricional de pacientes com câncer na medida em que interferem no apetite e na ingestão alimentar^{13,19}. Kirsh *et al.*¹⁴, utilizando dois itens da Escala de Zung para auto-avaliação da depressão (item 5 “Eu me alimento tanto quanto eu costumava” e item 7 “Percebo que estou perdendo peso”), buscaram verificar a especificidade e a sensibilidade destes itens para a realização de rápida triagem ambulatorial de pacientes com câncer a fim de detectar risco de desnutrição quando comparado com a ASG-PPP e o IMC. Os resultados demonstram que item 5 foi significativamente relacionado com IMC e com risco nutricional identificado pela ASG-PPP. O item 7 foi preditor significativo de risco nutricional também avaliado pelo ASG-PPP. Utilizando estes itens como critério para a identificação de pacientes nutricionalmente em risco, a sensibilidade foi de 50% e a especificidade de 88%. Os autores concluem que um único item ou a combinação de dois itens gera confiança inicial para identificar pacientes que possam estar em risco de desenvolvimento da caquexia.

Diante do exposto, para pacientes hospitalizados, sugere-se como ferramenta de triagem nutricional do paciente com câncer a NRS-2002, que considera dois itens, geralmente presentes nos pacientes com pré-caquexia e caquexia, que são a redução da ingestão alimentar e a perda de peso nos últimos três meses. Quando detectado o risco nutricional, sugere-se a utilização da ASG para classificação do grau de desnutrição deste paciente. Para pacientes ambulatoriais, sugere-se a aplicação da ASG-PPP. A utilização de medidas antropométricas, dados laboratoriais como o PCR e proteínas séricas e uso de biompedância elétrica podem complementar a avaliação nutricional inicial e servir de apoio para o acompanhamento nutricional do paciente, tanto hospitalizado como ambulatorial.

Estudos com novas ferramentas de avaliação nutricional de pacientes com câncer como o proposto por Kirsh *et al.*¹⁴, devem ser aprofundados e validados para esta população específica, levando-se em consideração, entre outros, o estadiamento do tumor.

ANEXO 1 – Impresso da Triagem Nutricional (Nutritional Risk Screening – NRS 2002).

Parte 1: Triagem inicial

1.	IMC < 20,5 kg/m ² ?	SIM	NÃO
2	Houve perda de peso nos últimos 3 meses?		
3	Houve redução na ingestão alimentar na última semana?		
4	Portador de doença grave, mau estado geral ou em UTI?		

SIM: se a resposta for “sim” para qualquer questão, continue e preencha a parte 2.
NÃO: se a resposta for “não” a todas as questões, reavalie o paciente semanalmente. Se for indicada uma cirurgia de grande porte, continue e preencha a parte 2.

Parte 2: Triagem final

	ESTADO NUTRICIONAL PREJUDICADO	GRAVIDADE DA DOENÇA (aumento das necessidades nutricionais)	
AUSENTE (SCORE 0)	Estado nutricional normal	AUSENTE (SCORE 0)	Necessidades nutricionais normais
LEVE (SCORE 1)	Perda de peso > 5% em 3 meses ou ingestão alimentar menor que 50-75% da necessidade normal na última semana	LEVE (SCORE 1)	Fraturas de quadril; pacientes crônicos com complicações agudas; cirrose, DPOC, hemodiálise crônica, diabetes e câncer
MODERADO (SCORE 2)	Perda de peso > 5% em 2 meses ou IMC 18,5-20,5 kg/m ² + condição geral comprometida ou ingestão alimentar de 25-60% da necessidade normal na última semana	MODERADO (SCORE 2)	Cirurgia abdominal de grande porte, fraturas, pneumonia grave, leucemias e linfomas
GRAVE (SCORE 3)	Perda de peso > 5% em 1 mês (ou > 15% em 3 meses) ou IMC < 18,5 kg/m ² + condição geral comprometida ou ingestão alimentar de 0-25% da necessidade normal na última semana	GRAVE (SCORE 3)	Trauma craniano, Transplante de medula óssea, pacientes em cuidados intensivos (APACHE > 10)
SOMA DA PONTUAÇÃO		+	
Se ≥70 ANOS: adicionar 1 ponto no total acima = pontuação total ajustado a idade.			
PONTUAÇÃO ≥ 3: o paciente está em risco nutricional e o cuidado nutricional é iniciado. PONTUAÇÃO < 3: reavaliar paciente semanalmente. Se o paciente tem indicação para cirurgia de grande porte, considerar plano de cuidado nutricional para evitar riscos associados.			

FONTE: RASLAN *et al.*, 2010.

ANEXO 2 – Impresso da Avaliação Nutricional Subjetiva Global:

A. História

1. Alteração no peso
Perda total nos últimos 6 meses: total = # _____ kg; % perda = # _____
Alteração nas últimas duas semanas: _____ aumento _____ sem alteração _____ diminuição.

2. Alteração na ingestão alimentar
_____ sem alteração
_____ alterada _____ duração = # _____ semanas.
tipo: _____ dieta sólida sub-ótima _____ dieta líquida completa _____ líquidos hipocalóricos _____ inanição.

3. Sintomas gastrointestinais (que persistam por > 2 semanas)
_____ nenhum _____ náusea _____ vômitos _____ diarreia _____ anorexia.

4. Capacidade funcional
_____ sem disfunção (capacidade completa)
_____ disfunção _____ duração = # _____ semanas.
tipo: _____ trabalho sub-ótimo _____ ambulatório _____ acamado.

5. Doença e sua relação com necessidades nutricionais
Diagnóstico _____ primário
(especificar) _____
Demanda metabólica (stress): _____ sem stress _____ baixo stress _____ stress moderado _____ stress elevado.

B. Exame Físico (para cada categoria, especificar: 0 = normal, 1+ = leve, 2+ = moderada, 3+ = grave).
_____ perda de gordura subcutânea (tríceps, tórax)
_____ perda muscular (quadríceps, deltoide)
_____ edema tornozelo
_____ edema sacral
_____ ascite

C. Avaliação subjetiva global (selecione uma)
_____ A = bem nutrido
_____ B = moderadamente (ou suspeita de ser) desnutrido
_____ C = gravemente desnutrido

FONTE: BARBOSA-SILVA e BARROS, 2002.

ANEXO 3 – Impresso da Avaliação Subjetiva Global Produzida Pelo Paciente (ASG-PPP).

1. Peso (veja anexo 1)
Resumo do meu peso atual e recente:
Eu atualmente peso aproximadamente _____ kg
Eu tenho aproximadamente 1 metro e _____ cm
Há um mês atrás eu pesava aproximadamente _____ kg
Há seis meses atrás eu pesava aproximadamente _____ kg
Durante as 2 últimas semanas meu peso:
 diminuiu (1) ficou igual (0) aumentou (0)
Caixa 1

2. Ingestão alimentar: Em comparação a minha alimentação normal, eu poderia considerar minha ingestão alimentar durante o último mês como:
 sem mudanças (0)
 mais que o normal (0)
 menos que o normal (1)
Atualmente, eu estou comendo:
 comida normal (alimentos sólidos) em menor quantidade (1)
 comida normal (alimentos sólidos) em pouca quantidade (2)
 apenas líquidos (3)
 apenas suplementos nutricionais (3)
 muito pouco de qualquer comida (4)
 apenas alimentos por sonda ou pela veia (0)
Caixa 2

3. Sintomas: Durante as 2 últimas semanas, eu tenho tido os seguintes problemas que me impedem de comer o suficiente (marque todos os que estiver sentindo):
 sem problemas para se alimentar (0)
 sem apetite, apenas sem vontade de comer (3)
 náusea (1) vômito (3)
 constipação (1) diarreia (3)
 feridas na boca (2) boca seca (1)
 alimentos têm gosto estranho ou não têm gosto (1)
 os cheiros me enjoam (1) problemas para engolir (2)
 rapidamente me sinto satisfeito (1)
 dor, onde? (3) _____
 outros** (1) _____
** ex: depressão, problemas dentários ou financeiros
Caixa 3

4. Atividades e função: No último mês, eu consideraria minha atividade como:
 normal, sem nenhuma limitação (0)
 não totalmente normal, mas capaz de manter quase todas as atividades normais (1)
 não me sentindo bem para a maioria das coisas, mas ficando na cama ou na cadeira menos da metade do dia (2)
 capaz de fazer pouca atividade, e passando a maior parte do tempo na cadeira ou na cama (3)
 bastante tempo acamado, raramente fora da cama (3)
Caixa 4

Somatória dos escores das caixas 1 a 4 A

O restante do questionário será preenchido pelo seu médico, enfermeira ou nutricionista. Obrigada.

5. Doença e sua relação com requerimentos nutricionais (veja anexo 2)
Todos os diagnósticos relevantes (especifique) _____
Estadiamento da doença primária (circule se conhecido ou apropriado) I II III IV Outro _____
Idade _____
Escore numérico do anexo 2 B

6. Demanda metabólica (veja anexo 3)
Escore numérico do anexo 3 C

7. Exame físico (veja anexo 4)
Escore numérico do anexo 4 D

Avaliação Global (veja anexo 5)
 Bem nutrido ou anabólico (ASG A)
 Desnutrição moderada ou suspeita (ASG B)
 Gravemente desnutrido (ASG C)

Escore total da ASG produzida pelo paciente
Escore numérico total de A + B + C + D acima
(Siga as orientações de triagem abaixo)

Recomendações de triagem nutricional: A somatória dos escores é utilizada para definir intervenções nutricionais específicas, incluindo a orientação do paciente e seus familiares, manuseio dos sintomas incluindo intervenções farmacológicas e intervenção nutricional adequada (alimentos, suplementos nutricionais, nutrição enteral ou parenteral). A primeira fase da intervenção nutricional inclui o manuseio adequado dos sintomas.
0-1: Não há necessidade de intervenção neste momento. Reavaliar de forma rotineira durante o tratamento.
2-3: Educação do paciente e seus familiares pelo nutricionista, enfermeira ou outro profissional, com intervenção farmacológica de acordo com o inquérito dos sintomas (caixa 3) e exames laboratoriais se adequado.
4-8: Necessita intervenção pela nutricionista, juntamente com a enfermeira ou médico como indicado pelo inquérito dos sintomas (caixa 3).
≥ 9: Indica necessidade crítica de melhora no manuseio dos sintomas e/ou opções de intervenção nutricional.

FONTE: GONZALEZ et al., 2010.

Anexo 2 - Regras para pontuação da Avaliação Subjetiva Global produzida pelo paciente (ASG-PPP).

As caixas de 1 a 4 da ASG-PPP foram feitas para serem preenchidas pelo paciente. O escore numérico da ASG-PPP é determinado usando:
1) Os pontos entre parênteses anotados nas caixas 1 a 4 e 2) na folha abaixo para itens não pontuados entre parênteses. Os escores para as caixas 1 e 3 são aditivos dentro de cada caixa e os escores das caixas 2 e 4 são baseados no escore mais alto marcado pelo paciente.

Folha 1 – Escore da perda de peso
Para determinar o escore, use o peso de 1 mês atrás se disponível. Use o peso de 6 meses atrás apenas se não tiver dados do peso do mês passado. Use os pontos abaixo para pontuar as mudanças do peso e acrescente pontos extras se o paciente perdeu peso nas últimas 2 semanas. Coloque a pontuação total na caixa 1 da ASG-PPP.

Perda de peso em 1 mês	Pontos	Perda de peso em 6 meses
10% ou mais	4	20% ou mais
5 – 9,9%	3	10 – 19,9%
3 – 4,9%	2	6 – 9,9%
2 – 2,9%	1	2 – 5,9%
0 – 1,9%	0	0 – 1,9%

Pontuação para a folha 1
Anote na caixa A

Folha 2 – Critério de pontuação para condição
A pontuação é obtida pela adição de 1 ponto para cada condição listada abaixo que o paciente apresente.

Categoria	Pontos
Câncer	1
AIDS	1
Caquexia pulmonar ou cardíaca	1
Úlcera de decúbito, ferida aberta ou fístula	1
Presença de trauma	1
Idade maior que 65 anos	1

Pontuação para a folha 2
Anote na caixa B

Folha 3 – Pontuação do estresse metabólico
O escore para o estresse metabólico é determinado pelo número de variáveis conhecidas que aumentam as necessidades calóricas e protéicas. O escore é aditivo sendo que se o paciente tem febre > 38,0°C (3 pontos) e toma 10 mg de prednisona cronicamente (2 pontos) teria uma pontuação de 5 pontos para esta seção.

Estresse	Nenhum (0)	Baixo (1)	Moderado (2)	Alto (3)
Febre	Sem febre	>37,2° e < 38,3°	≥ 38,3° e < 38,9°	≥ 38,9°
Duração da febre	Sem febre	< 72 horas	72 horas	> 72 horas
Corticosteróides	Sem corticosteróides	dose baixa (< 10 mg prednisona/dia)	dose moderada (≥ 10 e < 30 mg prednisona)	dose alta (≥ 30 mg prednisona)

Pontuação para a folha 3
Anote na caixa C

Folha 4 – Exame físico									
O exame físico inclui a avaliação subjetiva de 3 aspectos da composição corporal: gordura, músculo e estado de hidratação. Como é subjetiva, cada aspecto do exame é graduado pelo grau de déficit. O déficit muscular tem maior impacto no escore do que o déficit de gordura. Definição das categorias: 0 = sem déficit, 1+ = déficit leve, 2+ = déficit moderado, 3+=déficit grave. A avaliação dos déficit nestas categorias não devem ser somadas, mas são usadas para avaliar clinicamente o grau de déficit (ou presença de líquidos em excesso).									
Reservas de gordura:					Estado de hidratação:				
Região peri-orbital	0	+1	+2	+3	Edema no tornozelo	0	+1	+2	+3
Prega de tríceps	0	+1	+2	+3	Edema sacral	0	+1	+2	+3
Gordura sobre as últimas costelas	0	+1	+2	+3	Ascite	0	+1	+2	+3
Avaliação geral do déficit de gordura	0	+1	+2	+3		0	+1	+2	+3
Estado Muscular:					Avaliação geral do estado de hidratação				
Têmporas (músc. temporal)	0	+1	+2	+3	A pontuação do exame físico é determinado pela avaliação subjetiva geral do déficit corporal total.				
Claviculas (peitorais e deltóides)	0	+1	+2	+3	Sem déficit escore = 0 pontos				
Ombros (deltóide)	0	+1	+2	+3	Déficit leve escore = 1 ponto				
Musculatura inter-óssea	0	+1	+2	+3	Déficit moderado escore = 2 pontos				
Escápula (dorsal maior, trapézio e deltóide)	0	+1	+2	+3	Déficit grave escore = 3 pontos				
Coxa (quadríceps)	0	+1	+2	+3					
Panturrilha (gastrocnêmio)	0	+1	+2	+3					
Avaliação geral do estado muscular	0	+1	+2	+3	Pontuação para a folha 4 Anote na caixa D <input type="checkbox"/>				

Folha 5 – Categorias da Avaliação Global da ASG-PPP			
	Estágio A	Estágio B	Estágio C
Categoria	Bem nutrido	Moderadamente desnutrido ou suspeito de desnutrição	Gravemente desnutrido
Peso	Sem perda OU Ganho recente não hídrico	-5% PP em 1 mês (ou 10% em 6 meses) OU Sem estabilização ou ganho de peso (continua perdendo)	> 5% PP em 1 mês (ou 10% em 6 meses) OU Sem estabilização ou ganho de peso (continua perdendo)
Ingestão nutrientes	Sem déficit OU melhora significativa recente	Diminuição definitiva na ingestão	Déficit grave de ingestão
Sintomas com impacto nutricional	Nenhum OU melhora significativa recente permitindo ingestão adequada	Presença de sintomas de impacto nutricional (Caixa 3 da ASG-PPP)	Presença de sintomas de impacto nutricional (Caixa 3 da ASG-PPP)
Função	Sem déficit OU melhora significativa recente	Déficit funcional moderado OU piora recente	Déficit funcional grave OU piora recente significativa
Exame físico	Sem déficit OU déficit crônico porém com recente melhora clínica	Evidência de perda leve a moderada de gordura e/ou massa muscular e/ou tônus muscular à palpação	Sinais óbvios de desnutrição (ex: perda importante dos tecidos subcutâneos, possível edema)

FONTE: GONZALEZ et al., 2010.

1) ANOREXIA E COMPORTAMENTO ALIMENTAR			
	Pré-Caquexia	Caquexia	Caquexia Refratária
Apetite ^{1,3,4,8,10,11,12} () conservado () diminuído () muito diminuído		<75% que habitual	
Ingestão alimentos - quantidade ^{4,8,10,11,12} () conservado () diminuída () muito diminuída		(<1500 kcal/dia)	
Ingestão alimentos - qualidade ^{4,8,10,11,12} () inalterado/normal () só semi-pastoso () só líquidos () protéica diminuída () calórica diminuída			
Saciedade precoce ^{1,2,4,7,8,9,10,11,12} Alterações do paladar ^{1,4,8,9,10,12} Estomatite ^{4,8} Dificuldade para engolir ^{1,2,8,9,10,11,12} Xerostomia ^{1,2,8,9,10} Náuseas e vômitos ^{1,2,4,8,9,10,11,12} Soluços ^{2,8} Empachamento Diarréia ^{1,2,8,10,11,12} Constipação ^{1,2,4,8,10,11,12}	() sim () não () sim () não () sim () não () sim () não () sim () não () sim () não () sim () não () sim () não		
Outros sintomas que influem na alimentação Fadiga/Astenia ^{3,7,9,10,11,12} () Dor ^{1,4,9,10} () Dispnéia ^{4,10} ()			
Outros sintomas que influem na alimentação Fadiga/Astenia ^{3,7,9,10,11,12} () Dor ^{1,4,9,10} () Dispnéia ^{4,10} ()			
Impacto psico-social ⁴ Deixar de comer trouxe: () conflitos () culpa () preocupação () medo () tristeza Quanto - 0 a 10 Auto-imagem prejudicada ^{8,10,11,12} () Sim () Não Auto-imagem prejudicada () sim () não quanto - 0 a 10 Dificuldade de relacionamento com familiares () sim () não quanto - 0 a 10 Diminuição da qualidade de vida () sim () não quanto - 0 a 10 Prejuízo no relacionamento social () sim () não quanto - 0 a 10 Preocupações de cunho religioso/espiritual () sim () não quanto - 0 a 10			

2) COMPOSIÇÃO CORPORAL E CAPACIDADE FÍSICA			
	Pré-Caquexia	Caquexia	Caquexia Refratária
Funcionalidade física ^{4,7,8,9,12} Realização das atividades diárias: () É capaz de realizar todas as atividades habituais sem ajuda () É capaz de realizar a maioria das atividades, mas apresenta algum grau de dependência () É incapaz de realizar a maioria das atividades sem ajuda () Dependência total			
IMC ^{2,3,4,6,7}		< 20	
Peso corporal ^{2,3,4,6,7,8,9}	Perda < 5% ^{3,4,6,11}	- Perda > 5% ^{5,6,11,12} ou - BMI < 20 + perda > 2% - ou sarcopenia ⁴	Anterior + DESEMPENHO FÍSICO COMPROMETIDO ⁴
Dinamômetro (força membros superiores) ⁴			
Análise da bioimpedância ²			
Antropometria (área muscular do braço ² , exames de imagens: TC, RM, Rx dual energy) ⁴		Sarcopenia (homens: < 7-26 kg/m ² ; mulheres < 5-45 kg/m ²) ⁴	
3) PARÂMETROS INFLAMATÓRIOS			
Proteína C Reativa ^{2,3,4,5,13}	< 10mg/L	> 10mg/L	> 10 mg/L
TNF alfa (TNF α) ^{5,13}			
Interferon gama ¹³			
Interleucina 6 (IL-6) ^{2,5,12,13} Fator de crescimento vascular endotelial (VEGF)			
Agonista do receptor de Interleucina 1 - IL-1ra ^{2,12,13}			
Razão Interleucina 10/TNF-α			
Prostaglandina E2			
4) MARCADORES METABÓLICOS			
Hiperosmolaridade ^{12,13}		> 300 mOsm/kg	
Insulinemia			
Grelinemia ⁵			
Trigliceridemia			
Colesterolemia			
5) ESTRESSE OXIDATIVO			
TBARS			
EROs			

REFERÊNCIAS

- Andrew IM, Waterfield K, Hildreth AJ, Kirkpatrick G, Hawkins C. Quantifying the impact of standardized assessment and symptom management tools on symptoms associated with cancer-induced anorexia cachexia syndrome. *Palliative Medicine*. 2009 Dec; 23(8):680-8.
- Sarhill N, Mahmoud FA, Christie R, Tahir A. Assessment of nutritional status and fluid deficits in advanced cancer. *American Journal of Hospice & Palliative Care*. 2003 Nov-Dec; 20(6):465-473.
- Stewart GD, Skipworth RJE, Fearon KCH. Cancer cachexia and fatigue. *Clinical Medicine*. 2006 Mar-Apr; 6(2):140-3.
- Fearon et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *The Lancet Oncology*. 2011.
- Kemik O, Sumer A, Kemik AS, Hasirci I, Purisa, S, Dulger AC, et al. The relationship among acute-phase response proteins, cytokines and hormones in cachectic patients with colon cancer. *World Journal of Surgical Oncology*. 2010; 8:85.
- Blum D, Omlin A, Fearon K, Baracos V, Radbruch L, Kaasa S, et al. Evolving classification systems for cancer cachexia: ready for clinical practice? *Support Care Cancer*. 2010; 18: 273-279.
- Bozzetti F, Mariani L. Defining and classifying cancer cachexia: a proposal by the SCRINIO Working Group. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2009; 33(4):361-367.
- Churm D, Andrew IM, Holden K, Hildreth AJ, Hawkins C. A questionnaire study of the approach to the anorexia-cachexia syndrome in patients with cancer by a staff in a district general hospital. *Support Care Cancer*. 2009; 17: 503-507.
- Lasheen W, Walsh D. The cancer anorexia-cachexia syndrome: myth or reality? *Support Care Cancer*. 2010; 18:265-272.
- Strasser F, Bruera ED. Update on anorexia and cachexia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2002 Jun; 16(3):589-617.
- Blum D, Omlin A, Fearon K, Baracos V, Radbruch L, Kaasa S, Strasser F. Evolving classification systems for cancer cachexia: ready for clinical practice? *Support Care Cancer*. 2010 Mar; 18(3):273-9.
- Kwang AY, Kandia M. Objective and Subjective Nutritional Assessment of Patients with Cancer in Palliative Care. *AM J HOSP PALLIAT CARE*. 2010 March; 27(2):117-26
- Barton BE. IL-6-like cytokines and cancer cachexia: consequences of chronic inflammation. *Immunol Res*. 2001;23(1):41-58.

TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

MEDICAMENTOS E NUTRACÊUTICOS PRECONIZADOS NO TRATAMENTO DA CAQUEXIA INDUZIDA PELO CÂNCER

O paciente que apresenta a síndrome da caquexia/anorexia no decorrer da doença oncológica deve ser minuciosamente avaliado no início e durante o tratamento, pois pode apresentar alterações clínicas que influenciam a ingestão de alimentos e o estado nutricional. Pacientes com câncer são submetidos a tratamentos de modalidades diversas. O tratamento farmacológico é responsável por efeitos colaterais muitas vezes graves, principalmente quando os quimioterápicos são utilizados.

O tratamento quimioterápico e radioterápico frequentemente induz anorexia, náusea, vômitos, diarreia, mucosites, anemia e imunossupressão. Estas condições contribuem com a piora nutricional. Logo, estas condições devem ser tratadas.

As doenças infecciosas e as inflamatórias podem contribuir para a perda ponderal e a desnutrição. O exame clínico deve incluir avaliação oral, dentária, otorrinolaringológica, dermatológica, reumatológica, ginecológica e gastroenterológica. A avaliação laboratorial inicial deve incluir hemograma, ureia, creatinina, eletrólitos, proteínas totais e frações, enzimas hepáticas, coagulograma, ferritina, hormônios da tireóide, proteína C reativa, VHS, urina tipo I e urocultura. Devem-se direcionar os outros exames complementares de acordo com os sintomas e de acordo com o acometimento topográfico do tumor.

Sempre lembrar que algumas condições infecciosas podem cursar sem manifestações clínicas, como no caso de algumas infecções urinárias, infecções dentárias, sinusites, pneumonias, osteomielites, tíneas.

As condições gastroenterológicas devem ser questionadas. Doenças como refluxo gastroesofágico, esofagite, gastrite, úlceras pépticas, síndromes de má absorção, hepatites, constipação intestinal, colites, diarreias, doença hemorroidária, fissuras devem ser adequadamente diagnosticadas e tratadas. O refluxo gastroesofágico pode levar a pneumonias aspirativas, principalmente no idoso.

O perfil metabólico deve incluir avaliação da tireóide, diabetes mellitus, metabolismo do cálcio, creatinofosfoquinase, perfil renal e hepático.

A avaliação da saúde mental é fundamental. A depressão, o estresse emocional e o isolamento

social são problemas frequentes e influenciam a ingestão alimentar.

Deve-se também investigar as alterações do sono, avaliar a presença de confusão mental, agitação, dependência ao álcool e drogas ilícitas.

A avaliação da intensidade da dor também deve ser monitorada durante todo o trajeto da enfermidade. Precocemente o controle da dor deve ser instituído. A dor moderada e intensa, se não adequadamente tratada, pode levar a alterações comportamentais que influenciam negativamente a ingestão alimentar.

Pacientes idosos apresentam enfermidades associadas que se somam ao câncer atual. A relação entre perda de peso e mortalidade do idoso em um ano de doença é muito significativa. No idoso, a recuperação do peso, após a cura da doença causadora da perda ponderal, é mais lenta do que em indivíduos jovens e, em alguns casos, o idoso continua perdendo peso, mesmo após cura.

Pacientes hospitalizados e inativos podem ter maior dificuldade em se alimentar. A avaliação do ambiente em que o paciente vive é muito importante, levando em consideração os hábitos, a cultura, o acesso ao alimento, as condições de higiene, os fatores de estresse durante a refeição, a temperatura dos alimentos, o tempo e o período das refeições. O ambiente e a oferta do alimento devem ser apropriados para cada caso. Os pacientes que perderam a autonomia e, portanto, não conseguem se alimentar sozinhos, precisam de estratégia precoce no controle da ingestão alimentar quer seja por boca ou cateter ou ostomia. Os familiares e cuidadores devem ser treinados e alertados a prestar pleno auxílio.

Questões simples devem ser feitas:

- Paciente recebe assistência para se alimentar?
 - Paciente consegue mastigar o alimento?
 - Qual estado oral e dentário do paciente?
 - Paciente consegue deglutir? Apresenta refluxo?
 - Paciente mora sozinho?
 - Apresenta períodos de confusão mental ou desorientação?
 - Paciente é capaz de tomar medicações e realizar auto-cuidado?
 - Apresenta regras rígidas para alimentação?
 - Paciente gosta da comida ofertada? Quem prepara o alimento?
 - Paciente tem condições econômicas suficientes?
 - Paciente escuta bem? Enxerga bem?
- É fundamental estabelecer rotinas que incluam recreações e atividades físicas adequadas para cada

caso. Além disso, deve-se evitar dietas rígidas e restrições físicas.

Pacientes com caquexia e em cuidados paliativos necessitam de abordagem que permita a melhora da qualidade de vida. O tratamento da caquexia deve ser precoce, tratando preferencialmente a causa.

Casos em que todos os cuidados acima foram tomados e mesmo assim há persistência de anorexia, perda de peso e desnutrição exigem tratamento com terapia nutricional e/ou tratamento medicamentoso.

O melhor tratamento para a síndrome da caquexia/anorexia é a cura do câncer. No entanto, esta não é a realidade de um paciente com doença oncológica avançada. Outras opções destinam-se ao aumento da ingestão alimentar, item já abordado neste consenso. Muitas vezes, deve-se associar ou até mesmo garantir o aumento dessa ingestão pelo tratamento farmacológico.

Como a maioria dos estudos controlados e randomizados não demonstrou benefícios da intervenção nutricional isolada no ganho de peso e na qualidade de vida, o tratamento da caquexia passa a ser associado ao uso de grande variedade de agentes farmacológicos, cujo objetivo principal é obter melhora na qualidade de vida do paciente oncológico. As tabelas 1 e 2 apontam de maneira resumida os principais fármacos utilizados, procurando ilustrar as medicações mais importantes utilizadas e as drogas emergentes no manuseio da síndrome caquexia/anorexia. TABELAS (1) e (2).

Dentre os medicamentos de maior evidência destacam-se:

A- ESTIMULANTES DE APETITE:

1- PROGESTÁGENOS:

Medicamentos de primeira linha para o tratamento da caquexia tumoral. Estudos prospectivos controlados e randomizados evidenciam o benefício do uso de acetato de megestrol e acetato de medroxiprogesterona na síndrome caquexia/anorexia. São fármacos sintéticos derivados da progesterona. O acetato de megestrol apresenta eficácia superior quando comparado com outras classes.

A- Acetato de Megestrol,

- ▶ Nome comercial: Megestat®
- ▶ Categoria farmacológica: agente antineoplásico, hormônio, estimulante de apetite
- ▶ Apresentação:
 - comprimidos (160 mg/cp)
 - Solução oral: 40mg/mL solução com 240 mL pode ser administrada com água, suco.
- ▶ Dose: Iniciar com 160 mg VO e progredir conforme resposta clínica para 400-1200mg/dia. Dose ideal: 800 mg/dia
- ▶ Indicação: tratamento paliativo para o câncer de mama e endométrio, tratamento da caquexia e anorexia ou perda inexplicável de peso.

▶ Mecanismos de ação: Agente progestacional e anti-inflamatório, atua como inibidor do neuropeptídeo Y (Neuropeptídeo orexígeno) no hipotálamo, modula os canais de cálcio no núcleo ventro medial (NVM) do hipotálamo conhecido como centro da saciedade. Age também na inibição de citocinas pró-inflamatórias IL-1, IL-6 e TNF. Os estudos com megestrol evidenciam melhora do peso, apetite e qualidade de vida. Apesar do favorável efeito para imagem corporal os derivados de progesterona promovem maior aumento de massa gorda e não de massa magra. Altas doses de acetato de megestrol produzem aumento de peso e apetite, enquanto que doses baixas 300mg produzem apenas aumento do apetite.

- ▶ Excreção: urinária e fezes
- ▶ Metabolismo: Hepático

▶ Meia vida: 13-105 horas com pico de ação em 1-3 horas

▶ Interações medicamentosas: as aminoglutetimidas podem aumentar o metabolismo dos progestágenos. Monitorar o uso combinado com ervas e alimentos ex: mandioca, planta medicinal raiz vermelha (*bloodroot*), erva de damiana e álcool.

▶ Monitorar: pressão arterial, peso, glicemia, fenômenos tromboembólicos.

▶ Efeitos colaterais: Fenômenos tromboembólicos, hiperglicemia, hipertensão, sangramento uterino supressão e insuficiência adrenal, retenção hídrica (se retirado abruptamente), impotência, ansiedade e insônia.

▶ Contra indicação: antecedentes de trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar

Nível de evidência: B para tratamento da anorexia e caquexia do câncer.

2-CORTICÓIDES:

Fármacos previamente utilizados como primeira linha para síndrome caquexia/anorexia. Podem ser utilizadas dexametasona, prednisolona e metilprednisolona.

Mecanismo de ação:

O mecanismo de ação dos corticóides sobre o apetite deve-se à inibição das proteínas pró inflamatórias IL-1 e TNF- α . Essas diminuem a ingestão e atuam sobre os receptores anorexígenos como a leptina, o fator de liberação de corticotropina e a serotonina. Também aumentando o nível do neuropeptídeo Y que é responsável pelo aumento de apetite.

A ação que gera o bem estar e o aumento de apetite (diminuem a náusea e melhoram a astenia) é limitante em período de quatro semanas.

Melhoram portanto em curto prazo, o apetite e a ingestão alimentar sem assegurar ganho de peso. Devido à ação limitada e aos efeitos colaterais é o medicamento de escolha para pacientes em fase avançada da doença oncológica, gerando melhora na qualidade de vida, porém sem efeito na diminuição da mortalidade.

▶ Efeitos colaterais: Imunossupressão, hiperglicemia, osteoporose, fraqueza muscular, delírios, insônia, irritabilidade, *cushing*, candidíase oral.

Fármacos/doses:

- a- Dexametasona (Decadron®, Decadronal®, Duodecadrom®) 2-8mg /dia: via oral EV ou SC
- Formas de apresentação:
 - Comprimidos: 0,5 mg/cp; 0,75mg/cp; 4mg/cp
 - Elixir: 0,5mg/5mL; 0,1mg/1mL
 - Injetável: 2mg/1mL; 10mg/2mL; 16mg/2mL
- Preferir dar o medicamento pela manhã e no início da tarde para evitar insônia
- b- Prednisolona: (Predisin®, Prednisolon®, Prelone®) ação intermediária, 5 mg/cp VO 8/8hs
- Formas de apresentação:
 - Comprimidos: 5mg/cp, 20mg/cp
 - Solução oral: 3mg/mL; 6,7mg/mL
- c- Metilprednisolona: 125 mg IM (Solumedrol®)

3-ANABOLIZANTES:

O termo esteroides anabólicos se refere à testosterona e derivados.

3.A – TESTOSTERONA:

▶ Classificação: Anabolizante esteróide, derivado sintético

▶ Modo de ação e metabolismo: promove acúmulo de proteína e impede a perda progressiva de nitrogênio associada à caquexia³. O benefício potencial em aumentar a massa corporal não é persistente⁴. A testosterona liga-se aos receptores androgênicos. Sofre modificação para dihidrotestosterona, que

também age no receptor androgênico. Sofre depois processo de aromatização para estrógeno. Outros mecanismos incluem efeito anticatabólico por interferir na expressão de receptores glicocorticóides e ainda por gerar alterações de comportamento².

Indicações clínicas: disfunções hipogonadais em homens, atraso da puberdade, promoção do crescimento e em doenças crônicas associadas ao catabolismo, anorexia e caquexia.

Efeitos colaterais: masculinização, retenção de fluidos e hepatotoxicidade³.

4- CLORIDRATO DE CIPROEPTADINA:

Antihistamínico piperimídico e antagonista forte do receptor histamínico H₁. Importante bloqueador serotoninérgico (5HT) na musculatura lisa, fraca ação anticolinérgica e média atividade como depressor do sistema nervoso central. É efetivo no controle de fenômenos alérgicos na pele, particularmente quando acompanhados de prurido^{2,3}. Útil em condições como cefaléia e anorexia devido ao bloqueio 5HT. Atua como antagonista serotoninérgico no centro do apetite hipotalâmico, com o aumento do apetite^{1,3}.

5- ANTIINFLAMATÓRIOS NO HORMONAIS:

Os fármacos antiinflamatórios não hormonais (AINH) de uso terapêutico geral são vários. Também são muito utilizados para tratamento da febre em pacientes com câncer¹.

▶ Mecanismo de ação: inibidores da síntese de prostaglandinas².

O Ibuprofeno, na dose de 400mg, três vezes ao dia, foi demonstrado que diminui os níveis de proteínas de fase aguda, de interleucina-6 e cortisol e normalizou a cinética das proteínas totais corporais em alguns pacientes com câncer colorretal^{4,5}. Em estudo envolvendo pacientes com neoplasia de pâncreas, estabilizou o peso e melhorou a qualidade de vida, talvez por diminuição do gasto energético^{6,7}.

A indometacina, na dose de 50mg, duas vezes ao dia, em extenso estudo duplo mascarado, com pacientes portadores de tumores sólidos, obteve impacto no estado geral dos pacientes e na sobrevida geral⁸.

Estas medicações podem ter algum papel no tratamento paliativo da febre e da caquexia em pacientes com câncer⁹, apesar dos efeitos colaterais gastrointestinais. Os AINEs agem pela inibição da produção de prostaglandinas pelas enzimas COX-1 e COX-2.¹

Os inibidores seletivos de COX-2, como o celecoxibe, apresentam menor toxicidade gastrointestinal e menor inibição da atividade das plaquetas. Por esse motivo, são alternativas terapêuticas em relação aos AINEs¹⁰. Os inibidores de COX-2, em modelos experimentais, demonstraram atividade antiangiogênica e anti-tumoral¹¹.

6- ANTI-FATOR DE NECROSE TUMORAL (ANTI-TNF α):

A pentoxifilina é uma metilxantina e pode inibir a produção de TNF- α pelos monócitos e linfócitos.

7- RECOMENDAÇÕES:

Apesar do surgimento de vários medicamentos para o tratamento da síndrome da caquexia/anorexia, somente os glucocorticóides e os agentes progestacionais têm mostrado algum benefício no tratamento no tratamento paliativo. A dexametasona deve ser considerada em tratamentos de dias a semanas. Para pacientes com maior expectativa de vida, o megestrol é mais apropriado.

O principal benefício associado a estes fármacos é o aumento do apetite e o ganho de peso. Contudo, não há aumento na expectativa de vida na qualidade de vida. Por esse motivo, o uso dos corticóides ou agentes progestacionais deve ser realizado após detalhada discussão sobre os riscos e potenciais benefícios no paciente com câncer sintomático. Os agentes que têm ganho destaque são os anti-TNF.

TABELA 01 – MEDICAMENTOS PRECONIZADOS NO TRATAMENTO DA CAQUEXIA INDUZIDA PELO CÂNCER														
Medicamento	Nome comercial	Classif. farmacológica	Metabolismo	Mecanismos Ação na Caquexia	Indicação clínica	Apresentação	Dose	Vias Administração	Meia Vida	Horários	Precauções	Toxicidade	Interação medicamentosa	Nível Evidência
Megestrol	Megestat®	Agente antineoplásico, Hormônio, estimulante de apetite	Metabolismo Hepático, eliminação renal e fezes	Agente progestacional e anti-inflamatório. Inibidor do neuropeptídeo Y (Neuropeptídeo orexigeno) no hipotálamo, modula canais de cálcio no núcleo ventro medial (NVM) do hipotálamo (centro da saciedade). Inibe citocinas pró-inflamatórias IL-1, IL-6 e TNF.	Tratamento paliativo para o câncer de mama e endométrio, Caquexia, Anorexia. Perda inexplicável de peso	160 mg/cp 40mg/ml-solução oral	Início: 160 mg Progressão: conforme resposta clínica Meta: 400-1200mg/dia Ideal:800 mg/dia	Via oral		2x ao dia Pode ser administrada com água, suco	História prévia de fenômenos tromboembólicos TVP, TEP, gravidez	Fenômenos tromboembólicos, hiperglicemia, hipertensão, sangramento uterino supressão e insuficiência adrenal, retenção hídrica, (se retirado abruptamente), impotência, ansiedade e insônia	Aminoglutetimidás podem aumentar o metabolismo dos progestágenos. Monitorar o uso combinado com ervas e alimentos ex: mandioca, planta medicinal raiz vermelha (bloodroot), erva de damiana e álcool	B para caquexia e anorexia
Dexametasona	Decadron® Decadronal® Duodecadrom®	Corticóide Antiinflamatório hormonal Anti emético	Hepático	Inibe proteínas pró inflamatórias IL-1 e TNF- β que diminuem a ingestão e atuam sobre os receptores anorexígenos como a leptina, o fator de liberação de corticotropina e serotonina. Aumento nível do neuropeptídeo Y (responsável pelo aumento de apetite)	1ª linha para síndrome anorexia caquexia Agente de ação antiinflamatória e imunossupressora para várias doenças clínicas. A ação de bem estar e aumento de apetite (↓ náusea e melhora astenia) . ↑ curto prazo o apetite e ingestão alimentar sem assegurar ganho de peso. Devido sua ação limitada e efeitos colaterais é o fármaco de escolha para pacientes em fase avançada da doença oncológica com melhora na qualidade de vida porém não reduz mortalidade	0,5 mg/cp; 0,75mg/cp; 4mg/cp Elixir: 0,5mg/5ml; 0,1 mg/1ml Injetável: 2mg/1ml; 10mg/ 2ml; 16mg/2ml	2-8mg /dia Limite: 4 semanas	Via oral Intravenosa Subcutânea	Até 72 h	Preferir dar doses pela manhã e início da tarde para evitar insônia	Imunossupressão, hiperglicemia, osteoporose, fraqueza muscular, delírios, insônia, irritabilidade, cushing, candidíase oral	Imunossupressão		
Talidomida	Talidomida	Inibidor da angiogênese, imunomodulador sistêmico, Bloqueador TNF		Bloqueador do fator de necrose tumoral (TNF)	Eritema nodoso Mieloma múltimo Caquexia	100 mg/cp	100 a 300mg 1x/dia	Via oral		Geralmente à noite por causar sonolência	Proibido em gestante. Possui recomendações especiais para seu uso	Teratogênico Pode causar dor neuropática		
Pentoxifilina	Trental®	Agente redutor viscosidade sanguínea	Inibe CYP 1 A2 (pouco)	Agente bloqueador do fator de necrose tumoral (TNF)	Claudicação intermitente na doença arterial obstrutiva crônica Caquexia		400mg 3 xs/dia	Via oral		Às refeições	Contra-indicado em casos de hemorragia retineana ou cerebral recente	Necessita de correção da dose conforme doença renal: Clcr<60 ml/min: 400mg 2 xs/dia. Clcr<20 ml/min: 200mg 1 xs/dia ou 400mg em dias alternados.	Ciprofloxacino- pode aumentar a concentração da pentoxifilina e desencadear efeitos tóxicos. Antihipertensivos- potencializa efeitos hipotensivos dos antihipertensivos. Antiagregantes plaquetários: potencializa efeitos antiplaquetários dos antiagregantes plaquetários Hepática: potencializa anticoagulação pela heparina. Cetorolaco: potencializa risco de hemorragia. Esta associação deve ser evitada.	
Medicamento	Nome comercial	Classif. farmacológica	Metabolismo	Mecanismos Ação na Caquexia	Indicação clínica	Dose	Vias Administração	Meia Vida	Horários	Precauções	Toxicidade	Interação medicamentosa	Nível Evidência	
Cipionato de Testosterona	Depoteron® (Sigma Pharma)	Anabolizante esteróides, derivados sintéticos		Acumulam proteína e impedem a perda progressiva de nitrogênio associada a caquexia. Aumento da massa corporal não é persistente. A testosterona liga-se aos receptores androgênicos. Sofre modificação para dihidrotestosterona, que também age no receptor androgênico. Sofre depois processo de aromatização para estrógeno. Outros mecanismos incluem efeito anticatabólico por interferir na expressão de receptores glucocorticóides e ainda por alterações de comportamento	Disfunções hipogonadais em homens, atraso da puberdade, promoção do crescimento e em doenças crônicas associadas ao catabolismo, anorexia e caquexia	200mg/dose	50 a 400 mg -a cada 2 a 4 semanas	IM			Masculinização, retenção de fluidos e hepatotoxicidade			
Undecanoato de Testosterona	Androxon ® (Organon do Brasil)					40 mg	Início: 120 a 160mg por 3 semanas Manutenção: 40 a 120 mg por dia	IM						
Undecilato de Testosterona	Nebido® (Schering)					1000mg/amp	1000mg a cada 10 a 14 semanas	IM						
fenilpropionato de testosterona (60mg)* isocaproato de testosterona (60mg)*, propionato de testosterona (30mg) *e decanoato de testosterona (100mg)*	Durateston® (Organon do Brasil)						1 ampola a cada 3 semanas.	IM						
Mirtazapina	Remeron®	Antidepressivo. Alfa-2-antagonista	CYP1A2 CYP2D6				Iniciar: 7,5 mg/d dose única à noite. Dose usual: 15-30 mg/dia Dose Máxima (geriátrica): 45 mg/dia	VO		À noite	Risco de suicídio Não suspender abruptamente		Não utilizar com os alfa2-agonista, clonidina	
Clonidrato Ciproptadina	Apetivton BC® (Cifarma); Cobactin® (Zambon) Cobavit® (Cifarma) Cobavital® (Solvay Farma)	Antihistaminico piperimídico e Antagonista serotoninérgico	hepático, no sistema citocromo P-450 e um pouco renal	Antagonista forte do receptor histaminico H ₁ e importante bloqueador serotoninérgico (5HT ₁) na musculatura lisa, fraca ação anticolinérgica e média atividade como depressor do sistema nervoso central. É efetivo no controle de fenômenos alérgicos em pele, particularmente acompanhado de prurido ²³ . Útil em condições como cefaléia e anorexia devido ao bloqueio 5HT. Atua como antagonista serotoninérgico no centro do apetite hipotalâmico, com o aumento do apetite		(Cifarma) Xarope, embalagem de 240ml. Composição por 5 ml: 4 mg de cloridrato de ciproptadina ; 0,6mg de cloridrato de tiamina; 0,75mg de riboflavina; 0,67mg de cloridrato de pirodoxina; 6,67mg de nicotinamida; 21,67mg de ácido ascórbico (Zambon) Microcomprimidos: caixas com 16 unidades. Cada unidade: 4mg cloridrato de ciproptadina e 1 mg cobamamida Xarope: frascos com 120ml, sabores morango ou cereja Cada 5ml: 4mg de cloridrato de ciproptadina e 1mg de cobamamida (Cifarma) Microcomprimidos: caixas com 16 unidades. Cada unidade: 4mg cloridrato de ciproptadina e 1mg cobamamida. Xarope: frascos com 100ml, cada 5ml: 4mg de cloridrato de ciproptadina e 1mg de cobamamida. (Solvay Farma) Microcomprimidos: caixas com 16 unidades. Cada unidade: 4mg cloridrato de ciproptadina e 1 mg cobamamida. Xarope: frascos com 100ml, cada 5ml: 4mg de cloridrato de ciproptadina e 1mg de cobamamida.	Adultos: 4mg cloridrato de ciproptadina via oral três vezes ao dia	VO	administrar antes das refeições	glaucoma, úlcera péptica estenosante, hipertrofia prostática sintomática				
Canabinóide	Ilícito no Brasil													

Medicamento	Nome comercial	Classif. farmacológica	Metabolismo	Mecanismos Ação na Caquexia	Indicação clínica	Apresentação	Dose	Vias Administração	Meia Vida	Horários	Precauções	Toxicidade	Interação medicamentosa	Nível Evidência
Ibuprofeno	Advil®, Alivium®, Buscofem®, Dalsy®, Doralivgotas®, Ibuprofen®, Motrin®, Uniprofen®	Anti-inflamatório não hormonal (AINH)	Hepático, eliminação renal ou hepática (inibidores COX-2) e biliar	Inibidores da síntese de prostaglandinas. Ibuprofeno, na dose de 400mg, três vezes ao dia diminui os níveis de proteínas de fase aguda, de interleucina-6 e cortisol e normalizou a cinética das proteínas totais corporais em alguns pacientes com câncer colorretal. Em portadores de neoplasia de pâncreas estabilizou o peso e melhorou a qualidade de vida, talvez por diminuição dos gastos energéticos			400mg de 6/6horas ou até de 4/4h dose máxima diária: 2.400mg	VO			Náuseas, vômitos, dor epigástrica, azia, úlceras gastro-duodenais, sangramentos, nefrototoxicidade, hepatotoxicidade e reações cardiovasculares	Contraindicado na vigência de dispênsia, úlcera gástrica ou duodenal, sangramentos ou coagulopatia e nos pacientes de risco cardiovascular ou com alterações renais		
Indometacina	Indocid®			A indometacina, na dose de 50mg, duas vezes ao dia, em um extenso estudo com duplo cego, em pacientes com tumores sólidos, obteve impacto no estado geral dos pacientes e na sobrevida geral. Estas medicações podem ter algum papel no tratamento paliativo da febre e da caquexia em pacientes com câncer, apesar dos efeitos colaterais gastrointestinais. Os AINH agem pela inibição da produção de prostaglandinas pelas enzimas COX-1 e COX-2.			Dose: 25 a 50mg de 12/12h ou 8/8h dose máxima diária: 150mg							
Naproxeno	Flamaprox®, Flanax®, Naprofen®, Naprozyn®						Dose: 250mg a 500mg de 12/12h dose máxima diária: 1000mg							
Celecoxibe	Celebra®			A indometacina, na dose de 50mg, duas vezes ao dia, em um extenso estudo com duplo cego, em pacientes com tumores sólidos, obteve impacto no estado geral dos pacientes e na sobrevida geral			Dose: 200mg/dia ou 10mg 12/12h, dose máxima diária: 400mg							
Sulfato de Hidrazina														
	Ertanecept (importado)													
	Infliximab (importado)													
Ácido eicosapentaenoico														
Metoclopramida	Plasil®, Plamet®													

TABELA 02 - NUTRACÊUTICOS

Nutraceutico	Metabolismo	Mecanismos Ação na Caquexia	Indicação clínica	Apresentação	Dose	Vias Administração	Meia Vida	Horários	Precauções	Toxicidade	Interação medicamentosa	Nível Evidência
Ômega 3 (Ester etil ácido ômega-3) (óleo de peixe)			Hipertrigliceridemia Nefropatia por IgA	1g/cp	4g/d de uma só vez ou fracionada em duas vezes	VO			Alergia a peixe. Pode elevar AT e LDL, necessita de monitorização		Pode prolongar o INR nos pacientes anticoagulados com varfarina. Pode aumentar ação dos antiagregantes plaquetários	
L-Carnitina	Carnitina, L-carnitina, Levocarnitina (retirado do mercado pela ANVISA)	Composto metabólico natural que funciona como carregador das moléculas de ácidos graxos de cadeia longa dentro da mitocôndria, facilitando a produção de energia. A deficiência de carnitina acumula excessivamente ésteres da Acetilcoenzima A e interrompe o metabolismo intermediário.	Reposição de carnitina nos pacientes deficientes, geralmente, por reduzida ingestão de carne (insuficiência renal crônica dialítica, insuficiência cardíaca, arritmia)	1g/flaconete de 10 ml	Oral: 2 a 3 xs/d ou 1 a 3 g/dia (solução) IV: 50 mg/kg/d dividida em duas doses, titulado com base na resposta clínica individual	VO IV		Dissolvida em suco ou água durante as refeições. Deve ser consumido lentamente. As doses devem ser espaçadas a cada 3 ou 4 horas ao longo do dia, preferencialmente durante a alimentação.	IRC dialítica pode acumular metabólitos tóxicos. Convulsivos-pode aumentar a frequência das convulsões.	Nível sérico normal da carnitina 40-50mcmol/l. Recomenda-se manutenção sérica entre 35-60 mcmol/l		
Leucina	Leucina isolada ou em associação aos ácidos graxos ramificados- da sigla em inglês BCAA (valina, isoleucina e leucina)	Nutraceutico	Aminoácido essencial									
Hidroximetilbutirato (HMB) (hidroxi β-metilbutirato)	É metabólito aminoácido essencial leucina	Anticatabólico que reduz a quebra proteica muscular pelo desvio do metabolismo proteico em direção aos novos músculos em crescimento, que resulta num maior ganho muscular. HMB aumenta a produção muscular e o gasto da gordura durante exercícios intensos.	Aumento da massa muscular		500-1000mg 3xs/dia	VO			Não descrita	Não descrita	Não descrita	
Flavonoides/ Flavocoxid (planta flavonóide e zinco)	Glucoronidação e sulfatação	Inibição inespecífica da ciclooxigenase (COX) e lipooxigenase (5-LOX), propriedade antioxidante e anticitocina	Osteoartrite e caquexia	250mg + 50mg/cp ou 500mg+50mg/cp(flavoxid+zinco)	250-500mg 12/12h	VO	Início de ação 1 a 2h	Estômago vazio, isto é, 1h antes ou 2h depois das refeições	Pode causar sangramento e úlcera gastrointestinal		Não associar com outros AINH, inclusive AAS. Pelo risco de sangramento. Aparentemente não há interação	
Melatonina (N-acetil-5-hidroxitriptamina)	Indisponível no Brasil	É hormônio secretado pela glândula pineal nas 24h do ritmo circadiano, regulando ciclo sono/vigília. Além de induzir o sono, regula a secreção do hormônio do crescimento e gonadotrófico. Possivelmente tenha ação antioxidante			0,5-10 mg/dia	Via oral		À noite	Melatonina reduz tolerância à glicose e a sensibilidade à insulina podendo interagir com hipoglicemiantes orais e insulina.	Melatonina altera a disposição de fármacos por inibição in vitro das isoenzimas: CYP1A2: clozapina, haloperidol, fluvoxamina. CYP2C9: AINH, fenitoína, varfarina, zafirlucast	Fármacos que depletam vitamina B6 inibem a síntese da melatonina a partir da via triptofano-serotonina-melatonina. Ex: diuréticos de alça, hidralazina e teofilina. Em associação com nifedipina pode aumentar a pressão arterial. Interação com atineoplásticos, anticonvulsivantes, DHEA, equinacea e folatos	

REFERÊNCIAS

- Kuhn CM. Anabolic Steroids. Recent Progress in Hormone Research. 2002; 57:411-434
- Kickman AT. Pharmacology of anabolic steroids. British Journal of Pharmacology. 2008; 154:502-521
- Argilés JM. Optimal management of cancer anorexia-cachexia syndrome. Cancer Management and Research. 2010; 2:27-38
- Loprinzi CL, Jatoti A. Pharmacologic management of cancer anorexia/cachexia www.uptodate.com Last literature review version 18.
- Cyproheptadine <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00434>
- Goodman and Gilman's. Manual of pharmacology and therapeutics. 11th ed., 2008
- Akio Inui, MD, PhD. Cancer anorexia-cachexia syndrome: current issues in research and management. J Clin. 2002; 52:72-91
- Cyproheptadine <http://www.drugs.com/pro/cyproheptadine.html>
- Inui A. Cancer Anorexia-Cachexia Syndrome: Current Issues in Research and Management CA Cancer. J Clin 2002;52:72-91
- Solomon DH. NSAIDs. Therapeutic use and variability of response in adults, 2011 www.uptodate.com
- <http://www.drugbank.ca/drugs>

- McMillan DC, Leen E, et al. Effect of extended ibuprofen administration on the acute phase protein response in colorectal cancer patients. Eur J Surg Oncol. 1995;21:531-534.
- Preston T, Fearon KC, McMillan DC, et al. Effect of ibuprofen on the acute-phase response and protein metabolism in patients with cancer and weight loss. Br J Surg. 1995;82:229-234.
- Wigmore SJ, Falconer JS, Plester CE, et al. Ibuprofen reduces energy expenditure and acute-phase protein production compared with placebo in pancreatic cancer patients. Br J Cancer. 1995;72:185-188.
- McMillan DC, Wigmore SJ, Fearon KC, et al. A prospective randomized study of megestrol acetate and ibuprofen in gastrointestinal cancer patients with weight loss. Br J Cancer. 1999;79:495-500.
- Lundholm K, Gelin J, Hyllander A, et al. Anti-inflammatory treatment may prolong survival in undernourished patients with metastatic solid tumors. Cancer Res. 1994;54:5602-5606.
- Inui A. Cytokine and sickness behavior: Implications from knockout animal models. Trends Immunol;22:469-473.
- Mantovani G, Maccio A, Massa E, et al. Managing cancer-related anorexia / cachexia. Drugs 2001;61:499-514.
- Masferrer JL, Leahy KM, Koki AT, et al. Antiangiogenic and antitumor activities of cyclooxygenase-2 inhibitors. Cancer Res 2000;60:130

MEDIDAS DIETÉTICAS

No câncer avançado, os objetivos da intervenção nutricional têm como ênfase promoção da qualidade de vida e alívio dos sintomas do paciente. Especialmente neste caso, o plano de cuidado nutricional proposto deve envolver a discussão ética entre os profissionais, o paciente e sua família (Eberhardie, 2002; Strasser & Bruera 2002, Fearon et al., 2011). Nessa etapa, é importante conhecer as preferências e os hábitos alimentares do paciente a fim de desenvolver estratégias que favoreçam manutenção ou melhor qualidade de vida (Schwerin et al., 1982; Feuz & Rapin, 1994; Pettey et al., 1998; Pereira, 2008; Murray, 2009). A prescrição médica de dieta via oral para conforto pode ser uma estratégia utilizada. As alterações no paladar e olfato, frequentemente presentes em pacientes com caquexia e câncer avançado, limitam o consumo alimentar via oral. O controle desses sintomas, bem como da saciedade precoce e do funcionamento intestinal, tornam-se importantes para favorecer a aceitação alimentar (Fearon et al., 2011).

Estratégias são úteis neste sentido e incluem a oferta de refeições menores e mais frequentes ao longo do dia (Pereira, 2008; Murray, 2009), incentivo para alimentação em ambiente agradável e, em especial, boa apresentação da refeição. Além disso, é necessário evitar o isolamento dos pacientes durante as suas refeições e tornar esse momento uma ocasião social (Murray, 2009; Stewart et al., 2006).

Incluem-se também nas recomendações para manejo da caquexia evitar agredir o paladar/odor, evitar refeições de alto conteúdo de gordura, que atrasa o esvaziamento gástrico, sendo percebida como saciedade precoce (Stewart et al., 2006).

Em estudo transversal prospectivo realizado com 151 pacientes com câncer avançado em programa de cuidados paliativos observou-se relação entre frequência das refeições e consumo energético total (Hutton et al., 2006). No grupo com fracionamento de seis refeições ao dia, com média de consumo energético de 30,5 kcal/kg/dia, também se observou redução de peso, indicando a dificuldade em garantir manutenção do peso em pacientes com síndrome da anorexia-caquexia e a necessidade do consumo em torno de 34 kcal/kg/dia para estes pacientes (Lundholm et al., 2004; Hutton et al., 2006).

A manutenção da ingestão energética é essencial para a sobrevida e é importante para qualidade de vida de pacientes com caquexia em cuidados paliativos (Morley, 2009). Em 50 pacientes com câncer avançado de pâncreas houve maior sobrevida nos doentes que apresentaram maior consumo energético quando comparados aos pacientes com baixo consumo energético (Okusaka et al., 1998).

Existe relação positiva e significativa entre densidade energética e consumo energético em 259 pacientes com câncer em cuidados paliativos. A maioria deles (66%) teve perda de peso > 5% nos últimos 6 meses (Wallengren et al., 2005).

Para favorecer a aceitação alimentar e aumentar a oferta energética por via oral, uma boa opção é a oferta de bebidas de maior valor energético que contenham variedade de proteínas e incluam produtos lácteos, sorvetes, frutas e sucos (Murray, 2009; Stewart et al., 2006).

A terapia nutricional oral também pode ser útil com a oferta de complementos alimentares calórico-protéicos com densidade de 1,5 kcal/mL, evitando que os mesmos substituam as refeições. Um modo de aperfeiçoar a oferta nutricional de complemento alimentar é fixar suas doses em horários regulares, com volume entre 200 e 400 mL diariamente para fornecer em torno de 300 a 600 kcal (Stewart et al., 2006). É necessário identificar precocemente a caquexia e implantar medidas profiláticas mais efetivas que as tentativas de reversão do quadro avançado.

A decisão de iniciar uma terapia nutricional em pacientes com câncer avançado deve incluir considerações

do paciente e de sua família, a sobrevida estimada do paciente e seus potenciais riscos e benefícios, segundo a diretriz da American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) (August et al., 2009).

TERAPIA NUTRICIONAL

A indicação de terapia nutricional para pacientes com câncer avançado ainda é controversa (Strasser & Bruera, 2002, August et al., 2009). O uso de complemento alimentar por via oral ou utilização da via enteral ou parenteral devem ser muito bem pensadas e discutidas individualmente (Ferrel & Coyle, 2001).

Segundo diretrizes da ASPEN, o uso paliativo da terapia nutricional em pacientes com câncer em fase terminal torna-se raramente indicado (grau de evidência B) (August et al., 2009). Em situações onde o paciente apresenta boa *Performance Status* (Estado de Desempenho), o crescimento do tumor é limitado e a principal causa da caquexia é o reduzido consumo alimentar, existe justificativa para utilização de Terapia Nutricional. É imprescindível balancear os benefícios da terapia nutricional no controle dos sintomas e na qualidade de vida do paciente com os problemas relacionados à terapia nutricional artificial, especialmente se por via parenteral, que pode incluir maior tempo de hospitalização e complicações do acesso venoso central (Stewart et al., 2006).

Quando indicada, a primeira e melhor opção é a Terapia Nutricional Oral (TNO) com a utilização de complementos nutricionais associado ao aconselhamento nutricional. A Terapia Nutricional Enteral (TNE) pode ser útil em pacientes que apresentam ingestão menor que 60% das suas recomendações energéticas em 5 dias, sem perspectiva de evolução (BRASIL, 2009) ou na impossibilidade de utilizar a via oral, com o trato gastrointestinal funcionando, no sentido de preservar a integridade intestinal, reduzir a privação nutricional, minimizar déficits nutricionais, controlar sintomas, oferecer conforto e melhorar a qualidade de vida desses pacientes (Bozzetti, 2001; Rosenfeld, 2006). A indicação é o uso de uma fórmula padrão polimérica (grau C de recomendação da ESPEN) (Arends et al., 2006). Na impossibilidade de TNE, a indicação da Terapia Nutricional Parenteral (TNP) pode ser avaliada.

Embora possam ocorrer eventos adversos causados pela nutrição parenteral, em pacientes cuidadosamente selecionados, observa-se sobrevida prolongada e melhora da qualidade de vida (August et al., 2009). Em 65 pacientes com câncer de pâncreas inoperável, estágio IV, que utilizaram nutrição parenteral domiciliar por 18 semanas verificou-se melhora no estado nutricional (Pelzer et al., 2010).

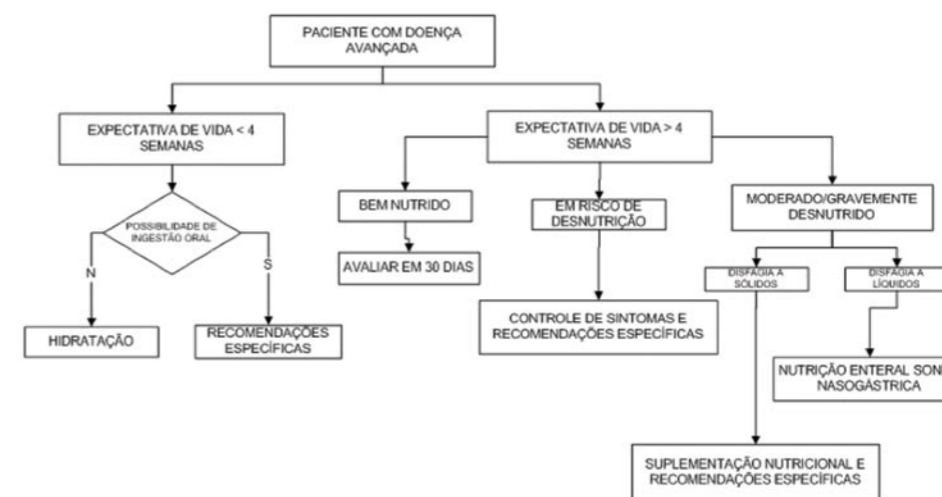
Segundo a *European Society for Parenteral and Enteral Nutrition* (ESPEN) não há evidências de que a nutrição parenteral melhora a anorexia ou astenia presente em pacientes em cuidados paliativos (Bozzetti et al., 2009). Neste sentido, ambas as diretrizes da ASPEN 2009 e ADA 2002 recomendam que a nutrição parenteral deve ser usada seletivamente e com cautela em doentes com câncer avançado em cuidados paliativos.

Exemplos de pacientes que demonstram resposta favorável a nutrição parenteral inclui aqueles com boa *performance status* (estado de desempenho), como Índice de Karnofsky (KPS) > 50, aqueles com obstrução intestinal inoperável, com sintomas mínimos envolvendo os principais órgãos, como cérebro, fígado e pulmões e com progressão indolente da doença (August et al., 2009).

Abaixo segue algoritmo da via de alimentação para pacientes em cuidados paliativos, sugeridos por Candela et al. (2006):

O estágio de caquexia em que o paciente se encontra deve ser avaliado e definido antes de se instituir a terapia nutricional (Bozzetti & Mariani, 2009).

Existem evidências, apontadas por estudos controlados e randomizados, dos benefícios da terapia nutricional de médio e longo prazo em pacientes com pré-caquexia



(Persson et al., 2002; Isering et al., 2004; Ravasco et al., 2002; Ravasco et al., 2005). Os dados sugerem que para este grupo de pacientes a terapia nutricional oral seja suficiente para obtenção de resultados positivos.

No entanto, na caquexia refratária os riscos de uma terapia nutricional artificial superam qualquer potencial benefício. Assim, nessa fase tem-se como foco o alívio de conseqüências 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).

De acordo com o consenso atual sobre definição da caquexia, a síndrome caracterizada pela perda de massa muscular não pode ser completamente revertida pela terapia nutricional convencional (Fearon et al., 2011). Alguns estudos apontaram que o benefício da intervenção nutricional em pacientes com caquexia em câncer parece ser limitado à desaceleração da perda de peso, sem restabelecimento do estado nutricional (Bozzetti, 1989). Neste sentido, torna-se necessário que o paciente e seu cuidador/familiar tenham ciência da condição de redução de peso involuntária e frequentemente irreversível, consequentes do quadro de caquexia (Bozzetti, 2009).

ÁCIDOS GRAXOS ÔMEGA-3

Entre os ácidos graxos ômega-3, ácido eicosapentaenóico (EPA) e docosahexaenóico (DHA) estão relacionados a redução da produção de citocinas inflamatórias e da anorexia associadas a diversas doenças crônicas (Meydani, 1996), incluindo o câncer.

Os efeitos dos AGs n-3 favorecem a síntese das prostaglandinas série 3 e leucotrienos da série 5, relacionados a imunocompetência e redução da resposta inflamatória, associado ao seu papel na inibição da COX-2 e sua ação na redução de citocinas pró-inflamatórias envolvidas na síndrome de caquexia do câncer (August et al., 2009).

Os ácidos graxos ômega-3, especialmente o EPA parece afetar um número de mediadores potenciais da caquexia (Barber, 2001), e exercer um possível efeito benéfico na caquexia induzida pelo câncer, apesar de ainda controverso (Arends et al., 2006).

Existem estudos com utilização de complementos alimentares enriquecidos de óleos de origem marinha contendo EPA e DHA e cápsulas com óleos de peixe contendo EPA e DHA ou EPA e DHA purificados.

Em 18 pacientes que receberam complemento alimentar contendo 2 g de EPA e 1 g de DHA/dia durante 3 semanas verificou-se que a combinação de suplementos poliméricos com 2 g de EPA e 1 g de DHA

podem prevenir a progressão da resposta de proteína de fase aguda em pacientes com câncer avançado e progressiva redução de peso, comparado ao grupo controle (Barber et al., 1999a).

Em outro ensaio clínico, 20 pacientes com adenocarcinoma pancreático irredutível foram orientados a consumir dois frascos de complemento alimentar enriquecido com óleo de peixe/dia, correspondendo a 2g de EPA em 600 kcal por dia, em adição a uma dieta normal. Verificou-se manutenção da gordura corporal, aumento da massa magra, aumentou significativo do KPS e do apetite, estabilidade das proteínas de fase aguda e redução significativa de interleucina-6 (IL-6) nestes pacientes (Barber et al., 1999b).

Revisão de estudos clínicos, que envolveram a utilização de complemento alimentar enriquecido de EPA 2 g em 600 kcal por dia e de estudos que utilizaram cápsulas de 3g de EPA por dia, 6g de EPA por dia ou 2,2 g de EPA e 1,4g de DHA por dia, sugere aumento de massa magra no grupo de pacientes que utilizaram o complemento alimentar enriquecido de óleo de peixe em relação à manutenção do peso em pacientes que recebem óleo de peixe ou EPA e DHA isolados. Isto pode sugerir a utilização do óleo de peixe como componente do complemento alimentar para mediar a caquexia e o estado metabólico, e possivelmente permitir que o fornecimento de nutrientes adicionais do complemento alimentar produzisse efeitos anabólicos em pacientes com câncer de pâncreas avançado (Barber, 2001).

Em outra revisão, sistemática, envolvendo 17 estudos controlados randomizados e observacionais prospectivos em pacientes com câncer avançado de pâncreas e do trato gastrointestinal alto com expectativa de vida maior que dois meses, avaliou a indicação da utilização dos ácidos graxos ômega-3 (AGs n-3). Observou-se aumento do peso e apetite, melhora da qualidade de vida, sugerindo-se a dose de pelo menos 1,5 g/dia da combinação atual de EPA e DHA (grau de evidência B). Nesta revisão sugere-se melhores resultados e tolerância com a utilização dos AGs n-3 como parte de uma fórmula nutricional com baixo teor de gordura e por um período de pelo menos 8 semanas de tratamento, grau de evidência C (Colomer et al., 2007).

Estudos de melhor qualidade usaram razão de 2:1 de EPA e DHA (Kenler et al., 1996; Fearon et al., 2003; Burns et al., 2004; Jatoti et al., 2004), porém outros estudos utilizaram somente o EPA apontando resultados positivos (Wigmore et al., 1996; Gogos et al., 1998; Zuidgeest-Van Leeuwen et al., 2000).

Ensaio clínico randomizado fase III que avaliou cinco diferentes tratamentos para caquexia do câncer

não encontrou resultados positivos no grupo que recebeu complemento nutricional com EPA (2,2 g/dia) no aumento de massa magra, diminuição do gasto energético basal ou melhora da fadiga. Todos os 25 pacientes desse grupo apresentaram redução de peso, estadios da doença III ou IV e 80% recebiam quimioterapia paliativa. O grupo tratado com EPA foi excluído do ensaio antecipadamente através do teste de eficácia com relação aos desfechos clínicos comparados aos outros grupos – critérios pré-estabelecidos na metodologia do estudo (Fearon et al., 2011).

A diretriz da ASPEN 2009 (August et al., 2009) aponta com grau de evidência B a suplementação com AGs n-3 como possível auxílio na estabilização do peso em pacientes com câncer com redução de peso involuntária e progressiva recebendo dieta oral, sugerindo a dose alvo de 2 g de EPA diariamente.

Portanto, a utilização de complementos alimentares enriquecidos de AGs n-3 pode ser útil na terapia nutricional para pacientes com caquexia do câncer avançado de pâncreas ou do trato gastrointestinal alto em cuidados paliativos

desde que avaliada individualmente e baseada em considerações do paciente e familiar.

TRATAMENTO NÃO MEDICAMENTOSO

CUIDADOS DE ENFERMAGEM COM A PELE DO PACIENTE CAQUÉTICO

A caquexia altera a regeneração tissular, a reação inflamatória e a função imunológica, tornando a pele dos pacientes mais predisposta às úlceras por pressão e lesões por fricção. Alguns indicadores nutricionais, como peso corporal e albumina, têm sido considerados preditores de risco para o desenvolvimento dessas feridas.

É fundamental estabelecer programas de prevenção institucional que subsidiem as intervenções da equipe multidisciplinar de saúde, em busca do controle dos fatores de risco que predispõem os pacientes às úlceras por pressão e lesões por fricção. O quadro abaixo lista os principais cuidados de enfermagem com a pele do paciente caquético.

Nível de evidência A
<ul style="list-style-type: none"> Realizar mudança de decúbito periódica de pacientes em risco de rompimento da integridade tissular, com o intuito de reduzir a duração e a magnitude da pressão sobre áreas corporais vulneráveis.¹⁻¹² Deve-se considerar o tipo de superfície de suporte utilizado para determinar a frequência da mudança de decúbito.¹⁻¹² Utilizar superfícies de suporte de espuma <i>high-tech</i> para todos os pacientes em risco de rompimento da integridade tissular.¹
Nível de evidência B
<ul style="list-style-type: none"> A frequência de inspeção da pele deve ser determinada pelas condições clínicas do paciente.¹ Utilizar superfícies de suporte ativas para pacientes em alto risco de rompimento da integridade tissular, caso a mudança de decúbito freqüente não seja possível.¹ Manter calcâneos elevados e livres de pressão com auxílio de coxins.¹⁻¹² Capacitar os profissionais de saúde para a implementação de todos os cuidados propostos.¹
Nível de evidência C
<ul style="list-style-type: none"> Avaliar o risco de rompimento da integridade tissular no momento da admissão do paciente na instituição.¹ Estabelecer a periodicidade de reavaliação do risco de rompimento da integridade tissular de acordo com as condições clínicas do paciente.¹ Encaminhar pacientes em risco de rompimento da integridade tissular e/ou com alteração dos indicadores do estado nutricional para acompanhamento nutricional.¹ Inspeccionar periodicamente a pele dos pacientes com o intuito de detectar alterações que possam indicar risco de rompimento da integridade tissular (calor local, rubor, edema, dor, entre outros).¹ A frequência da mudança de decúbito deve ser determinada pelas condições clínicas do paciente.¹⁻¹² Utilizar dispositivos que elevem o paciente e reduzam a fricção e o cisalhamento durante a mudança de decúbito como lençóis e equipamentos hidráulicos. Jamais arrastar o paciente ou segurar diretamente em seu corpo.¹⁻¹² Manter elevação de decúbito máxima de 30 graus e alternar entre os decúbitos dorsal, lateral direito e esquerdo. Caso o indivíduo tolere, e a condição clínica permita, utilizar também a posição pronada.¹⁻¹² Não posicionar o paciente sobre área corporal que apresente rubor decorrente da pressão. O rubor indica que o corpo necessita de mais tempo para recuperar-se da carga sofrida.¹ Manter adequadamente posicionados dispositivos médicos como cateteres, tubos, drenos, adesivos, talas, entre outros, que possam ocasionar o rompimento da integridade tissular. Evitar posicionar o paciente sobre esses dispositivos.¹ Não massagear^{2,5,12-16} ou esfregar a pele de pacientes em risco de rompimento da integridade tissular.¹ Utilizar cremes hidratantes 1 hipoalergênicos à base de uréia ou ácido láctico duas vezes ao dia para reduzir o risco de rompimento da integridade tissular.^{2,4,6,12,14,18} Utilizar cremes “barreira” para proteger a pele de exposição excessiva à umidade.¹ Monitorar indicadores do estado nutricional.¹ Recomenda-se banhos curtos e com água morna a cada dois dias para pacientes com risco de rompimento da integridade tissular.¹⁷ Utilizar sabonete com pH balanceado em pacientes com risco de rompimento da integridade tissular.^{4,15,16,18} Proteger áreas de pele frágil e delgada com camisas, meias, calças compridas, gazes, faixas, ou outros materiais suaves.^{2,5,9-14} Não utilizar fitas e curativos adesivos em pacientes com risco de rompimento da integridade tissular. Caso a utilização seja insubstituível, barreiras de pele podem ser aplicadas antes da fixação do adesivo a fim de minimizar possíveis danos. A remoção dos adesivos deve ser cautelosa.^{2,4,6,8-12,19-22} Manter posicionamento adequado do corpo com auxílio de coxins.²⁻¹² Umificar ambientes artificialmente climatizados com o intuito de diminuir o ressecamento da pele dos pacientes com risco de rompimento da integridade tissular.¹⁷ Garantir ambiente seguro para a circulação de pacientes em risco de rompimento da integridade tissular (acolchoar grades de camas e suportes para membros inferiores das cadeiras de rodas, adequar a iluminação e a quantidade de mobília, retirar os tapetes e privilegiar sapatos antiderrapantes).²⁻¹⁶

HIPODERMÓCLISE E CONTROLE DE SINTOMAS

A hipodermóclise é método de punção no tecido subcutâneo¹, via alternativa para administração de fármacos, hidratação e reposição de eletrólitos² para aqueles pacientes que apresentam impossibilidade de utilização da via oral por náusea/vômito persistente e intratável, disfagia grave e odinofagia, fístula traqueo-broncoesofágica, má-absorção, intolerância gástrica, obstrução intestinal, estados confusionais e rebaixamento do nível de consciência³, bem como,

pacientes que apresentam difícil acesso venoso e que necessitam de controle de sintomas,^{4,5,6,7}

A assistência de enfermagem com a hipodermóclise incluirá desde a escolha do sítio e técnica de punção, à avaliação do volume a ser infundido. Ademais, , tipo de medicação bem como acompanhamento contínuo do local da punção, avaliando a presença de sinais flogísticos ou infecciosos como hiperemia, edema, calor, ardor e dor devem ser considerados. Na presença de um desses sinais ou de sangramento, realizar a retirada do cateter e punccionar outro sítio de escolha. A troca deve ser realizada a cada sete dias ou em casos de reação local.

Contra-indicação
- A hipodermóclise não é recomendada em casos de situações de emergência, administração de soluções hipertônicas, distúrbios eletrolíticos graves, pacientes com coagulopatias, ressecções ganglionares, áreas irradiadas, áreas edemaciadas e com presença de lesões, hematomas e presença de comprometimento da circulação linfática. ^{2,5,7,11,12}
Vantagens
Método simples, eficaz no controle de sintomas, seguro e de fácil manipulação, bem como pouco doloroso, proporcionando maior conforto ao paciente e à equipe. Apresenta risco mínimo de complicações sistêmica e local, baixo custo, ideal para instalações de soluções de longa duração. O sítio de punção pode ser utilizado por vários dias, recomendando-se de três a sete dias. ^{5,6,7,8,9,10}
Desvantagens
- Limite no volume de infusão do fluido. O volume infundido depende do tipo de solução e características do fármaco. Recomenda-se a infusão de no máximo 3000mL de solução em 24 horas, divididos em dois sítios de punção. ^{2,5,7,13}
- Infusão de soluções eletrolíticas em altas concentrações ^{4,9} .
- Possibilidade de edema e reações locais na pele no local da infusão ⁴ .
- Drenagem no sítio de punção ¹³ .
- Limitação dos medicamentos utilizados, alguns fármacos podem causar necrose tecidual ¹² .

ASPECTOS PSICOLÓGICOS

O simbolismo da nutrição está inscrito na psique humana desde seus primórdios. O primeiro contato físico com o alimento se dá por meio da experiência com o aleitamento. Concomitantemente, ocorre a formação da primeira relação pessoal – profunda, inteira, vital, essencial, humana – do filho com a mãe, da mãe com o filho na dimensão físico-temporal (1). Para este autor, esta é a experiência-protótipo de todas as relações interpessoais futuras. Segundo Coutinho e Teruya (2) pela amamentação “nutrem-se seres em seus primeiros estágios de desenvolvimento e solidificam-se relações interpessoais, formando vínculos e condições que facilitam a sobrevivência e a caminhada em direção à maturidade”.

A forma como acontecem estas vivências iniciais trará repercussões psicodinâmicas durante toda a vida nos cuidados consigo próprio. Isso também refletirá nos cuidados devidos a outros, sendo forças atuantes nos distúrbios psicossomáticos de obesidade ou da anorexia e bulimia. Assim, o significado psicológico da nutrição é superior à simples ingestão de alimentos para a manutenção da vida, configurando momento psicológico carregado de emoções positivas ou negativas, sensações de prazer ou desprazer, aceitação ou rejeição, ademais de saciedade e plenitude ou frustração e carência.

A esfera psicológica é sempre fortemente afetada tanto entre pacientes quanto entre familiares. Ambos vivenciam situações de estresse causadas por medo, impotência, angústia pela possibilidade

de separação precoce ou pelo aparecimento de sintomas. Foi demonstrado que nos casos de câncer avançado, os problemas relacionados à alimentação parecem abranger tanto a perda de apetite, quanto a depressão (3). Além desses, outros fatores também contribuem para o prejuízo da ingestão, incluindo problemas sociais e financeiros (4). O isolamento social desencadeado pela impossibilidade de cumprir certas obrigações ou eventos sociais, laborais e familiares (geralmente relacionados à comida) e a dependência de terceiros para comprar, preparar e ingerir os alimentos podem intensificar a sensação de perda do controle sobre a própria vida (5). Assim, a abordagem geral para a gestão da caquexia do câncer deve se basear na compreensão da origem multifatorial (6, 7).

No entanto, pacientes e familiares lidam com o problema de maneira diversa, gerando situações mobilizadoras de conflitos e sofrimento que tornam a atuação dos profissionais da psicologia imprescindíveis. Os pacientes costumam preocupar-se mais com a alteração na imagem corporal, associando-a à proximidade da morte, perda da autonomia, fraqueza física e psicológica. Assim, estes aspectos podem causar ansiedade, transtornos de ajustamento e depressão. Por outro lado, para a família uma das principais preocupações é com a ingestão de alimentos, que se associam ao bem-estar físico e à boa saúde, além de fundamental para a manutenção da vida (8, 9). Desta forma, o pensamento emergente é que o suporte psicossocial à anorexia/caquexia no câncer pode trazer benefício para os doentes e seus familiares (10).

A adoção de intervenções psicológicas e comportamentais está aumentando e os estudos recentes têm sugerido que algumas dessas técnicas podem afetar a qualidade de vida e, talvez, as taxas de sobrevivência (11). Entre os principais objetivos da psicologia no campo da oncologia estão: melhorar a auto-estima, reduzir a ansiedade, elevar o moral e a capacidade de lidar com o câncer e respectivas consequências, tais como a caquexia. As intervenções psicossociais proporcionam aos pacientes e familiares mecanismos de auxílio para lidar com os problemas cotidianos. Além disso, estão relacionadas com aumento da sensação de controle e melhoria da qualidade de vida. A necessidade de desenvolver técnicas em psico-oncologia também é apoiada pelos resultados de estudos que mostram altos índices de distúrbios psicológicos e psiquiátricos nesses pacientes durante o curso da doença (12).

Os efeitos colaterais da operação, quimioterapia e radioterapia podem agravar a caquexia/anorexia (13). O sofrimento psíquico aumenta concomitantemente, agravado por desconforto e dores. As técnicas comportamentais utilizadas em casos de anorexia nervosa parecem ter pouca relevância em adultos com câncer, embora a auto-hipnose pareça útil em crianças. Para as autoras, a promoção de ambiente tão agradável quanto possível em torno das refeições, com incentivo para comer, o cuidado em verificar as preferências alimentares do paciente e a atenção para o cenário social, formado por familiares, amigos ou colegas do paciente, podem estimular o apetite e a interação social.

A multimodalidade de tratamentos (operação, radioterapia, quimioterapia, e outros), o processo da doença e a superposição de sintomas estão associados ao crescente risco de síndrome psiquiátrica (14). Apesar da alta incidência, a depressão ainda tem sido subdiagnosticada e, muitas vezes, tratada de maneira inadequada, com subdosagem de medicamentos e manutenção de sintomas residuais que comprometem a evolução clínica do indivíduo (15).

A recusa voluntária de alimentação e hidratação por parte do paciente pode estar relacionada à tentativa de abreviar a própria vida, em decorrência de quadros depressivos graves. Nestes casos, o diagnóstico precoce e a intervenção adequada, podem trazer bons resultados. É fundamental, no entanto, que diagnóstico diferencial possa ser feito, com o objetivo de evitar condutas iatrogênicas de prolongamento do sofrimento do paciente e dos familiares, quando em situações de final de vida (9,14).

Para Teng et al (15), o *DSM-IV (Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais)* (16) apresenta extensa variedade na classificação dos transtornos do humor, requerendo a atenção dos especialistas para a realização de diagnósticos precisos, em especial quando apresentados juntamente a outro quadro clínico, como câncer. A *Classificação de transtornos mentais e de comportamento da CID-10: descrições clínicas e diretrizes diagnósticas* (17) é outra referência utilizada em diagnósticos clínicos. Outro método é a entrevista em sala privada, que permite a avaliação do progresso do transtorno, gravidade, suporte social, adaptação dos pacientes, adesão e reação diante dos fatores estressantes dessa circunstância da vida. O tratamento farmacológico da depressão, realizado por psiquiatra, não difere muito do usual: antidepressivos tricíclicos, inibidores de recaptção de serotonina (ISRS) e psicoestimulantes. Já o tratamento psicológico inclui intervenções psicoeducacionais e terapia com diversas abordagens, sendo a maior parte dos estudos encontrados conduzida por terapia cognitivo-comportamental. A base do tratamento psicológico é estabelecer relação próxima e respeitosa, com foco na escuta cuidadosa.

Em relação às diretrizes de avaliação, Strasser and Bruera, (6) apontam a necessidade de aferição

do impacto emocional da anorexia e da caquexia no paciente e família, do estresse relacionado a fatores físicos, emocionais e existências e a identificação de posturas e expectativas de pacientes/familiares em relação aos tratamentos e à alimentação.

O *Palliative Care Guidelines - 2010* (19) orienta que é necessário:

- Reconhecer o impacto psicológico no paciente e cuidador;
- Oferecer suporte psicológico e apoio;
- Responder às preocupações sobre a importância de oferecer o alimento, quando o paciente vier a recusá-lo, valorizando esse momento como atividade social;
- Informar que a redução gradual da ingestão oral é natural com a evolução da doença;
- Oferecer informações práticas sobre os aspectos nutricionais, respeitando o curso da doença.

Inui (11) ressalta a importância da individualização do tratamento, atendendo às necessidades específicas do paciente e sua família.

Em suma, as tentativas de melhorar a qualidade de vida, ajuste à doença e aumento da sobrevivência, criam a necessidade de matricular os pacientes em programas que abordem vários aspectos no tratamento do câncer (20), realizados por quadro interdisciplinar, visando otimizar a capacidade de desenvolvimento de relacionamentos sociais plenos e envolvimento com o mundo (21).

A abordagem interdisciplinar para gerenciar a caquexia em câncer com intervenção precoce favorece a obtenção de melhores resultados na gestão dos sintomas, sob parâmetros nutricionais, funcionais e de qualidade de vida para pacientes com câncer de alto risco para desnutrição (22). Apesar disto, estudo realizado para compreender qual o impacto da caquexia na imagem corporal de pacientes com câncer avançado, nas emoções, na espiritualidade, no relacionamento e na função social, apontou a necessidade de melhoria nos serviços de suporte que não contemplam visão holística do paciente (23).

Desta forma, é recomendável o desenvolvimento de mais estudos relacionados ao tema caquexia, assim como o aprimoramento da qualidade dos cuidados oferecidos pela conscientização e capacitação dos cuidadores formais e informais e, dos profissionais de saúde. O manejo desta realidade, o compartilhamento de informações sobre a fase da doença (o que informar, quanto, quando e como), o treinamento em comunicação, e o apoio psicológico para todos os envolvidos são fundamentais.

EXERCÍCIO FÍSICO

A caquexia associada ao câncer está associada à inflamação sistêmica crônica, na qual mediadores inflamatórios locais e sistêmicos, derivados do hospedeiro, tais como: pró-caquéticos (fator de necrose tumoral- α - TNF- α ; interleucina-6 - IL-6; IL-1 β , IL-8, interferon- γ - INF- γ ; fator neurotrófico ciliar; fator inibitório de leucemia) e anticaquéticos (receptor solúvel de TNF- α - sTNFR; receptor solúvel de IL-6 - sIL-6R; receptor antagonista da IL-1 - IL-1ra; IL-4; IL-10; IL-15), em associação aos produtos do tumor (fator indutor de proteólise - PIF e fator mobilizador de lipídios - LMF; glicoproteína- α 2-Zinco - ZAG; toxohormônio-L; substância indutora de anemia - AIS), têm marcada importância na etiologia e progressão do quadro de caquexia¹⁴⁻¹⁶. A inadequação das terapias correntes no gerenciamento dos sintomas da caquexia indicam a necessidade de novas terapias farmacológicas e nutricionais e ainda de intervenções não-farmacológicas, que passam a ter papel de grande relevância na tentativa de reverter e/ou atenuar as alterações deletérias da caquexia.

Considerando que, como exposto acima, a inflamação pode estar envolvida, direta e indiretamente, na patogênese da caquexia e, por outro lado, que estudos

recentes demonstraram que a atividade física induz aumento nos níveis sistêmicos de uma série de citocinas com propriedades anti-inflamatórias, neste capítulo discutimos o exercício físico como indutor de resposta anti-inflamatória e, conseqüentemente, o possível efeito no desenvolvimento e/ou prevenção da caquexia.

TREINAMENTO FÍSICO E INFLAMAÇÃO

O exercício físico regular (treinamento) oferece proteção contra as principais causas de mortalidade, inicialmente devido ao efeito protetor contra o desenvolvimento da aterosclerose, diabetes tipo 2, câncer de cólon e de mama³². Além disso, o treinamento físico é também eficaz quando utilizado como tratamento adjuvante (terapêutico) de doenças como a isquemia cardíaca (55), insuficiência cardíaca [108], diabetes tipo 2 [11], e doença pulmonar obstrutiva crônica [66].

Estudos longitudinais recentes demonstraram que o treinamento físico mostrou-se eficiente em reduzir os níveis plasmáticos de PCR em atletas mulheres praticantes de futebol e *netball* (jogo similar ao basquete)^{11,12}, desta forma, sugeriram que o exercício aeróbico regular (treinamento) possa ter efeito supressor em situações como a ISCBI. Para avaliar esse possível efeito anti-inflamatório, Starkie et al. (2003) demonstraram em um modelo experimental de ISCBI, o qual foi induzido através da administração venosa de endotoxina (*Escherichia coli*) em indivíduos saudáveis, após 3 horas da realização de uma sessão de exercício aeróbico em cicloergômetro (75 % do VO₂max), uma redução nos níveis de TNF- α induzido pelo modelo experimental. Esse mesmo efeito supressor induzido pelo exercício físico, também foi demonstrado em camundongos knockout para os receptores de TNF- α tipo I e II, restaurando os níveis aumentados de TNF- α ¹³.

Resposta anti-inflamatória após o exercício físico

Está bem caracterizado na literatura que após uma sessão aguda de exercício físico ocorre o aumento exponencial nos níveis de IL-6 (acima de 100 vezes), o qual é dependente de alguns fatores, tais como; as variáveis do exercício: intensidade, duração, massa muscular recrutada e capacidade aeróbia individual^{9,10,14}; a população estudada (sedentários, presença ou não de doenças, etc.), disponibilidade de glicose e tempo de coleta das amostras. Além disso, esse aumento é seguido pelo aumento nos níveis de IL-1ra e IL-10.

O aumento dos níveis de adrenalina induzido pelo exercício físico, bem como a infusão da mesma em humanos (modelo experimental) tem demonstrado inibir o aparecimento de TNF- α em resposta à endotoxemia *in vivo*¹⁵. Este procedimento é capaz de induzir apenas pequenas alterações nos níveis plasmáticos de IL-6, sugerindo desata forma que esse efeito inibitório se dá por vias distintas^{7,9}.

Atualmente, apesar de bem caracterizada a relação entre o efeito anti-inflamatório do exercício físico, mediado principalmente pela IL-6 derivada do músculo esquelético e induzida pelo exercício, bem como o efeito protetor e/ou inibidor contra vários quadros patológicos, notadamente aqueles que apresentam características de inflamação sistêmica crônica de baixa intensidade, a relação entre os efeitos agudos (exercício) e os possíveis efeitos ao longo do tempo (treinamento) ainda não estão bem caracterizados.

A presença de níveis plasmáticos alterados da IL-10 e IL-1ra após o exercício físico, a qual também pode contribuir ao *milieu* anti-inflamatório, pode ter um papel importante em mediar o efeito anti-inflamatório do treinamento físico, porém, apesar disso, até onde sabemos, nenhum estudo avaliou o comportamento dessa citocina após um programa de treinamento físico.

Treinamento Físico e Caquexia

No que tange aos possíveis efeitos pelo treinamento físico em relação a exercício físico na caquexia, a maioria dos estudos tem atentado aos protocolos compostos por exercícios de resistência (treinamento de contra-resistência, TCR) que tem como objetivo inibir e/ou atenuar a redução na massa muscular (atrofia), que é o principal marcador clínico da síndrome. Neste aspecto, na caquexia associada a diferentes doenças crônicas, o TCR (isoladamente ou em associação com a terapia e/ou farmacológica nutricional) é capaz de induzir aumento da força muscular, síntese protéica e da massa de células, bem como para melhorar a qualidade de vida²¹. Lemmey et al.²² atribuem a recuperação da massa muscular e função em pacientes com artrite reumatóide após TCR à sua capacidade de induzir um aumento dos níveis do fator de crescimento similar a insulina (IGF-1). De fato, na caquexia induzida por artrite reumatóide parece claro que este tipo de protocolo de exercício é seguro e não induz a lesão articular, com exceção dos pacientes com lesão grave de base comum²³. Desta forma, tal condição sugere que protocolos com exercício contra-resistido de alta intensidade (80% da força máxima), realizadas a cada 48h (20 coxa e panturrilha contrações) é suficiente para provocar os efeitos desejados (redução da atrofia muscular).

Em relação à caquexia associada ao câncer, o primeiro estudo que avaliou o efeito do exercício físico utilizou-se de um protocolo de estimulação elétrica do nervo ciático²⁴ em camundongos com adenocarcinoma de cólon-26. Após o período de tratamento, houve atenuação na perda de massa do músculo extensor longo dos dedos (EDL). No entanto, apesar de tal efeito positivo, deve-se considerar que caquexia é uma síndrome complexa que afeta vários sistemas biológicos e que a perda muscular é apenas um dos muitos sintomas da síndrome.

Seguindo essa linha de raciocínio e considerando que as diversas manifestações de exercício físico, devemos ressaltar que programas de treinamento físico são constituídos de fases repetitivas de sobrecarga constante, fases com aumento na sobrecarga (*overreaching*), fases de manutenção deste aumento (*overtraining*) e fases de recuperação¹⁶. As fases de sobrecarga são caracterizadas por uma diferença entre a quantidade total da sobrecarga (volume x intensidade x densidade) e o tempo de recuperação entre as sessões de treinamento. O balanço entre a fase de sobrecarga e o processo de recuperação determinam os resultados ou adaptações positivas e/ou "benéficas" de um determinado período de treinamento físico, nos diversos sistemas biológico afetados^{16,17}. Ainda, além de levar-se em consideração os efeitos específicos na melhora de função, induzidas pelo treinamento físico, deve-se também considerar o efeito anti-inflamatório do mesmo, que parece ser mais evidente em condições patológicas¹⁸⁻²⁰.

Desta forma, parece bastante claro que as estratégias que são simplesmente concebidas para prevenir a perda muscular podem não inverter direta ou indiretamente em outros aspectos da doença, apesar das melhorias específicas relatadas. Assim, a manipulação do treinamento físico como estratégia para superar a inflamação sistêmica na caquexia do câncer ganhou destaque nos últimos anos²⁰. O treinamento de *endurance* (TE), diferentemente de TCR, parece uma escolha também adequada, dada a extensão das respostas fisiológicas e metabólicas associadas com este tipo de esforço e da capacidade mencionado anteriormente bem estabelecido do TE induzir resposta anti-inflamatória e desta forma atenuar a inflamação.

A *American Cancer Society* recomenda aos pacientes manter a atividade física tanto quanto o tratamento²⁵ durante a recuperação. A intensidade do exercício pode

ser um fator limitante à prática e, portanto, parece mais conveniente a adoção de protocolos de TE realizados em intensidade moderada. Desta forma, o exercício não interfere com a eficácia da quimioterapia²⁶, podendo ser seguramente realizado imediatamente após a quimioterapia de alta dose²⁷, condição pode realmente prevenir a diminuição da qualidade de vida induzida pelo tratamento, mesmo em pacientes com citopenia grave³¹. Apesar do enorme potencial do TE para atenuar caquexia e promover o ganho real em termos de qualidade de vida e de sobrevivência, muito poucos estudos que examinam os efeitos globais desta estratégia de baixo custo sobre a síndrome. Além disso, apesar de parecer conveniente a associação de TCR e TEO, nenhum estudo, até onde sabemos, avaliou tal possibilidade.

O estudo pioneiro de Deuster e col.²⁸ demonstrou que a realização de TE, 3 vezes por semana não foi suficiente para atenuar a depleção de massa muscular em ratos portadores do tumor de Walker 256. No entanto, atualmente, é consenso que o a frequência mais eficaz para a indução das adaptações clássicas do TE é de 5 vezes por semana. Levando esse aspecto em consideração, foi padronizado um protocolo no qual os animais foram submetidos a um período de adaptação de duas semanas em esteira ergométrica, por um período de 2 semanas, com aumento progressivo no tempo (volume) de 15-60 min, com velocidade constante de 10m/min. Durante as oito semanas seguintes, os animais exercitaram-se com frequência de 5 vezes por semana, com intensidade entre 60-65% do VO2max, determinando semanalmente. Na 6^a semana de treinamento, os animais foram inoculados com células de Walker 256 (1×10^7) e após 2 semanas, os animais foram sacrificados. O protocolo de treinamento adotado mostrou-se plenamente capaz de restabelecer o metabolismo hepático de lipídios, muito afetada pela caquexia^{19,29}, além de aumentar a função de macrófagos e linfócitos³⁰. O reestabelecimento do metabolismo hepático foi associado com diminuição da produção de prostanoídes¹⁹. A atrofia muscular foi atenuada (resultados não publicados), enquanto a sobrevida aumentou, que foi associada à redução da massa tumoral. Estes resultados demonstram claramente o potencial de ação do TE sobre o aspecto sistêmico da caquexia.

CONCLUSÃO

Apesar de dados relativamente consistentes na literatura acerca da relação treinamento físico e caquexia, a grande maioria dos estudos foi realizado em modelo experimental com animais. No entanto, levando-se em consideração tais resultados e, associando-os ao efeito anti-inflamatório demonstrado em humanos, há um corpo de evidências significativo, sugerindo de os diversos tipos de treinamento, isolados ou em conjunto, podem, por diversos mecanismos, inibir as alterações deletérias da caquexia. Em humanos, estudos iniciais têm demonstrado que o TE (no prelo) pode reduzir significativamente alguns sintomas da caquexia, como redução da massa magra e inflamação sistêmica. No entanto, mais estudos são necessários para se assegurar a eficácia e segurança do treinamento físico. Por fim, podemos ainda especular que, ao reduzir a inflamação sistêmica e os atenuantes da caquexia, pacientes podem apresentar um melhor resultado cirúrgico e maior eficácia do tratamento pós-cirúrgico.

PEDIATRIA

A caquexia pode comprometer significativamente a qualidade de vida, contribuindo tanto para a morbidade quanto para a mortalidade especialmente na faixa pediátrica^{1,2}.

Da mesma forma que qualquer outro sintoma, a caquexia em pediatria não ocorre de forma isolada, mas em um contexto multifatorial complexo. Embora frequentemente, existam disfunções físicas subjacentes,

esta é somente parte da experiência que a criança e sua família terão que passar. Garantir que um filho seja alimentado adequadamente é instinto primário; assistir a um filho que se recusa a comer, que tem perda de peso e mudança na aparência é muito angustiante para os pais. Para a criança, por outro lado, a perda de apetite pode ser uma questão relativamente insignificante, mas as mudanças que acompanham a imagem corporal podem ser profundas e perturbadoras. Assim, o manejo da caquexia em pediatria deve considerar não apenas a condição física subjacente, mas a resposta da criança e da família frente a esta realidade.

Nos últimos anos, presenciamos crescente interesse e relativo progresso na pesquisa relacionada à caquexia em pediatria. Contudo, a literatura que aborda anorexia e caquexia na população pediátrica é ainda bastante limitada, muito embora as crianças pareçam apresentar maior risco nutricional do que os adultos, em função de suas características próprias de crescimento. A síndrome caquexia/anorexia congrega amplo espectro de manifestações clínicas, abrangendo desde aspectos fisiológicos até comportamentais. A associação entre caquexia, pobre qualidade de vida e prognóstico justificam a importância de pesquisa no tema como legítimo alvo terapêutico no controle de sintomas em cuidados paliativos na pediatria.

A caquexia é considerada parte de uma síndrome, na qual ocorrem complexos mecanismos metabólicos, sendo caracterizada por progressiva perda de peso, a partir dos tecidos adiposos e de músculo esquelético^{3,4}, associada a anorexia, astenia, alterações imunológicas, disfunções no metabolismo dos lipídios, proteínas e de carboidratos⁵. A perda de peso torna-se resultado de vários mecanismos, e ocorre a partir da mediação de citocinas pró-inflamatórias e ainda, do sistema nervoso central^{3,4}.

Neste sentido, a perda de peso pode ocorrer antecipadamente, mesmo na ausência da anorexia, quando a inapetência não é a principal causa da perda de peso⁵, mas sim, de outros sintomas como alteração de paladar, disfagia, náusea, vômito e diarreia⁶, presentes em estados patológicos crônicos que podem contribuir para a redução da ingestão alimentar ou má absorção e, conseqüentemente, para a redução de peso corpora¹³.

A caquexia é complicação frequente em pacientes com câncer. Atinge até cerca de 40% dos pacientes oncológicos pediátricos com doença progressiva ou avançada¹. Em geral, pacientes com tumores sólidos são mais propensos a apresentar caquexia do que aqueles com neoplasias hematológicas¹⁰.

A documentação clínica dos casos de síndrome de caquexia em pediatria ainda é, entretanto, restrita, comparada à população adulta e idosa.

Estratégias medicamentosas no tratamento da caquexia pediátrica atualmente em investigação incluem uso de esteróides anabólicos e terapia hormonal com fator de crescimento humano, alguns estimulantes de apetite, suplementação nutricional, e, mais recentemente antagonistas de citocinas¹⁰. Algumas destas estratégias, à princípio, vêm se mostrando promissoras.

TERAPIA NUTRICIONAL:

O objetivo da terapia nutricional é prevenir a perda de peso, melhorar a capacidade funcional e a qualidade de vida¹⁴, e em pediatria também é garantir os nutrientes adequados para crescimento e desenvolvimento referentes a cada faixa etária^{8,5}. Dentre as condutas que permeiam o tratamento nutricional não medicamentoso destacam-se a terapia nutricional oral, enteral e parenteral. Na condição de alimentação via trato gastrointestinal destacam-se os suplementos industrializados, com ou sem suplementação de nutrientes específicos.

Deve-se definir inicialmente o gasto energético total (GET) a partir das características gerais e antropométricas, tais como, sexo, idade, estado nutricional e doença associada, para elaboração apropriada da conduta nutricional. Sendo assim, a elaboração da conduta nutricional de modo individualizado, é passo fundamental na prática clínica, evitando processos de hiperalimentação ou hipoalimentação. Dentre as formas de se obter estimativa do GET destacam-se as equações *Das Dietary References Intake* e também a calorimetria indireta, conhecida como padrão, porém infelizmente com uso ainda limitado devido ao alto custo^{8,5}.

A Terapia Nutricional (TN) via enteral e/ou via ostomia é indicada em condições importantes de perda de peso e ingestão nutricional insuficiente^{8,11}, sendo a melhor forma de alimentação devido ao custo, à tolerância e à redução de complicações sépticas¹². No entanto, com a contra-indicação do uso do trato gastrointestinal parcial ou total, a Nutrição Parenteral (NP) deve ser iniciada. O uso desta via deve ser sempre discutido e iniciado a partir do contexto clínico e nutricional^{8,12}.

Em pacientes com diagnóstico de neoplasia maligna já foi relatado que a suplementação nutricional via oral, isoladamente, dificilmente reverte o quadro de caquexia. Porém, os resultados dos estudos podem ter sido comprometidos devido ao método relacionado à heterogeneidade da amostra, do modo de avaliação antropométrica, dos diferentes diagnósticos de neoplasias e faixas etárias, entre outras variáveis de estudo^{13,14,15,16}.

Algumas pesquisas em relação ao ácido graxo poliinsaturado *eicosapentaenóico* (EPA) estão associadas à melhoria da resposta inflamatória, pela modulação metabólica. Porém, estudos indicam que o impacto nutricional a partir da suplementação com EPA só é observado em longo prazo¹⁷. Outra variação das pesquisas se relaciona à quantidade tolerada da fórmula contendo EPA, sendo a ingestão, quanto maior, proporcional aos efeitos nutricionais de estabilização e ganho de peso^{3,18}.

Em estudo prospectivo, randomizado, em pacientes pediátricos com neoplasia maligna foi demonstrado que a utilização de suplemento nutricional industrializado, duas vezes ao dia, totalizando 2 gramas de EPA diário, reduziu a perda de peso induzida pelo câncer em relação ao grupo controle nos três meses subsequentes de estudo¹⁹. No entanto, pesquisas futuras são necessárias para a padronização das doses utilizadas de EPA para pacientes pediátricos. Outro estudo associou nucleotídeos, arginina e EPA que estão associados à melhora na recuperação no pós-operatório¹⁹. Entretanto, existe a necessidade de realização de mais estudos relacionados ao tema na faixa etária pediátrica.

Estudos envolvendo aminoácidos (AA), principalmente os de cadeia ramificada mostram que esses exercem papel importante na regulação da síntese e degradação de proteína em vários tecidos. Os resultados indicam que após período de privação alimentar, o perfil de aminoácidos dietéticos influenciaria a síntese de proteínas no tecido muscular. A utilização de AA de cadeia ramificada (leucina, isoleucina e valina) em adultos, mostrou-se positiva em estudo prospectivo, randomizado e cruzado. Observou-se melhora do balanço nitrogenado e da concentração de albumina sérica, conseqüentemente favorecendo o metabolismo proteico²⁰. Outro aminoácido, neste caso não essencial, mas considerado fundamental em processos catabólicos é alvo de alguns estudos: a glutamina é substrato chave para muitos processos metabólicos, incluindo transferência de nitrogênio entre órgãos, síntese de ácidos nucléicos, gliconeogênese e equilíbrio ácido base. Este aminoácido também é o combustível preferido de células com *turnover* rápido como linfócitos,

enterócitos, dentre outras células imunológicas e células malignas e está envolvido indiretamente na síntese de proteínas^{21,22,23,24}. Podendo ser considerado aminoácido condicionalmente essencial.

Na caquexia do câncer ocorre redução das reservas esqueléticas de glutamina e em estados catabólicos aumentados como sepse e trauma, também acontece depleção dos estoques de glutamina devido à utilização por linfócitos e enterócitos. Alguns autores postulam a necessidade do aumento da oferta de glutamina durante os estados catabólicos para preservação da musculatura e manutenção da integridade da mucosa intestinal²¹. Como a caquexia pode ser considerada um estado hipercatabólico, e pacientes em tais condições não podem sintetizar quantidades adequadas de glutamina, alguns estudos realizados em adultos demonstraram benefícios da utilização da glutamina em pacientes caquéticos, pois essa impactou na função sistêmica dos linfócitos²⁵. Outros estudos utilizaram a glutamina em solução de NP em pacientes com neoplasia maligna, sendo observado benefício em relação ao tempo de internação hospitalar, à ocorrência de mucosite e na perda de peso^{21,23,12}.

Outra molécula importante relacionada à função muscular é a creatina. A administração poderia resultar no aumento da fosfocreatina do músculo esquelético, o que desencadearia fator de proteção durante condições críticas associadas a catabolismo proteico importante. Porém, são necessários mais estudos clínicos neste tema, tanto em crianças quanto em adultos²⁶.

Neste complexo contexto metabólico, as concentrações de micronutrientes podem estar alteradas. Em estudo caso-controle, foram dosados os níveis séricos de retinol (vitamina A), beta-caroteno, alfa-tocoferol (vitamina E), colesterol, zinco e selênio de crianças com diagnóstico de neoplasias malignas, no momento do diagnóstico e após seis meses de tratamento e comparado com o grupo sadio. Apesar dos diferentes diagnósticos iniciais, os pacientes apresentavam índices séricos iniciais mais baixos de todos os micronutrientes em relação às crianças sadias²⁷. Certamente depleção dos micronutrientes é desenvolvida a partir de estados de estresse metabólico, como na caquexia, porém não existem recomendações específicas quanto ao uso de micronutrientes até o momento²⁸. Há, no entanto, sugestão de que a administração não supere a dose recomendada diária de todas as vitaminas e minerais, uma vez que pode ocorrer interferência deletéria, principalmente relacionada aos agentes antioxidantes, no tratamento (Doyle et al, 2006).

Neste contexto, a abordagem multidisciplinar é de extrema importância para a prevenção e tratamento da caquexia. É necessário que haja formulações de protocolos nutricionais para o tratamento em pacientes pediátricos, com o objetivo de minimizar as conseqüências atuais e futuras relacionadas ao crescimento e desenvolvimento. Portanto, pesquisas sobre a terapia nutricional oral, enteral e parenteral devem ser desenvolvidas para a padronização de recomendações, considerando a variável crescimento e as diversas condições clínicas, agudas e crônicas, que entremeiam o paciente caquético pediátrico.

TERAPIA MEDICAMENTOSA:

Estimulantes de Apetite:

Os estimulantes de apetite podem aumentar a ingestão calórica em pacientes caquéticos, especialmente em acompanhamento ambulatorial. Diversos estudos em pacientes oncológicos adultos associam o uso de estimulantes de apetite, tais como o acetato de megestrol e o cloridrato de ciproheptadina na promoção do ganho de peso. Tais substâncias são também indicados para uso em crianças em função do perfil de baixa toxicidade oral.

O acetato de megestrol é um agente sintético antineoplásico progestacional, com ação bem

documentada como estimulante do apetite e ganho de peso, aprovado pelo FDA para uso na caquexia relacionada com a AIDS. Alguns estudos vêm demonstrando melhora no apetite, na ingestão calórica, e no estado nutricional com o uso de acetato de megestrol e acetato de medroxi-progesterona. O mecanismo de ação das drogas progestacionais é complexo, e pode ser relacionado à estimulação da síntese de neuropeptídeos no hipotálamo, à modulação dos canais de cálcio no centro da saciedade e à inibição da atividade das citocinas pro-inflamatórias. Contudo, há relatos de insuficiência adrenal durante o uso de acetato de megestrol^{29,30,31,32}.

A estimulação do apetite e do ganho de peso são efeitos bem conhecidos do uso da *Cannabis* e derivados. Estes efeitos são conhecidos para tratar náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia em crianças, e são frequentemente acompanhados por melhora do humor. Os mecanismos pelos quais os canabinóides exercem o efeito é ainda motivo de discussão. É provável que atuem na via de receptores endorfinicos, pela inibição da síntese de prostaglandinas, e inibindo a secreção de interleucina-1¹. Estudos recentes sugerem que canabinóides endógenos estão presentes no hipotálamo, e podem ativar receptores do tipo CB-1

para manter a ingestão alimentar, formando parte do sistema de regulação da leptina³³.

Estudos em animais mostram que a serotonina, quando injetada nos núcleos ventromediais hipotalâmicos (VMH) apresenta efeito supressor de apetite³⁴. A ciproheptadina é inibidor de serotonina e histamina capaz de estimular o apetite em pacientes com tumor carcinóide avançado³⁵, da mesma forma que a ondansetrona e outros antagonistas serotoninérgicos¹.

O uso de cloridrato de ciproheptadina em crianças é aprovado pelo FDA. A revisão da literatura demonstra que o cloridrato de ciproheptadina é altamente eficaz em muitas condições clínicas associadas com a perda de peso, incluindo a asma, anorexia nervosa, a tuberculose e a fibrose cística³⁶.

Couluris et al³⁶ demonstraram pela primeira vez que o uso de cloridrato de ciproheptadina é estimulante de apetite seguro e eficaz em pacientes pediátricos, possibilitando aumento estatisticamente significativo no peso em pacientes com caquexia associada ao câncer infantil³⁶. Neste estudo, o uso oral diário de cloridrato de ciproheptadina na dose de 0,25 mg/kg/dia foi associado com aumento estatisticamente

significante no ganho de peso durante as primeiras quatro semanas de tratamento. Os autores não avaliaram a duração da resposta do paciente ao uso de cloridrato de ciproheptadina ou o perfil de segurança em longo prazo, sendo estas duas questões ainda não investigadas. Os efeitos colaterais mais comuns relatados pelo uso de cloridrato de ciproheptadina são sonolência, cefaléia, insônia e boca seca. Estudos adicionais quanto ao uso de cloridrato de ciproheptadina são necessários para estabelecer o papel mais adequado da utilização em longo prazo, bem como do potencial uso como agente profilático.

Embora os corticosteróides possam estimular o apetite, o uso prolongado pode levar à fraqueza, delírio, osteoporose e imunossupressão, bem como a séria perturbação da imagem corporal³⁷, motivos pelos quais o uso não deve ser normalmente considerado para esta indicação.

ANABOLIZANTES:

Embora controverso, o uso de hormônio de crescimento e análogos têm sido relatado em pacientes com caquexia³⁸. O hormônio de crescimento (GH) desvia a síntese de proteínas para

a massa magra e para longe da resposta aguda. Em adultos, há evidências de que as taxas de mortalidade são aumentadas pelo uso de GH^{39,40} talvez, como resultado do efeito sobre o sistema imunológico ou promovendo o crescimento tumoral. A testosterona e os esteróides anabólicos podem causar aumento na massa livre de gordura em adultos, com condições não malignas limitantes de vida³⁷. A eficácia dos esteróides anabólicos em adultos com neoplasia ainda não é clara⁴¹ e não há evidências em crianças.

TERAPIAS ANTICITOCINAS

Estudos *in vitro* demonstraram que a inibição da atividade de citocinas pró-inflamatórias pode reduzir a degradação de proteínas^{1,42,43}. Muitas drogas exercem propriedades anticitocinas *in vitro*, incluindo estimulantes do apetite como acetato de megestrol, medroxiprogesterona, e 9-tetrahidrocannabinóides. A pentoxifilina e a talidomida reduzem a atividade do TNF alfa. Muitos desses agentes demonstraram promover ganho de peso^{44,45}, mas poucos foram estudados em crianças^{43,46,29}. Outra substância potencialmente ativa é a melatonina, um neurohormônio secretado pela glândula pineal que reduz o nível circulante de TNF- α em experimentos animais^{1,47}.

Medicamento	Nome comercial	Classificação farmacológica	Metabolismo	Mecanismos Ação na Caquexia	Indicação clínica	Apresentação	Dose	Efeitos Colaterais	Interação medicamentosa	Nível Evidência
Cloridrato de Ciproheptadina	Associação com Cobamida: - Cobavital® (SolveyFarma) - Cobactin® (Zambon) - Cobavi® (Cifarma) - Cobaglobal® (E.M.S) Em associação com polivitamínicos: - Apmed® (Cimed) - Apevitin BC® (E.M.S.) - Apevinat® (MDCPharma)	Antihistamínico piperimídico e Antagonista serotoninérgico	hepático, ação no sistema citocromo P-450 e um pouco renal	- Antagonista forte do receptor histamínico H1 - Importante bloqueador serotoninérgico (5HT) na musculatura lisa - Fraca ação anticolinérgica - Média ação como depressor do SNC (sistema nervoso central) - Efeito no controle de fenômenos alérgicos em pele, particularmente acompanhado de prurido ^{2,3} - Útil na cefaléia e anorexia devido ao bloqueio serotoninérgico - Atua como antagonista serotoninérgico no centro do apetite hipotalâmico, com o aumento do apetite	Anti-histamínico, Profilaxia de alergias, Antipruriginoso, Estimular o apetite, Distúrbios pondero-estaturais da infância, Estado de astenia e anorexia, Períodos de convalescença - As apresentações com associação com cobamida se destinam a possível efeito sobre o apetite - Profilaxia das enxaquecas do tipo cluster	Uso via oral Comprimido 4 mg Xarope 2 mg/ 5 ml	Crianças ³⁶ : 0,25 mg/Kg/dia dividida em 3-4 vezes/dia ou 2-6 anos : 2 mg/dose X 2-3 (máximo em 12 mg/dia) 7-12 anos : 4 mg/dose X 2-3 (máximo de 16 mg/dia) uso preferencialmente antes das refeições	Sedação mais intensa do que com o uso de anti-histamínicos de segunda geração. Sonolência, cefaléia, nervosismo, excitabilidade, Convulsões, depressão, fadiga Erupção cutânea, urticária, angioedema, fotossensibilidade Taquicardia, edema, palpitação Diarréia, vômito, dor abdominal, hepate Aumento do apetite e do peso Anemia hemolítica Leucopenia, plaquetopenia Broncoespasmo Epistaxe, faringite Aumento de transaminases Contra-indicações: disfunção vesical obstrutiva, disfunção hepática, glaucoma, lactação, gravidez inicial, ulcera péptica estenosante, obstrução piloro-duodenal	A ciproheptadina pode potencializar os efeitos de agentes antidepressivos, dos IMAO, de anticonvulsivantes, e do álcool	B para caquexia e anorexia
Megestrol	Megestat® (BMS) - cp: 160 mg - suspensão oral: 40mg/ml Femigestrol® (Bergamo) Gynodal® (Ásta) Megastrol® (Libra)	Progesterona antineoplásico e anabolizante	Metabolismo Hepático, eliminação renal e fezes	- Agente progestacional e anti-inflamatório - Inibidor do neuropeptídeo Y (neuropeptídeo orexigênio) no hipotálamo - Modula canais de cálcio no núcleo ventro medial (NVM) do hipotálamo (centro da saciedade) - Inibe citocinas pró-inflamatórias IL-1, IL-6 e TNF	Em adultos: Tratamento paliativo para o câncer de mama e endométrio, Caquexia, Anorexia Perda inexplicável de peso	cp: 160 mg Suspensão oral: 40 mg/ml	Crianças ^{36,38} : 10 mg/Kg/dia em dose única ao dia, por via oral	História prévia de fenômenos tromboembólicos TVP, TEP, gravidez Fenômenos tromboembólicos, hiperglicemia, hipertensão, sangramento uterino supressão e insuficiência adrenal, retenção hídrica, (se retirado abruptamente), impotência, ansiedade e insônia	Aminoglutetimidias podem aumentar o metabolismo dos progestágenos. Monitorar o uso combinado com ervas e alimentos ex: mandioca, planta medicinal raiz vermelha (bloodroot), erva de damiana e álcool	B para caquexia e anorexia
Dexametasona	Decadron® Decadronal® Duodecadrom®	Corticóide Antiinflamatório hormonal Anti emético	Hepático	Inibe proteínas pró inflamatórias IL-1 e TNF- β que diminuem a ingestão e atuam sobre os receptores anorexígenos como a leptina, o fator de liberação de corticotropina e serotonina. Aumento nível do neuropeptídeo Y (responsável pelo aumento de apetite)	1ª linha para síndrome anorexia caquexia Ação antiinflamatória e imunossupressora em várias doenças Ação de bem estar e aumento de apetite (↓ náusea e melhora astenia). ↑ curto prazo o apetite e ingestão alimentar sem assegurar ganho de peso.	cp: 0,5 mg cp: 0,75 mg cp: 4 mg Elixir: 0,5mg/5ml Frasco ampola para uso injetável: - Fr.Amp (1 ml): 2 mg - Fr.Amp (2,5 ml): 4 mg/ml ACETATO DEXAMETASONA Frasco ampola para uso injetável: - Fr.Amp (2ml):16 mg - NÃO USAR O ACETATO VIA ENDOVENOSA	Crianças ³⁶ : 0,5 a 2,0 mg/Kg/dia dividida em 2 vezes/dia Limite: 4 semanas Via oral, Intravenosa, Subcutânea Preferir dar doses pela manhã e início da tarde para evitar insônia	Cefaléia, vertigem, adinamia, excitação, agitação, insônia, nervosismo, psicose, convulsão, vômitos, náusea, ulcera, gastrite Edema, hipertensão Hiper-hidrose, acne, hipotrofia de pele Anemia, leucocitose, linfocitose, neutrofilia, linfocitose Alcalose hipocalemica, intolerância a glicose, hiperglicemia, glicosuria Efeito com uso prolongado: Retardo do crescimento, ganho ponderal por aumento do apetite, imunodepressão, supressão do eixo hipofise-adrenal, depleção óssea de cálcio levando a osteoporose, fraturas, retenção de sódio e água, hipertensão, hiperlipidemia, hipocalcemia. Cushing (obesidade típica, fúrcas de lua cheia, estrias, acne, hirsutismo), catarata, glaucoma, dificuldade de cicatrizaçao, trombose, pancreatite aguda, pseudotumor cerebral, hipertensão intracraniana, miopatia, miocardiopatia hipertrofica, amenorréia Aumento do risco de enterocolite em prematuros Síndrome pós-retirada súbita: Febre, mialgia, artalgia, mal-estar, desânimo, hipotensão, hipoglicemia, choque Contra-indicações: infecções não controladas, especialmente herpes, varicela, tuberculose, fungos		B para caquexia e anorexia
Canabinóide	Ílicito no Brasil									

BIOÉTICA

De todos os grupos de trabalho, o que analisa o ponto de vista bioético, possivelmente, é o menos moldado a consensos. A Bioética é área do conhecimento humano que se caracteriza por dilemas e polêmicas. Esse fato não impede, no entanto, que busquemos diretrizes. Fundamentalmente, o problema gira em torno de dilemas bioéticos relacionados à hidratação e nutrição em pacientes que se recusam ou não podem receber tais cuidados.

Eutanásia: Considera-se o modo pelo qual o agente ministra substância capaz de provocar a morte instantânea e indolor ou retira-se aparelho ou medicação mantenedora da vida para culminar deliberadamente na morte sem sofrimento do paciente, mas por fins misericordiosos. A Eutanásia pode, também, ser feita de forma passiva quando existe omissão da assistência.

Distanásia: Consiste em atrasar o máximo possível o momento da morte usando todos os meios, proporcionais ou não, ainda que não haja perspectiva alguma de cura, e mesmo que para isso seja necessário infligir ao moribundo, sofrimentos adicionais e que não conseguirão evitar a morte, mas apenas atrasá-la em horas ou dias, e muito frequentemente em condições muito adversas para o enfermo.

Ortotanásia: É o termo utilizado para definir a morte natural, sem interferências com o objetivo de adiar ou apressar a morte. Deixando que a doença siga sua evolução natural, mas permitindo ao paciente uma morte digna ao associar os cuidados paliativos com o intuito de minorar os sofrimentos nas esferas: física, psíquica, social e espiritual.

AS ATENÇÕES AO PACIENTE CAQUÉTICO POR CÂNCER SOB VISÃO BIOÉTICA

As considerações feitas até agora deságuam no problema básico relacionado com a hidratação e a terapia nutricional do paciente com caquexia por câncer. Uma das questões que sempre comparece nas visitas aos pacientes caquéticos com câncer diz respeito a fornecer ou não alimentos, de que maneira e por quanto tempo. Há que se lembrar que estamos falando de pacientes caquéticos por câncer. Esse fator evidentemente diferencia de outras causas de caquexia. O paciente que agora discutimos é portador de doença maligna, já operada ou não, e a perspectiva de sua recuperação é praticamente nula. As terapias nutricionais para esses pacientes devem ser analisadas em torno de respostas a duas grandes indagações: a terapia nutricional melhora o prognóstico do paciente com câncer avançado? Melhora sua qualidade de vida? É evidente que se o paciente se encontra inconsciente desaparece o componente psicológico da alimentação. A hidratação e a oferta de nutrientes serão obrigatoriamente artificiais. Vale a pena fazê-las? Até quando? Com que objetivo? Aqui o dilema bioético aflora com toda a força e é preciso levar em conta se o paciente deixou alguma orientação a respeito, a posição dos familiares e os componentes culturais e de fé.

É impossível não reconhecer que a perda de peso progressiva é vista tanto pelo paciente quanto pelos familiares como agravamento da doença e da ineficácia do tratamento. Do lado do paciente isto pode ter efeito devastador na sua força moral e esperança de cura. Para os familiares pode vir a consciência de culpa e o sentimento de que não estar fazendo tudo o que poderia ser feito. Esta condição precisa ser antecipada pela equipe de cuidados paliativos para que não ofusquem a direção dos caminhos que devem nortear suas ações. Ou seja, há que informar paciente e familiares, de maneira simples, concisa e clara, sobre a situação da doença e as expectativas frente aos tratamentos disponíveis. Estas informações passadas de

modo acessível e com sensibilidade criam ambiente de credibilidade mútua, indispensável para as decisões compartilhadas que serão tomadas a seguir.

Moynihán, Kelly e Fisch chamam a atenção que um dos mais importantes aspectos dos cuidados paliativos do final da vida é a definição dos objetivos do paciente e equilibrá-los com a realidade médica da situação e dos desejos do paciente e da família. Consideram que a questão mais importante é saber se a alimentação artificial vai ajudar o paciente a alcançar seus objetivos e, se o médico não acredita nos benefícios, deve deixar explícita sua posição contrária. Se, por outro lado, o médico acredita que esta alimentação poderá trazer benefícios que sobrepujem os riscos, a nutrição enteral ou parenteral poderá ser oferecida num contexto de teste por tempo limitado e com objetivos e expectativas claras. Do mesmo modo, se a insistência em alimentar o paciente vem de seus familiares, é aceitável que se faça uma tentativa também delineando objetivos e prazos¹⁰.

As intervenções da equipe multidisciplinar de cuidados paliativos que assiste o paciente com câncer são balizadas pela intenção de alívio máximo dos sintomas com seleção procedimentos que não representem exagero na medicalização e no dispêndio de recursos. No equilíbrio racional da decisão terapêutica, várias questões a serem respondidas pela equipe são colocadas na balança. A escolha entre as opções, a duração e intensidade em que os cuidados devem ser aplicados e quando devem ser interrompidos, são questões que exigirão, além da experiência da equipe e da fundamentação da literatura, o suporte moral determinado por reflexão bioética.

ANÁLISE DOS PRINCIPAIS DILEMAS E DEBATES BIOÉTICOS RELACIONADOS COM A CAQUEXIA/ANOREXIA NO PACIENTE EM CUIDADOS PALIATIVOS POR CÂNCER

Um ponto que deve ser deixado bem claro no início da discussão é de que estamos falando a respeito de pacientes caquéticos por câncer incurável. Outras causas de caquexia poderão envolver análises diferentes. Outro aspecto é a consideração de que cada caso deve ser analisado dentro das suas particularidades e não há como generalizar. Entendidas essas limitações, vamos procurar discutir alguns aspectos, dentro de uma seqüência lógica:

1. Que fatores devem ser levados em conta na decisão de manter ou não a oferta de alimentos?

Aqui é importante fazer referência a que todo esse processo, do ponto de vista bioético, envolve três partes, com respectivas autonomias: o paciente, a família e a equipe médica. Nesse jogo de autonomias não existem dúvidas quanto à preponderância da autonomia do paciente. O que se pode discutir é quanto existe de autonomia em uma pessoa que se defronta com os impactos orgânicos e psicológicos de um câncer avançado, com perspectiva de morte. Hoje estão sendo discutidos os “testamentos vitais” ou, como parece mais apropriado, as manifestações do paciente com relação ao fim de vida com dignidade. Uma declaração desse tipo parece colocar ponto final na discussão sobre suspender ou não meios artificiais de manutenção da vida, incluindo a oferta de alimentos. Mas, qual seria o momento de tomar essa decisão na prática, ou seja, quais os parâmetros definidores de que chegou a hora de suspender a oferta de nutrientes?

Outro fator importante a se analisar é o grau de consciência do paciente. Se ele está inconsciente não há como se falar em autonomia, exceto se previamente sua vontade já foi manifesta. Muitas vezes o paciente está semi-consciente pelo uso de medicamentos para

combater a dor. Trocar dor por inconsciência ou semi-consciência representa melhor qualidade de vida para o paciente caquético por câncer? É provável que a maioria dos pacientes entenda que sim.

Na situação de inconsciência, sem manifestação prévia do paciente, quem decide: a família ou a equipe? O ideal é que haja ampla discussão e acordo quanto ao que deve ser feito.

2. Que tipo de benefício a terapia nutricional pode trazer ao caquético por câncer?

Muitos trabalhos demonstram que, sob o aspecto nutricional, a oferta de nutrientes não tem impacto sobre a evolução da caquexia. No entanto, a oferta de alimentos não pode ser analisada apenas sob esse ponto de vista. O fato de estar recebendo alimentos pode ser um lenitivo e uma esperança para o paciente. De novo, há que se considerar as particularidades de cada caso. Aqui, vale levar em conta hábitos culturais e religiosos do paciente. Portanto, se a oferta de alimentos beneficia o paciente (em seu conjunto físico-psíquico e social) não se pode deixar de fazê-lo, mesmo sabendo que isso não trará benefícios nutricionais importantes.

3. Até agora estamos nos referindo à oferta de alimentos de forma natural, por via oral. O que muda se a via é artificial?

A análise passa a ter que levar em conta as possíveis malefícências da oferta de alimentos por via artificial. Há que se considerar a limitação de movimentos do paciente, preso por um tubo em seu sistema digestório ou por um cateter em seu sistema circulatório, e as alterações estéticas representadas, por exemplo, por um tubo nasal. Tudo isso deve ser discutido com o paciente, se ele está capacitado para entender, ou com a família, caso isso não ocorra. Devem ficar muito claras as possibilidades de graves complicações metabólicas e/ou infecciosas na nutrição parenteral e o desconforto e possibilidades de efeitos indesejáveis, como distensão, diarreia e refluxo na nutrição enteral por cateter colocado por via nasal

ou por estomia (gastrostomia ou jejunostomia) e os riscos da colocação cirúrgica (laparotômica ou laparoscópica) ou por endoscopia digestiva alta.

4. A recusa a receber alimentos deve ser respeitada? Seria isso um tipo de suicídio assistido? Até onde vai a autonomia da equipe de cuidados paliativos? E se o paciente se recusa a receber água, eletrólitos e nutrientes por qualquer via?

São perguntas embaraçosas e é claro que estamos falando de um paciente consciente. O artigo 26 do Código de Ética Médica em vigor aponta caminhos ao vedar ao médico: “Deixar de respeitar a vontade de qualquer pessoa, considerada capaz física e mentalmente, em greve de fome, ou alimentá-la compulsoriamente, devendo cientificá-la das prováveis complicações do jejum prolongado e, na hipótese de risco iminente de morte, tratá-la”. O problema é que não se trata de greve de fome e nem de suicídio, mas certamente é muito difícil deixar de seguir a tendência da formação clássica do médico ocidental em tomar alguma providência diante do “risco iminente de morte”. Por outro lado, em seu capítulo II, inciso IX, o Código de Ética Médica diz ser direito do médico “Recusar-se a realizar atos médicos que, embora permitidos por lei, sejam contrários aos ditames de sua consciência”.

Um pensamento que vem ganhando espaço em geriatria, especificamente quanto à nutrição de pacientes com demência, pode ser trazido para os pacientes com câncer e com anorexia e caquexia em cuidados paliativos. Trata-se do conceito de “alimentação de conforto” (*comfort feeding only - CFO*) que contem dois significados. O primeiro refere-se ao momento de parada da alimentação: o paciente será alimentado até o ponto em que não se sinta incomodado. O segundo refere-se aos objetivos da alimentação: a alimentação é norteada pelo conforto e utiliza meios minimamente invasivos e com potencial de oferecer o máximo de satisfação na tentativa de manter a nutrição via alimentação manual cuidadosa. Como tal, a “alimentação de conforto” objetiva maximizar o conforto e não a ingestão oral¹³.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS CAQUEXIA: DEFINIÇÕES E ESTÁGIOS

- Laviano A, Inui A, Marks DL, Meguid MM, Pichard C, Rossi Fanelli F, Seelaender M. Neural control of the anorexia-cachexia syndrome. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2008 Nov;295(5):E1000-8.
- Fox KM, Brooks JM, Gandra SR, Markus R, Chiou CF. Estimation of Cachexia among Cancer Patients Based on Four Definitions. *J Oncol.* 2009 Jul 1.
- Springer J, von Haehling S, Anker SD. The need for a standardized definition for cachexia in chronic illness. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2006 Aug;2(8):416-7.
- Evans WJ, Morley JE, Argilés J, Bales C, Baracos V, Guttridge D, Jatoi A, Kalantar-Zadeh K, Lochs H, Mantovani G, Marks D, Mitch WE, Muscaritoli M, Najand A, Ponikowski P, Rossi Fanelli F, Schambelan M, Schols A, Schuster M, Thomas D, Wolfe R, Anker SD. Cachexia: a new definition. *Clin Nutr.* 2008 Dec;27(6):793-9.
- Blum D, Omlin A, Baracos VE, Solheim TS, Tan BH, Stone P, Kaasa S, Fearon K, Strasser F; European Palliative Care Research Collaborative. Cancer cachexia: A systematic literature review of items and domains associated with involuntary weight loss in cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2011 Jan 7. [Epub ahead of print]
- Baldwin C. Nutritional support for malnourished patients with cancer. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2011 Mar;5(1):29-36.
- Bozzetti F; SCRINIO Working Group. Screening the nutritional status in oncology: a preliminary report on 1,000 outpatients. *Support Care Cancer.* 2009 Mar;17(3):279-84.
- Fearon KC, Voss AC, Hustead DS; Cancer Cachexia Study Group. Definition of cancer cachexia: effect of weight loss, reduced food intake, and systemic inflammation on functional status and prognosis. *Am J Clin Nutr.* 2006 Jun;83(6):1345-50.
- Muscaritoli M, Anker SD, Argilés J, Aversa Z, Bauer JM, Biolo G, Boirie Y, Bosaeus I, Cederholm T, Costelli P, Fearon KC, Laviano A, Maggio M, Rossi Fanelli F, Schneider SM, Schols A, Sieber CC. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) “cachexia-anorexia in chronic wasting diseases” and “nutrition in geriatrics”. *Clin Nutr.* 2010 Apr;29(2):154-9.
- Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, Jatoi A, Loprinzi C, Macdonald N, Mantovani G, Davis M, Muscaritoli M, Ottery F, Radbruch L, Ravasco P, Walsh D, Wilcock A, Kaasa S, Baracos VE. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol.* 2011 Feb 4. [Epub ahead of print]
- Penna F, Minero VG, Costamagna D, Bonelli G, Baccino FM, Costelli P. Anti-cytokine strategies for the treatment of cancer-related anorexia and cachexia. *Expert Opin Biol Ther.* 2010 Aug;10(8):1241-50.
- Stephens NA, Gallagher JJ, Rooyackers O, Skipworth RJ, Tan BH, Marstrand T, Ross JA, Guttridge DC, Lundell L, Fearon KC, Timmons JA. Using transcriptomics to identify and validate novel biomarkers of human skeletal muscle cancer cachexia. *Genome Med.* 2010 Jan 15;2(1):1.
- Tan BH, Fearon KC. Cytokine gene polymorphisms and susceptibility to cachexia. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2010 Dec;4(4):243-8.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS: FISIOPATOLOGIA

- Argilés JM, Alvarez B, López-Soriano FJ. The metabolic basis of cancer cachexia. *Med Res Rev.* 1997 Sep;17(5):477-98.
- Fearon KC, Moses AG. Cancer cachexia. *Int J Cardiol.* 2002 Sep;85(1):73-81.
- Saini A, Al-Shanti N, Stewart CE. Waste management - cytokines, growthfactors and cachexia. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2006 Dec;17(6):475-86.2006 Nov 22.Errotum in: *Cytokine Growth Factor Rev.* 2007 Jun-Aug;18(3-4):345. Nasser, Al-Shanti [corrected to Al-Shanti, Nasser
- Argilés JM, López-Soriano FJ, Busquets S. Novel approaches to the treatment of cachexia. *Drug Discov Today.* 2008 Jan;13(1-2):73-8.
- Barber MD, Ross JA, Fearon KC. Changes in nutritional, functional, and inflammatory markers in advanced pancreatic cancer. *Nutr Cancer.* 1999;35(2):106-10.
- Brown JK. A systematic review of the evidence on symptom management of cancer-related anorexia and cachexia. *Oncol Nurs Forum.* 2002 Apr;29(3):517-32.
- Skipworth RJ, Stewart GD, Dejong CH, Preston T, Fearon KC. Pathophysiology of cancer cachexia: much more than host-tumour interaction? *Clin Nutr.* 2007 Dec;26(6):667-76.
- von Haehling S, Genth-Zotz S, Anker SD, Volk HD. Cachexia: a therapeutic approach beyond cytokine antagonism. *Int J Cardiol.* 2002 Sep;85(1):173-83.
- Argilés JM, Olivan M, Busquets S, López-Soriano FJ. Optimal management of cancer anorexia-cachexia syndrome. *Cancer Manag Res.* 2010 Jan 22;2:27-38.
- DeWys WD. Pathophysiology of cancer cachexia: current understanding and areas for future research. *Cancer Res.* 1982;42(2 Suppl):721s-726s.
- Tan BH, Fearon KC. Cytokine gene polymorphisms and susceptibility to cachexia. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2010 Dec;4(4):243-8.
- Inui A. Cancer anorexia-cachexia syndrome: current issues in research and management. *CA Cancer J Clin.* 2002 Mar-Apr;52(2):72-91.
- Costa G. Cachexia, the metabolic component of neoplastic diseases. *Cancer Res.* 1977 Jul;37(7 Pt 2):2327-35.
- Argilés JM, Moore-Carrasco R, Fuster G, Busquets S, López-Soriano FJ. Cancer cachexia: the molecular mechanisms. *Int J Biochem Cell Biol.* 2003 Apr;35(4):405-9.
- Lawson DH, Richmond A, Nixon DW, Rudman D. Metabolic approaches to cancer cachexia. *Annu Rev Nutr.* 1982;2:277-301.
- Laviano A, Inui A, Marks DL, Meguid MM, Pichard C, Rossi Fanelli F, Seelaender M. Neural control of the anorexia-cachexia syndrome. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2008 Nov;295(5):E1000-8.
- Grossberg AJ, Scarlett JM, Marks DL. Hypothalamic mechanisms in cachexia. *Physiol Behav.* 2010 Jul 14;100(5):478-89.
- Penna F, Minero VG, Costamagna D, Bonelli G, Baccino FM, Costelli P. Anti-cytokine strategies for the treatment of cancer-related anorexia and cachexia. *Expert Opin Biol Ther.* 2010 Aug;10(8):1241-50.
- Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, Jatoi A, Loprinzi C, Macdonald N, Mantovani G, Davis M, Muscaritoli M, Ottery F, Radbruch L, Ravasco P, Walsh D, Wilcock A, Kaasa S, Baracos VE. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol.* 2011 Feb 4. [Epub ahead of print]
- Argilés JM, Busquets S, López-Soriano FJ. Metabolic interrelationships between liver and skeletal muscle in pathological states. *Life Sci.* 2001 August 10;69(12):1345-61.
- Bruera E, Sweeney C. Cachexia and asthenia in cancer patients. *Lancet Oncol.* 2000 Nov;1:138-47.
- Marcelli AR, Demopoulos RI, Goswami S, Mittal KR. Comparison of p53 and MIB1 expression in benign and borderline areas of ovarian serous tumors. *Int J Gynecol Pathol.* 1996 Jan;15(1):39-44.
- Klein S, Koretz RL. Nutrition support in patients with cancer: what do the data really show? *Nutr Clin Pract.* 1994 Jun;9(3):91-100.
- Pichard C, Kyle UG. Body composition measurements during wasting diseases. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 1998 Jul;1(4):357-61.
- Bosaeus I, Daneryd P, Svanberg E, and Lindholm K. Dietary intake and resting energy expenditure in relation to weight loss in unselected cancer patients. *Int J Cancer* 93: 380-383, 2001).
- Tisdale MJ. Wasting in cancer. *J Nutr.* 1999 Jan;129(1S Suppl):243S-246S.
- Tisdale MJ. Cancer cachexia. *Curr Opin Gastroenterol.* 2010, Mar;26(2):146-51.
- McCarthy DO. Rethinking nutritional support for persons with cancer cachexia. *Biol Res Nurs.* 2003 Jul;5(1):3-17.
- Lundholm K, Daneryd P, Bosaeus I, Körner U, Lindholm E. Palliative nutritional intervention in addition to cyclooxygenase and erythropoietin treatment for patients with malignant disease: Effects on survival, metabolism, and function. *Cancer.* 2004 May 1;100(9):1967-7
- Baldwin C. Nutritional support for malnourished patients with cancer. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2011 Mar;5(1):29-36.
- Nelson KA, Walsh D, Sheehan FA. The cancer anorexia-cachexia syndrome. *J Clin Oncol.* 1994 Jan;12(1):213-25.
- De Blaauw I, Deutz NE, Von Meyenfeldt MF. Metabolic changes in cancer cachexia—first of two parts. *Clin Nutr.* 1997 Aug;16(4):169-76.
- Seelaender M, Curi R. Metabolic aspects in cancer cachexia. *J Braz. Ass. Adv. Sci.* , 1994, 46: 92-96
- Rivera CA, Wheeler MD, Enomoto N, Thurman RG. A choline-rich diet improves survival in a rat model of endotoxin shock. *Am J Physiol.* 1998 Oct;275(4 Pt 1):G862-7.
- Tayek JA. A review of cancer cachexia and abnormal glucose metabolism in humans with cancer. *J Am Coll Nutr.* 1992 Aug;11(4):445-56.
- Tessitore L, Costelli P, Baccino FM. Humoral mediation for cachexia in tumor-bearing rats. *Br J Cancer.* 1993 Jan;67(1):15-23.
- Tijerina AJ. The biochemical basis of metabolism in cancer cachexia. *Dimens Crit Care Nurs.* 2004 Nov-Dec;23(6):237-43.
- Fearon KC, Falconer JS, Slater C, McMillan DC, Ross JA, Preston T. Albumin synthesis rates are not decreased in hypoalbuminemic cachectic cancer patients with an ongoing acute-phase protein response. *Ann Surg.* 1998 Feb;227(2):249-54.
- Dworzak F, Ferrari P, Gavazzi C, Maiorana C, Bozzetti F. Effects of cachexia due to cancer on whole body and skeletal muscle protein turnover. *Cancer.* 1998Jan 1;82(1):42-8.
- Llovera M, García-Martínez C, López-Soriano FJ, Argilés JM. The effect of chronic tumour necrosis factor- α treatment on urinary nitrogen excretion in the rat. *Biochem Mol Biol Int.* 1994 Jul;33(4):681-9.
- García-Martínez C, López-Soriano FJ, Argilés JM. Amino acid uptake in skeletal muscle of rats bearing the Yoshida AH-130 ascites hepatoma. *Mol Cell Biochem.* 1995 Jul 5;148(1):17-23.
- Medina MA, Sanchez-Jimenez F, Marquez J, Rodriguez Quesada A, Nunez de Castro I. Relevance of glutamine metabolism to tumor cell growth. *Mol Cell Biochem.* 1992 Jul 6;113(1):1-15.
- Argilés JM, López Soriano FJ. [The molecular bases of the cachexia associated with cancer]. *Med Clin (Barc).* 1990 Jan 13;94(1):18-20. Review. Spanish.
- Nishihira T, Takagi T, Mori S. Leucine and manifestation of antitumor activity by valine-depleted amino acid imbalance. *Nutrition.* 1993 Mar-Apr;9(2):146-52.
- Costelli P, Garcia-Martínez C, Llovera M, Carbo N, Lopez-Soriano FJ, Agell N, Tessitore L, Baccino FM, Argiles JM. Muscle protein waste in tumor-bearing rats is effectively antagonized by a beta 2-adrenergic agonist (clenbuterol). Role of the ATP-ubiquitin-dependent proteolytic pathway. *J Clin Invest.* 1995 May;95(5):2367-72.
- van Royen M, Carbó N, Busquets S, Alvarez B, Quinn LS, López-Soriano FJ, Argilés JM. DNA fragmentation occurs in skeletal muscle during tumor growth: A link with cancer cachexia? *Biochem Biophys Res Commun.* 2000 Apr 13;270(2):533-7.

- Baumann H, Gaudie J. The acute phase response. *Immunol Today.* 1994 Feb;15(2):74-80.
- Durham WJ, Dillon EL, Sheffield-Moore M. Inflammatory burden and amino acid metabolism in cancer cachexia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2009Jan;12(1):72-7.
- Pond CM. Long-term changes in adipose tissue in human disease. *Proc Nutr Soc.* 2001 Aug;60(3):365-74.
- Shaw JH, Wolfe RR. Fatty acid and glycerol kinetics in septic patients and in patients with gastrointestinal cancer. The response to glucose infusion and parenteral feeding. *Ann Surg.* 1987 Apr;205(4):368-76.
- Bing C, Trayhurn P. New insights into adipose tissue atrophy in cancer cachexia. *Proc Nutr Soc.* 2009 Nov;68(4):385-92.
- Machado AP, Costa Rosa LF, Seelaender MC. Adipose tissue in Walker 256 tumour-induced cachexia: possible association between decreased leptin concentration and mononuclear cell infiltration. *Cell Tissue Res.* 2004Dec;318(3):503-14.
- Yang YS, Song HD, Shi WJ, Hu RM, Han ZG, Chen JL. Chromosome localization analysis of genes strongly expressed in human visceral adipose tissue. *Endocrine.* 2002 Jun;18(1):57-66.
- Deng Y, Scherer PE. Adipokines as novel biomarkers and regulators of the metabolic syndrome. *Ann N Y Acad Sci.* 2010 Nov;1212:E1-E19.
- Smiechowska J, Ulech A, Taffet G, Hayes T, Marcelli M, Garcia JM. Adipokines in patients with cancer anorexia and cachexia. *J Investig Med.* 2010, Mar;58(3):554-9.
- Mracek T, Stephens NA, Gao D, Bao Y, Ross JA, Rydén M, Arner P, Trayhurn P, Fearon KC, Bing C. Enhanced ZAG production by subcutaneous adipose tissue is linked to weight loss in gastrointestinal cancer patients. *Br J Cancer.* 2011 Feb 1;104(3):441-7.
- Evans RD, Williamson DH. Tissue-specific effects of rapid tumour growth on lipid metabolism in the rat during lactation and on litter removal. *Biochem J.* 1988 May 15;252(1):65-72.
- Mulligan HD, Tisdale MJ. Metabolic substrate utilization by tumour and host tissues in cancer cachexia. *Biochem J.* 1991 Jul 15;277 (Pt 2):321-6.
- Kazantzis M, Seelaender MC. Cancer cachexia modifies the zonal distribution of lipid metabolism-related proteins in rat liver. *Cell Tissue Res.* 2005 Sep;321(3):419-27.
- Lira FS, Tavares FL, Yamashita AS, Koyama CH, Alves MJ, Caperuto EC, Batista ML Jr, Seelaender M. Effect of endurance training upon lipid metabolism in the liver of cachectic tumour-bearing rats. *Cell Biochem Funct.* 2008 Aug;26(6):701-8.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS-AVALIAÇÃO E CUIDADOS DE ENFERMAGEM EM PACIENTES RECEBENDO DIETA ENTERAL

- ASPEN Enteral Nutrition Practice Recommendations. *J Parenter Enteral Nutr* 2009; 33(2): 122-167.
- Ciosak SI, Oliveira MFR, Silva MSS, Moreira RSC, Hasegawa MLH. Terapia Nutricional no Câncer: Cuidados de Enfermagem In: Waitzberg DL. Dieta, Nutrição e Câncer. São Paulo: Atheneu; 2004. P. 554-562.
- ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Non-surgical Oncology. *Clinical Nutrition* 2006; 25: 245-259
- ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Central Venous Catheters (access, care, diagnosis and therapy of complications). *Clinical Nutrition* 2008; 28: 365-377.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria N° 272 de 8 de abril de 1998. Regulamento Técnico para a Terapia de Nutrição Parenteral. In: Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília; 1998.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Resolução 2000da Diretoria Colegiada – RDC N° 63 de 6 de julho de 2000. Regulamento Técnico para a Terapia de Nutrição Enteral. In: Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília; 2000.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS-AVALIAÇÃO NUTRICIONAL NO PACIENTE COM CÂNCER

- Nitenberg G, Raynard B. Nutritional support of the cancer patient: issues and dilemmas. *Critical Reviews in Oncology Hematology* 2000; 34:137-68.
- Raslan MPB, Gonzalez MC, Dias MCG, Paes-Barbosa FC, Ceconello I, Waitzberg DL. Aplicabilidade dos métodos de triagem nutricional no paciente hospitalizado. *Rev. Nutr.* 2008; 21(5): 553-61.
- Slaviero KA, Read JA, Clarke SJ, Rivory LP. Baseline Nutritional Assessment in Advanced Cancer Patients Receiving Palliative Chemotherapy. *Nutrition and Cancer*, 46 (2): 148-57.
- Raslan MPB, Gonzalez MC, Torrinhos RSMM, Ravacci GR, Pereira JCR, Waitzberg DL. Complementarity of Subjective Global Assessment (SGA) and Nutritional Risk Screening 2002 (NRS 2002) for predicting poor clinical outcomes in hospitalized patients. *Clin Nutr* 2011; 30 (1): 49-53.
- Raslan, MPB. Desempenho de testes de rastreamento nutricional como preditores de desfechos clínicos negativos em pacientes hospitalizados. [Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de doutor]. São Paulo, 2010.
- Raslan MPB, Gonzalez MC, Dias MCG, Nascimento M, Castro M, Marques P, Segatto S, Torrinhos RSMM, Ceconello I, Waitzberg DL. Comparison of nutritional risk screening tools for predicting clinical outcomes in hospitalized patients. *Nutrition*, 2010; 26 (7-8): 721-26.
- Kondrup J, Allison SP, Elix M, Vellas B, Plauth M. ESPEN (European Society for Parenteral and Enteral Nutrition) guidelines for nutrition screening 2002. *Clin Nutr* 2003; 22(4):415-21.
- Destky AS, McLaughlin JR, Baker JP et al. What is subjective global assessment of nutritional status? *JPN* 1987; 11: 8-13.
- Barbosa-Silva MCG, Barros AJD. Avaliação Nutricional Subjetiva. Parte 1 - revisão de sua validade após duas décadas de uso. *Arq Gastroenterol.* 2002; 39 (3): 181-7.
- Gonzalez MC, Borges LR, Silveira DH, Assunção MCF, Orlandi SP. Validação da versão em português da avaliação subjetiva global produzida pelo paciente. *Rev Bras Nutr Clin* 2010; 25 (2):102-8.
- Ottery FD. Definition of standardized nutritional assessment and interventional pathways in oncology. *Nutrition* 1996; 12: S15-19.
- Muscaritoli M, Anker SD, Argilés J, Aversa Z, Bauer JM, Biolo G et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Group (SIG) "cachexia-anorexia in chronic wasting diseases" and "nutrition in geriatrics". *Clin Nutr* 2010; 29:154-59.
- Kwang AY, Kandiah M. Objective and Subjective Nutritional Assessment of patients with cancer in palliative care. *Am J of Hospice Palliative Med* 2010; 27 (2): 117-26.
- Kirsh KL, Dugan C, Theobald DE, Passik SD. A chart review, pilot study of two single-item screens to detect cancer patients at risk for cachexia. *Palliative and Supportive Care* 2003; 1: 331-35.
- Barreto-Andrade JC, Medina-Franco H. Serum albumin is an independent prognostic factor for survival in soft tissue sarcomas. *Rev Invest Clin* 2009; 61(3): 198-204.
- Kemik O, Sumer A, Kemik AS, Hasirci I, Purisa S, Dulger AC, Demiriz B, Tuzun S. The relationship among acute-phase response proteins, cytokines and hormones in cachectic patients with colon cancer. *World J Surg Oncol.* 2010; 28 (8): 85.
- Nelson KA, Walsh D. The Cancer Anorexia-Cachexia Syndrome: A Survey of the Prognostic Inflammatory and Nutritional Index (PINI) in Advanced Disease. *Journal of Pain and Symptom Management* 2002; 24(4): 424-28.
- O'Brien CO, Young AJ, Sawka MN. Bioelectrical impedance to estimate changes in hydration status. *International J Sports Med.* 2002; 23: 61-6.
- Andrew IM, Waterfield K, Hildreth AJ, Kirkpatrick G, Hawkins C. Quantifying the impact of standardized assessment and symptom management tools on symptoms associated with cancer-induced anorexia cachexia syndrome. *Palliat Med;* 2009 23: 680-88.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS - MEDICAMENTOS E NUTRACÊUTICOS PRECONIZADOS NO TRATAMENTO DA CAQUEXIA INDUZIDA PELO CÂNCER

- Kuhn CM. Anabolic Steroids. Recent Progress in Hormone Research. 2002; 57:411-434
- Kickman AT. Pharmacology of anabolic steroids. British Journal of Pharmacology. 2008; 154:502-521
- Argilés JM. Optimal management of cancer anorexia-cachexia syndrome. Cancer Management and Research. 2010; 2:27-38
- Loprinzi CL, Jatoi A. Pharmacologic management of cancer anorexia/cachexia www.uptodate.com Last literature review version 18.
- Cyproheptadine <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00434>
- Goodman and Gilman's. Manual of pharmacology and therapeutics. 11th ed., 2008
- Akio Inui, MD, PhD. Cancer anorexia-cachexia syndrome: current issues in research and management. J Clin. 2002; 52:72-91
- Cyproheptadine <http://www.drugs.com/pro/cyproheptadine.html>
- Inui A. Cancer Anorexia-Cachexia Syndrome: Current Issues in Research and Management CA Cancer. J Clin 2002;52:72-91
- Solomon DH NSAIDs. Therapeutic use and variability of response in adults, 2011 www.uptodate.com
- <http://www.drugbank.ca/drugs>
- McMillan DC, Leen E, et al. Effect of extended ibuprofen administration on the acute phase protein response in colorectal cancer patients. Eur J Surg Oncol. 1995;21:531-534.
- Preston T, Fearon KC, McMillan DC, et al. Effect of ibuprofen on the acute-phase response and protein metabolism in patients with cancer and weight loss. Br J Surg. 1995;82:229-234.
- Wigmore SJ, Falconer JS, Plester CE, et al. Ibuprofen reduces energy expenditure and acute-phase protein production compared with placebo in pancreatic cancer patients. Br J Cancer. 1995;72:185-188.
- McMillan DC, Wigmore SJ, Fearon KC, et al. A prospective randomized study of megestrol acetate and ibuprofen in gastrointestinal cancer patients with weight loss. Br J Cancer. 1999;79:495-500.
- Lundholm K, Gelin J, Hylander A, et al. Anti-inflammatory treatment may prolong survival in undernourished patients with metastatic solid tumors. Cancer Res. 1994;54:5602-5606.
- Inui A. Cytokine and sickness behavior: Implications from knockout animal models. Trends Immunol;22:469-473.
- Mantovani G, Maccio A, Massa E, et al. Managing cancer-related anorexia / cachexia. Drugs 2001;61:499-514.
- Masferrer JL, Leahy KM, Koki AT, et al. Antiangiogenic and antitumor activities of cyclooxygenase-2 inhibitors. Cancer Res 2000;60:130

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS – MEDIDAS DIETÉTICAS

- Arends J et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Non-surgical oncology. Clinical Nutrition, 2006;25:245–259.
- August DA et al. Clinical Guidelines: Nutrition Support Therapy During Adult Anticancer Treatment and in Hematopoietic Cell Transplantation. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition, 2009;33(5):472-500.
- Barber et al. Fish oil-enriched nutritional supplement attenuates progression of the acute-phase response in weight-losing patients with advanced pancreatic cancer. The Journal of Nutrition, 1999a;129:1120-1125.
- Barber et al. The effect of an oral nutritional supplement enriched with fish oil on weight-loss in patients with pancreatic cancer. British Journal of Cancer, 1999b;81(1):80–86.
- Barber MD. Cancer cachexia and its treatment with fish-oil-enriched nutritional supplementation. Nutrition, 2001;17:751-55.
- Bozzetti F. The patient with incurable aghagic cancer: to feed or not to feed? Nutrition, 2001;17(7-8):676-77.
- Bozzetti F; on behalf of the SCRINIO Working Group. Screening the nutritional status in oncology: a preliminary report on 1,000 outpatients. Support Care Cancer, 2009;17:279-284.
- Bozzetti F et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Non-surgical oncology. Clinical Nutrition, 2009;1–10.
- Bozzetti F & Mariani L. Defining and classifying cancer cachexia: a proposal by the SCRINIO Working Group. J Parenter Enteral Nutr, 2009; 33:361-367.
- Bozzetti F. Effects of artificial nutrition on the nutritional status of cancer patients. JPEN, 1989;13:406.
- Brasil. Consenso Nacional de Nutrição Oncológica. Instituto Nacional do Câncer. Rio de Janeiro: INCA, 2009. 126p.
- Burns P et al. Phase II study of high-dose fish oil capsules for patients with cancer-related cachexia. A Cancer and Leukemia Group B study. Cancer, 2004; 101:370–378.
- Candela CG et al. Organograma Prático para a Prescrição Dietética em Câncer. In: Waitzberg, DL. Dieta, Nutrição e Câncer. São Paulo: Editora Atheneu, 2006.
- Colomer R et al. n-3 Fatty acids, cancer and cachexia: a systematic review of the literature. British Journal of Nutrition, 2007; 97:823–831.
- Eberhardie C. Nutrition support in palliative care. Nursing standard, 2002;17(2):47-52.
- Fearon KC 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 randomized double blind trial. Gut, 2003;52(10):1479–1486
- Fearon KC et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. The Lancet Oncology, 2011;12(5): 489–495.
- Ferrell BR & Coyle N. Textbook of Palliative Nurse. New York: Oxford, 2001.
- Feuz A & Rapin CH. An observational study of the role of pain control and food adaptation of elderly patients with terminal cancer. J Am Diet Assoc, 1994;94:767-770.
- Gogos CA et al. Dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids plus vitamin E restore immunodeficiency and prolong survival for severely ill patients with generalized malignancy: a randomized control trial. Cancer, 1998;82(2):395-402.
- Hutton JL et al. Dietary patterns in patients with advanced cancer: implications for anorexia-cachexia therapy. Am J Clin Nutr, 2006;84:1163-1170.
- Isering EA, Capra S, Bauer JD. Nutrition intervention is beneficial in oncology patients receiving radiotherapy to gastrointestinal or head and neck area. Br J Cancer, 2004;91:447-452.
- Instituto Nacional do Câncer/INCA. Consenso Nacional de Nutrição Oncológica. 2009
- Jatoi A et al. An eicosapentaenoic acid supplement versus megestrol acetate versus both for patients with cancer-associated wasting: a North Cen Cancer Treatment Group and National Cancer Institute Canada collaborative effort. J Clin Oncol, 2004;22:2469–2476.
- Kenler AS et al. Early enteral feeding in postsurgical cancer patients. Fish oil structured lipid-based polymeric formula versus a standard polymeric formula. Annals of Surgery, 1996; 223(3):316–333.
- Lundholm K et al. Palliative nutritional intervention in addition to cyclooxygenase and erythropoietin treatment for patients with malignant disease: effects on survival, metabolism and function. Cancer, 2004;100:1967-1977.
- Meydani S. Effects of (n-3) polyunsaturated fatty acids on cytokine production and their biological function. Nutrition, 1996;12,58–S14.
- Morley JE. Calories and caquexia. Clinic Nutrition and metabolic Care, 2009;12:607-610.
- Murray K. Essentials in Hospice Palliative Care. Saanichton. Ed Life and Death Matters. 2nd edition, 2009.
- Okusaka et al. Prognosis of advanced pancreatic cancer patients with reference to calorie intake. Nutrition and Cancer, 1998;32(1):55-58.
- Pettey C et al. What's to eat? Cancer patients help decide. RN, 1998;61:23-26.

- Pelzer, U et al. Parenteral Nutrition support for patients with pancreatic cancer. Results of a phase II study. BMC Cancer, 2010;10(86):5.
- Pereira, JP. The Pallium Palliative Pocketbook: a peer-reviewed, reference resource. 1st ed. Edmonton, Canada: The Pallium Project, 2008.
- Persson CR et al. A randomized study of nutritional support in patients with colorectal and gastric cancer. Nutr Cancer, 2002;42:48-58.
- Ravasco P et al. Impact of nutrition on outcome: a prospective randomized controlled trial in patients undergoing radiotherapy. Head Neck, 2002;57:659-668.
- Ravasco P et al. Dietary counseling improves patients outcomes: a prospective, randomized, controlled trial in colorectal cancer patients undergoing radiotherapy. J Clin Oncol, 2005;23:1431-1448.
- Rosenfeld, RS. Cuidados Nutricionais no Paciente Terminal. In: Waitzberg, DL. Dieta, Nutrição e Câncer. São Paulo: Editora Atheneu, 2006.
- Schwerin HS et al. Food, eating habits, and health: a further examination of the relationship between food eating patterns and nutritional health. Am J Clin Nutr, 1982;35:1319-25.
- Stewart GD et al. Cancer cachexia and fatigue. Clinical Medicine. 2006;6(2):140-143.
- Strasser, F & Bruera, ED. Update on anorexia and caquexia. Hematol Oncol Clin N Am, 2002;16:589-617.
- Wallengren O et al. Diet energy density and energy intake in palliative care cancer patients. Clin Nutr, 2005;24:266-273.
- Wigmore SJ et al. Effect of oral eicosapentaenoic acid on weight loss in patients with pancreatic cancer. Nutrition & Cancer, 2002;36(2):177–184.
- Zuijdgheest-Van Leeuwen SD et al. Eicosapentaenoic acid ethyl ester supplementation in cachectic cancer patients and healthy subjects: effects on lipolysis and lipid oxidation. Clinical Nutrition, 2000;19(6):417–423.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS - CUIDADOS DE ENFERMAGEM COM A PELE DO PACIENTE CAQUÉTICO

- European Pressure Ulcer Advisory Panel and National Pressure Ulcer Advisory Panel. Prevention and treatment of pressure ulcers: quick reference guide. Washington DC: National Pressure Ulcer Advisory Panel; 2009.
- Ayello EA, Sibbald RG. Preventing pressure ulcers and skin tears. In: Capezuti E, Zwicker D, Mezey M, Fulmer T, editor(s). Evidence-based geriatric nursing protocols for best practice. 3rd ed. New York (NY): Springer Publishing Company; 2008 Jan. p. 403-29.
- ECRI, ISMP. Skin tears: the clinical challenge. Patient Safety Advisory 2006; 3(3):2,5-10.
- Ratliff CR, Fletcher KR. Skin tears: a review of the evidence to support prevention and treatment. Ostomy Wound Manage. 2007; 53(3):32-4,36,38-40.
- Roberts MJ. Preventing and managing skin tears: a review. Journal of Wound Ostomy and Continence Nursing 2007; 34(3):256-9.
- Xiaoti Xu BS, Kwan Lau MD, Breena R, Taira MD, Adam JS. The current management of skin tears. American Journal of Emergency Medicine 2009; 27:729–33.
- Baranoski S Skin tears: the enemy of frail skin. Adv Skin Wound Care 2000;13(3 Pt 1):123-6.
- Baranoski, S. Skin tears: guard against this enemy of frail skin. Nursing Management 2001; 32(8):25-31.
- Kirkpatrick M. Skin tears: the enemy of the aged. Australian Resource Centre for Healthcare Innovations 2005. Disponível em: http://www.archi.net.au/elibrary/health_administration/baxter_2005_nsw_health_awards/education_and_training/skin_tears em 12 de setembro de 2009.
- Koepsel K. Blisters, abrasions, skin tears. PodiatryNetwork.com 2002. Disponível em: http://www.podiatrynetwork.com/r_blisters.cfm em 12 de setembro de 2009.
- Cleveland clinic. How to care for a skin tear. [online] 2003. Disponível em: <http://www.clevelandclinic.org/health/health-info/docs/3800/3885.asp?index=4277&src=news> em 12 de setembro de 2009.
- ECRI, ISMP. Sample police on skin tear management. Patient Safety Advisory 2006.
- Reddy M. Skin and wound care: important considerations in the older adult. Advances in Skin and Wound Care 2008; 21(9):424-36.
- Bolhuis J. Evidence-based skin tear protocol. Long Term Living 2008. Disponível em www.ltmagazine.com em 28 de abril de 2009.
- Meuleneire F. Using a soft silicone-coated net dressing to manage skin tears. J Wound Care. 2002; 11(10):365–9.
- Meuleneire F. The management of skin tears. Nursing Times 2003; 99(5):69-71.
- LeBlanc K, Christensen D, Orsted HL, Keast DH. Prevention and treatment of skin tears. Wound Care Canada 2008; 6(1):14-32.
- Joanna Briggs Institute Best Practice. Topical skin care in aged care facilities. Best Practice 2007; 11(3):1-4.
- Fleck CA. Preventing and treating skin tears. Advances in Skin and Wound Care 2007; 20(6):315-20.
- LeBlanc K, Baranoski S. Prevention and management of skin tears. Adv Skin Wound Care 2009; 22:325-32; quiz 333-4.
- Baranoski S. Skin tears: staying on guard against the enemy of frail skin. Nursing 2003; 30(9):41-6; quiz 47.
- Baranoski S. How to prevent and manage skin tears. Adv Skin Wound Care 2003; 16(5):268-70.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS-HIPODERMÓCLISE E CONTROLE DE SINTOMAS

- Sasson M, Shvartzman MD. Hypodermoclysis: An Alternative Infusion Technique. American Family Physician, Vol 64, no 9, p 1575-1578, 2001.
- Via subcutânea. Utilidad em el control de sintomas Del paciente terminal. MEDIFAM 2002; 12: 104-110.
- López PL ET al. Vias alternativas a La via oral em cuidados paliativos: la via subcutânea. Revista Valenciana de Medicina de Família 2000;8:30.
- Helen Hays. Hypodermoclysis for Symptom Control in Terminal Care. Can Fam Physician Vol. 31: June 1985.
- Molloy W. Hypodermoclysis in the Care of Older Adults An old solutionfor newu problems? Canadian Family Physician vo 38, p 2038-2043, 1992.
- Christopher M. et al. Continuous Subcutaneous Infusion Practices of United States Hospices. Journal of Pain and Symptom Management 10 Vol. 22 No. 6,p. 1027-1034, 2001.
- Dalal S, Bruera E. Dehydration in Cancer Patients: To Treat or Not To Treat . The Journal of Supportive Oncology vol 2, no. 6, p 467-487, 2004.
- Bruera E, et al. Effects of Parenteral Hydration in Terminally Ill Cancer Patients: A Preliminary Study. Vol 23, no. 10, p 2366-2371, 2005.
- Rochon PA, et al. A Systematic Review of the Evidence for Hypodermoclysis To Treat Dehydration in Older People. Journal of Gerontology: Medical Sciences, Vol. 52A, No. 3, Mi69-Mi76, 1997.
- NHS Guidelines for de use of subcutaneous medications in palliative care. ASD-PCPD, editor. Glasgow: NHS Greater Glasgow: 2008.
- Remington R, Hullman T. Hypodermoclysis to Treat Dehydration: A Review of the Evidence. JAGS Vol 55, no 1, December 2007.
- Ferreira K, Santos AC. Hipodermóclise e Administração de medicamentos por via subcutânea, uma técnica do passado com futuro.Pratica hospitalar, 2009; 65: 109-114
- Colica DD, et al. Hipodermoclysis Un Método Alternativo de hidratación. Revista Del Hospital Provado de Comunidad. Vol 5, no. 2, agosto/diciembre, 2002.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS - ASPECTOS PSICOLÓGICOS

- KENZLER Wilhelm. Significado do Aleitamento Materno. In: Hugo Issler. (Org.). O Aleitamento Materno no Contexto Atual: Políticas, Práticas e Bases Científicas. São Paulo: SARVIER, 2008, v.1, p.255-259.
- COUTINHO, Sonia Bechara; TERUYA Keiko. Sobrevivência Infantil e Aleitamento Materno. In: José Dias Rego. (Org.). Aleitamento Materno. 2a ed. Rio de Janeiro: Editora Atheneu, 2006, v. 1, p. 1-26.

3. BLUM D, HESS J, OMLIN A, JURT G, STRASSER F. Comprehensive cancer cachexia staging and its impact in the outpatient oncology setting: A phase II study. *J Clin Oncol* 27, 2009 [suppl]; abstr e20530
4. BRUERA E. Pharmacological interventions in cachexia and anorexia. In: *Oxford Textbook of Palliative Medicine*, 3rd Edition 2004, p552-560
5. SANCHO F. J. V Tratamiento de la anorexia y caquexia en el paciente terminal. *Oncologia*, 2005; 28 (3):135-138
6. STRASSER F; BRUERA ED. Update on anorexia and cachexia. *Hematol Oncol Clin N AM* 16 (2002) 589-617.
7. STRASSER F. Pathophysiology of the anorexia/cachexia syndrome. In *Oxford Textbook of Palliative Medicine*, 3rd, Edition 2004, p520-533
8. MORAES, Tania Mara, Como cuidar de um doente em fase avançada de doença. *O Mundo da Saúde*. São Paulo: 2009;33(2):231-238
9. BENARROZ, MO; FAILLACE, GBD e BARBOSA, LA. Bioética e nutrição em cuidados paliativos oncológicos em adultos. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, 25(9):1875-1882, set, 2009
10. Hopkinson JB. The emotional aspects of cancer anorexia. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2010 Dec;4(4):254-8.
11. Inui A. Cancer Anorexia-Cachexia Syndrome: Current Issues in Research and Management. *CA Cancer J Clin* 2002;52:72-91
12. DE PRADO C, VITERI A, FUENTE N. Aspectos psicológicos del paciente con cáncer. *Gac Med Bilbao* 2003; 100(1) : 28-31
13. HOLLAND J, ROWLAND J and PLUMB M. Psychological Aspects of Anorexia in Cancer Patients. *Cancer Res* 1977; 37:2425-2428. Published online July 1, 1977.
14. PASQUINI, M.; BIONDI, M. Depression in cancer patients: a critical review. *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health*, v. 3, n. 2, 2007. Disponível em: <http://www.cpementalhealth.com/content/3/1/2>.
15. TENG CT et al. Aspectos psiquiátricos do paciente com câncer. In CARVALHO, VA et al. *Temas em Psico-Oncologia*. São Paulo. Ed. Summus, 2008
16. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-IV-TR. Trad. Cláudia Dornelles. 4. ed. rev. Porto Alegre: Artmed, 2003.
17. Classificação de transtornos mentais e de comportamento da CID-10: descrições clínicas e diretrizes diagnósticas. Coord. Organização Mundial da Saúde. Trad. Dorgival Caetano. Porto Alegre: Artes Médicas, 1993.
18. WICK JY, GR Zanni. *Consult Pharm*. 2009 Dec;24(12):874-83.
19. PALLIATIVE CARE GUIDELINES: Anorexia / Cachexia in Palliative Care. © NHS Lothian. Re-issue date: August 2010. Review date: August 2013 www.palliativecareguidelines.scot.nhs.uk/documents/Anorexia.pdf
20. MacDONALD N. Cancer cachexia and targeting chronic inflammation: a unified approach to cancer treatment and palliative/supportive care. *J Support Oncol*. 2007 Apr;5(4):157-62.
21. BRUADE HD, MacDONALD N, CHASEN M. Healing and survivorship: what makes a difference? *Curr Oncol*. 2008 Aug;15(4):185-7.
22. GRANDA-CAMERON C, DeMILLE D, LYNCH MP, HUNTZINGER C, ALCOM T, LEVICOFF J, ROOP C, MINTZER D. An interdisciplinary approach to manage cancer cachexia.
23. HINLEY R; HUGHES R. The reflections you get': an exploration of body image and cachexia. *International Journal of Palliative Nursing*, 2007 Vol 13 No. 2. p 84-89.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS-EXERCÍCIO FÍSICO

1. Argiles JM, Busquets S, Toledo M, Lopez-Soriano FJ. The role of cytokines in cancer cachexia. *Current Opinion in Supportive & Palliative Care*. 2009;3:263-268
2. Argilés JM, Alvarez B, López-Soriano FJ. The metabolic basis of cancer cachexia. *Medicinal Research Reviews*. 1997;17:477-498
3. Argilés JM, López-Soriano FJ, Busquets S. Novel approaches to the treatment of cachexia. *Drug Discovery Today*. 2008;13:73-78
4. Bao Y, Bing C, Hunter I, Jenkins JR, Wabitsch M, Trayhurn P. Zinc[alpha]2-glycoprotein, a lipid mobilizing factor, is expressed and secreted by human (sgbs) adipocytes. *FEBS Letters*. 2005;579:41-47
5. Laviano A, Inui A, Marks DL, Meguid MM, Pichard C, Rossi Fanelli F, Seelaender M. Neural control of the anorexia-cachexia syndrome. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2008;295:E1000-1008
6. Machado AP, Costa Rosa LFPB, Seelaender MCL. Adipose tissue in walker 256 tumour-induced cachexia: Possible association between decreased leptin concentration and mononuclear cell infiltration. *Cell and Tissue Research*. 2004;318:503-514
7. Petersen AMW, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol*. 2005;98:1154-1162
8. Flynn MG, McFarlin BK, Markofski MM. State of the art reviews: The anti-inflammatory actions of exercise training. *Am. J. Lifestyle Med*. 2007;1:220-235
9. Fischer C. Interleukin-6 in acute exercise and training: What is the biological relevance? *Exerc Immunol Rev*. 2006;12:6-33
10. Steensberg A, Fischer CP, Keller C, Moller K, Pedersen BK. IL-6 enhances plasma IL-1ra, IL-10, and cortisol in humans. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab*. 2003;285:E433-437
11. Fallon KE, Fallon SK, Boston T. The acute phase response and exercise: Court and field sports. *Br. J. Sports Med*. 2001;35:170-173
12. Mattusch F, Dufaux B, Heine O, Mertens J, Rost R. Reduction of the plasma concentration of c-reactive protein following nine months of endurance training. *Int. J. Sports Med*. 2000;21:21-24
13. Keller C, Keller P, Giralt M, Hidalgo J, Pedersen BK. Exercise normalises overexpression of TNF-alpha in knockout mice. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 2004;321:179-182
14. Fischer C, Berntsen A, Perstrup L, Eskildsen P, Pedersen B. Plasma levels of interleukin-6 and c-reactive protein are associated with physical inactivity independent of obesity. *Scand J Med Sci Sports*. 2003;0:1-8
15. Beyaert R, Fiers W. Tumor necrosis factor and lymphotoxin. In: Mire-Sluis A, Thorpe R, eds. *Cytokines*. Blanche Lane: Academic Press; 1999:335-345.
16. Steinacker J, Lormes W, Reissnecker S, Liu Y. New aspects of the hormone and cytokine response to training. *Eur. J. Appl. Physiol*. 2004;91:382-391
17. Lehmann M, Knizia K, Gastmann U, Petersen K, Khalaf A, Bauer S, Kerp L, J. K. Influence of 6-week, 6 days per week, training on pituitary function in recreational athletes. *Br J Sports Med*. 1993;27:186-192
18. Batista Junior ML, Lopes RD, Seelaender MC, Lopes AC. Anti-inflammatory effect of physical training in heart failure: Role of TNF-alpha and IL-10. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93:643-651, 692-700
19. Bacurau RF, Belmonte MA, Seelaender MC, Costa Rosa LF. Effect of a moderate intensity exercise training protocol on the metabolism of macrophages and lymphocytes of tumour-bearing rats. *Cell Biochem Funct*. 2000;18:249-258
20. Lira FS, Rosa JC, Zanchi NE, Yamashita AS, Lopes RD, Lopes AC, Batista Jr ML, Seelaender M. Regulation of inflammation in the adipose tissue in cancer cachexia: Effect of exercise. *Cell Biochemistry and Function*. 2009;27:71-75
21. Zinna EM, Yarasheski KE. Exercise treatment to counteract protein wasting of chronic diseases. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2003;6:87-93
22. Lemmey AB, Marcora SM, Chester K, Wilson S, Casanova F, Maddison PJ. Effects of high-intensity resistance training in patients with rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* 2009;61:1726-34
23. Plasqui G. The role of physical activity in rheumatoid arthritis. *Physiol Behav* 2008; 94:270-5
24. al-Majid S, McCarthy DO. Resistance exercise training attenuates wasting of the extensor digitorum longus muscle in mice bearing the colon-26 adenocarcinoma. *Biol Res Nurs* 2001;2:155-66
25. Doyle C, Kushi LH, Byers T, et al. Nutrition, Physical Activity and Cancer Survivorship Advisory Committee; American Cancer Society. Nutrition and physical activity during and after cancer treatment: an American Cancer Society guide for informed choices. *CA Cancer J Clin* 2006;56:323-53

26. Jones LW, Eves ND, Courneya KS, et al. Effects of exercise training on antitumor efficacy of doxorubicin in MDA-MB-231 breast cancer xenografts. *Clin Cancer Res* 2005;11:6695-8
27. Dimeo F, Stieglitz RD, Novelli-Fischer U, Fetscher S, Mertelsmann R, Keul J. Correlation between physical performance and fatigue in cancer patients. *Ann Oncol* 1997; 8:1251-5.
28. Deuster PA, Morrison SD, Ahrens RA. Endurance exercise modifies cachexia of tumor growth in rats. *Med Sci Sports Exerc* 1985;17:385-92
29. Lira FS, Tavares FL, Yamashita AS, Koyama CH, Alves MJ, Caperuto EC, Batista ML Jr, Seelaender M. Effect of endurance training upon lipid metabolism in the liver of cachectic tumour-bearing rats. *Cell Biochem Funct* 2008;26:701-8.
30. Lira FS, Yamashita A, Carnevali LC Jr, Gonçalves DC, Lima WP, Rosa JC, Caperuto EC, Rosa LF, Seelaender M. Exercise training reduces PGE2 levels and induces recovery from steatosis in tumor-bearing rats. *Horm Metab Res* 2010;42:944-9.
31. Elter T, Stipanov M, Heuser E, von Bergwelt-Baildon M, Bloch W, Hallek M, Baumann F. Is physical exercise possible in patients with critical cytopenia undergoing intensive chemotherapy for acute leukaemia or aggressive lymphoma? *Int J Hematol* 2009; 90:199-4.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS-PEDIATRIA

- 1- Tisdale, M.J. Cancer anorexia and cachexia. *Nutrition* 2001;17:438-442.
- 2- Inui, A. Cancer anorexia-cachexia syndrome: Are neuropeptides the key? *Cancer Res* 1999;59(18):4493-501.
- 3- Miller SDM; Bayran, et al. Nutritional Supplementation for Pediatric Cancer Cachexia: What Can We Feed Back? *Pediatr Blood Cancer* 2009; 52:557-558.
- 4- Barber MD, Fearon KC, Tisdale MJ, McMillan DC, Ross JA. Effect of a Fish Oil-Enriched Nutritional Supplement on Metabolic Mediators in Patients with Pancreatic Cancer Cachexia. *Nutr Cancer* 2001; 40(2):118-124.
- 5- Lai J-S, Cella D, Peterman A, Barocas J, Goldman S. *Cancer* 2005; 104 (7).
- 6- Bayram I, Erbey F, Celik N, Nelson L J, Tanyeli A. The Use of a Protein and Energy Dense Eicosapentaenoic Acid Containing Supplement for Malignancy-Related Weight Loss in Children. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 52(5):571-574.
- 7- Silva MPN. Síndrome da Anorexia Caquexia em Portadores de Câncer. *Revista Brasileira de Cancerologia* 2006; 52(1): 59-77.
- 8- Garófalo, A. Diretrizes para terapia nutricional em crianças com câncer em situação crítica. *Nutr* 2005; 18(4): 513-527.
- 9- Houlston A, Buttery E, Powell B. Cook to Order: Meeting the Nutritional Needs of Children with Cancer in Hospital. *Paediatr Nurs* 2009; 21(4):25-27.
- 10- Karwacki MW, Gastrointestinal Symptoms: Cachexia and anorexia syndrome. In: Goldman A, Hain R, Liben S, editors. *Oxford Textbook of Palliative Care for Children*. Oxford: University Press; 2006. p.362-5.
- 11- ASPEN. Board of Directions and the Clinical Guidelines Task Force. Guidelines for the Use of Parenteral and Enteral Nutrition. *JPEN* 2002; 26(1): 15A-1385A:144.
- 12- Heubi, JE. Whenever possible, Use the Gut! *J Pediatr Hematol Oncol* 1999 12 (2).
- 13- Maia PS, Tsutsumi RC, São Pedro BMO, Garófalo A, Petrilli AS Lopez FA. Suplementação oral em pacientes pediátricos com câncer. *Nutrire: rev. Soc. Bras. Alim. Nutr. J. Brazilian Soc Food Nutr* 2010, 35 (1): 85-96.
- 14- Bayram I, Erbey F, Celik N, Nelson L J, Tanyeli A. The Use of a Protein and Energy Dense Eicosapentaenoic Acid Containing Supplement for Malignancy-Related Weight Loss in Children. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 52(5):571-574.
- 15- Ovesen L, Allingstrup L, Hannibal J, et al. Effect of Dietary Counseling on Food Intake, Body Weight, Response Rate, Survival, and Quality of Life in Cancer Patients Undergoing Chemotherapy: A Prospective, Randomized Study. *J Clin Oncol* 1993; 11:2043-2049.
- 16- Smith DE, Stevens MCG, Booth IW. Malnutrition at Diagnosis of Malignancy In Childhood: Common but Mostly Missed. *Eur J Pediatr* 1991; 150:318-322.
- 17- Colomer R, Moreno-Nogueira JM, Garcia-Luna PP, et al. N-3 Fatty Acids, Cancer and Cachexia: A systematic Review of The Literature. *Br J Nutr* 2007; 97:823-831.
- 18- Fearon KC, Barber MD, Moses AG, et al. Double-blind, Placebo-controlled, Randomized Study of Eicosapentaenoic Acid Diester in Patients with Cancer Cachexia. *J Clin Oncol* 2006; 24:3401-3407.
- 19- Koukka PD, Apovian CM, Blackburn GL. Nutrition support. In: Berger AM, Portenoy RK, Weissmann DE. *Principles & practice of palliative care & supportive oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2002; 2 ed: 933-55.
- 20- Tayek JA. Improved Protein Kinetics and Albumin Synthesis by Branched Chain Amino Acid-Enriched Total Parenteral Nutrition in Cancer Cachexia: A Prospective Randomized Crossover Trial. *Cancer* 1986; 58:147-157.
- 21- Jody E N. L-Glutamine Use in the Treatment and Prevention of Mucositis and Cachexia: A Naturopathic Perspective. *Integr Canc Ther* 2009; 8 (4): 409-412.
- 22- Kusonmaz B, Yalcin S, Kucukbayrak O, Cetin N, Cetin M, Tezcan I, Uckan D. The Effect of Glutamine Supplementation on Hematopoietic Stem Cell Transplant Outcome in Children: A case-control study. *Pediatr Transplantation* 2008; 12: 47-51.
- 23- Xiao Y, Bi C, Fan Y, Cui C, Zhang X, Dou QP. L-Glutamine Schiff base Copper Complex as a Proteasome Inhibitor and an Apoptosis Inducer in Human Cancer Cells. *Int J Oncol* 2008; 33(5):1073-9.
- 24- Aquino VM, Harvey AR, Garvin JH, Godder KT, Nieder ML, Adams RH, Jackson GB, Sandler ES. A Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Study of Oral Glutamine in the Prevention of Mucositis in Children Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation: a Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium Study. *Bone Marrow Transplant* 2005; 36(7):611-616.
- 25- Yoshida S, Kaibara A, Ishibashi N, Shirouzu K. Glutamine Supplementation in Cancer Patients. Elsevier Science Inc Nutrition 2001; 17:766-768.
- 26- Gordon A, Hullman E, Kaijser L, Kristjansson S, Rolfe CJ, Nyquist O, Sylvén C. Creatine Supplementation in Chronic Heart Failure Increases Skeletal Muscle Creatine Phosphate and Muscle Performance. *Cardiovasc Res* 1995; 30 (3): 413-418.
- 27- Malvy DJM, Arnaud J, Burtshy B, Sommelet D, Leverger G, Dostalova L, Manesme OA. Antioxidant Micronutrients and Childhood Malignancy During Oncological Treatment. *Medical and Pediatric Oncology* 1997; 29:213-217.
- 28- DRI (Dietary Reference Intakes) for Vitamin C, Vitamin E, Selenium and Carotenoids. A Report of the Panel on Dietary Antioxidants and Related Compounds, Subcommittees on Upper Reference Levels of Nutrients and Interpretation and Uses of Dietary Reference Intakes, and Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. Food and Nutrition Board. Institute of Medicine 2000:1 - 506.
- 29- Meacham LR, Mazewski C, Krawiecki N. Mechanism of transient adrenal insufficiency with megestrol acetate treatment of caquexia in children with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003;25(5):414-7.
- 30- Orme LM, Bound JD, Humphrey MS, Zacharin MR, Downie PA, Jansen KM, Mitchell SL, Robinson JM, Grapsas NA, Ashley DM. Megestrol acetate in pediatric oncology patients may lead to severe, symptomatic adrenal suppression. *Cancer* 2003;98(2):397-405.
- 31- McKone EF, Tonelli MR, Aiken ML. Adrenal insufficiency and testicular failure secondary to megestrol acetate therapy in a patient with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2002;34(5):381-3.
- 32- Stockheim JA, Daaboul JJ, Yogev R, Scully SP, Binns HJ, Chadwick EG. Adrenal suppression in children with the human immunodeficiency virus treated with megestrol acetate. *J Pediatr* 1999;134(3):368-70.
- 33- Di Marzo V, Goparaju SK, Wang L, Liu J, Balkai S, Jarai Z, Fezza F, Miura GI, Palmieri RD, Sugiura T, Kunos G. Leptin-regulated endocannabinoids are involved in maintaining food intake. *Nature* 2001;410(6830):822-5.
- 34- Meguid MM, Fetissov SO, Varma M, Sato T, Zhang L, Laviano A, Rossi-Fanelli F. Hypothalamic dopamine and serotonin in the regulation of food intake. *Nutrition* 2000;16(10):843-57.

- 35- Moertel CG, Kvols LK, Rubin J. A study of cyproheptadine in the treatment of metastatic carcinoid tumor and the malignant carcinoid syndrome. *Cancer* 1991;67:33-36.
- 36- Couluris M, Mayer JL, Freyer DR, Sandler E, Xu P, Krischer JP. The effect of cyproheptadine hydrochloride (Periactin®) and megestrol acetate (Megace®) on weight in children with cancer/treatment-related cachexia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2008;30(11):791-797.
- 37- Argiles JM, Mejsing SH, Pallares-Trujillo J, Guirao X, Lopez-Soriano FJ. Cancer cachexia: a therapeutic approach. *Med Res Rev* 2001;21(1):83-101.
- 38- Carroll PV. Treatment with growth hormone and insulin-like growth factor-I in critical illness. *Best Pract Res Clin. Endocrinol Metab* 2001;15(4):435-51.
- 39- Rosenbaum K, Wang J, Pierson RN Jr, Kotler DP. Time-dependent variation in weight and body composition in healthy adults. *JPEN* 2000;24(2):52-5.
- 40- Ruokonen E, Takala J. Dangers of growth hormone therapy in critically ill patients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002;5(2):199-209.
- 41- Chlebowski RT, Herrold J, Ali L, Oktay E, Chlebowski JS, Ponce AT, Heber D, Block JB. Influence of nandrolone decanoate on weight loss in advanced non-small cell lung cancer. *Cancer* 1986;58(1):183-6.
- 42- Inui A. Cancer anorexia-cachexia syndrome. Are neuropeptides the key? *Cancer Res* 1999;59(18):4493-501.
- 43- Coats, AJ. Origin of symptoms in patients with cachexia with special reference to weakness and shortness of breath. *Int J Cardiol.* 2002;85(1):133-9.
- 44- Fanelli M, Sarmiento R, Gattuso D, Carillio G, Capaccetti B, Vacca A, Roccaro AM, Gasparini G. Thalidomide: A new anti-cancer drug? *Expert Opin Investing Drugs* 2003;12(7):1211-25.
- 45- Okafor MC. Thalidomide for erythema nodosum leprosum and other applications. *Pharmacotherapy* 2003;23(4):481-93.
- 46- Marchand V, Baker SS, Stark TJ, Baker RD. Randomised, double-blind, placebo-controlled pilot trial of megestrol acetate in malnourished children with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;31(3):264-9.
- 47- Lissoni, P. Is there a role for melatonin in supportive care? *Support Care Cancer* 2002;10(2):110-6.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS - BIOÉTICA

- Jorge-Filho I. Cuidados Paliativos. In Jorge-Filho I. *Pré e Pós-Operatório*. Capítulo 87. Editora Atheneu, 2011 (In press).
- D'Assumpção EA. Os que partem, os que ficam: a morte não é problema para os que partem, e sim para os que ficam. Oitava Edição. Belo Horizonte: FUMARC, 2007.
- Conselho Federal de Medicina. Resolução CFM nº 1.931, de 17 de setembro de 2009.
- Carvalho RT, Taquemori LY – Hidratação e nutrição- In Cuidado Paliativo – Grupo de Trabalho sobre cuidados paliativos do Cremesp. / Coordenação institucional de Reinaldo Ayer. 2008, p.221-257.
- Sacred congregation for the doctrine of the faith. Vatican declaration on euthanasia. *Origins* 1980; 10:154-7.
- United States Conference of Catholic Bishops. Ethical and religious directives for catholic health care services. 4th ed. Washington , DC.: Catholic Health Association, 2001.
- John Paul II. Care for patients in a “permanent” vegetative state. *Origins* 2004; 33:43.
- Paris JJ. Terri Schiavo and the use of artificial nutrition and fluids: Insights from catholic tradition on end-of-life-care. *Palliative and Supportive Care* 2006; 4:117-20.
- Diário Oficial da União; Poder Executivo, Brasília, DF, 28 nov. 2006. Seção 1, p. 169
- Moynihan T, Kelly DG, Fisch MJ. To Feed or Not to Feed: Is That the Right Question? *J Clin Oncol.* 23:6256-9. 2005.
- Löbbe VA -Nutrition in the last days of life. *Curr Opin Support Palliat Care* 3:195-202, 2009.
- McMahon MM, Hurley DL, Kamath PS, Mueller PS. Medical and ethical aspects of long-term enteral tube feeding. *Mayo Clin Proc.* 2005;80(11):1461-76. (Palecek EJ, Teno JM, Casarett DJ,
- Hanson LC, Rhodes RL, Mitchell SL. Comfort Feeding Only: A Proposal to Bring Clarity to Decision- Making Regarding Difficulty with Eating for Persons with Advanced Dementia. *J Am Geriatr Soc.* 2010; 58(3): 580-584.)



ABCP
Associação
Brasileira
de Cuidados
Paliativos