

Anorexia e caquexia



Avaliação e manejo nos cuidados paliativos

Viviane Batista Maia Gamarano

Novembro 2013

Introdução

Hipócrates descreveu a síndrome de inanição progressiva entre pacientes com doenças graves e que iriam morrer. A palavra caquexia é derivada do grego kakos, que significa "algo ruim", e hexus, que significa "estado inicial". Caquexia é um estado hipercatabólico definindo por uma perda acelerada de massa muscular no contexto de uma resposta inflamatória crônica, melhor descrita no contexto do câncer, mas que também está presente na AIDS, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), insuficiência cardíaca, doença renal crônica e doenças neurodegenerativas.

A perda ponderal e do apetite é comum em pacientes com doença avançada. Entretanto, a profunda perda ponderal sofrida pelos pacientes com caquexia não pode ser diretamente atribuída a baixa ingestão calórica e também não pode ser revertida pela suplementação alimentar.

Definição

Define-se anorexia como a perda de apetite ou a redução de ingestão diária de alimentos.

Já a caquexia é considerada uma síndrome multifatorial e não há um consenso sobre a sua definição, necessitando de maior validação, principalmente quando se trata de pacientes com caquexia, em cuidados paliativos não oncológicos. Considera-se caquexia uma condição clínica caracterizada pela presença de anorexia, inflamação sistêmica, redução da força muscular, fadiga, perda de massa muscular (com ou sem perda de massa gorda) e de perda ponderal que não pode ser completamente revertida pelo suporte nutricional convencional conduzindo para um comprometimento funcional progressivo.

A sarcopenia é definida pela perda de massa muscular sem requerer a presença de perda ponderal.

A obesidade sarcopênica é definida como a perda de massa muscular sem a perda ou ganho de massa gorda.

Epidemiologia

Segundo a OMS (Organização Mundial de Saúde), o câncer é a segunda maior causa de mortalidade em todo o mundo, atrás apenas das doenças cardiovasculares ¹.

As estatísticas mostram que no ano de 2000, ocorreram 10 milhões de novos casos de câncer, sendo 5.3 milhões em homens e 4.7 milhões em mulheres. Naquele mesmo ano, ocorreram 6.2 milhões de óbitos, sendo 3.5 milhões em homens e 2.7 milhões em mulheres o que corresponde a 12% do total de mortes por todas as causas (cerca de 56 milhões)^{2,3}. Em 2005, o número de óbitos por câncer atingiu 7.6 milhões.

A desnutrição está presente em 50% dos pacientes com câncer. A sobrevivência de pacientes com câncer e desnutrição é menor que os pacientes que não a tem a doença; bem como

menor a reposta terapêutica à rádio e à quimioterapia. Essa desnutrição é do tipo proteico-calórica.

A anorexia é um sintoma comum nos cuidados paliativos, especialmente entre idosos. Em um estudo de série europeu envolvendo 3030 pacientes em cuidados paliativos com doenças variadas, a anorexia de grau moderado a grave esteve presente em 26% dos casos 4.

A anorexia resulta de uma ingesta calórica reduzida, desnutrição e perda ponderal. Uma ingesta pobre está presente em uma série de enfermidades avançadas tais como: insuficiência cardíaca, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), doença renal crônica (DRC), câncer avançado.

A prevalência da caquexia em cuidados paliativos varia amplamente de 12 a 85% dos casos. Essa variação é devida à variabilidade de critérios diagnósticos que também se faz presente de acordo com a doença. Na insuficiência cardíaca varia de 5 a 20%; no DPOC, 60% e no câncer avançado chega a mais de 85% dos casos, particularmente no câncer pancreático, gástrico e pulmonar. Nos casos de doença renal crônica, atinge cerca de 18 a 75% dos casos, levando-se em consideração a presença de comorbidades e necessidade de hemodiálise 5.

A incidência de caquexia de pacientes infectados pelo HIV tem diminuído após a introdução da terapia antiviral. Entretanto, nos Estados Unidos, desses casos gira em torno de 30%. Nos países em desenvolvimento, esse número é ainda maior devido ao tratamento ser muito caro.

A síndrome anorexia-caquexia geralmente resulta em estresse psicossocial para o paciente e para a família, levando ao desenvolvimento de ansiedade, depressão, perda do interesse sexual e da vontade de se divertir.

É também associada a pior prognóstico em pacientes com doença avançada.

Etiologia e Patogênese

Anorexia

A adequada ingesta calórica depende de muitos fatores, incluindo a palatabilidade do alimento, o qual é controlado pelos nervos cranianos (olfatório, glossofaríngeo e facial), e a sensação de saciedade, a qual é mediada pela inervação autonômica do trato gastrointestinal proximal contendo o braço aferente do nervo vago. A ingesta nutricional é controlada pelo cérebro, primeiramente pelo núcleo hipotalâmico, o qual integra informações cognitivas, visuais e estímulos sensoriais bem como a atividade do trato gastrointestinal. Vários neurotransmissores estão envolvidos (serotonina, dopamina, histamina), hormônios como a leptina, fatores de liberação de corticotropina, neuropeptídeo Y, hormônio estimulador de alfa melanócito e outros.

A perda do apetite é frequentemente observada em muitos pacientes com doenças avançadas (ICC, DRC, câncer, DOPOC). De fato, a doença crônica pode afetar vários sistemas fisiológicos levando a anorexia e perda de peso. O sintoma de anorexia presente na infecção, no trauma, ou câncer pode representar uma importante resposta adaptativa que permite o organismo mobilizar energia reservada afim de sustentar o

aumento do metabolismo requerido para promover uma resposta imune e melhorar os danos, ou reparar a destruição provocada pela multiplicação rápida de células malignas. Também pode ser consequência de fadiga ou náusea crônicas, alteração no paladar, depressão, dor, xerostomia, desordens do trato gastrointestinal como a gastroparesia e constipação intestinal.

Deve-se considerar o uso de medicamentos (anfetaminas, antibióticos, anti-histaminicos, digoxina) e aversão a comidas.

A idade também pode contribuir. Com o avançar da idade, a ingestão diária reduz gradualmente devido ao menor gasto energético, redução de atividade física. Mudanças no paladar e no olfato também contribuem para redução de ingestão diária de alimentos.

A diminuição do apetite é o maior componente para a falha do envelhecer bem sucedido, também conhecida como síndrome da perda de peso, diminuição do apetite e nutrição pobre e inatividade, frequentemente associada a desidratação, sintomas depressivos, prejuízos na função imunológica e colesterol baixo.

Caquexia

A patogênese da caquexia tem sido melhor estudada em pacientes com câncer. Um amplo estudo observacional mostrou a presença de citocinas e polipeptídeos liberados principalmente por células imunológicas bem como moléculas associadas aos danos provocados por estados hipercatabólico que caracterizam a doença cancerígena. Essa resposta inflamatória presente na caquexia também se faz presente em pacientes com infecções, ou doença crônica ou com câncer.

As citocinas pro-inflamatórias tais como a interleucina-6, interleucina-1, fator de necrose tumoral alfa e outros estão envolvidos com a anorexia, lipólise e quebra de proteínas musculares.

Entretanto, a etiologia da caquexia parece ser mais complexa e multifatorial que apenas a presença do processo inflamatório. Além da ativação de citocinas, um número de estudos focando as alterações metabólicas e corporais observadas da caquexia no câncer sugerem um importante papel para as potenciais substâncias indutoras da caquexia, as quais parecem estar relacionadas com genes da musculatura esquelética.

Em paciente em estágio avançado de infecção pelo HIV, a causas devastadoras são múltiplas, envolvendo hipogonadismo, malnutrição, anorexia, infecção e talvez o estado hipermetabólico induzido pelo HIV. A rápida perda ponderal é devido a infecções secundárias, enquanto que a perda gradual é frequentemente devido a doenças gastrointestinais com diarreia. O hipogonadismo é uma causa endócrina comum e importante em pacientes com imunossupressão avançada.

A caquexia cardíaca é mediada por alterações nas catecolaminas, cortisona, peptídeo natriurético, citocinas pró-inflamatórias incluindo o fator de necrose tumoral alfa, interleucina-1, interleucina-6. A disfunção endócrina incluindo a ativação do mecanismo renina-angiotensina- aldosterona, aumentando os níveis de grelina e da resistência a insulina. A insuficiência cardíaca resulta em má perfusão intestinal ou edema podendo contribuir para a deficiência nutricional e malabsorção de gordura.

A desnutrição associada a doença pulmonar avançada tem sido nomeada como "síndrome da caquexia pulmonar". É bem reconhecida nos casos de DPOC avançado, embora a causa seja pouco compreendida. A função da miostatina, um membro da superfamília do fator de crescimento beta, que funciona como um regulador negativo do

crescimento muscular, como tem sido sugerido pelo achado de níveis elevados de miostatina sérica em pacientes com DPOC estável quando comparados com pacientes saudáveis do grupo controle. Os níveis de miostatina correlacionam-se inversamente proporcional com o índice de massa corporal.

Na doença renal crônica, a anorexia e a malnutrição podem contribuir para perda ponderal mas não são responsáveis pela patogênese da caquexia. Fatores como a resposta inflamatória, alterações hormonais incluindo a deficiência de vitamina D, aumento da energia despendida, resistência a insulina, acidose metabólica e outros mecanismos contribuem para a caquexia.

Avaliação

Todos os pacientes podem ser submetidos a screening para avaliar o estado nutricional. A avaliação de pacientes com anorexia ou caquexia inclui uma história clínica detalhada focada nas questões nutricionais incluindo fatores de riscos que comprometem a capacidade de obter uma nutrição adequada, e um exame físico focando a perda de gordura subcutânea, massa muscular, presença de edema (sacral ou tornozelo) ou ascites. Os exames laboratoriais (albumina sérica, transferrina) são raramente necessários.

Caquexia

Um consenso internacional recomenda avaliar cinco domínios:

1. Depleção de reserva
2. Massa e força muscular
3. Redução na ingestão de alimentos/ anorexia
4. Agentes catabólicos
5. Efeitos na funcionalidade e psicossociais

Apetite

Pode ser avaliado pela escala numérica de Edmonton.

Escala de Avaliação de Sintomas de Edmontom (ESAS-r)		
Por favor, circule o número que melhor descreve como você está se sentindo agora		
Sem Dor	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Pior Dor Possível
Sem Cansaço Cansaço = falta de energia	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Pior Cansaço Possível
Sem Sonolência Sonolência = sentir-se com sono	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Pior Sonolência Possível
Sem náusea	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Pior náusea possível
Com apetite	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Pior Falta de Apetite Possível
Sem Falta de Ar	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Pior Falta de Ar Possível
Sem Depressão Depressão = sentir-se triste	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Pior Depressão Possível
Sem Ansiedade Ansiedade = sentir-se nervoso	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Pior Ansiedade Possível
Com Bem-Estar Bem-Estar/Mal-Estar = como você se sente em geral	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Pior Mal-estar Possível
Sem _____ Outro problema (por exemplo, prisão de ventre)	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Pior _____ possível

Quadro 3 – ESAS-r na versão brasileira. Porto Alegre, RS, 2011.

Sintomas secundários de impacto nutricional

São sintomas relacionados a doença de base, muito frequentes nas doenças crônicas e que contribuem para a redução da ingestão alimentar ou para a anorexia, tais como a dor, xerostomia, constipação, náuseas, depressão.

Outros fatores que contribuem para anorexia e caquexia

Anormalidades metabólicas potencialmente reversíveis tais como hipotireoidismo, insuficiência adrenal e hipogonadismo (em homens) podem não ser detectados e contribuir para a perda do apetite ou redução da massa corporal. O hipogonadismo é especialmente comum em homens com câncer.

A gastroparesia é comum em pacientes com doença terminal, especialmente, o câncer, e pode contribuir para a perda ponderal e incapacidade para obter calorias suficientes. Nos pacientes com câncer a etiologia da gastroparesia é a saciedade precoce a qual é frequentemente multifatorial e pode incluir disfunção autonômica induzida pela quimioterapia, medicações tais como opióides ou anticolinérgicos, enterites induzida por radiação, infiltração tumoral, ou ser o resultado de uma síndrome paraneoplásica. É facilmente detectada por história de saciedade precoce e pode ser tratada com sucesso. Entre pacientes com câncer, alguns tratamentos estão associados a sarcopenia (terapia de privação androgênica), que pode também contribuir para redução da massa corporal.

Avaliação do peso e de outras medidas antropométricas

Para se avaliar o peso do paciente, usa-se o índice de massa corporal (IMC), calculado pelo peso do paciente em quilogramas dividido pelo quadrado da altura do em metros. O IMC menor que 20 kg/m² sugere deficiência nutricional ou caquexia. Entretanto, a acurácia do IMC é limitada e não leva em consideração o sexo e a idade do paciente, além de falhar na distinção entre proporções de massa óssea, massa corporal ou gordurosa. Apesar de se ter um IMC normal, muitos pacientes com doenças crônicas, incluindo aqueles com câncer avançado, tem um IMC normal a alto refletindo valores de obesidade pré-existente, com redução da massa gordurosa livre mas aumento da massa gorda.

A medida da circunferência braquial e dobras cutâneas podem ser usadas objetivamente para documentar a perda muscular e a perda de gordura subcutânea; entretanto são frequentemente usadas para fins de pesquisa.

Ingesta nutricional

O diário recordatório permite avaliar a ingesta nutricional. Pode ser retrospectivo ou prospectivo. O primeiro apresenta vários viés e o segundo demora cerca de 3 dias para conter informações

Ferramentas para avaliar a desnutrição

MAN (Mini Avaliação Nutricional)-

É um instrumento que pode ser utilizado para a triagem e a avaliação nutricional. Avalia medidas antropométricas: IMC, perda de peso. Considera o estilo de vida, mobilidade e uso de medicamentos; ingestão dietética e auto-avaliação do paciente. O estado nutricional é classificado como satisfatório, risco de desnutrição ou desnutrição protéica e energética. É a mais usada nos serviços devido sua fácil aplicabilidade e abrangência.

MAN:

Apelido:	Nome:			
Sexo:	Idade:	Peso, kg:	Altura, cm:	Data:

Responda à secção "triagem", preenchendo as caixas com os números adequados. Some os números da secção "triagem". Se a pontuação obtida for igual ou menor que 11, continue o preenchimento do questionário para obter a pontuação indicadora de desnutrição.

Triagem	
A Nos últimos três meses houve diminuição da ingesta alimentar devido a perda de apetite, problemas digestivos ou dificuldade para mastigar ou deglutir? 0 = diminuição grave da ingesta 1 = diminuição moderada da ingesta 2 = sem diminuição da ingesta	<input type="checkbox"/>
B Perda de peso nos últimos 3 meses 0 = superior a três quilos 1 = não sabe informar 2 = entre um e três quilos 3 = sem perda de peso	<input type="checkbox"/>
C Mobilidade 0 = restrito ao leito ou à cadeira de rodas 1 = deambula mas não é capaz de sair de casa 2 = normal	<input type="checkbox"/>
D Passou por algum stress psicológico ou doença aguda nos últimos três meses? 0 = sim 2 = não	<input type="checkbox"/>
E Problemas neuropsicológicos 0 = demência ou depressão graves 1 = demência ligeira 2 = sem problemas psicológicos	<input type="checkbox"/>
F Índice de Massa Corporal (IMC = peso[kg] / estatura [m²]) 0 = IMC < 19 1 = 19 ≤ IMC < 21 2 = 21 ≤ IMC < 23 3 = IMC ≥ 23	<input type="checkbox"/>
Pontuação da Triagem (subtotal, máximo de 14 pontos) 12-14 pontos: estado nutricional normal 8-11 pontos: sob risco de desnutrição 0-7 pontos: desnutrido Para uma avaliação mais detalhada, continue com as perguntas G-R	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Avaliação global	
G O doente vive na sua própria casa (não em instituição geriátrica ou hospital) 1 = sim 0 = não	<input type="checkbox"/>
H Utiliza mais de três medicamentos diferentes por dia? 0 = sim 1 = não	<input type="checkbox"/>
I Lesões de pele ou escaras? 0 = sim 1 = não	<input type="checkbox"/>

J Quantas refeições faz por dia? 0 = uma refeição 1 = duas refeições 2 = três refeições	<input type="checkbox"/>
K O doente consome: • pelo menos uma porção diária de leite ou derivados (leite, queijo, iogurte)? • duas ou mais porções semanais de leguminosas ou ovos? • carne, peixe ou aves todos os dias? 0.0 = nenhuma ou uma resposta «sim» 0.5 = duas respostas «sim» 1.0 = três respostas «sim»	sim <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
L O doente consome duas ou mais porções diárias de fruta ou produtos hortícolas? 0 = não 1 = sim	<input type="checkbox"/>
M Quantos copos de líquidos (água, sumo, café, chá, leite) o doente consome por dia? 0.0 = menos de três copos 0.5 = três a cinco copos 1.0 = mais de cinco copos	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
N Modo de se alimentar 0 = não é capaz de se alimentar sozinho 1 = alimenta-se sozinho, porém com dificuldade 2 = alimenta-se sozinho sem dificuldade	<input type="checkbox"/>
O O doente acredita ter algum problema nutricional? 0 = acredita estar desnutrido 1 = não sabe dizer 2 = acredita não ter um problema nutricional	<input type="checkbox"/>
P Em comparação com outras pessoas da mesma idade, como considera o doente a sua própria saúde? 0.0 = pior 0.5 = não sabe 1.0 = igual 2.0 = melhor	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Q Perímetro braquial (PB) em cm 0.0 = PB < 21 0.5 = 21 ≤ PB ≤ 22 1.0 = PB > 22	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
R Perímetro da perna (PP) em cm 0 = PP < 31 1 = PP ≥ 31	<input type="checkbox"/>
Avaliação global (máximo 16 pontos)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Pontuação da triagem	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Pontuação total (máximo 30 pontos)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

Avaliação do Estado Nutricional	
de 24 a 30 pontos	<input type="checkbox"/> estado nutricional normal
de 17 a 23,5 pontos	<input type="checkbox"/> sob risco de desnutrição
menos de 17 pontos	<input type="checkbox"/> desnutrido

References
1. Vellas B, Villars H, Abellan G, et al. Overview of the MNA® - Its History and Challenges. *J Nutr Health Aging*. 2006; 10:456-465.
2. Rubenstein LZ, Harker JO, Salva A, Guigoz Y, Vellas B. Screening for Undernutrition in Geriatric Practice: Developing the Short-Form Mini Nutritional Assessment (MNA-SF). *J Geront*. 2001; 56A: M366-377
3. Guigoz Y. The Mini-Nutritional Assessment (MNA®) Review of the Literature - What does it tell us? *J Nutr Health Aging*. 2006; 10:466-487.
© Société des Produits Nestlé, S.A., Vevey, Switzerland, Trademark Owners
© Nestlé, 1994. Révision 2009. N67200 12/99 10M
Para maiores informações: www.mna-elderly.com

NRS2002

É um instrumento utilizado para Screening do Risco Nutricional. Tem dois componentes:

- Avalia a desnutrição através de três variáveis: IMC, porcentagem de perda ponderal e mudanças na ingestão de alimentos.
- Estima a gravidade da doença: com score 0 para doenças crônicas ou fratura de quadril e score 3 para pacientes em cuidados intensivos com APACHE de 10.

ASG (Avaliação Subjetiva Global)

Instrumento de avaliação nutricional subjetiva, incorporando informações dadas pelos pacientes (história do peso, ingesta de alimentos, estado funcional, sintomas que afetam a ingestão de alimentos). A avaliação deve ser feita por profissionais de saúde (condições de comorbidades, uso de medicamentos, presença de febre) e exame físico. É validada para todos os pacientes com câncer (independente da idade) e para pacientes hospitalizados. O profissional deve ser treinados para aplicá-la.

MUST (Ferramenta Universal de Triagem de Desnutrição)

Utilizado somente para triagem nutricional. É validado para pacientes com câncer e pacientes hospitalizados que estão com doença aguda predizendo o tempo de internação e mortalidade. É uma ferramenta simples que incorpora o IMC, perda ponderal e o efeito da doença aguda no score.

Avaliação da composição corporal

A absormetria de emissão dupla de Raio X (DEXA) tem alta acurácia para avaliar a gordura corporal, tecido ósseo e massa muscular, porém é usada somente para pesquisa. A ressonância magnética e a tomografia computadorizada tem sido usadas para distinguir a composição corporal, mas o alto custo limita o uso. A análise da bioimpedância é conveniente, portátil e de baixo custo. Mede o peso e pode estimar a massa de gordura livre e a massa gorda. Entretanto em pacientes com câncer, a BIA subestimou a massa de gordura livre quando comparada com o DEXA.

Avaliação do gasto de energia

O gasto energético basal é estimado pela equação de Harris-Benedict para homens e para mulheres:

Homens: $BMR (kcal/d) = 66.4730 + 13.7516 * (\text{peso em kg}) + 5.0033 * (\text{estatura em cm}) - 6.7550 * (\text{idade})$

Mulheres: $BMR (kcal/d) = 655.955 + 9.5634 * (\text{peso em kg}) + 1.8496 * (\text{estatura em cm}) - 4.6756 * (\text{idade})$

Tratamento

A perda do apetite e as alterações na aparência afetam muito o paciente e seus familiares. Os benefícios sociais da alimentação a mesa de jantar com outros membros da família deve ser encorajado. O prazer de degustar os alimentos deve ser enfatizado associado a alimentos calóricos. As refeições devem ser oferecidas com mais frequência e em porções menores.

A consulta com nutricionista é recomendada para todos os pacientes com caquexia e doença avançada.

O manejo dos maiores contribuidores da anorexia como a náusea crônica, constipação, disgeusia, dispneia e depressão resulta em melhora. Para os pacientes com anorexia persistente, o tratamento farmacológico é avaliado para estimular o apetite; entretanto, não há reversão da caquexia na maioria dos pacientes.

Tratamentos clinicamente comprovados

Acetato de megestrol

É um derivado da progesterona com efeitos predominantemente progestagênicos e anti-gonadotrópicos. Entre os pacientes com anorexia-caquexia relacionada ao câncer, essa medicação traz benefícios no apetite e no peso em geral; entretanto, não traz efeito na qualidade de vida e nem no índice de massa corporal.

O acetato de megestrol também tem sido usado na anorexia de pacientes em cuidados paliativos não oncológicos, mas os dados são muito limitados.

Uma revisão da Cochrane em 2013 sobre o uso do acetato de megestrol na síndrome de anorexia-caquexia concluiu que a medicação melhorou o apetite e é associado a discreto ganho de peso em pacientes com câncer, HIV/AIDS e em pacientes com outras doenças subjacentes. Entretanto, o edema, os fenômenos tromboembólicos e a mortalidade foram frequentes nos pacientes que receberam o acetato de megestrol. Essa medicação também pode causar insuficiência adrenal e hipogonadismo nos homens. Para minimizar os efeitos colaterais, é recomendado iniciar com baixas doses (160mg/d) e titulá-la até dose máxima de 800 mg/d.

A melhora sintomática no apetite deve ser notada na primeira semana de uso da medicação, nos primeiros dias. O ganho de peso é percebido em algumas semanas.

Glicocorticóides

Os glicocorticóides são bem conhecidos como estimulantes do apetite, grande parte dos dados em pacientes com câncer.

Uma revisão sistemática de seis estudos randomizados, duplo-cego controlado feita em 2005 com glicocorticóides (dexametasona, prednisolona, metilprednisolona) em pacientes concluiu que comparado ao placebo, eles melhoram o apetite e a qualidade de vida, mas os efeitos benéficos diminuem no decorrer do tempo. Mais tarde, um trial comparando dexametasona (0,75 mg, quatro vezes ao dia) com acetato de megestrol (800mg/d) em pacientes com síndrome da anorexia-caquexia no câncer mostrou uma tendência maior do o acetato de megestrol melhorar o ganho ponderal. Considerações devem ser dadas em relação ao custo, ao alto risco de fenômenos tromboembólicos com o megestrol. Muitos efeitos adversos do corticóide podem aumentar no decorrer do tempo como a resistência a insulina, supressão imune, miostatina e risco de insuficiência adrenal se retirado abruptamente. Os autores concluíram que os glicocorticóides devem ser preferidos em pacientes com expectativa de vida menor ou igual a 6 ou 8 semanas, enquanto o acetato de megestrol será mais indicado nos pacientes com sobrevida maior, de semanas a meses.

Dronabiol

Alguns estudos de pequeno porte sugerem que a marijuana aumenta o apetite, proporcionando um interesse no uso de canabíoides em pacientes com anorexia/caquexia. Infelizmente, os canabíoides sintéticos como o dronabiol não tem trazido tantos benefícios nos pacientes portadores de câncer avançado com anorexia-caquexia.

Dronabiol foi aprovado pelo FDA (Food and Drugs Administration) para anorexia associada ao HIV/AIDS, baseado em um trial simples controlado o qual mostra que o dronabiol promoveu aumento significativo do apetite, mas não alterou o peso ao longo do período de uso. A dose administrada corresponde a 2.5 mg, duas vezes ao dia, a qual pode ser aumentada para 5 mg, duas vezes ao dia.

Entretanto, um estudo comparando o uso de dronabiol com acetato de megestrol em pacientes com anorexia-caquexia relacionada ao câncer concluiu que o megestrol foi significativamente melhor em termos de estimular o apetite e o peso. A combinação de ambas as drogas não foi melhor que o dronabiol sozinho. Dados estes resultados, e o fato que o dronabiol pode causar efeitos colaterais indesejáveis tais como confusão mental, labilidade emocional ou alucinações, o mesmo não é utilizado como medicação de primeira linha para pacientes com anorexia-caquexia associada ao HIV/AIDS.

Esteróides anabólicos

A testosterona e seus derivados como a oxandrolona tem sido estudada nos casos de HIV/AIDS, distúrbios neuromusculares, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e cirrose hepática. Em 2004 uma revisão sistemática que reuniu vários trials bem controlados mostrou que a oxandrolona promoveu melhora significativa da composição corporal e força muscular, embora a dose ótima para ser usada ao longo do tempo ainda precisa ser determinada. Em um estudo prospectivo de pacientes com DPOC, houve um aumento preferencial na massa corporal após dois meses de uso de oxandrolona (10 mg, duas vezes ao dia). A nandrolona tem mostrado benefícios similares a oxandrolona nos pacientes com DPOC e HIV/AIDS, mas só pode ser usada via parenteral, o que limita seu uso ⁶.

A suplementação com testosterona pode ser benéfica para homens com hipogonadismo, situação frequentemente presente em homens com HIV/AIDS. Em tais pacientes, o uso de testosterona fisiológica tem mostrado aumento no índice de massa corporal em alguns estudos e melhora na força muscular.

Tratamento para gastroparesia

A gastroparesia e a saciedade precoce podem ser tratadas com sucesso com modificação da dieta (oferecimento de refeições frequentemente, cerca de 5 a 6 pequenas porções ao longo do dia) e agentes procinéticos tais como a metoclopramida e eritromicina, e ainda em avaliação a cisaprida e domperidona. No paciente com câncer, a saciedade precoce pode ser tratada com metoclopramida 10 mg a cada 4 horas e titulada até dose máxima de 120 mg/dia. Em alguns países, a formulação de liberação controlada foi avaliada e considerada segura e efetiva no manejo da náusea crônica ⁶.

Tratamentos ainda em estudo

Ácidos graxos ômega 3/ ácido eicosapentenoico (APE) e ácido docos-hexanoico (AHD)

Essas substâncias são encontradas nos peixes e conhecidas por reduzir a inflamação. A evidência dos benefícios do ômega 3 na caquexia do câncer ainda é inconclusiva, bem como do APE e do AHD.

Aminoácidos/ L-carnitina

A depleção protéica é a marca maior da caquexia. A suplementação com glutamina tem sido avaliada em pacientes caquéticos.

A glutamina é identificada como um aminoácido não essencial; entretanto, em estados catabólicos de doenças ou injúrias ela é considerada como aminoácido condicionalmente essencial. Um estudo preliminar mostrou que em pacientes com câncer de pulmão que submetidos a radioterapia desenvolveram esofagite, o uso da glutamina permitiu o desenvolvimento de poucas complicações como perda ponderal. Em paciente com câncer em estágio IV e caquexia, o uso associado de beta-hidroxi-beta metilbutirato (3g/d), L-arginina (3g/d) e L-glutamina (14g/d) foi mostrado aumento na massa de gordura livre ⁶.

A L-carnitina é uma amiga quartenária derivada de aminoácido metionina e lisina e é necessária para o transporte de ácidos graxos para a mitocôndria e ser utilizado para produzir energia. Nos pacientes com câncer os baixos níveis de carnitina tem sido atribuídos a redução da ingesta calórica bem como a menor produção na síntese endógena.

AINEs/ inibidores seletivos da COX-2

Em um pequeno estudo placebo-controlado de pacientes com caquexia portadores de câncer de cabeça-pescoço, o uso de celecoxib (200mg, duas vezes ao dia) foi associado a ganho de peso, aumento do IMC e melhora nos escores para avaliar qualidade de vida. Um amplo estudo prospectivo randomizado comparando o megestrol associado ao placebo ou ibuprofeno reportaram perda de peso no braço placebo, enquanto no grupo megestrol/ ibuprofeno mostrou ganho de peso e melhora na qualidade de vida ⁶.

Talidomida

O uso da talidomida, um potente inibidor do fator de necrose tumoral alfa (TNF alfa), tem sido associado a ganho de peso em pacientes com tuberculose ou com HIV/AIDS. Um possível função nos pacientes com câncer também tem sido sugerida em um pequeno estudo. Entretanto, uma revisão da Cochrane concluiu que não há evidências suficientes que suportam ou refutam o uso da talidomida para manejo da caquexia em pacientes com câncer avançado. Mais estudos são necessários para esclarecer a função dessa droga neste quadro clínico.

Mirtazapina /Olanzapina

Estudos pilotos mostraram que a mirtazapina, um anti-depressivo tetracíclico, pode melhorar o apetite e o peso em pacientes com anorexia-caquexia associada ao câncer, além disso, alguns dados sugerem que o antipsicótico olanzapina pode adicionar os benefícios no apetite induzido pelo megestrol, na redução da gravidade da anorexia -

caquexia associada ao câncer e aumento no ganho peso não fluido. Mais pesquisas são necessárias para estabelecer tais benefícios desses agentes neste quadro clínico.

Hormônio de crescimento e grelina

Em um pequeno estudo contendo sete pacientes desnutridos com DPOC, o uso injetável de hormônio de crescimento recombinante (0,05mg/d) resultou em substancial ganho de peso após três semanas de tratamento ⁶. Entretanto, o uso do hormônio de crescimento recombinante em pacientes adultos criticamente doentes está associada ao aumento da mortalidade, talvez devido a diversificação de aminoácidos e energia da musculatura e a forma da resposta inflamatória de fase aguda, bloqueando as defesas do hospedeiro. Entretanto, resultados promissores tem sido observados com a grelina, um peptídeo do hormônio de crescimento liberado que induz balanço energético positivo por redução da gordura utilizada associado a estimulação do apetite através de mecanismos independentes do hormônio de crescimento. Alguns estudos com pacientes portadores de anorexia-caquexia e DPOC sugerem que o uso repetido da grelina via endovenosa, reduz perda de massa muscular e melhora a composição corporal, capacidade funcional e resposta simpática. No entanto, a grelina não está disponível para ser comercializada ⁶.

Terapia combinada

Considerando-se a complexidade dos processos que ocorrem na síndrome da anorexia-caquexia, o argumento que a monoterapia não seja o suficiente para estimular o apetite e reverter a perda ponderal. Foram proposta algumas associações que se seguem:

- AINEs com megestrol
- L-carnitina (4mg/d) e celecoxib (300mg/d) com ou sem megestrol

Todas essas combinações mostraram alguma resposta. Mas, mais estudos necessitam ser realizado.

Tratamento não farmacológico

Suporte nutricional artificial

Enquanto a suplementação nutricional possa parecer reverter a desnutrição, para a grande maioria dos paciente com doenças crônica em estágio avançado tais como o câncer, não há evidências que este tipo de nutrição, incluindo a hiperalimentação, prolonga a vida ou melhora o estado funcional e, dessa forma, não está indicada, exceto nos casos abaixo:

- Para pacientes altamente selecionados (tais como o que apresentam obstrução intestinal ou malabsorção devido a câncer avançado) que podem ter, por outro lado, um prognóstico que é mensurado em meses e que apresentam bom estado funcional, o suporte nutricional parenteral domiciliar pode ser considerado após extensiva deliberação entre cuidado pessoal, o paciente e os familiares. Após a iniciação, o uso da nutrição parenteral necessita de reavaliação periódica; se os benefícios são compensados por excessivos danos, deve ser descontinuado.
- Para outras doenças em fase terminal, tais como as demências, ou doenças neuromusculares ou neurodegenerativas nós quais os pacientes não puderam se alimentar, os benefícios do suporte nutricional ainda são controversos. A alimentação

feita através de tubos de longo termo é frequentemente encontrada sendo colocada através do tubo de gastrostomia endoscópica percutânea (PEG). Os benefícios propostos pela alimentação via tubos em doenças avançadas tais como a demência incluem o prolongamento da vida, prevenção de aspiração, melhora das sequelas da desnutrição (úlceras de pressão) e aliviar a sensação de fome e de sede. Entretanto, uma revisão sistemática em 2009 que incluiu sete estudos observacionais os quais mostraram que as evidências foram falhas em demonstrar os benefícios da nutrição enteral em pacientes com demência avançada. Vale ressaltar que tais estudos não eram randomizados para pacientes que iriam ser submetidos a PEG ou a dieta oral. A manutenção ou melhora na qualidade de vida, mesmo a curto-termo, redução na dor e sofrimento, e fornecimento de hidratação e medicações pela PEG são objetivos razoáveis para a colocação da sonda enteral, mesmo em pacientes com doença terminal 6.

Questões específicas em algumas doenças selecionadas

Caquexia cardíaca

O tratamento da anorexia-caquexia cardíacas está relacionada a otimização do tratamento de insuficiência cardíaca:

- Evitar uso de sal e promover restrição hídrica, uso de diuréticos. Níveis discretamente aumentados de uréia e creatinina podem ser permitidos se necessário.
- O uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), bloqueadores do receptor da angiotensina (BRA), betabloqueadores e antagonista da aldosterona para prolongamento da vida, alívio dos sintomas e ação na caquexia . O uso crônico de beta-bloqueador tem mostrado redução no metabolismo basal e pode reverter a perda de massa esquelética em pacientes com caquexia cardíaca. O uso de IECA tem mostrado redução na resistência a insulina e em um estudo observacional foi associado com menor perda ponderal.

DPOC

Para pacientes com síndrome da caquexia pulmonar, o tratamento nutricional apropriado ajuda a diminuir o risco de mortalidade, mostrando benefícios discretos em alguns trials. Tipicamente inclui o fornecimento de calorias suficientes para os gastos basais e indução de ganho ponderal. A atividade física tem mostrado efetividade na terapia nutricional e na estimulação do apetite. O programa de reabilitação pulmonar ,no permite maior tolerabilidade aos exercícios físicos.

Para pacientes nas condições acima que não são capazes de aumentar seu peso com as intervenções acima, o uso de megestrol ou oxandrolona é possível. Porém, tais medicamentos promovem ganho ponderal , mas não melhoram a capacidade física.

Doença renal crônica

A suplementação nutricional pode ser útil nos pacientes adultos com desnutrição proteico-calórica e em fase terminal de doença renal crônica afim de reverter a progressão da caquexia. Entretanto, o desejo de se manter uma padrão nutricional adequado para os pacientes renais crônicos em fase terminal compete com a tentativa de lentificação da progressão da insuficiência renal com a adoção de dieta com baixo teor de proteínas.

Além disso, para os pacientes com lentificação ou atraso no esvaziamento gástrico o uso de metoclopramida ou eritromicina pode trazer benefícios.

O uso de megestrol nesses pacientes não mostrou aumento na albumina e nem no IMC, causando efeitos colaterais que incluíram cefaléia, confusão mental, sonolência, diarreia, hiperglicemia, tromboembolismo, edema periférico e insuficiência adrenal.

As evidências são conflitantes no que diz respeito a atividade física e seu efeito no IMC em pacientes renais crônicos com doença em estágio final. Há necessidade de mais estudos para avaliar o efeito a longo prazo da atividade física no IMC ou sobrevida desses pacientes.

Quanto ao uso de esteróides androgênicos anabolizantes em pacientes dialíticos, os dados que mostram a sua eficácia a longo termo são limitados devendo-se ser evitado nesses pacientes.

Outras terapias que ainda estão sendo avaliadas para tentar evitar a caquexia na doença renal crônica incluem a correção da acidose usando suplementos alcalinizantes como bicarbonato de sódio, administração de hormônio de crescimento humano recombinante agonistas da grelina e inibidores da ubiquitina.

HIV/AIDS

As seguintes orientações abordam de forma racional a doença HIV avançado:

- Quando possível, o uso de antiretroviral é a terapia primária para a infecção pelo HIV
- O exercício tem sido considerado em pequenos estudos sozinho ou combinado com outras terapias para pacientes nessa condição que são capazes de se exercitarem
- O hipogonadismo é comum entre homens com AIDS. A dosagem de testosterona pode ser dosada na parte da manhã para se fazer o diagnóstico. Nos casos borderline, o resultado pode ser conformado dosando-se os níveis séricos de testosterona livre
- Outros hormônios esteróides, incluindo o acetato de megestrol, nandrolona e deidroepiandrosterona tem mostrado eficácia em pequenos estudos, mas o megestrol e esteróides anabólicos orais são associados com significantes efeitos colaterais (supressão da adrenal com megestrol, hepatotoxicidade com anabolizantes) devendo-se ser usados com cautela. Os dados sobre a deidroepiandrosterona não são adequados e portanto não deve ser recomendada para esses pacientes.
- A secreção de hormônio de crescimento raramente está deficiente em pacientes infectados pelo HIV, porém, há uma resistência a ação desse hormônio no organismo de pacientes com HIV, resultando em redução da massa muscular. O hormônio de crescimento pode ser reservado para aqueles pacientes com quadro severo e para aqueles que o tratamento não teve eficácia prévia.

BÍBLIOGRAFIA

2. World Health Organization. Fight against cancer. Strategies that prevent, cure and care. Switzerland; 2007.
3. Instituto Nacional do Câncer (INCA) [Internet]. Estimativa 2010: incidência de câncer no Brasil. [citado Ago. 12 2010].2010. Disponível em http://bvsm.saude.gov.br/bvs/publicacoes/estimativas_incidencia_cancer_2010.pdf
4. Dias MCG. Câncer.In: Cuppari L. Nutrição clínica no adulto. São Paulo: Manole; 2002, p. 233-34.
5. Laugsand EK, Kaasa S, de Conno F, et al. Intensity and treatment of symptoms In 3030 paliative care patients: a cross-sectional survey od the EAPC Research Network. J Opioid Manag 2009;5:11.
6. Kalantar-Zadeh K, Ikizler TA, Block G, et al. Malnutrition-inflamation complex syndrome In dialysis patients: causes and consequences. Am J Kidney Dis 2003; 42: 864.
7. Paliative care: Assessment and management of anorexia and cachexia on line at <http://www.uptodate.com/contents/palliative-care-assessment-and-management-of-anorexia-cachexia> (acessado em 15 de outubro 2013).