

Anorexia e caquexia

Introdução

A anorexia e a caquexia são complicações frequentes na fase terminal das doenças. Ocorrem em várias doenças crónicas como o cancro, a SIDA, insuficiências de órgão crónicas, cardíaca, hepática ou renal, ou doença pulmonar obstrutiva crónica. A caquexia é universalmente aceite como um factor de mau prognóstico [1].

O termo caquexia deriva do grego “kakos” que significa mau e de “hexis” que significa estado [2]. Nos doentes com cancro a prevalência da caquexia pode ser da ordem dos 87% nos doentes com cancro pancreático ou gástrico, 61% em doentes com cancros do cólon, pulmão e próstata e linfoma não-Hodgkin, e 40% no cancro da mama, sarcomas, leucemia e doença de Hodgkin [2]. Globalmente contribui para 20% de todas as mortes relacionadas com o cancro.

A caquexia caracteriza-se por uma resposta inflamatória sistémica, balanço negativo de nitrogénio e energético e perda involuntária de massa corporal magra, com ou sem perda de tecido adiposo [2]. Manifesta-se clinicamente como redução significativa do peso corporal nos adultos. A caquexia leva a um comprometimento funcional progressivo, com redução dos efeitos do tratamento antineoplásico, como a quimioterapia. A consciência de perda contínua involuntária de peso é uma causa importante de sofrimento.

Definição

A definição de caquexia associada ao cancro tem evoluído ao longo do tempo. Especificamente, a inflamação sistémica lentamente moveu-se para a frente da definição, diagnóstico e tratamento da caquexia do cancro [1]. No entanto, a definição de caquexia não é consensual, não havendo, portanto, uma definição universalmente aceite.

Em 2006 um grupo de cientistas e clínicos reuniu-se em Washington para atingir um consenso na definição de uma constelação de anormalidades a agrupar sob o nome de caquexia [3]. Para o

consenso só as afirmações aprovadas por pelo menos 75% do grupo foram incluídas. A definição foi publicada em 2008 e é a seguinte: caquexia é uma síndrome metabólica complexa associada a doenças subjacentes e caracterizada por perda muscular com ou sem perda de massa gorda. O facto proeminente da caquexia é a perda de peso (corrigido para a retenção de líquidos) (quadro 1). A anorexia, inflamação, resistência à insulina e degradação muscular associam-se a caquexia [3]. A caquexia é diferente de inanição, perda de massa muscular relacionada com a idade, depressão primária, malabsorção e hipertireoidismo.

Quadro 1. Critérios de diagnóstico de caquexia em adultos [3]

Perda de peso (sem edema) de pelo menos 5% em 12 meses ou menos (se a perda de peso não puder ser documentada usa-se o IMC <20Kg/m²) na presença de doença subjacente, MAIS 3 dos seguintes critérios:

- Diminuição da força muscular (tercil mais baixo)
 - Fadiga
 - Anorexia
 - Baixo índice de massa magra (ex., perímetro do braço <10º percentil, para a idade e género)
 - Bioquímica anormal
 - Aumento dos marcadores inflamatórios PCR (>5,0 mg/L, IL-6 >4.0 pg/mL)
 - Anemia (Hb < 12 g/dL)
 - Albumina sérica baixa (<3,2 g/dL)
-

IMC – índice de massa corporal

Em 2011 foi publicada uma definição de caquexia oncológica, resultante de um consenso internacional. A caquexia do cancro foi definida como uma síndrome multifactorial definida por uma perda progressiva de massa muscular esquelética, com ou sem perda de massa gorda, que não pode ser completamente revertida pelo suporte nutricional convencional e que leva a um enfraquecimento funcional progressivo [4]. Considerou-se que a síndrome de caquexia pode desenvolver-se progressivamente em vários estágios: pré-caquexia, caquexia e caquexia refractária. A gravidade pode ser classificada de acordo com o grau de depleção das reservas de energia e de proteínas, com uma perda progressiva de perda de peso (quadro 2).

De acordo com esta progressão, o objectivo do tratamento vai-se modificando, desde um tratamento potencialmente curativo até medidas de conforto. Esta abordagem ao identificar uma fase pré-caquexia permitiria uma intervenção precoce, quando teria hipótese de ter algum êxito retardando a degradação

do estado dos doentes. Pelo contrário, os critérios indicados mais acima identificam apenas a caquexia quando estabelecida.

Quadro 2. Estádio da caquexia oncológica [30]

	Pré-caquexia	Caquexia	Caquexia refractária	
Normal	Perda de peso $\leq 5\%$ anorexia e alterações metabólicas	Perda de peso $> 5\%$ em 6 meses ou IMC < 20 e perda de peso $> 2\%$ ou sarcopenia e perda de peso $> 2\%$ Ingestão alimentar frequentemente reduzida	Grau variável de caquexia Doença oncológica pró- catabólica e sem resposta ao tratamento Baixo nível de <i>performance</i> < 3 meses de sobrevivência esperada	Morte

IMC – Índice de massa corporal

Fisiopatologia

A síndrome anorexia-caquexia (SAC) envolve um aumento persistente do metabolismo basal que não é compensado pelo aumento da ingestão calórica/proteica. A fisiopatologia inclui uma série de mecanismos ligados directamente à interacção tumor-hospedeiro, que podem estar, ou não, associados a factores digestivos estruturais ou funcionais.

Há vários factores tumorais implicados na SAC. O proteassoma é um complexo macromolecular localizado no citosol celular que tem uma função proteolítica mediada pela ubiquitina. O factor indutor da proteólise é uma glicoproteína sulfatada produzida por alguns cancros que activa o sistema proteassoma-ubiquitina responsável pelo aumento da proteólise [5]. O factor mobilizador de lípidos é uma proteína cuja função é activar o processo da lipólise.

Os mediadores humorais da SAC incluem citocinas, como factor de necrose tumoral α (TNF- α), as interleucinas 1 e 6 (IL-1 e IL-6) interferão-gama (IFN- γ), neuropeptídeos, como o neuropeptídeo Y, a serotonina e a melanocortina e hormonas, como a insulina, o glucagon e a leptina [5]. O TNF- α é produzido por diferentes células do sistema imunológico e por alguns tumores. O TNF- α activa a degradação no sistema proteassoma-ubiquitina e reduz a captação de glicose e de aminoácidos pelos músculos [5]. As citocinas envolvidas na SAC reduzem a lipogénese e a captação dos lípidos circulantes e activam a lipólise e a mobilização de triglicéridos inibindo a lipoproteinase. Há também

aumento da melanocortina e da serotonina, mediada pela IL-1 e redução do neuropeptido Y, que são todos determinantes da anorexia. A IL-1 e a IL-6 reduzem a produção de insulina o que associado ao aumento do glucagon, do cortisol e das catecolaminas favorece um balanço metabólico catabólico. O efeito oroxigénico da leptina parece estar também comprometido. Várias citocinas como IL-1, IL-6, TNF- α e IFN- γ , são mediadores da anorexia a nível do hipotálamo pela interacção com os neuropeptídeos e hormonas indicadas atrás.

Há outros factores para além da SAC que causam anorexia e emagrecimento, como alterações do tracto gastrointestinal, insuficiência autonómica, estomatite, etc. A SAC classifica-se como primária quando é causada pela própria doença e pelas alterações metabólicas, neuroendócrinas, anabólicas e inflamatórias que condiciona; classifica-se como secundária quando é causada por outros factores (quadro 3). Há frequentemente uma sobreposição das duas.

Quadro 3. Factores de agravamento e de caquexia/anorexia secundária

A. Inanição e má nutrição

Alteração da ingestão oral

- Estomatite, alterações do paladar e deficiência de zinco
- Xerostomia e desidratação
- Disfagia, odinofagia
- Obstipação intensa
- Oclusão intestinal
- Disfunção autonómica
- Vômitos
- Dor intensa, dispneia, depressão
- Alterações cognitivas ou delirium
- Obstáculos sociais e financeiros

Alterações da absorção gastrointestinal

- Má absorção
- Insuficiência pancreática exócrina
- Diarreia crónica intensa

Perda significativa de proteínas

- Drenagem frequente de ascite ou líquido pleural
- Síndrome nefrótico

B. Outros estados catabólicos

- Infecções agudas ou crónicas
- Tratamento com citocinas pró-inflamatórias
- Insuficiência cardíaca crónica, doença pulmonar, insuficiência renal
- Diabetes mellitus mal controlada, cirrose hepática
- Hipertiroidismo

C. Perda de massa muscular

- Inactividade prolongada
 - Deficiência de hormona do crescimento, hipogonadismo, velhice, sarcopenia
-

Alterações metabólicas

A caquexia do cancro inclui todos os outros factos clínicos associados ao crescimento progressivo do cancro, incluindo anormalidades do metabolismo dos hidratos de carbono, das gorduras, das proteínas e da energia, que se traduzem analiticamente em anemia, hipertrigliceridemia, hipoalbuminemia, hipoproteinemia, intolerância à glicose e hiperlactacidemia. Muitas das alterações metabólicas associadas à SAC estão já muitas vezes presentes nos doentes na altura do diagnóstico, mesmo na ausência de perda de peso significativa. Portanto, a SAC deve ser visto como um “fenómeno precoce” [6].

Ao contrário do que se passa com a inanição, estes doentes continuam a perder peso mesmo quando se usa uma suplementação nutricional agressiva. Outra diferença, é o consumo elevado de energia em repouso, ao contrário do que acontece com os indivíduos saudáveis, nos quais há uma adaptação com redução do consumo de energia como resposta à baixa ingestão calórica.

Entre as anormalidades dos hidratos de carbono conhecidas estão o aumento da síntese da glicose, resistência à insulina, diminuição da tolerância à glicose, aumento da gliconeogénese e aumento da actividade do ciclo de Cori [7]. A intolerância à glicose, provavelmente devida à resistência à insulina, é frequente e pode anteceder a perda de peso.

Há um aumento da rotação das proteínas, diminuição da síntese das proteínas dos músculos, aumento do catabolismo nos músculos e aumento da síntese das proteínas no fígado e no tumor. Esta rotação aumentada das proteínas de todo o corpo pode observar-se antes de quaisquer alterações no balanço de nitrogénio, peso ou ingestão alimentar [7]. Há uma síntese hepática aumentada de proteínas, primariamente reagentes de fase aguda, como a proteína C-reativa, α -1-antitripsina e a haptoglobina, enquanto a síntese de proteínas funcionais como a pré-albumina, a albumina e a transferrina está diminuída. Os resultados das alterações do metabolismo das proteínas são a diminuição da massa de proteínas, atrofia da pele e dos músculos esqueléticos e hipoalbuminemia. Clinicamente essas

alterações reflectem-se em alterações da cicatrização, susceptibilidade às infecções, astenia e mau estado de *performance* [7].

Como está expresso nas definições de caquexia atrás apresentadas, a perda de tecido adiposo pode estar presente ou não. No entanto, investigação mais recente sugere que o tecido adiposo desempenha um papel importante na SAC. A noção de que o tecido adiposo é um depósito inerte de energia está a ser substituída pelo reconhecimento de que é um órgão com vários compartimentos, heterogéneo e metabolicamente activo que desempenha papéis importantes endócrinos e parácrinos em todo o corpo [8]. Durante muito tempo, o tecido adiposo branco foi considerado como o único relevante em adultos. No entanto, demonstrou-se tecido adiposo castanho funcional em adultos e a capacidade de os adipócitos brancos se transformarem em adipócitos “bege” em resposta a factores relacionados com o tumor e o hospedeiro. Os adipócitos castanhos têm uma função termogénica e mantêm-se presentes nos adultos, sobretudo perto da aorta, na região supraclavicular e no pescoço [8]. Dito de um modo simples, esse “acastanhamento” dos adipócitos brancos faz com que haja um aumento do desperdício de energia e aumento da lipólise [8]. É, no entanto, necessária mais investigação para se compreender melhor este mecanismo.

Avaliação clínica

A caquexia e a anorexia não são problemas isolados, pelo que a sua avaliação se deve inserir na avaliação global do doente. A extensão da avaliação da caquexia e da anorexia depende do plano terapêutico global do doente, que por sua vez depende da sobrevivência esperada, de outros sintomas, do relevo que o doente dê a este aspecto e da sua vontade. Na fase mais final da vida, a anorexia é praticamente constante e é inerente ao processo de morrer, pelo que ao contrário de outros sintomas como a dor ou a dispneia, deve deixar de ser avaliado.

Existem vários instrumentos para a avaliação do estado nutricional. A Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) foi adaptada especificamente para os doentes com cancro [9]. O questionário consiste em duas secções. A primeira é preenchida pelo doente e a segunda por um

profissional de saúde. A pontuação obtida permite categorizar o estado nutricional em má nutrição ligeira, moderada e grave. Ligado à escala há um algoritmo em que se sugere a intervenção para cada categoria. A escala está validada em português [10]. Embora haja outros instrumentos, este é um dos mais usados nos doentes oncológicos.

Avaliação do apetite

A sensação subjectiva de apetite tem sido avaliada com escalas verbais, numéricas e visuais analógicas. Pode avaliar-se do mesmo modo a anorexia. Pode ainda avaliar-se a melhoria do apetite ou da anorexia pelos mesmos métodos.

Avaliação da ingestão calórica

A avaliação da ingestão calórica baseia-se no relato dos doentes ou familiares ou no registo prospectivo. A recordação da ingestão alimentar até 3 dias tem sido usada, mas há doentes que não conseguem fazer e parece não ser fiável nos doentes com cancro avançado. Um outro método mais simples consiste em calcular a percentagem da comida das porções individuais consumida pelos doentes. O cálculo pode ser feito por enfermeiros ou voluntários treinados e correlaciona-se bem com a real ingestão calórica e é superior a métodos baseados na recordação [11].

Avaliação do estado nutricional

Têm sido usados vários métodos para avaliar o estado nutricional dos doentes. Vou apenas referir os que actualmente têm relevância para a prática clínica.

Testes antropométricos

O peso, a altura e o índice de massa corporal (IMC) são métodos fáceis de usar [11]. Mais importante do que medir o peso é avaliar a percentagem de perda de peso. Portanto, doentes com peso normal ou até elevado podem ter tido uma grande perda de peso e, nestes casos, o peso avaliado num dado momento, por si só não exclui caquexia. Por outro lado, o peso pode ser influenciado por edemas, ascite e pela roupa e, sendo assim, o peso e a redução do peso podem dever-se a alteração desses

factores. O IMC não é suficientemente sensível para detectar má nutrição quando o seu valor excede 20.

$$\text{IMC (kg/m}^2\text{)} = \text{peso (kg)/altura}^2 \text{ (m)}$$

$$\% \text{perda de peso} = \frac{\text{peso prévio (kg)} - \text{peso actual (kg)}}{\text{peso prévio (kg)}} \times 100$$

A espessura da prega cutânea pode ser usada para calcular a gordura corporal. A gordura total calcula-se comparando o resultado obtido com os dados de estudos populacionais. O problema é que essas tabelas são derivadas essencialmente de indivíduos jovens e saudáveis.

O perímetro do braço faz-se a meio da distância entre a ponta do acrómio e o olecrâneo no braço não dominante relaxado. Esta medida pode ser combinada com a espessura da prega cutânea para calcular o perímetro muscular do braço (PMB) segundo a fórmula [12]:

$$\text{PMB (cm)} = \text{perímetro do braço (cm)} - 3,14 \times \text{prega cutânea tricipital (cm)}$$

A acuidade da avaliação melhora combinando mais do que um teste antropométrico.

Testes laboratoriais

Existem vários marcadores bioquímicos para avaliar o estado nutricional, como a albumina, pré-albumina e a transferrina, mas nenhum destes marcadores é suficientemente preciso.

A albumina é produzida no fígado e tem uma semivida de 20 dias e, por isso, não reflecte alterações agudas da ingestão ou do estado nutricional [13]. A albumina pode alterar-se por outras razões para além da desnutrição, como a própria doença neoplásica, insuficiência hepática, qualquer reacção inflamatória, desidratação ou hiper-hidratação. Por isso, a albumina deve ser considerada mais como um indicador de doença ou como factor de prognóstico do que como um indicador do estado nutricional.

As alterações da pré-albumina reflectem a depleção nutricional mais cedo do que as da albumina. Alterações da ingestão nutricional podem notar-se em 7 dias. Tal como a albumina as suas alterações podem dever-se a vários problemas médicos, nomeadamente a insuficiência renal [13].

A transferrina tem uma semivida de circulação de 8 dias. A sua produção é afectada pelo metabolismo do ferro e pelo estado nutricional, pelo que a sua fiabilidade como marcador do estado de nutrição [13].

A proteína C-reativa tem também sido usada como indicador de desnutrição. No entanto, é um marcador de inflamação inespecífico que se observa em vários estados de doença como traumatismos, sépsis e cancro [14], não sendo claro o seu valor clínico na avaliação do estado nutricional. Pode, porém, ter valor prognóstico em alguns casos [14].

Composição do corpo

Há estudos a apoiar a determinação da composição do corpo: a água, a massa gorda e massa magra.

Há vários métodos para avaliar a composição do corpo, como a ressonância magnética, a TAC e a análise de impedância bioeléctrica [5]. No entanto, em cuidados paliativos o seu uso dificilmente terá lugar na prática clínica, mas podem ter aplicação em contexto de investigação.

Tratamento

Nas doenças crónicas avançadas o principal objectivo das intervenções é geralmente a melhoria da qualidade de vida, porque o seu impacto na sobrevivência é reduzido ou nulo. Os sintomas alvo das intervenções são primariamente o aumento do apetite e da ingestão de alimentos e assim melhorar o estado funcional.

Antes de se iniciar o tratamento é necessário verificar se existem factores que possam contribuir para a anorexia e se possível corrigi-los (quadro 3). Entre estes encontram-se: a dor não controlada, náuseas e vómitos, alterações do paladar, mucosite, obstipação e depressão. Alguns fármacos como a morfina, o flurazepam, a fenitoína e outros, podem também causar anorexia, embora nem sempre possam ser substituídos.

Nas fases mais avançadas da doença, quando a morte se aproxima, a anorexia é quase constante e faz parte do processo de morrer. Nestas fases, uma atenção desproporcionada ao estado nutricional pode contribuir para perturbar psicologicamente o doente.

Tratamento farmacológico

Apesar da grande frequência da SAC, os tratamentos disponíveis estão longe de serem satisfatórios. Se a sobrevivência esperada for razoável ou se a anorexia e/ou a perda de peso são uma preocupação para o doente e/ou a família, pode tentar-se o tratamento farmacológico. O tratamento farmacológico da anorexia, como todas as intervenções em cuidados paliativos só se justifica se melhorar o bem-estar dos doentes.

Metoclopramida

A metoclopramida é um fármaco procinético que acelera o esvaziamento gástrico e o trânsito na parte proximal do intestino delgado. Sendo um antidopaminérgico, tem também acção anti-emética central. Estudos realizados em doentes com gastroparesia não associada a doenças malignas mostraram que a metoclopramida melhora o esvaziamento gástrico nestes doentes, embora nem sempre, mas mesmo nos casos em que não o melhora, os doentes sentem-se melhor e têm mais apetite, o que provavelmente se deve ao seu efeito anti-emético central [15,16]. Parece ser também capaz de melhorar o apetite e a ingestão de alimentos em doentes com cancro avançado, particularmente se têm outros sintomas dispépticos sugestivos de gastroparesia, como saciedade precoce e náuseas crónicas [17]. A dose mais usada é a de 10 mg por via oral quatro vezes por dia, 30 minutos antes das refeições e ao deitar. Pode produzir vários efeitos indesejáveis, como inquietação, hiperprolactinemia, prolongamento do intervalo QT e sintomas extrapiramidais (ex., distonia e discinesia tardia). O tratamento deve ser o mais curto possível, devendo ser reduzida a dose e períodos sem o fármaco se os sintomas estiverem controlados [17].

Corticosteróides

Em 1974, Moertel et al. [18] realizaram o primeiro estudo randomizado do efeito dos corticosteróides no cancro gastrointestinal avançado. Usaram a dexametasona na dose de 0,75 ou 1,5 mg 4 vezes por dia, tendo verificado que havia melhoria do apetite e da sensação de bem-estar independentemente da dose, relativamente aos doentes que fizeram placebo. No entanto, não houve melhoria do estado de *performance*, aumento do peso ou da sobrevivência. Noutros estudos usaram-se outros corticosteróides como a prednisolona [19] e a metilprednisolona por via oral [20] ou IV [21,22] tendo-se chegado a conclusões semelhantes. A maioria destes estudos tem a duração de 8 semanas ou menos. Dos resultados apresentados conclui-se que, embora pareça certo que os corticosteróides são eficazes na melhoria do apetite dos doentes com cancro avançado, não há indicações quanto à melhor dose, à melhor preparação, nem quanto à duração da sua eficácia. A minha prática habitual é usar dexametasona por via oral, 8 mg ao pequeno-almoço e se for eficaz, ir reduzindo a dose semanalmente, até à dose mínima eficaz. A dexametasona tem-se usado nos doentes com anorexia que têm uma sobrevivência esperada curta. Se houver dificuldade em obter dexametasona, pode usar-se prednisolona ou metilprednisolona em doses equivalentes.

Acetato de megestrol

O acetato de megestrol tem sido usado no tratamento da anorexia e da caquexia em doentes com cancro, com SIDA e também noutros doentes. O seu mecanismo de acção é desconhecido.

Numa revisão sistemática dos estudos com acetato de megestrol no tratamento da SAC, publicado em 2004, foram incluídos 26 estudos com um total de 3887 doentes [23]. Neste estudo, foram incluídos sobretudo doentes com cancro e SIDA, mas também doentes geriátricos e doentes com fibrose cística. Este estudo mostrou melhoria significativa do apetite e do peso, em comparação com placebo, sobretudo nos doentes oncológicos. Os resultados também favoreceram o acetato de megestrol em relação ao dronabinol em termos do apetite e do ganho de peso, mas não mostrou benefícios significativos em relação aos corticosteróides, como a dexametasona ou a prednisolona. Os resultados

foram inconclusivos quanto ao benefício das altas doses (≥ 800 mg) em relação às baixas doses (< 800 mg), excepto nos doentes oncológicos em que houve uma tendência para melhoria com as doses altas, sobretudo em termos de apetite e aumento de peso. Foram também inconclusivos os resultados relativos à melhoria da qualidade de vida, excepto nos doentes oncológicos, em que o acetato de megestrol se mostrou superior ao placebo [23]. Os efeitos laterais observados com mais frequência foram a impotência, edema dos membros inferiores, trombose venosa profunda e intolerância gastrointestinal, embora as diferenças não fossem estatisticamente significativas em relação ao placebo, excepto no que diz respeito aos edemas [23].

Numa revisão Cochrane de 2013 foram incluídos 35 ensaios clínicos [24]. Concluiu-se que o acetato de megestrol melhora o apetite (cerca de 1 em cada 4 doentes), tem um pequeno efeito no aumento de peso (1 em cada 12) e não melhora a qualidade de vida. Há um aumento do risco de trombozes, edemas e morte (1 em 23 doentes). Os dados sobre a segurança do acetato de megestrol, sobretudo a longo prazo, são limitados. Numa actualização, em 2018 [25], o acetato de megestrol em comparação com nenhum tratamento, com placebo ou com outro tratamento mostrou que os doentes aumentaram de peso, mas não tiveram melhoria da qualidade de vida, nem dos efeitos indesejados nem das mortes. Não foram detectadas diferenças entre doses altas e baixas, não tendo, assim, sido possível concluir qual a dose óptima.

Finalmente, numa revisão sistemática de 2022 [26], os doentes que receberam doses altas (> 320 mg/dia) de acetato de megestrol tenderam a ter perda de peso em vez de aumento. O acetato de megestrol foi geralmente bem tolerado, excepto por um risco claro de tromboembolismo. Concluiu-se que o acetato de megestrol não parece ser eficaz na melhoria da SAC nos doentes com cancro avançado.

Anti-inflamatórios não-esteróides

O fundamento para a utilização de AINE na SAC é o papel essencial da inflamação na sua fisiopatologia.

Num estudo realizado em doentes com cancro gastrointestinal a combinação de 160 mg de acetato de megestrol 3x/d com ibuprofeno 400 mg 3x/d mostrou ser mais eficaz do que a mesma dose de acetato de megestrol isolado; a eficácia revelou-se no aumento de peso no primeiro grupo (no segundo houve uma diminuição) e na melhoria dos índices de qualidade de vida [27].

Há 2 estudos comparando o celecoxib (200 mg 2 vezes/dia) com placebo ou com óleo de peixe que mostraram alguns efeitos positivos no aumento de peso ou na qualidade de vida [28].

Um estudo comparou a indometacina (100 mg) com prednisolona e com placebo. Mostrou uma melhoria significativa na funcionalidade e na sobrevivência, que quase duplicou nos doentes a fazer indometacina. Não houve efeitos indesejados graves nos doentes a fazer indometacina [28].

Apesar de haver dados positivos, as provas são insuficientes para se recomendar os AINE para a SAC porque os estudos são pequenos e com problemas metodológicos [29]. Uma revisão sistemática, concluiu-se que embora alguns dados indiquem efeitos terapêuticos positivos na qualidade de vida, na funcionalidade, nos marcadores inflamatórios, no peso e na sobrevivência, não são suficientes para os recomendar para a prática [28].

Mirtazapina

A mirtazapina aumenta o apetite, o que é considerado geralmente um efeito indesejado no tratamento da depressão [30]. O mecanismo de acção é em grande medida desconhecido. No entanto, em parte esse efeito pode ser explicado pela normalização ou melhoria do esvaziamento gástrico [31].

Tem sido apresentado como tendo um triplo efeito potencialmente benéfico em alguns doentes em cuidados paliativos: antidepressivo, hipnótico e estimulante do apetite. No entanto, a melhoria do apetite na SAC associada ao cancro induzida pela mirtazapina não se confirmou [32].

Anticitocinas

Dado o papel relevante das citocinas na fisiopatologia da SAC, parece lógico o uso de anticitocinas no seu tratamento. Neste sentido, foram investigados vários agentes anticitocina alvejando uma ou mais moléculas, sobretudo em estudos de fase I e fase II [33]. No entanto, os resultados são contraditórios e

poucos mostraram efeitos positivos. Os que produziram resultados mais benéficos foram a talidomida e o MABp1, mas são necessários mais estudos e de maior qualidade para se poder determinar o seu lugar no tratamento da SAC.

Canabinóides

Uma revisão sistemática recente que incluiu 5 estudos que compararam canábis (dronabinol, nabilona e extrato de canábis) quer com placebo (4 estudos) ou acetato de megestrol (1 estudo), concluiu que as provas de que a canábis medicinal melhora o apetite são limitadas [34]. Os canabinóides foram bem tolerados nos estudos, independentemente do produto ou da dose, embora a avaliação compreensiva das toxicidades tenha sido limitada.

Insulina

Num estudo de 138 doentes não seleccionados, sobretudo com doenças malignas gastrintestinais, os doentes foram randomizados para receberem insulina ($0,11 \pm 0,05$ U/kg/d, Insulatard) mais suporte paliativo (indometacina, eritropoietina e cuidados nutricionais especializados) de acordo com as necessidades individuais [35]. Os doentes do braço de controlo receberam o melhor suporte paliativo disponível, segundo os mesmos princípios. Os doentes que fizeram insulina, aumentaram a ingestão de hidratos de carbono, aumentaram a gordura corporal, sem afectar o tecido magro. A insulina melhorou a eficiência metabólica durante o exercício, mas não a capacidade máxima de exercício nem a actividade física espontânea. Houve ainda uma melhoria da sobrevivência.

Em resumo, se o doente tem uma sobrevivência razoavelmente longa, se está em fase pré-caquexia, se a anorexia é um sintoma importante para o doente e para os familiares, o tratamento farmacológico pode considerar-se. Não é possível fazer recomendações solidamente baseadas em dados científicos, mas pode considerar-se a metoclopramida, sobretudo nos doentes com sintomas de gastroparesia, os corticosteróides, o acetato de megestrol, não esquecendo o risco de trombozes, os AINE nos doentes

sem contraindicações e a mirtazapina. É necessário atender à toxicidade dos fármacos e se um ensaio terapêutico não resultar não deve ser mantido, podendo eventualmente alterar-se para outro fármaco.

Suporte nutricional

Tal como todas as intervenções em cuidados paliativos, o suporte nutricional deve ter em conta o objectivo terapêutico global para o doente em causa. Assim o objectivo pode ser

- Nutrição com o objectivo de manter o peso e a funcionalidade;
- Prazer quando não for possível manter o estado de nutrição, mas é possível a ingestão de alimentos e bebidas que agradam ao doente;
- Conforto.

O aconselhamento pode diminuir a ansiedade dos doentes e das famílias em relação à anorexia e à possibilidade de o facto de não comerem precipitar a morte, por não haver compreensão da ausência de uma necessidade real de alimentação.

A nutrição oral é a ideal em cuidados paliativos. Para melhorar a nutrição oral podem usar-se várias estratégias, como as seguintes:

- Tentar aumentar a ingestão calórica sem aumentar a quantidade de alimentos;
- Servir refeições pequenas e frequentes e de aspecto agradável;
- Aproveitar os momentos em que o doente tem algum desejo de comer e não tentar as refeições apenas nos horários convencionais;
- Não fazer restrições, sem sentido nesta fase, que podem limitar ainda mais as opções;
- Evitar os odores intensos a comida.

À medida que a doença progride, a ingestão oral reduzir-se-á quase a zero e, nesta fase, os cuidados com a boca e pequenos pedaços de gelo ou bebidas frias pode ser o suficiente para alguns doentes. Para os doentes com sintomas relacionados com a desidratação, a administração de soros pode ser útil (ver “Os últimos dias de vida”, neste blog).

Referências

1. McGovern J, Dolan RD, Skipworth RJ, Laird BJ, McMillan DC. Cancer cachexia: a nutritional or a systemic inflammatory syndrome? *Br J Cancer* 2022;127:379–382.
2. Ni J, Zhang L. Cancer cachexia: definition, staging, and emerging treatments. *Cancer Manag Res* 2020;12:5597–5605.
3. Evans WJ, Morley JE, Argiles J, et al. Cachexia: a new definition. *Clin Nutr*. 2008;27:793–799.
4. Fearon K, Strasser F, Anker SD, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol*. 2011;12:489–495.
5. Tuca A, Jimenez-Fonseca P, Gascón P. Clinical evaluation and optimal management of cancer cachexia. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013;88:625–636.
6. Muscaritoli M, Bossola M, Aversa Z, Bellantone R, Fanelli FR. Prevention and treatment of cancer cachexia: new insights into an old problem. *Eur J Cancer* 2006;42:31-41.
7. Nelson KA, Walsh D, Sheehan FA. The cancer anorexia-cachexia syndrome. *J Clin Oncol* 1994;12:213-225.
8. Dalal S. Lipid metabolism in cancer cachexia. *Ann Palliat Med* 2019;8:13-23.
9. Huhmann MB, Cunningham RS. Importance of nutritional screening in treatment of cancer-related weight loss. *Lancet Oncol* 2005; 6: 334-343.
10. <https://pt-global.org/wp-content/uploads/2016/07/Portuguese-PG-SGA-15-003-v07.17.15.pdf>
(consultado em 04/07/2023).
11. Dev R. Measuring cachexia—diagnostic criteria. *Ann Palliat Med* 2019;8:24-32.
12. Nightingale JMD, Walsh N, Bullock ME, Wicks AC. Three simple methods of detecting malnutrition on medical wards. *J R Soc Med* 1996;89:144-148.
13. Alshadwi A, Nadershah M, Carlson ER, Young LS, Burke PA, Daley BJ. Nutritional considerations for head and neck cancer patients: a review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg* 2013;71:1853-1860.

14. Falconer JS, Fearon KCH, Ross JS, et al. Acute-phase protein response and survival duration of patients with pancreatic cancer. *Cancer* 1995;75:2077-2082.
15. Clark DW, Nowak TV. Diabetic gastroparesis. *Postgrad Med* 1994;95:195-204.
16. McCallum RW. Gastric emptying disorders. *Postgrad Med* 1987; 81:67-76.
17. Malik JS, Yennurajalingam S. Prokinetics and ghrelin for the management of cancer cachexia syndrome. *Ann Palliat Med* 2019;8:80-85.
18. Moertel CG, Schutt AJ, Reitmeir RJ, Hahn RG. Corticosteroid therapy of preterminal gastrointestinal cancer. *Cancer* 1974;33:1607-1609.
19. Willox JC, Corr J, Shaw J, Richardson M, Calman KC, Drennan M. Prednisolone as an appetite stimulant in patients with cancer. *BMJ* 1984;288:27.
20. Bruera E, Roca E, Cedaro L, Carraro S, Chacon R. Action of oral methylprednisolone in terminal cancer patients: a prospective randomized double-blind study. *Cancer Treat Rep* 1985;69:751-754.
21. Della Cuna GR, Pellegrini A, Piazzini M. Effect of methylprednisolone sodium succinate on quality of life in preterminal cancer patients: a placebo-controlled, multicenter study. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989;25:1817-1821.
22. Popiela T, Lucchi R, Gionco F. Methylprednisolone as palliative therapy for female terminal cancer patients. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989;25:1823-1829.
23. López AP, Figuls MR, Cuchi GU, et al. Systematic review of megestrol acetate in the treatment of anorexia-cachexia syndrome. *J Pain Symptom Manage* 2004;27:360-369.
24. Ruiz Garcia V, López-Briz E, Carbonell Sanchis R, Gonzalez Perales JL, Bort-Marti S. Megestrol acetate for treatment of anorexia-cachexia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; Art. No.: CD004310.
25. Ruiz-García, V.; López-Briz, E.; Carbonell-Sanchis, R.; Bort-Martí, S.; González-Perales, J.L. Megestrol acetate for cachexia-anorexia syndrome. A systematic review. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle* 2018;9:444-452.

26. Lim YL, Teoh SE, Yaow CYL, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Clinical Use of Megestrol Acetate for Cancer-Related Anorexia/Cachexia. *J Clin Med* 2022;11:3756.
27. McMillan DC, Wigmore SJ, Fearon KCH, O’Gorman P, Wright CE, McArdle CS. A prospective randomised study of megestrol acetate and ibuprofen in gastrointestinal cancer patients with weight loss. *Br J Cancer* 1999;79:495-500.
28. Reid J, Hughes CM, Murray LJ, Parsons C, Cantwell MM. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of cancer cachexia: a systematic review. *Palliat Med* 2013;27:295-303.
29. Del Fabbro E. Combination therapy in cachexia. *Ann Palliat Med* 2019;8:59-66.
30. Hartmann PM. Mirtazapine: A newer antidepressant. *Am Fam Physician* 1999;59:159-161.
31. Kumar N, Barai S, Gambhir S, Rastogi N. Effect of mirtazapine on gastric emptying in patients with cancer-associated anorexia. *Indian J Palliat Care* 2017;23:335-337.
32. Hunter CN, Abdel-Aal HH, Elsherief WA, Farag DE, Riad NM, Alsirafy SA. Mirtazapine in Cancer-Associated Anorexia and Cachexia: A Double-Blind Placebo-Controlled Randomized Trial. *J Pain Symptom Manage* 2021;62:1207–1215.
33. Prado BP, Qian Y. Anti-cytokines in the treatment of cancer cachexia. *Ann Palliat Med* 2019;8:67-79.
34. Razmovski-Naumovski V, LUCKETT T, Amgarth-Duff I, Agar MR. Efficacy of medicinal cannabis for appetite-related symptoms in people with cancer: A systematic review. *Palliat Med* 2022; 36:912-927.
35. Lundholm K, Körner U, Gunnebo L, et al. Insulin Treatment in Cancer Cachexia: Effects on Survival, Metabolism, and Physical Functioning. *Clin Cancer Res* 2007;13:2699-2706.