



Ácido Eicosapentanóico no Tratamento da Caquexia Neoplásica

—

Eicosapentaenoic Acid in the Treatment of Cancer Cachexia

Autor: Carlos Miguel dos Santos Marques

Orientador: Dr.^a Lília Figueiredo

Monografia

Porto, 2008

“...the shoulders, clavicles, chest and thighs melt away. This illness is fatal...”

- Hippocrates (460 – 370 BC)

Agradecimentos

Pois bem...chegou o fim. Foram cinco anos de muito estudo, dedicação, trabalho e, porque também faz parte, muita diversão. Neste espaço cabe-me agradecer a todos aqueles que me ajudaram a chegar ao fim.

Em primeiro lugar aos meus Pais, Margarida e João Paulo, sem os quais nunca teria chegado a este ponto, tendo sido incansáveis no apoio a todas as minhas decisões. Nunca deixaram de me proporcionar todas as condições para ter o máximo de sucesso, e por isso estar-lhes-ei grato para toda a vida. Foi um sacrifício grande que fizeram, mas que um dia valerá a pena e nunca deixará de ser reconhecido.

À minha Namorada, Daniela, que nunca deixou de me acompanhar, por todas as cidades e experiências que passei, e que sempre me deu toda a força para perseguir os meus objectivos, mesmo que isso significasse grandes sacrifícios para ela. Acompanhou-me nos dias de clausura e de estudo, sempre com a melhor das disposições. Incansável e a melhor companheira que se pode ter.

À minha irmã Carla e ao meu afilhado Manuel, que por quererem o melhor para mim, tiveram por vezes de sacrificar o melhor para eles. Ao meu cunhado, Rui.

Aos meus Amigos. Não os irei nomear, pois com certeza me iria esquecer de algum, mas eles sabem quem são. Sempre me acompanharam, em todos os momentos, proporcionando-me os momentos mais divertidos da minha vida.

Às minhas amigas da FCNAUP, pela companhia, amizade e boa disposição, e sem a ajuda das quais esta jornada não teria sido tão bem ultrapassada.

À minha orientadora, Dr.^a Lília Figueiredo, pelas oportunidades que me deu para evoluir cientificamente, bem como pela sua infindável paciência e disponibilidade.

Aos restantes elementos do SNA, que demonstraram a maior disponibilidade.

Lista de Abreviaturas

AGI – ácidos gordos insaturados

AMPC – Monofosfato de Adenosina Cíclico

ATP – Trifosfato de Adenosina

DHA – Ácido Docosaheptanóico

EPA – ácido eicosapentanóico (*“eicosapentaenoic acid”*)

GTP – Trifosfato de Guanina

IFN- γ – interferão γ

IGF – factor de crescimento semelhante à insulina (*“insulin-like growth factor”*)

IL – Interleucina

INE – Instituto Nacional de Estatística

LIF – factor inibidor de leucemia (*“leukemia inhibitory factor”*)

LMF – factor mobilizador de lípidos (*“lipid mobilizing factor”*)

LPL – lipoproteína lipase

NPY – neuropeptídeo Y

PCR – proteína C reactiva

PIF – factor indutor de proteólise (*“proteolysis inducing factor”*)

PFA – proteínas de fase aguda

RFA – resposta de fase aguda

TMB – taxa metabólica basal

TNF- α – factor de necrose tumoral alfa (*“tumor necrosis factor alpha”*)

UCP – proteínas desacopladoras (*“uncoupling proteins”*)

ZAG – zinco α 2-glicoproteína

Índice

Lista de abreviaturas	i
Resumo	1
<i>Abstract</i>	3
Introdução	5
Caquexia Neoplásica	8
Caquexia vs outras síndromes de perda de peso	9
Fisiopatologia da Caquexia Neoplásica	10
Anorexia e deficiente aporte nutricional	10
O papel do Hipermetabolismo	12
Alterações do Metabolismo Glicídico	14
Alterações do Metabolismo Lipídico	16
Alterações do Metabolismo Proteico	18
Mediadores inflamatórios na Resposta de Fase Aguda – Citocinas	21
Tratamento da Caquexia Neoplásica –	
Papel do Ácido Eicosapentanoico	26
Ácido Eicosapentanoico	26
Efeitos do EPA sobre a caquexia neoplásica	28
Recomendações de Dosagem e Segurança	30
Dosagem	30
Segurança	31
Análise Crítica	33
Conclusão	33

Resumo

A caquexia neoplásica ocorre em cerca de 80% dos doentes com cancro, e é uma das maiores contribuidoras para a elevada morbilidade e mortalidade nestes doentes. A caquexia é uma síndrome complexa, difícil de definir, caracterizada por anorexia, hipermetabolismo, perda de tecido adiposo e muscular, inflamação crónica e alterações metabólicas marcadas. Reflece o metabolismo catabólico induzido por uma resposta anormal do hospedeiro à presença do tumor. Embora a anorexia esteja presente nesta síndrome, o défice proteico-energético por si só não explica a patogénese da caquexia. Os mediadores responsáveis por todas estas alterações metabólicas são derivados do tumor e do próprio hospedeiro, e incluem citocinas pró-inflamatórias, o sistema neuroendócrino e certos tipos de factores tumorais específicos como o factor indutor de proteólise (PIF) e o factor mobilizador de lípidos (LMF). A presença de uma resposta de fase aguda, ligada à perda ponderal acelerada, é iniciada por citocinas como interleucina (IL)-6 e IL-8, cuja produção é induzida pelo PIF. A perda de tecido adiposo parece ser devida a um aumento da degradação de triglicerídeos, e não devida a uma diminuição na sua síntese. Este processo é resultado da presença do LMF, que estimula a lipólise através de um processo mediado pelo AMPc, por interacção com receptores β -adrenérgicos. A perda de tecido muscular surge tanto devido à diminuição da síntese proteica como do aumento da proteólise. A principal via proteolítica presente neste processo é a via dependente do complexo ATP-ubiquitina-proteassoma, cuja expressão é aumentada pela presença do PIF e do factor de necrose tumoral (TNF)- α .

Apesar do suporte nutricional poder, por si só, melhorar o aporte proteico-calórico, não vai alterar o metabolismo catabólico subjacente.

A utilização do ácido eicosapentanóico (EPA), um ácido gordo da série *n*-3, tem sido defendida como estratégia terapêutica adjuvante, em doentes com caquexia neoplásica. Adicionado a suplementos alimentares de elevada densidade proteico-calórica ou sob a forma de óleo de peixe, o EPA tem sido relacionado com a diminuição da proteólise e da lipólise, com a diminuição da produção de citocinas pró-inflamatórias e com a estabilização e aumento de peso em doentes com cancro.

Independentemente do mecanismo subjacente, os doentes com caquexia necessitam não só de adquirir estabilização ponderal, mas de readquirir a massa magra perdida no processo de caquexia. Daí a razão para a incorporação do EPA como ingrediente adicional em suplementos de elevada densidade proteico-calórica.

Palavras-chave: Caquexia, patogénese, perda de peso, anorexia, citocinas, suporte nutricional, EPA.

Abstract

Cancer cachexia occurs in about 80% of cancer patients, and it's a major contributor to the morbidity and mortality in these patients. The cachexia syndrome is complex and difficult to define, and is characterized by the presence of anorexia, hypermetabolism, extensive loss of adipose tissue and skeletal muscle, chronic inflammation and marked metabolic changes. It reflects a catabolic metabolism induced by an abnormal response to the tumor presence. While anorexia is present in this syndrome, the protein-energy deficit alone does not explain the pathogenesis of cachexia. The mediators responsible for all these metabolic changes are thought to be host and tumor derived, and include proinflammatory cytokines, the neuroendocrine system, and certain tumor specific factors such as proteolysis inducing factor (PIF) and lipid mobilizing factor (LMF). The presence of an acute phase response has been linked to accelerated weight loss, and is thought to be initiated by cytokines like interleukin (IL)-6 e IL-8, production of which is induced by PIF. The loss of adipose tissue is linked to increased triglycerides degradation, rather than a decrease in its synthesis. This process is a result of the presence of LMF, which stimulates lipolysis through a cAMP mediated pathway via interaction with β -adrenergic receptors. Loss of skeletal muscle arises from both a reduction in protein synthesis and an increase in protein degradation. The major proteolytic pathway involved in protein breakdown is the ATP-ubiquitin-proteasome dependent pathway, whose expression is enhanced by the presence of PIF and tumor necrosis factor (TNF)- α .

Though nutritional support alone can increase protein-energy intake, it will not address the underlying catabolic metabolism. The use of eicosapentaenoic acid (EPA), an *n*-3

fatty acid, as been advocated as an efficient adjunctive therapeutic strategy, in patients with cancer cachexia. Added to a high energy high protein oral supplement or in the form of fish oil, EPA has been linked to a reduction in proteolysis and lipolysis, decreased proinflammatory cytokine production and weight stabilization in cachectic cancer patients.

Whatever the underlying mechanism, cachectic cancer patients need not only to become weight stable but to regain the lean tissue lost in the cachectic process. Hence the reason for incorporating EPA in high protein high energy oral supplements.

Keywords: Cachexia, pathogenesis, weight loss, anorexia, cytokines, nutritional support, EPA

Introdução

A doença oncológica é uma das principais causas de morte em Portugal e no Mundo, sendo que no nosso país morrem cerca de 22000 pessoas por ano (INE, 2005) de cancro.

A Caquexia é a mais comum síndrome paraneoplásica presente na doença maligna.^{1, 2} A palavra **CAQUEXIA** deriva do grego “*Kakos*” que significa “má” e “*hexis*” que significa “condição”.

Cerca de 50% de todos os doentes neoplásicos sofrem desta síndrome, e estima-se que aproximadamente 2 milhões de doentes neoplásicos morrem, por ano, devido a consequências relacionadas com a caquexia,³ (cerca de 25% das mortes relacionadas com o cancro são provocadas ou estão relacionadas com a presença de caquexia) sendo que a prevalência desta síndrome aumenta de 50% para 80% antes da morte.^{4,5,6,7,8} Esta encontra-se associada a maior morbilidade e mortalidade, influenciando ainda de forma negativa a resposta à terapêutica instituída (tanto cirúrgica como quimioterápica).^{4, 9, 10} A nível clínico, a importância da caquexia é considerável, pois existe uma evidente correlação inversa entre o grau de caquexia e a sobrevida do doente. Para além disso, a caquexia implica sempre um prognóstico desfavorável, uma diminuição da qualidade de vida e um aumento significativo do tempo de internamento e custos hospitalares (Figura 1).⁷

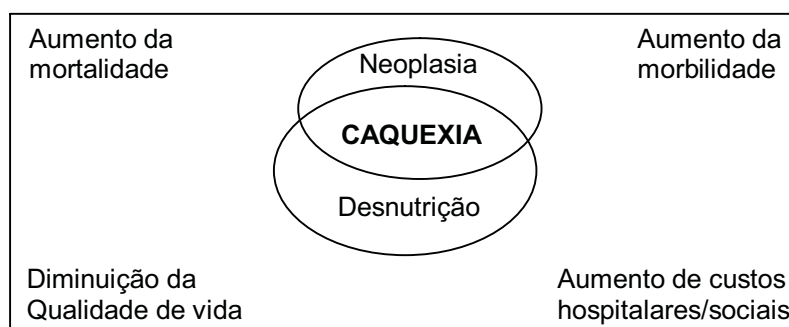


Fig. 1 – Consequências da desnutrição e caquexia⁵

A caquexia neoplásica é uma complexa síndrome paraneoplásica, difícil de definir, caracterizada principalmente por perda involuntária de peso, anorexia, alterações metabólicas marcadas e progressiva degradação tecidual. Todos estes sintomas podem ocorrer numa extensão variável, e a sua severidade pode modificar-se durante o curso da doença.¹¹

Em geral, enquanto neoplasias hematológicas e da mama são caracterizadas por uma substancial perda de peso, os tumores sólidos estão associados a uma maior frequência de caquexia. Esta é mais comum em crianças e idosos, e torna-se mais evidente à medida que a doença progride.^{4, 12}

Apesar de ainda não serem totalmente conhecidos os mecanismos fisiopatológicos da caquexia neoplásica, é já claro que uma resposta inflamatória persistente, conjugada com a produção de citocinas específicas e factores catabólicos produzidos pelo próprio tumor, são peças centrais na patogénese da doença.^{12, 13}

Inúmeros estudos têm sido realizados com vista à obtenção da terapêutica mais adequada para o tratamento e controlo da caquexia.

Em relação à terapêutica nutricional, foram propostas várias estratégias para combater a caquexia e evitar a presença de desnutrição. Reverter os processos catabólicos é um enorme desafio, quer pela sua complexidade quer pelo incompleto conhecimento dos mecanismos fisiopatológicos responsáveis, como já foi referido. Se habitualmente, para aumentar o aporte nutricional, se adoptam medidas para controlar os sintomas que o diminuem ou se administram os nutrientes pela via mais adequada à patologia subjacente, não está tão claro que, no caso da patologia neoplásica, o uso de tais estratégias seja tão linear.⁶

Contudo, o uso de nutrientes reconhecidos como moduladores da resposta imune e inflamatória tem-se mostrado promissor na atenuação dos efeitos adversos da caquexia.¹² Assim, é de realçar o interesse da utilização de ácidos gordos da série Ómega-3 (*n*-3), nomeadamente o Ácido Eicosapentanóico, no controlo e tratamento da caquexia neoplásica.

Caquexia Neoplásica

A caquexia é uma síndrome complexa e clinicamente difícil de definir.¹¹ É caracterizada por anorexia e sensação de saciedade precoce, astenia, perda de peso involuntária principalmente à custa da depleção de tecido muscular e de tecido adiposo subcutâneo, alterações metabólicas marcadas, resposta inflamatória sistémica e crónica, diminuição da função imunológica, anemia, edema e, em última instância, morte. (Figura 2)^{4, 7, 9, 11, 12, 13, 14} A depleção do tecido muscular é a característica fenotípica mais importante na caquexia.³ A perda de massa muscular afecta não só o músculo esquelético mas também o músculo cardíaco e respiratório, o que pode originar disfunção cardiorespiratória, chegando a representar 20% das mortes associadas ao cancro.^{3, 7}

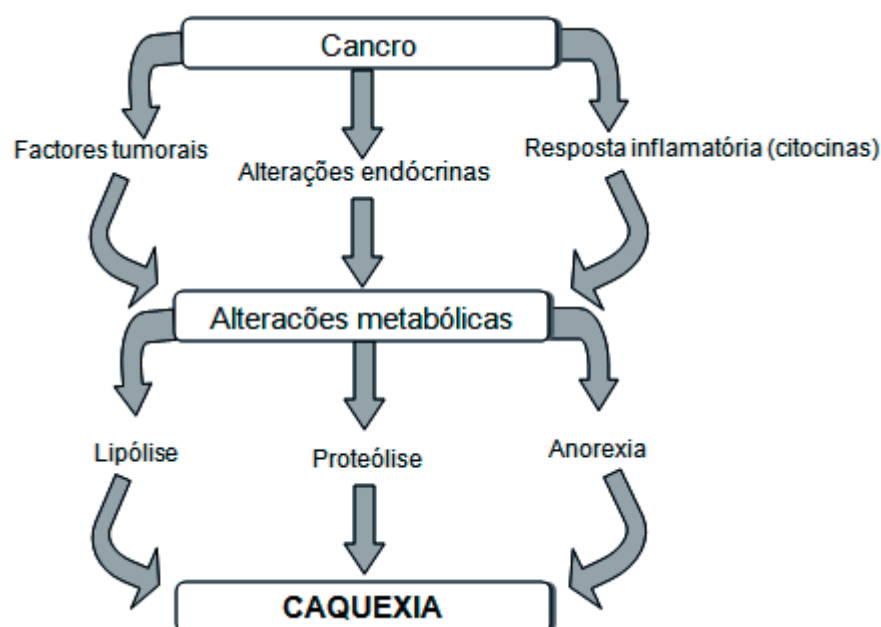


Fig. 2 – Causas e alterações na caquexia

Caquexia vs outras síndromes de perda de peso

A diferenciação entre caquexia e outras síndromes que resultam em perda de peso é primordial para o seu reconhecimento atempado e controlo eficaz.¹³ Apesar da comum associação entre caquexia e anorexia, os conceitos primários de que o processo de caquexia resultava apenas de um desequilíbrio do balanço entre o consumo e gasto energético, eram ingénuos. Isto é demonstrado pelas diferenças fundamentais que podem ser observadas em indivíduos que sofrem de caquexia e aqueles que sofrem de inanição (Tabela 1).¹²

	Inanição	Caquexia
Apetite	Aumentado	Diminuído
Gasto Energético basal	Diminuído	Aumentado
Resposta de fase aguda	Não	Sim
Músculo Esquelético	Conservado	Diminuído
Tecido Adiposo	Diminuído	Diminuído
Tamanho do Fígado	Diminuído	Aumentado
Intolerância à Glicose	Não	Sim
Níveis de Insulina	Diminuídos	Aumentados

Tabela 1. Diferenças metabólicas encontradas entre a inanição e a caquexia¹²

Cancer Cachexia – J.N. Gordon, S.R. Green, P.M. Goggin, *Q J Med* 2005; 98; 779-788

A perda de peso resultante da inanição ocorre como uma consequência directa da restrição calórica, havendo uma maior perda de tecido adiposo do que tecido muscular.¹³ A caquexia pode instalar-se antes que se manifeste diminuição do peso.^{6, 8} Contudo, quando se inicia, a perda de peso resulta de ambos os compartimentos, adiposo e muscular. Além disso, a menor depleção proteica que existe na inanição divide-se equitativamente entre tecido muscular e proteínas viscerais, enquanto na caquexia há uma conservação relativa das proteínas

viscerais. Outra diferença deveras caracterizante destas duas síndromes é que a perda de peso na anorexia é facilmente revertida pela realimentação, enquanto que o aporte alimentar e suplementação nutricional isoladamente não conseguem reverter a caquexia. Em resumo, pode dizer-se que as alterações metabólicas presentes na caquexia neoplásica mais facilmente se assemelham às encontradas em doentes com sepsis ou traumas múltiplos do que às encontradas em doentes com anorexia.¹² A sarcopenia é ainda outra síndrome que resulta em perda de peso, que resulta principalmente em atrofia muscular, devido a causas ou patologias variadas. Uma outra, muitas vezes negligenciada, causa de perda de peso é a desidratação, em que a perda de fluidos contribui para a redução do peso.¹³

Fisiopatologia da Caquexia Neoplásica

A caquexia é uma patologia multifactorial, caracterizada pela existência de factores fisiopatológicos e comportamentais. Não resulta apenas da diminuição da ingestão, apesar de esta contribuir para a sua patogénese.⁸ Incluídas nos factores fisiopatológicos estão alterações metabólicas, endócrinas, imunológicas, processos inflamatórios induzidos pelo tumor e alterações da composição corporal que, em conjunto, conduzem a um agravamento progressivo do estado físico geral.

Anorexia e deficiente aporte nutricional

A anorexia é comum entre os doentes neoplásicos, estando presente em mais de 50% dos casos, e possui etiologia multifactorial (Tabela 2). Resulta de alterações

complexas nas vias sinalizadoras centrais e periféricas que controlam a ingestão alimentar.^{8, 12, 15} Dados consistentes referem que a anorexia é mediada pela incapacidade do hipotálamo para responder apropriadamente a sinais periféricos que indicam déficit de aporte energético.¹⁵

Localização do Tumor	Incidência de perda de peso (%)
Pâncreas	83
Gástrico	83
Esofágico	79
Cabeça e pescoço	72
Colorrectal	55-60
Pulmão	50-66
Próstata	56
Mama	10-35
População com cancro em geral	63

Tabela 2 – Incidência de perda de peso por localização do tumor

Cancer anorexia–cachexia syndrome—when all you can eat is yourself – A. Laviano *et al* – *Nature Clinical Practice Oncology* March 2005; vol. 2; nº3; 161

Citocinas como a IL-1 e o TNF- α parecem mediar esta “resistência hipotalâmica” pela hiperactivação de neurónios anorexigénicos e pela supressão dos neurónios orexigénicos.¹⁵

A nível do hipotálamo, o Neuropeptide Y (NPY) estimula a ingestão alimentar e a via “pro-opiomelanocortin/cocaine and amphetamine regulated transcript” (POMC/CART) inibe a ingestão alimentar. Os principais reguladores periféricos destas vias são hormonas como a grelina, que é orexigénica, e a leptina, que é anorexigénica, juntamente com neurotransmissores como a serotonina.¹² Logo,

qualquer alteração na regulação destas hormonas produz efeitos ao nível da ingestão alimentar.

A insuficiente disponibilidade de proteínas e energia, de que resulta o deficiente aporte nutricional, pode também ser consequência dos tratamentos anti-neoplásicos a que estes doentes se submetem. Estes incluem, entre outros, efeitos secundários como obstrução mecânica no tracto gastrointestinal, mucosites, odinofagia, disfagia, xerostomia, náuseas e vômitos, má-absorção, dor e depressão.^{2, 3} Também os tratamentos cirúrgicos a que muitas vezes estes doentes se submetem produzem uma resposta metabólica imediata que aumenta as necessidades energéticas, bem como aumenta a prevalência de fistulas, alterações da mastigação e deglutição, estase, deficiente absorção de nutrientes, síndrome de dumping, entre outros.

O papel do Hipermetabolismo

A presença de hipermetabolismo em doentes com cancro é ainda controversa, pois a resposta metabólica ao cancro pode ser bastante heterogénea, sendo que alguns doentes apresentam um hipermetabolismo acentuado e outros apresentam-se francamente hipometabólicos (provavelmente derivado da diminuição brusca da actividade física, secundária à doença).³

Geralmente, quando a ingestão alimentar é inferior ao necessário, as reservas corporais são mobilizadas para suprimir essa diminuição. Por norma, há uma adaptação comportamental e metabólica que leva a uma diminuição do dispêndio energético.²

Na presença de inanição, a **Taxa Metabólica Basal** (TMB) está diminuída, sendo o resultado de uma adaptação do organismo para conservar energia e tecidos

corporais num contexto de baixo aporte proteico-calórico. Contudo, na maioria dos doentes com cancro, a TMB está elevada mesmo antes do início da perda ponderal, sugerindo que uma elevada TMB pode ser um factor contributivo e não uma consequência da doença. Foi calculado que uma elevação da TMB de 12% pode contribuir para a perda de 1 a 2 Kg de peso corporal por mês. Uma TMB elevada está associada a uma elevada frequência cardíaca, o que parece estar associado a uma elevação de substâncias adrenérgicas em circulação. Muitos doentes com cancro apresentam elevadas concentrações plasmáticas e elevada excreção urinária de substâncias adrenérgicas, contrastando com doentes desnutridos, sem cancro, que geralmente apresentam uma diminuição no “turnover” destas substâncias. Ainda assim, o tipo de tumor parece desempenhar um papel importante na presença ou não de uma elevação da TMB. ^{6, 16, 17}

Não está claro o modo como o tumor influencia a TMB, mas estudos recentes indicam que possa estar relacionado com a regulação aumentada de proteínas desacopladoras, uma família de proteínas da membrana mitocondrial, que aumentam a termogénese e o gasto energético. Estas, designadas por “*Uncoupling protein*” (UCP), apenas se encontram no tecido adiposo castanho que embora raro em humanos, está presente em 80% dos doentes com caquexia, e no tecido muscular esquelético. ^{4, 10, 12, 14, 18, 19}

Outro mecanismo através do qual o tumor pode influenciar a TMB é através do aumento da predominância de ciclos fúteis. Estes estão normalmente elevados em doentes com caquexia. Um dos ciclos que pode consumir até 300 Kcal/dia é o Ciclo de Cori. O tumor consome elevadas quantidades de glicose, e converte-a em lactato, pois a pressão de oxigénio (pO_2) é demasiado baixa para que o Ciclo de Krebs e a Fosforilação Oxidativa Mitocondrial funcionem. O lactato produzido

circula até ao fígado, onde é reconvertido em glicose, num processo conhecido como o Ciclo de Cori. Apesar de habitualmente o Ciclo de Cori ser responsável por cerca de 20% do “*turnover*” da glicose, em doentes com caquexia este valor chega aos 50%. A gliconeogénese usa 6 moléculas de ATP por cada ciclo lactato-glicose, o que se revela muito pouco eficiente em termos energéticos, contribuindo assim para um aumento da TMB nestes doentes.^{15, 19}

Alterações do Metabolismo Glicídico

Com a diminuição do consumo alimentar pelo hospedeiro, muitas vezes não são ingeridas quantidades suficientes de glicose para suprir as necessidades metabólicas do hospedeiro e do tumor.²⁰ Estudos efectuados em cobaias revelaram que a utilização da glicose pelo tumor é apenas ultrapassada pelo cérebro. Esta utilização extra de glicose pelo tumor é acompanhada pela redução da utilização de glicose pelos outros tecidos do hospedeiro, situação que se assemelha à encontrada em situações de inanição. Apesar da perda ponderal resultante, existe um aumento de cerca de 40% na produção hepática de glicose, em doentes com cancro, em contraste ao que acontece em doentes que sofrem de anorexia.¹⁸

A produção hepática de glicose, a partir do lactato produzido a nível muscular em anaerobiose, (Ciclo de Cori) está associada a uma baixa eficiência energética, como já foi previamente referido. A produção endógena de glicose nestes doentes resulta não só da reutilização do lactato, mas também da alanina e do glicerol, substratos provenientes maioritariamente dos mecanismos de proteólise e lipólise, que estão aumentados durante o processo de caquexia.

Outro sintoma associado a alterações do metabolismo glicídico é a presença de hipoglicemia. A síndrome de hipoglicemia associada ao cancro é uma entidade bem documentada.²⁰ Originalmente, associava-se a presença de hipoglicemia ao consumo excessivo de glicose pelo tumor. Estudos recentes revelam que esta se deve à produção excessiva de insulina ou factores “*insulin-like*”, pelo tumor. Dado que têm sido encontrados níveis reduzidos de insulina em casos de hipoglicemia associada ao tumor, a produção de factores “*insulin-like*” é de momento apontada como a principal causa do aumento da captação da glicose a nível periférico. Este factor possui elevada massa molecular (15-25 kD) e denomina-se “*Insulin-like Growth Factor II*” (IGF-II). Assim, doentes com caquexia têm produção e “*turnover*” da glicose aumentados, provavelmente potenciada pela IGF-II.¹⁸

Associada à caquexia está também um estado de insulino-resistência. Os mecanismos deste estado nos doentes com cancro não estão ainda clarificados. Pensa-se, contudo, que possam estar associados a hormonas catabólicas, tais como o glucagon, cortisol e catecolaminas. Defeitos na génese da molécula de insulina, existência de anticorpos anti-insulina, anomalias ao nível dos receptores celulares de insulina ou defeitos nos processos “pós-receptores”, como a nível dos transportadores intra-celulares de glicose, são outras teorias ainda não confirmadas para a génese da insulino-resistência associada ao cancro.²¹ Deste estado de resistência à insulina resulta um estado de intolerância à glicose.

Em resumo, as alterações do metabolismo glicídico verificadas na caquexia neoplásica englobam aumento do “*turnover*” da glicose, aumento da gliconeogénese, desenvolvimento de estado de hiperinsulinemia, insulino-resistência e intolerância à glicose.

Alterações do Metabolismo Glicídico
Intolerância à Glicose
Hiperinsulinemia
Insulino-resistência
Aumento do “turnover” da Glicose
Aumento da Gliconeogénese

Tabela 3 – Alterações do metabolismo glicídico

Cachexia Review - Annals of Internal Medicine Volume 133 • Number 8 625

Alterações do Metabolismo Lipídico

O tecido adiposo constitui cerca de 90% das reservas energéticas de um indivíduo adulto.¹⁸ A perda ponderal observada nos doentes oncológicos deve-se em larga medida à depleção de massa gorda.⁹ A perda de massa gorda é característica da caquexia.¹⁸ Os lípidos que constituem o tecido adiposo possuem elevado valor calórico, e a sua mobilização é necessária para satisfazer as elevadas necessidades energéticas do doente caquético. Até 85% do tecido adiposo pode ser perdido no decorrer do processo de caquexia, quer através do aumento da lipólise quer pela diminuição da lipogénese.¹⁹

A caquexia caracteriza-se então, ao nível do metabolismo lipídico, por um aumento da lipólise, uma diminuição da lipogénese, hiperlipidemia e elevados níveis de ácidos gordos livres e glicerol em circulação.¹² (Tabela 4)

Esta hipertrigliceridemia é consequência da diminuição da actividade enzimática da Lipoproteína Lipase (LPL).^{4, 9} A LPL, sintetizada pelas células parenquimatosas do tecido adiposo e muscular, e transportada para o endotélio vascular, regula o ritmo a que ocorre a hidrólise dos triglicerídeos em circulação, e

a sua actividade diminuída inibe a lipogénese no tecido adiposo. A LPL é inibida por citocinas pró-inflamatórias, tais como TNF- α , Interferão- γ , INF- α , IL-6 e IL-1 α , impedindo assim a libertação de ácidos gordos das lipoproteínas plasmáticas para posterior armazenamento nos adipócitos.^{4, 12, 19, 21}

A utilização aumentada de ácidos gordos como fonte de energia primária observa-se mesmo em presença de elevadas concentrações plasmáticas de glicose. A elevada oxidação dos ácidos gordos, na ausência de um aporte aumentado de lípidos na dieta, resulta numa depleção das reservas de gordura, como já foi referido, e a gliconeogénese resultante do glicerol em circulação resulta num aumento da TMB.

A mobilização lipídica ocorre normalmente antes do início da perda de peso, sugerindo a produção de factores de mobilização lipídica (*“lipid mobilizing factors”* – LMF) quer pelo tumor quer pelos tecidos do hospedeiro.^{18, 19} O LMF, que foi recentemente isolado na urina de doentes com caquexia neoplásica^{12, 19}, é uma glicoproteína homóloga à proteína plasmática Zinco α 2-Glicoproteína (ZAG), e ambos estimulam a lipólise através da elevação do adenosina monofosfato cíclico (AMPc) intracelular, resultante da estimulação da adenilato-ciclase, através de um processo dependente da guanina trifosfato (GTP).^{4, 10, 12, 19, 22} O nível de LMF presente no soro dos doentes com cancro é proporcional à extensão da perda ponderal, estando ausente em doentes com cancro, mas sem caquexia.

A evidência da produção do LMF pelos tecidos tumorais foi proposta por Costa e Holland.²²

Alterações do Metabolismo Lipídico
Lipólise aumentada
Lipogénese diminuída
Hiperlipidemia
Aumento do “ <i>turnover</i> ” dos Ácidos Gordos Livres
Diminuição da actividade da LPL sérica

Tabela 4 – Alterações do metabolismo lipídico

Cachexia Review - Annals of Internal Medicine Volume 133 • Number 8 625

Alterações do Metabolismo Proteico

Apesar de o músculo esquelético conter a maior parte da proteína existente no organismo, não funciona como fonte de energia, em condições normais.¹⁰ Nos estados de inanição, a principal fonte de energia do cérebro passa da glicose para corpos cetónicos derivados do tecido adiposo, permitindo uma diminuição da gliconeogénese a partir dos aminoácidos, a nível hepático, conservando assim o tecido muscular. Em contraste com esta situação, os doentes com caquexia possuem uma perda severa e progressiva de músculo esquelético, e um aumento da massa hepática, resultante do aumento da síntese de proteínas de fase aguda. A perda de massa muscular esquelética é então devida a uma combinação entre uma reduzida síntese proteica e um aumento da degradação proteica, e é a característica fenotípica mais proeminente no doente com caquexia.^{3, 4, 8, 10, 12, 18}

A síntese proteica está diminuída devido à baixa disponibilidade de aminoácidos para actuar como substrato, pois a maior parte destes foram desviados para a síntese de proteínas de fase aguda e para a gliconeogénese. Esta situação agrava-se com a reduzida concentração em aminoácidos de cadeia ramificada a

nível plasmático, diminuindo ainda mais o estímulo para a síntese proteica a nível muscular.¹⁰ Apesar da reduzida síntese proteica possuir um papel importante, o aumento da degradação proteica é a maior causa para a perda de músculo esquelético na caquexia.^{4, 12}

A via predominante para a degradação proteica em doentes com caquexia é a via proteolítica dependente do complexo ATP-ubiquitina-proteassoma, que se encontra aumentada nestes doentes. Neste processo, a proteína miofibrilar conjuga-se com a ubiquitina, sendo assim reconhecida por um grande complexo proteolítico, o Proteassoma 26S, que inicia assim a degradação proteica. O Proteassoma 26S é uma estrutura cilíndrica, cujo núcleo, o Proteassoma 20S, contém enzimas proteolíticas, e requer ATP para a sua activação e funcionamento.^{3, 4, 8, 10, 12, 22}

Apesar de a via proteolítica ser a via predominante na degradação proteica¹², existem três enzimas intracitoplasmáticas ligadas à ubiquitina, a E3a e as ligases codificadas pelos genes MURF-1 (*muscle ring finger protein 1*) e MAFbx (*muscle atrophy F-box protein*), que possuem um papel preponderante na atrofia muscular.^{3, 8}

Também uma diminuída resposta anabólica, de que resulta uma diminuída síntese de proteína muscular, caracteriza o metabolismo proteico na caquexia, com uma reduzida expressão de reguladores positivos como a MyoD e uma expressão excessiva de reguladores negativos como a miostatina. A MyoD é membro de uma família de factores de transcrição específicos do músculo esquelético, também conhecidos como factores regulatórios miogénicos, que desempenham um papel determinante na miogénese, em cooperação com outros moduladores de transcrição. A MyoD é crucial para o programa de regeneração

muscular, e citocinas inflamatórias tais como TNF- α e Interferão- γ , provenientes do tumor, afectam a capacidade de activar este programa. A miostatina, também conhecida por GDF-8, pertence à superfamília de factores de crescimento “*Transforming Growth Factors- β* ”, que controlam o crescimento e diferenciação dos vários tecidos em todo o corpo.^{3,8}

A perda de massa muscular, quer pelo aumento da degradação proteica, quer pela diminuição da síntese proteica, está relacionada com a presença de um Factor Indutor de Proteólise (*Proteolysis Inducing Factor* – PIF) a nível sérico. Este é capaz de induzir a degradação proteica como também inibir a sua síntese.⁴ O PIF é uma glicoproteína sulfatada, com peso molecular de 24 kDa, constituída por um pequeno núcleo peptídico e extensa glicosilação dos resíduos de aspargina e serina, e foi isolado na urina de doentes com cancro e diagnóstico de caquexia, sendo que o mesmo não foi encontrado na urina de doentes com cancro mas sem a presença de caquexia.^{3, 4, 10} O PIF tem como principal característica a capacidade de activar a via proteolítica dependente do complexo ATP-ubiquitin-proteassoma, já descrita anteriormente.^{3, 4} A nível hepático, o PIF activa o “*Nuclear Factor κ B*” (NF- κ B) e o factor de transcrição STAT3, o que leva ao aumento da produção de IL-6 e IL-8, levando a uma produção aumentada de proteína C-reactiva (PCR) e uma produção diminuída de transferrina. Assim, o PIF está também envolvido na resposta inflamatória observada nos estados de caquexia.¹⁰

Alterações do Metabolismo Proteico
Excreção urinária de azoto aumentada
“ <i>Turnover</i> ” proteico aumentado
Diminuição da síntese de proteína muscular
Degradação aumentada de proteína muscular
Aumento da síntese hepática de proteínas de fase aguda
Diminuição dos níveis plasmáticos de Aminoácidos de Cadeia Ramificada

Tabela 5 – Alterações do metabolismo proteico

Cachexia Review - Annals of Internal Medicine Volume 133 • Number 8 625

Mediadores Inflamatórios na Resposta de Fase Aguda

Citocinas

A Resposta de Fase Aguda (RFA) refere-se a uma série de alterações metabólicas e fisiológicas, em resposta à lesão tecidular, infecção ou inflamação.

¹⁹ A presença de um tumor resulta numa resposta inflamatória persistente pelo hospedeiro. ¹² Neste processo, a síntese proteica hepática modifica-se, aumentando a produção de proteínas de fase aguda, tais como a proteína-C reactiva (PCR), proteína amilóide A sérica, β 2-macroglobulina e α 1-antitripsina, em detrimento da produção de albumina. A presença de uma RFA está relacionada com a aceleração da perda ponderal e redução da esperança de vida em doentes com cancro. A RFA é não só activada como é modulada pela produção de citocinas. ¹⁹ As citocinas são proteínas produzidas por células inflamatórias, e funcionam como mediadores parácrinos intercelulares. ¹³ Numerosas citocinas, como o Factor de Necrose Tumoral α (*tumor necrosis factor*

α – TNF- α), Interferão- γ (IFN- γ), Interleucina-1 (IL-1), Interleucina-6 (IL-6) e o Factor Inibidor de Leucemia (*leukemia inhibitory factor* – LIF), desempenham um papel preponderante na etiologia da caquexia neoplásica.²²

O **TNF- α** , anteriormente conhecido como caquexina, é uma proteína de 17 kDa constituída por 157 aminoácidos. É produzido por células reticuloendoteliais estimuladas, nomeadamente macrófagos e monócitos^{21, 22}, mas pode ser produzido por outros tipos de células como mastócitos, adipócitos, fibroblastos e tecido neuronal. O TNF- α provoca morte celular por apoptose, proliferação e diferenciação celular, replicação viral, inflamação e carcinogénese²³, e induz a produção de vários compostos como prostaglandinas da série-2 (PGE2), collagenase, factor de activação plaquetária, IL-1 e IL-6. O TNF- α também estimula a angiogénese.²¹

A desregulação e, principalmente, produção excessiva de TNF- α estão implicadas em várias patologias, nomeadamente no cancro.²³

O TNF- α sinaliza através de dois receptores específicos, o TNF-R1 e o TNF-R2, amplamente difundidos por todos os tecidos. O TNF-R1 é expresso em praticamente todos os tecidos, enquanto que o TNF-R2 pode apenas ser encontrado em células do sistema imune.²⁴

O **IFN- γ** , também conhecido como Interferão Imune, é uma citocina solúvel dimerizada, de 143 aminoácidos, e o único membro da Classe Tipo 2 de Interferão. O IFN- γ é produzido por linfócitos Th1 e Tc, células dendríticas e células “*Natural Killer*”. O IFN- γ possui propriedades anti-virais, imunomodeladoras e anti-tumorais, e possui dois receptores específicos, o

IFNGR1 e o IFNGR2.^{25, 26} Ao ser libertado, o IFN- γ recruta leucócitos ao local da infecção/lesão, resultando num aumento da resposta inflamatória.²⁷

A **IL-1** foi uma das primeiras citocinas a ser descritas.²⁸ Na verdade, trata-se de uma superfamília, a Superfamília Interleucina-1. Esta é constituída pela IL-1 α , a IL-1 β e o Antagonista do Receptor de IL-1 (*IL-1 Receptor Antagonist* - IL-1RA).²⁹ A IL-1 α e a IL-1 β são produzidas por macrófagos, monócitos e células dendríticas, e formam uma parte importante da resposta inflamatória. Estas citocinas aumentam a expressão de factores de adesão ao nível das células endoteliais, permitindo a transmigração de leucócitos, aos locais de infecção/lesão, e actuam no centro termorregulador do hipotálamo, levando a um aumento da temperatura corporal. A produção de IL-1 β a nível do tecido periférico está também associada ao estado de hiperalgesia, usual nos estados febris.³⁰ Estas duas formas de IL-1 ligam-se ao mesmo receptor celular. A IL-1 possui dois receptores celulares, o receptor IL-1 tipo I e o receptor IL-1 tipo II.²⁸ O IL-1RA é uma molécula que compete com a IL-1 α e a IL-1 β pela ligação aos seus receptores, bloqueando o seu papel na activação da resposta imune.²⁹ A IL-1 possui efeitos similares ao do TNF- α , ao nível da inibição da LPL e na promoção da lipólise. Possui ainda um efeito anorexigénico superior ao do TNF- α .²²

A **IL-6**, uma proteína de 26 kDa, é uma interleucina com propriedades pró e anti-inflamatórias.²¹ É produzida por macrófagos e células T, com o objectivo de estimular a resposta imune em situações como trauma ou outras lesões, conduzindo a um estado inflamatório.³¹ Células musculares lisas da túnica média dos vasos sanguíneos também produzem IL-6, como citocina pró-inflamatória. O

papel da IL-6 como citocina anti-inflamatória deve-se ao seu efeito inibidor sobre o TNF- α e a IL-1, e à activação do IL-1RA.³² A IL-6 é um dos mediadores mais importantes na Resposta de Fase Aguda e no estabelecimento de estados febris, através da mobilização de energia a nível do tecido muscular e adiposo, aumentando a temperatura corporal.³² A IL-6 actua através de um receptor de superfície celular chamado Receptor de Citocina Tipo I, composto por um componente de ligação, o IL-6R α , e um componente transdutor de sinal, o CD-130.³³ A IL-6 possui a capacidade de regular positivamente vias que levam à degradação proteica, contribuindo para aumentar o seu potencial de actuação como factor promotor de caquexia.²²

O LIF, também conhecido como Factor Colinérgico de Diferenciação (*cholinergic differentiation factor*), é uma citocina cujo nome deriva da elevada capacidade para induzir a diferenciação de células mielóides leucémicas.³⁴ O LIF é uma glicoproteína polifuncional, cuja produção ocorre em praticamente todos os tecidos. O LIF actua ligando-se a um receptor heterodimérico de membrana, chamado LIFR- α , composto por um receptor específico para o LIF e um complexo transdutor de sinal, o CD-130, também utilizado como receptor da IL-6, entre outras citocinas. O LIF possui várias propriedades, como a promoção do crescimento e diferenciação de vários tipos celulares, influência no metabolismo ósseo, no transporte de lípidos do adipócito, na caquexia, na inflamação, no desenvolvimento neuronal e na embriogénese, possuindo a notável característica de permitir que as células embrionárias mantenham a sua pluripotência.^{34, 35}

A produção de citocinas pró-inflamatórias induz a produção de citocinas anti-inflamatórias. É improvável que apenas a simples presença de citocinas explique a complexa síndrome de caquexia neoplásica, sendo necessária uma complexa rede de citocinas, combinada com outros factores, para produzir esse estado.^{22, 36}

Adaptações associadas com Citocinas Pró-inflamatórias

Comportamentais	Anorexia Fadiga Alterações do padrão do sono Alterações de consciência
Fisiológicas	Aumento da temperatura corporal Aumento da TMB Resposta hormonal de stress (cortisol, adrenalina, glucagon) Depleção de tecido muscular Aumento da RFA Diminuição dos minerais traço Plenitude gástrica e alterações do TGI Depressão da medula óssea Diurese aumentada
Nutricionais	Perda ponderal Balanço nitrogenado negativo Hipoalbuminemia Hiperinsulinemia Hipertrigliceridemia Hipocolesterolemia das HDL

Tabela 6 – Adaptações associadas com a presença de citocinas pró-inflamatórias

Cachexia Review - Annals of Internal Medicine Volume 133 • Number 8 623

Tratamento da Caquexia Neoplásica

Papel do Ácido Eicosapentanóico

No doente com caquexia neoplásica, o aumento do aporte energético não é suficiente para reverter o complexo processo catabólico presente. Por isso, investigam-se novas estratégias terapêuticas para combater esta síndrome. O ácido eicosapentanóico (*eicosapentaenoic acid* – EPA) pode contribuir para normalizar algumas das alterações metabólicas observadas na fisiopatologia da caquexia neoplásica.⁶

Ácido Eicosapentanóico

O EPA é um ácido gordo polinsaturado da série ómega-3.^{6, 37} Os ácidos gordos são ácidos carboxílicos com longas cadeias de hidrocarbonetos, e são classificados de acordo com a presença e o número de ligações duplas. Na ausência de ligações duplas denominam-se saturados, na presença de uma ligação dupla denominam-se monoinsaturados e na presença de duas ou mais ligações duplas denominam-se polinsaturados.³⁸ A presença de ligações duplas é de extrema importância pois aumentam a flexibilidade da cadeia, permitindo, por exemplo, um aumento da fluidez das membranas biológicas.³⁹ Existem três famílias de ácidos gordos polinsaturados: a ómega 9 (*n*-9), representada pelo ácido oleico; a ómega 6 (*n*-6), derivada do ácido linoleico; e a ómega 3 (*n*-3), derivada do ácido α -linolénico. A distinção entre estas três famílias efectua-se através da localização da primeira ligação dupla a partir da extremidade metil. Assim, no caso dos ácidos gordos da família ómega 3 (*n*-3), a primeira ligação dupla localiza-se entre os carbonos três e quatro.^{37, 38, 39, 40}

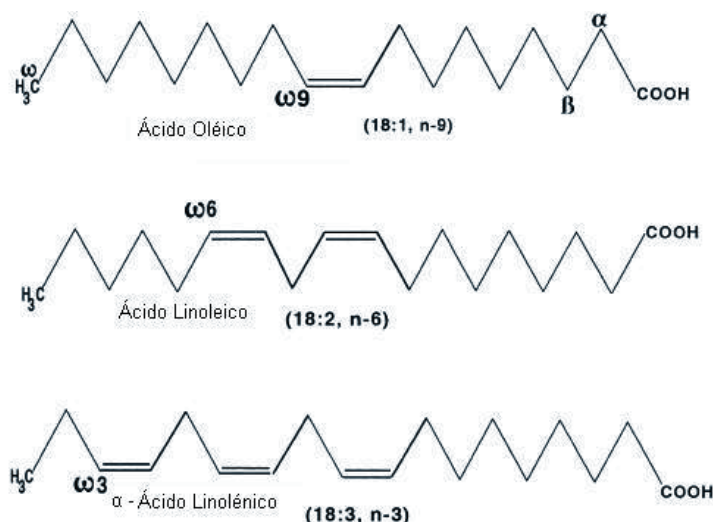


Fig. 3 – Representação esquemática dos AGI. Adaptado *Rose and Conolly, 1999* ³⁹

Através de processos de alongamento e dessaturação ao nível da membrana do retículo endoplasmático liso, o ácido α -linolénico (18:3n-3) adquire novas ligações duplas e sofre um alongamento da cadeia, originando o Ácido Eicosapentanóico (EPA 20:5n-3) e o Ácido Docosahexanóico (DHA 22:6n-3). ^{37, 39}

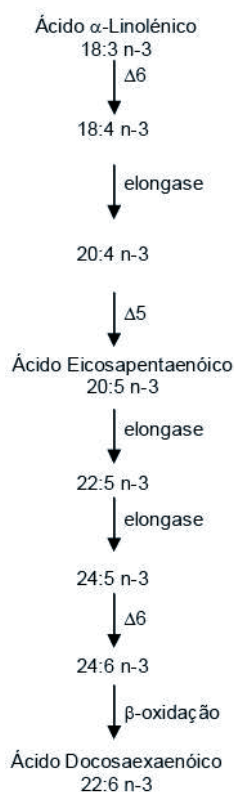


Fig. 4 – Metabolismo do ácido α -linolénico e conversão em EPA e DHA ^{38, 39}

Os mamíferos sintetizam ácidos gordos saturados e monoinsaturados, mas não possuem a capacidade de sintetizar ácidos gordos $n-6$ e $n-3$, sendo estes considerados essenciais e apenas podem ser obtidos através da alimentação.⁴⁰

As principais fontes alimentares para os ácidos gordos polinsaturados da série ômega 3 ($n-3$), nomeadamente EPA, são peixes gordos como sardinha, salmão, truta, atum ou cavala, óleos de peixe, linhaça e canola, nozes e vegetais de folha verde escura.^{38, 39, 40, 41, 42, 43}

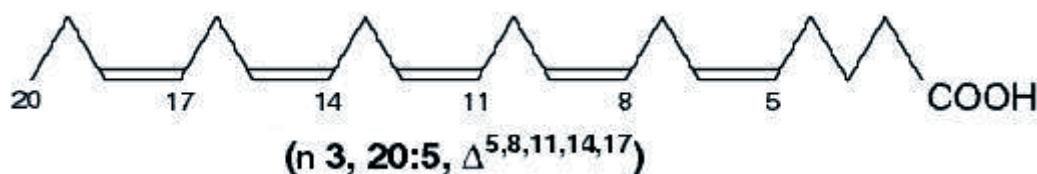


Fig. 5 – Ácido Eicosapentanóico (EPA)^{44, 45}

Efeitos do EPA sobre a Caquexia Neoplásica

Os ácidos gordos polinsaturados (*polyunsaturated fatty acids* – PUFA) $n-3$, nomeadamente o EPA, são conhecidos pela sua actividade anti-inflamatória, pela capacidade de agir como contra-reguladores da produção de citocinas pró-inflamatórias, bem como pela sua capacidade em inibir a lipólise e a proteólise muscular, associadas à caquexia neoplásica.^{4, 6, 15, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52}

Estas propriedades são demonstradas em vários estudos que relacionam o consumo de EPA com:

- Diminuição da TMB;^{19, 52}
- Aumento dos níveis de actividade física;^{6, 15, 19, 52}
- A estabilização do peso corporal, e por vezes aumento ponderal à custa do aumento de massa magra.^{4, 6, 15, 19, 48, 53, 54} Estudos referem um aumento

ponderal de até 2,5 kg em 7 semanas, com manutenção da massa gorda e da água corporal total.^{19, 53, 54, 55} O aumento de massa magra deve-se à capacidade do EPA para contrariar os efeitos do PIF, resultando na supressão da actividade do proteassoma com a consequente diminuição da expressão da via proteolítica dependente do complexo ATP-ubiquitina-proteassoma, levando à preservação do tecido muscular.^{3, 6, 19, 43, 56, 57} Alguns estudos revelam também uma diminuição significativa da excreção urinária do PIF, em doentes com caquexia sujeitos a tratamento com EPA.⁵⁸

- Diminuição dos níveis de triglicerídeos em circulação, devido ao efeito inibidor do EPA sobre a síntese hepática de triglicerídeos;³⁷
- Inibição da lipólise, devido à capacidade do EPA de contrariar os efeitos metabólicos do LMF, ao interferir com a produção do AMP-cíclico, diminuindo-a.⁴
- Diminuição da resposta inflamatória, em consequência da diminuição da produção de citocinas pró-inflamatórias, e estabilização dos níveis de proteínas de fase aguda;^{4, 15, 40, 41, 43, 51} Em estudos realizados em doentes com cancro, o aumento dos níveis de ingestão de EPA provocou uma redução da produção de proteínas de fase aguda, diminuição dos níveis séricos de PCR e de citocinas pró-inflamatórias como TNF- α , IL-1 e IL-6.^{6, 41, 51} O mecanismo responsável pela supressão da produção de citocinas pelo EPA permanece desconhecido, contudo parece estar relacionado com a diminuição da activação do NF κ B^{41, 51}, já descrito como promotor da produção de IL-1 e IL-6.

Propriedades do EPA sobre a Caquexia
Inibição do PIF
Aumento ponderal à custa do aumento da massa magra
Diminuição dos níveis de citocinas pró-inflamatórias

Tabela 7 – Propriedades da EPA sobre a Caquexia Neoplásica

Recomendações de Dosagem e Segurança

Em vários estudos efectuados em doentes com caquexia neoplásica, tem sido encontrada uma dosagem consensual de EPA, eficaz na reversão do estado de perda de peso e inflamação crónica característicos desta síndrome. Grande parte destes estudos são efectuados em doentes com cancro do pâncreas, devido à elevada prevalência de perda de peso associada à caquexia nestes doentes ⁵⁸ (Tab. 2).

Dosagem

As recomendações de dosagem para a utilização do EPA como terapêutica eficaz no tratamento da caquexia neoplásica encontram-se entre os valores de 1,4 a 4 g/dia. ^{3, 40, 48, 49, 59} Contudo, a dosagem mais consensual situa-se entre os 2 a 2,2 g/dia. Estes podem ser provenientes de suplementos nutricionais enriquecidos com EPA ou provenientes de cápsulas de óleo de peixe. Contudo, parecem existir vantagens na administração de EPA sob a forma de suplementos nutricionais. O facto de estes possuírem elevada densidade energética e proteica contribui para o aumento ponderal e para a estimulação da síntese proteica, permitindo atingir as necessidades energéticas do hospedeiro e do tumor, e contribuindo para reverter as alterações metabólicas associadas à caquexia. ^{6, 19, 40, 56, 60}

Na generalidade dos estudos, aquando da ingestão de suplementos nutricionais com elevada densidade proteico-energética enriquecidos com 2 a 2,2g de EPA, regista-se um aumento ponderal à custa de massa magra e uma melhoria geral da qualidade de vida, com diminuição do estado de inflamação crónica.^{46, 48, 61, 62} São necessárias entre 4 a 12 semanas de suplementação diária com EPA para se atingirem os efeitos pretendidos. Contudo, devido à elevada prevalência de não-adesão à terapêutica e possibilidade de ocorrência de efeitos secundários, os doentes devem ser acompanhados regularmente.^{46, 58, 59}

Segurança

Os ácidos gordos polinsaturados *n*-3, nomeadamente o EPA, são compostos seguros, cuja toxicidade, mesmo em doses elevadas, é relativamente baixa.⁴³ Logo, a suplementação é geralmente bem tolerada, e têm sido relatados poucos efeitos secundários.³⁷ Grande parte dos efeitos secundários está associada à suplementação efectuada por via de cápsulas de óleo de peixe.

Os efeitos secundários mais prevalentes são desconforto abdominal, incontinência fecal, diarreia e “sabor a peixe”.^{37, 42, 43}

Suplementos que contêm EPA não são recomendáveis a grávidas, lactentes e crianças de tenra idade, pois podem perturbar o equilíbrio com o DHA, ácido gordo vital durante o desenvolvimento. Suplementos de EPA ricos em vitamina A devem ser utilizados cautelosamente, pois o uso concomitante destes com multivitamínicos (habitual em doentes com caquexia) pode resultar em sobredosagem de vitamina A.

O uso de suplementos ricos em EPA pode aumentar o tempo de coagulação. Contudo, não foram ainda conduzidos estudos que relacionem o uso de EPA em

doentes com cancro e hipocoagulados. Por conseguinte, é aconselhável precaução no uso destes suplementos em doentes sujeitos a terapia anticoagulante, como a varfarina. O uso do EPA nestas situações deve ser efectuado sob apertada vigilância médica.

O consumo de suplementos sob a forma de cápsulas de óleo de peixe pode também aumentar os requisitos em anti-oxidantes, pelo que é recomendável o aumento do aporte de vitamina E durante o tratamento com estes suplementos.^{42,}

43, 59

Análise Crítica

A caquexia neoplásica é uma complexa síndrome multifactorial, de difícil detecção e tratamento, presente em grande parte dos doentes com cancro. Esta pode ser amenizada com recurso a uma atempada intervenção nutricional, permitindo combater a perda involuntária de peso e massa muscular, e o estado de inflamação crónica presente. Assim, o Rastreio de Risco Nutricional deverá ser precoce e integrar o plano de tratamento do doente neoplásico, inclusive daqueles que inicialmente apresentam bom estado nutricional. O EPA deve ser considerado um componente importante da intervenção nutricional na caquexia neoplásica, favorecendo o aumento ponderal à custa de massa magra, minorando a depleção proteica e minimizando a produção de mediadores de inflamação crónica.

Conclusão

O EPA tem suscitado curiosidade na comunidade científica, como comprova o crescente número de estudos realizados em torno deste ácido gordo no tratamento da caquexia. Nestes, a utilização de EPA, quer sob a forma de óleos de peixe, quer sob a forma de suplementos nutricionais enriquecidos, tem-se mostrado bastante prometedora, melhorando a sobrevida do doente com cancro, como a sua qualidade de vida. Apesar dos bons resultados obtidos na maioria dos estudos até agora efectuados, parecem ser necessários mais estudos para avaliar se este substrato nutricional, pelas suas propriedades anti-inflamatórias e de normalização metabólica, pode tornar-se um ingrediente de primeira linha na formulação de estratégias de apoio nutricional aos doentes com cancro.

Referências Bibliográficas

1. Ottery FD. Cancer cachexia: prevention, early diagnosis and management. *Cancer Practice* 1994 Mar-April; 2(2):123-31
2. Bosaeus I. Nutritional support in multimodal therapy for cancer cachexia. *Support Care Cancer* 2008
3. Aversa Z, Bellantone R, Bossola M, Fanelli FR, Muscaritoli M. Prevention and treatment of câncer cachexia: new insights into an old problem. *Eur J Cancer* 2006; 42:31-41
4. Inui A. Cancer anorexia-cachexia syndrome: current issues in research and management. *CA Cancer J Clin* 2002; 52:72-91
5. Campos JP, Cunill JLP, Garcia-Luna PP. Causes and impact of hyponutrition and cachexia in the oncologic patient. *Nutr Hosp* 2006 May; 21; suppl. 3
6. Planas M, Puiggrós C, Redecillas S. Contribution of nutritional support to fight cancer cachexia. *Nutr Hosp* 2006 May; 21;suppl. 3
7. Argilés JM, Busquets S, Figueras M, López-Soriano FJ. Pathophysiology of neoplastic cachexia. *Nutr Hosp* 2006 May; 21;suppl. 3
8. Bossola M, Doglietto GB, Pacelli F, Tortorelli A. Cancer cachexia: it's time for more clinical trials. *Ann Surg Oncol* 2007; 14(2):276-285
9. Cravo M. Caquexia em doentes com carcinoma do pâncreas: mediadores e mecanismos. *Ge J Port Gastrenterol* 2006; 13(1-Supl):134-136
10. Tisdale M. Molecular pathways leading to cancer cachexia. *Physiology* 2005; 20:340-348
11. Fearon KC, Hustead DS, Voss AC. Definition of cancer cachexia: effect of weight loss, reduced food intake and systemic inflammation on functional status and prognosis. *Am J Clin Nutr* 2006; 83:1345-50
12. Gordon JN, Goggin PM, Green SR. Cancer cachexia. *Q J Med* 2005; 98:779-788
13. Morley JE, Thomas DR, Wilson MMG. Cachexia: pathophysiology and clinical relevance. *Am J Clin Nutr* 2006; 83:735-43
14. Friess H, Kunze P, Martignoni ME. Cancer cachexia. *Molecular Cancer* 2003; 2:36
15. Inui A, Laviano A, Meguid MM, Muscaritoli M, Rossi-Fanelli F. Cancer anorexia-cachexia syndrome: when all you can eat is yourself. *Nat Clin Pract Oncol* 2005; 2:158-165
16. Kotler D. Cachexia. *Ann Intern Med* 2000; 133:622-634
17. Camilo M, Monteiro-Grillo I, Ravasco P. Colorectal Câncer: intrinsic characteristics modulate cancer energy expenditure and the risk of cachexia. *Cancer Investigation* 2007; 25:5,308-314
18. Argilés JM, Busquets S, Figueras M, López-Soriano FJ. Physiology of sarcopenia. Similarities and differences with neoplastic cachexia. *Nutr Hosp* 2006 May; 21;suppl.3
19. Tisdale M. Pathogenesis of Cancer cachexia. *J Support Oncol* 2003; 1:159-168
20. Costa G. Cachexia, the metabolic component of neoplastic diseases. *Cancer Research* 1977; 37:2327-2335
21. Younes RN *et al.* Pathophysiology of cancer cachexia. *Rev Hosp Clin Fac Med S. Paulo* 2000; 55(5):181-193

22. Tisdale M. Biology of cachexia. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89:1763-73
23. Locksley RM, Killeen N, Lenardo MJ. The TNF and TNF receptor superfamilies: integrating mammalian biology. *Cell* 2001; 104(4):487-501
24. Wajant H, Pfizenmaier K, Scheurich P. Tumor necrosis factor signaling. *Cell Death Differ* 2003; 10(1):45-65
25. Gray, PW, Goeddel, DV. Structure of the human immune interferon gene. *Nature* 1982; 298:859-863
26. Schroder *et al.* Interferon- γ an overview of signals, mechanisms and functions. *J Leukocyte Biol* 2004; 75:163-189
27. Wikipedia. Interferon Type II. Disponível em: http://en.wikipedia.org/wiki/Interferon_type_II
28. Dinarello CA. The interleukin-1 family: 10 years of discovery. *FASEB J.* 1994; 8(15):1314-25
29. Sims JE *et al.* A new nomenclature for IL-1-family genes. *Trends Immunol* 2001; 22(10):536-7
30. Clayton CC, Heinricher MM, Morgan MM. Dissociation of hyperalgesia from fever following intracerebroventricular administration of interleukin-1 beta in the rat. *Brain Res* 2004; 1022(1-2):96-100
31. van der Poll T *et al.* Interleukin-6 gene-deficient mice show impaired defense against pneumococcal pneumonia. *J Infect Dis* 1997; 176(2):439-44
32. Febbraio MA, Pedersen BK. Contraction-induced myokine production and release: is skeletal muscle an endocrine organ? *Exerc Sport Sci Rev* 2005; 33(3):114-9
33. Akira S, Kishimoto T, Narazaki M, Taga T. Interleukin-6 family of cytokines and gp130. *Blood* 1995; 86:1243-1254
34. Wikipedia. Leukemia Inhibitory Factor. Disponível em http://en.wikipedia.org/wiki/Leukemia_inhibitory_factor
35. Metcalf D. The unsolved enigmas of leukemia inhibitory factor. *Stem Cells* 2003; 21:5-14
36. Rubin H. Cancer cachexia: its correlations and causes. *PNAS* 2003;100:5384-5389
37. Fish Oil. *Alternative Med Review* 2000; 5(6):576-580
38. Aikawa J. Efeito da suplementação com óleo de peixe sobre a caquexia, o crescimento tumoral e o sistema imunitário em ratos F2. 2004. 93 f.. Pós-graduação em Biologia Molecular. Universidade Federal do Paraná. Brasil
39. Mund RC. Suplementação crônica com óleo de peixe reduz a taxa de crescimento do tumor de Walker 256. 2004. 63 f.. Pós-graduação em Biologia Celular. Universidade Federal do Paraná. Brasil
40. Hardman WE. N-3 Fatty acids and cancer therapy. *J Nutr* 2004; 134:3427s-3430s
41. MacLean CH, Newberry SJ, Mojica WA, Issa A *et al.* Effects of Omega-3 Fatty Acids on Cancer. Evidence Report/Technology Assessment Nº.113 (Prepared by the Southern California Evidence-based Practice Center) AHRQ Publication Nº.05-E010-2. Rockville, MD. Agency for Healthcare Research and Quality. 2005
42. University of Maryland Medical Center. EPA. Disponível em <http://www.umm.edu/cgi-bin/printpage.cgi>
43. MacDonald N *et al.* Understanding and managing cancer cachexia. *J Am Coll Surg* 2003; 197(1):143-161

44. Wikipedia. EPA. Disponível em
<http://en.wikipedia.org/wiki/Eicosapentaenoic_acid>
45. Mayes PA, Botham KM. Metabolism of unsaturated fatty acids & eicosanoids. In: Harper's Illustrated Biochemistry. 26th edition. USA: McGraw-Hill Companies, 2003. 190
46. Andrew I, Hawkins C, Waterfield K. Anorexia-cachexia syndrome – pharmacological management. Hosp Pharmacist 2007; 14:257-263
47. MacDonald N. Cancer Cachexia and targeting chronic inflammation: a unified approach to cancer treatment and palliative/supportive care. J Support Oncol 2007; 5:157-162
48. Bruera *et al.* Effect of fish oil on appetite and other symptoms in patients with advanced cancer and anorexia-cachexia: a double-blind, placebo-controlled study. J Clin Oncol 2003; 21:129-134
49. Daley RJ. Managing the cancer anorexia-cachexia syndrome: a pharmacologic review. Oncol Nutr Connection 2004; 12(4):1-6
50. Blok WL, Katan MB, van der Meer JM. Modulation of inflammation and cytokine production by dietary n-3 fatty acids. J Nutr 1996; 126:1515-1533
51. Calder P. N-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation and inflammatory diseases. Am J Clin Nutr 2006; 83(suppl):1505S-19S
52. Giacosa A, Rondanelli M. The role of eicosapentaenoic acid in the treatment of cancer patients. Europ Oncol Disease 2006; 110-112
53. Drake JL, Smith HJ, Tisdale MJ, Whitehouse AS. Mechanism of attenuation of skeletal muscle protein catabolism in cancer cachexia by eicosapentaenoic acid. Cancer Research 2001; 61:3604-3609
54. Drake JL, Smith HJ, Tisdale MJ, Whitehouse AS. Mechanism of attenuation of skeletal muscle protein catabolism in cancer cachexia by eicosapentaenoic acid. Cancer Research 2001; 61:3604-3609
55. Tisdale M. Letter to the editor: Eicosapentaenoic acid containing nutritional supplements for the treatment of cancer cachexia. Clinical Nutrition 2007; 26:161-162
56. Fearon KC, Moses AGW *et al.* Effect of a protein and energy dense n-3 fatty acid enriched oral supplement on loss of weight and lean tissue in cancer cachexia: a randomised double blind trial. Gut 2003; 52: 1479-1486
57. El Kamar FG, Grossbard M, Kosuch P. Metastatic pancreatic cancer: emerging strategies in chemotherapy and palliative care. Oncologist 2003; 8: 18-34
58. Helton WS. Food for thought: nutritional interventions with impact on pancreatic cancer patients. University of Illinois, Chicago. 2006. 38 slides
59. Bauer J, Ash S, Davidson W, Hill J, Isenring E, Reeves M, Stock T. 2005. Evidence Based Practice Guidelines for the Nutritional Management of Cancer Cachexia. Dietitians Association of Australia: Canberra
60. Argilés JM, Lopez-Soriano FJ, Busquets S. Novel approaches to the treatment of cachexia. Drug Discov Today 2008; 13(1/2):73-78
61. Mukerji P, Smith H, Tisdale M. Attenuation of proteasome induced proteolysis in skeletal muscle by β -hydroxy- β -methylbutyrate in cancer-induced weight loss. Cancer Res 2005; 65:277-283
62. Grimble RF. Nutritional therapy for cancer cachexia. Gut 2003; 52:1391-1392