

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO

CRISTIANE GRZYBOWSKI

**FATORES DE RISCO PARA A SÍNDROME DA CAQUEXIA PARANEOPLÁSICA:  
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA**

PORTO ALEGRE  
2019

CRISTIANE GRZYBOWSKI

**FATORES DE RISCO PARA A SÍNDROME DA CAQUEXIA PARANEOPLÁSICA:  
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao curso de nutrição da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como pré-requisito para a obtenção do título de bacharel em Nutrição.

Orientadora: Prof<sup>ª</sup> Dra. Vivian Cristine Luft.

Coorientador: Me. Pedro Grachinski Buiar.

PORTO ALEGRE  
2019

**FOLHA DE APROVAÇÃO DA BANCA EXAMINADORA**  
**CRISTIANE GRZYBOWSKI**

**FATORES DE RISCO PARA A SÍNDROME DA CAQUEXIA PARANEOPLÁSICA:**  
**UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Universidade Federal do Rio Grande do Sul,  
Faculdade de Medicina, Graduação em Nutrição.

A Comissão Examinadora, abaixo assinada, aprova o trabalho de conclusão de curso “Fatores de risco para a síndrome da caquexia paraneoplásica: Uma revisão sistemática da literatura”, elaborado por Cristiane Grzybowski como requisito parcial para obtenção do Grau de Bacharel em Nutrição.

Comissão Examinadora:

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Estela Beatriz Behling (Universidade Federal do Rio Grande do Sul)

---

Me. Taiane Dias Barreiro (Hospital de Clínicas de Porto Alegre)

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Vivian Cristine Luft - Orientadora

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço à todos que fizeram parte da minha graduação, desde familiares até os professores. Sou grata aos meus irmãos, meu noivo e colegas que sempre me apoiaram e tornaram tudo mais fácil. Em tempos tão conturbados politicamente, sou grata por fazer parte da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e a cada um que faz com que ela funcione.

Também agradeço à minha orientadora, Vivian Cristine Luft, pela paciência e por ser tão incrível, tanto pessoal como profissionalmente.

Por fim, sou extremamente grata ao meu cunhado, coorientador, irmão e inspiração de profissional, Pedro Grachinski Buiar. Agradeço a ele pela paciência e por tantas horas dedicadas para que este trabalho fosse realizado, além de me motivar a seguir carreira dentro da área da oncologia.

## RESUMO

**Objetivo:** A caquexia no câncer é uma síndrome metabólica complexa de origem multifatorial que afeta até 80% dos pacientes com câncer avançado. O objetivo desta revisão foi avaliar os fatores associados à caquexia.

**Métodos:** Foi realizada a busca no PubMed com os seguintes descritores: Cachexia AND ("neoplasms" OR "cancer") AND ("risk" OR "RR" OR "factor\*") AND ("humans" OR patient OR patients OR individual\* OR women OR men OR adults). Dos 753 artigos encontrados no PubMed, 32 incluíram-se nos critérios para esta revisão: estudos em pacientes adultos que avaliaram fatores de risco para a caquexia no cancer.

**Resultados:** Polimorfismos genéticos da proteína-quinase AKT1, SELP, TNF- $\alpha$ , interleucina 8 e 10 mostraram maior risco para caquexia no câncer, assim como altos níveis dos biomarcadores TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1b, IL-8 e grelina. O estágio do câncer e sintomas diretamente relacionados ao grau da doença também mostraram maior associação com caquexia.

**Conclusão:** Grande parte dos dados atuais reflete pesquisas em nível molecular. São necessários mais estudos que avaliem a prática clínica e auxiliem na identificação do paciente em risco de caquexia, possibilitando uma intervenção precoce e mais eficaz.

**Palavras-chaves:** Câncer, neoplasia, caquexia, associação, perda de peso.

## ABSTRACT

**Objective:** The cancer cachexia syndrome is a complex metabolic condition with a multifactorial origin. Until eighty percent of patients with advanced stage cancer are affected by this syndrome. The aim of this review study is to evaluate risk factors for cachexia.

**Methods:** A PubMed search was performed using the terms Cachexia AND ("neoplasms" OR "cancer") AND ("risk" OR "RR" OR "factor\*") AND ("humans" OR patient OR patients OR individual\* OR women OR men OR adults). Of the 753 resulting articles, thirty-two met the criteria for this review: studies evaluating adult cancer patients and possible factors associated with cachexia.

**Results:** Genetic polymorphisms of the protein kinase AKT1, SELP, TNF $\alpha$ , interleukins 8 and 10 show a statistically significant association with cancer cachexia. The serum biomarkers TNF-a, IL-1b, IL-6, IL-8, and ghrelin were also associated with this condition. Clinical manifestations of more advanced stages of disease were significantly associated with a higher weight loss and higher rates of cachexia.

**Conclusion:** The largest amount of available data reflect research at the molecular level. More studies evaluating clinical practice and designed to identify patients at risk for cachexia are mandatory, enabling more precocious and effective interventions.

**Key words:** Cancer, neoplasm, cachexia, association, weight loss.

## ABREVIATURAS

AKT	Proteína-quinase
ASG	Avaliação Subjetiva Global
ASG-PPP	Avaliação Subjetiva Global Produzida Pelo Paciente
CA	Câncer
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
IC	Intervalo de confiança
IFN $\gamma$	Inteferon gama
IGF-I	Fator de crescimento semelhante à insulina
IL-1	Interleucina 1
IL-6	Interleucina 6
IL-8	Interleucina 8
IL-10	Interleucina 10
IL-1b	Interleucina 1 beta
IMC	Índice de massa corporal
Kg	Quilograma
MAN	Mini Avaliação Nutricional (MAN)
MST	<i>Malnutrition Screening Tool</i>
MUST	<i>Malnutrition Universal Screening Tool</i>
NRS	<i>Nutritional Risk Screening</i>
OMS	Organização mundial de saúde
OR	<i>Odds ratio</i>
PCR	Proteína C-reativa
SELP	Selectina P
SNP	Polimorfismo de nucleotídeo único
TNF-a	Fator de necrose tumoral alfa

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>8</b>
<b>2. METODOLOGIA .....</b>	<b>11</b>
<b>3. RESULTADOS.....</b>	<b>13</b>
<b>3.1. Fatores genéticos associados à caquexia do câncer.....</b>	<b>13</b>
<b>3.2. Biomarcadores associados à caquexia do câncer .....</b>	<b>14</b>
<b>3.3. Fatores clínicos associados à caquexia do câncer .....</b>	<b>15</b>
<b>3.4. Avaliação nutricional associada à caquexia do câncer .....</b>	<b>16</b>
<b>4. DISCUSSÃO .....</b>	<b>17</b>
<b>5. CONCLUSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>19</b>
<b>6. REFERÊNCIAS.....</b>	<b>20</b>
<b>7. ANEXO A.....</b>	<b>24</b>



## 1. INTRODUÇÃO

De acordo com o Consenso da Convenção de Caquexia em 2007, a caquexia é uma síndrome metabólica complexa associada a doenças graves. Ela é caracterizada pela perda de massa muscular podendo estar acompanhada, ou não, da diminuição de gordura corporal. Características envolvidas na fisiopatogenia desta síndrome são a anorexia, a resistência à insulina, inflamação e maior degradação de proteínas musculares (Evans *et al.*, 2008).

No ano de 2008 uma definição específica para caquexia no câncer (CC) foi proposta levando em conta a perda de massa magra, com ou sem a perda de gordura associada a identificação de três ou mais critérios dentre os seguintes: redução da força muscular, perda da massa muscular, anorexia, fadiga, ou anormalidades bioquímicas como anemia, inflamação ou hipoalbuminemia. Em 2011 dois fatos envolvidos com a caquexia ganharam ênfase. Um deles é a característica de reversibilidade parcial com o suporte nutricional e o outro é o agravamento nas toxicidades por quimioterápicos e maior risco de mortalidade associado a pacientes caquéticos (Fearon *et al.*, 2011).

Os fatores moleculares envolvidos na gênese da caquexia incluem citocinas como a interleucina 1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6), fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e interferon gama (IFN $\gamma$ ), que acabam levando a uma disfunção no metabolismo de macronutrientes. Esse conjunto de interações moleculares culmina com a redução da absorção de gordura no intestino, aumento da lipólise, do catabolismo proteico e da gliconeogênese, associado a resistência insulínica. Esse conjunto de fatores, associado a redução do apetite e anorexia favorece a perda de tecido adiposo e muscular (Agustsson *et al.*, 2007). A redução da força física finalmente leva a uma pior qualidade de vida e sofrimento psicológico para o doente e familiares. A piora na força e performance do paciente, pode muitas vezes impedir a continuidade do tratamento da doença de base, levando a uma intensificação no processo de caquexia resultante da progressão descontrolada do câncer (Fearon *et al.*, 2011).

Como citado em revisão realizada por Peterson e Mozer (2017) a diferenciação entre caquexia e sarcopenia é muito importante para o correto processo diagnóstico e terapêutico. Ambas as condições compartilham a perda muscular como característica, porém a etiologia de cada uma se dá por mecanismos de ação distintos. A sarcopenia envolve a diminuição da sinalização endócrina, o avanço da idade e menor ingestão calórica e proteica. Já a caquexia se dá por uma resposta inflamatória e estresse oxidativo. As duas condições podem estar presentes no mesmo paciente e uma potencializar outra. Enquanto a CC pode ser prevenida pela adequada nutrição, quando implementada nos estágios iniciais da doença, a sarcopenia

não pode ser tratada apenas pela nutrição - a atividade física é essencial nesses casos.

Os pacientes oncológicos com caquexia podem ser classificados, conforme a evolução da condição, em pré-caquexia, caquexia e caquexia refratária. A primeira tem como definição a perda involuntária de até 5% do peso corporal associada à outras anormalidades, como anorexia. A caquexia é definida pela diminuição do peso corporal em mais de 5% no período de 6 meses, também podendo ser definida pelo valor do índice de massa corporal (IMC) menor que  $20\text{Kg/m}^2$  associada a perda contínua de peso maior que 2%, ou apresentação de sarcopenia em conjunto com a perda contínua em mais de 2% do peso corporal. A terceira fase, caquexia refratária, é representada pelo paciente com rápida progressão neoplásica não responsiva ao tratamento, baixa performance com pontuação de 3 ou 4 na escala da Organização Mundial da Saúde (OMS) e expectativa de vida inferior a três meses. (Evans *et al.*, 2008).

Para a identificação dos pacientes com risco elevado para perda de peso foram desenvolvidas ferramentas para triagem de desnutrição. Uma delas é a Avaliação Subjetiva Global (ASG), que é validada para identificar desnutrição em pacientes hospitalizados (Brown, 1853). Ela foi posteriormente adaptada para pacientes oncológicos, na Avaliação Subjetiva Global Produzida Pelo Paciente (ASG-PPP) que, como o nome já diz, é para ser preenchida pelo próprio paciente. Esta avaliação aborda como critérios o estado funcional, o histórico do peso, a ingestão alimentar, a presença de outras comorbidades que são avaliadas pelo profissional da saúde, assim como presença de febre, uso de medicamentos que possam afetar a alimentação e a avaliação da massa muscular, massa de gordura e presença de edemas (Ottery, 1996). Outra ferramenta é a Mini Avaliação Nutricional (MAN), ferramenta útil para avaliação nutricional em idosos, internados ou em regime ambulatorial. Ela registra o estado nutricional de maneira rápida, avaliando a dieta de forma ampla (levando em conta a ingestão proteica, de líquidos, o número de refeições) e considerando a capacidade de se alimentar de forma independente. Descrita em 1999, esta avaliação considera também o histórico de peso, IMC, medidas da circunferência de braço e de panturrilha, presença de úlceras de pressão, uso de medicamentos, comprometimento cognitivo e sofrimento psicológico (Guigoz and Vellas, 1999). Por fim, outra ferramenta universal para o rastreamento da desnutrição, denominada *Malnutrition Universal Screening Tool* (MUST), considera o histórico de perda de peso, IMC e comorbidades, combinados com a falta de ingestão oral por mais de 5 dias. Outras ferramentas para triagem nutricional, como a *Malnutrition Screening Tool* (MST) e a *Nutritional Risk Screening 2002* (NRS), não estão validadas para o uso em pacientes oncológicos. Embora as ferramentas tenham sido desenvolvidas levando em conta vários

fatores de risco para perda de peso, ainda não existe uma ferramenta que seja aceita como padrão ouro para a CC (Dev, 2019).

Como a caquexia no câncer apresenta-se como uma síndrome com características complexas, a proposta de tratamento precisa envolver o tratamento antitumoral, intervenções farmacológicas necessárias e o adequado suporte nutricional (Mattox, 2017).

Em relação a prevalência da CC, é sabido que ela atinge até 80% dos pacientes que possuem câncer avançado e é responsável por até 20% das mortes (Fearon, Glass and Guttridge, 2012). Além disso, em sua revisão, Horstman *et al.* (2016) traz que ela é uma das principais causas de astenia, má resposta à quimioterapia, doenças respiratórias, aumento da suscetibilidade a infecções e piora da qualidade da vida.

Devido a importância do tema para a prática da nutrição clínica geral e dos desfechos envolvidos com pacientes oncológicos, o objetivo deste estudo é revisar na literatura os fatores de risco associados à síndrome de caquexia no câncer.

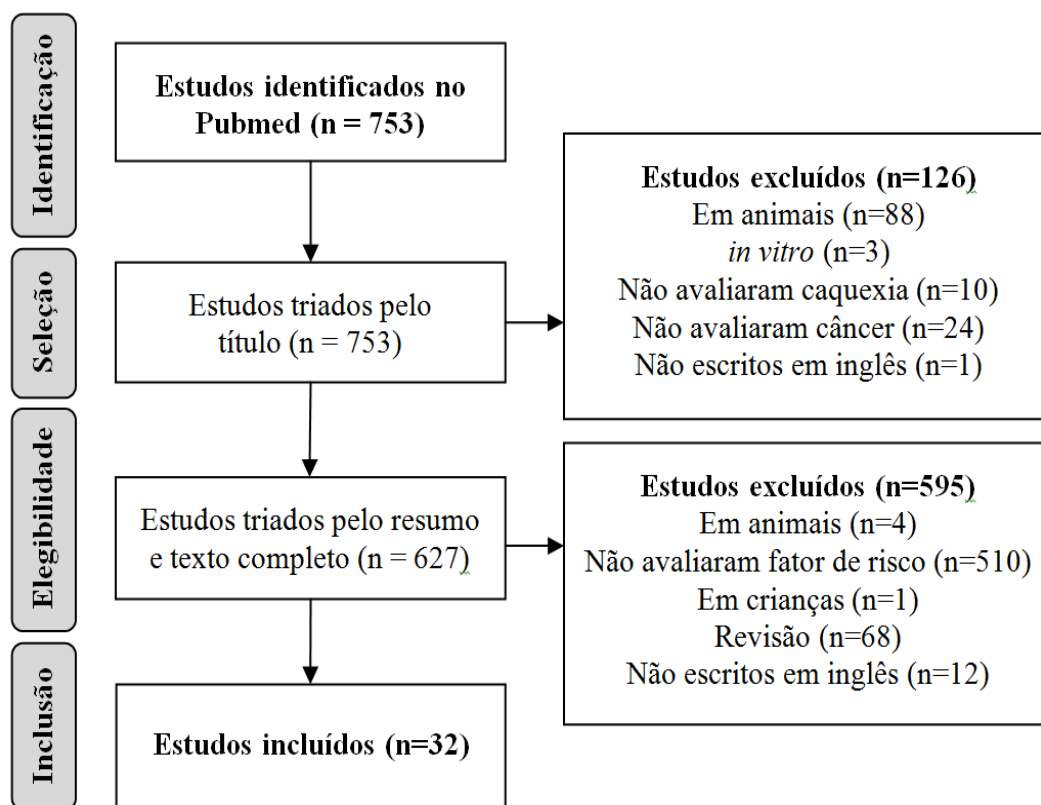
## 2. METODOLOGIA

O levantamento de referências foi feita através da base de dados científica PubMed, de artigos publicados até abril de 2019. Foi usada a seguinte combinação de descritores: *Cachexia AND ("neoplasms" OR "cancer") AND ("risk" OR "RR" OR "factor\*") AND ("humans" OR patient OR patients OR individual\* OR women OR men OR adults)*.

Considerando trabalhos publicados entre 2000 e 2019, obteve-se 753 artigos científicos. A seleção dos estudos se deu em duas etapas. Após a análise dos títulos, 126 artigos foram descartados considerando os seguintes fatores de exclusão: estudos feitos em animais, estudos de nível celular, estudos que não relacionavam caquexia e câncer e estudos que não foram publicados em inglês. Após a leitura dos resumos dos artigos, foram excluídos 527 artigos baseados nos mesmos fatores de exclusão mencionados anteriormente e também em estudos envolvendo a população pediátrica.

O número final de artigos revisados foi 100, sendo que desses 68 eram revisões. Os 32 estudos finalmente incluídos foram classificados levando em consideração a similaridade dos fatores abordado em cada artigo.

Foram mantidos também os estudos que relacionavam fatores de risco para hipermetabolismo em pacientes com câncer, fazendo uma analogia com a síndrome de caquexia.



**Figura 1** – Fluxograma de seleção de artigos científicos sobre fatores de risco para caquexia no câncer em adultos.

Os dados foram extraídos dos artigos incluídos por um pesquisador treinado (CG), sob supervisão de outros dois pesquisadores experientes no tema (PGB) e no método (VCL). As informações foram registradas em uma tabela (Anexo A) contendo título do artigo, primeiro autor, ano de publicação, população (tipo de câncer, idade, país), fatores de risco estudados, definição de caquexia utilizada, resultados principais e classificação temática do estudo.

### 3. RESULTADOS

Ressalta-se que, desde o início dos anos 2000, a definição de caquexia vem passando por ajustes. Os mais variados critérios foram utilizados pelos estudos avaliados nesta revisão. Em sua maior parte, foram usados os critérios que incluíam uma perda de 5% ou 10% do peso em menos de 3-6 meses.

#### 3.1. Fatores genéticos associados à caquexia do câncer

O campo da genética vem se desenvolvendo e contribuindo para um maior conhecimento da fisiopatogenia de doenças e condições que afetam o ser humano, além de servir como orientador nos tratamentos dentro do conceito de medicina personalizada. O mesmo envolve também a nutrição.

Pesquisa recente, avaliando polimorfismos genéticos envolvidos no metabolismo do ácido fólico em pacientes com câncer de trato digestivo não conseguiu demonstrar uma associação significativa com taxas de caquexia (Morishita *et al.*, 2018).

Por outro lado, um grande número de estudos envolvendo polimorfismos genéticos de citocinas inflamatórias foi realizado até a data desta revisão. A presença do alelo TNF $\alpha$  -1031T/C correlaciona-se com maiores taxas de caquexia, bem como uma maior chance de perda de peso associada (Powrózek *et al.*, 2018).

Estudo envolvendo pacientes com diferentes cânceres e caquexia (Avan *et al.*, 2014) confirmou que a presença de polimorfismos nos genes da proteína-quinase AKT1 e selectina P (SELP), ambas presentes na mediação da inflamação, associa-se a maior risco de caquexia paraneoplásica ( $p=0.004$  e  $p=0.011$ , respectivamente). Entretanto, estudo realizado previamente no Canadá (Tan *et al.*, 2012) demonstrou que dentro do mesmo gene SELP, a presença do alelo C do polimorfismo rs6136C diminui os riscos de caquexia nos pacientes com câncer. Em 2011 um estudo envolvendo 1797 pacientes com qualquer tipo de câncer avaliou o impacto de 191 polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs). Nenhum destes polimorfismos, incluindo 9 previamente associados à caquexia do câncer, mostrou correlação estatística com a síndrome (Solheim *et al.*, 2011).

Os polimorfismos genéticos associados a genes das interleucinas 8 e 10 (IL-8 e IL-10) também já foram investigados quanto a sua associação com caquexia no câncer. Estudo realizado com 203 pacientes com câncer gástrico encontrou um risco 2,3 vezes maior ( $p=0.014$ ) de caquexia em pacientes portadores do alelo GG do gene IL-10 (Deans. *et al.*, 2009). Outro estudo, que comparou 208 pacientes com câncer gástrico com 190 controles,

confirmou o papel genético da IL-8 na gênese desta síndrome. O genótipo +781TT se associa a um risco elevado de caquexia (OR 3.167;  $p=0.011$ ) após análise ajustada para confundidores (Sun *et al.*, 2010).

### 3.2. Biomarcadores associados à caquexia do câncer

Uma das primeiras moléculas reconhecidas envolvidas na fisiopatologia tumoral é o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ). Um dos primeiros estudos a encontrar uma associação do TNF- $\alpha$  com a caquexia do câncer foi realizado em 2000 e envolvia 28 pacientes com câncer gástrico e 29 controles. Níveis séricos elevados de TNF- $\alpha$  se associaram a graus mais acentuados de perda de peso e caquexia no câncer (Bossola *et al.*, 2000). A mesma evidência de associação entre níveis elevados de TNF- $\alpha$  e caquexia foi encontrada em vários outros estudos posteriormente (Takahashi *et al.*, 2009; Fujiwara *et al.*, 2014). Entretanto, alguns estudos que investigaram os níveis séricos deste marcador em pacientes com caquexia não conseguiram encontrar correlação estatística significativa (Krzystek-Korpacka *et al.*, 2008; Park *et al.*, 2017).

Outro biomarcador reconhecido e com uso consagrado na medicina para avaliar estados pró-inflamatórios é a proteína C-reativa (PCR). Um estudo avaliando marcadores inflamatórios em 49 pacientes caquéticos com câncer gastroesofágico, comparados com 42 controles, encontrou uma associação positiva entre níveis elevados de PCR e caquexia do câncer ( $p<0,0001$ ), enquanto que os níveis de transferrina se correlacionaram inversamente com esta síndrome (Krzystek-Korpacka *et al.*, 2008). A associação da PCR com a caquexia do câncer foi confirmada estatisticamente em vários outros estudos (Gioulbasanis *et al.*, 2012; Batista *et al.*, 2013; Wu *et al.*, 2015; Vazelle *et al.*, 2017).

Interleucinas são moléculas relacionadas a inflamação e resposta imune tumoral. Várias citocinas foram investigadas como possíveis fatores de associação na caquexia do câncer (conforme tabela do ANEXO A). A Interleucina-6 se está estatisticamente elevada no sangue de pacientes com câncer, quando comparados a controles saudáveis. Em estudo (Martignoni *et al.*, 2005) que avaliou os níveis séricos de IL-6 em 33 pacientes com câncer de pâncreas, comparando-os com 55 controles sadios, os níveis de IL-6 estiveram significativamente maiores nos pacientes com câncer e caquéticos ( $p<0,001$ ). Em 2007, um estudo envolvendo pacientes com câncer gastroesofágico (Krzystek-Korpacka *et al.*, 2007) também mostrou associação entre a IL-6 e maiores taxas de perda de peso e caquexia ( $p=0,002$ ). O mesmo estudo também encontrou associação estatística entre caquexia e níveis elevados de IL-8. Vários outros estudos que corroboram o papel da IL-6 na síndrome de

caquexia do câncer foram realizados na sequência (Takahashi *et al.*, 2009; Batista *et al.*, 2013; Fujiwara *et al.*, 2014; Wu *et al.*, 2015). Um interessante estudo realizado em 2013, com 83 pacientes com cânceres em estágio avançado (Scheede-Bergdahl *et al.*, 2012), encontrou uma maior associação de níveis elevados (vs. não elevados) da IL-1b do que IL-6 para caquexia (OR=7,14; IC95% 1,87-27,26 e OR=2,13; IC95% 0,65-6,95, respectivamente).

Outros biomarcadores que foram investigados na caquexia do câncer são os hormônios relacionados a regulação de eixos metabólicos, degradação proteica e equilíbrio catabolismo/anabolismo. Estudos mostram que os níveis séricos de grelina se encontram aumentados em pacientes com maior perda de peso e caquexia pelo câncer (Garcia *et al.*, 2005; Kerem *et al.*, 2008; Takahashi *et al.*, 2009; Mondello *et al.*, 2014). Em 2005, Garcia e colegas compararam 3 grupos (pacientes com câncer e caquexia, pacientes com câncer sem caquexia e pacientes saudáveis) e demonstraram níveis estatisticamente mais elevados de grelina no grupo com caquexia ( $p=0,001$ ). A Leptina parece se correlacionar inversamente com taxas de perda de peso e estar presente em menores níveis séricos nos pacientes com câncer e com caquexia ( $p<0,003$ ) pelo câncer (Huang *et al.*, 2005; Kerem *et al.*, 2008; Takahashi *et al.*, 2009; Gioulbasanis *et al.*, 2011; Mondello *et al.*, 2014; Park *et al.*, 2017).

Outros marcadores hormonais também foram investigados quanto a possíveis associações com caquexia do câncer, incluindo insulina, hormônio do crescimento, fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-I), glucagon, cortisol, adiponectina e outros, conforme citado na tabela em anexo.

### **3.3. Fatores clínicos associados à caquexia do câncer**

Quando nos deparamos com pacientes oncológicos, podemos nos dedicar e ficar atentos a certos padrões e características clínicas que aumentam o risco de o paciente desenvolver caquexia. Pacientes com tumores em estágios mais avançados estão em maior risco de desenvolverem caquexia (Schmidt *et al.*, 2013; Shiono *et al.*, 2016). Schmidt e colegas avaliaram retrospectivamente 368 pacientes com câncer de cabeça e pescoço e encontraram uma associação 2,3 vezes maior de caquexia em pacientes com tumores em estágio mais avançado. Sintomas diretamente relacionados ao câncer de cabeça e pescoço em estágio avançado também aumentam a chance de caquexia, como por exemplo a perda de apetite (OR 4.1) e dificuldade para engolir (OR 3.0). Ao avaliar 294 pacientes com câncer de pulmão, Shiono e colegas encontraram uma maior taxa de caquexia em pacientes metastáticos quando comparados a não metastáticos (6% versus 2.5%, respectivamente), sendo que a



característica tumoral de mutação no gene KRAS dobrou o risco de caquexia nesta população de doentes (11% nos indivíduos com mutação versus 6,7% nos indivíduos sem mutação).

### **3.4. Avaliação nutricional associada à caquexia do câncer**

Por fim, a bioimpedância elétrica não se mostrou um bom instrumento para predizer o risco de caquexia em pacientes com câncer de cabeça e pescoço não metastáticos submetidos a tratamento combinado com quimioterapia e radioterapia, embora ela seja um bom marcador do estado nutricional atual do paciente (Stegel *et al.*, 2016).

#### 4. DISCUSSÃO

É tendência crescente nos últimos anos a busca acelerada por explicações moleculares para os fenômenos vivenciados na prática clínica em saúde. Um dos mecanismos-chaves pelo qual a caquexia se desenvolve parece ser através da inflamação. Isso explica a presença de caquexia em outras condições não-neoplásicas, que acabam expondo o doente a quadros inflamatórios crônicos, como infecções, doenças endócrinas, reumatológicas, cardiopulmonares e neurológicas.

Tumores cujo genótipo apresenta alelos e polimorfismos que induzem um *upregulation* de substâncias como TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8 acabam estimulando a resposta imune tumoral e, conseqüentemente, a resposta inflamatória (Powrózek *et al.*, 2018; Deans *et al.*, 2009; Sun *et al.*, 2010). Isso por sua vez acaba levando a um estado de catabolismo permanente, com ativação de vias de multiplicação tumoral, as quais podem estar geneticamente mutadas e aumentadas, como por exemplo em estudos com pacientes caquéticos que encontraram mutações nos genes AKT1 e KRAS (Avan *et al.*, 2014 e Shiono *et al.*, 2016). Estes estudos, apesar do grande valor teórico, apresentam quase nenhuma validade na prática diária, devido aos elevados custos e indisponibilidade de métodos.

Os estudos que avaliam biomarcadores tentam se aproximar mais da expressão clínica e do diagnóstico realizado no consultório. Muitos deles apenas representam uma translação dos estudos genéticos, como nos quais verifica-se em pacientes caquéticos níveis séricos maiores de citocinas. A proteína-C reativa, apesar de pouco específica, é bastante sensível para o diagnóstico de quadros inflamatórios. Ela pode estar elevada ou não em pacientes com câncer, porém o aumento de seus níveis foi associado a maiores taxas de caquexia de modo consistente por vários estudos (Krzystek-Korpacka *et al.*, 2008; Gioulbasanis *et al.*, 2012; Batista *et al.*, 2013; Wu *et al.*, 2015; Vazeille *et al.*, 2017). Sendo um exame rápido e amplamente disponível nos serviços de saúde, é um exame complementar que pode ser de valia no armamentário do nutricionista durante a avaliação do risco de um paciente oncológico desenvolver a síndrome de caquexia.

Os hormônios grelina e leptina, mais estudados no campo da obesidade e doenças como diabetes, também parecem ser bons marcadores de risco para desenvolvimento de caquexia no câncer. Apesar de o uso ser pouco consagrado neste campo, sua utilização seria de melhor valia caso envolvesse custos não tão elevados, métodos mais simples e intervalos

mais curtos para o resultado (a dosagem de grelina se dá através de radioimunoensaio e leva-se em média 45 dias para se obter o resultado).

Quando deixamos de lado os exames complementares e nos debruçamos para o exame clínico e anamnese, vemos uma escassez de estudos envolvendo e buscando investigar fatores de risco clínicos para síndrome de caquexia do câncer. A maioria dos estudos são coortes ou estudos retrospectivos, com alguns vieses inerentes, como viés de seleção e informação. À luz dos dados da medicina molecular fica mais fácil compreender as razões pelas quais os pacientes apresentam maior caquexia quando possuem um câncer em estágios mais disseminados. Também é de fácil compreensão a associação de caquexia com falta de apetite e dificuldade para deglutir (Schmidt *et al.*, 2013; Shiono *et al.*, 2016). Entretanto, mediante a vasta gama de possibilidades de associações e confundidores clínicos que podem influenciar na instalação da caquexia, faz-se necessário mais estudos buscando estas características clínicas. Com base na clínica do paciente, poderia se definir melhor aqueles que realmente estão em maior risco, incluindo características socioeconômicas – algo essencial em países em desenvolvimento como o nosso e que, quase que com certeza, devem impactar muito nos índices de caquexia. Durante a revisão dos estudos de pacientes oncológicos com caquexia, também foi verificado uma ausência de estudos buscando confirmar o impacto das medidas farmacológicas e terapêuticas contra o câncer nos índices antropométricos e no desenvolvimento da caquexia.

Outro ponto importante envolvendo a prática clínica do nutricionista verificado ao fim desta revisão é a falta de uso de padronização e uso de ferramentas nutricionais, bem como de definição padronizada do termo caquexia do câncer. As disparidades podem ser explicadas e justificadas pelas mudanças na definição da síndrome que foram ocorrendo ao longo do tempo. Porém, a falta de padronização em relação às medidas antropométricas e uso reduzido de medidas e ferramentas nutricionais é um tanto quanto desanimador, reduzindo a ainda mais a aplicabilidade dos estudos em nossa realidade.

A partir deste ponto devemos ressaltar a questão da aplicabilidade externa dos estudos avaliados nesta revisão, onde a maioria deles ocorreu em países desenvolvidos, com tecnologia de ponta e disponibilidade. Também ressaltamos que quando nos deparamos com estudos genéticos/moleculares, apesar da maior tendência à validade interna, nem sempre os dados são generalizados. Por exemplo, grande parte dos estudos avaliando polimorfismos e expressão de moléculas foi realizado em países asiáticos, cujos polimorfismos e variações alélicas em relação a populações ocidentais é bastante significativa e já conhecida na medicina.

## 5. CONCLUSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS

O desenvolvimento do presente trabalho possibilitou uma análise geral sobre os fatores que podem levar a caquexia do câncer, incluindo polimorfismos genéticos, biomarcadores e características clínicas. Ao fazer a seleção dos artigos verificou-se a escassez de estudos que abordam fatores de risco clínicos relacionados a prática diária do nutricionista. Características genéticas e dosagens de biomarcadores são amplamente explorados pelos pesquisadores, porém grande parte desses testes não estão disponíveis na realidade a nível assistencial.

Quando consideramos os dados de prevalência e mortalidade, a síndrome de caquexia do câncer adquire uma importância enorme dentro da oncologia, da mesma forma que para todos os profissionais envolvidos no cuidado de doentes oncológicos. O nutricionista, por atuar de forma direta no controle da ingestão calórica e do peso, está diretamente envolvido no diagnóstico e tratamento da caquexia. Este profissional pode diagnosticar de forma antecipada a síndrome e intervir de maneira efetiva precocemente, impedindo ou retardando o desenvolvimento da síndrome, melhorando significativamente a qualidade de vida do paciente e podendo impactar diretamente no tempo de vida destes.

Produzir este trabalho de conclusão de curso foi de suma importância para ampliar os conhecimentos sobre o tema, que é tão presente na realidade dos pacientes oncológicos e ao mesmo tempo desafiador para os profissionais envolvidos. Também foi esclarecedor no sentido de futuro profissional, despertando o interesse de dar continuidade e investigar outros fatores, prioritariamente clínicos, que podem ser usados na prática do nutricionista.

## 6. REFERÊNCIAS

- Agustsson, T. *et al.* (2007) 'Mechanism of increased lipolysis in cancer cachexia', *Cancer Research*, 67(11), pp. 5531–5537. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-06-4585.
- Avan, Abolfazl *et al.* (2014) 'AKT1 and SELP polymorphisms predict the risk of developing cachexia in pancreatic cancer patients', *PLoS ONE*, 9(9), pp. 1–9. doi: 10.1371/journal.pone.0108057.
- Batista, M. L. *et al.* (2013) 'Adipose tissue-derived factors as potential biomarkers in cachectic cancer patients', *Cytokine*. Elsevier Ltd, 61(2), pp. 532–539. doi: 10.1016/j.cyto.2012.10.023.
- Bossola, M. *et al.* (2000) 'Serum tumour necrosis factor- $\alpha$  levels in cancer patients are discontinuous and correlate with weight loss', *European Journal of Clinical Investigation*, 30(12), pp. 1107–1112. doi: 10.1046/j.1365-2362.2000.00751.x.
- Brown, B. W. (1853) 'Original communications', *Association Medical Journal*, s3-1(6), p. 117. doi: 10.1136/bmj.s3-1.6.117.
- Deans, D. A. *et al.* (2009) 'Cancer cachexia is associated with the IL10 -1082 gene promoter polymorphism in patients with gastroesophageal malignancy', *American Journal of Clinical Nutrition*, 89(4), pp. 1164–1172. doi: 10.3945/ajcn.2008.27025.1.
- Dev, R. (2019) 'Measuring cachexia — diagnostic criteria', 8(4), pp. 24–32. doi: 10.21037/apm.2018.08.07.
- Evans, W. J. *et al.* (2008) 'Cachexia: A new definition', *Clinical Nutrition*, 27(6), pp. 793–799. doi: 10.1016/j.clnu.2008.06.013.
- Fearon, K. *et al.* (2011) 'Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus.', *The Lancet. Oncology*. Elsevier Ltd, 12(5), pp. 489–95. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70218-7.
- Fearon, K. C. H., Glass, D. J. and Guttridge, D. C. (2012) 'Cancer cachexia: Mediators, signaling, and metabolic pathways', *Cell Metabolism*, 16(2), pp. 153–166. doi: 10.1016/j.cmet.2012.06.011.
- Felix, K. *et al.* (2011) 'Identification of serum proteins involved in pancreatic cancer cachexia', *Life Sciences*. Elsevier Inc., 88(5–6), pp. 218–225. doi: 10.1016/j.lfs.2010.11.011.
- Fujiwara, Y. *et al.* (2014) 'Metabolomics evaluation of serum markers for cachexia and their intra-day variation in patients with advanced pancreatic cancer', *PLoS ONE*, 9(11). doi: 10.1371/journal.pone.0113259.
- Garcia, J. M. *et al.* (2005) 'Active ghrelin levels and active to total ghrelin ratio in cancer-induced cachexia', *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 90(5), pp. 2920–2926. doi: 10.1210/jc.2004-1788.
- Gioulbasanis, I. *et al.* (2011) 'Mini Nutritional Assessment (MNA) and biochemical markers

of cachexia in metastatic lung cancer patients: Interrelations and associations with prognosis', *Lung Cancer*. Elsevier Ireland Ltd, 74(3), pp. 516–520. doi: 10.1016/j.lungcan.2011.05.009.

Gioulbasanis, I. *et al.* (2012) 'Baseline plasma levels of interleukin-8 in stage IV non-small-cell lung cancer patients: Relationship with nutritional status and prognosis', *Nutrition and Cancer*, 64(1), pp. 41–47. doi: 10.1080/01635581.2012.630157.

Guigoz, Y. and Vellas, B. (1999) 'The Mini Nutritional Assessment (MNA) for grading the nutritional state of elderly patients: presentation of the MNA, history and validation.', *Nestle Nutrition workshop series. Clinical & performance programme*, 1(2), pp. 3–11; discussion 11-2. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11490593>.

Hedayati, M., Nozhat, Z. and Hannani, M. (2017) 'Can the Serum Level of Myostatin be Considered as an Informative Factor for Cachexia Prevention in Patients with Medullary Thyroid Cancer?', *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 17(sup3), pp. 119–123. doi: 10.7314/apjcp.2016.17.s3.119.

Horstman, A. M. H. *et al.* (2016) 'Is cancer cachexia attributed to impairments in basal or postprandial muscle protein metabolism?', *Nutrients*, 8(8), pp. 4–9. doi: 10.3390/nu8080499.

Huang, Q. *et al.* (2005) 'Hypoleptinemia in gastric cancer patients: Relation to body fat mass, insulin, and growth hormone', *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 29(4), pp. 229–235. doi: 10.1177/0148607105029004229.

Kerem, M. *et al.* (2008) 'Adipokines and ghrelin in gastric cancer cachexia', *World Journal of Gastroenterology*, 14(23), pp. 3633–3641. doi: 10.3748/wjg.14.3633.

Krzystek-Korpaczka, M. *et al.* (2007) 'Impact of weight loss on circulating IL-1, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , VEGF-A, VEGF-C and midkine in gastroesophageal cancer patients', *Clinical Biochemistry*, 40(18), pp. 1353–1360. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2007.07.013.

Krzystek-Korpaczka, M. *et al.* (2008) 'Acute-phase response proteins are related to cachexia and accelerated angiogenesis in gastroesophageal cancers', *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 46(3), pp. 359–364. doi: 10.1515/CCLM.2008.089.

Loumaye, A. *et al.* (2015) 'Role of activin A and myostatin in human cancer cachexia', *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 100(5), pp. 2030–2038. doi: 10.1210/jc.2014-4318.

Martignoni, M. E. *et al.* (2005) 'Role of mononuclear cells and inflammatory cytokines in pancreatic cancer-related cachexia', *Clinical Cancer Research*, 11(16), pp. 5802–5808. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-05-0185.

Mattox, T. W. (2017) 'Cancer Cachexia : Cause , Diagnosis , and Treatment Causes of CC'. doi: 10.1177/0884533617722986.

Mondello, P. *et al.* (2014) 'Emerging markers of cachexia predict survival in cancer patients', *BMC Cancer*, 14(1), pp. 1–10. doi: 10.1186/1471-2407-14-828.

Morishita, T. *et al.* (2018) 'Polymorphisms in folic acid metabolism genes do not associate

with cancer cachexia in Japanese gastrointestinal patients', *Nagoya Journal of Medical Science*, 80(4), pp. 529–539. doi: 10.18999/nagjms.80.4.529.

Ottery, F. D. (1996) 'Definition of standardized nutritional assessment and interventional pathways in oncology.', *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 12(1 Suppl), pp. S15-9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8850213>.

Park, H. *et al.* (2017) 'Pathophysiological role of hormones and cytokines in cancer cachexia.', *Journal of Clinical Oncology*, 28(15\_suppl), pp. 9053–9053. doi: 10.1200/jco.2010.28.15\_suppl.9053.

Peterson, S. J. and Mozer, M. (2017) 'Differentiating Sarcopenia and Cachexia Among Patients With Cancer'. doi: 10.1177/0884533616680354.

Powrózek, T. *et al.* (2018) 'Relationship between TNF- $\alpha$  –1031T/C gene polymorphism, plasma level of TNF- $\alpha$ , and risk of cachexia in head and neck cancer patients', *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. Springer Berlin Heidelberg, 144(8), pp. 1423–1434. doi: 10.1007/s00432-018-2679-4.

Scheede-Bergdahl, C. *et al.* (2012) 'Is IL-6 the best pro-inflammatory biomarker of clinical outcomes of cancer cachexia?', *Clinical Nutrition*. Elsevier Ltd, 31(1), pp. 85–88. doi: 10.1016/j.clnu.2011.07.010.

Schmidt, K. N. *et al.* (2013) 'Validation of the head and neck patient symptom checklist as a nutrition impact symptom assessment tool for head and neck cancer patients', *Supportive Care in Cancer*, 21(1), pp. 27–34. doi: 10.1007/s00520-012-1483-y.

Shiono, M. *et al.* (2016) 'An analysis of the relationship between metastases and cachexia in lung cancer patients', *Cancer Medicine*, 5(9), pp. 2641–2648. doi: 10.1002/cam4.841.

Skipworth, R. J. E. *et al.* (2010) 'Mass spectrometric detection of candidate protein biomarkers of cancer cachexia in human urine', *international Journal of Oncology*, 36, pp. 973–982. doi: 10.3892/ijco.

Solheim, T. S. *et al.* (2011) 'Is there a genetic cause for cancer cachexia-a clinical validation study in 1797 patients', *British Journal of Cancer*. Nature Publishing Group, 105(8), pp. 1244–1251. doi: 10.1038/bjc.2011.323.

Stegel, P. *et al.* (2016) 'Bioelectrical impedance phase angle as indicator and predictor of cachexia in head and neck cancer patients treated with (chemo)radiotherapy', *European Journal of Clinical Nutrition*. Nature Publishing Group, 70(5), pp. 602–606. doi: 10.1038/ejcn.2016.13.

Sun, F. *et al.* (2010) '[Association of interleukin-10 gene polymorphism with cachexia in patients with gastric cancer].', *Zhonghua zhong liu za zhi [Chinese journal of oncology]*, 32(11), pp. 845–849. doi: 10.1089/jir.2009.0007.

Takahashi, M. *et al.* (2009) 'Ghrelin and leptin levels in cachectic patients with cancer of the digestive organs', *International Journal of Clinical Oncology*, 14(4), pp. 315–320. doi: 10.1007/s10147-008-0856-1.

Tan, B. H. L. *et al.* (2012) 'P-selectin genotype is associated with the development of cancer cachexia', *EMBO Molecular Medicine*, 4(6), pp. 462–471. doi: 10.1002/emmm.201200231.

Vazelle, C. *et al.* (2017) 'Relation between hypermetabolism, cachexia, and survival in cancer patients: A prospective study in 390 cancer patients before initiation of anticancer therapy', *American Journal of Clinical Nutrition*, 105(5), pp. 1139–1147. doi: 10.3945/ajcn.116.140434.

Wu, Y. Y. *et al.* (2015) 'The correlation between a chronic inflammatory marker Tartrate-Resistant Acid Phosphatase 5a with cancer cachexia', *Journal of B.U.ON.*, 20(1), pp. 325–331.



## 7. ANEXO A

Tabela 1. Artigos científicos, publicados no Medline, de 2000 a 2019, sobre fatores de risco para caquexia no câncer em adultos.

<b>Artigo</b>	<b>1º Autor</b>	<b>Ano</b>	<b>População (tipo de câncer, idade, país)</b>	<b>Fatores de Risco</b>	<b>Caquexia (critério para definir)</b>	<b>Resultado</b>	<b>Fator Principal</b>
Polymorphisms in folic acid metabolism genes do not associate with cancer cachexia in Japanese gastrointestinal patients	Morishita, T.	2018	-59 pacientes (37 homens e 22 mulheres);  -Idade média: homens 67.9 anos e mulheres 68.4 anos;  -Câncer gastrointestinal;  -Japão.	Polimorfismo genético no metabolismo do folato.	Perda de peso de mais de 5% ou mais de 10% durante os primeiros 6 meses após o início da quimioterapia.	Não houve relação significativa.	Genético

<b>Artigo</b>	<b>1º Autor</b>	<b>Ano</b>	<b>População (tipo de câncer, idade, país)</b>	<b>Fatores de Risco</b>	<b>Caquexia (critério para definir)</b>	<b>Resultado</b>	<b>Fator Principal</b>
Relationship between TNF- $\alpha$ -1031T/C gene polymorphism, plasma level of TNF- $\alpha$ , and risk of cachexia in head and neck cancer patients	Powrózek, T.	2018	-62 pacientes (51 homens e 11 mulheres);  -Idade média 63 anos);  -Câncer de cabeça e pescoço;  -Sem tratamento iniciado;  -Polônia.	-TNF $\alpha$ -1031T / C;  -Escala de performance ECOG;  - Perda de peso.	-Avaliação subjetiva global;  -NRS;  -IMC;  -Exames laboratoriais exames laboratoriais (proteína sérica total, albumina, transferrina e pré-albumina).	ECOG maior/igual a 1 + Perda de peso de pelo menos 5% ou genótipo CC apresentam maior risco.  Portadores do alelo C apresentaram risco 13x maior do que alelo TT.  Pacientes CC demonstraram maiores níveis de TNF $\alpha$ . Os grupos com e sem sonda, portadores do C apresentaram maior risco, sem diferença entre os grupos.	Genético

<b>Artigo</b>	<b>1º Autor</b>	<b>Ano</b>	<b>População (tipo de câncer, idade, país)</b>	<b>Fatores de Risco</b>	<b>Caquexia (critério para definir)</b>	<b>Resultado</b>	<b>Fator Principal</b>
AKT1 and SELP polymorphisms predict the risk of developing cachexia in pancreatic cancerpatients.	Avan, A.	2014	-2 coortes: 151 paciente (98 homens e 53 mulheres) 35,1% com CC. 152 pacientes (92 homens e 60 mulheres) 64,9% com CC 38,8% com CC;  -60,9% dos pacientes com 65 anos ou menos;  -Adultos com qualquer tipo de câncer;  -Itália.	SELP E AKT1.	Perda de peso não intencional de mais de 5% do peso corporal ou perda de peso de mais de 2% indivíduos já depletados com um índice de massa corporal (IMC) inferior a 20 kg/m <sup>2</sup> durante 6 meses.	O polimorfismo dos genes SELP (p=0,011) e AKT (p=0,004) se correlaciona com maiores índices de CC.	Genético

<b>Artigo</b>	<b>1º Autor</b>	<b>Ano</b>	<b>População (tipo de câncer, idade, país)</b>	<b>Fatores de Risco</b>	<b>Caquexia (critério para definir)</b>	<b>Resultado</b>	<b>Fator Principal</b>
Cancer cachexia is associated with the IL10 -1082 gene promoter polymorphism in patients with gastroesophageal malignancy.	Deans, DA.	2009	-203 pacientes (134 homens e 69 mulheres);  -Idade média 71 anos;  -Câncer gastroesofágico;  -Estados Unidos da América.	Polimorfismo de citocinas (IL1B-511, IL6 -174, IL10 -1082, TNFA-308 e LTA +252)	Perda de peso > 10% do peso corporal antes do diagnóstico do câncer.	A perda de peso foi significativamente e relacionada com os genes AA, AG e GG.  Risco para CC foi significativamente e relacionado com menor ingestão dietética, estágio avançado do tumor e o gene IL10.	Genético
P-selectin genotype is associated with the development of cancer cachexia.	Tan, BH.	2012	-775 pacientes (476 homens e 299 mulheres);  -Idade média 65.5 anos;  -Qualquer tipo de câncer;  - Canada.	Genótipo da P-selectina.	Perda de peso > 5% ou perde de peso na presença de inflamação sistêmica.	O alelo C do gene rs6136 (SELP) foi associado a um risco reduzido de caquexia (fator protetor).	Genético

<b>Artigo</b>	<b>1º Autor</b>	<b>Ano</b>	<b>População (tipo de câncer, idade, país)</b>	<b>Fatores de Risco</b>	<b>Caquexia (critério para definir)</b>	<b>Resultado</b>	<b>Fator Principal</b>
Is there a genetic cause for cancer cachexia? - a clinical validation study in 1797 patients.	Solheim, TS.	2011	-1797 pacientes (929 homens e 868 mulheres);  - Idade média 62 anos;  -Qualquer tipo de câncer;  - 17 países.	9 polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) associado a caquexia, e explorar outros 182 SNPs.	IMC <20Kg/m <sup>2</sup> , escore de Karnofsky < 80, PCR ≥ 10mg/dL e perda de apetite.	Não houve associação estatisticamente significativa entre qualquer um dos SNPs analisados e os grupos de caquexia.  De acordo com relatos anteriores, dois SNPs do gene da acilpeptídeo hidrolase (APEH) mostraram significância estatística sugestiva (P = 0,02; OR, 0,78).	Genético

<b>Artigo</b>	<b>1º Autor</b>	<b>Ano</b>	<b>População (tipo de câncer, idade, país)</b>	<b>Fatores de Risco</b>	<b>Caquexia (critério para definir)</b>	<b>Resultado</b>	<b>Fator Principal</b>
Association of interleukin-8 gene polymorphism with cachexia from patients with gastric cancer	Bo, S.	2010	-208 pacientes com câncer (96 com caquexia) e 190 pacientes controles;  -Idade média dos pacientes com câncer 59,5 anos e sem câncer 58,2 anos;  -Câncer gástrico;  -China	Polimorfismo no gene interleucina 8.	Perda >10% do peso estável nos últimos 6 meses, considerando o peso anterior ao diagnóstico da doença	Variações nos alelos +781 T e +781 TT foram associados significativamente e com risco para caquexia.	Genético

<b>Artigo</b>	<b>1º Autor</b>	<b>Ano</b>	<b>População (tipo de câncer, idade, país)</b>	<b>Fatores de Risco</b>	<b>Caquexia (critério para definir)</b>	<b>Resultado</b>	<b>Fator Principal</b>
Role of Activin A and myostatin in human cancer cachexia.	Loumaye, A.	2015	-152 pacientes (57 homens e 43 mulheres);  -Idade média 67 anos;  -CA colorretal (94 pacientes) e pulmão (58 pacientes);  -Bélgica.	Activina A	Tomografia L3, antropometria e bioimpedância	Concentrações maiores de activina e menores de miostatina estão correlacionadas a maiores índices de caquexia	Biomarcadores

<b>Artigo</b>	<b>1º Autor</b>	<b>Ano</b>	<b>População (tipo de câncer, idade, país)</b>	<b>Fatores de Risco</b>	<b>Caquexia (critério para definir)</b>	<b>Resultado</b>	<b>Fator Principal</b>
Can the Serum Level of Myostatin be Considered as an Informative Factor for Cachexia Prevention in Patients with Medullary Thyroid Cancer?	Hedayati, M.	2016	-45 pacientes no grupo intervenção (20 homens e 25 mulheres) Idade média dos homens: 29 anos Idade média das mulheres: 25 anos;  -45 voluntários grupo controle (25 homens e 20 mulheres) Idade média dos homens: 23,08 anos Idade média das mulheres: 31,5 anos;  -CA medular de tireoide;  -Ásia.	Nível de miostatina	Não define critério para caquexia.	Ele encontra níveis diferentes de miostatina entre os pacientes com cancer (menores níveis) e controles. Porém nao mostra correlacao direta entre os níveis de Mst e o IMC	Biomarcadores



<b>Artigo</b>	<b>1º Autor</b>	<b>Ano</b>	<b>População (tipo de câncer, idade, país)</b>	<b>Fatores de Risco</b>	<b>Caquexia (critério para definir)</b>	<b>Resultado</b>	<b>Fator Principal</b>
The correlation between a chronic inflammatory marker Tartrate-resistant acid phosphatase 5a with cancer cachexia.	Wu, YY.	2015	-55 pacientes (26 sem caquexia – 15 homens e 11 mulheres - e 29 caquexia – 18 homens e 11 mulheres);  -Idade média de pacientes com caquexia 61 anos;  -Idade média de pacientes sem caquexia 60 anos;  -Qualquer tipo de câncer;  -Estados Unidos da América.	IL-6, PCR, TRAPC5a	Perda de peso corporal 5 a 10% em 3 a 6 meses.	IL6 e PCR significativamente e aumentado na CC TRAPC5a aumentado mas sem significância.	Biomarcadores

<b>Artigo</b>	<b>1º Autor</b>	<b>Ano</b>	<b>População (tipo de câncer, idade, país)</b>	<b>Fatores de Risco</b>	<b>Caquexia (critério para definir)</b>	<b>Resultado</b>	<b>Fator Principal</b>
Metabolomics evaluation of serum markers for cachexia and their intra-day variation in patients with advanced pancreatic cancer.	Fujiwara, Y.	2014	-18 pacientes (9 com caquexia e 12 sem caquexia);  -Média de idade pacientes com caquexia 72 anos e sem caquexia 64,5 anos;  -Câncer de pâncreas;  -Japão.	IL6 e TNFa	Não definiu critério para caquexia.	IL6 E TNFa aumentados no grupo com CC.	Biomarcadores
Emerging markers of cachexia predict survival in cancer patients.	Mondello, P.	2014	140 pacientes (74 homens e 66 mulheres);  -Idade média dos homens 57,6 anos e mulheres 60,6 anos;  -Qualquer tipo de câncer;  -Itália.	Leptina e grelina	Perda de peso >5% em 6 meses ou perda de peso de mais de 2% em indivíduos já depletados com um índice de massa corporal (IMC) inferior a 20 kg/m <sup>2</sup> durante 6 meses.	Leptina correlacionou de modo inverso com caquexia e grelina em níveis maiores estão associados com a CC p<0,0001 para os dois.	Biomarcadores

<b>Artigo</b>	<b>1º Autor</b>	<b>Ano</b>	<b>População (tipo de câncer, idade, país)</b>	<b>Fatores de Risco</b>	<b>Caquexia (critério para definir)</b>	<b>Resultado</b>	<b>Fator Principal</b>
Adipose tissue-derived factors as potential biomarkers in cachectic cancer patients.	Batista, ML Jr.	2013	-61 pacientes (38 homens e 23 mulheres);  -43 pacientes com câncer (31 com caquexia);  -Idade média 62,7 anos;  -Qualquer tipo de câncer com ausência de tratamento prévio;  -Brasil.	Adiponectina e PCR.	Perde de peso >5% nos últimos 3 meses ou >10% nos últimos 6 meses.	Adiponectina, PCR (p=0,01) e IL6 (p=0,001) estão aumentados em pacientes com CA e com CC.	Biomarcadores
Pathophysiological role of hormones and cytokines in cancer cachexia.	H, Park.	2017	-42 pacientes (21 com caquexia)  -Idade média 63,9 anos;  -Qualquer tipo de câncer;  -Coréia.	Hormônios (ghrelina, adiponectina e leptina) e citocinas (TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ e IL-6).	Perda de peso $\geq$ 5% ao longo de 6 meses ou relação ao peso anterior a doença.	Única associação significativa foi de baixos níveis de leptina com grupo de pacientes com CC.	Biomarcadores

<b>Artigo</b>	<b>1º Autor</b>	<b>Ano</b>	<b>População (tipo de câncer, idade, país)</b>	<b>Fatores de Risco</b>	<b>Caquexia (critério para definir)</b>	<b>Resultado</b>	<b>Fator Principal</b>
Baseline plasma levels of interleukin-8 in stage IV non-small-cell lung cancer patients: relationship with nutritional status and prognosis.	Gioulbasanis, I.	2012	-114 pacientes (101 homens e 13 mulheres);  -Idade média 67,5 anos;  -Câncer de pulmão estágio IV;  - Grécia.	IL-8	Mini avaliação nutricional.	A IL-8 está relacionada com diferentes graus de classificação nutricional pelo MAN.	Biomarcadores
Is IL-6 the best pro-inflammatory biomarker of clinical outcomes of cancer cachexia?	Scheede-Bergdahl, C.	2013	-83 pacientes (47 homens e 36 mulheres);  -Idade média 61,8 anos;  -Câncer em estágio avançado;  -Canada.	Células brancas do sangue, linfócitos, PCR, albumina e citocinas.	Perda de peso $\geq 5\%$ em 6 meses.	A interleucina 1 beta (IL-1b) parece estar mais associada a CC (OR 7,14 – intervalo de confiança: 1.87; 27.26), do que a IL-6 (OR 2,13 – intervalo de confiança: 0.65; 6.95).	Biomarcadores

<b>Artigo</b>	<b>1º Autor</b>	<b>Ano</b>	<b>População (tipo de câncer, idade, país)</b>	<b>Fatores de Risco</b>	<b>Caquexia (critério para definir)</b>	<b>Resultado</b>	<b>Fator Principal</b>
Mini Nutritional Assessment (MNA) and biochemical markers of cachexia in metastatic lung cancerpatients: interrelations and associations with prognosis.	Gioulbasanis, I.	2011	-115 pacientes  -Idade média 66 anos;  -Câncer de pulmão;  -Grécia e Canada.	hemoglobina (Hb), albumina (Alb), PCR, grelina, adiponectina, leptina e fator de crescimento semelhante a insulina (IGF-I).	MAN.	Hemoglobina, albumina, leptina e PCR (correlação direta) se correlacionaram estatisticamente com os graus de má nutrição definidos pela MAN.	Biomarcadores
Identification of serum proteins involved in pancreatic cancer cachexia.	Felix, K.	2011	-87 pacientes (47 homens e 40 mulheres);  -Idade média 59,7 anos;  -Câncer de pâncreas.  -Alemanha.	Zinco- $\alpha$ 2-glicoproteína (ZAG), apolipoproteína apo C-II e apo C-III e glucagon e GLP-1	Distribui os pacientes em faixas de perda de peso.	Zinco- $\alpha$ 2-glicoproteína (ZAG), apolipoproteína apo C-II e apo C-III e glucagon-GLP-1 foram identificados como marcadores para câncer de pâncreas associado com maior perda de peso.	Biomarcadores

<b>Artigo</b>	<b>1º Autor</b>	<b>Ano</b>	<b>População (tipo de câncer, idade, país)</b>	<b>Fatores de Risco</b>	<b>Caquexia (critério para definir)</b>	<b>Resultado</b>	<b>Fator Principal</b>
Mass spectrometric detection of candidate protein biomarkers of cancer cachexia in human urine.	Skipworth, RJ.	2010	-16 pacientes com câncer (8 caquéticos e 8 com peso estável);  -8 pacientes controles;  -Câncer gastroesofágico;  -Estados Unidos da América.	Espectrometria de massa na urina.	Perda de $\geq 10\%$ do peso corporal em relação a condição anterior a doença.	A quantidade de proteínas encontradas na urina foi 42 x 15 x 12,5 para pacientes caquéticos, com peso estável e sem câncer, respectivamente.	Biomarcadores
Ghrelin and leptin levels in cachectic patients with cancer of the digestive organs.	Takahashi, M.	2009	-16 pacientes caquéticos (12 homens e 4 mulheres);  -Idade média 63;  -10 voluntários saudáveis;  -CA de aparelho digestivo;  -Japão.	Citocinas, grelina e leptina	Não define critério de CC.	TNF $\alpha$ , IL6, antagonista do receptor IL1 e grelina significativamente e maior e leptina significativamente e menor em pacientes caquéticos.  TNF $\alpha$ e IL6 correlacionaram significativamente e com IMC.	Biomarcadores

<b>Artigo</b>	<b>1º Autor</b>	<b>Ano</b>	<b>População (tipo de câncer, idade, país)</b>	<b>Fatores de Risco</b>	<b>Caquexia (critério para definir)</b>	<b>Resultado</b>	<b>Fator Principal</b>
Adipokines and ghrelin in gastric cancer cachexia.	Kerem, M.	2008	-60 pacientes com CA (30 com CC - 23 homens e 7 mulheres);  -30 pacientes saudáveis (20 homens e 10 mulheres);  -Idade média 56,4 anos;  -Câncer gástrico;  -Turquia.	Resistina, grelina, leptina, adiponectina, insulina e fator de crescimento semelhante a insulín (IGF-I).	Perda > 10% do IMC desde o encaminhamento para o tratamento.	Grelina, resistina, leptina, adiponectina e IGF-I foram associados de maneira significativa com maiores reduções de IMC.	Biomarcadores

<b>Artigo</b>	<b>1º Autor</b>	<b>Ano</b>	<b>População (tipo de câncer, idade, país)</b>	<b>Fatores de Risco</b>	<b>Caquexia (critério para definir)</b>	<b>Resultado</b>	<b>Fator Principal</b>
Acute-phase response proteins are related to cachexia and accelerated angiogenesis in gastroesophageal cancers.	Krzystek-Korpacka, M.	2008	-49 pacientes com caquexia e 42 saudáveis;  -Não traz a idade da população.  -Câncer gastroesofágico;  -Polônia.	PCR, albumina e transferrina.	Perda de peso >5% em 3 meses.	PCR esteve elevada em pacientes caquéticos enquanto que a transferrina apresentou uma tendência a estar diminuída nesta população.	Biomarcadores
Impact of weight loss on circulating IL-1, IL-6, IL-8, TNF-alpha, VEGF-A, VEGF-C and midkine in gastroesophageal cancer patients.	Krzystek-Korpacka, M.	2007	-96 pacientes (79 homens e 17 mulheres) e 42 controles (32 homens e 10 mulheres);  -Idade média dos pacientes 59 anos e do controle 34;  -Câncer gastroesofágico;  - Polônia.	IL-1, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , VEGF-A, VEGF-C e midkine.	Perda de peso > 5% em 3 meses.	IL-6 (p=0,002) e IL-8 (p=0,003) estiveram em níveis maiores no grupo de pacientes abaixo do peso e caquéticos.	Biomarcadores



<b>Artigo</b>	<b>1º Autor</b>	<b>Ano</b>	<b>População (tipo de câncer, idade, país)</b>	<b>Fatores de Risco</b>	<b>Caquexia (critério para definir)</b>	<b>Resultado</b>	<b>Fator Principal</b>
Role of mononuclear cells and inflammatory cytokines in pancreatic cancer-related cachexia.	Martignon i, ME.	2005	-33 pacientes e 55 controles;  -Idade média dos pacientes 63 anos e grupo controle 50 anos;  -Câncer de pâncreas;  -Alemanha.	IL6	Perda de peso $\geq 10\%$ em 6 meses.	A expressão de mRNA está significativamente aumentada em indivíduos caquéticos, quando comparado a controles ( $p < 0,001$ ).	Biomarcadores

<b>Artigo</b>	<b>1º Autor</b>	<b>Ano</b>	<b>População (tipo de câncer, idade, país)</b>	<b>Fatores de Risco</b>	<b>Caquexia (critério para definir)</b>	<b>Resultado</b>	<b>Fator Principal</b>
Hypoleptinemia in gastric cancer patients: relation to body fat mass, insulin, and growth hormone.	Huang, Q.	2005	-88 pacientes (48 caquéticos) e 24 controles (16 homens e 8 mulheres);  -Idade média grupo controle 55,7 anos, pacientes caquéticos 60 anos e não caquéticos com câncer 60,2 anos;  -Câncer gástrico;  -China.	Leptina, insulina, hormônio do crescimento (GH), IGF-I, glucagon, cortisol e proteínas de fase aguda.	IMC<18Kg/m <sup>2</sup> .	Leptina esteve em níveis reduzidos nos pacientes com CA gástrico independente do nível de CC (p<0,003).	Biomarcadores

<b>Artigo</b>	<b>1º Autor</b>	<b>Ano</b>	<b>População (tipo de câncer, idade, país)</b>	<b>Fatores de Risco</b>	<b>Caquexia (critério para definir)</b>	<b>Resultado</b>	<b>Fator Principal</b>
Active ghrelin levels and active to total ghrelin ratio in cancer-induced cachexia.	Garcia, JM.	2005	-21 pacientes com CA e CC;  -24 pacientes com CA e sem CC;  -23 controles;  -Idade média pacientes caquéticos 66 anos, pacientes com CA e não caquéticos 69 anos e grupo controle 64 anos;  -China.	Níveis de grelina.	Perda de peso $\geq 5\%$ em 6 meses.	Os níveis de grelina em pacientes com câncer e caquexia esteve significativamente maior do que nos grupos com câncer sem caquexia e nos controles saudáveis( $p=0,001$ ).	Biomarcadores

<b>Artigo</b>	<b>1º Autor</b>	<b>Ano</b>	<b>População (tipo de câncer, idade, país)</b>	<b>Fatores de Risco</b>	<b>Caquexia (critério para definir)</b>	<b>Resultado</b>	<b>Fator Principal</b>
Serum tumour necrosis factor-alpha levels in cancer patients are discontinuous and correlate with weight loss.	Bossola, M.	2000	-28 pacientes (16 homens e 12 mulheres) e 29 controles (16 homens e 13 mulheres);  -Idade média pacientes com câncer 63,7 anos e sem câncer 61,8 anos;  -Câncer gastrointestinal;  -Itália.	TNFa	Perda de peso $\geq 5\%$ em 6 meses.	Níveis maiores de TNFa estão significativamente e correlacionados a perda de peso severa.	Biomarcadores
Characteristics of patients with pancreatic cancer expressing a novel cancer cachectic factor.	Wigmore, SJ.	2000	-55 pacientes (38 homens e 17 mulheres);  -Idade média 67,5 anos;  - Câncer de pâncreas;  -Reino Unido.	Fator indutor de proteólise (PIF).	Não definiram critério para CC.	A excreção urinária do PIF (fator indutor de proteólise) esteve correlacionado com uma maior taxa de perda de peso em pacientes com CA de pâncreas.	Biomarcadores

Artigo	1º Autor	Ano	População (tipo de câncer, idade, país)	Fatores de Risco	Caquexia (critério para definir)	Resultado	Fator Principal
<b>Relation between hypermetabolism, cachexia, and survival in cancer patients: a prospective study in 390 cancer patients before initiation of anticancer therapy.</b>	Vazeille, C.	2017	-390 pacientes (157 mulheres e 163 homens);  -Qualquer tipo de CA e qualquer qualquer estágio;  -Pacientes maiores de 18 anos, exceto claustrofóbicos, incapazes de realizar calorimetria indireta, oxigenoterapia e quimioterapia iniciada;  - Paris, França.	Hipermetabolismo	Hipermetabolismo : maior ou igual a 110% do cálculo do gasto energético de repouso(Harris e Benedict).  Normometabolismo: 90 - 110%.  Hipometabolismo: menor que 90%.  Sobrevida: tempo de inclusão e morte.	PCR elevada, hipermetabolismo e baixa ingestão calórica estão relacionados a perdas de peso >5%.	Hipermetabolismo x desnutrição x Balanço energético

<b>Artigo</b>	<b>1º Autor</b>	<b>Ano</b>	<b>População (tipo de câncer, idade, país)</b>	<b>Fatores de Risco</b>	<b>Caquexia (critério para definir)</b>	<b>Resultado</b>	<b>Fator Principal</b>
An analysis of the relationship between metastases and cachexia in lung cancer patients.	Shiono, M.	2016	-294 pacientes (204 homens e 190 mulheres);  -Idade média 68 anos;  -Câncer de pulmão;  -Estados Unidos da América e Japão.	Presença de Metástase.	Perda de peso maior que 5% nos últimos 6 meses.	Pacientes com metástase tem risco aumentado de desenvolver caquexia quando comparado a pacientes sem metástase (6% x 2,5% de perda de peso antes da QT).  Foi verificado que a mutação do gene KRAS está associada a maior perda de peso quando comparado a controles com o gene selvagem (11% vs 6,7%).	Metástase

<b>Artigo</b>	<b>1º Autor</b>	<b>Ano</b>	<b>População (tipo de câncer, idade, país)</b>	<b>Fatores de Risco</b>	<b>Caquexia (critério para definir)</b>	<b>Resultado</b>	<b>Fator Principal</b>
Bioelectrical impedance phase angle as indicator and predictor of cachexia in head and neck cancer patients treated with (chemo)radiotherapy.	Stegel, P.	2016	-55 pacientes homens;  - Idade média 57,8 anos;  -CA de cabeça e pescoço não metastático;  -ljubljana, Eslovenia.	Quimioterapia	Perda de peso >5% nos últimos 6 meses (na ausência de inanição simples); índice de massa corporal <20 kg / m <sup>2</sup> e perda ponderal >2%; e depleção de músculo esquelético consistente com sarcopenia e perda de peso >2%	A fase de ângulo não se mostrou um bom fator preditivo para o risco de desenvolver caquexia.	Quimioterapia
Validation of the Head and Neck Patient Symptom Checklist as a nutrition impact symptom assessment tool for head and neck cancer patients.	Schmidt, KN.	2013	-368 pacientes (259 homens e 109 mulheres);  -Idade média 61 anos;  -Câncer de cabeça e pescoço  -Alberta, Canada.	Sintomas descritos em questionário (Dor, cheiro, boca seca, perda de apetite, constipação, estufamento, diarreia, feridas na boca, náusea, vômito, dificuldade para engolir, mudança no paladar)	Perda de peso maior que 5% em 6 meses.	Estágio de tumor avançado (OR 2,3), perda de apetite (OR 4,1) e dificuldade para engolir (OR 3) tiveram correlação significativa com a caquexia.	Sintoma