

**ESTRATÉGIAS NUTRICIONAIS NO TRATAMENTO DA SÍNDROME DA
CAQUEXIA ASSOCIADA AO CÂNCER**

Nutritional strategies for treating the syndrome of cachexia associated with cancer

Fábio Santos Lira^{1*}, Daniela Gonçalves², Renata Silvério², Nelo Eidy Zanchi³, Humberto Nicastro³, Alex Shimura Yamashita², Felipe Donatto², Bruno Rodrigues^{4,5}, Schérolin de Oliveira Marques¹, Cláudio Teodoro de Souza¹, Marília Seelaender²

¹Laboratório de Fisiologia e Bioquímica do Exercício, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma, SC, Brasil.

²Grupo de Biologia Molecular da Célula - Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, Brasil.

³Laboratório de Nutrição e Metabolismo Aplicados à Atividade Motora - Departamento de Biodinâmica do Movimento Humano - Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo, Brasil.

⁴Laboratório do Desenvolvimento Humano, Universidade São Judas Tadeu, São Paulo, Brasil.

⁵Unidade de Hipertensão do Instituto do Coração (InCor) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.

Endereço para Correspondência:

*Fábio Santos Lira. Laboratório de Fisiologia e Bioquímica do Exercício, Endereço: Av. Universitária, 1105 – Bairro Universitário, Criciúma – SC, Brasil, CEP: 04023-060.

E-mail: fabiolira@unesc.net.

Resumo

A síndrome da caquexia é considerada uma doença crônica degenerativa inflamatória, profundamente relacionada com o aumento de fatores pró-inflamatórios. O efeito destes fatores, é contrabalançado pelo efeito de fatores anti-inflamatórios. A perda de peso é um dos sintomas clínicos mais marcantes, essa diminuição de peso corporal, era atribuída à anorexia e ao aumento do gasto energético. No entanto, a administração de suplementos nutricionais, enteral ou parenteralmente, não reverte esses sintomas, refutando dessa forma a hipótese de que a deficiência de nutrientes é o agente causador da caquexia associada ao câncer. Atualmente, acredita-se que fatores produzidos pelo tumor e fatores produzidos pelo hospedeiro induzem a anorexia e as alterações metabólicas que resultam no quadro de caquexia. A fim de combater a inflamação na doença crônica, nosso grupo tem atualmente adotado estratégias nutricionais em modelo animal de caquexia associada ao câncer. Os efeitos dos diferentes nutrientes frente aos danos ocasionados pela síndrome da caquexia associada ao câncer são abordados na presente revisão.

Palavras chaves: caquexia; câncer; nutrientes.

Abstract

The cachexia syndrome is considered a chronic inflammatory degenerative deeply related with the increase of pro-inflammatory factors. The effect of pro-inflammatory factors, is counterbalanced by the effect of anti-inflammatory factors. In order to combat the inflammation in chronic disease, our group is currently adopting nutrition strategies in animal model of cancer cachexia. The effects of different nutrients compared to the damage caused by the syndrome of cancer cachexia are addressed in this review.

Keywords: cachexia; câncer; nutrients.

INTRODUÇÃO

A caquexia é uma síndrome complexa de etiologia desconhecida, caracterizada pela diminuição do peso corporal, depleção dos estoques de gordura, diminuição da massa muscular, anorexia, astenia e distúrbios metabólicos (Bruera e Sweeney, 2000). A palavra caquexia é derivada do grego “*kakos hexis*”, que significa literalmente “má condição” (Tisdale, 1997). Ocorrem em diversas doenças crônicas, como câncer, síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), grandes traumas, moléstias digestivas, insuficiência renal, doenças respiratórias, artrite reumatoide e insuficiência cardíaca (Tisdale, 1997). Está presente em mais de 80% dos pacientes com câncer avançado e seu grau não está relacionada ao tamanho da massa tumoral (Fearon e Moses, 2002).

A perda de peso é um dos sintomas clínicos mais marcantes. Essa diminuição de peso corporal, principalmente de massa gorda (tecido adiposo branco) e de massa magra (tecido muscular esquelético), até a década de 80 era atribuída à anorexia (induzida por fatores produzidos pelo tumor) e ao aumento do gasto energético. No entanto, a administração de suplementos nutricionais enteral ou parenteralmente não reverte esses sintomas (Bruera e Sweeney, 2000), refutando, dessa forma, a hipótese de que a deficiência de nutrientes é o agente causador da caquexia associada ao câncer.

Durante o final da década de 80 e início da década de 90, a caquexia foi atualizada a partir de um novo prisma, formulando-se uma nova concepção da mesma, como uma síndrome inflamatória crônica. Atualmente, acredita-se que fatores produzidos pelo tumor e fatores produzidos pelo hospedeiro, tais como as citocinas, induzem a anorexia e às alterações metabólicas que resultam no quadro de caquexia (Bruera e Sweeney, 2000).

Citocinas são pequenos polipeptídios que foram originalmente descobertas por seu papel imunoregulatório. Várias dessas citocinas facilitam o influxo de linfócitos, neutrófilos, monócitos e outras células para focos de inflamação tecidual e/ou sistêmica (Petersen e Pedersen, 2005). A resposta de inflamação local é acompanhada por uma resposta sistêmica, que é conhecida como resposta de fase aguda, que inclui a produção de inúmeras proteínas de fase aguda derivadas do fígado, tal como proteína C-reativa (PCR) (Petersen e Pedersen 2005). As citocinas, em especial TNF- α , IL-6 e IL-1 β , são as mais estudadas e diversas terapias são realizadas na tentativa de bloquear suas ações, porém

nenhuma até o presente momento consegue restaurar os danos causados pela caquexia (Argilés et al., 2003).

A compreensão dos mecanismos básicos da caquexia associada ao câncer demonstra-se relevante no desenvolvimento de novas terapias farmacológicas e nutricionais. Acerca disto, nosso grupo vem examinando diferentes estratégias nutricionais no intuito de averiguar os potenciais efeitos dos suplementos no tratamento desta síndrome em modelo animal. Tais estratégias são descritas e discutidas nesta revisão.

L-carnitina

A L-carnitina (ácido butírico β -hidroxi- γ -trimetil-amina) é uma amina quaternária essencial no metabolismo dos ácidos graxos (Chang et al., 2001), agindo através do sistema composto por carnitina, ésteres de carnitina, transportadores de membrana e duas enzimas localizadas nas membranas mitocondriais: carnitina palmitoiltransferase I (CPT I) e carnitina palmitoiltransferase II (CPT II).

Alguns autores sugerem um possível papel no sistema da carnitina na indução ou agravamento das alterações metabólicas associadas ao câncer. Utilizando como modelo experimental o tumor de Walker 256, nosso grupo de estudo demonstrou que animais com caquexia associada ao câncer apresentam redução da atividade da enzima CPT I e CPT II hepáticas (Seelaender et al., 1998). Além disso, verificou-se redução na expressão do gene da proteína de transferência de triacilglicerol microssomal (MTP) e da apolipoproteína B (apoB) (Lira et al., 2008). Assim, apesar da disponibilidade de triacilglicerol intracelular, a formação e secreção de VLDL estão reduzidas (Lira et al., 2008). Em conjunto, estas alterações metabólicas contribuem para um desequilíbrio no metabolismo hepático de lipídios, afetando tanto a capacidade oxidativa quanto a montagem e secreção de VLDL, resultando assim em esteatose hepática. Todas estas mudanças agravam a caquexia.

Recentemente nosso grupo testou o efeito da suplementação de L-carnitina em animais portadores de tumor de Walker 256 (Silverio et al., 2009). Os resultados mostraram que a suplementação com L-carnitina preveniu o acúmulo hepático de lipídios por manter a atividade catalítica da enzima CPT I, bem como por modular a expressão gênica da MTP, mantendo dessa forma uma oxidação adequada dos ácidos graxos e garantindo a montagem e secreção da VLDL.

Outra alteração no metabolismo lipídico decorrente da caquexia é a elevação da concentração plasmática de triacilglicerol. Acredita-se que a hipertriacilglicerolemia seja causada em parte pela redução da atividade da enzima lípase lipoproteica no tecido adiposo. Pesquisas demonstram que a ação de citocinas como o TNF- α está diretamente associada com a inibição da atividade da LPL, sendo que o efeito do TNF- α no aumento da triacilglicerolemia já foi demonstrado inclusive em alguns modelos experimentais de câncer (Carbó et al., 1994). Utilizando como modelo experimental de caquexia o sarcoma induzido por metilcolantreno, demonstrou-se que o quadro de hipertriacilglicerolemia apresentado pelos animais portadores de tumor foi completamente revertido através da suplementação de L-carnitina (Winter et al., 1995). Os autores sugerem que o efeito terapêutico da carnitina foi resultado da regulação negativa da produção das citocinas IL-1 β , TNF- α e IL-6, fato observado nos experimentos.

Não apenas em modelos experimentais, mas também clinicamente, tem-se testado o efeito terapêutico da carnitina. Há mais de 20 anos a administração oral de L-carnitina vem sendo utilizada para tratamento da síndrome de deficiência primária ou secundária desta amina. Mais recentemente, esta suplementação tem sido testada em diversas situações clínicas nas quais o estresse oxidativo está aumentado e há inflamação crônica, tais como: insuficiência renal, infecção por HIV e câncer.

Alguns autores demonstraram que pacientes com câncer em estágio terminal apresentam baixas concentrações séricas de carnitina quando comparados a pacientes com câncer em bom estado nutricional e/ou sujeitos saudáveis. Esta redução pode ser decorrente de uma menor biodisponibilidade de carnitina dietética associada a um prejuízo na síntese desta, podendo ser um importante fator no desenvolvimento da caquexia em pacientes com câncer (Vinci et al., 2005).

Vinci et al. (2005) sugerem que a redução na absorção de carnitina seja decorrente da elevada produção de citocinas associada à caquexia. Por exemplo, a IL-6 induz anorexia e um aumento no catabolismo muscular, resultando em perda de peso e redução de força muscular. Cabe ressaltar que o passo inicial para a biossíntese desta amina é a metilação da lisina a trimetil-lisina (maior parte encontrada no músculo esquelético) e, dessa forma, o *turnover* do músculo esquelético pode ser o passo limitante para a biossíntese de carnitina (Vinci et al., 2005).

Gramignano et al. (2006) testaram a eficiência desta suplementação com um grupo de pacientes em estágio avançado de câncer, e após a administração oral de 6g diários, durante 4 semanas, os resultados demonstraram melhora nos sintomas relacionados à fadiga e qualidade de vida. Em outro estudo realizado com pacientes com câncer em estágio avançado Cruciani et al.(2008) testaram diferentes doses de L-carnitina durante 1 semana e verificaram que 3g/dia foi suficiente para aumentar a concentração plasmática desta amina e conseqüentemente melhorar a fadiga, depressão e sono.

A eficácia da administração de L-carnitina também tem sido estudada em pacientes com câncer submetidos à terapia anticâncer. Verificou-se em pacientes suplementados com L-carnitina aumento na massa magra e melhora nos sintomas relacionados à fadiga e qualidade de vida (Gramignano et al., 2006).

Embora poucos dados sejam obtidos na literatura, os estudos aqui analisados sugerem um potencial efeito terapêutico da L-carnitina como coadjuvante no tratamento da síndrome de caquexia associada ao câncer. Entretanto, novos estudos clínicos e experimentais são indispensáveis para se determinar os mecanismos responsáveis pelos seus efeitos e verificar o real efeito terapêutico desta conduta.

Aminoácidos de cadeia ramificada (ACR)

A perda involuntária de massa muscular é uma característica marcante da síndrome da caquexia associada ao câncer, e contribui sobremaneira para a diminuição da qualidade de vida do paciente, sobretudo por limitar sua capacidade de realização de tarefas motoras cotidianas. Sendo assim, estratégias que visam preservar a perda de massa muscular no câncer são de extrema valia para a melhora do prognóstico da doença (Baracos e Mackenzie, 2006).

Em indivíduos normais, observa-se equilíbrio entre a taxa de síntese e degradação protéica muscular, o que preserva os tecidos corporais, especialmente musculares. Entretanto, no câncer, observa-se que o metabolismo dos aminoácidos, especialmente de cadeia ramificada, encontra-se desviados não para a síntese protéica, mas principalmente para a degradação dos mesmos. Isto ocorre, ao menos em parte, porque as células cancerígenas possuem enorme capacidade de utilizar-se de aminoácidos circulantes para suprir suas próprias necessidades, às quais abrangem atividades de proliferação e invasão

(Baracos e Mackenzie, 2006). Além disso, as células cancerígenas apresentam em maior ou menor grau (dependendo do tipo de tumor), atividade de enzimas envolvidas na transaminação e descarboxilação de aminoácidos de cadeia ramificada, fundamentais no processo de obtenção de energia. Todas essas características colocam a suplementação de aminoácidos de cadeia ramificada, especialmente a leucina, como potencial estratégia na atenuação da perda de massa muscular observadas no câncer.

Estudos conduzidos por Ventrucchi, Mello e Gomes-Marcondes (2001), examinaram os efeitos da suplementação de leucina (3%) em animais portadores do tumor de Walker-256. Conforme esperado, os grupos que portavam o tumor de Walker-256 apresentaram aumento da taxa de proteólise muscular e redução da taxa de síntese protéica muscular. Porém, o grupo portador do tumor e tratado com dieta rica em leucina apresentou aumento da síntese protéica e menor taxa de proteólise muscular quando comparado ao grupo tumor não tratado com leucina. A leucina pode ter ação direta e/ou indireta sobre mecanismos que controlam estimulando a síntese e/ou inibindo o processo de oxidação protéica no músculo esquelético.

Em outro estudo, Eley et al. (2007) examinaram os efeitos do tumor MAC 16 em camundongos, sobre a síntese protéica na musculatura do gastrocnêmico, e o possível efeito protetor dos BCAAs (1g/kg de peso corporal). A suplementação causou supressão significativa na perda de peso corporal em ratos caquéticos, preservando significativamente o peso do músculo esquelético, através do aumento na síntese protéica e diminuição da degradação. No âmbito molecular, a suplementação com BCAA aumentou a fosforilação da proteína mTOR (*mammalian target of rapamycin*) e da proteína p70S6k (*proteína quinase de 70 kDa*), envolvidas na cascata de ativação do processo de tradução de RNAs mensageiros (RNAm). Tais mudanças indicam a suplementação com leucina é capaz de ativar o processo de tradução, o qual encontra-se deprimido na musculatura esquelética de animais portadores de tumor, constituindo, portanto, um potencial mecanismo de ação.

Em seres humanos, encontra-se um cenário ainda controverso. McNurlan et al. (1994), observaram em pacientes portadores de tumor coloretal, que a infusão de uma solução intravenosa induz maior aumento na síntese protéica muscular esquelética e tumoral do que a infusão da mesma mistura enriquecida com BCAAs. Por outro lado, Biolo

et al.(2006), estudando pacientes portadores de câncer colorretal e cervical, observaram que a infusão de uma mistura isonitrogenada, porém enriquecida em aminoácidos de cadeia ramificada, oferece benefícios adicionais sobre a síntese protéica muscular. Coletivamente, estes dados sugerem benefícios da suplementação de aminoácidos sobre a síntese protéica muscular, também em humanos. Entretanto, a diversidade de concentração de aminoácidos nas doses utilizadas, e dos diferentes tipos de câncer estudados, dificultam conclusões definitivas sobre o tópico.

Por fim, quando se trata da suplementação de aminoácidos, estabelece-se um paradoxo entre preservação da massa muscular e ativação das células tumorais, induzidas pelo consumo de aminoácidos. Embora ainda não se tenha uma resposta definitiva para esta temática, diversos estudos apontam que a suplementação com BCAA e mesmo leucina em sua forma isolada não aceleraram a taxa de crescimento do tumor. Entretanto, conforme exposto acima, diversos estudos reportam preservação da massa muscular dos animais portadores do tumor, o que pode indicar que os tecidos tumorais encontram, no seu estado sem suplementação, todo o aporte nutricional que necessitam para exercer suas atividades proliferativas e invasivas (Baracos e Mackenzie, 2006).

L-arginina

A L-arginina (ácido 2-amino-4-guanidina-n-valérico) é um suplemento alimentar amplamente utilizado tanto na prática esportiva, por seus possíveis efeitos relacionados à secreção do hormônio do crescimento e melhora de desempenho e composição corporal, como na prática clínica pela melhora da função imune e do estado de saúde em quadros catabólicos como o câncer, sepse e AIDS. No tocante ao câncer, a L-arginina e um de seus produtos metabólicos, o óxido nítrico (NO) estão envolvidos em uma série de vias biosintéticas que influenciam significativamente o processo de carcinogênese e a biologia do tumor (Lind, 2004).

Em células tumorais, a L-arginina circulante atravessa a membrana celular por meio de transportadores específicos, sendo este processo mediado principalmente por Na⁺ e pelo sistema y⁺ de transporte de aminoácidos catiônico-independente (Cendan et al., 1995). De acordo com Cendan et al.(1996), estes transportadores de membrana tem sua atividade influenciada por citocinas e pelo TNF- α , característicos de quadros inflamatórios

como o câncer. Em estudo realizado por estes autores foi observado que estes dois fatores co-induzem o transportador de L-arginina e a enzima responsável pela síntese de NO, óxido nítrico sintetase (NOS), o que induz a depleção de L-arginina (Lind, 2004). Assim, nota-se que a intervenção nutricional pela suplementação com L-arginina em quadros de câncer possui grande fundamento.

Estudos têm demonstrado que o NO pode promover a inibição do crescimento do tumor e do processo de metástase. Estes efeitos parecem ser dependentes da atividade e da localização das isoformas da enzima NOS, da concentração e duração da exposição ao NO e da sensibilidade celular ao NO. A isoforma induzível (iNOS) tem sido alvo dos estudos devido ao seu papel imuno-mediador, como observado primariamente no estudo de Nathan (1997) onde camundongos nocautes para iNOS apresentaram maior susceptibilidade a infecções. Esta isoforma pode ainda ser transcricionalmente regulada por fatores como citocinas (interferon- γ), IL-1 β e pelo TNF- α por meio do fator nuclear *kappa* B (NF- κ B). Scoot et al.(2001) observaram que camundongos nocautes para iNOS apresentaram maior desenvolvimento tumoral intestinal em relação a animais controle.

Ainda no tocante a deficiência de L-arginina, duas enzimas de extrema importância no metabolismo deste aminoácido em quadros carcinogênicos elucidam o mecanismo NO-independente: arginosuccinase sintetase (AS) e arginosuccinase liase (AL). Enquanto células normais sintetizam a L-arginina via citrulina por meio dessas enzimas, alguns tipos de câncer não expressam a enzima AS e, conseqüentemente, não sintetizam L-arginina a partir da citrulina (Lind, 2004). Com base nesses dados, alguns pesquisadores têm explorado a enzima arginina deaminase (ADI), participante do metabolismo da L-arginina e isolada de micróbio (mycoplasma), como terapia antineoplásica. Estudos em cultura de célula e em modelos experimentais de tumor (animais) demonstraram que a enzima ADI pode inibir o crescimento tumoral.

Em contraste com a depleção de L-arginina, a suplementação promove incremento das vias específicas e não-específicas de ação tumoral, retarda o crescimento do tumor e diminui a taxa de mortalidade, conforme observado em condições experimentais (Stechmiller et al., 2004).

Os resultados apresentados demonstram que a suplementação com L-arginina é uma alternativa de uso atraente em pacientes com câncer tanto por suas ações diretas

(inibição da progressão e biologia do tumor) como por mecanismos indiretos de atuação (manutenção da massa muscular esquelética).

Glutamina

Aminoácido encontrado principalmente no plasma, devido a sua vasta utilização corporal. Sua produção ocorre nos pulmões, fígado e músculos esqueléticos, ambos os tecidos apresentando grandes quantidades da Glutamina Sintetase (GS).

Dentre suas atribuições, é utilizada como substrato energético pelos enterócitos e leucócitos, servindo como fonte de bases nitrogenadas para a formação de adenosina trifostato (ATP) e produção de glicose, através da neoglicogênese. Em estados catabólicos, como a sepse e a caquexia associada ao câncer, a utilização/oxidação de glutamina é maior do que a própria produção, desta forma, o indivíduo se encontra em um estado de hipoglutaminemia, ou reduções plasmáticas do aminoácido em questão.

Se nenhuma manobra nutricional for colocada em prática para manter as concentrações de glutamina, todo o metabolismo exposto anteriormente será mantido à custa das reservas corporais de proteínas lábeis, como o intestino delgado e músculos esqueléticos, que lançam mão dos aminoácidos de cadeia ramificada (ACR), para a síntese de glutamina. Esse estado catabólico faz com que a glutamina seja utilizada cada vez mais no processo de neoglicogênese, formando maiores quantidades de uréia, através da oxidação renal, para manter o controle ácido-básico.

Medina et al. (1992), demonstraram que logo após a inoculação do tumor de Walker 256 em ratos, a concentração arterial de glutamina aumentou 23%. Este desvio do fluxo provoca uma crise energética nas células imunológicas, especialmente macrófagos e linfócitos. Com todo o quadro catabólico instalado a doença progride rapidamente, aumentando a mortalidade dos pacientes.

Em pacientes portadores de tumores, o uso de glutamina gera conflitos na literatura. Para Roth et al. (2002), o oferecimento de glutamina para pacientes com câncer é arriscado, uma vez que a glutamina estimularia a diferenciação e diminuiria a apoptose celular, ao passo que as células tumorais em diferenciação utilizam a glutamina em grandes quantidades para a produção de glutathione, já que possui de 5-50 vezes mais do que uma célula normal. O balanço intracelular entre a glutathione na sua forma reduzida e

oxidada modula as proteínas kinases redox sensíveis, que por sua vez influenciam diretamente na fosforilação do I κ B, ativando o NF- κ B e iniciando o processo inflamatório (Roth et al., 2002).

Assim, parte-se do pressuposto que o oferecimento de glutamina aumentaria a síntese da glutatona na sua forma reduzida, inibindo a cascata do NF- κ B e promovendo efeito antiinflamatório no sistema imune e na célula tumoral. Uma hipótese a ser testada seria a suplementação de glutamina em conjunto com fármacos bloqueadores do transporte de aminoácidos, ou os análogos da glutamina (azarina, azotomicina e acivicina) e estudar a evolução tumoral e produção de glutatona (Martins, 2003).

A eficácia da glutamina é influenciada pela sua forma utilizada na suplementação e por sua via de administração. A utilização de L-glutamina livre em soluções parenterais é largamente utilizada no meio hospitalar, quando a via oral não pode ser utilizada por alguma razão, entretanto existem intercorrências como uma má solubilidade do produto e risco do aumento da osmolalidade da solução. Uma alternativa para minimizar as intercorrências é a utilização de dipeptídeos de glutamina, como a L-alanilglutamina ou L-glicilglutamina que são mais estáveis e exibem uma solubilidade maior do que a L-glutamina livre (Labow e Souba, 2000), entretanto os suplementos na forma de dipeptídios são mais caros do que na forma de L-glutamina livre.

Quando a utilização pode ser feita pelas vias oral ou enteral, a glutamina pode melhorar a permeabilidade dos enterócitos, impedindo a translocação bacteriana, que poderia provocar um sepse, bem como a inibição do fator de transcrição NF- κ B e a apoptose intestinal (Yoshida et al., 1998). A diminuição da morte de células epiteliais resultaria em uma maior superfície de absorção dos nutrientes oriundos da dieta, influenciando na qualidade de vida dos pacientes, diminuindo a agressão da mucosa nas crises de diarreia, que acompanham os pacientes portadores de tumores e submetidos ao tratamento dietoterápico.

Devido ao seu metabolismo amplo, com altas taxas de utilização para o mantimento do funcionamento correto dos principais órgãos corporais, grandes quantidades de glutamina, em torno de 30g (Roth, 2008) devem ser oferecidas diariamente a pacientes catabólicos, no intuito de melhorar a sobrevida do mesmo.

Tabela 1. Efeitos dos diferentes suplementos nos sintomas da caquexia associada ao câncer.

Nutriente	Quantidade utilizada	Resultados encontrados	Associação com Caquexia
L-carnitina	6g diários/4 semanas. 3g/dia/1 semana	- Prevenção do acúmulo hepático de lipídios, com diminuição de hipertriacilglicerolemia e citocinas inflamatórias. - Melhora da fadiga e qualidade de vida. - Melhora da fadiga, depressão e sono.	- Na caquexia há redução da atividade da enzima CPT I e CPT II hepáticas e elevada produção de citocinas que induzem anorexia.
Leucina	3%	- Aumento de síntese protéica e diminuição de proteólise muscular.	- Ação sobre mecanismos que controlam e estimulam a síntese e inibem a oxidação proteica.
BCAA	1g/kg	- Supressão da perda de peso e preservação do músculo esquelético. - Aumento de pp70S6k e pmTOR.	- Ativam o processo de tradução, que se encontra deprimido em portadores de tumor.
L-arginina	6g/dia	- Retardo no crescimento do tumor e diminuição da taxa de mortalidade.	- Inibe a progressão e biologia do tumor e mantém a musculatura esquelética na caquexia.
Glutamina	30g/dia	- Inibição da cascata NF-κB promovendo efeito imune antiinflamatório. - Diminuição do catabolismo proteico.	- Em estados catabólicos a utilização/oxidação de glutamina é maior do que a produção, causando reduções plasmáticas desta. aminoácido.
Óleos de peixe (ω-3)	2g/dia	- Redução na produção de citocinas e PCR. - Ganho de peso de até 1Kg em 3 semanas	- Inibição da produção de citocinas inflamatórias que afetam a perda de peso e sobrevivência de portadores de tumores malignos.
Ácido Linoleico Conjugado	3 a 7mg/g de gordura	- Diminuição da proteólise muscular	- Na caquexia há acentuada perda de massa muscular.

Óleos de peixe (ω -3)

Atualmente há inúmeros trabalhos na literatura que relacionam os ácidos graxos essenciais ω -3 e uma melhora na síndrome da caquexia. Esse lipídio vem sendo amplamente utilizado em fórmulas hospitalares enterais e parenterais que visam não apenas aumentar o suporte energético dos pacientes, mas também diminuir o processo inflamatório do hospedeiro, alterado pela presença do tumor (Hill et al., 2007).

A maior fonte alimentar de ácidos graxos do tipo ω -3 está relacionado aos peixes de águas frias, que possuem grande quantidade de ácidos graxos ω -3 em sua composição, principalmente o ácido graxo eicosapentanoico (EPA, 20:5 n-3) e o docosahexanoico (DHA, 22:6 n-3) (Hill et al., 2007).

Os AGs ω -3 estão envolvidos na síntese de eicosanoides, que abrangem diversas substâncias que podem ser consideradas pró ou antiinflamatórias. Desta forma, a suplementação com este ácido graxo promove redução na produção de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1, IL-6, TNF- α , proteína C reativa (PCR), interferon γ (IFN- γ), entre outras presentes na caquexia associada ao câncer (Hill et al., 1988). Os mecanismos antiinflamatórios de ação dos AGs ω -3 ainda não estão totalmente estabelecidos, entretanto, acredita-se que a inibição da produção de PGE₂ e citocinas pró-inflamatórias influenciem as etapas que potencialmente afetam a perda de peso e conseqüentemente a sobrevida em pacientes portadores de caquexia decorrente de tumores malignos.

Estudos com animais verificaram inicialmente a suplementação de AGs ω -3 e uma melhora dos parâmetros relacionados com a caquexia: hipoglicemia, hiperlaticidemia, hipertriacilgliciridemia, perda de peso e diminuição do consumo alimentar (Argilés; Alvarez; López-Soriano, 1997). Pizato et al. (2006) verificaram que ratos portadores de tumor de Walker 256 que receberam dieta enriquecida com ω -3 obtiveram redução de lactato e triacilglicerol plasmáticos, peso tumoral, além do aumento da glicemia, da ingestão alimentar e do ganho de peso corporal. Outro estudo realizado por esse grupo de pesquisadores utilizando o mesmo protocolo experimental mostrou que a suplementação de ω -3 em ratos resultou em diminuição na proliferação de linfócitos-T do timo e baço, quando comparado aos animais com dieta padrão. Entretanto, a produção de peróxido de

hidrogênio produzido por macrófagos foi maior neste grupo, levando a uma maior citotoxicidade ω -3 dose dependente (Pizato et al., 2006).

Alguns trabalhos mostram que a ingestão de cerca de 2g/dia de ω -3 leva a um ganho de peso de até 1Kg em apenas 3 semanas de suplementação (Barber et al., 2001; Wigmore et al., 1996). Outros estudos mostraram uma estabilização do peso em dois meses de suplementação (Burns et al., 2004; Ross et al., 2003). Entretanto a maioria dos trabalhos revela que a suplementação com ω -3 falha na tentativa de reverter ou aumentar o ganho de peso em pacientes com caquexia (Bruera et al., 2003; Fearon et al., 2006; Jatoi et al., 2004).

Em relação à concentração de prostaglandinas e citocinas pró-inflamatórias, os trabalhos mostram-se controversos. Wigmore et al. (1996), verificou uma queda da concentração de proteína C reativa em pacientes suplementados com cerca de 2g de ω -3 durante 3 meses. Entretanto, estudo realizado por Barber et al. (2001), mostrou que a mesma suplementação por apenas 3 semanas não é capaz de alterar este parâmetro, assim como há queda da concentração de IL-6 em pacientes suplementados. Essa redução não foi encontrada em um estudo realizado por Gogos et al. (1998), assim como não houve alteração da concentração de IL-1 β . Além disso, esse estudo demonstrou um aumento da concentração de TNF- α e de células T auxiliares.

Apesar dos estudos com animais suplementados com ω -3 demonstrarem resultados positivos em relação à caquexia, os resultados obtidos com humanos ainda são conflitantes. Entretanto os efeitos desse ácido graxo parecem estar associados à dose e tempo de ingestão, bem como a quantidade de EPA e DHA contida nas fórmulas e cápsulas. Os resultados parecem ser mais satisfatórios com um tempo de suplementação superior a dois meses.

Ácido Linoleico Conjugado

O ácido linoleico conjugado, ou CLA (do inglês para *conjugated linoleic acid*), consiste uma classe de isômeros posicionais e geométricos do ácido linoleico octadecadienóico (Banni, 2002). As fontes naturais dessa substância são produtos lácteos e carne vermelha. Apesar da variedade de isômeros geométricos do Ácido Linoleico, este

está presente na natureza em maior abundância sob as formas (18:2) cis-9, trans-11 e (18:2) trans-10, cis-12 (Banni, 2002).

Atualmente, são descritos diversos efeitos benéficos relacionados à suplementação do CLA em animais e humanos, como no tratamento do câncer, no estresse oxidativo, na aterosclerose, na formação e composição óssea, na obesidade, no diabetes e sobre o sistema imunológico (Banni, 2002). Entretanto, entre os efeitos mais estudados, verifica-se a existência de inúmeros trabalhos que mostram alterações no metabolismo lipídico não só de animais, como também de humanos (Banni, 2002).

Apesar de vários estudos demonstrarem uma influência benéfica da suplementação de CLA sobre parâmetros do sistema imunológico, dados que mostram uma relação entre o CLA e uma possível melhora do quadro caquético ainda são escassos. Os poucos trabalhos encontrados relacionam a suplementação com uma diminuição da proteólise muscular, diretamente relacionada com o desenvolvimento da caquexia. Graves et al. (2005), mostraram que a suplementação com CLA em ratos caquéticos diminuiu a perda de massa muscular, por uma diminuição de receptores de TNF- α no músculo gastrocnêmio. Um estudo posterior realizado por esse grupo de pesquisadores mostrou que após a suplementação com CLA, houve diminuição da perda de massa muscular, sem alteração da quantidade de receptores 1 do TNF- α (TNFR1). Gonçalves et al. (2010) verificaram que a suplementação de CLA não foi capaz de reverter a oxidação lipídica no fígado, diminuída pela caquexia. Além disso, acentuou a perda de peso promovida pela caquexia e houve um acúmulo ainda maior de gordura no fígado (esteatose hepática) e no plasma.

CONCLUSÕES

Tomados em conjunto, esses estudos sugerem um papel de suma importância da suplementação de diferentes óleos e aminoácidos em doenças inflamatórias crônicas, principalmente devido ao seu efeito modulador da síntese e secreção de citocinas. A adoção de diferentes protocolos de suplementação de maneira crônica parece ser uma importante chave em resposta a progressão do tumor. Porém, os dados na literatura ainda

Revisão

Saúde Funcional

são escassos, e, mais estudos são necessários para prescrição mais detalhada da suplementação em pacientes com câncer.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Argilés JM, Alvarez B, López-Soriano Fj. The Metabolic Basis Of Cancer Cachexia. *Med Res Rev.* 1997;17(5):477-98.

Argilés JM, Busquets S, López-Soriano FJ. Cytokines In The Pathogenesis Of Cancer Cachexia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2003;6(4):401-6.

Banni, S. Conjugated Linoleic Acid Metabolism. *Curr Opin On Lipid.* 2002;13(1):261- 6.

Barber MD, Fearon KC, Tisdale MJ, Mcmillan DC, Ross JA. Effect Of A Fish Oil-Enriched Nutritional Supplement On Metabolic Mediators In Patients With Pancreatic Cancer Cachexia. *Nutr Cancer.* 2001;40(2):118-24.

Baracos VE, Mackenzie MI. Investigations Of Branched-Chain Amino Acids And Their Metabolites In Animal Models Of Cancer. *J Nutr.* 2006;136(1 Suppl):237s-42s.

Biolo G, De Cicco M, Dal Mas V, Lorenzon S, Antonione R, Ciocchi B et al. Response Of Muscle Protein And Glutamine Kinetics To Branched-Chain-Enriched Amino Acids In Intensive Care Patients After Radical Cancer Surgery. *Nutr.* 2006;22(5):475-82.

Bruera E, Sweeney C. Cachexia And Asthenia In Cancer Patients. *Lancet Oncol.* 2000;1:138-47.

Bruera E, Strasser F, Palmer JL, Willey J, Calder K, Amyotte G 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(1):129-34.

Burns CP, Halabi S, Clamon G, Kaplan E, Hohl RJ, Atkins JN et al. Phase Ii Study Of High-Dose Fish Oil Capsules For Patients With Cancer-Related Cachexia. *Can.* 2004; 101(2):370-8.

Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, Rogers S, Holliday RM, Sweetnam PM et al. Effects Of Changes In Fat, Fish, And Fibre Intakes On Death And Myocardial Reinfarction: Diet And Reinfarction Trial (Dart). *Lancet.* 1989;2(8666):757-61.

Carbó N, Costelli P, Tessitore L, Bagby GJ, López-Soriano FJ, Baccino FM et al. Anti-Tumor Necrosis Factor-Alpha Treatment Interferes With Changes In Lipid Metabolism In A Tumour Cachexia Model. *Clin Sci.* 1994;87(3):349–55.

Chang B, Nishikawa M, Sato E, Utsumi K, Inoue M. L-Carnitine Inhibits Cisplatin-Induced Injury Of The Kidney And Small Intestine. *Arch Biochem Biophys.* 2001;405(1): 55–64.

Cendan JC, Souba WW, Copeland EM, Lind DS. Characterization And Growth Factor Stimulation Of L-Arginine Transport In A Human Colon Cancer Cell Line. *Ann Of Surgic Onc.* 1995;2(1):257–65.

Cendan JC, Topping DL, Pruitt J, Snowdy S, Copeland EM, Lind DS. Inflammatory Mediators Stimulate Arginine Transport And Arginine-Derived Nitric Oxide Production In A Murine Breast Cancer Cell Line. *Jour Of Surg Res.* 1996;60(1):284-8.

Nathan C. Inducible Nitric Oxide Synthase: What Difference Does It Make? *J Clin Inves.* 1997;15(1):2417-23.

Cruciani RA, Dvorkin E, Homel P, Culliney B, Malamud S, Lapin J et al. L-Carnitine Supplementation In Patients With Advanced Cancer And Carnitine Deficiency: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *J Pain Symp Man.* 2008;37(4):622-31.

Eley H, Russell S, Tisdale M. Effect Of Branched-Chain Amino Acids On Muscle Atrophy In Cancer Cachexia. *Biochem J.* 2007;407(1):113-20.

Fearon K, Moses A. Cancer Cachexia. *Int J Cardiol.* 2002;85(1):73-81 Tisdale M. Cancer Cachexia: Metabolic Alterations And Clinical Manifestations. *Nutri.* 1997; 13(1):1-7.

Fearon K, Barber M, Moses A, Ahmedzai S, Taylor G, Tisdale M et al. Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Study Of Eicosapentaenoic Acid Diester In Patients With Cancer Cachexia. *J Clin Oncol.* 2006;24(21):3401-7.

Gogos C, Ginopoulos P, Salsa B, Apostolidou E, Zoumbos Nc, Kalfarentzos F. Dietary Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids Plus Vitamin E Restore Immunodeficiency And Prolong Survival For Severely Ill Patients With Generalized Malignancy: A Randomized Control Trial. *Cancer.* 1998;82(2):395-402.

Gomes-Marcondes M, Ventrucchi G, Toledo M, Cury L, Cooper J. A Leucine-Supplemented Diet Improved Protein Content Of Skeletal Muscle In Young Tumor-Bearing Rats. *Braz J Med Biol Res.* 2003;36(11):1589-94.

Goncalves D, Lira F, Carnevali L, Rosa J, Pimentel G, Seelaender M. Conjugated Linoleic Acid: good or bad nutrient. *Diabetol Metab Syndr.* 2010;2(1):62.

Gramignano G, Lusso M, Madeddu C, Massa E, Serpe R, Deiana L et al. Efficacy Of L-Carnitine Administration On Fatigue, Nutritional Status, Oxidative Stress, And Related Quality Of Life In 12 Advanced Cancer Patients Undergoing Anticancer Therapy. *Nutri.* 2006;22(1):136-45.

Graves E, Hitt A, Pariza M, Cook M, McCarthy D. Conjugated Linoleic Acid Preserves Gastrocnemius Muscle Mass In Mice Bearing The Colon-26 Adenocarcinoma. *Resear In Nurs & Heal.* 2005;28(1):48-55.

Hill A, Worthley C, Murphy K, Buckley J, Ferrante A, Howe P. N-3 Fatty Acid Supplementation And Regular Moderate Exercise: Differential Effects Of A Combined Intervention On Neutrophil Function. *Br J Nutr.* 2007;98(2):300-9.

Izzo F, Marra P, Beneduce G, Castello G, Vallone P, De Rosa V et al. Pegylated Arginine Deiminase Treatment Of Patients With Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Results From Phase I/II Studies. *Jour Clin Onc.* 2004;22(1):1815–22.

Jatoi A, Rowland K, Loprinzi C, Sloan J, Dakhil S, Macdonald N et al. An Eicosapentaenoic Acid Supplement Versus Megestrol Acetate Versus Both For Patients With Cancer-Associated Wasting: A North Central Cancer Treatment Group And National Cancer Institute Of Canada Collaborative Effort. *J Clin Oncol.* 2004;22(12): 2469-76.

Labow B, Souba W. Glutamine. *World J. Surg.* 2000;24(1):1503–13.

Leaf A, Weber Pc. Cardiovascular Effects Of N-3 Fatty Acids. *N Engl J Med.* 1988; 318(9):549-57.

Lind D. Arginine And Cancer. *Jour Nutri.* 2004;134(1):2837-41.

Lira F, Tavares F, Yamashita A, Koyama C, Alves M, Caperuto E et al. Effect Of Endurance Training Upon Lipid Metabolism In The Liver Of Cachectic Tumour-Bearing Rats. *Cell Biochem. Funct.* 2008;26(6):701–8.

Martins A. Metabolismo Da Glutamina Na Célula Tumoral. *Arq. Inst. Biol.* 2003;70(2): 231-7.

Mcnurlan M, Heys S, Park K, Broom J, Brown D, Eremin O et al. Tumour And Host Tissue Responses To Branched-Chain Amino Acid Supplementation Of Patients With Cancer. *Clin Sci (Lond).* 1994;86(3):339-45.

Medina M, Sánchez-Jiménez F, Márquez J, Quesada A, Castro I. Relevance Of Glutamine Metabolism To Tumor Cell Growth. *Mol Cell Biochem.* 1992;113(1):1-15.

Petersen A, Pedersen B. The Anti-Inflammatory Effect Of Exercise. *J Appl Physiol.* 2005;98(4):154-62.

Pistone G, Marino A, Leotta C, Dell'arte S, Finocchiaro G, Malaguarnera M. Levocarnitine Administration In Elderly Subjects With Rapid Muscle Fatigue: Effect On Body Composition, Lipid Profile And Fatigue. *Dru Agin.* 2003;24(10):761–7.

Pizato N, Bonatto S, Piconcelli M, De Souza L, Sasaki G, Naliwaiko K et al. Fish Oil Alters T-Lymphocyte Proliferation And Macrophage Responses In Walker 256 Tumor-Bearing Rats. *Nutri.* 2006;22(4):425-32.

Ross J, Maingay J, Fearon K, Sangster K, Powell J. Eicosapentaenoic Acid Perturbs Signalling Via The Nf-kappaB Transcriptional Pathway In Pancreatic Tumour Cells. *Int J Oncol.* 2003;23(6):1733-8.

Roth E, Oehler R, Manhart N, Exner R, Wessner B, Strasser E et al. Regulative Potential Of Glutamine-Relation To Glutathione Metabolism. *Nutrition* 2002;18(1):217–21.

Roth E. Nonnutritive Effects Of Glutamine. *J Nutr.* 2008;138(1):2025-31.

Scott D, Hull M, Cartwright E, Lam W, Tisbury A, Poulson R et al. Lack Of Inducible Nitric Oxide Synthase Promotes Intestinal Tumorigenesis In The Apc(Min/+) Mouse. *Gastro.* 2001;121(1):889-99.

Seelaender M, Curi R, Colquhoun A, Williams J, Zamitt V. Carnitine Palmitoyltransferase Ii Activity Is Decreased In Liver Mitochondria Of Cachectic Rats Bearing The Walker 256 Carcinoma: Effect Of Indomethacin Treatment. *Biochem. Mol Biol.* 1998;44(1):185-93.

Silverio R, Laviano A, Rossi F, Seelaender M. L-Carnitine induces recovery of liver lipid metabolism in cancer cachexia. In: 5th Cachexia Conference, 2009, Barcelona. Abstracts of the 5th Cachexia Conference. 2009.

Stechmiller J, Childress B, Porter T. Arginine Immunonutrition In Critically Ill Patients: A Clinical Dilemma. *Amer Jour Critl Car.* 2004;13(1):17-23.

Ventrucci G, Mello M, Gomes-Marcondes M. Effect Of A Leucine-Supplemented Diet On Body Composition Changes In Pregnant Rats Bearing Walker 256 Tumor. *Braz J Med Biol Res.* 2001;34(3):333-8.

Vinci E, Rampello E, Zanolli L, Oreste G, Pistone G, Malaguarnera M. Serum Carnitine Levels In Patients With Tumoral Cachexia. *Eur J Intern Med.* 2005;16(6):419-23.

Yoshida S, Matsui M, Shirouzu Y, Fujita H, Yamana H, Shirouzu K. Effect Of Glutamine Supplements And Radiochemotherapy On Systemic Immune And Gut Barrier Function In Patients With Advanced Esophageal Cancer. *Ann Surg.* 1998;227:485.

Wigmore S, Ross J, Falconer J, Plester C, Tisdale M, Carter D et al. The Effect Of Polyunsaturated Fatty Acids On The Progress Of Cachexia In Patients With Pancreatic Cancer. *Nutri.* 1996;12(1):27-30.

Winter B, Fiskum G, Gallo L. Effects Of L-Carnitine On Serum Triglyceride And Cytokine Levels In Rat Models Of Cachexia And Septic Shock. *Br J Can.* 1995;72(5):1173-9.