

FISIOPATOLOGIA DA CAQUEXIA NO CÂNCER: UMA REVISÃO

Cecília Hitomi Kowata¹
Grasiele Verginia Benedetti¹
Tatiane Travaglia¹
Eduardo Jose de Almeida Araújo²

KOWATA, C. H.; BENEDETTI, G. V.; TRAVAGLIA, T.; ARAÚJO, E. J. A. Fisiopatologia da caquexia no câncer: uma revisão. *Arq. Ciênc. Saúde UNIPAR*, Umuarama, v. 13, n. 3, p. 267-272, set/dez. 2009.

RESUMO: A caquexia no câncer caracteriza por anorexia, diminuição da massa muscular, disfunção imune e uma série de mudanças que resulta inicialmente de alterações na ingestão e malabsorção de nutrientes e seguidas de alterações metabólicas que diferem do que ocorre no jejum prolongado, afetando praticamente todas as vias metabólicas. Neste trabalho será apresentada uma revisão bibliográfica dos principais aspectos envolvidos na fisiopatologia da caquexia no câncer. Destaca-se que as alterações no metabolismo energético se manifestam por meio do hipermetabolismo ou catabolismo persistente. O metabolismo dos carboidratos altera-se causando intolerância à glicose e resistência periférica à ação da insulina. O metabolismo de proteínas é alterado e resulta na depleção e atrofia do músculo esquelético e órgãos viscerais, miopatia e hipoalbuminemia. Já o metabolismo lipídico alterado manifesta-se com depleção de reserva de gordura e hiperlipidemia. Além das alterações metabólicas também ocorrem alterações hormonais (leptina, grelina, neuropeptídeo Y) e aumento de citocinas circulantes (TNF α , IL-1, IL-6, IFN). Conclui-se que, a combinação de diversos fatores é responsável pelo complexo processo no desenvolvimento da caquexia no câncer.

PALAVRAS-CHAVES: Câncer; Caquexia; Anorexia; Desnutrição; Fisiopatologia.

PATHOPHYSIOLOGY OF CANCER CACHEXIA: A REVIEW

ABSTRACT: The cachexia in cancer characterizes for anorexia, decrease in muscle mass, immune dysfunction and a series of changes resulting initially from alterations in the ingestion and malabsorption of nutrients and followed by metabolic alterations that differ from what occurs in the extended fasting, affecting almost metabolic pathways. This study will show a review about the main characteristics involved on the pathophysiology of cancer cachexia. The alterations in the energetic metabolism are manifested through hyper metabolism or persistent catabolism. The metabolism of carbohydrates is shifted causing intolerance to glucose and peripheral resistance to insulin action. The metabolism of proteins is altered and results on the depletion and atrophy of the skeleton muscle and visceral organs, myopathy and hypoalbuminemia. The altered lipid metabolism is manifested with depletion with fat reserves and hyperlipidemia. Besides metabolic alterations, hormone alterations also occur (leptin, ghrelin, neuropeptide Y) and the increase of circling cytokines (TNF α , IL-1, IL-6, IFN). The results show that, the combination of different factors is responsible for the complex process in the development of cachexia in cancer.

KEY WORDS: Cancer, Cachexia, Anorexia, Malnutrition, Pathophysiology.

Introdução

Segundo dados da Organização Mundial da Saúde, a cada ano o câncer atinge cerca de 9 milhões de pessoas e mata aproximadamente 5 milhões, sendo atualmente a segunda causa de morte por doença nos países desenvolvidos, inclusive no Brasil (CUPPARI, 2005; SILVA, 2006).

O câncer é definido como uma enfermidade multifatorial crônica, caracterizada pela proliferação descontrolada das células. A perda de peso e a desnutrição são distúrbios frequentemente observados em pacientes com câncer, sendo que até 30% dos pacientes adultos apresentam perda superior a 10% do peso (GARÓFOLO et al., 2004; GARÓFOLO; PETRILLI, 2006). No entanto, o estabelecimento de desnutrição em quadros oncológicos está diretamente relacionado ao tipo e à localização da neoplasia (WAITZBERG, 2004; SILVA, 2006; GIBNEY, 2007).

Uma das consequências mais dramáticas do câncer é o estado de consumo progressiva, fraqueza generalizada, anemia e emagrecimento acentuado

que caracterizam o estado de caquexia (BOGLIOLO, 1998). O termo “caquexia” significa má condição (do grego “Kakos hexis”), portanto um estado debilitado da saúde (EISENCHLAS, 2006; GIBNEY, 2007).

A caquexia do câncer é definida clinicamente por anorexia, perda de peso involuntária, perda de massa muscular, alterações da sensibilidade do paladar, saciedade precoce, fraqueza e atrofia de órgãos viscerais (MURAD et al., 1996; TEIXEIRA, 2002; WAITZBERG, 2004; TAN et al., 2008).

Existem duas formas de caquexia: a primária e a secundária. A caquexia primária é o tipo mais comum e resulta de interações metabólicas entre o tumor e o hospedeiro que levam ao consumo progressivo e frequentemente irreversível de proteína visceral, musculatura esquelética e tecido adiposo, e anorexia. Já a secundária resulta de ingestão e absorção diminuídas, e recorda o jejum não-complicado. Ambos os tipos de caquexia encontram-se presentes simultaneamente em um mesmo paciente. Contudo, este processo caquetizante envolve um severo comprometimento do estado geral e resulta primeiramente de

¹Nutricionista e Especialista em Nutrição Clínica pela Universidade Paranaense (UNIPAR)

²Professor Titular da UNIPAR. Mestrado em Ciência Animal. Laboratório de neurogastroenterologia Experimental. Umuarama

alterações na ingestão e malabsorção de nutrientes, e posteriormente de alterações metabólicas (GUIMARÃES et al., 2002; DOUGLAS; CISTERNA, 2003).

Neste trabalho será apresentada uma revisão bibliográfica dos principais aspectos envolvidos na fisiopatologia da caquexia no câncer.

Desenvolvimento

Alterações metabólicas no paciente oncológico

Na caquexia as alterações metabólicas são diferentes das observadas no jejum prolongado, pois afetam todas as vias metabólicas simultaneamente (DOUGLAS; CISTERNA, 2003).

Metabolismo Energético

O aumento do gasto energético é um dos determinantes da perda de peso da caquexia do câncer. Pacientes portadores de câncer podem ser hipermetabólicos, normometabólicos ou hipometabólicos dependendo do tipo de tumor, estágio e formas de tratamento empregadas no câncer (WAITZBERG, 2000; TEIXEIRA, 2002; TISDALE, 2003).

Vários órgãos ou tecidos podem estar envolvidos no aumento do gasto energético basal encontrado em alguns pacientes com neoplasias. Segundo Moraes (1996), o fígado é um órgão normalmente consumidor de grande energia e centro de atividade enzimática elevada em cancerosos, sugerindo alta taxa metabólica.

Os tumores gástricos e os sarcomas são em geral hipermetabólicos e causam perda de peso importante. Outros tumores, como os melanomas, apesar de hipometabólicos, também provocam perda de peso e caquexia (MURAD; KATZ, 1996).

No indivíduo normal, mesmo que a ingestão calórica esteja diminuída, observa-se uma redução na produção de energia ou na taxa metabólica. Já no paciente oncológico não ocorre esta adaptação fisiológica, pois mesmo com a redução na ingestão calórica, mantém ou aumentam, contribuindo para diminuição da reserva energética, em função do metabolismo das células tumorais (JAMNIK; UEHARA; SANTORO, 1998).

O estado de hipermetabolismo ou catabolismo persistente é comum em estados avançados da doença, isto explica a rapidez das células neoplásicas malignas em captar glicose como fonte de energia. O aumento desta captação está relacionado com o grau de malignidade e poder de invasão celular. As células malignas têm como fonte preferencial a glicose, e

por isso alterações secundárias no metabolismo deste carboidrato são observadas em pacientes oncológicos em função da intensa proliferação celular que causa uma maior demanda (MURAD; KATZ, 1996; JAMNIK; UEHARA; SANTORO, 1998; WAITZBERG, 2000; DOUGLAS; CISTERNA, 2003; SILVA, 2006).

As alterações metabólicas descritas em pacientes com caquexia por câncer comprometem tanto o metabolismo de carboidratos, de lipídeos e das proteínas. Estas alterações são importantes para entender o mecanismo da perda de peso e orientar a oferta dietética mais adequada de acordo com as necessidades nutricionais do paciente (MORAES, 1996; GUIMARÃES et al., 2002).

Metabolismo dos Carboidratos

A célula tumoral tem como principal substrato energético a glicose, consumindo de 10 a 50 vezes mais em relação às células normais. Dependendo do tamanho do tumor e do estágio da doença a produção da glicose é maior (SEELAENDER; CURI, 1994; MURAD; KATZ, 1996; POLLOK et al., 2006; SILVA, 2006).

O consumo excessivo de glicose pelo tumor aumenta a produção de glicose hepática a partir do lactato (Ciclo de Cori) e de aminoácidos musculares do hospedeiro (gliconeogênese). A conversão de lactato para a glicose envolve consumo de ATP e aparenta ser um processo bioquímico de gasto energético contribuindo para a perda de peso e massa corpórea. Segundo estimativas, o gasto energético no Ciclo de Cori é de aproximadamente 300 calorias por dia (MURAD et al., 1996; GUIMARÃES, 2002; MAHAN et al., 2002; SHILS, 2003; TISDALE, 2003; GIBNEY, 2007).

Além disso, é comum observar resistência periférica à insulina em pacientes com caquexia, isto determina um estado metabólico semelhante ao diabetes, resultando em uma acentuada gliconeogênese no fígado. A intolerância à glicose e a resistência à ação da insulina são ocasionadas tanto pela diminuição da sensibilidade dos receptores das células beta pancreáticas como pela redução da sensibilidade dos tecidos periféricos (GUIMARÃES et al., 2002; DOUGLAS; CISTERNA, 2003).

Desse modo, todos esses efeitos contribuem de modo significativo tanto para depleção das fontes de energia como também para destruição de tecidos (POLLOK et al., 2006).

Metabolismo das Proteínas

O paciente caquético não apresenta capacidade para manter ou reduzir o catabolismo dos músculos em resposta à reduzida ingestão de nitrogênio, levando a depleção de proteína e consequentemente atrofia e miopatia muscular, atrofia visceral e hipoalbuminemia (JAMNIK; UEHARA; SANTORO, 1998).

A hipoalbuminemia ocorre devido à diminuição da síntese proteica no fígado e ao aumento da proliferação celular do tumor (SCHWARTSMANN, 1991).

Conforme Murad; Katz (1996), no jejum agudo ocorre degradação do músculo esquelético para fornecer ao organismo aminoácidos para a gliconeogênese. No jejum prolongado sem câncer, a degradação muscular diminui e conserva nitrogênio, mantendo-se a massa muscular funcional. Este é um mecanismo de adaptação “poupador de proteínas”. Porém, a capacidade de poupar proteína em resposta ao jejum está ausente no câncer, havendo persistência da proteólise.

Metabolismo dos Lipídios

O metabolismo lipídico encontra-se alterado, resultando na depleção da reserva de gordura e níveis elevados de lipídios circulantes. A perda de gordura é responsável pela maior parte da perda de peso. Além disso, essa perda está relacionada ao aumento da lipólise associada à diminuição da lipogênese, em consequência à queda da lipase lipoprotéica levando a hiperlipidemia (GUIMARÃES et al., 2002; DOUGLAS; CISTERNA, 2003; TISDALE, 2003; SILVA, 2006; GEORGE et al., 2007).

Segundo Guimarães et al. (2002), o tumor produz moléculas lipolíticas capazes de induzir lipólise e aumentar a oxidação de ácidos graxos.

Há uma maior liberação de ácidos graxos e formação de corpos cetônicos, com isso há mobilização e também maior utilização dos ácidos graxos como fonte preferencial de energia, provavelmente secundárias a exacerbação da gliconeogênese e maior resistência à insulina (GUIMARÃES et al. 2002; DOUGLAS; CISTERNA, 2003).

Em condições normais os teores de glucagon, corticosteróides ou adrenalina são pouco variáveis, já na caquexia do câncer estes hormônios estão todos alterados pela maior degradação lipídica, havendo falha da lipogênese (DOUGLAS; CISTERNA, 2003).

É interessante observar que a administração de glicose é incapaz de inibir a mobilização e a oxi-

dação das gorduras, como ocorre habitualmente em indivíduos normais (GIBNEY, 2007).

Mediadores – Citocinas

As citocinas são glicoproteínas solúveis que produzem uma grande variedade de reações fisiológicas. Já foram implicadas por vários estudos recentes como mediadoras da resposta do hospedeiro ao câncer. As citocinas regulam tanto a absorção de energia (isto é, apetite) quanto ao gasto de energia (taxa metabólica) e por isso têm um papel essencial na determinação do estado nutricional do portador de tumor (BECKER, 1997; POLLOK, 2006; SILVA, 2006).

As citocinas que desempenham um papel importante incluem o Fator de Necrose Tumoral (TNF- α), Interleucina 1 (IL-1), Interleucina 6 (IL-6) e interferon-gama (IFN- γ). Estas citocinas têm atividades sobrepostas, as quais tornam provável que nenhuma substância individual seja a única causa da caquexia do câncer (GOLDMAN; BENNETT, 2001; MAHAN; SCOTT-STUMP, 2002).

Fator de Necrose Tumoral (TNF- α)

Também conhecido por caquexina, é uma das citocinas secretadas pelos macrófagos em resposta ao crescimento celular tumoral ou infecções por bactérias gram negativas (MURAD; KATZ, 1996; BOGLIOLO, 1998; ARGILÉS et al., 2006).

Segundo Porth (2002), o TNF- α causa anorexia, suprimindo centros de saciedade e a síntese de lipoproteína lipase, uma enzima que facilita a liberação de ácidos graxos pelas lipoproteínas, de modo a poderem ser utilizadas pelos tecidos.

O TNF- α induz várias respostas inflamatórias, ativando o sistema de coagulação, atuando nos hepatócitos para aumentar a síntese de proteínas séricas em resposta aos estímulos inflamatórios, e promove o choque endotóxico secundário a trauma, queimaduras e sepse (YOUNES; NOGUCHI, 2000; TISDALE, 2003; ARGILÉS et al., 2006; BODDART, et al., 2006; GEORGE et al., 2007).

Interleucina 1 (IL-1)

A interleucina 1 (IL-1) é outra citocina inflamatória secretada pelos macrófagos, e juntamente com o TNF- α tem a capacidade de iniciar a caquexia. Vale ressaltar que a IL-1 produz os mesmos efeitos do TNF- α , mas não age sobre os músculos, e os efeitos produzidos na caquexia são menos potentes

que os induzidos pelo TNF- α (MURAD et al., 1996; PORTH, 2002; SILVA, 2006).

Essa citocina age diretamente sobre centro de regulação do apetite do sistema nervoso central, induzindo saciedade, o que provoca uma menor ingestão de alimentos e de água (SANZ et al., 2004; GEORGE et al., 2007).

A IL-1 pode causar febre e ainda alterar a síntese protéica no fígado (SILVA, 2006).

Interleucina 6 (IL-6)

Uma citocina com várias atividades biológicas, algumas semelhantes ao TNF- α e IL-1. Produzida por macrófagos, monócitos e pelos fibroblastos (MURAD; KATZ, 1996).

De acordo com Gibney et al. (2007), a IL-6 é a principal citocina envolvida na indução das proteínas de fase aguda e síntese de fibrinogênio, e foram relatados níveis elevados em 39% nos pacientes com câncer de pulmão ou câncer de cólon e resposta ativa das proteínas de fase aguda.

Alguns estudos têm mostrado que a IL-6 tem pequeno efeito sobre a proteólise muscular, embora seja capaz de estimular a gliconeogênese no fígado (ARGILÉS et al., 2006; SILVA, 2006).

Juntamente com outras citocinas, sozinhas ou combinadas é capaz de reduzir a ingestão alimentar e também interferir no balanço de energia. Todos estes mecanismos vão desencadear a síndrome de anorexia e caquexia (YOUNES; NOGUCHI, 2000; POLLOK et al., 2006).

Alterações Hormonais

O hipotálamo, eixo hipotálamo-hipofisário e o sistema autonômico (simpático e parassimpático) são responsáveis pelo controle da ingestão de alimentos. Este controle depende de diversos tipos de neuro-hormônios centrais e gastrintestinais: leptina, neuropeptídeo y, grelina, insulina e melanocortina (DOUGLAS; CISTERNA, 2003).

Leptina

É um hormônio produzido e secretado pelo tecido adiposo, sendo importante na regulação do peso corpóreo. A leptina regula as taxas de gordura corpórea. A perda de peso leva a diminuição de níveis de leptina e conseqüentemente à diminuição da gordura corporal (SILVA, 2006; GEORGE et al., 2007).

Conforme Waitzberg (2006), a leptina inibe a

ingestão e aumento do gasto energético, por meio de uma alça de atuação (feedback), envolvendo o hipotálamo, ativando circuitos catabólicos e reprimindo circuitos anabólicos.

Por essa razão, baixos níveis de leptina cerebral estimulam o apetite e diminuem o gasto energético, enquanto níveis elevados de leptina diminuem o apetite e elevam o gasto energético (WAITZBERG, 2006; GEORGE et al., 2007).

Neuropeptídeo y (NPY)

É um peptídeo orexígeno (estimulante do apetite), envolvido no regulamento de funcionamento sexual, ansiedade, resistência vascular e periférico. Está abundantemente distribuído no cérebro e secretado no hipotálamo (SILVA, 2006; WAITZBERG, 2000; CHEMIN; MURA; D'ARC, 2007; GEORGE et al., 2007).

Segundo Chemin; Mura; D'arc (2007), os neuropeptídeos parecem promover atividade lipogênica enzimática no tecido adiposo, reduzindo atividade do sistema nervoso simpático e inibindo a lipólise.

O NPY age aumentando a ingestão de alimentos, diminuindo o gasto energético e aumentando a lipogênese, originando o balanço energético positivo e aumento de reserva de gordura (SILVA, 2006; WAITZBERG, 2006).

Quando ocorrem situações de estresse, como no câncer, citocinas envolvidas na regulação do apetite podem influenciar negativamente na regulação do apetite da ação orexígena do NPY, ou seja, em estado de jejum normal o nível ou a liberação de NPY no hipotálamo está aumentado e nos casos de câncer o NPY mantém-se reduzidos (WAITZBERG, 2006).

Grelina

A grelina é um neuropeptídeo secretado em diversas células endócrinas, principalmente no estômago. É um importante regulador do apetite e do peso corporal. Durante o período de jejum os níveis de grelina aumentam na circulação sanguínea e diminui logo após a ingestão alimentar, ao contrário da leptina e insulina, outros importantes reguladores da massa corporal gordurosa (WAITZBERG, 2006; GEORGE et al., 2007).

No entanto, em pacientes caquéticos a grelina pode estar diminuída devido a um bloqueio na resposta adaptada ao jejum, por diminuição da expressão do RNAm da grelina no estômago, diminuindo assim o apetite (WAITZBERG, 2000; ASHBY;

CHOI; STEPHEN, 2008).

Conclusões

A caquexia no câncer é uma complicação frequentemente observada em pacientes portadores de tumores malignos. Seu mecanismo varia de acordo com o quadro originário, sendo constante a perda de massa muscular, anorexia, perda rápida de tecido gorduroso e atrofia de órgãos viscerais. Suas alterações metabólicas, hormonais e fisiológicas sugerem uma participação importante no desenvolvimento da síndrome da caquexia no câncer, porém, não pode explicar todos os casos, porque possivelmente a ativação da caquexia seja uma combinação de diferentes fatores.

Referências

ARGILÉS, J. M. et al. Fisiopatologia de la caquexia neoplásica. **Nutr. Hosp.** v. 21, p. 4-9, 2006.

_____. Fisiologia de la sarcopenia: similitudes y diferencias con la caquexia neoplásica. **Nutr. Hosp.** Madrid, v.1, n. 3, 2006.

ASHBY, D.; CHOI, P.; STEPHEN, B. Gut hormones and the treatment of disease cachexia. **Proceedings of the Nutrition Society**, v. 67, p. 263-269, 2008.

BECKER, P. F. L. **Patologia geral**. São Paulo: Sarvier, 1997. 217 p.

BODDAERT, M. S. A. et al. On our way to targeted therapy for cachexia in cancer? **Curr Opin Oncol.** v. 18, p. 335-340, 2006.

BOGLIOLO, G. B. F. **Patologia geral**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998. 646-647 p.

COTRAN, R. S. et al. **Patologia estrutural e funcional**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000. p.287-289.

CHEMIN, S. M.; MURA J.; D'ARC. P. **Tratado de alimentação, nutrição e dietoterapia**. São Paulo: Roca, 2007. 507 p.

CUPPARI, L. **Guia de nutrição: nutrição clínica no adulto**. 2. ed. São Paulo: Manole, 2005. 243-246 p.

DOUGLAS, C. R.; CISTERNAS, J. R. **Fisiologia**

clínica do sistema digestório. Ribeirão Preto: Tecmedd, 2003. 1035-1046 p.

EISENCHLAS, J. H. Tratamiento del síndrome de caquexia anorexia em câncer. **Acta Gastroenterol. Latinoam.** v. 36, n. 4, p. 218-226, 2006.

GARÓFOLO, A. et al. Dieta e câncer: um enfoque epidemiológico. **Rev. Nutr.** Campinas. v.17, n. 4, p. 491-505, out./dez. 2004.

GARÓFOLO, A.; PETRILLI, A. S. Balanço entre ácidos graxos ômega-3 e 6 na resposta inflamatória em pacientes com câncer e caquexia. **Rev. Nutr.** Campinas. v. 19, n. 5, p. 611-621, set./out. 2006.

GEORGE, J. et al. Cancer cachexia syndrome in head and neck cancer patients: part II. Pathophysiology. **Inc. Head Neck.** v. 29, p. 497-507, 2007.

GIBNEY, M. J. et al. **Nutrição clínica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 314-343, 2007 p.

GOLDMAN, M. D. L.; BENNETT, M. D. J. **Cecil: tratado de medicina interna**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001. 1144 p.

GUIMARÃES, G. C. et al. Nutrição e câncer. **Acta. Oncol. Bras.** v. 22, n. 1, p. 227-232, jan./mar. 2002.

JAMNIK, S.; UEHARA, C.; SANTORO, I. L. Avaliação nutricional em pacientes portadores de câncer de pulmão. **J. Pneumol.** v. 24, n. 6, p. 347-352, 1998.

MAHAN, K.; SCOTT-STUMP, S. **Krause: alimentos, nutrição e dietoterapia**. 10. ed. São Paulo: Roca, 2002. p. 844-845.

MORAES, M. F. **Princípios da cirurgia oncológica**. São Paulo: Atheneu, 1996. p. 304- 312. v. 1

MURAD, A. M.; KATZ, A. **Oncologia bases clínicas do tratamento**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996. p. 121-125.

POLLOK, R. E. et al. **Manual de oncologia clínica do UICC**. 8. ed. São Paulo: Fundação Oncocentro de São Paulo. 2006. p. 785-809.

PORTH, C. M. **Fisiopatologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. p. 785-809.

- SANZ, J. et al. Síndrome anorexia caquexia. **Psicología**, v.1, n. 2-3, p.101-106, 2004.
- SCHWARTSMANN, G. Oncologia clínica: princípios e práticas. Porto Alegre: Artes Médicas, 1991. 488 p.
- SEELAENDER, M. C. L.; CURI, R. Metabolic aspects in cancer cachexia. **Journal of the Brazilian Association for the Advancement of Science**, v. 46. p. 92-96, Jan./April, 1994.
- SILVA, M. P. N. Síndrome da anorexia-caquexia em portadores de câncer. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 52, n.1, p. 59-77, 2006.
- SHILS, M. E. et al. **Tratado de nutrição moderna na saúde e na doença**. 9. ed. São Paulo: Manole, 2003. 1674 p.
- TAN, B. H. L. et. al. Biomarkers for cancer cachexia: is there also a genetic component to cachexia? **Support Care Cancer**, v.16, p. 229-234, 2008.
- TEIXEIRA, M. H. Benefícios de uma dieta quimicamente definida com baixo teor de resíduos para pacientes com tumor de canal anal submetidos a radioquimioterapia associada. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 48, n. 3, p. 405-410, 2002.
- TISDALE, M. J. Pathogenesis of cancer cachexia. **J. Support Oncol.** v. 1, n.3, p.159-168, 2003.
- YOUNES, R. N.; NOGUCHI, Y. Pathophysiology of câncer cachexia. **Rev. Hosp. Clin. Fac. Med.** São Paulo. v. 55, n. 5, p.181-193, 2000.
- WAITZBERG, D. L. **Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica**. 3. ed. São Paulo: Atheneu, 2000. p. 211-222.
- _____. **Dieta, nutrição e câncer**. São Paulo: Atheneu, 2004. 220 p.
- _____. **Dieta, nutrição e câncer**. São Paulo: Atheneu, 2006. 220 p.

Recebido em: 20/11/2009

Aceito em: 27/03/2010

Received on: 20/11/2009

Accepted on: 27/03/2010