

Caquexia no cenário oncológico: não devemos permitir que o perfeito se torne inimigo do bom

Cachexia in the oncological scenario: we must not allow the perfect to become the enemy of the good

DOI: 10.37111/braspenj.2023.38.3.02

Emanuely Varea Maria Wiegert¹

Unitermos:

Neoplasias. Estado nutricional. Caquexia. Terapia nutricional.

Keywords:

Neoplasms. Nutritional status. Cachexia. Nutritional therapy.

Endereço para correspondência:

Emanuely Varea Maria Wiegert
Rua Visconde de Santa Isabel, 274 – Hospital do Câncer IV – Instituto Nacional do Câncer (INCA) – Vila Isabel – Rio de Janeiro, RJ, Brasil – CEP: 20560-121
E-mail: manuvarea@gmail.com

Submissão:

11 de agosto de 2023

Aceito para publicação:

5 de setembro de 2023

RESUMO

A caquexia do câncer (CC) é uma síndrome multifatorial que acomete até 80% dos pacientes, com impacto na qualidade de vida e no prognóstico, representando mais de 22% de todas as mortes por câncer. A CC impacta em resultados desfavoráveis e, apesar de vários mecanismos subjacentes terem sido identificados, nenhum tratamento disponível, isoladamente, foi eficaz para abordar esta síndrome devastadora. Ademais, critérios diagnósticos acurados e biomarcadores precoces para sua identificação ainda estão distantes da prática clínica, representando uma necessidade urgente que merece maior atenção da pesquisa clínica e translacional. Neste artigo, são discutidas as lacunas existentes na abordagem da CC, a necessidade de conscientização e reconhecimento precoce e a importância de ampliar as perspectivas fragmentadas sobre o tema, para uma visão completa e cooperativa a favor do tratamento mais eficaz. Foram utilizadas analogias previamente descritas na literatura científica, para exemplificar pontos críticos de reflexão e destacar a relevância do tema. Por fim, destacou-se o papel da atuação multidisciplinar, com o objetivo de fornecer cuidados que promovam ganhos sustentados, como pontos imprescindíveis para o sucesso da abordagem da CC. Embora distante do cenário ideal, as limitações atuais não devem se tornar impeditivas para mitigarmos o problema e adiarmos a implementação de melhorias.

ABSTRACT

Cancer cachexia (CC) is a multifactorial syndrome which impacts up to 80% of patients, impacting their quality of life and outcomes, representing more than 22% cancer deaths. CC results in unfavorable outcomes and, even though many of its mechanisms have already been identified, no single available treatment has been effective. Furthermore, accurate diagnostic criteria and early biomarkers for its identification are still distant from clinical practice, demonstrating an urgent necessity for future clinical and translational research. Here, I discuss existent gaps in current CC approach, the necessity of early recognition and awareness and the importance of broadening fragmented perspectives among the theme, for a more complete, cooperative and efficient treatment. I use analogies previously described in scientific literature, to exemplify critical discussion points and stand out relevance to the theme. Finally, I point out the role of multidisciplinary action, with the objective to provide care that can provide sustained gains, is crucial to the success in CC approaches. Even though we are very far away from the ideal scenario, the current limitations are not supposed to impede problem mitigation or postpone implementation of improvements in CC care.

1. Nutricionista, Instituto Nacional de Câncer (INCA), Hospital do Câncer IV, Unidade de Cuidados Paliativos. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

INTRODUÇÃO

Caquexia é uma palavra de origem grega, em que “*kakos*” significa “mau”, e “*hexis*” significa “condição, estado”. Etimologicamente, significa, portanto, “um mau estado”¹. A caquexia é reportada há mais de 3000 anos como uma condição grave, debilitante e potencialmente fatal, associada à presença de doenças graves. Foi descrita, em 460-370 a.C, por Hipócrates, da seguinte forma: “...a carne é consumida e se torna água, ...o abdome se enche de água, os pés e pernas incham, os ombros, clavículas, peito e coxas se dissolvem...essa doença é fatal”¹.

Os primeiros estudos sobre a caquexia datam de 1900, e, no contexto do câncer, o estudo clássico de Warren² relatou, em 500 autópsias de pacientes com tumores sólidos, que a caquexia foi a causa direta de morte de 22,8% dos pacientes. Aproximadamente um a cada quatro pacientes com câncer morre de caquexia. Passado mais de um século deste relato, observa-se que até 80% dos pacientes com câncer avançado apresentam caquexia, com impacto significativo na qualidade de vida (QV) e mortalidade^{1,3}.

A definição conceitual mais recente da caquexia do câncer (CC) foi determinada, por meio de um consenso internacional, como uma síndrome multifatorial, onde há perda contínua de massa muscular esquelética, com ou sem perda de massa gorda, associada à inflamação sistêmica e alterações metabólicas. Essa perda não pode ser completamente revertida exclusivamente por meio do suporte nutricional convencional, levando à incapacidade funcional progressiva e ao aumento da morbidade³. A CC pode estar presente no momento do diagnóstico do câncer, sem apresentar um fenótipo específico, ou apresentar-se concomitante ao excesso de adiposidade ou obesidade, sendo frequentemente subdiagnosticada, pois, em geral, presume-se que estes indivíduos sejam, paradoxalmente, bem nutridos^{1,3,4}.

Devido à multifatorialidade da CC, o conhecimento científico disponível não é suficiente para compreensão global do problema. Atualmente, é aceito que apenas uma abordagem multimodal (terapia nutricional, fármacos, exercícios e suporte psicossocial) pode resultar em sucesso no manejo da CC^{3,4}. Apesar disso, a maioria dos ensaios clínicos, conduzidos ou em andamento, não aborda todos estes pilares. A pesquisa científica relacionada à CC é metodologicamente limitada e tem sido cronicamente subfinanciada, deixando muitas lacunas^{4,5}.

Embora descrito há séculos que a CC impacta em resultados desfavoráveis, incluindo mortalidade e, apesar de vários mecanismos subjacentes terem sido identificados, nenhum tratamento disponível, isoladamente, foi eficaz para abordar esta síndrome devastadora. Além disso, critérios diagnósticos acurados e biomarcadores precoces para sua identificação ainda estão distantes da prática clínica,

representando uma necessidade urgente que merece maior atenção da pesquisa clínica e translacional⁶.

Neste artigo, são discutidas as lacunas existentes na abordagem da CC, a necessidade de conscientização e reconhecimento precoce e a importância de ampliar as perspectivas fragmentadas sobre o tema, para uma visão completa e cooperativa a favor do tratamento mais eficaz. Foram utilizadas analogias previamente descritas na literatura científica, para exemplificar pontos críticos de reflexão e destacar a relevância do tema.

Caquexia do Câncer: o Elefante na Sala?

Em editorial sobre o tema, a CC é destacada como um problema complexo e frequentemente negligenciado, exemplificado por meio da analogia à parábola dos cegos e do elefante⁷. Tal parábola descreve que, ao encontrar um elefante pela primeira vez, cada cego toca uma parte diferente do elefante e a descreve com base em sua experiência limitada, restrita ao local tocado. Embora a primeira percepção da mão de cada um, ao tocar as partes do elefante, seja verdadeira, nenhuma representa a totalidade da verdade, ou seja, o elefante. Esta parábola ilustra os limites da percepção individual e a importância de entender o contexto completo do problema. A CC é o elefante e, desta forma, destaca-se a importância de ampliar as perspectivas fragmentadas sobre o tema, para uma visão completa.

Em complementação ao título do editorial⁷, salienta-se outra metáfora. O “elefante na sala” refere-se a uma questão difícil, mas que, ao mesmo tempo, é perfeitamente óbvia, presente e inescapável. Porém, os envolvidos evitam falar ou abordar esse problema, por ser complexo e aparentemente sem solução. Apesar da alta prevalência da CC, faltam evidências sobre critérios diagnósticos, estágios de gravidade e tratamento, o que repercute em dados inconsistentes e de difícil comparação. Cada profissional de saúde envolvido no cuidado descreve a CC com base na sua própria experiência clínica e/ou critérios diversos, incluindo peso corporal, função física, baixa ingestão de alimentos, presença de inflamação e de sintomas^{4,8}.

Embora altamente prevalente, a CC não é rotineiramente reconhecida ou diagnosticada. Tal cenário pode ser explicado em parte porque os médicos, com formação em oncologia (clínicos, radioterapeutas e cirurgiões), focam em aspectos relacionados ao tumor em si⁸. Além disso, há uma falta de conhecimento das diretrizes e inépcia sobre possíveis abordagens da CC. Outra anedota popular diz que a tromba do elefante, ou seja, o avanço dos tratamentos antineoplásicos, faz um som que abala o mundo, trazendo maiores perspectivas de sucesso ou controle do câncer, mas estes avanços não conseguem afastar as moscas à sua volta, ou seja, questões onipresentes e imperiosas, como fatores relacionados à CC.

Isso é notável, porque a importância da nutrição como uma terapia adjuvante do câncer vem sendo sugerida, devido principalmente ao fato de o estado nutricional ter efeito negativo no tratamento antitumoral, repercutindo em maior toxicidade, complicações e pior prognóstico^{4,9}. Apesar desses resultados desfavoráveis e da presença de barreiras sobre nutrição em pacientes com câncer, a barreira entre a nutrição e a oncologia parece ser ignorada pelos clínicos e pesquisadores^{4,9,10}.

Evitando o Incêndio Florestal

O ponto central para a abordagem nutricional na CC é a intervenção precoce e contínua. A perda de massa corporal e muscular é uma característica fenotípica definidora da caquexia e ocorre rapidamente em condições crônicas e agudas, especialmente no câncer^{1,3}. No entanto, no cenário clínico, a avaliação da massa muscular é um desafio e os métodos mais amplamente disponíveis na prática não são precisos^{3,4}. Além disso, a interpretação de alguns parâmetros utilizados para avaliar a CC pode ser pouco acurada, em virtude das alterações fisiológicas, retenção hídrica, aumento da massa tumoral, alterações hormonais e efeitos do tratamento anticâncer e da doença sobre o metabolismo e composição corporal dos indivíduos^{1,3,10}.

Ademais, uma vez identificada a presença de baixa massa muscular, a distinção da CC da perda de massa muscular relacionada à idade (sarcopenia) e da desnutrição relacionada à doença é desafiadora. Essas condições podem coexistir em pacientes com câncer, especialmente nos idosos. Como anteriormente descrito, a falta de consenso diagnóstico e não abordagem precoce da CC resulta em janelas de oportunidades terapêuticas ineficazes. Contudo, a triagem da CC, pela simples avaliação das alterações do peso corporal e ingestão alimentar, pode ser realizada por toda equipe de saúde, com o objetivo de possibilitar o reconhecimento precoce.

No contexto clínico, é razoável supor que a fase da pré-caquexia é a mais associada à resposta de intervenções. Neste sentido, Prado et al.⁹ destacam que a perda de massa muscular progressiva é semelhante a um incêndio florestal, seguido de reflorestamento. A depleção nutricional no câncer ocorre muito rapidamente, como um incêndio florestal. Contudo, a reconstrução do que foi depletado leva um tempo muito longo, em analogia ao reflorestamento do que foi rapidamente queimado no incêndio. Isso reforça a afirmação de que a intervenção precoce é essencial na abordagem da CC, porque preservar é melhor do que reconstruir.

Contudo, os pacientes com câncer não são sistematicamente identificados como caquéticos. Quando eles são, faltam intervenções eficazes. O estudo de Sun et al.¹¹ avaliou 390 pacientes com câncer avançado e a prevalência de CC

foi de 35,9%. Porém, de acordo com os médicos oncologistas, apenas 33 pacientes foram considerados caquéticos. O percentual de falsos negativos foi de 76,4%, onde mais da metade dos pacientes caquéticos não recebeu nenhum tratamento¹¹. Esses resultados indicam que a CC raramente é reconhecida e seu manejo clínico é inadequado.

Outro estudo tinha o objetivo de identificar, nos prontuários de pacientes recém-diagnosticados com câncer, dados sobre peso corporal (necessário para identificar a CC) e dados de intervenções nutricionais implementadas por oncologistas e nutricionistas. Dos 118 pacientes recém-diagnosticados com câncer, 46% deles não tinham informações sobre o estado nutricional. No momento do diagnóstico do câncer, a CC estava presente em 42% pacientes. Desses, 14% não tinham nenhuma informação no prontuário e apenas 16% receberam terapia nutricional ou foram encaminhados para o nutricionista pelo oncologista. Os autores concluíram que o registro sobre a CC era insatisfatório e a taxa de intervenção drasticamente baixa⁸.

Intervenção Nutricional: Hora de Mudar o Cardápio

A nutrição é um elemento chave na abordagem da CC, porque tanto a qualidade quanto a quantidade de nutrientes são essenciais para apoiar o anabolismo muscular, diminuir o catabolismo e melhorar o estado nutricional. As intervenções nutricionais podem incluir aconselhamento nutricional especializado e adequação da alimentação. Também pode se fazer o uso de terapia nutricional, por meio de suplementos nutricionais orais, nutrição enteral ou parenteral. É importante ressaltar que a intervenção deve ser contínua e sustentada, abordando as necessidades individuais, de acordo com o estágio da CC e a condição clínica^{4,9,10}.

O foco das intervenções nutricionais concentra-se em dois domínios principais: ingestão alimentar reduzida e sintomas de impacto nutricional. Essa abordagem combina aconselhamento nutricional e a oferta de calorias/proteínas junto a nutrientes específicos, como ácido eicosapentaenoico, leucina ou beta-hidroxi-beta-metilbutirato^{4,9}. Dado que é improvável que os pacientes possam responder a uma intervenção nutricional isolada, é pragmático considerar todas as estratégias simultaneamente. A nutrição, isoladamente, pode não reverter totalmente a CC, mas pode prevenir déficits evitáveis ou minimizar perdas adicionais, aliviar os sintomas e melhorar os resultados em geral. Os resultados obtidos por meio da nutrição podem ser maximizados em intervenções multimodais^{3,4}.

No cenário oncológico, a integração da nutrição na rotina de cuidados ainda precisa ser alcançada, pois uma parte importante dos déficits nutricionais experimentados por pacientes com câncer é iatrogênica. Compreender as razões da discrepância entre o que as evidências sugerem e a prática

clínica atual é fundamental para aumentar a relevância da nutrição na oncologia. Na passagem bíblica de Mateus 15:14, Jesus dirige uma crítica aos fariseus: “Deixai-os. São cegos condutores de cegos. Ora, se um cego guiar outro cego, ambos cairão na cova”¹². A narrativa é comumente interpretada como uma metáfora, para descrever uma situação em que uma pessoa sem conhecimento é aconselhada por outra pessoa que também não tem conhecimento algum sobre determinado assunto. Da mesma forma, se os profissionais de saúde pretendem diagnosticar e tratar a caquexia com eficácia, eles devem primeiro assumir que o problema existe.

Neste contexto, Laviano e Fearon¹³ ressaltam a importância de especialistas em nutrição oncológica questionarem a abordagem aos colegas de outras especialidades, que não estão familiarizados com questões relacionadas à nutrição. Embora a comunidade nutricional esteja ciente do impacto da nutrição no tratamento, estes benefícios podem fazer pouco sentido para profissionais não especialistas. Sendo assim, os autores ressaltam que as barreiras do conhecimento e terminológicas aumentam o distanciamento e reconhecimento das questões nutricionais¹³. A comunidade nutricional deve trabalhar para ampliar a consciência dos profissionais e padronizar as definições e desenvolver marcadores reproduzíveis e confiáveis para a CC. Ou seja, assim como “Ali Baba”, só poderemos acessar a caverna do tesouro se usarmos as palavras corretas.

Nutrição um Ganho Marginal

A doutrina dos ganhos marginais argumenta que pequenas melhorias incrementais, em qualquer processo, resultam em uma melhoria significativa quando todas são somadas. Para exemplificar, quando Dave Brailsford se tornou diretor de desempenho da *British Cycling*, ele começou a dividir o objetivo de vencer corridas em suas partes componentes. Brailsford acreditava que, se fosse possível fazer uma melhoria de 1% em várias áreas, os ganhos acumulados acabariam sendo extremamente significativos¹⁴.

Transpondo a teoria do ganho marginal para a trajetória nutricional do paciente com câncer, advoga-se a necessidade de intervenções nutricionais precoces, contínuas e a longo prazo, para prevenção e recuperação do estado nutricional. Na trajetória do câncer, os pacientes sofrem sucessivos agravos na sua condição nutricional, que, por sua vez, são frequentemente subdiagnosticados ou tardiamente abordados, o que torna o tratamento ineficaz. Sendo assim, sugere-se que as intervenções nutricionais para lidar com a complexidade da CC não devem ser avaliadas em um contexto específico e isolado. Contudo, os resultados contraditórios ou pouco específicos dos estudos publicados sobre intervenções nutricionais focam períodos ou fases de tratamentos específicos, muitas vezes não alcançando

resultados clinicamente significativos. Neste sentido, se a assistência nutricional fosse ofertada em todas as fases do tratamento do câncer, promovendo pequenos ganhos marginais, provavelmente, os resultados, a longo prazo, poderiam ser drasticamente alterados.

A analogia descrita por Fearon¹⁵ remete o tratamento da caquexia à locomotiva a vapor. Para obter mais velocidade, pode não ser necessário um motor maior. Em vez disso, um motor funcionando bem, com combustível suficiente e um motorista motivado, são os recursos a serem focados. Assim sendo, deve haver um histórico de cuidados para a CC. Os indivíduos precisam receber abordagem nutricional e exercícios físicos adequados (motor funcionando bem), receber terapia nutricional conforme necessário (combustível) e serem tratados para reduzir a inflamação sistêmica e, consequentemente, a fadiga (motorista motivado).

Tais considerações destacam o papel da assistência nutricional com potenciais ganhos marginais na trajetória do câncer, que podem ocasionar resultados mais significativos no manejo da CC. Além do manejo nutricional adequado, é importante que os estudos avaliem abordagens combinadas de nutrição, exercícios e fármacos. Isso porque é evidente que, para um problema multifatorial, a solução também deverá ser multidimensional, sendo necessário produzir evidências científicas mais robustas.

Em face ao exposto, mudanças nos paradigmas assistenciais atuais são necessárias para abordar as situações complexas que acompanham o suporte a longo prazo do câncer. Devido ao caráter crônico da doença e pelo avanço das possibilidades de tratamento antitumoral que não curam a doença, mas prolongam a “jornada” clínica dos pacientes, os serviços de saúde e as equipes multidisciplinares serão constantemente desafiadas a fornecer um plano de cuidados cada vez mais individualizado e especializado. A importância crescente de prover resultados centrados no paciente, tais como a melhora do estado nutricional e da QV, imputará a necessidade de gerenciar aspectos multidimensionais no planejamento da assistência nutricional em oncologia, das quais se destaca a CC.

CONCLUSÃO

Neste artigo, destacamos a necessidade urgente de conscientização sobre a CC e de uma abordagem colaborativa entre os especialistas de nutrição e de oncologia. Além do subdiagnóstico, a implementação de intervenções precoces para CC são pontos sensíveis para reflexão. Por fim, destaca-se a obrigatoriedade do nutricionista no contexto da atuação multidisciplinar, com o objetivo de prevenir o “incêndio florestal” e mudar o cardápio, por meio de cuidados que promovam ganhos sustentados, como pontos imprescindíveis para o sucesso da abordagem da CC. Não se deve

esperar mais um século para dar o primeiro passo. Embora distante do cenário ideal, as limitações atuais não devem se tornar impeditivas para mitigarmos o problema e adiarmos a implementação de melhorias. Não devemos permitir que o perfeito se torne inimigo do bom.

REFERÊNCIAS

- Peterson SJ, Mozer M. Differentiating sarcopenia and cachexia among patients with cancer. *Nutr Clin Pract*. 2017;32(1):30-9.
- Warren S. The immediate causes of death in cancer. *Am J Med Sci*. 1932;184(5):610-5.
- Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol*. 2011;12(5):489-95.
- Baracos VE, Martin L, Korc M, Guttridge DC, Fearon KCH. Cancer-associated cachexia. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;18;4:17105.
- Orsso CE, Montes-Ibarra M, Findlay M, Meij BS, Schueren MAE, Landi F, et al. Mapping ongoing nutrition intervention trials in muscle, sarcopenia, and cachexia: a scoping review of future research. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2022;13(3):1442-59.
- Ferrara M, Samaden M, Ruggieri E, Vénéreau E. Cancer cachexia as a multiorgan failure: reconstruction of the crime scene. *Front Cell Dev Biol*. 2022;8;10:960341.
- Roeland EJ. Cancer cachexia: the elephant in the room? *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2022;13(1):3-4.
- Waele ED, Demol J, Caccialanza R, Cotogni P, Spapen H, Malbrain ML, et al. Unidentified cachexia patients in the oncologic setting: cachexia UFOs do exist. *Nutrition*. 2019;63-64:200-4.
- Prado CM, Anker SD, Coats AJS, Laviano A, Haehling S. Nutrition in the spotlight in cachexia, sarcopenia and muscle: avoiding the wildfire. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2021;12(1):3-8.
- Arends J, Strasser F, Gonella S, Solheim TS, Madeddu C, Ravasco P, et al. Cancer cachexia in adult patients: ESMO clinical practice guidelines. *ESMO Open*. 2021;6(3):100092.
- Sun L, Quan XQ, Yu S. An epidemiological survey of cachexia in advanced cancer patients and analysis on its diagnostic and treatment status. *Nutr Cancer*. 2015;67(7):1056-62.
- Bíblia. Rio de Janeiro: Sociedade Bíblica do Brasil; 2008.
- Laviano A, Fearon KCH. The oncology wall: could Ali Baba have got to the nutrition treasure without using the correct words? *Clin Nutr*. 2013;32(1):6-7.
- BBC News Viewpoint: should we all be looking for marginal gains? [Internet]. Londres: BBC News; 2015 [citado 2023 jul 19]. Disponível em: <https://www.bbc.co.uk/news/magazine-34247629>.
- Fearon KCH. The 2011 ESPEN Arvid Wretling lecture: cancer cachexia: the potential impact of translational research on patient-focused outcomes. *Clin Nutr*. 2012;31(5):577-82.

Local de realização do estudo: Instituto Nacional do Câncer, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Conflito de interesse: Os autores declaram não haver.