

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**

**FACULDADE DE MEDICINA**

**GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO**

**Jéssica Vianna Mansson**

**A UTILIZAÇÃO DO HORMÔNIO GRELINA NO TRATAMENTO DA CAQUEXIA:  
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

**PORTO ALEGRE**

**2014**



**Jéssica Vianna Mansson**

**A UTILIZAÇÃO DO HORMÔNIO GRELINA NO TRATAMENTO DA CAQUEXIA:  
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Nutrição, à Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Orientadora: Prof<sup>ª</sup> Gabriela Corrêa Souza

Colaboradora: Ms. Nut. Fernanda Donner Alves

PORTO ALEGRE

2014



**Jéssica Vianna Mansson**

**A UTILIZAÇÃO DO HORMÔNIO GRELINA NO TRATAMENTO DA CAQUEXIA: UMA REVISÃO  
SISTEMÁTICA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado  
como requisito parcial para obtenção do grau de  
Bacharel em Nutrição, à Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul.

A Comissão Examinadora, abaixo assinada, aprova o trabalho de conclusão de curso,  
elaborado por Jéssica Vianna Mansson, como requisito parcial para obtenção do grau de  
Bacharel em Nutrição.

**Porto Alegre, 09 de dezembro de 2014.**

**Comissão Examinadora:**

---

Profª Drª Carolina Guerini

---

Nut. Ms. Bruna Bellincanta Nicoletto

---

Profª Drª. Gabriela C. Souza



## DEDICATÓRIA

Ao meu avô amado (*in memoriam*), que tanta falta me faz.





## AGRADECIMENTOS

À Deus, pela vida.

À minha família amada pelo incentivo diário e por acreditar tanto em mim. À minha mãe e minha irmã que são e sempre serão a minha base e a minha fonte de inspiração. Amo tanto vocês!

Ao meu namorado por toda a confiança, por todo o amor, por todo o carinho, por toda a paciência e por ser quem és. Obrigada por me mostrar o caminho. Te amo!

Ao meu grupinho amado que fizeram e fazem toda a diferença no meu dia-a-dia.

À minha orientadora Gabriela Souza por toda persistência e dedicação que teve comigo em vários e incontáveis momentos, por toda a atenção, por todo o incentivo, por todo o conhecimento e, principalmente, por confiar em mim.

À nutricionista Fernanda Donner pela disponibilidade e pelo auxílio essencial para a conclusão desse trabalho.

Às nutricionistas Karina D'Almeida, Priccila Zuchinali e Bianca Fracasso pelas palavras de apoio e por toda a aprendizagem proporcionada até o momento.

E a todos que de uma forma ou de outra estiveram presentes.



“Desistir. Eu já pensei seriamente nisso, mas nunca me levei realmente a sério. É que tem mais chão nos meus olhos do que cansaço nas minhas pernas, mais esperança nos meus passos, do que tristeza nos meus ombros, mais estrada no meu coração do que medo na minha cabeça.”

*Cora Coralina*



## RESUMO

**Introdução:** A caquexia pode ser definida como “uma síndrome metabólica complexa associada à doença subjacente e caracterizada pela perda de massa muscular com ou sem perda de massa gorda”. Sabe-se que apenas a realimentação de um paciente com caquexia não é suficiente para corrigir essa síndrome metabólica. Embora não exista um tratamento específico, vários têm sido apresentados com a finalidade de, principalmente, reverter a perda de massa magra causada pela síndrome. Uma nova abordagem para o tratamento da caquexia envolve o eixo leptina/grelina/Neuropeptídeo Y. Atualmente, estudos de intervenção mostram os benefícios da utilização da grelina no tratamento da caquexia.

**Objetivo:** Realizar uma revisão sistemática a fim de avaliar a utilização do hormônio grelina no tratamento da caquexia. **Métodos:** A busca aos artigos foi realizada no período de outubro de 2013 a agosto de 2014 de forma independente por dois revisores em base de dados eletrônicas (MedLine, Scielo e Embase) utilizando como limite de publicação artigos originais, com intervenção realizada em humanos adultos, sem limite de data de publicação e nem idioma definidos, sendo utilizados os seguintes descritores: “cachexia and ghrelin” para Medline e Embase ou somente “grelina” para Scielo e filtros para ensaio clínico. O índice Kappa foi calculado para avaliar a concordância entre dois revisores independentes e as revisões e discordâncias foram avaliadas por um terceiro revisor. **Resultados:** Inicialmente 563 artigos foram encontrados e, destes, 7 (313 participantes) foram incluídos. Houve uma predominância de resultados positivos em relação a alteração nos níveis plasmáticos de hormônio do crescimento (GH), ganho de peso, aumento de massa magra e redução de perda de tecido adiposo. **Conclusão:** Embora os estudos apresentem resultados positivos, ainda existe pouca evidência sobre o uso de grelina para tratamento da caquexia. Sendo assim, sua utilização em pacientes caquéticos ainda é inconsistente. Avaliar os efeitos a

longo prazo desse hormônio nos fatores relacionados à caquexia e mortalidade ainda se faz necessário.

**Palavras-chave:** Caquexia. Grelina; Tratamento; Revisão sistemática.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1 – Representação conceitual da definição de caquexia.</b> Adaptado de EVANS <i>et al.</i> , 2008.....	22
<b>Figura 2 – Mecanismo multifatorial da caquexia cardíaca.</b> Adaptado de Pureza & Florea, 2013.....	27
<b>FIGURA 3 – Caquexia como uma síndrome de multi-órgãos.</b> Adaptado de Argilés <i>et al.</i> , 2014.....	28
<b>Figura 4 – Envolvimento do hormônio grelina na caquexia.</b> Adaptado de Ashitani; Matsumoto; Nakazato, 2009.....	31





## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

**AgRP** – Peptídeo Relacionado ao Gene Agouti

**Arg** – Arginina

**CART** – Transcritos Relacionados à Anfetamina e Cocaína

**CASCO** – Escore de Caquexia

**DEXA** – Absortometria por Dupla Emissão de Raio X

**DHA** – Ácido docosa-hexaenoico

**DPOC** – Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

**EPA** – Ácido Eicosapentaenoico

**EROs** – Espécies Reativas de Oxigênio

**ESPEN** - *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism*

**GABA** – Ácido  $\gamma$ -aminobutírico

**GH** – Hormônio do Crescimento

**GHRH** – Hormônio Liberador do Hormônio de Crescimento

**GHS-R** – Receptor do Hormônio do Crescimento

**Gln** – Glutamina

**Hb** – Hemoglobina

**IC** – Insuficiência Cardíaca

**IFN-  $\gamma$**  – Interferon Gama

**IGF-1** – Fator de Crescimento semelhante à Insulina tipo 1

**IL-1** – Interleucina-1

**IL-2** – Interleucina-2

**IL-6** – Interleucina-6

**IMC** – Índice de Massa Corporal

**MCR4** – Receptor de Melancortina do tipo 4

**NF- $\kappa$ B** – Fator NF-kappa B

**NPY** – Neuropeptídeo Y

**NYHA** – *New York Heart Association*

**PCR** – Proteína C-Reativa

**POMC** – Pró-ópio-melanocortina

**RNA** – Ácido ribonucléico

**TNF- $\alpha$**  – Fator de Necrose Tumoral Alfa

**VEF1** – Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo

**$\alpha$ -MSH** – Hormônio Alfa Estimulador de Melanócito

## SUMÁRIO

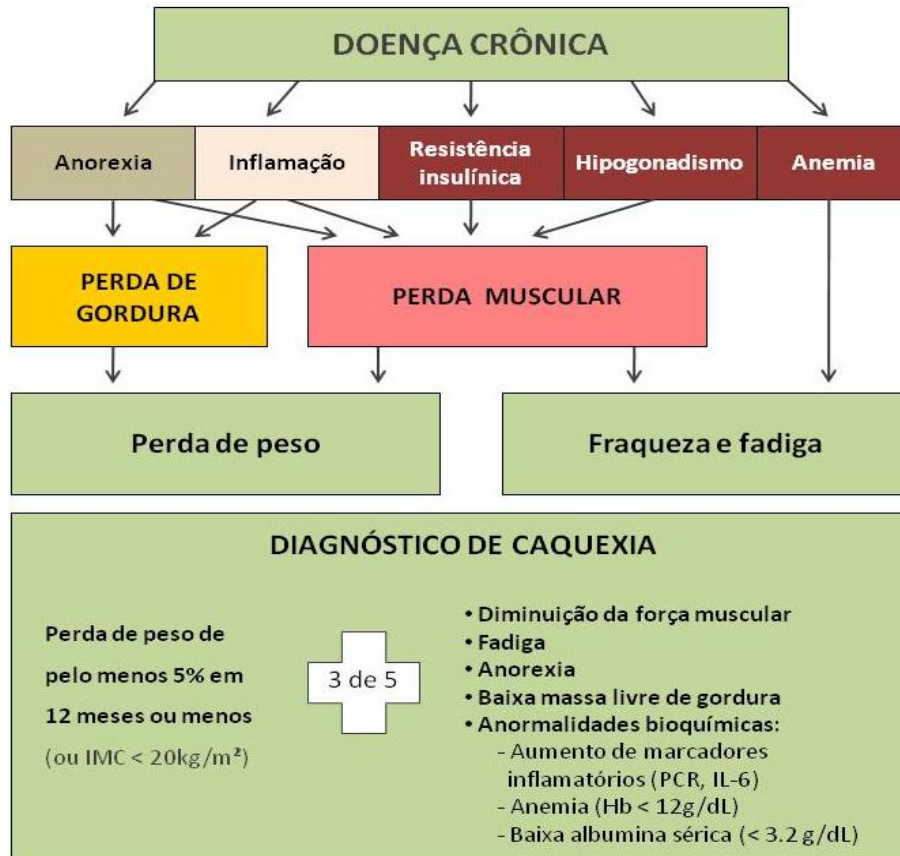
<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>21</b>
1. 1 CAQUEXIA: DEFINIÇÃO E CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS.....	21
1.2 FISIOPATOLOGIA DA CAQUEXIA .....	22
1.3 PRINCIPAIS DOENÇAS CRÔNICAS E CAQUEXIA.....	25
<b>1.3.1 Caquexia e Insuficiência Cardíaca .....</b>	<b>26</b>
<b>1.3.2 Câncer e Caquexia.....</b>	<b>27</b>
<b>1.3.3 DPOC e Caquexia .....</b>	<b>28</b>
1.4 TRATAMENTO DA CAQUEXIA .....	29
1.5 O HORMÔNIO GRELINA.....	29
<b>2 JUSTIFICATIVA .....</b>	<b>32</b>
<b>3 OBJETIVO .....</b>	<b>32</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>33</b>
<b>4 ARTIGO DE REVISÃO: “A UTILIZAÇÃO DO HORMÔNIO GRELINA NO TRATAMENTO DA CAQUEXIA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA” .....</b>	<b>40</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>65</b>

## 1 INTRODUÇÃO

### 1. 1 CAQUEXIA: DEFINIÇÃO E CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

A caquexia pode ser definida como “uma síndrome metabólica complexa associada à doença subjacente e caracterizada pela perda de massa muscular com ou sem perda de massa gorda” (Evans *et al.*, 2008). A principal característica da caquexia é a perda de peso em adultos ou crescimento inadequado em crianças e está frequentemente relacionada à anorexia, inflamação, resistência à insulina e aumento da degradação de proteínas musculares (Evans *et al.*, 2008).

Até o momento, não há um diagnóstico totalmente aceito e definido para a caquexia. Contudo, o Consenso Internacional de Caquexia (Evans *et al.*, 2008) estabeleceu critérios para a definição dessa síndrome em adultos. São eles: presença de doença crônica com perda de peso de pelo menos 5% (livre de edema) em 12 meses ou, quando perda de peso não pode ser avaliada, um índice de massa corporal (IMC)  $<20 \text{ kg/m}^2$  é aceito, mais três dos seguintes critérios **(1)** diminuição da força muscular (Gale *et al.*, 2007; Rantanen *et al.*, 2000); **(2)** fadiga (física e/ou mental como resultado de esforço e/ou incapacidade de continuar o exercício com a mesma intensidade com redução de desempenho) (Evans & Lambert, 2007); **(3)** anorexia (ingestão alimentar limitada:  $<20 \text{ kcal/kg}$  de peso corporal/dia ou  $<70\%$  do consumo habitual; ou falta de apetite) (Wilson, *et al.*, 2005); **(4)** baixo índice de massa livre de gordura (Schols *et al.*, 2005; Schutz; Kyle; Pichard, 2002) avaliado por circunferência muscular média do braço  $<$ percentil 10 para idade e sexo ou DEXA (absortometria por dupla emissão de raio X)  $<5,45$  no sexo feminino e  $<7,25$  no sexo masculino; **(5)** exames bioquímicos alterados com aumento de marcadores inflamatórios: proteína C-reativa (PCR)  $>5,0 \text{ mg/l}$ , interleucina-6 (IL-6)  $>4,0 \text{ pg/mL}$ ; hemoglobina (Hb)  $<12 \text{ g/dL}$ ; albumina  $< 3,2 \text{ g/dL}$  (Figura 1).



**Figura 1 – Representação conceitual da definição de caquexia.** Adaptado de EVANS *et al.*, 2008. \*IMC (Índice de Massa Corporal); PCR (Proteína C-Reativa); IL-6 (Interleucina-6), Hb (hemoglobina).

## 1.2 FISIOPATOLOGIA DA CAQUEXIA

A fisiopatologia da caquexia em diferentes doenças permanece sendo elucidada. É caracterizada como uma síndrome multifatorial onde há um aumento da atividade do Ciclo de Cori, do Ciclo de Krebs e da gliconeogênese, ocasionando, portanto, em um aumento no gasto energético basal (Tisdale, 1997).

Nos níveis bioquímicos e moleculares, as principais características da caquexia são as alterações profundas na neuroquímica cerebral, as quais são responsáveis pela ingestão de alimentos, e por modificações significativas que ocorrem no metabolismo de macronutrientes nos tecidos periféricos. Essas transformações resultam em resistência à insulina, aumento da lipólise e proteólise muscular acelerada (Laviano *et al.*, 2008). Além disso, diferentes citocinas, como a interleucina-1 (IL-1), interleucina-2 (IL-2), IL-6, fator de

necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), também estão relacionadas com o processo fisiológico da caquexia (Kotler, 2000; Tisdale, 1997).

O papel das citocinas pró-inflamatórias, principalmente IL-1 e TNF- $\alpha$ , na patogênese da caquexia é reconhecido há muito anos (Inui, 1999). As citocinas desempenham um papel importante na imunomodulação e têm sido implicadas inclusive na etiologia da anorexia, da perda de peso, da disfunção cognitiva, da anemia e da fragilidade (Du *et al.*, 2004; Wilkinson & Warren, 2003). Produzidas em excesso, essas citocinas são, provavelmente, a causa mais comum de caquexia observada em pacientes com doença crônica (Kotler, 2000).

Dados sugerem que a IL-1 está envolvida na mediação da disfunção do sistema melanocortina através do aumento da atividade de neurônios da pró-ópio-melanocortina (POMC) e transcritos relacionados à anfetamina e cocaína (CART) no núcleo arqueado do hipotálamo (Mantovani *et al.*, 1998; Marks *et al.*, 2003; Scarlett *et al.*, 2007). A POMC é um precursor polipeptídico clivado em peptídeos menores que são biologicamente ativos, entre eles as melanocortinas (Mountjoy *et al.*, 1992). Os efeitos biológicos das melanocortinas são mediados através de uma família de cinco receptores (MC1R a MC5R) e desempenham um papel crucial na homeostase do metabolismo energético (Laviano *et al.*, 2008; Mountjoy *et al.*, 1992). Na presença do excesso de energia os neurônios da POMC são ativados e desencadeiam a liberação de melanocortinas, que ativam os receptores do tipo 4 (MC4R), ocasionando em uma supressão da ingestão de alimentos e um aumento do gasto energético (Laviano *et al.*, 2008).

A síndrome da caquexia é caracterizada por uma resposta inadequada do hipotálamo ao *feedback* homeostático normal. Na presença dessa síndrome, embora os níveis de leptina diminuam enquanto os níveis de grelina se mantêm normais ou elevados, o consumo de energia não é maior, conforme o esperado. Em condições fisiológicas normais, os baixos níveis de leptina, hormônio anorexígeno, diminuem a atividade dos neurônios da POMC/CART e provocam o aumento no consumo energético e, da mesma forma, a elevação nos níveis de grelina, hormônio orexígeno, aumentam a ingestão de energia interagindo com NPY/peptídeo relacionado ao gene agouti (AgRP) (Baltashar *et al.*, 2005; Laviano *et al.*, 2008; Mountjoy *et al.*, 1992). Logo, parece que a síndrome da caquexia está relacionada, em parte,

a uma disfunção do sistema melanocortina, com o aumento da atividade dos neurônios da POMC/CART e diminuição da atividade dos neurônios NPY/AgRP (Laviano *et al.*, 2008).

Estudos mostram que os efeitos do sistema melanocortina sobre a ingestão alimentar e o gasto energético são dissociados, sendo relacionada com atividades dos neurônios específicos da POMC, localizados em diferentes áreas do hipotálamo (Balthasar *et al.*, 2005). Há um conjunto de neurônios, no núcleo arqueado do hipotálamo, que expressam peptídeos orexígenos, como o NPY e o AgRP. O AgRP é um antagonista endógeno do receptor MC4R, sendo contrário, portanto, aos efeitos anorexígenos do hormônio alfa estimulador de melanócito ( $\alpha$ -MSH), mostrando assim a relação funcional recíproca entre os dois subconjuntos de neurônios arqueados. Ao mesmo tempo, a atividade do sistema arqueado AgRP/NPY é suprimida, antagonizando os efeitos de  $\alpha$ -MSH em MC4R. Por outro lado, quando há depleção de energia a atividade anorexígena dos hormônios da POMC é suprimida, enquanto que a atividade orexígena nos neurônios AgRP/NPY é aumentada (Laviano *et al.*, 2008).

Há também indícios de que durante o estado catabólico, o aumento da expressão de IL-1 no hipotálamo ocorre em conjunto com o aumento da liberação de serotonina. Então, ambos interagem no núcleo arqueado para influenciar a atividade do sistema melanocortina, produzindo e mantendo a inibição de NPY/AgRP na atividade neuronal e suprimindo a inibição de hormônios da POMC/CART. Estes eventos facilitam a liberação endógena do receptor MC4R, agonista de  $\alpha$ -MSH, enquanto suprime a liberação endógena de AgRP, antagonista do receptor MC4R, resultando em uma disfunção no sistema melanocortina, o que leva a um distúrbio na homeostase do metabolismo energético (Balthasar *et al.*, 2005; Lavino *et al.*; 2008).

Com relação a perda de massa muscular, que é uma das principais causas de fadiga ocasionada na caquexia, alguns estudos têm sugerido que a actina, a actimiosina e a miosina são direcionadas seletivamente para a degradação em condições clínicas associadas com a síndrome da caquexia (Du *et al.*, 2004; Evans & Lambert, 2007; Suzuki *et al.*, 2012) e o direcionamento seletivo do músculo esquelético é, em grande parte, devido a inflamação sistêmica presente na maioria das patologias (Evans *et al.*, 2008). Além disso, as citocinas responsáveis pela inflamação ativam a transcrição nuclear do fator NF-kappa B (NF- $\kappa$ B),

resultando na diminuição da síntese muscular de proteína (Guttridge *et al.*, 2000; Wheeler *et al.*, 1999). Já IFN- $\gamma$  e TNF- $\alpha$  atuam inibindo a ativação do ácido ribonucleico mensageiro (RNAm) responsável pela síntese de miosina, além de serem altamente específicos para estimular a proteólise das cadeias pesadas desta proteína (Acharyya *et al.*; 2004). As citocinas também ativam a proteólise mediada pelo sistema ubiquitina-proteassoma, principal sistema envolvido em doenças relacionadas ao hipercatabolismo (Mitch & Goldberg, 1996).

A síntese de proteínas musculares é afetada também por baixas concentrações de fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1), o qual é um dos responsáveis por aumentar a síntese de proteínas musculares, sendo que baixas concentrações desse marcador estão associadas a patogênese da caquexia (Caregaro *et al.*, 2001). Já, os glicocorticoides inibem a síntese de proteínas e promovem a gliconeogênese e, conseqüentemente, concentrações elevadas desses hormônios em pacientes caquéticos contribuem para a proteólise e síntese alterada de proteínas (Morley; Thomas; Wilson, 2006).

Desta forma, embora a literatura mostre as possíveis causas da caquexia, a patogênese dessa síndrome é, provavelmente, mais complexa do que as vias já descritas e ainda requer muitos outros estudos para melhor esclarecer essa questão.

### 1.3 PRINCIPAIS DOENÇAS CRÔNICAS E CAQUEXIA

Devido a ampla apresentação clínica da caquexia e dos variados critérios de definição para essa síndrome, é difícil definir as taxas de prevalência e mortalidade ocasionadas. Porém, dados mostram que entre 10 e 40% dos pacientes com doenças crônicas apresentam o diagnóstico da mesma (Tan & Fearon, 2008). Em pacientes com insuficiência cardíaca (IC), foi observada a presença de caquexia em 34% dos pacientes em tratamento ambulatorial (Anker *et al.*, 2003). Estudos mostram uma incidência anual de 10% em pacientes com classes funcionais III e IV da *New York Heart Association* (NYHA) e prevalência entre 12 e 15% em classes funcionais II e IV (Anker *et al.*, 2009; Velloso *et al.*, 1992). A mortalidade em pacientes com IC e que apresentam caquexia é de 2 a 3 vezes maior quando comparada a pacientes sem caquexia (Anker *et al.*, 2009). Já em pacientes com doença pulmonar

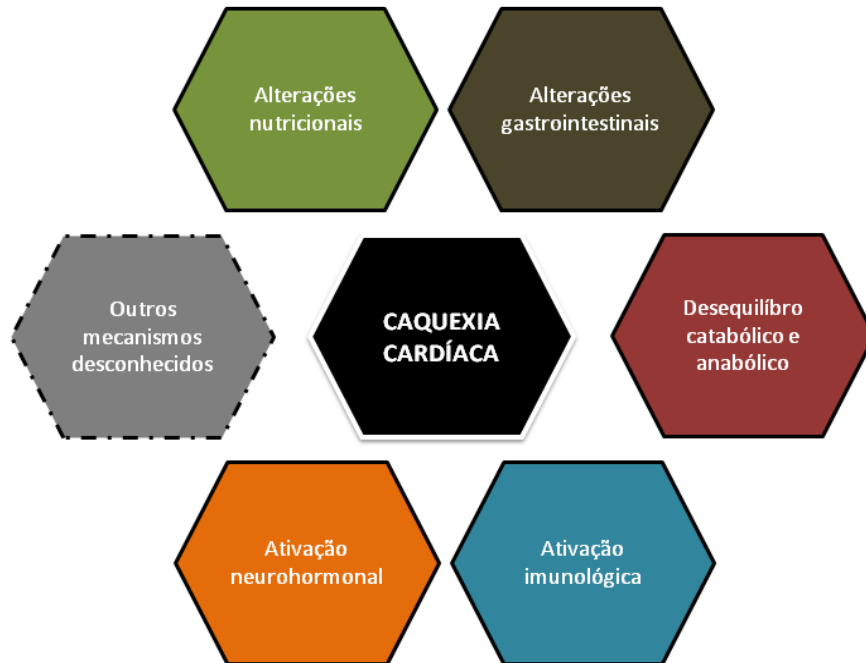


obstrutiva crônica (DPOC), a caquexia tem prevalência elevada e pode ser encontrada entre 20 e 40% dos pacientes, dependendo da fase da doença e definição de caquexia adotada (Remels *et al.*, 2013). A média de sobrevivência em pacientes com DPOC com caquexia e VEF1 (volume expiratório forçado no primeiro segundo) <50% é de 2 a 4 anos, sendo consideravelmente inferior a pacientes sem caquexia e sendo também associada a uma redução de aproximadamente 50% na sobrevivência mediana dessa população (Anker *et al.*, 2009; Schols & Gosker, 2009). Em pacientes oncológicos, aproximadamente 20% das mortes são causadas diretamente pela caquexia (Skipworth *et al.*, 2007).

### **1.3.1 Caquexia e Insuficiência Cardíaca**

Pacientes em estágio final da doença cardíaca muitas vezes apresentam caquexia e o mecanismo pelo qual essa síndrome se desenvolve ainda não está totalmente esclarecido. Sabe-se, contudo, que a IC é um processo clínico complexo, resultante da interação de vários outros fenômenos que estariam envolvidos na patogênese da caquexia cardíaca, conforme demonstrado na figura 2 (Pureza & Florea, 2013). Os pacientes com IC sofrem alterações no apetite e na ingestão de alimentos, muitas vezes relacionados ao tratamento medicamentoso, distúrbios metabólicos ou congestão hepática, má absorção e aumento das necessidades nutricionais, sendo, portanto, suscetíveis à má nutrição, a qual pode contribuir para a síndrome da caquexia cardíaca (Gibbs; Jackson; Lip, 2000).

A degradação proteica, presente em pacientes com IC, também é um fator desencadeante (Pureza & Florea, 2013). Sabe-se ainda que, nesses pacientes, há uma ativação neuro-hormonal responsável pelo aumento do gasto energético basal e ativação de mediadores inflamatórios, os quais também podem contribuir para o desenvolvimento da caquexia (Anker *et al.*, 1999). O processo de perda de massa muscular em indivíduos com IC está relacionado não somente a inatividade física, mas também a numerosos sistemas hormonais, como hormônio do crescimento (GH) e IGF-1 (Pureza & Florea, 2013).

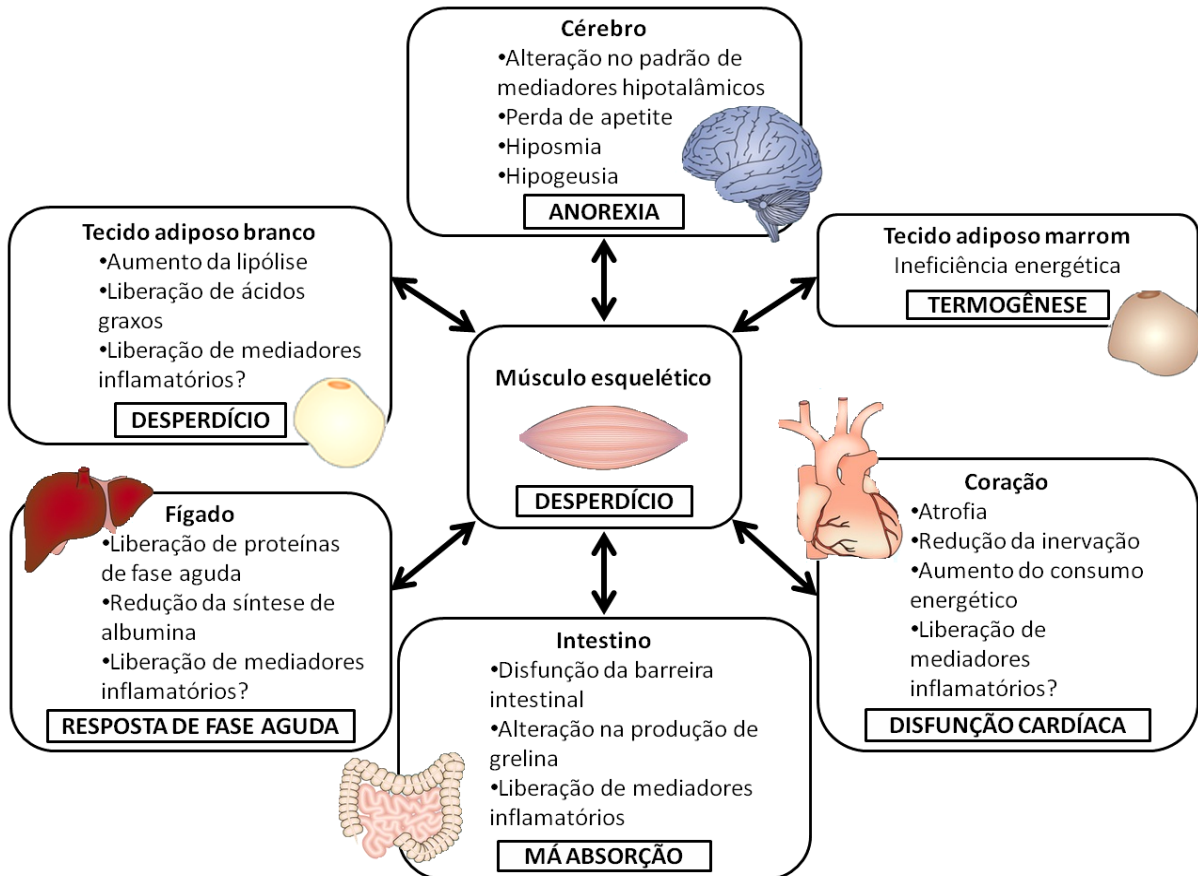


**Figura 2 – Mecanismo multifatorial da caquexia cardíaca.** Adaptado de Pureza & Florea, 2013.

### 1.3.2 Câncer e Caquexia

Em pacientes oncológicos, a ocorrência da caquexia é dependente da resposta do indivíduo à progressão do tumor, incluindo a ativação da resposta inflamatória e da ineficiência energética envolvida no metabolismo das mitocôndrias (Argilés *et al.*, 2014). Além disso, a caquexia no câncer afeta também diferentes órgãos, conforme demonstrado na figura 3.

Atualmente, a única metodologia disponível que fornece uma abordagem quantitativa dos estágios da caquexia no paciente com câncer envolve o uso do escore de CASCO (Argilés *et al.*, 2011). Esta pontuação considera cinco principais fatores: o peso corporal e perda de massa magra; anorexia; distúrbios inflamatórios, imunológicos e metabólicos; desempenho físico e qualidade de vida. A escala de pontuação varia de 0 (zero) a 100 (cem), classificando a caquexia em: leve (<25 pontos), moderada (>26 e <50 pontos), severa (>51 e <75 pontos) e terminal (>76 pontos).



**FIGURA 3 – Caquexia como uma síndrome de multi-órgãos.** Adaptado de Argilés *et al.*, 2014.

### 1.3.3 DPOC e Caquexia

A caquexia é uma das manifestações extra-pulmonares ocasionadas pela DPOC que, além de aumentar a mortalidade, está associada a uma má qualidade de vida e perda de função periférica e respiratória nesses pacientes (Engelen *et al.*, 1994; Schols *et al.*, 2005).

Pacientes com DPOC que apresentam caquexia possuem anormalidades mais graves no fenótipo muscular, no aumento do estresse oxidativo, na ativação do sistema ubiquitina-proteassoma, além de possuírem uma sinalização regenerativa prejudicada quando comparados a pacientes não caquéticos (Fermoselle *et al.*, 2012).

O aumento sistêmico de TNF- $\alpha$ , comumente encontrado em indivíduos com DPOC, tem sido considerado um mecanismo responsável pela caquexia, atrofia muscular e fadiga nesses pacientes (Barnes & Celli, 2009). Além disso, o estresse oxidativo, tradicionalmente atribuído à inflamação sistêmica, é o fator mais explorado envolvido na manutenção do

tecido muscular (Schols & Gosker, 2009). Essa inflamação sistêmica pode, então, levar à atrofia muscular e à caquexia, piorando as condições gerais do paciente (Barnes & Celli, 2009).

Logo, os objetivos da terapia nestes pacientes são centrados principalmente na melhora da função pulmonar e em seguida no estado inflamatório sistêmico no qual se encontram, sendo este um dos principais fatores responsáveis pelo desenvolvimento da síndrome da caquexia em indivíduos com DPOC (Barnes & Celli, 2009).

#### 1.4 TRATAMENTO DA CAQUEXIA

Atualmente, sabe-se que apenas a realimentação de um paciente com caquexia não é suficiente para corrigir essa síndrome metabólica (Evans *et al.*, 2008). Embora não exista tratamento específico para a caquexia, vários têm sido apresentados com a finalidade de, principalmente, reverter a perda de massa magra causada pela síndrome. Terapias e suplementação nutricional, atividade física, imunomodulação, hormônios anabólicos, corticoesteróides, estimulantes de apetite, agentes anticitocinas e antiseratoninérgicos, agentes antiinflamatórios e agentes farmacológicos são algumas das várias estratégias utilizadas para o tratamento da caquexia (Anker *et al.*, 1997; Evans *et al.*, 2008; Gould *et al.*, 2013; Isenring & Teleni, 2013; Kraft *et al.*, 2012; Laviano *et al.*, 2005; Pureza & Florea, 2013).

Todavia, embora existam diferentes opções não-farmacológicas e farmacológicas para o tratamento da caquexia, ainda não há tratamento totalmente eficaz e que não apresente efeitos adversos para os pacientes. No entanto, uma nova abordagem para o tratamento da caquexia envolve o eixo leptina/grelina/NPY (Madeddu & Mantovani, 2009).

#### 1.5 O HORMÔNIO GRELINA

A grelina, um peptídeo composto por 28 aminoácidos, predominantemente produzido pelo estômago e secretada por células oxínticas, estimula a liberação de GH no sistema nervoso central, mediada através da ativação do receptor do hormônio do crescimento do tipo 1a (GHS-R 1-A), conduzindo a um aumento na produção de IGF-1 (Cassoni *et al.*, 2004; Guillory; Splenser; Garcia, 2013). O eixo GH/IGF-1 é uma das principais vias anabólicas no músculo esquelético. O GH é um peptídeo secretado principalmente pela

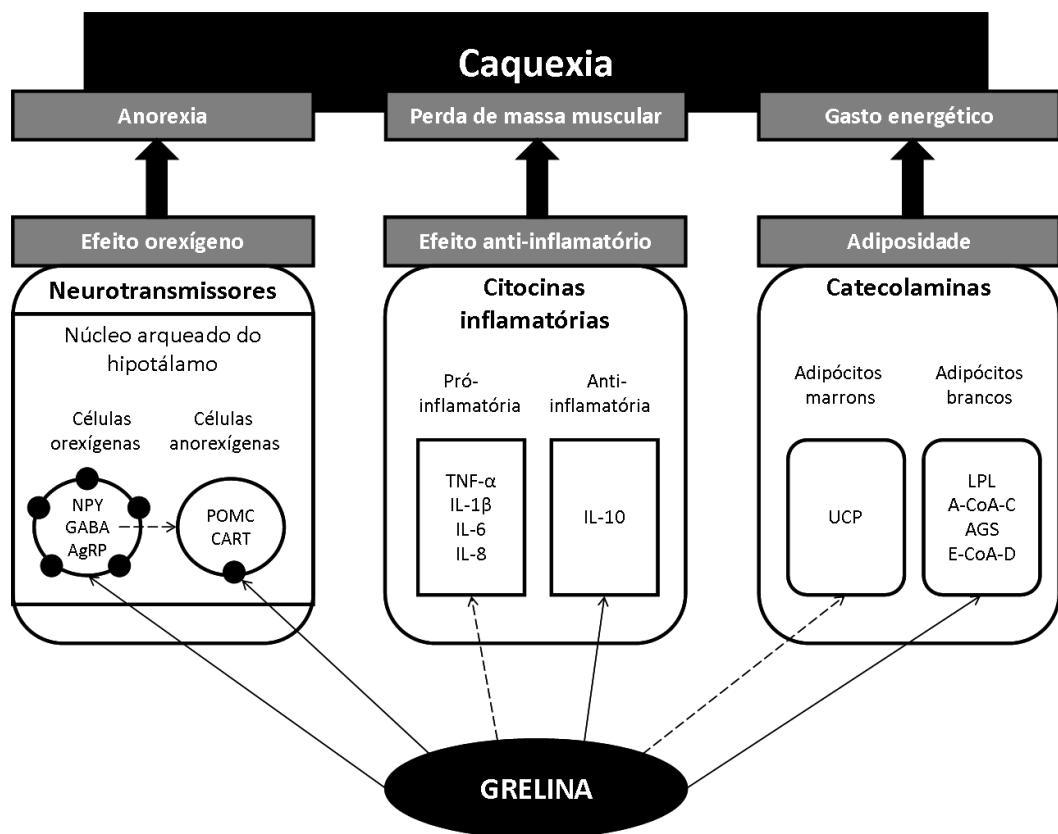
glândula pituitária anterior e sua liberação pode ser estimulada não apenas pelo hormônio liberador de hormônio do crescimento (GHRH) e grelina, mas também por mudanças metabólicas, incluindo hipoglicemia, níveis elevados de insulina, estresse e exercício (Kamegai *et al.*, 2001).

O hormônio grelina existe na forma acilada e desacilada, sendo esta última a forma mais abundante, porém, inativa em relação a liberação de GH, ou seja, não possui atividade endócrina em humanos. A expressão da grelina também tem sido descrita na glândula pituitária, no núcleo arqueado do hipotálamo, no rim, na placenta, no pâncreas endócrino e nos testículos (Cassoni *et al.*, 2004). A grelina e receptores sintéticos de GH possuem diferentes ações como: estimulação da prolactina e secreção de hormônio adrenocorticotrófico no hipotálamo, a estimulação negativa no eixo hipofisário-gonadal à nível central e periférico; estimulação do apetite e de um balanço energético positivo; controle da motilidade gástrica e secreção ácida; influência na função pancreática exócrina e endócrina e no metabolismo da glicose (Cassoni *et al.*, 2004; Lely *et al.*, 2004).

Em um estudo experimental, os autores descobriram a expressão do hormônio grelina em um grupo de neurônios adjacentes ao terceiro ventrículo, entre o dorsal, ventral, paraventricular e núcleo arqueado do hipotálamo. Esses neurônios transmitem vias eferentes para o circuito chave do hipotálamo, incluindo os que produzem NPY, AgRP, POMC e hormônio liberador de corticotropina. Os autores encontraram também que, no hipotálamo, a grelina vincula-se principalmente em terminais pré-sinápticos de neurônios de NPY e estimula a atividade deste neuropeptídeo no núcleo arqueado, além de imitar o efeito do NPY no núcleo paraventricular do hipotálamo. Então, os autores propuseram que, nesses locais, o hormônio grelina pode estimular a liberação de peptídeos orexígenos e neurotransmissores, representando dessa forma um circuito regulador da homeostase energética (Cowley *et al.*, 2003).

Sabe-se também que administração intravenosa de grelina induz a liberação aumentada de GH, alcançando-se picos de liberação entre 5-15min após a administração e retorno aos níveis basais 1h após. Sendo assim, o aumento da grelina pré-prandial e a queda da grelina no pós-prandial confirmam a hipótese de que a grelina esteja envolvida na iniciação das refeições (Cowley *et al.*, 2003; Kamegai *et al.*, 2001).

A figura 4 resume o papel deste hormônio no tratamento da caquexia. A grelina estimula o receptor GHS-R no hipotálamo, a fim de aumentar a expressão de neurotransmissores do apetite, tais como o NPY, o ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA) e AgRP. As células orexígenas e células anorexígenas são as responsáveis por mediar as ações opostas no núcleo arqueado do hipotálamo. Células orexígenas apresentam uma maior quantidade de receptores GHS-R do que as células anorexígenas. Os efeitos da grelina são, portanto, a indução da expressão de GABA para suprimir as células anorexígenas, a inibição de citocinas pró-inflamatórias - que contribuem para a perda de massa muscular e atrofia, a indução da citocina anti-inflamatória IL-10 e a inibição de adipócitos marrons e a estimulação de adipócitos brancos, com a finalidade de induzir a adiposidade (Ashitani; Matsumoto; Nakazato, 2009).



**Figura 4 – Envolvimento do hormônio grelina na caquexia.** Adaptado de Ashitani; Matsumoto; Nakazato, 2009. \*NPY (neuropeptídeo Y); GABA (ácido  $\gamma$ -aminobutírico); AgRP (peptídeo relacionado ao gene agouti); POMC (pro-ópio-melanocortina); CART (transcrito relacionado à anfetamina e cocaína); TNF- $\alpha$  (fator de necrose tumoral- $\alpha$ ); IL-1 $\beta$  (interleucina-1-beta); IL-6 (interleucina-6), IL-8 (interleucina-8); IL-10 (interleucina-10); UCP (proteína desacopladora); LPL (lípase lipoproteica); A-CoA-C (acilo-CoA-carboxilase  $\alpha$ ); AGS (ácido graxo síntese); S-CoA-D (estearoil-CoA-dessaturase). Linha contínua: estimula. Linha pontilhada: inibe.

Atualmente, estão claros quais fatores são envolvidos na regulação da secreção de grelina e sabe-se que a alimentação é o fator mais importante na liberação deste hormônio e que os níveis de glicose no sangue podem ser essenciais, visto que a administração (oral ou intravenosa) de glicose diminui a concentração de grelina no plasma (Callahan *et al.*, 2004; Cummings *et al.*, 2001; Hill; Murphy; Singer, 2012).

Sendo assim, ensaios clínicos randomizados têm mostrado os efeitos da grelina no tratamento da caquexia em diferentes patologias, principalmente na DPOC, na IC e no câncer. Os estudos referem que a grelina promova um ganho de peso e de massa magra significativos nesses pacientes, além de estimular o apetite e aumentar a ingestão energética, interferindo, dessa forma, no desenvolvimento ou instalação da caquexia (Nagaya *et al.*, 2004; Nagaya *et al.*, 2005; Strasser *et al.*, 2008).

## **2 JUSTIFICATIVA**

A caquexia é uma condição que, por associar-se com diferentes patologias, possui grande relevância clínica e, em virtude da perda de peso ocasionada, é um preditor independente de mortalidade, morbidade e de qualidade de vida. Atualmente, estudos de intervenção mostram os benefícios da utilização da grelina no tratamento da caquexia, entretanto, o tipo de hormônio utilizado, a via de aplicação e o período de utilização do hormônio são variados. Esta revisão sobre a utilização de grelina no tratamento da caquexia justifica-se devido à heterogeneidade dos estudos de intervenção, os quais apresentam diferentes desfechos no tratamento da caquexia, em diferentes populações. Sendo assim, tem-se a necessidade de avaliar os resultados encontrados até o momento.

## **3 OBJETIVO**

Realizar uma revisão sistemática a fim de avaliar a utilização do hormônio grelina no tratamento da caquexia.

## REFERÊNCIAS

ACHARYYA, S.; LADNER, K. J.; NELSEN, L. L.; *et al.* Cancer cachexia is regulated by selective targeting of skeletal muscle gene products. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 114, p. 370-378, 2004.

ANKER, S. D.; LAVIANO, A.; FILIPPATOS, G.; *et al.* ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: on cardiology and pneumology. **Clinical Nutrition**, v. 28, p. 455-460, 2009.

ANKER, S.D; NEGASSA, A; COATS, A. J.; *et al.* Prognostic importance of weight loss in chronic heart failure and the effect of treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors: an observational study. **Lancet**, v. 361, p. 1077-1083, 2003.

ANKER, S. D.; PONIKOWSKI, P. P.; CLARK, A. L.; *et al.* Cytokines and neurohormones relating to body composition alterations in the wasting syndrome of chronic heart failure. **European Heart Journal**, v. 20, p. 683-693, 1999.

ANKER, S. D.; PONIKOWSKI, P.; VARNEY, S.; *et al.* Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure. **Lancet**, v. 349, p. 1050–1053, 1997.

ARGILÉS, J. M.; LÓPEZ-SORIANO, F. J.; TOLEDO, M.; *et al.* The cachexia score (CASCO): a new tool for staging cachectic cancer patients. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, v. 2, p. 87–93, 2011.

ARGILÉS, J. M; BUSQUETS, S.; STEMMLER, B.; *et al.* Cancer cachexia: understanding the molecular basis. **Nature Reviews Cancer**, v. 14, p. 754-762, 2014.

ASHITANI, J.; MATSUMOTO, N.; NAKAZATO, M. Ghrelin and its therapeutic potential for cachectic patients. **Peptides**, v. 30, p. 1951-1956, 2009.

BALTHASAR, N.; DALGAARD, L. T.; LEE, C. E.; *et al.* Divergence of melanocortin pathways in the control of food intake and energy expenditure. **Cell**, v. 123, p. 493–505, 2005.

BARNES, P. J.; CELLI, B. R. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. **European Respiratory Journal**, v. 33, p. 1165-1185, 2009.



CALLAHAN, H. S.; CUMMINGS, D. E.; PEPE, M. S.; *et al.* Postprandial suppression of plasma ghrelin level is proportional to ingested caloric load but does not predict intermeal interval in humans. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 89, p. 1319–1324, 2004.

CAREGARO, L.; FAVARO, A.; SANTONASTASO, P.; *et al.* Insulin-like growth factor 1 (IGF-1), a nutritional marker in patients with eating disorders. **Clinical Nutrition**, v. 20, p. 251-257, 2001.

CASSONI, P.; GHÉ, C.; MARROCCO, T.; *et al.* Expression of ghrelin and biological activity of specific receptors for ghrelin and des-acyl ghrelin in human prostate neoplasm and related cell lines. **European Journal of Endocrinology**, v. 150, p. 173-184, 2004.

COWLEY, M. A.; SMITH, R. G.; DIANO, S.; *et al.* The distribution and mechanism of action of ghrelin in the CNS demonstrates a novel hypothalamic circuit regulating energy homeostasis. **Neuron**, v. 37, p. 649-661, 2003.

CUMMINGS, D. E.; PURNELL, J. Q.; FRAYO, R. S.; *et al.* A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. **Diabetes**, v. 50, p. 1714-1719, 2001.

DU, J.; WANG, X.; MIERELES, C.; *et al.* Activation of caspase-3 is an initial step triggering accelerated muscle proteolysis in catabolic conditions. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 133, p. 115-123, 2004.

ENGELEN, M. P.; SCHOLS, A. M.; BAKEN, W. C.; *et al.* Nutritional depletion in relation to respiratory and peripheral skeletal muscle function in out-patients with COPD. **European Respiratory Journal**, v. 7, p. 1793-1797, 1994.

EVANS, W. J.; LAMBERT, C.P. Physiological basis of fatigue. **American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation**, v. 86, p. 29-46, 2007.

EVANS, W. J.; MORLEY, J. E.; ARGILÉS J.; *et al.* Cachexia: a new definition. **Clinical Nutrition**, v. 27, p. 793-799, 2008.

FERMOSELLE, C.; RABINOVICH, R.; AUSIN, P.; *et al.* Does oxidative stress modulate limb muscle atrophy in severe copd patients? **European Respiratory Journal**, v. 40, p. 851–862, 2012.

GALE, C. R.; MARTYN, C. N.; COOPER, C.; *et al.* Grip strength, body composition, and mortality. **International Journal of Epidemiology**, v. 36, p. 228-235, 2007.

GARCIA, R. V.; LÓPEZ-BRIZ, E.; SANCHIS, C. R.; *et al.* Megestrol acetate for treatment of anorexia-cachexia syndrome. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 28, 2013.

GIBBS, C. R.; JACKSON, G.; LIP, G. Y. ABC of heart failure. Non-drug management. **BMJ**, v. 320, p. 366-369, 2000.

GOULD, D. W.; LAHART, I.; CARMICHAEL, A. R.; *et al.* Cancer cachexia prevention via physical exercise: molecular mechanisms. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, v. 4, p. 111-124, 2013.

GUILLORY, B.; SPLENSER, A.; GARCIA, J. The role of ghrelin in anorexia-cachexia syndromes. **Vitamins & Hormones**, v. 92, p. 61-106, 2013.

GUTTRIDGE, D. C.; MAYO, M. W.; MADRID, L. V.; *et al.* NF-B-induced loss of MyoD messenger RNA; possible role in muscle de cay and cachexia. **Science**, v. 289, p. 2363-2366, 2000.

HILL, N. E.; MURPHY K. G.; SINGER, M. Ghrelin, appetite and critical illness. **Current Opinion in Critical Care**, v. 18, p. 199-205, 2012.

INUI A. Cancer anorexia-cachexia syndrome: are neuropeptides the key? **Cancer Research**, v. 59, p. 4493-4501, 1999.

ISENRING, E. A.; TELENI, L. Nutritional counseling and nutritional supplements: a cornerstone of multidisciplinary cancer care for cachectic patients. **Current Opinion in Supportive and Palliative Care**, v. 7, p. 390-395, 2013.

KAMEGAI, J.; TAMURA, H.; SHIMIZU, T.; *et al.* Chronic central infusion of ghrelin increases hypothalamic neuropeptide Y and Agouti-related protein mRNA levels and body weight in rats. **Diabetes**, v. 50, p. 2438–2443, 2001.

KOTLER, D. P. Cachexia. *Annals of Internal Medicine*, v. 133, p. 622-634, 2000.

KRAFT, M.; KRAFT, K.; GÄRTNER, S.; *et al.* L-Carnitine supplementation in advanced pancreatic cancer (CARPAN)-a randomized multicentre trial. **Nutrition Journal**, v. 11, p. 1-6, 2012.

LAVIANO, A.; INUI, A.; MARKS, D. L.; *et al.* Neural control of the anorexia-cachexia syndrome. **American Journal of Physiology – Endocrinology and Metabolism**, v. 295, p. 1000-1008, 2008.

LAVIANO, A.; MEGUID, M. M.; INUI, A.; *et al.* Therapy insight: Cancer anorexia-cachexia syndrome-when all you can eat is yourself. **Nature Clinical Practice Oncology**, v. 2, p. 158-165, 2005.

LELY, A. J.; TSCHOP, M.; HEIMAN, M. L.; *et al.* Biological, physiological, pathophysiological, and pharmacological aspects of ghrelin. **Endocrine Reviews**, v. 25, p. 426-457, 2004.

MADEDDU, C.; MANTOVANI, G. An update on promising agents for the treatment of cancer cachexia. **Current Opinion in Supportive and Palliative Care**, v. 3, p. 258-262, 2009.

MANTOVANI, G.; MACCIÒ, A.; LAI, P.; *et al.* Cytokine involvement in cancer anorexia/cachexia: role of megestrol acetate and medroxyprogesterone acetate on cytokine downregulation and improvement of clinical symptoms. **Critical Reviews in Oncogenesis**, v. 9, p. 99–106, 1998.

MARKS, D. L.; BUTLER, A. A.; TURNER, R.; *et al.* Differential role of melanocortin receptor subtypes in cachexia. **Endocrinology**, v. 144, p. 1513-1523, 2003.

MITCH, W. E.; GOLDBERG, A. L. Mechanisms of muscle wasting. The role of the ubiquitin-proteasome pathway. **The New England Journal of Medicine**, v. 335, p. 1897-1905, 1996.

MORLEY, J. E.; THOMAS, D. R.; WILSON, M. M. Cachexia: pathophysiology and clinical relevance. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 83, p. 735-743, 2006.

MOUNTJOY, K. G.; ROBBINS, L. S.; MORTRUD, M. T.; *et al.* The cloning of a family of genes that encode the melanocortin receptors. **Science**, v. 257, p. 1248-1251, 1992.

NAGAYA, N.; ITOH T.; MURAKAMI, S.; *et al.* Treatment of cachexia with ghrelin in patients with COPD. **Chest Journal**, v. 128, p. 1187-1193, 2005.

NAGAYA, N.; MORIYA, J.; YASUMURA Y.; *et al.* Effects of ghrelin administration on left ventricular function, exercise capacity, and muscle wasting in patients with chronic heart failure. **Circulation**, v. 110, p. 3674-3677, 2004.

PUREZA, V.; FLOREA, V. G. Mechanisms for cachexia in heart failure. **Current Heart Failure Reports**, v. 10, p. 307-314, 2013.

RANTANEN, T.; HARRIS, T.; LEVEILLE, S. G.; *et al.* Muscle strength and body mass index as long-term predictors of mortality in initially healthy men. **The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences**, v. 55, p. 168-173, 2000.

REMELS, A. H.; GOSKER, H. R.; LANGEN, R. C.; *et al.* The mechanisms of cachexia underlying muscle dysfunction in COPD. **Journal of Applied Physiology**, v. 114, p. 1253-1262, 2013.

SCARLETT J. M.; JOBST E. E.; ENRIORI P. J.; *et al.* Regulation of central melanocortin signalling by interleukin-1 beta. **Endocrinology**, v. 148, p. 4217-4225, 2007.

SCHOLS, A. M.; BROEKHUIZEN, R.; WELING-SCHEEPERS, C. A.; *et al.* Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 82, p. 53-59, 2005.

SCHOLS, A. M.; GOSKER, H. R. The pathophysiology of cachexia in chronic obstructive pulmonary disease. **Current Opinion in Supportive and Palliative Care**, v. 3, p. 282-287, 2009.

SCHUTZ, Y.; KYLE, U. U.; PICHARD, C. Fat-free mass index and fat mass index percentiles in Caucasians aged 18-98 y. **International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders**, v. 26, p. 953-960, 2002.

SKIPWORTH, R. J.; STEWART, G. D.; DEJONG, C. H.; *et al.* Pathophysiology of cancer cachexia: much more than host-tumour interaction? A review on other contributing causes of cancer cachexia outwith the classical host-tumour interaction. **Clinical Nutrition**, v. 26, p. 667-676, 2007.

STRASSER, F.; LUTZ, T. A.; MAEDER, M. T; *et al.* Safety, tolerability and pharmacokinetics of intravenous ghrelin for cancer-related anorexia/cachexia: a randomised, placebo-controlled, double-blind, double-crossover study. **British Journal of Cancer**, v. 98, p. 300-3008, 2008.

SUZUKI, H.; ASAKAWA, A.; AMITANI, H.; *et al.* Ghrelin and cachexia in chronic kidney disease. **Pediatric Nephrology**, v. 28, p. 521-526, 2012.

TAN, B. H.; FEARON, K. C. Cachexia: prevalence and impact in medicine. **Current Opinion in Supportive and Palliative Care**, v. 11, p. 400-407, 2008.

TISDALE, M. J. Biology of cachexia. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 89, p. 1763-1773, 1997.

VELLOSO, L. G.; CSENGERI, L. F.; ALONSO, R. R.; *et al.* Malnutrition in dilated cardiomyopathy: correlation with echocardiographic indices of left ventricular function. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 58, p. 189-192, 1992.

WHEELER, M.T.; SNYDER, E.C.; PATTERSON, M. N.; *et al.* An E-box within the MHC IIB gene is bound by MyoD and is required for gene expression in fast muscle. **American Journal Physiology**, v. 276, p. 1069-1078, 1999.

WILKINSON, T. J.; WARREN, M. R. What is the prognosis of mild normocytic anemia in older people? **Internal Medicine Journal**, v. 33, p. 14-17, 2003.

WILSON, M. M.; THOMAS, D. R.; RUBENSTEIN, L. Z.; *et al.* Appetite assessment: simple appetite questionnaire predicts weight loss in community-dwelling adults and nursing home residents. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 82, p. 1074-1081, 2005.

**4 ARTIGO DE REVISÃO: “A UTILIZAÇÃO DO HORMÔNIO GRELINA NO TRATAMENTO DA CAQUEXIA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA”.**

**PERÍODICO DE ESCOLHA**

Nutrition Reviews

Tipo de artigo: *Lead Article*

Editor (es) Científico (s): International Life Science Institute (ILSI)

Área (s): Nutrição

Fator de Impacto: 5,541 (ISI Journal Citation Reports® Ranking: 2013)

ISSN online: 1753-4887

A utilização do hormônio grelina no tratamento da caquexia: uma revisão sistemática

The use of the hormone ghrelin in the treatment of cachexia: a systematic review

*Jéssica V Mansson<sup>1</sup>, Fernanda D Alves<sup>2</sup>, Gabriela C Souza<sup>1,3</sup>*

<sup>1</sup>Curso de Nutrição, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS; <sup>2</sup>Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, UFRGS; <sup>3</sup>Centro de Estudos em Alimentação e Nutrição HCPA/UFRGS.

Endereço para correspondência:

Gabriela C. Souza

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos, 2350 – Sala 2060.

Porto Alegre – RS. CEP: 90035-903

Fone: 55 51 33598843

Email: [gabriela.souza@ufrgs.br](mailto:gabriela.souza@ufrgs.br)



## 1 RESUMO

2

3 **Introdução:** Caquexia é uma síndrome complexa e multifatorial. A grelina pode ser utilizada  
4 no tratamento da caquexia por estimular a síntese de hormônio do crescimento (GH) e  
5 aumentar o apetite através da secreção de neuropeptídeo Y (NPY).

6 **Objetivo:** Realizar uma revisão sistemática a fim de avaliar a utilização do hormônio grelina  
7 no tratamento da caquexia.

8 **Métodos:** A busca aos artigos foi realizada no período de outubro de 2013 a agosto de 2014  
9 de forma independente por dois revisores em base de dados eletrônicas (MedLine, Scielo e  
10 Embase), como limites de publicação artigos originais, com intervenção em humanos  
11 adultos, sem limite de data de publicação ou idioma.

12 **Resultados:** Inicialmente 563 artigos foram encontrados e, destes, 7 (313 participantes)  
13 foram incluídos. Houve uma predominância de resultados positivos em relação a alteração  
14 nos níveis plasmáticos de GH, ganho de peso, aumento de massa magra e redução de perda  
15 de tecido adiposo.

16 **Conclusão:** Embora estudos apresentem resultados positivos, ainda existe pouca evidência  
17 sobre o uso de grelina para tratamento da caquexia. Sendo assim, sua utilização em  
18 pacientes caquéticos ainda é inconsistente.

19

20 Palavras-chave: Caquexia. Grelina. Tratamento. Revisão Sistemática.

21

22

23

24 **ABSTRACT**

25

26 **Introduction:** *Cachexia is a complex and multifactorial syndrome. Ghrelin can be used in the*  
27 *treatment of cachexia by stimulating the synthesis of growth hormone (GH) and to increasing*  
28 *the appetite by secretion of neuropeptide Y (NPY).*

29 **Objective:** *To systematically review to assess the use of the hormone ghrelin in the treatment*  
30 *of cachexia.*

31 **Methods:** *A search of the articles was conducted from October 2013 to August 2014*  
32 *independently by two reviewers in electronic databases (Medline, Embase, and Scielo), as*  
33 *limits of publishing original articles, with intervention in adult humans, no publication date*  
34 *limits or language.*

35 **Results:** *Initially 563 articles were found, and of these, 7 (313 participants) were included.*  
36 *There was a predominance of positive results in relation the change in plasma GH levels,*  
37 *weight gain, lean mass increase and reduction of fat loss.*

38 **Conclusion:** *Although studies show positive results, there is little evidence about the use of*  
39 *ghrelin for treatment of cachexia. Thus, their use in cachectic patients is still inconsistent.*

40

41 **Keywords:** *Cachexia. Ghrelin. Treatment. Systematic Review.*

42

43

44

45

46

47

## 48 INTRODUÇÃO

49

50 A caquexia pode ser definida como “uma síndrome metabólica complexa associada à  
51 doença subjacente e caracterizada pela perda de massa muscular com ou sem perda de  
52 massa gorda”<sup>1</sup>. A principal característica da caquexia é a perda de peso em adultos ou  
53 crescimento inadequado em crianças e está frequentemente relacionada à anorexia,  
54 inflamação, resistência à insulina e aumento da degradação de proteínas musculares<sup>1</sup>.

55 Devido a ampla apresentação clínica da caquexia e dos variados critérios de definição  
56 para essa síndrome, é difícil definir as taxas de prevalência e mortalidade ocasionadas.  
57 Porém, dados mostram que entre 10 e 40% dos pacientes com doenças crônicas apresentam  
58 o diagnóstico de caquexia<sup>2</sup>.

59 Atualmente, sabe-se que apenas a realimentação de um paciente com caquexia não  
60 é suficiente para corrigir essa síndrome metabólica<sup>1</sup>. Embora não exista tratamento  
61 específico para a caquexia, vários têm sido apresentados com a finalidade de,  
62 principalmente, reverter a perda de massa magra causada pela síndrome. Terapias e  
63 suplementação nutricional, atividade física, imunomodulação, hormônios anabólicos,  
64 corticoesteróides, estimulantes de apetite, agentes anticitocinas e antiserotoninérgicos,  
65 agentes antiinflamatórios e agentes farmacológicos são algumas das várias estratégias  
66 utilizadas para o tratamento da caquexia<sup>1,3-5</sup>.

67 Uma nova abordagem para o tratamento da caquexia envolve o eixo  
68 leptina/grelina/NPY. O hormônio grelina, um peptídeo composto por 28 aminoácidos,  
69 produzido principalmente no fundo do estômago, estimula a síntese de hormônio do  
70 crescimento (GH) e aumenta o apetite através da secreção de NPY<sup>6</sup>. Por estes motivos, a  
71 grelina tem sido estudada no tratamento da caquexia em diferentes patologias.

72 Atualmente, estudos de intervenção mostram os benefícios da utilização da grelina  
73 no tratamento da caquexia. Em estudos com pacientes oncológicos que receberam  
74 intervenção com hormônio grelina, os autores encontraram resultados significativos no  
75 aumento do consumo energético, no aumento de apetite, na redução da perda de tecido  
76 adiposo e no aumento do tecido muscular<sup>7-9</sup>, sendo encontrados resultados semelhantes em  
77 pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), além de uma melhora na força  
78 muscular respiratória<sup>10</sup>. A intervenção com grelina também mostrou resultados positivos  
79 com relação a capacidade funcional em alguns pacientes com insuficiência cardíaca (IC) e  
80 DPOC<sup>10,11</sup>.

81 Entretanto, o tipo de hormônio utilizado, a via de aplicação e o período de utilização  
82 do hormônio são variados. Sendo assim, para entender melhor os desfechos encontrados  
83 com a utilização do hormônio grelina no tratamento da caquexia, realizamos uma revisão  
84 sistemática com ensaios clínicos randomizados que incluíram pacientes caquéticos, os quais  
85 receberam intervenção o hormônio grelina ou placebo a fim de analisarmos os variados  
86 desfechos encontrados.

87

## 88 **MATERIAIS E MÉTODOS**

89

### 90 **Estratégia de busca e seleção de estudos**

91 Para a realização da presente revisão sistemática, a busca aos artigos foi realizada no  
92 período de outubro de 2013 a agosto de 2014 em base de dados eletrônicas (MedLine,  
93 Scielo e Embase) utilizando como limite de busca artigos originais, do tipo ensaio clínico,  
94 com intervenção realizada em humanos adultos, sem limite de data de publicação e nem

95 idioma definidos, sendo utilizada a combinação dos seguintes descritores: “cachexia and  
96 ghrelin” para Medline e Embase ou somente “ghrelina” para Scielo.

97 A revisão sistemática seguiu o protocolo Preferred Reporting Items for Systematic  
98 Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)<sup>12</sup>. Inicialmente, os artigos foram selecionados de  
99 acordo com o título e resumo. As referências dos artigos de revisão também foram  
100 analisadas para reduzir a chance de perdas. O índice Kappa foi calculado para avaliar a  
101 concordância entre os dois revisores independentes e as revisões e discordâncias foram  
102 avaliadas por um terceiro revisor.

103

#### 104 **Critérios de elegibilidade**

105 Artigos foram considerados elegíveis quando apresentavam: pacientes adultos com  
106 diagnóstico de caquexia (qualquer definição), tipo de hormônio utilizado, via e dose de  
107 administração do hormônio, tempo de intervenção, desfechos e delineamento de ensaio  
108 clínico.

109

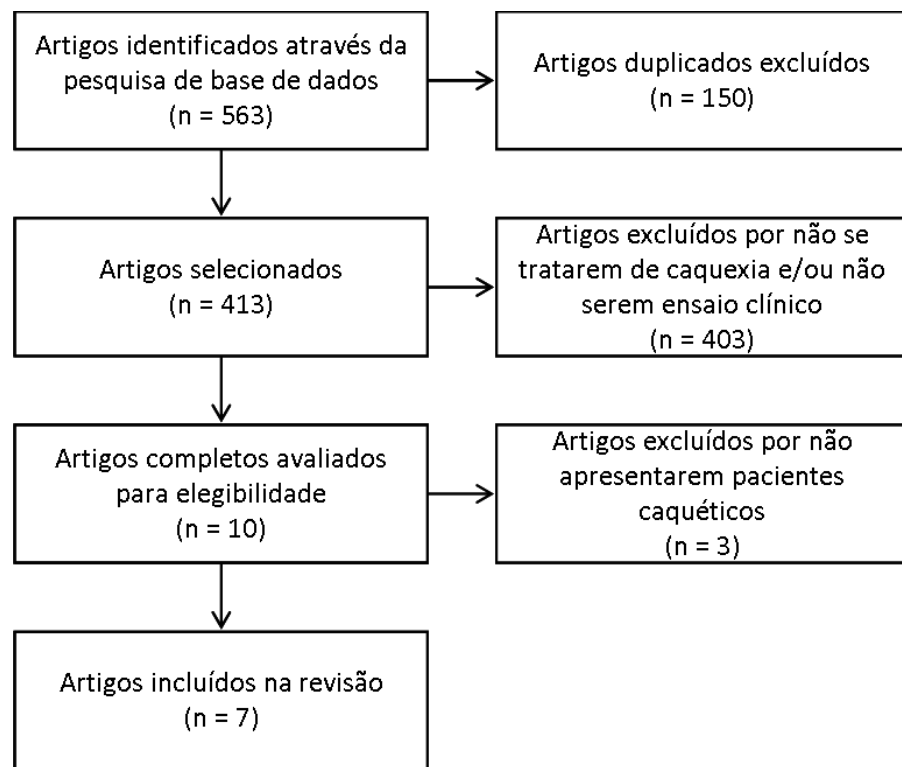
#### 110 **Extração de dados e qualidade dos estudos**

111 A extração de dados foi realizada de forma independente por dois revisores, em  
112 duplicata, utilizando-se uma planilha pré-elaborada. Os dados extraídos incluíam: ano de  
113 publicação, população do estudo, presença de comorbidades, dados de composição  
114 corporal, média de idade, critério de caquexia adotado, dose, administração, tipo de  
115 hormônio e desfechos. A qualidade dos estudos foi avaliada de acordo com os critérios de  
116 risco para viés da Cochrane<sup>13,14</sup>, que avalia 7 domínios dos ensaios clínicos, categorizados em  
117 “baixo risco de viés”, “alto risco de viés” e “risco de viés incerto”.

118 **RESULTADOS**

119

120 Dos 563 artigos previamente encontrados pela busca nas bases de dados, foram  
 121 selecionados 10 artigos completos para análise de conteúdo. Desses, 3 foram excluídos, pois  
 122 os participantes não apresentavam caquexia (Figura 1). Os 7 estudos incluídos para a revisão  
 123 sistemática foram publicados entre os anos de 2004 e 2013. A concordância entre os  
 124 revisores foi substancial:  $\kappa = 0,6$  ( $p < 0,001$ ).



125

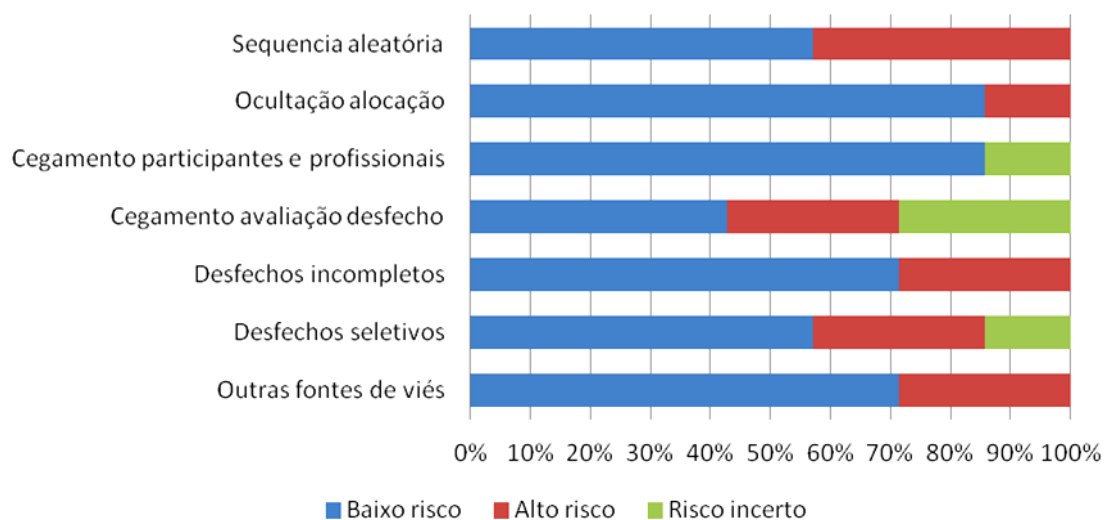
126 Figura 1. Fluxograma da seleção de estudos

127

128 Nessa revisão foi incluído um total de 313 participantes, sendo 214 pertencentes aos  
 129 grupos que receberam intervenção com o hormônio grelina e 99 pertencentes aos grupos  
 130 controle/placebo. As características dos estudos selecionados, tipo de hormônio, dose e via  
 131 de administração e os critérios de caquexia adotados estão descritos na Tabela 1. Dos artigos  
 132 inclusos, apenas 1 (um) apresentou pacientes hospitalizados<sup>11</sup>. Os estudos foram compostos

133 principalmente por participantes do sexo masculino, a população era composta de pacientes  
 134 IC, DPOC e oncológicos e as vias de intervenção utilizadas foram oral, subcutânea e  
 135 intravenosa, sendo esta a mais predominante.

136 Dos 7 artigos incluídos, houve uma predominância de baixo risco de viés em todos os  
 137 domínios avaliados, com uma média percentual de 67%. A figura 2 mostra as proporções de  
 138 risco de viés de acordo com cada domínio estabelecido pela Cochrane.



139

140 Figura 2 – Gráfico de risco de viés dos artigos incluídos para revisão sistemática

141

142 Os principais desfechos encontrados nos estudos foram relacionados com  
 143 composição corporal, apetite e consumo alimentar, qualidade de vida, capacidade funcional,  
 144 alterações plasmáticas de hormônios e marcadores metabólicos, eventos adversos e  
 145 desfechos relacionados com as patologias das populações estudadas (Tabela 2).

146

### 147 **Composição corporal**

148 Dos estudos analisados, apenas 1 (um) não avaliou dados de composição corporal<sup>9</sup>.

149 No estudo de Garcia et al.<sup>15</sup>, realizado com pacientes oncológicos, ao final de três semanas o  
 150 grupo que recebeu a intervenção com anamorelina, um análogo da grelina, aumentou

151 aproximadamente 1,3 kg, enquanto que o grupo placebo teve uma perda de peso de 0,3 kg.  
152 Em pacientes com DPOC observou-se um ganho de peso corporal de 1 kg após 3 semanas de  
153 intervenção<sup>10</sup> e um aumento de 3% no peso corporal<sup>16</sup> após 12 semanas. Apenas, Miki et  
154 al.<sup>17</sup> não encontraram diferença significativa no peso corporal entre os grupos nos pacientes  
155 com DPOC. E, em pacientes com IC foi encontrada apenas uma tendência ao aumento de  
156 peso (0,8 kg; p=0,09) ao final de 3 semanas de intervenção<sup>10</sup>.

157 Outro estudo com pacientes oncológicos não observou diferença estatisticamente  
158 significativa no peso corporal, entretanto, a perda de gordura foi reduzida em pacientes que  
159 receberam uma maior dose de grelina. Os pacientes que receberam a maior dose do  
160 hormônio perderam em média  $1,3\text{kg} \pm 0,7\text{kg}$  de massa gorda, enquanto os que receberam a  
161 menor dose do hormônio perderam em média  $3,7\text{kg} \pm 0,8\text{kg}$ <sup>7</sup>. Com relação à massa magra,  
162 houve um aumento de  $0,7\text{ kg}$ <sup>10</sup> e de 3 a 4% em relação ao grupo controle ao final de 12  
163 semanas<sup>16</sup> após a intervenção com grelina nos pacientes com DPOC e um aumento de 0,8 kg  
164 nos pacientes com IC<sup>11</sup>.

165

#### 166 **Apetite e consumo alimentar**

167 Quatro estudos avaliaram a melhora do apetite<sup>7,10,11,15</sup>. Um estudo com pacientes  
168 oncológicos observou que, utilizando a escala visual analógica (escore de 0 a 10), o apetite  
169 foi significativamente mais elevado nos participantes que receberam a intervenção com o  
170 hormônio grelina em maior dose do que os que receberam o hormônio em menor dose,  
171 após 8 semanas de intervenção<sup>7</sup>.

172 Com relação à ingestão energética, a média de consumo calórico destes pacientes, foi  
173 de 818 kcal para o grupo intervenção e 740 kcal para o grupo placebo, contudo, sem  
174 diferença significativa entre os grupos<sup>15</sup>.



175 O consumo alimentar foi avaliado semi-quantitativamente (contagem de calorias com  
176 base em uma escala de 10 pontos) em dois estudos e, tanto em pacientes com IC como em  
177 pacientes com DPOC, durante 3 dias consecutivos, os pesquisadores encontraram um  
178 aumento significativo no escore da ingestão alimentar nos grupos que receberam o  
179 hormônio grelina<sup>10,11</sup>.

180

### 181 **Qualidade de vida, capacidade funcional ou desempenho físico**

182 A qualidade de vida foi analisada em três estudos<sup>7,15,17</sup>. Em pacientes com DPOC não  
183 foi encontrada diferença ao avaliar a qualidade de vida entre os grupos ao final das 3  
184 semanas de acompanhamento, porém, encontrou-se uma variação significativa ( $p=0,049$ ) no  
185 tempo de efeito da grelina no grupo intervenção quando comparada ao grupo placebo nos  
186 sintomas de depressão e ansiedade que também foram avaliados<sup>17</sup>. E, em pacientes  
187 oncológicos, ao avaliar a qualidade de vida por dois tipos de questionários diferentes,  
188 também não foi encontrada variação entre os grupos ao longo do tempo, entretanto,  
189 pacientes que receberam altas doses do hormônio apresentaram significativamente uma  
190 menor ansiedade e uma maior pontuação de saúde mental ( $p<0,05$ )<sup>7</sup>. Apenas Garcia et al.<sup>15</sup>,  
191 observaram uma melhora na qualidade de vida em pacientes com câncer, verificada através  
192 de um questionário que avalia o bem-estar e o estado de fadiga, após 3 dias de tratamento  
193 com anamorelina. O grupo que recebeu a intervenção obteve uma melhora de  $\pm 12$  pontos  
194 no escore enquanto que o grupo placebo o aumento foi de  $\pm 6$  pontos no escore.

195 A capacidade funcional e/ou o desempenho físico foram avaliados em cinco  
196 estudos<sup>7,10,11,16,17</sup>. Em pacientes com DPOC, a capacidade funcional avaliada por um escore  
197 de desempenho teve uma melhora significativa do grupo que recebeu a intervenção com  
198 grelina em comparação ao grupo placebo<sup>10</sup>. E, a distância percorrida no teste de caminhada

199 de 6min, também obteve melhora significativa em dois estudos com pacientes DPOC, tendo  
200 um aumento de 62m de distância percorrida no grupo intervenção<sup>10</sup> e uma melhora  
201 semelhante após a terceira semana do protocolo de estudo tanto no grupo intervenção  
202 quanto no grupo placebo, porém, essa melhora só se manteve após 7 semanas no grupo  
203 intervenção<sup>17</sup>.

204 A força muscular, avaliada por dinamometria, obteve resultados significativos com a  
205 intervenção do hormônio grelina em dois estudos<sup>10,11</sup>. Nos pacientes com DPOC, houve um  
206 aumento de 2,7 kg/f<sup>10</sup> e nos pacientes IC um aumento de 2,2 kg/f, após 3 semanas de  
207 intervenção<sup>11</sup>. Já Miki et al.<sup>17</sup>, em pacientes com DPOC, não encontraram alterações  
208 significativas na força muscular.

209 Em relação a função pulmonar de pacientes com DPOC foi observada uma melhora  
210 significativa na força muscular respiratória, avaliada pelas pressões inspiratória e expiratória  
211 máximas, com um aumento de 10 cmH<sub>2</sub>O em ambas<sup>10</sup>. Já Miki et al.<sup>17</sup>, encontraram uma  
212 melhora na respiração no grupo intervenção com aumento significativo do pico de VO<sup>2</sup>  
213 (1,2ml/kg/min), embora não tenha sido encontrada diferença significativa entre os grupos.

214 Ainda, na IC, a fração de ejeção do ventrículo esquerdo teve um aumento  
215 significativo de 4% e uma melhora na classe funcional da *New York Heart Association* (NYHA)  
216 em 4 pacientes que receberam a intervenção com o hormônio<sup>11</sup>.

217

## 218 **Alterações plasmáticas hormonais e marcadores metabólicos**

### 219 **Hormônio do crescimento**

220 Os níveis de GH foram avaliados em todos os estudos e os resultados encontrados  
221 foram significativos. Após a administração de grelina, agudamente e/ou a longo prazo,  
222 houve um aumento do GH no grupo intervenção, independente da população em estudo,

223 quando comparado ao grupo placebo<sup>9-11,15-17</sup>. Em pacientes oncológicos, os autores  
224 encontraram uma redução nos níveis de GH ao longo do tratamento no grupo que recebeu a  
225 maior dose de grelina, enquanto que, no grupo que recebeu a menor dose de hormônio os  
226 níveis de GH também aumentaram ao final do tratamento<sup>7</sup>.

227

### 228 **IGF-1 e IGFBP-3**

229 A maioria dos estudos não encontrou alteração nos valores plasmáticos de fator de  
230 crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1) e proteína transportadora do tipo 3 de  
231 fator de crescimento semelhante a insulina (IGFBP-3). Em 11 pacientes oncológicos foram  
232 encontrados níveis estatisticamente significativos de IGF-1 após o tratamento com  
233 anamorelina (54,09 ng/mL) quando comparado com o grupo placebo (3,56 ng/mL)<sup>15</sup>. E, em  
234 pacientes com DPOC, observou-se que os níveis de IGF-1 do grupo intervenção aumentaram  
235 em comparação ao placebo, principalmente no grupo que recebeu a maior dose do  
236 hormônio, contudo, diferença entre os grupos não foi significativa ao final do estudo<sup>16</sup>. Já,  
237 Miki et al.<sup>17</sup> em pacientes com DPOC e Nagaya et al.<sup>11</sup> em pacientes com IC, encontraram  
238 apenas uma tendência para o aumento de IGF-1 ( $p=0,093$  e  $p=0,07$ , respectivamente).

239

### 240 **Grelina plasmática e outras análises**

241 Apenas três estudos avaliaram a dosagem de grelina plasmática e destes, dois  
242 encontraram resultados significativos<sup>7,9,16</sup>. Em uma amostragem esparsa de pacientes com  
243 DPOC, foi observado que os níveis de grelina plasmática aumentaram de acordo com a dose  
244 de hormônio recebida, caracterizando-se o perfil dose-dependente<sup>16</sup>. Já, em pacientes com  
245 câncer, o estudo encontrou que, no grupo com maior dosagem de grelina, foram observados

246 níveis plasmáticos elevados em jejum após 3 dias de aplicação do hormônio quando  
247 comparado ao grupo placebo<sup>9</sup>.

248 Outras análises séricas também foram avaliadas, onde albumina e pré-albumina  
249 foram avaliadas em dois estudos<sup>7,16</sup>. Apenas em pacientes com DPOC foram observados  
250 resultados significativos em ambas as doses de intervenção do hormônio grelina no  
251 aumento da albumina plasmática<sup>16</sup>. Alguns estudos inseridos nessa revisão também  
252 avaliaram a alteração da glicose plasmática após a utilização de grelina, contudo, a maioria  
253 não encontrou resultados significativos. Apenas Levinson et al.<sup>16</sup> avaliaram a interferência  
254 do hormônio grelina na hemoglobina glicada e, em comparação com a linha de base ao final  
255 do estudo, não foram encontrados resultados significativos.

256

### 257 **Tolerabilidade e toxicidade**

258 Apenas dois estudos avaliaram a tolerabilidade dos pacientes ao receberem a  
259 intervenção com o hormônio grelina<sup>9,15</sup>. Um dos estudos, considerando uma amostra de 10  
260 pacientes oncológicos, não obteve diferença nos escores médios de sintomas com a  
261 aplicação de grelina ou placebo ou entre as maiores e menores dosagens do hormônio<sup>9</sup>. Já,  
262 Garcia et al.<sup>15</sup>, também em pacientes com câncer, utilizando escala *Anderson Symptom*  
263 *Assessment Scale (ASAS)*, questionário que avalia os sintomas relatados, o grupo intervenção  
264 obteve uma maior pontuação (7,36 pontos) representando uma menor tolerabilidade  
265 quando comparado ao grupo placebo, que obteve uma menor pontuação (1 ponto).

266 Com relação a toxicidade, dois estudos<sup>7,9</sup> com pacientes oncológicos avaliaram se a  
267 aplicação do hormônio grelina teria alguma relação com a progressão do tumor e em  
268 Strasser et al.<sup>9</sup> foi observado a progressão da doença em 2 (dois) pacientes que receberam a  
269 intervenção.

## 270 **Eventos adversos**

271 Todos os estudos analisados avaliaram a incidência de eventos adversos e, apenas  
272 Lundholm et al.<sup>7</sup> não encontraram relação desses eventos com a aplicação do hormônio  
273 grelina. Os eventos adversos mais comumente encontrados foram: borborismos no  
274 estômago<sup>11,17</sup>, sensação de calor corporal<sup>9-11,17</sup>, sonolência<sup>10,11</sup>, sede<sup>10,11,17</sup>, náuseas<sup>9,15,16</sup>,  
275 constipação<sup>9,15</sup>, hematoma no local da aplicação<sup>16</sup>, aumento na frequência de evacuações<sup>9</sup>,  
276 dentre outros. Ou seja, existem vários eventos adversos possíveis, associados ao tratamento.

277 No estudo de Levinson et al.<sup>16</sup>, em pacientes com DPOC, 7 indivíduos que receberam  
278 a menor dosagem do hormônio interromperam o estudo devido a eventos adversos graves  
279 como infarto agudo do miocárdio e perfuração intestinal pequena, já no grupo que recebeu  
280 a maior dosagem do hormônio 5 indivíduos tiveram a intervenção interrompida por  
281 apresentarem pneumonia e pensamento suicida.

282

## 283 **DISCUSSÃO**

284 Esta revisão teve como objetivo avaliar os efeitos da intervenção com hormônio  
285 grelina em populações com diagnóstico de caquexia. Dos 7 estudos analisados, houve uma  
286 predominância de resultados positivos em relação a alteração nos níveis plasmáticos de GH,  
287 composição corporal e ganho de peso. Além disso, existe uma predominância de baixo risco  
288 de viés em todos os domínios avaliados, com uma média percentual de 67%.

289 A revisão sistemática mostrou que grande parte dos estudos apresentou alguma  
290 alteração na composição corporal dos indivíduos que receberam a intervenção com o  
291 hormônio grelina, seja no tecido adiposo ou no tecido muscular. Estudos mostram que a  
292 grelina favorece a adiposidade através da ativação de vias lipogênicas nos tecidos  
293 periféricos<sup>18</sup>. Além disso, estudos em animais e em humanos sugerem que GH e IGF-1

294 formem uma das vias mais importantes no metabolismo do músculo esquelético atuando  
295 sinergicamente no equilíbrio entre catabolismo e anabolismo de proteínas, além de  
296 interferirem no aumento de peso corporal<sup>22,23</sup>. Contudo, não está claro se GH age  
297 diretamente no músculo esquelético estimulando o crescimento ou se estes efeitos são  
298 mediados exclusivamente por meio de IGF-1<sup>24</sup>. O fato de as atividades promotoras de  
299 crescimento de GH e IGF-1 possuírem vias de sinalização em comum ou sobrepostas dificulta  
300 a diferenciação da atuação de ambos os hormônios<sup>25</sup>.

301 A revisão sistemática mostrou que a administração do hormônio grelina ocasionou  
302 em um aumento significativo na secreção de GH em todos os ensaios inseridos, sendo este o  
303 efeito mais consistente encontrado. Estudos mostram que este evento se deve ao fato de a  
304 grelina atuar no hipotálamo através da ativação do receptor do hormônio do crescimento do  
305 tipo 1a (GHS-R 1-A), conduzindo, dessa forma, a um aumento na produção GH<sup>24,33,34</sup>. A  
306 ligação do hormônio grelina ao receptor desencadeia a ativação da fosfolipase-C que catalisa  
307 a hidrólise de fosfatidilinositol-4,5-difosfato (PIP2) em trifosfato de inositol (IP3) e  
308 diacilglicerol (DAG). O IP3 então se liga a um receptor ativando a liberação de Ca<sup>2+</sup> para o  
309 citoplasma provocando a secreção do GH por exocitose<sup>35</sup>. A quantidade de GH liberada após  
310 a administração de grelina é muito maior do que a induzida pelo hormônio liberador de  
311 hormônio do crescimento (GHRH), indicando que a grelina seria mais potente na liberação  
312 do hormônio. Uma co-administração de grelina com GHRH e outras drogas está sendo  
313 investigada a fim de se desenvolverem novas ferramentas terapêuticas para o tratamento da  
314 caquexia e de outras síndromes<sup>36</sup>. Sendo assim, os dados sugerem que, por atuar na  
315 liberação de GH, o hormônio grelina possa ter participação também na alteração da  
316 composição corporal e da força muscular, as quais foram encontradas em alguns estudos da  
317 presente revisão.

318           Apresentamos também, nessa revisão, que alguns dos estudos inseridos obtiveram  
319 resultados significativos quanto ao aumento do apetite nos pacientes que receberam a  
320 intervenção com grelina. Atualmente, há evidências de que os efeitos orexígenos da grelina  
321 são mediados por NPY/AgRP no hipotálamo, além de antagonizar a ação da leptina,  
322 justificando assim o efeito no aumento do apetite<sup>18,26</sup>. Alguns estudos mostraram também  
323 que a grelina poderia estimular a ingestão de alimentos de forma mais eficaz que qualquer  
324 outro peptídeo<sup>27,28</sup>. Contudo, dados na literatura mostram que pacientes caquéticos  
325 geralmente possuem níveis elevados de grelina no plasma devido a uma série de distúrbios  
326 adjacentes a síndrome<sup>29-31</sup>, caracterizando uma possível resistência a este hormônio em  
327 virtude do balanço energético negativo presente<sup>32</sup>.

328           Consequentemente, as alterações que o hormônio grelina causa no apetite, na  
329 composição corporal e no consumo alimentar irão refletir na capacidade funcional e no  
330 desempenho físico de pacientes com caquexia, bem como na qualidade de vida. Em  
331 pacientes com câncer, por exemplo, uma melhora no desempenho físico refletirá,  
332 possivelmente, em melhores resultados nos tratamentos quimioterápicos e radioterápicos  
333 nos quais são submetidos na maioria das vezes<sup>37-39</sup>.

334           Os efeitos adversos encontrados nessa revisão sistemática foram variados e incluem  
335 desde eventos agudos observados no momento da aplicação do hormônio como, sonolência,  
336 sede, calor corporal, rubor no local da aplicação e ruído estomacal, até eventos de longa  
337 duração como alteração da função hepática, dor de cabeça e bronquite. Alguns eventos  
338 adversos graves também foram encontrados como infarto agudo do miocárdio e perfuração  
339 intestinal pequena. Desta forma, a utilização do hormônio grelina não está isenta da  
340 apresentação destes eventos, bem como em outros tipos de tratamento para a caquexia.

341

## 342 **Limitações dos estudos**

343           As principais limitações dos estudos foram ausência de grupo controle<sup>10</sup>, ausência de  
344 placebo<sup>11</sup>, número limitado de participantes<sup>7,15,17</sup>, administração diária não frequente de  
345 hormônio<sup>7</sup>, período curto de intervenção<sup>15,17</sup> e o fato de que os sintomas relatados devem  
346 ser explorados com cautela devido à subjetividade das análises<sup>15</sup>. Além disso, a falta de  
347 padronização dos critérios de caquexia dificulta tanto seu diagnóstico como a aplicabilidade  
348 dos tratamentos nas diferentes patologias. Foram encontrados 5 critérios diferentes de  
349 caquexia nesta revisão, sendo que nenhum estudo utilizou o critério mais completo definido  
350 pelo Consenso Internacional de Caquexia em 2008<sup>1</sup>.

351

## 352 **CONCLUSÃO**

353           Com base nos achados dessa revisão, ainda existe pouca evidência sobre a utilização  
354 de grelina para tratamento da caquexia. As principais patologias estudadas incluem: DPOC,  
355 câncer e IC. De um modo em geral, a administração de grelina aumenta os níveis séricos de  
356 GH e apresenta-se como mais uma alternativa para o aumento de peso corporal e massa  
357 magra. Em patologias com limitação da capacidade funcional a utilização do hormônio  
358 também pode trazer benefícios. A recomendação para utilização de grelina no tratamento  
359 de caquexia ainda é muito inconsistente e mais ensaios clínicos de qualidade são necessários  
360 para a verificação dos efeitos a longo prazo desse hormônio, não apenas na composição  
361 corporal, mas também em outros fatores relacionados à caquexia e mortalidade.

362

## 363 **CONFLITO DE INTERESSE**

364 Os autores declararam não ter conflito de interesses.

365



## 366 AGRADecIMENTOS

367 Ao Grupo de Insuficiência Cardíaca do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, por todo apoio e  
368 disponibilidade e à PROBIC-FAPERGS pelo incentivo à pesquisa.

369

370

371 **REFERÊNCIAS**

- 372 1. Evans WJ, Morley JE, Argilés J, et al. Cachexia: a new definition. *Clin Nutr.* 2008;27:793-  
373 799.
- 374 2. Tan BH, Fearon KC. Cachexia: prevalence and impact in medicine. *Curr Opin Clin Nutr*  
375 *Metab Care.* 2008;11:400-407.
- 376 3. Anker SD, Ponikowski P, Varney S, et al. Wasting as independent risk factor for mortality  
377 in chronic heart failure. *Lancet.* 1997;349:1050-1053.
- 378 4. Laviano A, Meguid MM, Inui A, Muscaritoli M, Rossi-Fanelli F. Therapy insight: Cancer  
379 anorexia-cachexia syndrome--when all you can eat is yourself. *Nat Clin Pract Oncol.*  
380 2005;2:158-165.
- 381 5. Pureza V, Florea VG. Mechanisms for cachexia in heart failure. *Curr Heart Fail Rep.*  
382 2013;10:307-314.
- 383 6. Madeddu C, Mantovani G. An update on promising agents for the treatment of cancer  
384 cachexia. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2009;3:258-362.
- 385 7. Lundholm K, Gunnebo L, Körner U, et al. Effects by daily long term provision of ghrelin to  
386 unselected weight-losing cancer patients: a randomized double-blind study. *Cancer.*  
387 2010;116:2044-2052.
- 388 8. Neary NM, Small CJ, Wren AM, et al. Ghrelin increases energy intake in cancer patients  
389 with impaired appetite: acute, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol*  
390 *Metab.* 2004;89:2832-2836.
- 391 9. Strasser F, Lutz TA, Maeder MT, et al. Safety, tolerability and pharmacokinetics of  
392 intravenous ghrelin for cancer-related anorexia/cachexia: a randomised, placebo-  
393 controlled, double-blind, double-crossover study. *Br J Cancer.* 2008;98:300-308.
- 394 10. Nagaya N, Itoh T, Murakami S, et al. Treatment of cachexia with ghrelin in patients with  
395 COPD. *Chest.* 2005;128:1187-1193.

- 396 11. Nagaya N, Moriya J, Yasumura Y, et al. Effects of ghrelin administration on left  
397 ventricular function, exercise capacity, and muscle wasting in patients with chronic  
398 heart failure. *Circulation*. 2004;110:3674-3679.
- 399 12. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews  
400 and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med*. 2009;151:264-269.
- 401 13. Higgins JPT, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*.  
402 Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration; 2011. Disponível em:  
403 <http://www.cochrane-handbook.org>.
- 404 14. Carvalho APV, Silva V, Grande AJ. Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos  
405 randomizados pela ferramenta de colaboração Cochrane. *Medicina Baseada em*  
406 *Evidência. Diagn Tratamento*. 2013;18:38-44.
- 407 15. Garcia JM, Friend J, Allen S. Therapeutic potential of anamorelin, a novel, oral ghrelin  
408 mimetic, in patients with cancer-related cachexia: a multicenter, randomized, double-  
409 blind, crossover, pilot study. *Support Care Cancer*. 2013;21:129-137.
- 410 16. Levinson B, Gertner J. Randomized study of the efficacy and safety of SUN11031  
411 (synthetic human ghrelin) in cachexia associated with chronic obstructive pulmonary  
412 disease. *e-SPEN Journal*. 2012;7:171-175.
- 413 17. Miki K, Maekura R, Nagaya N, et al. Ghrelin treatment of cachectic patients with chronic  
414 obstructive pulmonary disease: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-  
415 controlled trial. *PLoS One*. 2012;7:e35708.
- 416 18. Cowley MA, Smith RG, Diano S, et al. The distribution and mechanism of action of  
417 ghrelin in the CNS demonstrates a novel hypothalamic circuit regulating energy  
418 homeostasis. *Neuron*. 2003;37:649-661.
- 419 19. Nogueiras R, López M, Diéguez C. Regulation of lipid metabolism by energy availability: a  
420 role for the central nervous system. *Obes Rev*. 2010;11:185-201.
- 421 20. Theander-Carrillo C, Wiedmer P, Cettour-Rose P, et al. Ghrelin action in the brain  
422 controls adipocyte metabolism. *J Clin Invest*. 2006;116:1983-1993.
- 423 21. Varela L, Vázquez MJ, Cordido F, et al. Ghrelin and lipid metabolism: key partners in  
424 energy balance. *J Mol Endocrinol*. 2011;46:R43-63.
- 425 22. Moller N, Jorgensen JO. Effects of growth hormone on glucose, lipid, and protein  
426 metabolism in human subjects. *Endocr Rev*. 2009;30:152-177.

- 427 23. Velloso CP. Regulation of muscle mass by growth hormone and IGF-I. *Br J Pharmacol.*  
428 2008;154:557-568.
- 429 24. Guillory B, Splenser A, Garcia J. The role of ghrelin in anorexia-cachexia syndromes.  
430 *Vitam Horm.* 2013;92:61-106.
- 431 25. Ding J, List EO, Bower BD, Kopchick JJ. Differential effects of growth hormone versus  
432 insulin-like growth factor-I on the mouse plasma proteome. *Endocrinology.*  
433 2011;152:3791-3802.
- 434 26. Kamegai J, Tamura H, Shimizu T, Ishii S, Sugihara H, Wakabayashi I. Chronic central  
435 infusion of ghrelin increases hypothalamic neuropeptide Y and Agouti- related protein  
436 mRNA levels and body weight in rats. *Diabetes.* 2001;50:2438-2443.
- 437 27. Asakawa A, Inui A, Kaga T, et al. Ghrelin is an appetite-stimulatory signal from stomach  
438 with structural resemblance to motilin. *Gastroenterology.* 2001;120:337-345.
- 439 28. Wren AM, Small CJ, Abbott CR, et al. Ghrelin causes hyperphagia and obesity in rats.  
440 *Diabetes.* 2001;50:2540-2547.
- 441 29. Garcia JM, Garcia-Touza M, Hijazi RA, et al. Active ghrelin levels and active to total  
442 ghrelin ratio in cancer-induced cachexia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:2920-2926.
- 443 30. Itoh T, Nagaya N, Yoshikawa M, et al. Elevated plasma ghrelin level in underweight  
444 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*  
445 2004;170:879-882.
- 446 31. Kerem M, Ferahkose Z, Yilmaz UT, et al. Adipokines and ghrelin in gastric cancer  
447 cachexia. *World J Gastroenterol* 2008;14:3633-3341.
- 448 32. Akamizu T, Kangawa K. Therapeutic applications of ghrelin to cachexia utilizing its  
449 appetite-stimulating effect. *Peptides.* 2011;32:2295-2300.
- 450 33. Cassoni P, Ghé C, Marrocco T, et al. Expression of ghrelin and biological activity of  
451 specific receptors for ghrelin and des-acyl ghrelin in human prostate neoplasms and  
452 related cell lines. *Eur J Endocrinol.* 2004;150:173-184.
- 453 34. Kathib MN, Kathib M, Gaidhane S, Gaidhane A, Zahiruddin QS. Ghrelin for regulating  
454 appetite and energy balance: A systematic review. *Natl J Physiol Pharm Pharmacol.*  
455 2014;4:101-105.
- 456 35. Fujitsuka N, Asakawa A, Amitani H, Hattori T, Inui A. Efficacy of ghrelin in cancer  
457 cachexia: clinical trials and a novel treatment by rikkunshito. *Crit Rev Oncog.*  
458 2012;17:277-284.

- 459 36. Raimondo S, Ronchi G, Geuna S, et al. Ghrelin: a novel neuromuscular recovery  
460 promoting factor? *Int Rev Neurobiol.* 2013;108:207-221.
- 461 37. Arrieta O, Michel Ortega RM, Villanueva-Rodríguez G, et al. Association of nutritional  
462 status and serum albumin levels with development of toxicity in patients with advanced  
463 non-small cell lung cancer treated with paclitaxel-cisplatin chemotherapy: a prospective  
464 study. *BMC Cancer.* 2010;10:50.
- 465 38. Davidoff AJ, Tang M, Seal B, Edelman MJ. Chemotherapy and survival benefit in elderly  
466 patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28:2191-2197.
- 467 39. McMillan DC. Systemic inflammation, nutritional status and survival in patients with  
468 cancer. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2009;12:223-226.

**Tabela 1. Características dos estudos incluídos na revisão sistemática**

Referência	Desenho do estudo/ tipo de população	N	Média de idade±DP (anos)	Sexo	Critério de caquexia	Tipo de hormônio/ dose utilizada/ método de aplicação/ tempo de intervenção	Desfechos principais
Nagaya et al. (2004) <sup>11</sup>	Intervenção, não randomizado/IC	Total=18 Intervenção=10 (8 caquéticos) Controle=8 (6 caquéticos)	Intervenção=75* Controle=74*	Intervenção - M (70%) Controle - M (75%)	Perda não intencional de peso corporal (e não edematosa) de >7,5% do peso habitual em um período de pelo menos 6 meses.	Grelina, 2 µg/kg 2x/dia, via intravenosa, por 3 semanas	Função ventricular esquerda, capacidade de exercício e perda muscular.
Nagaya et al. (2005) <sup>10</sup>	Estudo piloto aberto/DPOC	Total= 7	76*	M (71%)	Perda não intencional de peso corporal (e não edematosa) de >7,5% do peso habitual em um período de pelo menos 6 meses.	Grelina, 2 µg/kg 2x/dia, via intravenosa, por 3 semanas	Capacidade funcional.
Strasser et al. (2008) <sup>9</sup>	ECR, Cruzado/Câncer	Total=20 Alta dose=11 Baixa dose=9	Alta dose=70* Baixa dose=66*	Alta dose - M (81%) Baixa dose - M (88%)	Não especificado.	Grelina, 2 ou 8µg/kg/dia, via intravenosa, por 3 semanas	Segurança, tolerabilidade e farmacocinética.
Lundholm et al. (2010) <sup>7</sup>	ECR/Câncer	Total=31 Alta dose=17 Baixa dose=14	Alta dose=73* Baixa dose=76*	Alta dose - M (65%) Baixa dose - M (50%)	Perda de peso corporal >5% e anorexia subjetiva.	Grelina, 13 ou 0,7 µg/kg/dia, via subcutânea, por 8 semanas	Apetite.
Levinson et al. (2012) <sup>16</sup>	ECR/DPOC	Total=192 Placebo=67 Alta dose=65 Baixa dose=60	Placebo=66,1* Alta dose=66,2* Baixa dose=64,5*	Placebo - M (57%) Alta dose - M (70%) Baixa dose - M (70%)	Perda involuntária de peso corporal (não edematoso) >5% ao longo de 12 meses ou IMC <21kg/m <sup>2</sup> para homens ou <20kg/m <sup>3</sup> para mulheres.	SUN11031 (análogo da grelina), 20 ou 40 µg/kg 2x/dia, via subcutânea, por 12 semanas	Eficácia e segurança.
Miki et al. (2012) <sup>17</sup>	ECR, Cruzado/DPOC	Total=29 Intervenção=14 Controle=15	Intervenção=70,5±6,2 Placebo=73,9±6,0	Intervenção - M (92%) Controle - M (86%)	IMC<21kg/m <sup>2</sup> .	Grelina, 2 µg/kg 2x/dia, via intravenosa, por 3 semanas	Teste de caminhada de 6min e capacidade respiratória.
Garcia et al. (2013) <sup>15</sup>	ECR, Cruzado/Câncer	Total=16 Intervenção=7 Controle=9	Anamorelina— placebo=61,9±10,29 Placebo— anamorelina= 62,9±8,43	Anamorelina—placebo M (56%) Placebo— anamorelina M (86%)	Perda involuntária de peso corporal (não perioperatório e não edematoso) ≥5% em um período de 6 meses.	Anamorelina (análogo da grelina), 50 mg/dia (2 cápsulas de 25mg), via oral, por 3 dias	Efeito a curto prazo e potencial terapêutico.

ECR – Ensaio clínico randomizado; DPOC – Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; IC – Insuficiência Cardíaca; M – Masculino; IMC – Índice de Massa Corporal; \*DP não informado.

Tabela 2. Principais desfechos encontrados no tratamento da caquexia com grelina

Referência	Grelina plasmática	Composição corporal	Consumo alimentar/Apetite	Desempenho físico/Capacidade funcional	GH plasmático	Marcadores metabólicos	Outros
Nagaya et al. (2004) <sup>11</sup>	NA	↑ massa magra (p<0,05) no GI. Teor mineral ósseo, peso corporal e massa gorda: NS.	↑ consumo alimentar no GI (p<0,05).	↑ capacidade do exercício no GI (p<0,05). ↑ FE VE (p<0,05) associado com uma ↓ do VSF e ↑ da MVE no GI. ↑ força muscular (p<0,01) no GI.	Única administração de grelina ↑ GH plasmático (p<0,001). Diferença NS entre o nível basal de GH antes e após a intervenção.	Norepinefrina, epinefrina e BNP: ↓ no GI (p<0,05). IGF-1, glicose, insulina, cortisol, TNF-a e IL-6: NS.	NA
Nagaya et al. (2005) <sup>10</sup>	NA	↑ peso corporal, IMC e massa magra (p<0,05) no GI. Massa gorda: NS.	↑ consumo alimentar no GI (p<0,05).	↑ capacidade funcional (p<0,01), distância percorrida em 6min e força muscular no GI (p<0,05). PIM e PEM: ↑ (p<0,05). Função pulmonar via espirometria: NS.	Única administração de grelina ↑ GH plasmático (p<0,001).	Norepinefrina plasmática: ↓ no GI (p<0,05). IGF-1, glicose, insulina, cortisol, TNF-a e IL-6: NS.	NA
Strasser et al. (2008) <sup>9</sup>	↑ no GI de alta dose de hormônio (p<0,001).	NA	NS/NA	NA	Média das diferenças do pico de GH em relação a linha de base foram > no GI de alta dose de hormônio vs. GI de baixa dose (p=0,004).	Glicose sanguínea: comparação com o basal foi > quando comparado ao GI de baixa dose de hormônio (p=0,005) e alta dose (p=0,01). IGF-1: NS.	Tolerabilidade (n=10): NS. Toxicidade: 2 pacientes apresentaram progressão da doença.
Lundholm et al. (2010) <sup>7</sup>	NS	Perda de gordura < no GI de alta dose de hormônio (p<0,04). Peso corporal e tecido magro: NS.	Apetite > no GI de alta dose de hormônio (p<0,02).	NS	Níveis basais ↓ no GI de alta dose de hormônio (p<0,05).	Albumina sérica, insulina, IGF-1, TG, AG e glicose: NS	Qualidade de vida e toxicidade: NS.
Levinson et al. (2012) <sup>16</sup>	↑ no GI vs. GP.	Peso corporal ↑ no GI de baixa (p=0,020) e alta (p<0,001) dose de hormônio. Massa magra > no GI vs. GP (p<0,01). Massa gorda: NS.	NA	NS	↑ média de GH nos GI vs. GP (p<0,001). Pacientes com caquexia avançada: ↑ média de GH (p<0,001).	Pré-albumina: ↑ em ambos os GI vs. GP (20 µg/kg p=0,008; 40 mg/kg p=0,039). IGF-1, glicose plasmática e HbA1C: NS.	Eletrocardiograma: NS.

Miki et al. (2012) <sup>17</sup>	NA	Peso corporal: NS	NA	<p>Teste de caminhada de 6min e pico de VO<sup>2</sup>:NS.</p> <p>Na semana 7, a média do ↑ da PEM no GI foi diferente quando comparada ao GP (p=0,015).</p> <p>Teste de função pulmonar e força muscular: NS.</p>	Única administração de grelina ↑ GH da linha de base e o efeito manteve-se na semana 3 (p<0,0001).	IGF-1, TNF-α, IL-6, norepinefrina: NS	Qualidade de vida: NS
Garcia et al. (2013) <sup>15</sup>	NA	Peso corporal ↑ no GI vs. GP (p=0,016).	NS	NA	> no GI vs. GP (p <0,001).	IGF-1 e IGFBP-3 (n=11): ↑ IGF-1 no GI vs. GP (p<0,001); ↑ médio de IGFBP-3 no GI vs. GP (p=0,012); Prolactina e glicose: ↑ no GI (p=0,008 e 0,042, respectivamente).	Tolerabilidade: média de sintomas relatados foi > no GI vs. GP (p <0,002); Qualidade de vida: pontuação total ajustada pela média foi melhorada com 3 dias de tratamento com anamorelina (p=0,018).

NA – não avaliado; GI – grupo intervenção; NS – não significativo; NYHA – *New York Heart Association*; FEVE – fração de ejeção do ventrículo esquerdo; VSF – volume sistólico final; MVE – massa ventricular esquerda; GH – hormônio do crescimento; BNP – peptídeo natriurético cerebral; IMC – índice de massa corporal; PIM – pressão inspiratória máxima; PEM – pressão expiratória máxima; IGF-1 – fator de crescimento semelhante à insulina do tipo 1; TNF-α – fator de necrose tumoral-α; IL-6 – interleucina-6; TG – triglicérides; AG – ácido graxo; GP – grupo placebo; HbA1C – hemoglobina glicada; IGFBP-3 - proteína transportadora do tipo 3 de fator de crescimento semelhante à insulina.

## ANEXO A – NORMAS DA REVISTA NUTRITION REVIEWS

### Manuscript preparation

*Cover letter.* The cover letter should address the following topics: description of the work and its novelty; authorship; and originality. The description of the work should clearly indicate what novel contribution the submitted article makes to the existing literature. A statement should indicate that all listed authors meet the criteria for authorship (see *Authorship and Originality* entry above) and that no individual meeting these criteria has been omitted. Regarding originality, the following should be declared or, if untrue, explained: 1) the submitted article represents the original work of the authors; 2) the article is not currently under consideration elsewhere, nor has it been previously published in the same or substantially similar form; and 3) no copyright to any other work was breached in the manuscript's creation.

*Manuscript format.* Manuscripts should be prepared electronically using word-processing software, preferably Microsoft Word. Article pages should be formatted as double-spaced and left-justified text with 1-inch margins and 12-point type. Pages and lines must be numbered.

*Length restrictions.* Articles in any category must be formatted as indicated in the *Manuscript format* guidelines section and may not exceed 50 double-spaced pages in length, including references and illustrative material. Each article should provide a focused, concise, and objective investigation of a clearly defined topic.

*Supporting information.* The option to publish certain material as "Supporting Information" in an online-only format is provided. Authors are encouraged to make use of this option to accommodate material that may be of interest to the reader but is not integral to the work itself. Examples would include extensive summary tables and appendices. It is particularly important that the main text of an article include everything essential for a complete understanding of the review and that the main text stand alone from the Supporting Information. Readers should not need to toggle between documents to obtain or understand information. If references are included in Supporting Information documents,



they should be listed at the end of each document and appear in a numerical sequence pertaining solely to that document.

*Cover page.* The following information should be included on the cover page:

*Article type.* Choose one of the article types in which the journal specializes. Editors may change this designation if they find the article is better suited to another category.

*Title.* The title of the article should be short (200 characters or less), specific, and accurately describe the topic of the work. Abbreviations and acronyms should not be used unless they are widely recognized and generally understood, e.g. HIV, DNA. Articles and phrases such as “the use of,” “the treatment of,” and “a report of” should be avoided.

*Author names.* Please list the first name, middle initial(s), and last name of each author in descending order of their contributions to the article. Individuals who provided technical or administrative support should be recognized in the Acknowledgments section.

*Author affiliations.* The names of all authors affiliated with a particular institution should be listed directly above the affiliation. Each affiliation should include the department, institution, city, state (spelled out, if applicable), and country.

*Corresponding author.* The name, complete mailing address, telephone and e-mail address should be provided for the author responsible for correspondence.

*Abstract.* An abstract clearly outlining the topic and primary objective of the review, methods of data sourcing and extraction, data synthesis (as applicable), and conclusions must be included with each article. The length should not exceed 170 words for Lead, Special, and Nutrition Science ↔ Policy papers or 125 words for Emerging Science and Nutrition in Clinical Care papers. Abstracts exceeding these word limits will be shortened during copyediting. References, tables, and figures should not be cited in the abstract.

*Key words.* At least three to five key words or phrases should be provided.

## Sections and headings

*Narrative reviews.* Each manuscript should contain the following sections in addition to the abstract:

Introduction (directly following the abstract)

Conclusion (at the end of the text)

Acknowledgements (after the Conclusion)

Funding and sponsorship (as part of the Acknowledgments)

Declaration of interest (as part of the Acknowledgments)

References (after the Acknowledgments).

Between the Introduction and Conclusion, headings and subheadings are at the discretion of the author. They should be used to organize the text and guide the reader.

*Systematic reviews.* Articles of this type should be prepared in accordance with relevant, existing guidelines (e.g., PRISMA, MOOSE) and be structured accordingly. If the guidelines used include a checklist, the completed checklist should be uploaded as Supporting Information during the manuscript submission process. Questions regarding the acceptability of chosen guidelines can be sent to the journal's editorial office via e-mail ([nutritionreviews@ilsa.org](mailto:nutritionreviews@ilsa.org)).

*Abbreviations and acronyms.* Abbreviations and acronyms should not be used unless they are widely recognized and generally understood, e.g. BMI, FDA. These should only be used for terms used more than four times in the text. If that criterion is met, the term should be spelled out on first use followed by the abbreviation or acronym in parentheses. The abbreviated form should be used consistently thereafter, except in section headings, where it should continue to be spelled out.

*References.* The number of references cited should be tailored to the material being reviewed and be from reputable sources. As a general rule, articles in the Lead, Special, and

Nutrition Science ↔ Policy categories do not typically include more than 200 references, while articles in the Emerging Science and Nutrition in Clinical Care categories do not typically have more than 120.

References should be numbered sequentially upon first appearance in text, tables, and figures. They should be typed as superscripts and placed after commas and periods but before colons and semicolons. When citing a series of consecutive numbers, provide the first and last with a dash between them (e.g., 5–7). When referring to a group of authors in the text, the format “Smith et al.<sup>23</sup>” should be used.

References cited only in figure or table legends should be numbered according to the first mention of the graphic in the text and should be cited in the text at that point. Reference to unpublished work or personal communications should be avoided but, when essential, should be identified in the text as “unpublished data” or “personal communication from ...”, not in the reference list. To ensure long-term accessibility, internet citations should only be used if that is the sole source of the information.

The reference list should be formatted according to AMA style. For each citation, sufficient information must be provided to allow a reader to know in what medium the material appeared and to access the information. Please list all authors if there are six or fewer; for seven or more authors, list the first three followed by “et al.” Examples of AMA style are as follows:

*Journal article:* Gordon KB, Papp KA, Hamilton TK, et al, for the Efalizumab Study Group. Efalizumab for patients with moderate to severe plaque psoriasis: a randomized controlled trial. JAMA. 2003;290:3073–3080.

*Chapter in a book:* Dybul M, Connors M, Fauci AS. Immunology of HIV infection. In: Paul WE, ed. Fundamental Immunology. 5th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2003:1285–1318.

*Entire book:* Gibson GR, Rastall RA. Prebiotics: Developments and Application. Hoboken, NJ: Wiley; 2006.

*Government bulletin:* Guidance on Labeling of Foods That Need Refrigeration by Consumers. College Park, MD: Office of Food Labeling, US Food and Drug Administration; 1997. Docket No. 96D-0513.

*Internet citation:* American College of Surgeons. National Trauma Data Bank Report 2006, Version 6.0. Chicago, USA. Available at: <http://www.facs.org/trauma/ntdb/ntdbannualreport2006.pdf>. Accessed on October 22, 2007.

More detailed guidance on Internet citations is provided in the recommendations of the Library of Medicine.

*Tables and illustrations.* Tables and illustrations should be numbered in the sequence in which they appear in the text. They should appear in sequence after the reference list.

*Tables.* All tables should be included in the text file after the reference list. Each table should be constructed using the table functions of the word-processing program being used. A title should appear at the top of each table. A column heading should appear in the top cell of each column. Within the table, each data set should appear in a single cell; the return key should not be used within any cell. Text should be justified to the left. Numerical data should be justified to the decimal point. Capitalization should be restricted to the first letter of the legend, the first letter in each cell, and applicable abbreviations or acronyms. Abbreviations used in the table should be spelled out in a footnote. When citing prior studies in tables please use the following format: Smith et al. (1998)<sup>21</sup>.

*Illustrations.* All artwork should be submitted in digital format in separate files saved using the following convention: surname of first author\_figure number (e.g., Smith\_figure 1). Figure legends should be cited in the manuscript after the reference list but should not appear in the figures themselves. Charts and graphs downloaded from the Internet are not acceptable. Line artwork (vector graphics) should be saved in Encapsulated PostScript (EPS) format and bitmap files (halftones or photographic images) in Tagged Image Format (TIFF), with a resolution of at least 300 dpi at final size. Do not send native file formats. More detailed guidance for submitting electronic artwork can be found at the Author Resource Centre. A free tool for converting files to other formats can be located at the Zamar website.

*Color illustrations.* Artwork submitted in color is reproduced in color online at no cost. If color reproduction is desired in the print version of the journal, a contribution of US \$600 per figure is required.

*Illustration permissions.* If a table or figure is a reproduction or adaptation of a previously published work, written permission to reproduce or adapt the material must be obtained from the copyright holder prior to submission, and the source of the material must be cited either in a footnote to the table or in the figure legend. When requesting permission, rights to worldwide distribution in both print and electronic formats must be secured. *The permissions grant must be included with the original submission.* This requirement also applies to material published as Supporting Information.

*Language editing.* If English is not the authors' native language, it is recommended that the article be edited prior to submission by a qualified English-language editor with knowledge of the subject matter. Resources to assist with this are available here. Use of an editing service is at the discretion and expense of the author, but compliance often helps ensure that the article's message is correctly understood by the journal's editors and reviewers. Manuscripts that require extensive editing or rewriting at the time of submission may be returned to authors without review.

## **Procedures**

### **Manuscript processing**

*Manuscript submission.* Manuscripts should be submitted online. There is no charge for submission. Full instructions and support are available on the site and a user ID and password can be obtained on the first visit. Support can be contacted by phone (+1-434-817-2040) by e-mail ([ts.mcsupport@thomson.com](mailto:ts.mcsupport@thomson.com)) or online. If you cannot submit online, please contact the Editorial Office by e-mail ([nutritionreviews@ilsi.org](mailto:nutritionreviews@ilsi.org)).

*Use of iThenticate.* *Nutrition Reviews* uses iThenticate software to determine the level of similarity between text in submitted articles and in articles published previously. Every manuscript received for consideration is run through this software directly following

submission. Results are evaluated by the journal's editors and included in deliberations about the manuscript's suitability for publication.

*Review process.* Manuscripts are peer-reviewed promptly after submission, and are usually published within 10 months of acceptance. Authors may be asked to revise their manuscript to address any concerns raised during the review process. Authors may check the progress of their manuscript by logging in to the Manuscript Central site.

*License to publish.* Authors are required to complete an Author License form prior to publication of their work. The form will be provided to the corresponding author by the journal's production editor shortly after manuscript acceptance.

*Copyediting and proofs.* Manuscripts accepted for publication are edited for clarity of content, consistency, and style prior to publication. Following copyediting and typesetting, formatted proofs are sent to the authors via e-mail for final approval. Authors should check the proofs promptly and carefully to answer any queries posed by the copyeditor and to ensure the text is complete and that all tables and figures are included and properly cited. Complete instructions are sent out with the proofs.

*Author Copies and Offprints.* Following publication, a free link to the published version of the article is provided to the corresponding author for distribution to coauthors and interested colleagues. This link permits free access with full online functionality without the need for a subscription. Authors may additionally order offprints at a 50% discount. This offer only applies to offprints, created at the time of initial print publication. It does not apply to reprints, ordered post publication.

### **Ethics and misconduct**

*Nutrition Reviews* is a member of the Committee on Publication Ethics and consults the guidelines of that organization as well as the International Committee of Medical Journal Editors, and the World Association of Medical Editors when handling allegations of misconduct.

All authors are obliged to ensure their manuscripts reflect the highest standards of scientific and ethical integrity. Evidence of possible scientific or ethical misconduct related to manuscripts submitted for review or published in *Nutrition Reviews* will be investigated for the purpose of determining the appropriate editorial course of action.

**Open access**

Authors who wish to make their article available to non-subscribers upon publication, or whose funding agency requires grantees to archive the final version of their article, may achieve these aims using Oxford Open. With Oxford Open, the author, the author's funding agency, or the author's institution pays a fee to ensure that the article is made available to non-subscribers upon publication on the Oxford Journals online platform, as well as deposited in the funding agency's preferred archive. For the full list of terms and conditions, see the Oxford Open web page.

**ANEXO B – CARTA ORIENTADOR**

Porto Alegre, 09 de outubro de 2014.

Ilmo(a) Sr(a)

Coordenador(a) da Comissão de Graduação em Nutrição

UFRGS

Eu, Gabriela Corrêa Souza, orientadora da aluna Jéssica Vianna Mansson, declaro para os devidos fins que o trabalho intitulado “A utilização do hormônio grelina no tratamento da caquexia: uma revisão sistemática” encontra-se em fase de:

- ( ) Elaboração do projeto
- ( ) Encaminhamento ao Comitê de Ética
- ( ) Coleta de Dados
- ( ) Tabulação dos Dados
- ( ) Redação final

A classificação acima se justifica face às seguintes considerações (explicitar):

---

---

---

---

Assinatura do Orientador \_\_\_\_\_

Ciente:

Assinatura do Aluno: \_\_\_\_\_



## ANEXO C – CARTA CONVITE BANCA

Porto Alegre, 10 de novembro de 2014.

Ilma Profa Dra,

Convido Vossa Senhoria para compor a banca examinadora do Trabalho de Conclusão de Curso intitulado “A utilização do hormônio grelina no tratamento da caquexia: uma revisão sistemática”, realizado pela aluna Jéssica Vianna Mansson, do Curso de Graduação em Nutrição da UFRGS sob minha orientação.

A apresentação oral do trabalho será feita no dia 09 de dezembro de 2014 às 17h na Mostra de TCCs do Curso de Nutrição a ser realizada na Faculdade de Medicina da UFRGS.

A presença da banca examinadora no momento da apresentação não é obrigatória, entretanto, abrilhantar o evento.

Conforme o regulamento proposto pelo Curso, a avaliação do aluno será mediante parecer por escrito de cada membro da banca examinadora. Neste parecer suas sugestões, questionamentos e demais contribuições poderão ser incluídos. Os pareceres deverão ser entregues até 07 (sete) dias **antes** da apresentação oral para que possíveis reformulações sejam feitas.

Atenciosamente,

**Gabriela Corrêa Souza**

## ANEXO C - FICHA DE AVALIAÇÃO TCC - TRABALHO ESCRITO

### FICHA DE AVALIAÇÃO DO TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Aluno(a): Jéssica Vianna Mansson

Título do trabalho: A utilização do hormônio grelina no tratamento da caquexia: uma revisão sistemática.

Orientador(a): Gabriela C. Souza

Co-orientador(a): Fernanda D. Alves

### AVALIAÇÃO DO TRABALHO ESCRITO

Itens para Avaliação do Trabalho de Conclusão (versão escrita)	Pontos
<b>Apresentação do trabalho (1 ponto):</b> Formatação conforme ABNT e/ou normas da revista	
<b>Introdução (1 pontos):</b> revisão de literatura atualizada e pertinente ao tema, adequada à apresentação do problema	
<b>Objetivos, justificativa (1 ponto):</b> objetivos geral e específicos e justificativa do trabalho	
<b>Metodologia (2 pontos):</b> descrição clara e sucinta de: tipo de pesquisa (delineamento), universo e amostra; procedimentos adotados; definição de variáveis e, se aplicável, análise e tratamento dos dados.	
<b>Resultados e Discussão (3 pontos):</b> sempre que possível, resultados em tabelas, quadros ou figuras (numeradas consecutivamente); evitar repetir dados no texto. Caso o trabalho seja revisão de literatura, somá-lo ao respectivo item. Discussão deve explorar adequada e objetivamente os seus resultados comparando com dados da literatura.	
<b>Conclusões/ considerações finais (1 ponto):</b> relevantes, considerando objetivos do trabalho, levantando hipóteses, indicando formas de continuidade do estudo, sugerindo intervenções.	
<b>Citações/ referências bibliográficas (1 ponto):</b> atualizadas em sua maioria, seguindo padrão ABNT.	
Total: até 10 pontos	

1 - Poderá ser adotada a seguinte escala sobre a pontuação:

100%: atendeu o item de forma satisfatória; 50%: atendeu o item de forma regular; 25%: atendeu o item de forma ruim; 0%: não atendeu o item.



## ANEXO D - FICHA DE AVALIAÇÃO TCC - TRABALHO ORAL

### FICHA DE AVALIAÇÃO DO TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Aluno(a): Jéssica Vianna Mansson

Título do trabalho: A utilização do hormônio grelina no tratamento da caquexia: uma revisão sistemática.

Orientador(a): Gabriela C. Souza

Co-orientador(a): Fernanda D. Alves

### AVALIAÇÃO DA APRESENTAÇÃO ORAL

Manteve postura adequada	
Expos o assunto com clareza e sustentou o conteúdo	
Manteve-se dentro do limite de tempo estipulado	
Utilizou corretamente a terminologia	
Despertou o interesse no grupo	
Utilizou material legível e claro	
CONCEITO DO AVALIADOR	

### Comentários:

CONCEITO FINAL:

OBS.: Para o conceito final, adotar os seguintes conceitos: **A**:ótimo; **B**: muito bom; **C**: regular; **D**: reprovado.

Data: \_\_/\_\_/\_\_

Avaliador (a): \_\_\_\_\_

Nome por extenso: