

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
Programa de Pós-graduação do Instituto de Ciências Agrárias - ICA

Wesley Cardoso Silva

**Uso de nutracêuticos na terapêutica da Anorexia associada ao câncer:  
revisão sistemática de estudos em humanos e em modelos experimentais.**

Montes Claros – Minas Gerais

2022

Wesley Cardoso Silva

**Uso de nutracêuticos na anorexia associada ao câncer: revisão sistemática de estudos em humanos e em modelos experimentais**

**Versão final**

Dissertação apresentado ao Programa de Pós-graduação do Instituto de Ciências Agrárias - ICA, Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG, como parte das exigências necessárias para a obtenção do título de Mestre.

Área de Concentração: Alimentos e Saúde.

Orientador: Alfredo Maurício Batista de Paula

Montes Claros – Minas Gerais

2022

Silva, Wesley Cardoso.

S586u  
2022

Uso de nutracêuticos na terapêutica da anorexia associada ao câncer: revisão sistemática de estudos em humanos e em modelos experimentais [manuscrito] / Wesley Cardoso Silva. Montes Claros, 2022.

63 f. : il.

Dissertação - Área de concentração em Alimentos e Saúde. Universidade Federal de Minas Gerais / Instituto de Ciências Agrárias.

Orientador: Alfredo Maurício Batista de Paula.

Banca examinadora: Lucinéia de Pinho, Renato Sobral Monteiro Junior, Alfredo Maurício Batista de Paula.

Inclui referências: f. 43-45; 49-50.

1. Appetite – Teses. 2. Anorexia – Teses. 5. Câncer – Teses. I. Paula, Alfredo Maurício B. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Instituto de Ciências Agrárias. III. Título.

CDU: 664

**Folha de aprovação** (Deve ser anexada ao trabalho final, após a sua defesa pública (emitida e assinada pela banca examinadora)

**ALUNO:** WESLEY CARDOSO SILVA

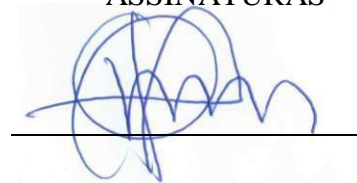
**TÍTULO:** Uso de nutracêuticos na anorexia associada ao câncer: revisão sistemática de estudos em humanos e em modelos experimentais.

**BANCA EXAMINADORA (MEMBROS TITULARES)**

**ASSINATURAS**

Orientador:

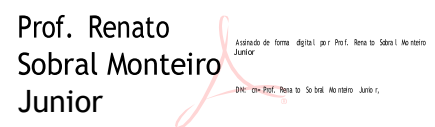
Prof. Dr. Alfredo Maurício Batista de Paula



Avaliadores:

Prof. Dr. Renato Sobral Monteiro Junior – UNIMONTES

Prof. Renato  
Sobral Monteiro  
Junior



Assinado de forma digital por Prof. Renato Sobral Monteiro Junior  
DN: cn=Prof. Renato Sobral Monteiro Junior, o=UNIMONTES

Prof. Dra. Lucinéia de Pinho – PPGAS/UFMG



**BANCA EXAMINADORA (MEMBROS SUPLENTE)**

Prof. Dra. Lucyana Conceição Farias – UNIMONTES

\_\_\_\_\_

Prof. Dr. Sergio Henrique Sousa Santos – CMAS/PPGAS/UFMG

\_\_\_\_\_

**APROVADO**

**REPROVADO**

Instituto de Ciências Agrárias (ICA) - UFMG

<https://www.ica.ufmg.br/?posgraduacao=alimentos-e-saude>

Telefone: (0xx38) 2101-7759

Av. Universitária, 1000, Bairro Universitário, Montes Claros – MG, Brasil

*Dedico este trabalho a Deus, pois sem a capacitação dele eu não conseguiria elaborar e desenvolver esse conteúdo.*

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus pelo dom da sabedoria e pela capacidade de elaborar e desenvolver todo o trabalho, sempre com determinação, saúde e acima de tudo fé para que não houvesse desânimo para realização da tarefa, além de entender e vencer todos os obstáculos encontrados nessa jornada. Agradeço também a minha mãe que sempre me apoiou e incentivou na vida acadêmica mesmo diante de algumas dificuldades vivenciadas nesse período, também a toda equipe do mestrado em Alimentos e saúde da Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG, aos docentes por todas as informações e conhecimentos adquiridos tanto para elaboração de trabalhos quanto para a vida, aos discentes pelo companheirismo de sempre e por vivenciarmos juntos essa fase que ficará marcada por todas as nossas vidas, aos secretários do ICA que sempre estiveram à disposição nos momentos em que precisei de apoio para maiores esclarecimentos e dúvidas durante a execução do projeto e aos demais membros da classe onde me sinto honrado de ter feito parte desse grupo. E agradeço muito ao meu orientador em nome de Alfredo de Paula Batista por todo conhecimento absorvido durante esse período, pelas técnicas elaboradas e todos os ensinamentos científicos e comportamentais que aprendi nessa jornada, agradeço por compartilhar toda essa experiência, pelo companheirismo, paciência e aptidão de sempre.

*A nutrição não é apenas uma arte dos alimentos,  
ela é a vida.*

*Frâncio Felipe Zangado Meia*

## RESUMO

A Anorexia relacionada ao câncer (ARC) é uma condição patológica complexa no qual a perda involuntária do apetite em indivíduos com câncer que ocorre devido a anormalidades sistêmicas metabólicas e imunológicas desencadeadas por mediadores químicos tumorais. A ARC é um sintoma muito frequente da síndrome paraneoplásica conhecida como Caquexia associada ao câncer (CAC). O objetivo desse estudo foi atualizar informações sobre o uso de agentes nutracêuticos no manejo clínico da ARC a partir de uma revisão sistemática de estudos clínicos humanos e em modelo tumoral murino. Foi realizada uma pesquisa sistemática da literatura utilizando-se palavras-chave em múltiplos bancos de dados eletrônicos no período de 1999 a 2021. Foram incluídos os estudos que utilizaram nutracêuticos de uso na dieta para manejo clínico da ARC em populações humanas e em modelo tumoral murino. Nos estudos animais, a variação do peso corporal e do apetite durante o período de tratamento foram avaliados para definir CAC e ARC, respectivamente. O protocolo PRISMA foi utilizado para seleção de estudos humano e com modelo tumoral murino. Foram considerados nos estudos humanos com desenho ensaio clínico randomizado, assim como, revisões simples. A qualidade metodológica dos estudos foi realizada com a Escala de Jadad. Uma busca sistemática da literatura resultou na identificação de 43 publicações, 10 das quais preencheram os critérios de inclusão, sendo 6 para estudos em animais e 4 para estudos em humanos. O uso de nutracêuticos para estimular apetite e ganho de peso corporal foi mais observado em modelo tumoral de xenotransplante em murino em rato e camundongo, via inoculação subcutânea de células cancerosas humanas imortalizadas de diferentes linhagens. Nota-se bastante variações quanto ao sexo e espécie murina e o tipo de célula cancerosa utilizada nos estudos da ARC com modelo tumoral. Os nutracêuticos que promoveram significativo aumento do apetite nos animais foram dieta com 4,6% de L-leucine, dieta contendo 5% de oligossacarídeos pécticos e dieta padrão contendo 1% Rikkunshito. Nos estudos humanos, o diagnóstico da ARC foi definido via emprego de subescalas dos questionários Escala Visual Analógica (VAS), Organização Europeia de Pesquisa e Tratamento do Câncer Questionários de Qualidade de Vida (EORTC-QLQ-C30), Grupo de Tratamento do Câncer do Centro-Norte (NCCTG e FAACT). A maior parte dos indivíduos dos estudos eram do sexo masculino. Os tipos de câncer mais frequentemente investigado nos estudos foram os de pulmão, seguido pelo gastrointestinal e os nutracêuticos que apresentaram efeitos antianoréticos foram canabinóides e polifenóis. Esses nutracêuticos promoveram uma melhora do apetite e também do peso corporal em indivíduos com diferentes tipos de câncer. O risco de viés em estudos individuais foi avaliado de acordo com a qualidade metodológica com utilização da escala de Jadad. Os pontos de corte foram: nível A = 4 pontos; nível B = 3-2 pontos; nível C  $\leq$  2 pontos. Estudos com pontuação menor que três pontos foram considerados por escala referida com baixa qualidade. Dessa forma, nota-se potencial terapêutico de determinados nutracêuticos para o manejo da ARC. Futuras investigações são fundamentais para identificar alimentos naturais que podem melhorar a qualidade de vida de indivíduos com câncer.

Palavras-chaves: Revisão sistemática. Apetite. Nutracêuticos. Anorexia. Câncer. Caquexia. Modelo tumoral murino. Manejo clínico.



## ABSTRACT

Cancer-related anorexia (ARC) is a complex pathological condition in which the involuntary loss of appetite in individuals with cancer occurs due to systemic metabolic and immunological abnormalities triggered by tumor chemical mediators. ARC is a very frequent symptom of the paraneoplastic syndrome known as cancer-associated cachexia (CAC). The aim of this study was to update information on the use of nutraceutical agents in the clinical management of ARC from a systematic review of human clinical studies and in a murine tumor model. A systematic literature search was performed using keywords in multiple electronic databases from 1999 to 2021. Studies that used dietary nutraceuticals for the clinical management of ARC in human populations and in a murine tumor model were included. In animal studies, changes in body weight and appetite during the treatment period were evaluated to define CAC and ARC, respectively. The PRISMA protocol was used for selection of human and murine tumor model studies. Human studies with a randomized clinical trial design were considered, as well as simple reviews. The methodological quality of the studies was performed using the Jadad Scale. A systematic literature search resulted in the identification of 43 publications, 10 of which met the inclusion criteria, 6 for animal studies and 4 for human studies. The use of nutraceuticals to stimulate appetite and body weight gain was more commonly observed in a mouse and mouse xenotransplantation tumor model, via subcutaneous inoculation of immortalized human cancer cells of different strains. There are many variations in terms of sex and murine species and the type of cancer cell used in ARC studies with a tumor model. The nutraceuticals that promoted a significant increase in appetite in the animals were a diet with 4.6% L-leucine, a diet containing 5% pectic oligosaccharides and a standard diet containing 1% Rikkunshito. In human studies, the diagnosis of ARC was defined using subscales of the Analogic visual scale (VAS), European Organization for Cancer Research and Treatment Quality of Life Questionnaires (EORTC- QLQ-C30), Center-North Cancer Treatment Group (NCCTG and FAACT). Most of the subjects in the studies were male. The types of cancer most frequently investigated in the studies were lung cancer, followed by gastrointestinal cancer and the nutraceuticals that showed antianorectic effects were cannabinoids and polyphenols. These nutraceuticals promoted an improvement of appetite and body weight in individuals with different types of cancer. The risk of bias in individual studies was assessed according to methodological quality using the Jadad scale. The cut-off points were: level A = 4 points; level B = 3-2 points; level C  $\leq$  2 points. Studies with a score of less than three points were considered as having a low quality referred scale. Thus, there is therapeutic potential of certain nutraceuticals for the management of ARC. Future investigations are essential to identify natural foods that can improve the quality of life of individuals with cancer.

**Keywords:** Systematic review. Appetite. Nutraceuticals. Anorexia. Cancer. Cachexia. Murine tumor model. Clinical management.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- ARC = Anorexia relacionada ao câncer; do inglês: “cancer related anorexia”;
- CAC = Caquexia associada ao câncer; do inglês: “cancer-associated cachexia”;
- DeCS = Descritores em Ciências da Saúde; do inglês: “Health Sciences Descriptors”;
- ECR = Ensaio clínico randomizado; do inglês: “randomized clinical trial”;
- EORTC-QLQ-C30 = Organização Europeia de Pesquisa e Tratamento do Câncer Questionários de Qualidade de Vida; do inglês: “European Organization for Cancer Research and Treatment Quality of Life Questionnaires”;
- EPA = Ácido eicosapentaéico; do inglês: “eicosapentaenoic acid”;
- FAACT = Avaliação Funcional da Terapia do Câncer-Fadiga; do inglês: “Functional assessment of cancer-fatigue therapy”;
- IL-15 = Interleucina-15; do inglês: “Interleukin-15”;
- IL-6 = Interleucina-6; do inglês: “Interleukin 6”;
- INU = frutanos do tipo inulina; do inglês: “inulin-type fructans”;
- MA = Acetato de megestrol; do inglês: “megestrol acetate”;
- MeSH = Cabeçalhos de Assuntos Médicos; do inglês: “Medical Subject Headings”;
- NCCTG = Grupo de Tratamento do Câncer do Centro-Norte; do inglês: “Center-North Cancer Treatment Group”;
- NF- $\kappa$ B = Fator nuclear potenciador da cadeia leve kappa de células B ativadas; do inglês “nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells”;
- POS = oligossacarídeos pécticos; do inglês: “pectic oligosaccharides”;
- QFN = Quercetina fitoquímica natural; do inglês: “Natural Phytochemical Quercetin”;
- TNF- $\alpha$  = Fator de necrose tumoral-alfa; do inglês: “Factor necrosis tumor-alpha”;
- TNF- $\beta$  = Fator de necrose tumoral-beta; do inglês: “Factor necrosis tumor-beta”;
- VAS = Escala Visual Analógica; do inglês: “Analogic visual scale”;
- VCAM-1 = Molécula de adesão de células vasculares-1; do inglês “vascular cell adhesion molecule-1”;
- VEGF-A = Fator de crescimento do endotélio vascular-A; do inglês: “vascular endothelial growth factor”;

## Sumário

1	INTRODUÇÃO .....	11
2	OBJETIVOS .....	14
2.1	Objetivo geral.....	14
2.2	Objetivos específicos .....	14
3	METODOLOGIA .....	15
4	RESULTADOS .....	19
5	DISCUSSÃO .....	22
6	PRODUTO CIENTÍFICO .....	25
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	47
	REFERÊNCIAS .....	48
	APÊNDICES .....	50

## 1 INTRODUÇÃO

A Anorexia relacionada ao câncer (ARC) é caracterizada pela perda involuntária de apetite nesses indivíduos, acompanhada ou não pela perda de peso. A ARC pode influenciar de forma negativa a resposta aos tratamentos antineoplásicos padrões, a qualidade de vida e a taxa de sobrevivência geral dos indivíduos com câncer (ZHANG, *et al.*, 2018).

A patogênese da ARC está associada à liberação de citocinas inflamatórias (NF- $\kappa$ B, IL6, IL-15, VCAM-1, TNF- $\beta$ , VEGF-A), lactato e peptídeo relacionado ao paratormônio, isso por: (i) alterar a distribuição de nutrientes no organismo; (ii) causar hipóxia nos tecidos; (iii) aumentar as concentrações de triptofano periférico e de serotonina central com consequente diminuição do desejo de apetite; (iv) alterar a liberação de hormônios periféricos que alteram o desejo de alimentação, por exemplo, peptídeo tirosina tirosina e grelina. A ARC pode ocorrer pela ação compressiva promovida pelo tumor primário nos tecidos vizinhos do sistema digestivo, os quais podem comprimir órgãos e causar disfagia (dificuldade de deglutição de alimentos) ou provocar alteração da função gastrointestinal. Também, a ARC está associada com as condições psicossociais enfrentada pelo indivíduo com câncer e seus familiares (EZEIKE, 2015; GRAF, 2017).

Uma vez que ocorre progressão da ARC, há uma grande possibilidade de o indivíduo evoluir para quadros caquéticos, que por sua vez, a caquexia associada ao câncer (CAC) é definida como uma síndrome paraneoplásica complexa, multifatorial, que ocorre uma perda involuntária, contínua de massa muscular esquelética (com ou sem perda de massa gorda) e que não pode ser totalmente revertida pelos apoios nutricionais convencionais. A perda de peso experimentada pelo indivíduo com CAC deve-se principalmente a uma combinação variável de ingestão alimentar involuntária reduzida (ARC); presença de um estado inflamatório sistêmico crônico de baixa intensidade; catabolismo intenso de proteínas nas fibras musculares esqueléticas e um balanço energético negativo que ocorre nos tecidos adiposos. Clinicamente, a CAC ocorre principalmente nos indivíduos que apresentam estadiamento tumoral avançado. (FONSECA, *et al.*, 2020).

O termo nutracêutico, que tem origem da junção das palavras “nutrição e farmacêutico” pode ser caracterizado como alimento ou parte desse sendo cientificamente comprovado com benefício a saúde humana, de forma a contribuir no tratamento e prevenção de algumas doenças. Podem ser apresentados em formas de cápsulas sendo suplementos dietéticos, nutrientes isolados como fibras dietéticas, proteínas, aminoácidos, ácidos graxos, minerais, vitaminas entre outros. E podem ser classificados segundo: Sua composição

química (fitoquímicos), suas condições farmacológicas e sua aba de fontes naturais. (MORAES *et al.*, 2006)

O nutracêuticos são compostos naturais que contém componentes bioativos presentes em alimentos ou em partes desse que fornece propriedades preventivas e terapêuticas, (SANTINI *et al.*, 2017). Alguns estudos têm demonstrado que certos nutracêuticos podem ser utilizados para a prevenção e o tratamento da ARC uma vez que esses agentes nutracêuticos exibem diversificadas atividades anti-inflamatórias, antioxidantes e mesmo anticancerígenas. Devido a essas ações pleiotrópicas antianoréticas, os nutracêuticos podem ser muito uteis para prevenção e tratamento da ARC. (SREEDHAR *et al.*, 2018)

Os nutracêuticos possuem propriedades terapêuticas promissoras para tratamento de uma gama de doenças incluindo os diversos tipos de tumores. Dentre alguns aspectos importantes dos nutracêuticos, evidencia-se o fato de atenuar mediadores de respostas inflamatórias. Essas ações anti-inflamatórias resultam na inibição de várias vias moleculares que acontecem na terapêutica do câncer.

Moléculas de sinalização pro-carcinogênicas podem sofrer alterações e interações de forma a suprimir suas ações devido o potencial anticancerígeno de determinados nutracêuticos, como por exemplo o açafrão. Nesse mesmo contexto, um achado importante foi o uso do 6-gingerol, substancia encontrada no gengibre que além da sua ação citotóxica inibindo evolução em células de carcinoma, também inibiu danos na pele induzidos por UV em estudos murinos. O que ressalta a importância do uso desse nutracêutico para o tratamento de câncer de pele. (SREEDHAR *et al.*, 2018)

A ARC representa um dos grandes desafios clínicos para os profissionais nutricionistas. A grande dificuldade em prevenir a ocorrência da ARC e, uma vez diagnosticada, estabelecer protocolos de tratamento eficientes é explicada principalmente por sua complexa patogênese. Notavelmente, há uma escassez de informações sobre abordagens nutricionais com utilização de agentes nutracêuticos para prevenção, modulação clínica e tratamento da ARC, tanto em estudos humanos, quanto em modelos experimentais animais de ARC (BANH *et al.*, 2019).

O câncer é considerado como o principal problema de saúde pública, nacionalmente e internacionalmente falando. A incidência de casos continua evoluindo e varios são os fatores que contribuem para o acometimento dessa patologia, podendo ser atribuído a condições externas como substâncias, radiações etc. E condições internas como imunidade, hormônios e questões relacionadas a alimentação e hábito de vida. Uma estimativa realizada em 2018 apontou 18 milhões de casos novos de cancêr, tendo o público masculino com uma incidência maior quando comparado ao público feminino. (BRAY *et al.*, 2018)

Estima-se que a ARC ocorre em cerca de 40% a 60% dos indivíduos com câncer, sendo um dos componentes da síndrome paraneoplásica conhecida como CAC. Na maioria dos casos de ARC, os indivíduos exibem quadro de saciedade precoce (diminuição do apetite), náuseas, vômitos, fadiga e fraqueza generalizada. O uso de medicamentos antineoplásicos (quimioterapia) também favorece a ocorrência de ARC. (WAITZBERG *et al.*, 2004). Nos estágios tardios da progressão tumoral, a ARC é considerada o quarto sintoma mais comum, ficando atrás de dor, fraqueza e fadiga (SILVA, 2006).

A ARC apresenta etiopatogenia complexa e ainda não bem estabelecida. Dessa forma, a terapêutica medicamentosa e não-medicamentosa para essa doença apresenta resultados ainda inexpressivos, com poucos medicamentos estando em estudos de fase clínica III até o presente momento. A identificação de agentes nutracêuticos capazes de modular a ARC é fundamental para o manejo clínico adequado dos pacientes (SILVA, 2006). Dessa forma, visa-se aprofundar o conhecimento sobre o uso dos nutracêuticos e seus efeitos antianoréticos identificados em estudos clínicos humanos e em modelo tumoral murino, com objetivo de atualizar e entender a forma de manejo desses componentes no tratamento da ARC a partir dos achados clínicos feitos através de revisões sistemáticas da literatura pertinente aos temas.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 Objetivo geral

Realizar uma revisão sistemática da literatura a respeito do uso de nutraceuticos para o tratamento da Anorexia relacionada ao câncer (ARC) em estudos clínicos randomizados com seres humanos e em modelos experimentais tumorais murinos.

### 2.2 Objetivos específicos

- Identificar nos estudos de modelos tumorais murinos informações sobre gênero e idade dos animais, espécie animal; uso de grupo controle; tipo de tumor induzido; localização anatômica da lesão tumoral primária; forma de diagnóstico da ARC; tipo de nutracêutico investigado; forma de administração do nutracêutico; e ocorrência de efeito anti-anorético;
- Identificar nos estudos humanos informações sobre tipo de estudo; gênero e idade dos indivíduos selecionados no estudo; tipo de câncer; localização anatômica da lesão tumoral primária; forma de diagnóstico da ARC, amostragem de indivíduos nos grupos caso e controle; tipo de nutracêutico investigado, forma de administração do nutracêutico; e ocorrência de efeito anti-anorético.

### 3 METODOLOGIA

Trata-se de estudos de revisão sistemática de literatura sobre o uso de nutracêuticos para I) Verificar o efeito de nutracêuticos na ARC de modelos experimentais tumorais murinos, II) tratamento da ARC em humanos através da seleção e análise de estudos com desenho do tipo ensaio clínico randomizado. As principais etapas para seleção e análise desses estudos foram conduzidas de acordo com a metodologia estabelecida pelo *Preferred Reporting Items in Systematic Reviews and Metanalyses* (PRISMA, 2009). (Moher D., et al. 2009)

#### Recursos

A coleta de dados ocorreu de agosto de 2019 a dezembro de 2021. Foi realizada uma pesquisa sistemática da literatura utilizando-se palavras-chave em múltiplos bancos de dados eletrônicos no período de 1999 a 2021. Os artigos científicos deveriam ser exclusivamente escritos em inglês, recuperados por busca on-line em bancos de dados relacionados à Literatura Internacional em Ciências da Saúde (MEDLINE), através do banco de dados on-line *PubMed* (39 artigos), *Scientific Electronic Library Online – SciELO* (3 artigos) e banco de dados bibliográfico contendo resumos e citações de artigos acadêmicos – *Scopus* (1 artigo). Ainda houve a inserção do Google Scholar como recurso adicional para captação de artigos desde que atingissem os critérios de elegibilidade. (0 artigos incluídos. Foram excluídos devido não atender aos critérios).

#### Estratégia de pesquisa

Foi realizada uma pesquisa exploratória preliminar para rastrear os descritores a serem utilizados no levantamento de referências temáticas no vocabulário estruturado dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) (<http://decs.bvs.br/>), com utilização da ferramenta "Descriptor preciso" e em *Medical Subject Headings* (MeSH) pesquisando-as nas palavras-chave, título e / ou resumo dos estudos. Recursos adicionais foram utilizados de acordo com a disponibilidade do banco de dados (Booleanos AND, OR, Título/Resumo). O objetivo deste procedimento não era apenas filtrar os resultados, mas também cruzar os principais termos para obter o número máximo de estudos possíveis.



Para os estudos com modelos tumorais murinos, os termos de pesquisa em língua inglesa utilizados foram: "anorexia" AND "murine tumor model" AND "nutraceutical" OR "cancer-related anorexia" AND "tumor model" AND "dietetic treatment" OR "loss of appetite" AND "murine tumor model" AND "functional food" OR "diet" OR "flavonoids" OR "fatty acid" OR "phytochemical" OR "phytonutrients" OR "phytotherapeutic" OR "phytosterols" OR "protein" OR "amino acids".

Para os estudos em indivíduos humanos, os termos de pesquisa em língua inglesa utilizados foram: "anorexia" AND "cancer" AND "nutraceutical" OR "cancer-related anorexia" AND "treatment" AND "nutraceutical" OR "loss of appetite" AND "cancer" AND "nutraceutical" OR "functional food" OR "diet" OR "flavonoids" OR "fatty acid" OR "phytochemical" OR "phytonutrients" OR "phytotherapeutic" OR "phytosterols" OR "protein" OR "amino acids".

Os revisores dos estudos objetivaram identificar todos os termos e seus sinônimos no título ou nos resumos dos artigos quanto à relevância para a questão da revisão definida. Quando não ficava claro no resumo se o trabalho continha dados de interesse relevantes, o trabalho era selecionado para avaliação completa pelo examinador.

#### Critérios de elegibilidade dos estudos

Seleção de artigos científicos experimentais originais que utilizaram desenho de estudo do tipo ensaio clínico randomizado (ECR) para investigar o efeito de nutracêuticos em populações humanas com ARC. Nos estudos experimentais animais, o efeito do uso de nutracêuticos foi avaliado na ARC de modelos tumorais murinos (camundongos e ratos). Nesses estudos experimentais animais, foram considerados quaisquer tipos de modelos tumorais murinos, independente da espécie da célula cancerosa utilizada para indução tumoral no modelo murino. Dessa forma, foram considerados estudos experimentais com modelos tumorais singênico, xenotransplante tumoral, ou desenvolvidos via engenharia genética. Foram excluídos artigos científicos duplicados encontrados nas bases de dados ou nas listas de referências.

#### Seleção dos estudos

Foram analisados todos os registros recuperados e foram incluídos estudos que utilizaram nutracêuticos para manejo da ARC nos modelos tumorais murinos (modelos

singênico, xenotransplante e em animais geneticamente modificados) e em populações humanas. Dois revisores realizaram a primeira triagem de títulos e resumos dos estudos. Posteriormente, ocorre avaliação independente dos registros por cada um dos revisores. Três etapas foram seguidas: 1) leitura de títulos; 2) leitura de resumos; 3) leitura de texto completo. Nos títulos foram selecionados os estudos que apresentavam pelo menos dois termos (ou sinônimos) identificados no *MeSH*, conforme possível pesquisado. Na segunda etapa, foram selecionados apenas artigos científicos com dados suficientes sobre a intervenção realizada (uso de determinado nutracêutico) e os resultados analisados (potencial efeito anti-anorético).

### Processo de coleta de dados

Os principais resultados de cada estudo foram agrupados e todos os dados obtidos foram analisados de acordo com variáveis de interesse e separados em estudos experimentais em murinos e em seres humanos. Com a leitura completa do texto foram identificados os principais resultados para os dados descritivos (medidas de tendência central e dispersão) e inferenciais (nível de significância ou intervalo de confiança).

### Extração de dados

Estudos animais: utilizou-se tabelas padronizadas para extrair as seguintes informações: linhagem ou modelo dos murinos; idade e sexo; presença de grupo controle; presença de randomização de grupos; modelo e localização do tumor; diagnóstico de ARC e CRC; nutracêutico utilizado (dieta); tratamento; efeitos e principais achados do nutracêutico na ARC ou CRC.

Estudos humanos: utilizou-se tabelas padronizadas para extrair as seguintes informações dos estudos: sexo e idade dos indivíduos; presença de grupo controle; randomização de grupos; tipo e localização do câncer; diagnóstico de ARC e CRC; nutracêutico utilizado; tratamento; efeitos e principais achados do nutracêutico na ARC ou CRC.

Quando os dados não estavam claros, houve uma nova reunião com os dois revisores para estabelecer um consenso.

### Risco de viés em estudos individuais

O risco de viés em estudos individuais foi avaliado de acordo com a qualidade metodológica com utilização da escala de Jadad (Estrela, 2018, p. 344). Dois revisores foram convidados a realizar esse procedimento. Em caso de divergência nas avaliações, um terceiro revisor participaria da decisão. Qualquer desacordo foi discutido e resolvido por consenso. Notavelmente, uma das questões da escala de Jadad não se aplica a estudos em animais, fizemos uma adaptação da escala cuja pontuação mais alta foi definida como 4. Um estudo é considerado de baixa qualidade se receber dois pontos ou menos após sua avaliação, enquanto o escore maior 2 foi considerado de alta qualidade. Nesta revisão, os critérios de classificação foram adaptados considerando alguns pontos de corte, a seguir: nível A = 4 pontos; nível B = 3-2 pontos; nível C  $\leq$  2 pontos. Estudos com pontuação menor que três pontos foram considerados por escala referida com baixa qualidade. A pontuação "A" significa alta qualidade e as pontuações "B" e "C" significam baixa qualidade do estudo. O valor de Cohenk para a concordância entre avaliadores foi de 0,82, tanto para os estudos em animais quanto para o estudo em humanos, o que é considerado muito bom.

### Síntese e análise de dados

O tamanho do efeito foi calculado para a relação de estudo de acordo com os critérios definidos por Hopkins *et al*, 1995 (30). O tamanho do efeito foi realizado para avaliar o efeito do tratamento experimental da ARC dos modelos tumorais murinos e das populações humanas com uso de determinados nutracêuticos. As investigações incluídas na análise do presente estudo tiveram as descrições: i) tipo de nutracêutico utilizado; ii) critérios de diagnóstico da ARC; iii) tamanho da amostra, média e desvio padrão de cada grupo e comparação estatística. O tamanho do efeito foi utilizado para classificar os resultados da seguinte forma: trivial ( $< 0,2$ ), pequeno ( $\geq 0,2 - < 0,6$ ), moderado ( $\geq 0,6 - < 1,2$ ), grande ( $\geq 1,2 - < 2$ ), muito grande ( $\geq 2 - < 4$ ), quase perfeito ( $= 4$ ) e perfeito ( $> 4$ ).

## 4 RESULTADOS

A pesquisa bibliográfica resultou em 21 artigos identificados nas bases de dados para os modelos tumorais murinos, Entre eles, (4) estudos foram excluídos por ter utilizado droga e não o uso de nutracêuticos, (1) estudo foi excluídos por estar duplicado, (6) não preencheram os critérios de inclusão, (4) não utilizaram nenhum alimento ou nutracêuticos específicos no decorrer do experimento ou fez uso de dieta padrão (água e dieta ad libitum).

A pesquisa bibliográfica resultou em 22 artigos identificados nas bases de dados para os modelos humanos, Entre eles, (4) estudos foram excluídos por ter utilizado droga e não o uso de nutracêuticos, (10) não preencheram os critérios de inclusão, (4) não utilizaram nenhum alimento ou nutracêuticos específicos no decorrer do experimento.

O valor de Cohen k para a concordância entre avaliadores foi de 0,82, tanto para os estudos em animais quanto para o estudo em humanos, o que é considerado muito bom. Todos os estudos selecionados apresentaram escores de qualidade acima de três, evidenciando uma boa qualidade desses estudos incluídos na revisão sistemática. Os estudos selecionados incluíram publicações de 2015 a 2020.

### 1.2 Características dos estudos de ARC e nutracêuticos em modelos tumorais murinos.

Foram selecionados seis artigos científicos originais que investigaram o uso de nutracêuticos para manejo da ARC em modelos tumorais murino e que apresentaram todos os critérios de seleção definidos no presente estudo. A análise desses estudos demonstrou que há bastantes variações quanto ao modelo tumoral murino no que se refere à espécie animal utilizada, assim como, a linhagem de células cancerosas. A maior parte dos estudos selecionados utilizou modelo tumoral do tipo xenotransplante, com a inoculação de células cancerosas humanas imortalizadas em órgãos alvos, principalmente tecido subcutâneo. O modelo animal de ARC foi identificado em camundongo C57BL/6 e BALB/c e rato Wistar, predominantemente machos, em média com  $\pm 10,5$  semanas de idade, com imunossupressão induzida por manipulação genética. As células cancerosas murinas mais frequentemente utilizadas nos modelos foram as células tumorais Walker – 256 e Cólon C-26. A forma de inoculação de células cancerosas mais frequentemente identificada foi a região subcutânea dorsal do animal. Presença de grupo controle foi identificada em todos os estudos

selecionados. A ARC foi identificada como um aumento do apetite do modelo animal devido a um aumento do consumo de ração e ganho de peso corporal após o uso do nutracêutico.

Foi também identificada uma variabilidade quanto ao tipo de nutracêutico utilizado, sendo identificados leucina, extrato de semente de açaí, quercetina, caseína, oligossacarídeos pécnicos e Rikkunshito. Bioquimicamente, os nutracêuticos selecionados no estudo foram representados por aminoácidos/proteína (40%), fibras (10%), flavonoides (40%), fitoterápicos (10%). A forma de administração do nutracêutico ocorreu via oral na inserção da dieta do animal, em forma líquida. O período de tratamento com o nutracêutico variou entre 01 a 03 semanas. Os nutracêuticos que exibiram efeito antianorético significativo nos estudos selecionados foram as leucinas, os oligossacarídeos/inulina e rikkunshito.

Embora o tratamento realizado com a quercetina em modelos murinos não tenha obtido 100% de aproveitamento (resultado positivo), vale ressaltar que ela promoveu sobretudo resultado positivo sobre o sistema imunológico comprometido, sendo esse um flavonol importante por possuir propriedades cardioprotetoras e neuro-protetoras, além de desenvolver ações anti-inflamatórias e anticarcinogênicas.

Os nutracêuticos com mais participações para o desenvolvimento dos estudos, foram os aminoácidos e os flavonoides, no entanto propriedades como: ômega 3, fitoterápicos, fibras e prebióticos também apareceram no decorrer das buscas. As características dos nutracêuticos envolveu variações em estudos elaborados de forma líquida, cápsulas e extrato do alimento.

### 1.3 Características dos estudos de ARC e nutracêuticos em indivíduos com câncer.

Foram selecionados quatro artigos científicos originais do tipo ensaio clínico randomizado que investigaram o uso de nutracêuticos para manejo clínico da Anorexia em indivíduos com câncer. A análise desses estudos demonstrou que a média de idade dos indivíduos casos e controle foi de 60 ( $\pm$  9,1) anos. Em todos os estudos selecionados as casuísticas foram compostas por homens (n = 363 total) e mulheres (n = 206 total). O tipo de câncer mais frequentemente diagnosticado nos estudos foi o de pulmão, seguido pelo gastrointestinal. O diagnóstico de ARC foi diagnosticado via uso de subescalas de questionários validados em todos os estudos selecionados. A ferramenta mais comumente empregada para esse diagnóstico foram as subescalas dos questionários *escala visual analogic scale of appetite* (VAS) (50%), seguido de *core quality of life questionnaire* (QLQ-C30) (25%), *north central cancer treatment group* (NCCTG) e *functional assessment of anorexia/cachexia treatment* (FAACT) (25%). O incremento no ganho de peso corporal

também foi critério utilizado para reforçar o aumento do apetite nos indivíduos com câncer tratados com determinado nutracêutico. A mensuração do apetite nos indivíduos do estudo foi realizada em 02 estudos. Nos outros 02 estudos selecionados, a avaliação do apetite foi feita de forma qualitativa, com utilização de instrumento de escala visual do apetite.

O uso de questionários e formulários foram muito presentes nos estudos para acompanhar a evolução e obter o resultado final dos participantes. Outros testes foram realizados como EORTC-QLQ-C30 para o diagnóstico e avaliação da ingestão. Alguns nutracêuticos demonstraram boas ações e bons resultados, enquanto que outros não expressaram tão bem seus efeitos.

Quanto as características bioquímicas dos nutracêuticos utilizados para tratamento da ARC nos estudos humanos, foram identificados os seguintes: Polifenóis, aminoácidos e fitoterápico. A forma de administração do nutracêuticos para os indivíduos com câncer ocorreu na forma de cápsulas (50%) e na forma líquida do extrato (50%). Os nutracêuticos que apresentaram significativo efeito antianorético nos estudos humanos foram: Cápsulas de extrato de canabinóide, polifenóis, extrato de cannabis com delta-9-tetrahidrocanabinol. Nesses estudos, foi observado que o uso desses nutracêuticos promoveu aumento do apetite e ganho de peso corporal nos indivíduos tratados comparado com indivíduos do grupo controle. O período de uso do nutracêuticos variou entre 2 a 25 semanas.

## 5 DISCUSSÃO

Os achados do presente estudo mostraram uma pequena quantidade de estudos selecionados que investigaram o uso de nutracêuticos no manejo clínico da ARC em modelos tumorais murinos. Nesses trabalhos, evidencia-se que determinados nutracêuticos como a leucina, quercetina, os oligossacarídeos junto a inulina, e Rikkunshito podem aumentar o apetite e o conseqüente ganho de peso corporal de murinos submetidos a diferentes modelos tumorais. Ainda nesses estudos animais, foi demonstrado que a terapêutica com nutracêuticos para ganho de apetite no modelo tumoral murino pode beneficiar uma maior sobrevivência do graças ao ganho de peso corporal com o aumento do apetite dos animais. Diferentes modelos tumorais murinos foram utilizados para investigação de potenciais efeitos antianoréticos de nutracêuticos. O modelo tumoral murino com uso de camundongo imunossuprimido foi o mais frequentemente encontrado nos estudos de ARC e nutracêuticos. Nesses modelos tumorais murinos, observa-se a preservação de muitos aspectos imunológicos associados à progressão tumoral.

Na presente revisão, foi identificada bastante variação quanto a apresentação dos modelos tumorais murinos nos estudos de ARC e nutracêuticos. As variações foram identificadas quanto ao tipo e a localização do tumor induzido. Contudo, a presente revisão demonstra que os modelos tumorais murinos selecionados apresentaram aspectos metodológicos adequados para diagnóstico da ARC.

Tipicamente, a progressão da ARC é caracterizada por uma importante perda de apetite no indivíduo com câncer, associada clinicamente com quadros de déficit energético, desnutrição, perda de peso, e ocorrência de um estado inflamatório crônico sistêmico, de baixo grau de intensidade, e Sarcopenia (condição patológica caracterizada pela perda da massa, força e desempenho muscular devido a ocorrência de hipóxia e catabolismo na fibra muscular esquelética). Esses achados clínicos e bioquímicos caracterizam a CRC. De nota importante, a gravidade da perda de peso experimentada pelo indivíduo com câncer com CRC não pode ser atribuída apenas à restrição alimentar promovida pela ARC. Embora a nutrição parenteral no indivíduo com CRC parece favorecer o restabelecimento do tecido conjuntivo adiposo e, portanto, um incremento no ganho de peso corporal, ela não é capaz de reverter totalmente o quadro de CRC (FONSECA, et al., 2020).

Um achado importante identificados em alguns estudos a ocorrência de melhora clínica da ARC em indivíduos com diferentes tipos de câncer, com ganho de apetite e peso

corporal, em paralelo com a involução volumétrica do tumor experimental devido ao uso do nutracêutico (MANTOVANI G. *et al.* 2006)

O estabelecimento de uma resposta imune às células cancerosas é essencial para a caracterização de células e mecanismos imunológicos que ocorrem nas diferentes terapias anticâncer a partir de estudos pré-clínicos com modelo tumoral murino (NORREN K. *et al.* 2009)

A respeito nos estudos clínicos randomizados em amostras de indivíduos com diferentes tipos de câncer, foi demonstrado em uma pequena quantidade de estudos que determinados nutracêuticos podem promover um melhor curso clínico para manejo da ARC em indivíduos com câncer. A utilização de questionários validados que avaliam o status do apetite em indivíduos com câncer é fundamental definição diagnóstica e proposta terapêutica da ARC. De acordo com os estudos selecionados, os questionários mais utilizados paradiagnóstico de ARC em indivíduos cm câncer foram a Escala visual analógica (VAS) para perda de apetite, além de dados utilizando questionários como FAACTA (Pontuações  $\leq 30$ ) e subescala EORTC QLQ-C30 para avaliação do apetite. Nesses estudos, o diagnóstico da ARC é baseado na perda involuntária de apetite e confirmação da baixa ingestão alimentar (Antoun, *et al.* 2019). Usualmente, o ganho de peso corporal com o uso do nutracêutico é utilizado como indicador de aumento do apetite no indivíduo com câncer (Mantovani, *et al.* 2006). A abordagem do tamanho do efeito adiciona informações ao conceito de significância estatística, uma vez que permite medir o significado real agregado pela intervenção, através da descrição dos efeitos observados, independente de um possível efeito equivocado gerado em função do tamanho da amostra.

Os nutracêuticos identificados nos estudos selecionados exibem funções moduladoras pleiotrópicas em vias metabólicas que favoreceram a secreção de hormônios reguladores do apetite, como a grelina, que tem ação direta sobre a ingestão alimentar através de mecanismos ativos onde pode favorecer o estado nutricional dos indivíduos com câncer e conseqüentemente proporcionar uma melhor qualidade de vida para esses indivíduos (EZEROKE, 2015). Entre outras manifestações patológicas da ARC destaca-se a promoção de desequilíbrio na flora intestinal dos indivíduos com câncer, o que pode predispor à ocorrência de outras comorbidades como dor, náuseas, distensão abdominal e inflamação. A dieta com cápsulas de extrato de canabinóide puro foi dissolvido em óleo de coco orgânico (5-10 mg / Kg de peso corporal) 1 ou 2 cápsulas por dia, durante 2 semanas, administradas por via oral. 83% dos pacientes relataram aumento do apetite, melhora do sono e redução da dor, fatores que são importantes para terapia da ARC. E 50% dos pacientes que terminaram o estudo



obteve ganho de peso  $\geq 10\%$  sem efeitos colaterais significativos. A creatina monohidratada com 99% de pureza foi administrada oralmente, 20 g / dia por 5 dias. Uso de polifenóis (300 mg / d) que foram suplementados por via oral por comprimidos.

Até onde sabemos, esta é a primeira revisão sistemática que reuniu informações gerais sobre os modelos de ARC em estudos humanos e modelo tumoral murino, destacando parâmetros usados para diagnosticar ambos os modelos para ARC. Além disso, descrever os efeitos antineoplásicos e antianoréticos obtidos com diferentes tratamentos nutracêuticos.

Em conclusão, os resultados destas análises mostraram que nos estudos de uso de determinados nutracêuticos no manejo clínico da ARC em modelo tumoral murino e estudos humanos com estímulo ao apetite e ganho de peso corporal. Contudo, futuros estudos são necessários para avaliar uma maior diversidade de nutracêuticos que possam apresentar efeitos estimuladores do apetite para indivíduos com câncer que manifestam a ARC.

## 6 PRODUTO CIENTÍFICO

Produto científico: artigo científico intitulado: *Use of nutraceuticals for prevention and treatment of cancer-related anorexia: systematic review in human and mouse model studies.*

Esse estudo será submetido para avaliação no periódico DEMETRA: Alimentação, Nutrição & Saúde.

Use of nutraceuticals for prevention and treatment of cancer-related anorexia: systematic review in human and mouse model studies.

Running-title: Nutraceuticals and cancer-related anorexia.

Wesley Cardoso<sup>1,3</sup>; Luciana Mara Batista Pereira<sup>1,2</sup>; Herika Maria Ruas<sup>1,2</sup>; Alfredo Maurício Batista de Paula<sup>1,2,3</sup>.

<sup>1</sup> Health Research Laboratories. Universidade Estadual de Montes Claros, 39401-001, Montes Claros, MG, Brazil.

<sup>2</sup> Health Science Graduate Program. Universidade Estadual de Montes Claros, 39401-001, Montes Claros, MG, Brazil.

<sup>3</sup> Foods and Health Graduate Program. Universidade Federal de Minas Gerais, 31270901, Belo Horizonte, MG, Brazil

<sup>4</sup> Primary Health Care Program. Universidade Estadual de Montes Claros, 39401-001, Montes Claros, MG, Brazil.

**Address correspondence to:**

Alfredo Maurício Batista de Paula.

Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde.

Hospital Universitário Clemente de Faria - Universidade Estadual de Montes Claros.

Avenida Cula Mangabeira, 562. Bairro Santo Expedito, Montes Claros.

Minas Gerais, Brazil.

CEP: 39401-001.

Phone: 55-21-38 32248380

e-mail: [alfredo.paula@unimontes.br](mailto:alfredo.paula@unimontes.br)

## ABSTRACT

**Background:** Nutraceuticals are functional foods that have nutritional value and positive preventive and therapeutic effects on many human diseases. Cancer-related anorexia (CRA) is a common and complex symptom characterized by involuntary loss of appetite associated with early satiety, taste alterations, nausea and vomiting that frequently occurs in individual with cancer. CRA can negatively influence the response to standard antineoplastic treatments, quality of life, and survival of patients with cancer.

**Objective:** To investigate the anti-anorectic effects of nutraceuticals for treatment of CRA in murine tumor models and human clinical studies.

**Methods:** A systematic literature search was performed using keywords in multiple electronic databases from 1999 to 2021. Studies that used dietary nutraceuticals for the clinical management of ARC in human populations and in a murine tumor model were included. In animal studies, changes in body weight and appetite during the treatment period were evaluated to define CRC and CRA, respectively. The PRISMA protocol was used to identify and select thematic studies. Only human studies of the randomized clinical trial type were considered, including studies of systematic reviews and meta-analyses. The methodological quality of clinical studies was performed using the Jadad Scale.

**Results:** A systematic literature search resulted in the identification of 43 publications, 10 of which met the inclusion criteria, 6 for animal studies and 4 for human studies. In animal studies, most studies on the use of nutraceuticals to stimulate appetite and body weight gain used murine tumor models by xenotransplantation, via subcutaneous inoculation of immortalized human cancer cells of different strains in an immunosuppressed animal. These studies have shown a lot of variation in terms of sex and animal species and cancer cell type. The nutraceuticals that significantly increased appetite in animal studies were a diet with 4.6% L-leucine, a diet containing 5% pectic oligosaccharides and a diet containing 1% Rikkunshito. In human studies, the most used instruments for the diagnosis of CRA were the subscales of the visual analog scale of appetite (VAS), the core quality of life questionnaire (QLQ-C30), the north central cancer treatment group (NCCTG) and the functional assessment of anorexia/cachexia treatment (FAACT). Most of the subjects in the studies were male and the nutraceuticals that showed antianorexic effects were cannabinoids and polyphenols that promoted improvement in appetite and body weight in subjects with cancer.

**Conclusions:** Thus, there is therapeutic potential of certain nutraceuticals for the management of ARC. Future investigations are essential to identify natural foods that can improve the quality of life of individuals with cancer.

**Keywords:** Systematic review. Appetite. Nutraceuticals. Cancer-related anorexia. Cancer-associated cachexia. Murine tumor model. Clinical management.

## Introduction

Nutraceuticals (*nutrition* and *pharmaceutical*) are constituents, extracts, active derivatives present in functional foods that have positive effects for well-being and health, including the prevention and treatment of diseases beyond its nutritional value (Santini A., *et al.* 2017). Nutraceuticals are source of both nutrients (carbohydrates, proteins, fats) and non-nutrients (e.g., vitamins, amino acids, prebiotics, probiotics, phytochemicals, enzyme regulators, and minerals) (Jain, N. 2013, Calvani, M. *et al.* 2020). A functional food identified as a nutraceutical must be part of a normal daily diet, be a natural ingredient, not occurring in the form of pills, capsules, or any medical/pharmacological form; and once it is consumed, it may modulate a specific metabolic process to prevent, control, or treat a disease (Hardy, G. 2000)

The gene-nutraceutical interactions can modulate health-disease status once they influence epigenetic phenomena (DNA methylation, histone modification, and non-coding RNA (ncRNA)-associated gene silencing) in some molecular pathways that are related to, for example, the capacity in modifying drug response (Calvani, M. 2020; Zhang *et al.*, 2018, Berger L. *et al.* 2009). It has been frequently evidenced that many nutraceuticals have pleiotropic protective roles for cancer prevention by inhibiting molecular pathways components that directly or indirectly modulate initiation, promotion, and tumor progression (Andreescu, N. *et al.* 2018). In this way, the epigenetic modulation promoted by gene-nutraceutical interaction may influence the clinical management of individual with cancer, improve quality of life, and diminishes some side effects promoted by antineoplastic therapies; (Bergamin A. *et al.* 2019).

Cancer-related anorexia (CRA) is defined as a loss of desire to eat that is almost invariably accompanied by a decrease in oral intake in individual with cancer (Laviano A. *et*

*al.* 2003) Clinically, the involuntary loss of appetite that occurs in individuals with CRA is accompanied by a decrease in the smell or taste of food, early satiety, and nausea and vomiting (Tisdale M. *et al.* 2003). Worsening of CRA frequently results in body weight loss. Approximately 50% of individuals newly diagnosed with cancer manifest CRA (Laviano A. *et al.* 2003) and it has been showed that 30% to 60% of patients with CRA are malnourished, which is usually associated with long hospitalization. CRA may result from a myriad of direct (obstruction of the upper aerodigestive and gastrointestinal tract) and indirect (metabolic, neuronal, endocrine, and inflammatory abnormalities) cancer effects, as well as, as a side-effect of standard anti-neoplastic treatments of malignancy, such as nausea, vomiting, dysphagia (Cunningham S. *et al.* 2000) CRA is one of the components of the multifactorial paraneoplastic syndrome known as cancer-related cachexia (CRC) (Mitchell T. *et al.* 2019). Individuals with CRC exhibit involuntary, progressive physical consummation due to ongoing loss of skeletal muscle mass (with or without loss of fat mass) that cannot be fully reversed by conventional nutritional supports in individuals with cancer. The progressive weight loss experienced by individuals with CRC is mainly due to a variable combination of CRA, presence of a low-intensity chronic systemic inflammatory state, insulin resistance, and an intense protein catabolism in skeletal muscle fibers (Mitchell T. *et al.* 2019). The progression of CRC leads to progressive morphofunctional impairments in individuals with cancer. Consequently, the diagnosis of CRC is frequently associate with poor outcomes to individuals with cancer (Nascimento V. 2016).

Notably, interventions to prevent, treat, and manage the symptom of CRA are limited. The complexity of CRA, including its close association with other symptoms and the current limitations in understanding the pathophysiologic mechanisms underlying the development of the symptom, makes the management of it particularly challenging (Adams L. *et al.* 2009). CRA significantly affects the clinical course of malignancy, being independently responsible

for poor outcomes to individuals with cancer, such as, drastic decrease of functional status and quality of life, lower tolerance and reduced response to standard antineoplastic therapies, and a shorter overall survival due to respiratory or cardiac failures (Dewys W. *et al.* 1980).

In this systematic review study, we aimed to update the knowledge about the use of nutraceutical as therapeutical agents for CRA from the selection of animal (murine) and human studies. In this current study, we investigated types of nutraceuticals, biochemical characterization, methodological aspects, and pharmacological approaches for CRA.

## Methods

These are systematic literature review studies on the use of nutraceuticals for I) the treatment of ARC in humans through the selection and analysis of studies with a randomized clinical trial design and II) the effect of nutraceuticals on the ARC of experimental murine tumor models. The main steps for the selection and analysis of these studies were carried out according to the methodology established by the *Preferred Reporting Items in Systematic Reviews and Metanalyses* (PRISMA, 2009).

## *Resources*

Data collection took place from August 2019 to December 2021. Scientific articles should be exclusively written in English, retrieved by online search in databases related to International Literature in Health Sciences (MEDLINE), through the database PubMed online data, Scientific Electronic Library Online (SciELO), bibliographic database containing abstracts and citations of academic articles (Scopus) and Google Scholar, if they met the eligibility criteria.

### *Search strategy*

Preliminary exploratory research was carried out to track the descriptors to be used in the survey of thematic references in the structured vocabulary of the Descriptors in Health Sciences (DeCS) (<http://decs.bvs.br/>), using the tool "Precise Descriptor " and in Medical Subject Headings (MeSH) by searching them in the keywords, title and/or abstract of the studies. Additional resources were used according to database availability (Booleans "AND", "OR", Title/Abstract). The objective of this procedure was not only to filter the results, but also to cross-reference the main terms to obtain the maximum number of studies possible. For studies in animal models, the search terms used in English were: "anorexia" AND "cancer" AND "nutraceutical" OR "cancer-related anorexia" AND "treatment" AND "nutraceutical" OR "loss of appetite" AND "cancer" AND "nutraceutical" OR "functional food" OR "diet" OR "flavonoids" OR "fatty acid" OR "phytochemical" OR "phytonutrients" OR "phytotherapeutic" OR "phytosterols" OR "protein" OR "amino acids". For studies with murine tumor models, the English search terms used were: "anorexia" AND "murine tumor model" AND "nutraceutical" OR "cancer-related anorexia" AND "tumor model" AND "dietetic treatment" OR "loss of appetite" AND "murine tumor model" AND "functional food" OR "diet" OR "flavonoids" OR "fatty acid" OR "phytochemical" OR "phytonutrients" OR "phytotherapeutic" OR "phytosterols" OR "protein" OR "amino acids". The reviewers of the studies (Silva C,W and De-Paula, AMBP) aimed to identify all terms and their synonyms in the title or abstracts of the articles in terms of relevance to the issue of the defined review. When it was not clear in the abstract whether the work contained relevant data of interest, the work was selected for full evaluation by the examiner.



### *Study eligibility criteria*

Selection of original experimental scientific articles that used a randomized clinical trial (RCT) study design to investigate the effect of nutraceuticals in human populations with ARC. In experimental animal studies, the effect of the use of nutraceuticals was evaluated on the ARC of murine tumor models (mice and rats). In these experimental animal studies, any type of murine tumor model was considered, regardless of the cancer cell species used for tumor induction in the murine model. Thus, experimental studies with syngeneic tumor models, tumor xenotransplantation, or developed via genetic engineering were considered. Duplicate scientific articles found in databases or reference lists were excluded.

### *Selection of studies*

All retrieved records were analyzed and studies that used nutraceuticals to manage ARC in murine tumor models (syngeneic, xenotransplant and genetically modified animal models) and in human populations were included. Two reviewers (Cardoso, W and De-Paula, AMBP) performed the first screening of study titles and abstracts. Subsequently, an independent evaluation of the records is carried out by each of the reviewers. Three steps were followed: 1) reading titles; 2) reading abstracts; 3) full text reading. In the titles, studies that had at least two terms (or synonyms) identified in the MeSH, as searched possible, were selected. In the second stage, only scientific articles with sufficient data on the intervention performed (use of a particular nutraceutical) and the analyzed results (potential antianorexic effect) were selected.

### *Data collection process*

The main results of each study were grouped, and all data obtained were analyzed according to variables of interest and separated into experimental studies in mice and in humans. With the complete reading of the text, the main results for descriptive data (measures of central tendency and dispersion) and inferential data (significance level or confidence interval).

#### *Data extraction*

Human studies: standardized tables were used to extract the following information from the studies: sex and age of individuals; presence of a control group; randomization of groups; type and location of cancer; diagnosis of ARC and CRC; nutraceutical used; treatment; effects and main findings of the nutraceutical in ARC or CRC. Animal studies: standardized tables were used to extract the following information: murine lineage or model; age and sex; presence of a control group; presence of group randomization; tumor model and location; diagnosis of ARC and CRC; used nutraceutical (diet); treatment; effects and main findings of the nutraceutical in ARC or CRC. When the data were not clear, there was a new meeting with the two reviewers to establish a consensus.

#### *Risk of bias in individual studies*

The risk of bias in individual studies was assessed according to methodological quality using the Jadad scale (Estrela, 2018, p. 344). Two reviewers were invited to perform this procedure. In case of divergence in the evaluations, a third reviewer would participate in the decision. Any disagreements were discussed and resolved by consensus. Notably, one of the questions on the Jadad scale does not apply to animal studies, we made an adaptation of

the scale whose highest score was defined as 4. A study is considered of low quality if it receives two points or less after its evaluation, while the score greater than 2 was considered high quality. In this review, the classification criteria were adapted considering some cut-off points, as follows: level A = 4 points; level B = 3-2 points; level C  $\leq$  2 points. Studies with a score of less than three points were considered as having a low quality referred scale. "A" scores mean high quality and "B" and "C" scores mean low study quality.

### *Data synthesis and analysis*

The effect size was calculated for the study ratio according to criteria defined by Hopkins et al, 1995 (30). Effect size was performed to evaluate the effect of experimental treatment of ARC on murine tumor models and human populations using certain nutraceuticals. The investigations included in the analysis of the present study had the descriptions: i) type of nutraceutical used; ii) diagnostic criteria for ARC; iii) sample size, mean and standard deviation of each group and statistical comparison. The effect size was used to classify the results as follows: trivial ( $< 0.2$ ), small ( $\geq 0.2 - < 0.6$ ), moderate ( $\geq 0.6 - < 1.2$ ), large ( $\geq 1.2 - < 2$ ), very large ( $\geq 2 - < 4$ ), almost perfect ( $= 4$ ) and perfect ( $> 4$ ).

### Results

The literature search resulted in 21 articles identified in the databases for murine tumor models. Among them, four (4) studies were excluded for having used drugs and not the use of nutraceuticals, one (1) study was excluded for being duplicated, six (6) did not meet the inclusion criteria, four (4) did not use any specific food or nutraceuticals during the experiment or used a standard diet (water and diet *ad libitum*).

The literature search resulted in 22 articles identified in the databases for the human models. Among them, four (4) studies were excluded for having used drugs and not the use of nutraceuticals, ten (10) did not meet the inclusion criteria, four (4) did not use any specific food or nutraceuticals during the experiment.

The Cohen k value for inter-rater agreement was 0.82 for both animal and human studies, which is considered very good. All the selected studies presented quality scores above three, evidencing a good quality of these studies included in the systematic review. The selected studies included publications from 2009 to 2021.

#### Characteristics of ARC and nutraceutical studies in murine tumor models.

Six original scientific articles were selected that investigated the use of nutraceuticals for the management of ARC in murine tumor models and that met all the selection criteria defined in the present study. The analysis of these studies showed that there are many variations regarding the murine tumor model regarding the animal species used, as well as the cancer cell lineage. Most of the selected studies used a xenotransplant type tumor model, with the inoculation of immortalized human cancer cells in target organs, mainly subcutaneous tissue. The animal model of ARC was identified in C57BL/6 and BALB/c mice and Wistar rats, predominantly males, with an average of  $\pm 10.5$  weeks of age, with immunosuppression induced by genetic manipulation. The most frequently used murine cancer cells in the models were Walker-256 and Colon C-26 tumor cells. The most frequently identified form of inoculation of cancer cells was the dorsal subcutaneous region of the animal. Presence of a control group was identified in all selected studies. ARC was identified as an increase in appetite in the animal model due to an increase in feed consumption and body weight gain after use of the nutraceutical.

Variability was also identified regarding the type of nutraceutical used, with leucine, açai seed extract, quercetin, casein, pectic oligosaccharides and Rikkunshito being identified. Biochemically, the nutraceuticals selected in the study were represented by amino acids/protein (40%), fiber (10%), flavonoids (40%), herbal medicines (10%). The form of administration of the nutraceutical occurred orally in the insertion of the animal's diet, in liquid form. The period of treatment with the nutraceutical varied between 01 to 03 weeks. The nutraceuticals that exhibited a significant antianorexic effect in the selected studies were leucines, oligosaccharides/inulin and rikkunshite.

Although the treatment performed with quercetin in murine models did not achieve 100% success (positive result), it is worth mentioning that it mainly promoted a positive result on the compromised immune system, which is an important flavanol because it has cardioprotective and neuroprotective properties, in addition to developing anti-inflammatory and anticarcinogenic actions.

Nutraceuticals with the most participation for the development of the studies were amino acids and flavonoids, however properties such as: omega 3, phytotherapics, fibers and prebiotics also appeared during the searches. The characteristics of nutraceuticals involved variations in studies prepared in liquid form, capsules, and food extract.

#### Characteristics of ARC and nutraceutical studies in cancer subjects.

Four original scientific articles of the randomized clinical trial type were selected that investigated the use of nutraceuticals for the clinical management of Anorexia in individuals with cancer. The analysis of these studies showed that the mean age of case and control individuals was 60 ( $\pm$  9.1) years. In all selected studies, the sample consisted of men (n = 363 total) and women (n = 206 total). The type of cancer most frequently diagnosed in the studies

was lung cancer, followed by gastrointestinal cancer. The diagnosis of ARC was diagnosed using subscales of questionnaires validated in all selected studies. The most used tool for this diagnosis were the subscales of the visual analog scale of appetite (VAS) questionnaires (50%), followed by the core quality of life questionnaire (QLQ-C30) (25%), north central cancer treatment group (NCC TG) and functional assessment of anorexia/cachexia treatment (FAACT) (25%). The increase in body weight gain was also a criterion used to reinforce the increase in appetite in cancer patients treated with a certain nutraceutical. The measurement of appetite in the study subjects was performed in two studies. In the other two selected studies, the assessment of appetite was performed qualitatively, using a visual appetite scale instrument.

The use of questionnaires and forms were very present in the studies to follow the evolution and obtain the result of the participants. Other tests were performed as EORTC-QLQ-C30 for diagnosis and assessment of intake. Some nutraceuticals have demonstrated good actions and good results, while others have not expressed their effects as well.

As for the biochemical characteristics of the nutraceuticals used for the treatment of ARC in human studies, the following were identified: Polyphenols, amino acids and phytotherapeutic compounds. The form of administration of the nutraceuticals for individuals with cancer occurred in the form of capsules (50%) and in the liquid form of the extract (50%). Nutraceuticals that showed significant antianorexic effect in human studies were cannabinoid extract capsules, polyphenols, cannabis extract with delta-9-tetrahydrocannabinol. In these studies, it was observed that the use of these nutraceuticals promoted increased appetite and body weight gain in treated subjects compared to control subjects. The period of use of the nutraceuticals ranged from 2 to 25 weeks.

## Discussion

The findings of the present study showed a small number of selected studies that investigated the use of nutraceuticals in the clinical management of ARC in murine tumor models. In these works, it is evident that certain nutraceuticals such as leucine, quercetin, oligosaccharides together with inulin, and Rikkunshito can increase appetite and consequent body weight gain in mice subjected to different tumor models. Also in these animal studies, it was shown that the therapy with nutraceuticals for appetite gain in the murine tumor model can benefit a greater survival thanks to the gain in body weight with the increase in the animals' appetite. Different murine tumor models were used to investigate potential anorexic effects of nutraceuticals. The murine tumor model using immunosuppressed mice was the most frequently found in ARC and nutraceutical studies. In these murine tumor models, many immunological aspects associated with tumor progression are preserved.

In the present review, a great deal of variation was identified regarding the presentation of murine tumor models in the ARC and nutraceutical studies. Variations were identified as to the type and location of the induced tumor. However, the present review demonstrates that the selected murine tumor models presented adequate methodological aspects for the diagnosis of ARC.

Typically, the progression of ARC is characterized by an important loss of appetite in the individual with cancer, clinically associated with energy deficit, malnutrition, weight loss, and the occurrence of a chronic systemic inflammatory state, of low intensity, and Sarcopenia (pathological condition characterized by loss of mass, strength, and performance skeletal muscle due to the occurrence of hypoxia and catabolic disturbances in the skeletal muscle fiber). These clinical and biochemical findings characterize CRC. Of important note, the severity of weight loss experienced by the cancer individual with CRC cannot be attributed

solely to dietary restriction promoted by ARC. Although parenteral nutrition in individuals with CRC seems to favor the reestablishment of adipose connective tissue and, therefore, an increase in body weight gain, it is not able to fully reverse the condition of CRC (FONSECA, et al., 2020).

An important finding identified in some studies is the occurrence of clinical improvement of ARC in individuals with different types of cancer, with appetite and body weight gain, in parallel with the volumetric involution of the experimental tumor due to the use of the nutraceutical (MANTOVANI G. *et al.* 2006)

The establishment of an immune response to cancer cells is essential for the characterization of cells and immunological mechanisms that occur in different anticancer therapies from pre-clinical studies with a murine tumor model (NORREN K. *et al.* 2009)

Regarding randomized clinical trials in samples from individuals with different types of cancer, it has been shown in a small number of studies that certain nutraceuticals can promote a better clinical course for the management of ARC in individuals with cancer. The use of validated questionnaires that assess the appetite status in individuals with cancer is a fundamental diagnostic definition and therapeutic proposal for ARC. According to the selected studies, the most commonly used questionnaires for the diagnosis of ARC in individuals with cancer were the Visual Analog Scale (VAS) for loss of appetite, in addition to data using questionnaires such as FAACTA (Scores  $\leq 30$ ) and EORTC QLQ-C30 subscale for appetite assessment. In these studies, the diagnosis of ARC is based on involuntary loss of appetite and confirmation of low food intake (Antoun, et al. 2019). Usually, body weight gain with the use of the nutraceutical is used as an indicator of increased appetite in cancer patients (Mantovani, et al. 2006). The effect size approach adds information to the concept of statistical significance, since it allows measuring the real meaning added by the intervention,



through the description of the observed effects, regardless of a possible mistaken effect generated as a function of the sample size.

The nutraceuticals identified in the selected studies exhibit pleiotropic modulatory functions in metabolic pathways that favored the secretion of appetite-regulating hormones, such as ghrelin, which has a direct action on food intake through active mechanisms that can favor the nutritional status of individuals with cancer and consequently provide a better quality of life for these individuals (EZEOKÉ, 2015). Among other pathological manifestations of ARC, the promotion of an imbalance in the intestinal flora of individuals with cancer stands out, which can predispose to the occurrence of other comorbidities such as pain, nausea, abdominal distension, and inflammation. Diet with pure cannabinoid extract capsules was dissolved in organic coconut oil (5-10 mg/kg body weight) 1 or 2 capsules daily for 2 weeks, administered orally. 83% of patients reported increased appetite, improved sleep, and reduced pain, factors that are important for ARC therapy. And 50% of the patients who completed the study achieved  $\geq 10\%$  weight gain with no significant side effects. 99% pure creatine monohydrate was administered orally, 20 g/day for 5 days. Use of polyphenols (300 mg/d) that were orally supplemented by tablets.

To the best of our knowledge, this is the first systematic review that has gathered general information about ARC models in human studies and the murine tumor model, highlighting parameters used to diagnose both models for ARC. In addition, to describe the antineoplastic and antianorexic effects obtained with different nutraceutical treatments.

In conclusion, the results of these analyzes showed that in studies of the use of certain nutraceuticals in the clinical management of ARC in a murine tumor model and in human studies with appetite stimulation and body weight gain. However, future studies are needed to assess a greater diversity of nutraceuticals that may have appetite-stimulating effects for individuals with cancer who manifest ARC.

### Conflict of interest

The authors declare that there is no conflict of interest that could influence the impartiality of the research reported.

### Acknowledgements

We would like to thank the Foundation for Research Support of the Minas Gerais State (FAPEMIG; grant numbers: PPM-00029-17); National Council for Scientific and Technological Development (CNPq, grant number: 150038/2017-8 and 430759/2016-9); and the Coordination of Improvement of Higher Education Personnel (CAPES) for the support to carry out this study. AMB De-Paula and SHS Santos are research productivity fellows of the CNPq.

## References

- SANTINI A., CAMMARATA S. M., CAPONE G., et al, Nutraceuticals: opening the debate for a regulatory framework, **British Journal of Clinical Pharmacology**, (2017) 84 659–672 659
- JAIN N., RAMAWAT K.G. **Natural Products**. Springer; Berlin, Germany: 2013. Nutraceuticals and Antioxidants in Prevention of Diseases; pp. 2559–2580.
- CALVANI M., PASHA A., FAVRE C., Nutraceutical Boom in Cancer: Inside the Labyrinth of Reactive Oxygen Species, **international journal of molecular sciences**, 2020 Mar; 21(6): 1936. doi: [10.3390/ijms21061936](https://doi.org/10.3390/ijms21061936)
- HARDY G. Nutraceuticals and functional foods: introduction and meaning. **Nutrition**. 2000 Jul-Aug; 16(7-8):688-9.
- ZHANG F., SHEN A., JIN Y., et al, The management strategies of cancer-associated anorexia: a critical appraisal of systematic reviews, **BMC Complementary Altern Medicine**. Aug 9, 2018; 18: 236
- BERGER, L. *et al*. An operational definition of epigenetics. **Genes Dev**. 2009 Apr 1; 23(7): 781–783.
- ANDREESCU N., PUIU M., NICULESCU M. (2018) Effects of Dietary Nutrients on Epigenetic Changes in Cancer. In: Dumitrescu R., Verma M. (eds) **Cancer Epigenetics for Precision Medicine**. Methods in Molecular **Biology**, vol 1856. Humana Press, New York, NY.
- BERGAMIN, A. *et al*. Nutraceuticals: Reviewing their Role in Chronic Disease Prevention and Management. **Pharmaceut Med** 2019 Aug;33(4):291-309.
- LAVIANO A. et al. Pathogenesis of cancer anorexia: still doubts after all these years? **Nutrition** 2003 Jan;19(1):67-8.

TISDALE M. Pathogenesis of cancer cachexia. **J Support Oncol** Sep-Oct 2003;1(3):159-68.

CUNNINGHAM S. *et al.* Nutrition in cancer: An overview. **Seminars in Oncology Nursing** Volume 16, Issue 2, May 2000, Pages 90-98

MITCHELL T., CLARKE L., GOLDBERG A., Pancreatic Cancer Cachexia: The Role of Nutritional Interventions **Rev Healthcare** 2019, 7, 89; doi:10.3390/healthcare7030089

NASCIMENTO V. H. N., LIMA C. S., PAIXÃO J. T. C., Antioxidant effects of açai seed (*Euterpe oleracea*) in anorexia-cachexia syndrome induced by Walker-256 tumor1, **Acta Cirúrgica Brasileira** - Vol. 31 (9) 2016 – 597

ADAMS L. *et al.* Putting Evidence Into Practice®: Evidence-Based Interventions to Prevent and Manage Anorexia. **Clinical journal of oncology nursing**. 2009, 13(1), 95-102

DEWYS W. *Et al.* Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group. **The american journal of medicine**. 1980 Oct;69(4):491-7.

ESTRELA, C. **Metodologia Científica: Ciência, Ensino, Pesquisa**. 3ª. ed. Porto Alegre: Artes Medicas, 2018. 725 p.

FONSECA, G. W. P. *et al.* Cancer cachexia and related metabolic dysfunction. **International journal of molecular sciences**, v. 21, n. 7, p. 2321, 2020.

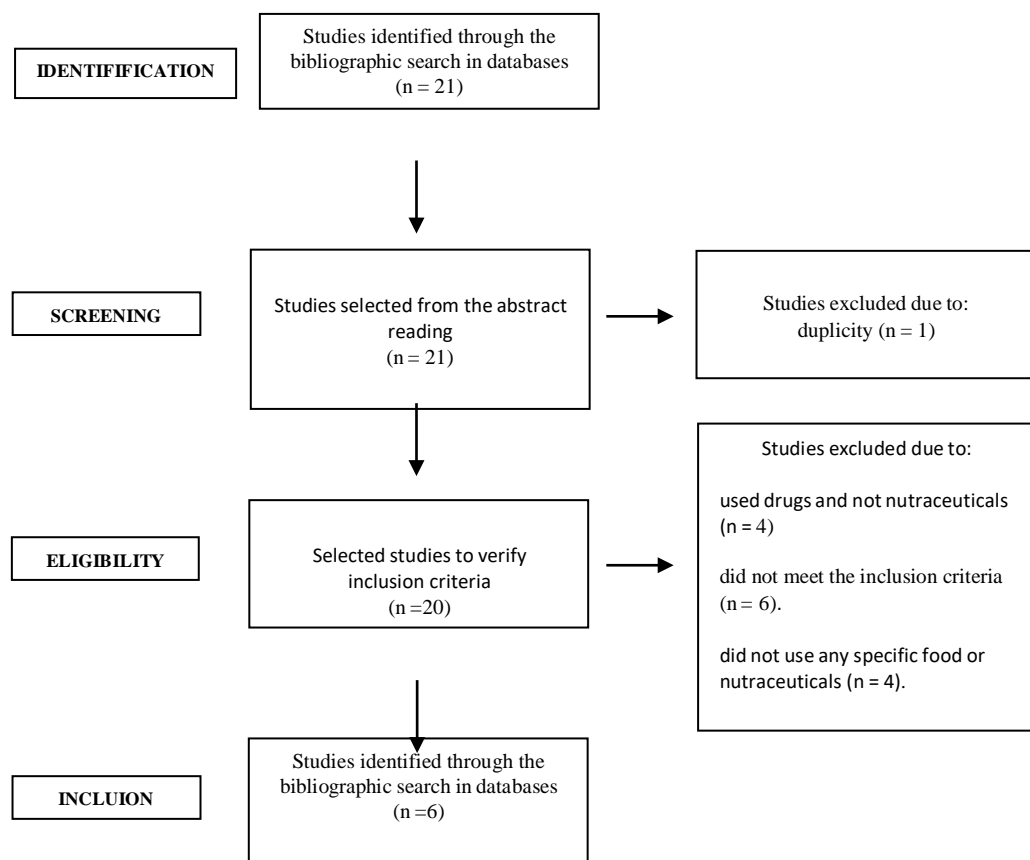
MANTOVANI, G. *et al.* A phase II study with antioxidants, both in the diet and supplemented, pharmaconutritional support, progestagen, and anti-cyclooxygenase-2 showing efficacy and safety in patients with cancer-related anorexia/cachexia and oxidative stress. **Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers**, v. 15, n. 5, p. 1030-1034, 2006.

NORREN K. V., KEGLER D., ARGILES J. M., *et al* Dietary supplementation with a specific combination of high protein, leucine, and fish oil improves muscle function and daily activity

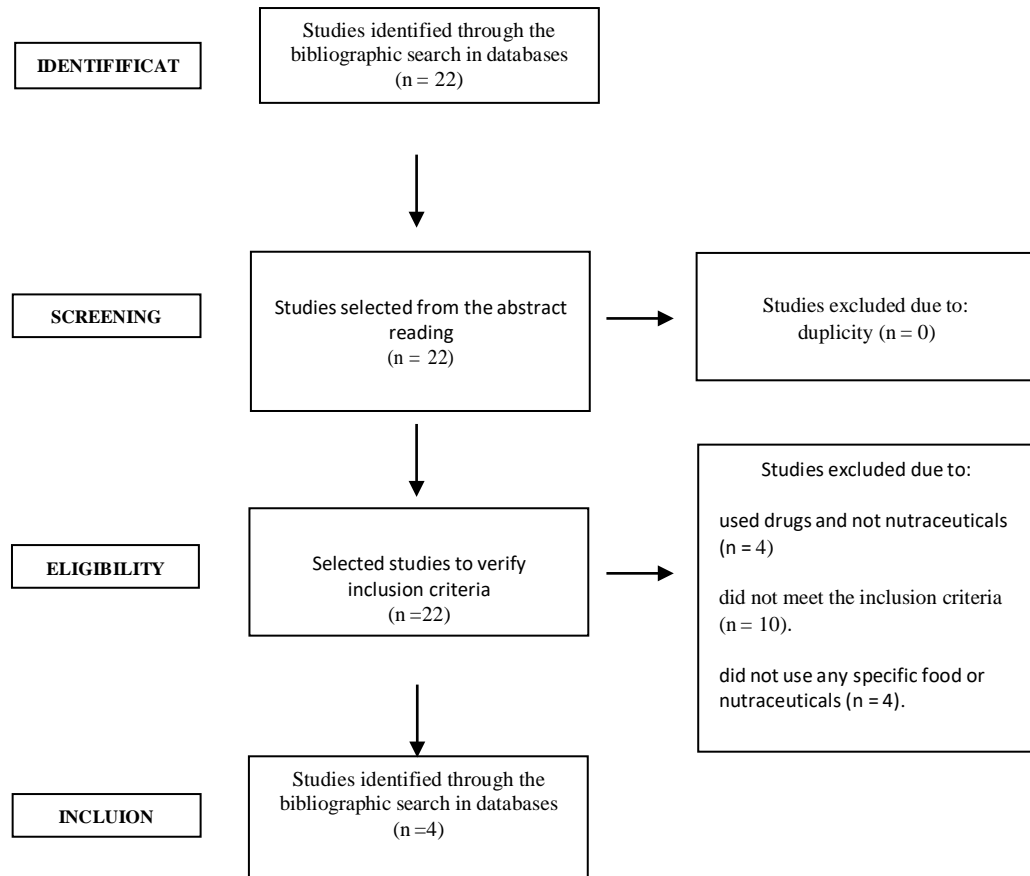
in tumour-bearing cachectic mice, Br J Cancer. 2009 Mar 10; 100(5): 713–722.

EZEOKE, Chukwuemeka Charles; MORLEY, John E. Pathophysiology of anorexia in the cancer cachexia syndrome. **Journal of cachexia, sarcopenia and muscle**, v. 6, n. 4, p. 287-302, 2015.

**Figure 1.** Flowchart containing information about identification, screening, and eligibility criteria for studies that investigated nutraceutical use in anorexia-related cancer of murine tumor models, according to the recommendations of the PRISMA methodology (LIBERATI, 2009)



**Figure 2.** Flowchart containing information about identification, screening, and eligibility criteria for studies that investigated nutraceutical use in anorexia in individuals with cancer, according to the recommendations of the PRISMA methodology (LIBERATI, 2009)



## 7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Foi observado nos estudos aqui selecionados, que o uso dos nutracêuticos nos estudos de ARC em modelos tumorais murinos promoveram tanto a melhora do apetite quanto o ganho de peso, no entanto alguns nutracêuticos desenvolveram ações positivas sobre a massa muscular e ganho de peso, porém sem resultados significantes quanto a ingestão de alimento. Essa variância fortalece ainda mais o cuidado e a importância da análise e das escolhas dos nutracêuticos para terapia da ARC. Em relação aos estudos de ARC em indivíduos com câncer, nota-se a importância do tratamento como um todo, tendo em vista que existe comorbidades associadas à ARC principalmente em estágios avançados, desta forma os nutracêuticos podem impactar de forma positiva sobre o tratamento, assim como promoveu a melhora do apetite e o ganho de peso nos estudos aqui apresentados, além disto visa a melhora do funcionamento do metabolismo e recuperação física. Nossas descobertas destacam a necessidade de estudos futuros que possam mapear e aprofundar o conhecimento sobre a terapêutica da ARC sob uso de modelos murinos e humanos.

É uma satisfação imensa poder chegar ao final desse período e ver tudo que foi construído durante essa jornada, mesmo diante de um tema pouco repercutido na literatura, obteve-se resultados de estudos muito interessantes, algo que nos aproxima ainda mais dessa complexa patogênese que é a ARC. Todo conhecimento adquirido, a leitura de cada artigo e todas as análises realizadas são de grande valia para continuação dessa caminhada, algo que me faz ir além na busca por novos conhecimentos.

A escrita desse trabalho ampliou de forma expressiva minha visão sobre pesquisa, algo que me impulsionou ainda mais para novas análises e novos projetos, já me sentia atraído por essa área, por isso tomei a iniciativa de me candidatar ao mestrado. Poder atuar, pactuar e trocar experiências foi algo transformador, e não há dúvidas que a percepção de hoje é mais qualificada e avançada do que quando iniciei os estudos no PPGAS. Me sinto grato e honrado por ter feito parte dessa equipe.



## REFERÊNCIAS

- ANTOUN, S. *et al.* Staging of nutrition disorders in non-small-cell lung cancer patients: Utility of skeletal muscle mass assessment. **Journal of cachexia, sarcopenia and muscle**, v. 10, n. 4, p. 782-793, 2019.
- BANH, T. *et al.* Higher tumor mass and lower adipose mass are associated with colon-26 adenocarcinoma-induced cachexia in male, female and ovariectomized mice. **Oncology reports**, v. 41, n. 5, p. 2909-2918, 2019.
- BAR-SELA, G. *et al.* The effects of dosage-controlled cannabis capsules on cancer-related cachexia and anorexia syndrome in advanced cancer patients: pilot study. **Integrative cancer therapies**, v. 18, p. 1534735419881498, 2019.
- BINDELS, L. B. *et al.* Non digestible oligosaccharides modulate the gut microbiota to control the development of leukemia and associated cachexia in mice. **PloS one**, v. 10, n. 6, p. e0131009, 2015.
- BRAY, F. *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**. 2018; 0:1-3. 12 September.
- ESTRELA, C. **Metodologia Científica: Ciência, Ensino, Pesquisa**. 3ª. ed. Porto Alegre: Artes Medicas, 2018. 725 p.
- EZEOKE, Chukwuemeka Charles; MORLEY, John E. Pathophysiology of anorexia in the cancer cachexia syndrome. **Journal of cachexia, sarcopenia and muscle**, v. 6, n. 4, p. 287-302, 2015.
- FONSECA, G. W. P. *et al.* Cancer cachexia and related metabolic dysfunction. **International journal of molecular sciences**, v. 21, n. 7, p. 2321, 2020.
- GRAF, S. A.; GARCIA, J. M. Anamorelin hydrochloride in the treatment of cancer anorexia–cachexia syndrome: design, development, and potential place in therapy. **Drug design, development and therapy**, v. 11, p. 2325, 2017.
- JATOI, A. *et al.* A double-blind, placebo-controlled randomized trial of creatine for the cancer anorexia/weight loss syndrome (N02C4): an Alliance trial. **Annals of Oncology**, v. 28, n. 8, p. 1957-1963, 2017.
- MANTOVANI, G. *et al.* A phase II study with antioxidants, both in the diet and supplemented, pharmaconutritional support, progestagen, and anti-cyclooxygenase-2 showing efficacy and safety in patients with cancer-related anorexia/cachexia and oxidative stress. **Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers**, v. 15, n. 5, p. 1030-1034, 2006.
- MIYAGUTI, N. A. S.; OLIVEIRA, S. C. P.; GOMES-MARCONDES, M. C. C. Maternal leucine-rich diet minimises muscle mass loss in tumour-bearing adult rat offspring by

improving the balance of muscle protein synthesis and degradation. **Biomolecules**, v. 9, n. 6, p. 229, 2019.

MOHER, D. *et al.* Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. **PLoS medicine**, v. 6, n. 7, p. e1000097, 2009.

MORAES, F. P. Alimentos funcionais e nutracêuticos: definições, legislação e benefícios à saúde. **Revista eletrônica de farmácia**, v. 3, n. 2, 2006.

NASCIMENTO, V. H. N. *et al.* Antioxidant effects of açai seed (*Euterpe oleracea*) in anorexia-cachexia syndrome induced by Walker-256 tumor1. **Acta cirurgica brasileira**, v. 31, p. 597-601, 2016.

NORREN K. V., KEGLER D., ARGILES J. M., *et al* Dietary supplementation with a specific combination of high protein, leucine, and fish oil improves muscle function and daily activity in tumour-bearing cachectic mice, **Br J Cancer**. 2009 Mar 10; 100(5): 713–722.

SANTINI, A. *et al.* Nutraceuticals: Opening the debate for a regulatory framework. **British journal of clinical pharmacology**, v. 84, n. 4, p. 659-672, 2018.

SILVA, M. P. N. Síndrome da anorexia-caquexia em portadores de câncer. **Revista brasileira de cancerologia**, v. 52, n. 1, p. 59-77, 2006.

SREEDHAR, A.; LI, J.; ZHAO, Y. Next-gen therapeutics for skin cancer: Nutraceuticals. **Nutrition and cancer**, v. 70, n. 5, p. 697-709, 2018.

STRASSER, F. *et al.* Comparison of orally administered cannabis extract and delta-9-tetrahydrocannabinol in treating patients with cancer-related anorexia-cachexia syndrome: a multicenter, phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial from the Cannabis-In-Cachexia-Study-Group. **Journal of clinical oncology**. 2006 Jul 20;24(21):3394-400.

TERAWAKI, K. *et al.* Development of ghrelin resistance in a cancer cachexia rat model using human gastric cancer-derived 85As2 cells and the palliative effects of the Kampo medicine rikkunshito on the model. **PLoS One**, v. 12, n. 3, p. e0173113, 2017.

VELÁZQUEZ, K. T. *et al.* Quercetin supplementation attenuates the progression of cancer cachexia in ApcMin/+ mice. **The Journal of nutrition**, v. 144, n. 6, p. 868-875, 2014.

ZHANG, F. *et al.* The management strategies of cancer-associated anorexia: a critical appraisal of systematic reviews. **BMC complementary and alternative medicine**, v. 18, n. 1, p. 1-9, 2018.

WAITZBERG, D. L.; ALVES, C. C.; TORRINHAS, R. S. M. de. M. Incidência da Desnutrição em Câncer. In: WAITZBERG, D. L. *Dieta Nutrição e Câncer*, São Paulo: Atheneu, cap. 32, p. 269-276, 2004<sup>a</sup>.

## APÊNDICES

Quadro 1 – Estudos do uso terapêutico de nutracêuticos na anorexia relacionada ao câncer (ARC) em modelos tumorais murinos.

STUDY	ANIMAL	AGE (DAYS)	SEX	CONTROL GROUP	RANDOMIZATION	TUMOR MODEL	CRC DIAGNOSIS	FOOD INTAKE EVALUATION	NUTRACEUTICAL	TREATMENT	CRA FINDINGS
Miyaguti, <i>et al.</i> (2019)	Wistar rat	90	Male (n = 28-32)	Yes	Yes	Subcutaneous inoculation of 3 × 10 <sup>6</sup> Walker-256 tumor cells	Measurement of muscle weight, body weight, and analysis of the synthesis and degradation of muscle proteins	Yes	4,6% L-leucine-rich diet	Pregnant Wistar rats received a control diet or 3% leucine-rich diet during pregnancy/lactation, and their weaned male offspring received a control diet until adulthood when they were randomly distributed in control and tumor groups. Diet was administered orally for 3 weeks in offsprings.	Increased food intake in the tumor-bearing group with a maternal leucine-rich diet
Nascimento, <i>et al.</i> (2016)	Wistar rat	Not informed	Male (n = 20)	Yes	Yes	Subcutaneous inoculation of 1 × 10 <sup>7</sup> cells / m Walker-256 tumor cells  l.	Alteration in body weight but criteria for CRC diagnosis not specified	Yes	Hydroalcoholic extract of açai seeds ( <i>Euterpe oleraceae</i> ) 100 and 200 mg/ml	Administered orally for 14 days	No significant effects on body weight and appetite.
Velazquez, <i>et al.</i> (2014)	C57BL/6 and <i>Apc<sup>Min/+</sup></i> mice	105	Male  C57BL/6 (n = 12)  Male  <i>Apc<sup>Min/+</sup></i> (n = 10)	Yes	Yes	Subcutaneous inoculation of Colon adenocarcinoma (C26) cells	Percentage change (< 5%) in body weight compared to measured peak weight (precachexia)	Not informed	Quercetin (25 mg/Kg)	Administered orally for 3 weeks	Improved body weight and increased muscle mass and strength. No alteration in food intake.

Norren, <i>et al.</i> (2009)	CD2F1 (BALB/c × DBA/2) mouse	42-49	Male  (n = 40)	Yes	Yes	Subcutaneous inoculation of 5 x 10 <sup>5</sup> colon adenocarcinoma (C-26) cells	Not informed	Not informed	Diet with 126 g of casein, 727 g of carbohydrates, and 40 g of fat (100% soy oil)	Administered orally for 2 weeks and 6 days	Improved body weight, increased muscle mass and strength, but no difference for food intake.
Bindels, <i>et al.</i> (2015)	BALB/c mouse	56	Male  (n = 32- 36)	Yes	Yes	Animals were transplanted with Bcr- Abltransfected proB lymphocytes mimicking Leukemia and inoculated with	Anorexia and assessment of adipose and muscle tissues weights	Yes	Diet containing 5% pectic oligosaccharides (POS) or 5% inulintype fructans (INU)	POS and ITF were administered orally for 2 weeks	Supplementation with POS significantly delayed the fall of food intake to a higher extent than INU.
Terawaki, <i>et al.</i> (2017)	F344/NJclrn/rnu rats	42	Male  (casuistic not informed)	Yes	Yes	1 × 10 <sup>7</sup> 85As2Human gastric cancerderived 85As2 cells were subcutaneously inoculated for tumor model with Cells	Assessment of body and organ tissue weights	Yes	Rikkunshito (RKT)- 1% diet was dissolved in distilled water (DW) at g/10 mL and administered via oral gavage.	Treatment group was orally administered with RKT twice daily at 1 g/kg/day for 7 days.	RKT improved appetite and body weight gain. Improvement in appetite by RKT occurred after activation of NPY/AgRP neurons by Rikkunshito in the hypothalamic ARC pathways.

Quadro 2 – Estudos clínicos randomizados do uso terapêutico de nutraceuticos na anorexia relacionada ao câncer (ARC) em indivíduos com câncer.

STUDY	AGE (mean ± year-old)	GENDER/ CASUISITIC	CONTR OL GROUP	STUDY DESIGN	TYPE OF CANCER	CRC DIAGNOSIS	CRA DIAGNOSIS	NUTRACEUTIC AL	TREATMENT	MAIN FINDINGS
Bar-Sela, <i>et al.</i> (2019)	66 years-old	Male (n = 15) Female (n = 9)	Yes	Cohort study with group of comparison	Several types	Not informed	Appetite loss subscale of the EORTC-QLQ-C30 questionnaire	Capsules of pure cannabinoid extract, diglyceride (E471), combined with carrageenan and organic coconut oil. (10 mg/Kg body weight)	1 or 2 capsules by day for 6 months, administered orally.	Increasing in appetite. 17,6% of patients exhibited body weight increase.
Jatoi, <i>et al.</i> (2017)	65 years-old	Male (n= 163) Female (n = 100)	Yes	Double blinded, randomized, placebo-controlled clinical trial	Gastrointestinal and lung câncer and other types of cancer	Degree of body weight loss in the previous 2 months lesser than 10 pounds	Appetite loss subscale of the NCCTG and FAACT questionnaires	Creatine monohydrate	Oral administration of 20 g/day load x 5 days followed by 2 g/day	Creatine did not improve appetite, and other parameters, such as, body weight and composition, and handgrip strength
Mantovani, <i>et al.</i> (2006)	58 ± 9,1 years-old	Male (n = 23) Female (n = 16)	No	Two-stage open Simon design early-phase II clinical trial	Several types	Not specified	VAS of appetite loss (increase ≥ 2 units)	Diet with a high content of polyphenols (300 mg/d) obtained through alimentary sources or supplemented orally by tablets	Daily oral ingestion	It was noted an increase of appetite. Lean body mass and body weight also increased significantly. Overall quality of life improved after treatment.
Strasser <i>et al.</i> , 2006		Male (n = 162) Female (n = 81)	Yes	Multicenter, phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study	Several types	EORTC QLQC30	Analogic visual scale (VAS) and ECOG-PS	Cannabis extract (CE), delta-9tetrahydrocannabinol (THC)	a 2-week supply of capsules orally twice daily for 6 weeks.	CE and THC improved appetite and QoL by no more than PL in patients with advanced cancer.

\* CRC = cancer-related cachexia; CRA = cancer-related anorexia; European Organization of Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaires (EORTC-QLQ-C30); Functional Assessment of Cancer Therapy-Fatigue (FAACT); North Central Cancer Treatment Group (NCCTG); Visual Analogue Scale (VAS).