

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS

ESTEFANIA SIMOES FERNANDEZ

Alterações do Sistema Nervoso Central associadas à caquexia cancerosa:
Estudo de neuroimagem *in vivo* e análises neuropatológicas *post-mortem* em
humanos

São Paulo
2021

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS

ESTEFANIA SIMOES FERNANDEZ

Alterações do Sistema Nervoso Central associadas à caquexia cancerosa:
Estudo de neuroimagem *in vivo* e análises neuropatológicas *post-mortem* em
humanos

Tese apresentada ao Programa de Biologia Celular, Tecidual e do Desenvolvimento, no Departamento de Biologia de Sistemas do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, para obtenção do Título de Doutora em Ciências.

Área de concentração: Biologia Celular, Tecidual e do Desenvolvimento

Orientadora: Profa. Dra. Marília Cerqueira Leite Seelaender

Versão Original

São Paulo
2021

RESUMO

Simoes E. Alterações do Sistema Nervoso Central associadas à caquexia cancerosa: Estudo de neuroimagem *in vivo* e análises neuropatológicas *post-mortem* em humanos. 2021. 164f [Tese (Doutorado Direto em Biologia Celular, Tecidual e do Desenvolvimento)] – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2021.

A caquexia é uma síndrome multifatorial e multiorgânica clinicamente desafiadora e associada ao mau prognostico em pacientes com câncer. É caracterizada por inflamação e perda de apetite, e a origem e os mecanismos das alterações que ocorrem nessa doença permanecem ainda desconhecidas. A síndrome leva à desregulação do sistema nervoso central (SNC) e neuroinflamação, com impacto em circuitos neurais que controlam o comportamento alimentar e a composição corporal. O objetivo do presente estudo foi caracterizar simultaneamente a concentração de hormônios, neuropeptídeos e citocinas na circulação periférica. Adicionalmente, avaliou-se a morfologia e funcionalidade do SNC e caracterizou-se a morfologia neuronal e o perfil de células imunes do SNC em pacientes caquéticos. Pacientes com câncer colorretal com caquexia (CC; n = 39) ou sem caquexia (WSC; n = 31) foram recrutados. O conteúdo proteico de citocinas, hormônios e neuropeptídios circulantes foi aferido com a tecnologia Luminex®xMAP™ e/ou ELISA. O crosstalk central-periférico foi investigado concomitantemente em modelo animal de caquexia, medindo-se o mRNA de neuropeptídios e de receptores no encéfalo (RT-PCR quantitativo). A avaliação do SNC dos pacientes foi realizada empregando-se imagens obtidas em exames de ressonância magnética *in vivo* (WSC n=12; CC n=10; Philips Achieva Scanner 3 Tesla) e análises neuropatológicas em tecidos *post-mortem* (Control n=10; WSC n=6; CC n=10 software Qupath). Os resultados mostram que pacientes com câncer e caquéticos tinham concentração sérica reduzida dos hormônios [insulina (-25%), leptina (-50%), amilina (-17%), GIP (-46%) e GLP-1 (-26%)] e de neuropeptídeos [β -endorfina (-36%), neurotensina (-36%), oxitocina (-37%), α -MSH (-42%) e MCH (-17%)], relacionados ao controle do apetite em relação aos pacientes de peso estável. O NPY (+28%) e o receptor de leptina (+20%) foram superexpressos no hipotálamo de animais com tumor. Além disso, o SNC humano apresentou diferenças estruturais e funcionais na massa cinzenta (em relação ao dos

pacientes de peso estável) de regiões como núcleo caudado, putâmen, ínsula, córtex orbitofrontal, entre outras ($pFWE <0,05$). O grupo CC mostrou morfologia neuronal anormal, aumento da densidade neuronal, alteração do perfil da micrógia e dos astrócitos ($p <0,05$). Em conclusão, estes novos achados mostram que a perda de peso decorrente da caquexia é acompanhada por uma falha na resposta ao conteúdo de hormônios e neuropeptídos na circulação e esta é independente do estado inflamatório. O aumento da expressão de NPY e do receptor de leptina em ratos caquéticos sugere uma resposta compensatória à alteração de sinais periféricos durante a caquexia. Além disso, os resultados indicam que a caquexia compromete a morfologia do SNC, causando principalmente alterações na substância cinzenta dos pacientes caquéticos, levando a alterações nos padrões de volume regional e conectividade funcional; afetando a morfologia neuronal e o perfil da neuroglia. Em conclusão, todas essas alterações podem estar impulsionando a perda de funções homeostáticas, causando um processamento de informação deficiente e levando a alterações metabólicas e comportamentais na caquexia humana. Ao nosso conhecimento, trata-se do primeiro trabalho em fornecer a caracterização do cérebro humano em indivíduos caquéticos. As alterações e mecanismos descritos fornecem potencial base para a proposição de tratamentos.

Palavras-chave: Sistema nervoso central. Caquexia. Neuroinflamação. Neuroimagem. Neuropatologia.

ABSTRACT

Simões E. **Central nervous system alterations associated with cancer cachexia: *in vivo* neuroimaging and *post-mortem* neuropathological analysis.** 2021. 164f [Tese (Doutorado Direto em Biologia Celular, Tecidual e do Desenvolvimento)] – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2021.

Cachexia is a clinically challenging multifactorial and multiorgan syndrome, associated with poor outcome in cancer patients, and characterized by inflammation and loss of appetite, and the mechanisms underlying its symptoms have not been fully described. The syndrome leads to central nervous system (CNS) dysregulation and to neuroinflammation, with impact on neural circuits controlling feeding behaviour and body composition. The aim of the present study was to simultaneously characterise the peripheral concentration of hormones, neuropeptides and cytokines. Furthermore, we examined CNS morphology and functionality, neuronal morphology and central immune cell profile in cachectic patients. Colorectal cancer patients with (cachectic cancer- CC; n=39) or without cachexia (weight-stable, WSC; n=31) were enrolled. The protein content of circulating cytokines, hormones and neuropeptides was measured with Luminex®xMAP™ technology and/or ELISA. Central-peripheral crosstalk was concomitantly investigated in a rodent model of cachexia, by measuring neuropeptide and brain receptor mRNA (quantitative RT-PCR). The evaluation of the changes affecting the CNS was performed using *in vivo* structural magnetic resonance imaging (Philips Achieva Scanner 3 Tesla) and *post-mortem* neuropathological analyses (Qupath Software). The results show that cachectic cancer patients present reduced concentration of circulating appetite control-related hormones [insulin (-25%), leptin (-50%), amylin (-17%), GIP (-46%) and GLP-1 (-26%)], and of neuropeptides [β -Endorphin (-36%), neuropeptides (-36%), oxytocin (-37%), α -MSH (-42%) and MCH (-17%)] in comparison with WSC. The expression of NPY (+28%) and of Leptin receptor (+20%) was increased in the hypothalamus of tumour-bearing animals. Furthermore, the human CNS presented structural and functional differences in the gray matter (GM) of the regions such as the caudate nucleus, putamen, insula, orbitofrontal cortex, among others (p FWE <0.05). Also, CC showed abnormal neuronal morphology, neuronal density, microglia/macrophage burden and astrocyte profile disruption (p <0.05). In conclusion, these novel findings show that wasting in cachexia is

accompanied by disrupted counterregulatory capacity, as the adaptive changes in circulating hormones and neuropeptides occurring in WSC in response to cancer, fail in CC to bear correlation with the inflammatory status. The increased expression of NPY and leptin receptors in the cachectic rats may suggest a compensatory response to decreased signal input during cachexia. The results indicate that cachexia compromises CNS morphology mostly causing changes in GM of cachectic patients, leading to alterations in regional volume patterns, functional connectivity, neuronal morphology and neuroglia profile disruptions that may all contribute to the loss of homeostatic function control and to deficient information processing, as well as to metabolic and behavioural derangements in human cachexia. To our knowledge, this is the first study to provide the characterization of the cachectic human brain. The findings contribute to the basis for potential proposition of therapeutic strategies in cancer cachexia.

Keywords: Central nervous system. Cachexia. Neuroinflammation. Neuroimaging. Neuropathology.

Introdução

1. INTRODUÇÃO

A caquexia é uma síndrome metabólica complexa, multifatorial e multiorgânica que se caracteriza pela perda involuntária de peso, definida por uma perda contínua de massa muscular esquelética (com ou sem perda de tecido adiposo) (EVANS et al., 2008; FEARON et al., 2011; BARACOS; MAZURAK; BHULLAR, 2019). Considerando o quadro clínico dos pacientes, a perda de massa corporal vem acompanhada principalmente pela presença de inflamação sistêmica, anorexia, astenia, fadiga, resistência a insulina e imunossupressão (BLUM et al., 2011; PORPORATO, 2016; WYART et al., 2020). Em adição, a síndrome da caquexia encontra-se associada a diversas doenças subjacentes, tais como, AIDS (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida, do inglês *Acquired Immunodeficiency Syndrome*), insuficiência cardíaca, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) tuberculose, esclerose múltipla e câncer. (TISDALE, 2002; FARKAS et al., 2013; BARACOS et al., 2018).

Dentre todas as doenças, a caquexia associada ao câncer apresenta a prevalência mais elevada (50-80%), a síndrome está presente em mais de dois terços dos pacientes com câncer avançado, e é diretamente responsável pelo óbito de 20% a 40% de todos os pacientes. (WARREN, 1932; WATCHORN et al., 2001; VON HAEHLING; ANKER, 2014). Entretanto, sua incidência varia entre os diferentes tipos de câncer, sendo: 80,6% no câncer hepático, 75,1% no câncer de pulmão, 67,7% no câncer pancreático, 64,3% no câncer esofágico ou 62,3% no câncer gastrointestinal, entre outros (MUSCARITOLI et al., 2017; BARACOS et al., 2018). Em 2020, segundo organização mundial da saúde (WHO do inglês, *World Health Organization*), o câncer foi responsável por quase 10 milhões de mortes, das quais a metade foram atribuídas aos tipos de câncer mais frequentemente associados à caquexia [pulmonares (1,8 milhões), cólon e reto (0,935 milhões); fígado (0,83 milhões); e estômago (0,769 milhões)](WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020). Apesar disso, até o presente momento a síndrome da caquexia associada ao câncer não foi incluída, listada ou considerada como causa de morte nas estatísticas de câncer em nenhum país.

Clinicamente, a caquexia associada ao câncer é uma síndrome desafiadora que leva ao comprometimento funcional progressivo, afeta negativamente a qualidade de vida, aumenta a morbidade e mortalidade, compromete as abordagens terapêuticas e leva a um prognóstico adverso (FEARON et al., 2006; BACHMANN et

al., 2008; FEARON, 2008). Nas últimas décadas diversos estudos tentaram mostrar possíveis opções de tratamento: nutrição enteral ou parenteral; suplementos nutricionais (e.g. omega-3 ou L-carnitina); uso de fármacos (e.g. acetato de megestrol, cannabinoides ou corticosteroides); ou exercício físico, sendo este o que apresentou melhores resultados (LIRA et al., 2015; ARENDS et al., 2017; SADEGHI et al., 2018; NI; ZHANG, 2020). Roeland *et al* em 2020 criaram as diretrizes ASCO (do inglês, *American Society of Clinical Oncology*), para fornecer orientação sobre como tratar pacientes caquéticos adultos com câncer avançado na clínica, baseada em uma revisão sistemática da literatura (ROELAND et al., 2020). A guia ASCO mostra a efetividade de varias intervenções e ensaios clínicos com o intuito de criar uma abordagem terapêutica consensual, assim como demonstra a importância de tratamentos multimodais tendo em vista que a síndrome não pode ser totalmente revertida exclusivamente por suporte nutricional convencional (ROELAND et al., 2020). Não obstante, infelizmente na prática clínica, a caquexia habitualmente não é tratada até que o paciente sofre fraqueza e perda exacerbada de peso, ponto em que a síndrome é quase irreversível (BARACOS; MAZURAK; BHULLAR, 2019; ROELAND et al., 2020).

A nível fisiopatológico a síndrome da caquexia associada ao câncer é uma desordem impulsionada pela combinação de vários fatores tais como: inflamação sistémica, alterações metabólicas, excesso de catabolismo e distúrbios no balanço energético (caracterizado pela redução da ingestão alimentar e um aumento do gasto energético basal, o que gera um balanço energético negativo e redução da eficiência termodinâmica levando a perda de peso corporal) (ARGILÉS et al., 2014a; BARACOS et al., 2018; WYART et al., 2020). Acredita-se que as alterações metabólicas são desencadeadas pela produção dos próprios fatores tumorais, fatores do hospedeiro e também pela interação entre eles, afetando todos os órgãos e compartimentos do organismo (BLUM et al., 2011; PORPORATO, 2016). Estudos já mostraram varias alterações no tecido muscular esquelético, no tecido adiposo, no microambiente tumoral, no fígado, no trato gastrointestinal e no cérebro, entre outros (DE MATOS-NETO et al., 2015; NEVES et al., 2016; LIMA et al., 2019; BURFEIND et al., 2020b).

Tendo em consideração o papel do Sistema Nervoso Central (SNC) na caquexia, o SNC orquestra uma complexa integração de sinais das vias periféricas,

como citocinas e hormônios, respondendo por meio da liberação de neuropeptídeos específicos e modula as vias neuroendócrinas, a composição corporal e o equilíbrio energético (MONDELLO et al., 2014; MOLFINO et al., 2015). Durante a caquexia, foi demonstrado em modelo animal que ocorre neuroinflamação afetando os circuitos neurais que controlam o comportamento alimentar e regulam a homeostase energética (LAVIANO et al., 2008a; BURFEIND; MICHAELIS; MARKS, 2016). Em adição, durante a inflamação sistêmica, os marcadores inflamatórios detectados pelo SNC ativam e sensibilizam constantemente a neuroglia e as células imunes infiltrantes do SNC, o que perpetua a neuroinflamação e contribui a diversos distúrbios do SNC (DISABATO; QUAN; GODBOUT, 2016; KORZHEVSKII; KIRIK, 2016; BURFEIND et al., 2020a).

Desse modo, alterações de áreas cerebrais relacionadas com a homeostase energética e ingestão alimentar, assim como o *crosstalk* entre o SNC e os órgãos periféricos podem estar desempenhando um papel importante na patogênese da caquexia, porém os dados ainda são pioneiros e com isso, necessita de uma investigação mais aprofundada (LAVIANO et al., 2012; BURFEIND et al., 2020b). De fato, a literatura surpreendentemente carece de estudos experimentais sobre a regulação em detalhe do SNC na caquexia do câncer (uma pesquisa PubMed apenas recupera 22 estudos, 19 com modelos animais ou celulares, e apenas 3 com pacientes). Nesse cenário, nosso grupo teve a possibilidade de realizar o primeiro estudo de neuroimagem *in vivo* e neuropatológico *post-mortem* em pacientes com câncer e caquexia, com o objetivo de compreender o cérebro caquético humano e verificar possíveis alterações cerebrais relacionadas com a síndrome da caquexia.

Revisão Bibliográfica

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. História da caquexia¹

Os primeiros relatos que se encontram sobre a caquexia, sem o uso do termo específico porem que descrevem uma doença que leva a problemas gerais de saúde e desnutrição, perda de massa corporal e fraqueza, remontam a escrituras bíblicas há mais de 3500 anos (BENNANI-BAITI; WALSH, 2009). No livro de Salmos o Rei David, que foi o segundo monarca do reino unificado de Israel, queixa-se da sua condição física dizendo:

"I forgot to eat my bread" – “Esqueço até de comer o meu pão” (Salmo 102:4)

"My bones cleave to my skin" – “Meus ossos aderem à minha pele” (Salmo 102:5)

"My knees are weak through fasting; and my flesh failed of fatness" – “Os meus joelhos estão enfraquecidos pelo jejum; e a minha carne emagrece” (Salmo 109:24)

Os versos citados mostram que o Rei David sofria um distúrbio alimentar e apresentava sintomas compatíveis com a caquexia, tais como perda de apetite (anorexia) e fraqueza decorrentes da extrema perda de peso involuntária (BENNOUN, 2004).

A posteriori, aproximadamente há 2400 anos na Grécia antiga, encontramos a origem da palavra caquexia que derivada do grego, *kakos* (*mau*) e *hexis* (*estado*). Também, aparecem os primeiros relatórios médicos feitos por Hipócrates (460-377 aC) na ilha de Cos (KATZ; KATZ, 1962):

"The flesh is consumed and becomes water... the abdomen fills with water, the feet and legs swell, the shoulders, clavicles, chest and thighs melt away... This illness is fatal" – “A carne é consumida e se torna água...o abdômen se enche de água, os pés e as pernas incham, os ombros, clavículas, tórax e coxas derretem...esta doença é fatal”.

¹ Todas as citações presentes no item 1.1 foram traduzidas ao português pela autora

Hipócrates observou como a síndrome leva ao esmaecimento do corpo, e a associou com o mal prognóstico (PITTMAN; COHEN, 1964; DOEHNER; ANKER, 2002).

No entanto, após os relatos de Hipócrates não se encontram novos registros clínicos até 1858, quando o médico inglês John Zachariah Laurence relacionou por primeira vez a caquexia com uma doença subjacente como o câncer:

“... exhausting sweats, derangement of the digestive organs, and a peculiar waxy tint of the countenance, form together the principal elements of the so-called cancerous cachexia...” – “Suores exaustivos, perturbação dos órgãos digestivos e uma peculiar tonalidade cerosa do semblante, formam juntos os principais elementos da chamada caquexia cancerosa” (LAURENCE, 1858).

Também, em 1860 o médico francês Charles Mauriac associou a síndrome com a doença cardíaca:

“commonly observed secondary phenomenon in patients affected with diseases of the heart...a peculiar state of cachexia which is...conventionally designated cardiac cachexia” – “Fenômeno secundário comumente observado em pacientes afetados com doenças do coração...um estado peculiar de caquexia que é...convencionalmente designada como caquexia cardíaca” (MAURIAC, 1860).

No século XX, foi o americano William Osler que associou a síndrome ao câncer, à tuberculose, malária e sífilis. Considerou como sintomas essenciais o emagrecimento, a perda de força, a anorexia e anemia:

“Progressive emaciation is one of the most constant features... Loss in strength is usually proportionate to the loss in weight... Anemia is present in a large proportion... and with emaciation gives the picture of cachexia... Anorexia, loss of desire for food, is a frequent and valuable symptom, more constant perhaps than any other” – “Emagrecimento progressivo é uma das características mais constantes ...a perda de força geralmente é proporcional à perda de peso... a anemia está presente em grande proporção...e com emagrecimento atinge-se o aspecto de caquexia...anorexia, perda de desejo por comida, é um sintoma frequente e valioso, talvez mais constante do que qualquer outro” (OSLER, 1901).

Em seguida, em 1915 encontramos o mais extenso relato do século XX sobre a caquexia associada ao câncer. Howard Canning Taylor, fundador da Sociedade Americana para o controle do câncer, escreveu um capítulo de livro reconhecendo a

importância clínica da síndrome, esclarecendo que a prevalência depende do tipo de tumor e descrevendo a síndrome como progressiva e variável (TAYLOR, 1901).

Embora a caquexia seja observada há milhares de anos, sua etiologia permanece desconhecida o que a torna uma síndrome desafiadora, tanto na prática clínica, quanto na investigação. No século XXI, inúmeras características fisiopatológicas da síndrome foram elucidadas, no entanto, habitualmente esses achados não são considerados na prática clínica. A definição e classificação da caquexia precisam ser atualizadas, e a síndrome carece de uma abordagem terapêutica amplamente aceita (EVANS et al., 2008; FEARON et al., 2011; BARACOS; MAZURAK; BHULLAR, 2019; ROELAND et al., 2020).

2.2. Caquexia: Definição, diagnóstico e estágios da síndrome

A caquexia é uma palavra derivada do grego, *kakos* e *hexis*, que significa "mau estado". A caquexia se define como uma síndrome metabólica multifatorial caracterizada pela continua perda de massa muscular esquelética de forma involuntária (com ou sem perda de tecido adiposo) levando a um progressivo comprometimento funcional (EVANS et al., 2008; FEARON et al., 2011; BARACOS; MAZURAK; BHULLAR, 2019). Os principais sintomas associados à síndrome incluem a inflamação sistêmica, resistência à insulina, astenia, anorexia, anemia e fadiga, que em conjunto, contribuem para a diminuição da qualidade de vida do paciente, levando ao mau prognostico e menor sobrevida (TEUNISSEN et al., 2007; AOYAGI et al., 2015; NI; ZHANG, 2020).

Nas últimas décadas, as definições da caquexia foram alteradas e evoluíram; contudo, os critérios exatos usados para definir a caquexia não são consistentes entre os estudos. Em 2008, um consenso internacional publicou uma tentativa de definição da síndrome (sem especificar a doença subjacente associada) ora amplamente aceita: “*A caquexia é uma síndrome metabólica complexa associada a uma doença subjacente e se caracteriza principalmente pela perda de massa muscular, com ou sem perda de massa gorda. [...]*” (EVANS et al., 2008). Em adição, estipularam os critérios de diagnóstico da caquexia (Figura 1), nos quais considera-se a presença da involuntária perda de peso corporal de pelo menos 5% do peso habitual ou índice de massa corporal (IMC) menor de 20kg/m² nos últimos 12 meses, assim como a

presença de três dos cinco parâmetros adicionais listados a seguir: (I) perda de massa muscular; (II) fadiga; (III) anorexia; (IV) diminuição da massa magra; (V) alterações nos padrões bioquímicos que incluem aumento de marcadores inflamatórios, como a proteína C-reativa ($>5,0$ mg/L) e interleucina-6 (IL-6; $>4,0$ pg/mL), concentração de hemoglobina menor do que 12g/dL e de albumina sérica abaixo de 3,2g/dL (EVANS et al., 2008).



Figura 1. Representação dos critérios de diagnóstico da caquexia

(Fonte: adaptado ao português de EVANS et al., 2008)

Em 2009, o grupo italiano SCRINIO definiu a caquexia especificamente associada ao câncer como perda de peso superior ou igual a 10%, acompanhada de pelo menos um dos seguintes sintomas: anorexia, saciedade precoce e fadiga (BOZZETTI; MARIANI, 2009).

Tendo em vista a dificuldade em diferenciar entre anorexia e outros fatores que levam à perda de peso, em 2011 um novo consenso internacional propôs a seguinte definição: “A caquexia associada ao câncer é uma síndrome multifatorial definida por uma perda contínua de massa muscular esquelética (com ou sem perda de massa gorda) que pode ser parcialmente, mas não totalmente revertida pelo suporte nutricional convencional” (FEARON et al., 2011). Também, atualizou-se os critérios de diagnóstico: presença de perda de peso corporal de pelo menos 5% nos últimos 6 meses (em ausência de inanição) ou IMC <20kg/m² e qualquer grau de perda de peso > 2%; ou sarcopenia (mensurada pelo índice de massa muscular esquelética apendicular: masculino <7,26kg/m²; feminino <5,45kg m²) e qualquer grau de perda de peso > 2%. Além disso, o consenso internacional categorizou a síndrome em três

estágios de relevância clínica: pré-caquexia, caquexia e caquexia refratária (Figura 2). Segundo os autores, a pré-caquexia é caracterizada pela perda de pelo menos 5% do peso, anorexia e alterações metabólicas. O estágio de caquexia é definido pela perda de peso superior a 5%, IMC $<20\text{kg/m}^2$ ou sarcopenia ligada à perda de peso maior que 2%, em paralelo à inflamação sistêmica a redução da ingestão alimentar. Finalmente, no estágio de caquexia refratária, o paciente se torna resistente às terapias antineoplásicas, apresenta um aumento do catabolismo e baixo score de desempenho, não sendo possível reverter-se o quadro e acarretando uma expectativa de vida inferior a 3 meses (FEARON et al., 2011).

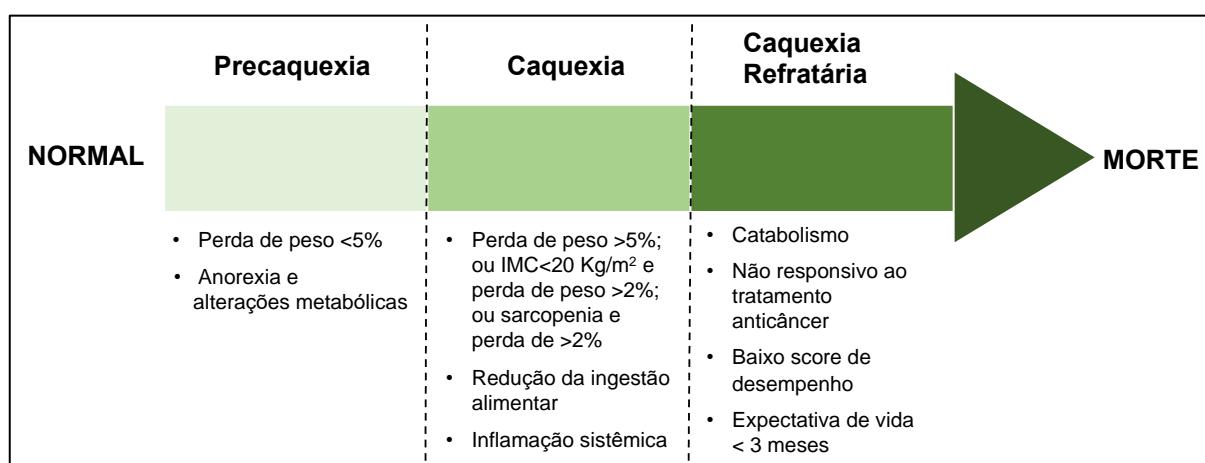


Figura 2. Estágios da caquexia associada ao câncer

(Fonte: adaptado de FEARON et al., 2011).

A comunidade científica e as sociedades de estudo da caquexia mostraram interesse em atualizar a definição, os critérios de diagnóstico, assim como debateram a possibilidade de acrescentar novos biomarcadores e técnicas mais precisas para identificar a perda de massa corporal (FEARON; ARENDTS; BARACOS, 2013; EBADI; MAZURAK, 2015; BARACOS et al., 2018; WYART et al., 2020). Entretanto, a caquexia é um efeito adverso ao câncer cuja complexidade dificulta a estipulação de critérios de diagnóstico uniforme, tornando difícil a aplicação prática dos conhecimentos e comprometendo o tratamento e dessa forma, o prognóstico do paciente.

2.3. Fisiopatologia da caquexia

A caquexia é um distúrbio metabólico caracterizado por apresentar um balanço energético e proteico negativo, causado principalmente por uma diminuição da ingestão alimentar, excesso de catabolismo, redução do anabolismo e inflamação (FEARON et al., 2011; ARGILÉS et al., 2014a; SEELAENDER et al., 2015; BARACOS et al., 2018).

Um dos componentes principais que contribuem para a perda de peso corporal característica da caquexia é o desequilíbrio no balanço energético, que ocorre quando há uma ingestão calórica reduzida (maioritariamente causada pela anorexia) e um aumento do gasto energético total, levando à ineficiência termodinâmica (FEARON; ARENDTS; BARACOS, 2013; PETRUZZELLI; WAGNER, 2016). Em adição, a ineficiência energética também é atribuída à presença de má absorção intestinal (MUSCARITOLI et al., 2017). A absorção alterada de nutrientes como lipídeos e carboidratos leva a uma menor secreção de hormônios anabólicos, aumento do catabolismo e gera depleção do músculo e gordura de forma insustentável para o organismo (SUZUKI et al., 2007; BLUM et al., 2011).

Concomitantemente, fatores produzidos pelo próprio tumor, fatores do hospedeiro e também a interação entre eles agravam a perda de peso, desencadeando um desequilíbrio sistêmico que afeta todos os órgãos e compartimentos do organismo (ARGILÉS et al., 2014b; PORPORATO, 2016) (Figura 3).

Entre os fatores liberados sistemicamente, os que desencadeiam anorexia, hipermetabolismo e alterações neuroendócrinas de forma mais relevante são os mediadores inflamatórios. A resposta inflamatória sistêmica resulta de um aumento na produção de proteínas de fase aguda, como a proteína C reativa (PCR) e/ou fibrinogênio, assim como pelo aumento de citocinas pro-inflamatórias como a IL-1, IL-6 ou fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) (TISDALE, 2010; JAIN; GAUTAM; NASEEM, 2011; DE MATOS-NETO et al., 2015). Estudo recentes mostraram que pacientes caquéticos apresentam alterações na expressão gênica e proteica de citocinas pro-inflamatórias no tumor (DE MATOS-NETO et al., 2015), bem como em

tecidos periféricos, tais como o tecido adiposo e muscular (NEVES et al., 2016; DE CASTRO et al., 2019).

Além das citocinas, outros fatores encontram-se associados à emaciação, tanto do tecido adiposo quanto do músculo esquelético. Fatores derivados do tumor como o fator de mobilização de lipídeos (LMF) e o fator indutor de proteólise (PIF) ou efetores da família do fator de crescimento transformador- β (TGF β) (como a miostatina) desencadeiam processos catabólicos envolvidos na emaciação (LAVIANO; MUSCARITOLI; FANELLI, 2007; TISDALE, 2007; LIMA et al., 2019).

Nesse contexto, diferentes tipos de mecanismos moleculares, celulares e sistêmicos contribuem para o hipermetabolismo, hipercatabolismo e hipoanabolismo que se observam de forma multiorgânica na síndrome. Entre os tecidos que são alvo de mais estudos encontramos o tecido muscular esquelético, que parece ser um dos principais compartimentos afetados e sofre uma diminuição da síntese e um aumento da degradação proteica, decorrente de uma desregulação em processos tais como, autofagia, apoptose e aumento da atividade da via ubiquitina-proteasoma (AOYAGI et al., 2015; DE CASTRO et al., 2019). No entanto, foram observadas alterações em outros tecidos e órgãos como o tecido adiposo, fígado, trato gastrointestinal, pâncreas e cérebro (como ilustrado na Figura 3) (ARGILÉS et al., 2014b; PORPORATO, 2016).

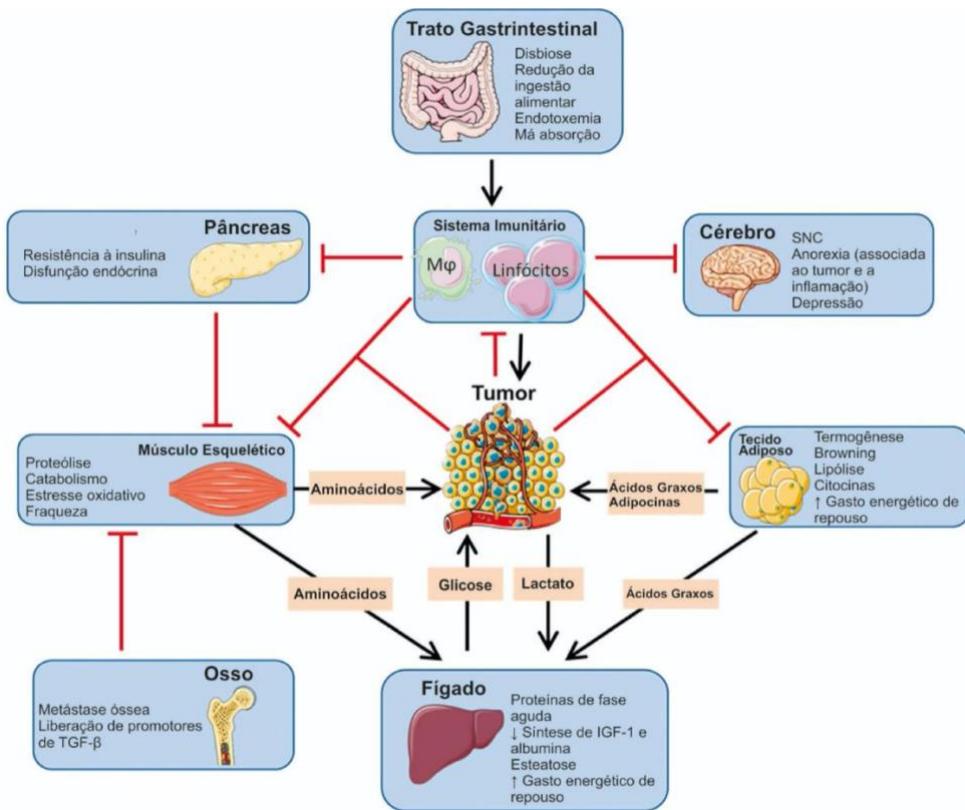


Figura 3. Alterações multiorgânicas associadas a caquexia cancerosa

(Fonte: adaptado de PORPORATO, 2016)

Entre os principais órgãos e tecidos afetados ou envolvidos na etiologia da síndrome, o maior desconhecido é o Sistema Nervoso Central (SNC). Tendo em vista a sintomatologia e fisiopatologia da síndrome, nos últimos anos vem ganhando interesse o estudo do SNC e sua associação com a caquexia. Acredita-se que o SNC desempenha um papel essencial na etiologia da síndrome, e em especial o hipotálamo, que é o responsável pelo equilíbrio homeostático de funções sistêmicas vitais como o controle do metabolismo energético global, do apetite, da saciedade, da sede, da regulação osmótica e da regulação térmica (SWAAB et al., 1992; LIN et al., 2011). A compreensão do funcionamento deste importante centro controlador do comportamento alimentar e sua associação com a caquexia, frequentemente acompanhada de anorexia, parece de vital relevância para a melhor compreensão do caos metabólico observado em pacientes caquéticos (MORTON et al., 2006). Desse modo, a literatura atual demonstra que a interação entre o Sistema Nervoso Central (SNC) e os órgãos periféricos pode estar desempenhando importante papel no desenvolvimento da síndrome de caquexia (LAVIANO et al., 2008a; BURFEIND; MICHAELIS; MARKS, 2016).

2.4. Caquexia e Sistema nervoso central (SNC)

O Sistema Nervoso central integra informações cognitivas, visuais e sensoriais, assim como sinais periféricos para regular o balanço energético, controlar a homeostase, o peso corporal e o metabolismo (STRAUB et al., 2010).

Sob condições normais, a homeostase e o balanço energético são controlados pelo hipotálamo, especificamente pelos dois subconjuntos principais de neurônios que o formam: NPY/AgRP (neuropeptídeo Y e proteína relacionada a agouti, orexigênicos) e POMC/CART (Pró-opiomelanocortina e transcrito regulado por cocaína e anfetamina, anorexigênicos) (UETA et al., 2007; LAVIANO et al., 2008b). NPY/AgRP e POMC/CART estão diretamente envolvidos com as seguintes ações: 1) tradução da entrada de informação metabólica e sensorial periférica em uma resposta neuronal, 2) integração das informações provenientes de diferentes tecidos, e 3) desencadeamento das respostas apropriadas (BURFEIND; MICHAELIS; MARKS, 2016).

Também, existem outras regiões cerebrais envolvidas no comportamento alimentar como os gânglios basais ou a amígdala, que estão mais relacionadas com o comportamento hedônico, ou seja, relacionando a ingestão alimentar com prazer ou recompensa (DOUGLASS et al., 2017; KIM et al., 2017; Avery et al., 2020; LEPPANEN et al., 2020). Mesmo sem estar diretamente relacionadas com o balanço energético, podem ser responsáveis diretos na redução da ingestão alimentar que se observada na caquexia.

Nesse contexto, o SNC integra os sinais provenientes das vias periféricas (Figura 4) como as citocinas e os hormônios, e responde por meio da liberação de neuropeptídios específicos (MONDELLO et al., 2014; MOLFINO et al., 2015). (LAVIANO et al., 2008a; BURFEIND; MICHAELIS; MARKS, 2016). Na caquexia, as populações de neurônios NPY/AgRP e POMC/CART respondem a mediadores inflamatórios sistêmicos, como proteína C reativa (PCR) e citocinas [interleucina-1 (IL-1), IL-6 entre outros], que afetam os circuitos neurais responsáveis em controlar o comportamento alimentar, regular a homeostase energética e podem ter um efeito prejudicial na neurogênese (LAVIANO et al., 2012; SUZUKI et al., 2013; EBADI; MAZURAK, 2015; MOLFINO et al., 2015). Em modelo animal, a concentração intra-

hipotalâmica de TNF α e IL-1 se encontra aumentada em decorrência da inflamação sistêmica que caracteriza a caquexia (BURFEIND; MICHAELIS; MARKS, 2016). Além disso, a neuroinflamação está relacionada com distúrbios no metabolismo, como a indução de proteólise muscular, inibição da ingestão alimentar e perda de peso (BRAUN et al., 2011).

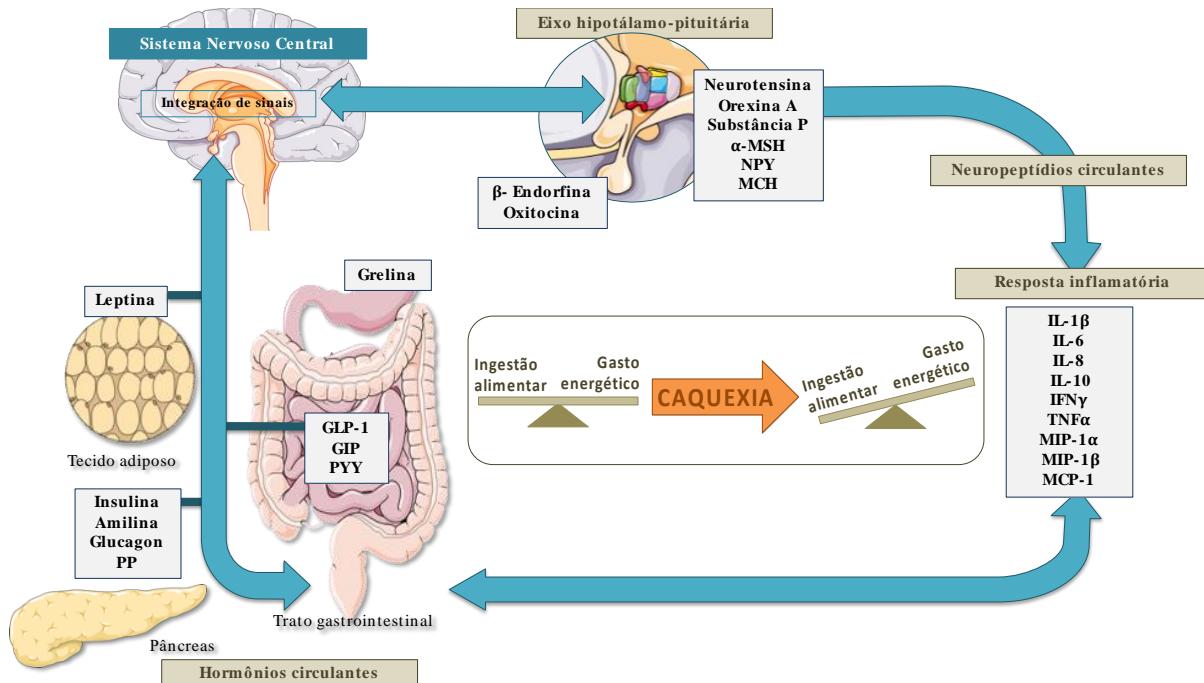


Figura 4. Interação entre o SNC e os órgãos periféricos na caquexia cancerosa
(Fonte: Elaborada pela autora)

É igualmente importante considerar a resposta do sistema imunológico no SNC em resposta a todos os sinais que integra. Os marcadores inflamatórios detectados pelo SNC ativam e sensibilizam a micróglia, as células imunes inatas do sistema nervoso central e as células imunes infiltradas do SNC que medeiam as respostas neuroinflamatórias (FRANK et al., 2007; KORZHEVSKII; KIRIK, 2016; BURFEIND et al., 2020a). No entanto, a inflamação sistêmica provoca uma constante ativação da neuroglia, levando à perpetuação da neuroinflamação, assim como desregula a resposta imune no nível central e altera o funcionamento do SNC (LAVIANO et al., 2012; DISABATO; QUAN; GODBOUT, 2016). Norden et al. 2016 mostraram que a ativação sequencial da micróglia e dos astrócitos leva a uma transformação do perfil glial, que se torna neurotóxico com potencial fagocitário e com capacidade de liberar mais mediadores pró-inflamatórios, diferentes daqueles implicados nas reações sistêmicas (NORDEN et al., 2016).

Nessa perspectiva, os fatores inflamatórios tornaram-se alvos importantes nas estratégias terapêuticas da caquexia com o intuito de melhoram a ingestão alimentar, a composição corporal e a qualidade de vida (REID et al., 2013). No entanto, a modulação de mediadores inflamatórios por si só não é suficiente para proporcionar uma reversão completa da síndrome, sugerindo a participação de outros reguladores (AOYAGI et al., 2015).

Além dos marcadores inflamatórios, o SNC integra sinais do estado nutricional provenientes do tecido adiposo e do trato gastrointestinal, tais como hormônios e neuropeptídios (MORAN, 2009; HOWICK et al., 2017). Os fatores chegam ao SNC cruzando a barreira hematoencefálica e também através da estimulação do nervo vago, induzindo respostas relacionadas à alimentação (LAVIANO et al., 2002; STANLEY et al., 2005). Estudos clássicos e recentes documentaram de forma robusta que os hormônios circulantes influenciam a ingestão de alimentos e o balanço energético, além de contribuir para a fisiologia e metabolismo do músculo e da gordura (REANO; GRAZIANI; FILIGHEDDU, 2014). Três dos principais sinais periféricos endócrinos envolvidos na homeostase metabólica são insulina, leptina e grelina (ASHITANI; MATSUMOTO; NAKAZATO, 2009; TAKAHASHI et al., 2009). Na caquexia, as concentrações de leptina e insulina são de grande interesse por serem diretamente relacionadas com o status de armazenamento de energia (MOEHLECKE et al., 2016). Além disso, vários estudos em roedores demonstraram que a concentração de insulina e a resistência à insulina desempenham um papel na caquexia (O'NEILL et al., 2010). No entanto, outros hormônios anorexígenos, como amilina, glucagon, peptídeo C, peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1), polipeptídeo pancreático (PP) e peptídeo tirosina tirosina (PYY) foram completamente desconsiderados na pesquisa de caquexia do câncer, apesar de estarem envolvidos com o fluxo de nutrientes e homeostase energética em outras condições clínicas (LUTZ, 2012; PERRY; WANG, 2012).

Como um todo, a literatura atual sugere que o SNC seja um dos principais órgãos responsáveis pelas alterações metabólicas, pelo balanço energético negativo e pela perda de peso observadas em pacientes com caquexia, tendo em consideração as inúmeras vias controladas e reguladas pelo cérebro. No entanto, o cérebro caquético humano ainda permanece um grande desconhecido.

Conclusão

3. CONCLUSÃO

A caquexia associada ao câncer modifica o conteúdo sérico de marcadores inflamatórios, hormônios e neuropeptídos nas vias periféricas. Os resultados sugerem que há comprometimento na comunicação entre o SNC e os compartimentos periféricos, associado à síndrome. O SNC de pacientes caquéticos não responde como o observado nos pacientes de peso estável aos sinais circulantes (hormônios e neuropeptídos) que integram sendo que essa alteração independe do estado inflamatório sistêmico.

Os resultados obtidos no estudo de neuroimagem *in vivo*, pioneiro na área, apontam que a caquexia cancerosa está alterando a integridade principalmente da substância cinzenta, sem comprometer a substância branca. Áreas cerebrais diretamente relacionadas com a regulação da homeostasia energética, ingestão alimentar, estado emocional, interceção e percepção sensorial mostraram alterações morfológicas e distúrbios na conectividade na substância cinzenta, na caquexia. Além disso, as análises neuropatológicas em tecido *post-mortem* mostraram nas regiões de interesse uma densidade neuronal anormal, distúrbios da microglia e do perfil dos astrócitos, bem como neuroinflamação dependente da via mTOR nos pacientes caquéticos.

Os resultados obtidos apresentam avanços de grande importância para o entendimento da caquexia, por constituírem o primeiro estudo, ao nosso conhecimento, que descreve o cérebro caquético humano e traz informação sobre as alterações incidentes sobre o SNC de pacientes caquéticos (por favor, refira-se ao sumário gráfico, Figura 30). Neste estudo discutimos como tais distúrbios no SNC podem ser causados pela síndrome ou estar impulsionando a progressão da caquexia. Neste contexto, estudos futuros com ênfase no SNC podem ser de grande relevância para futura proposição de abordagens terapêuticas como alvos na tentativa de uma possível reversão da síndrome.

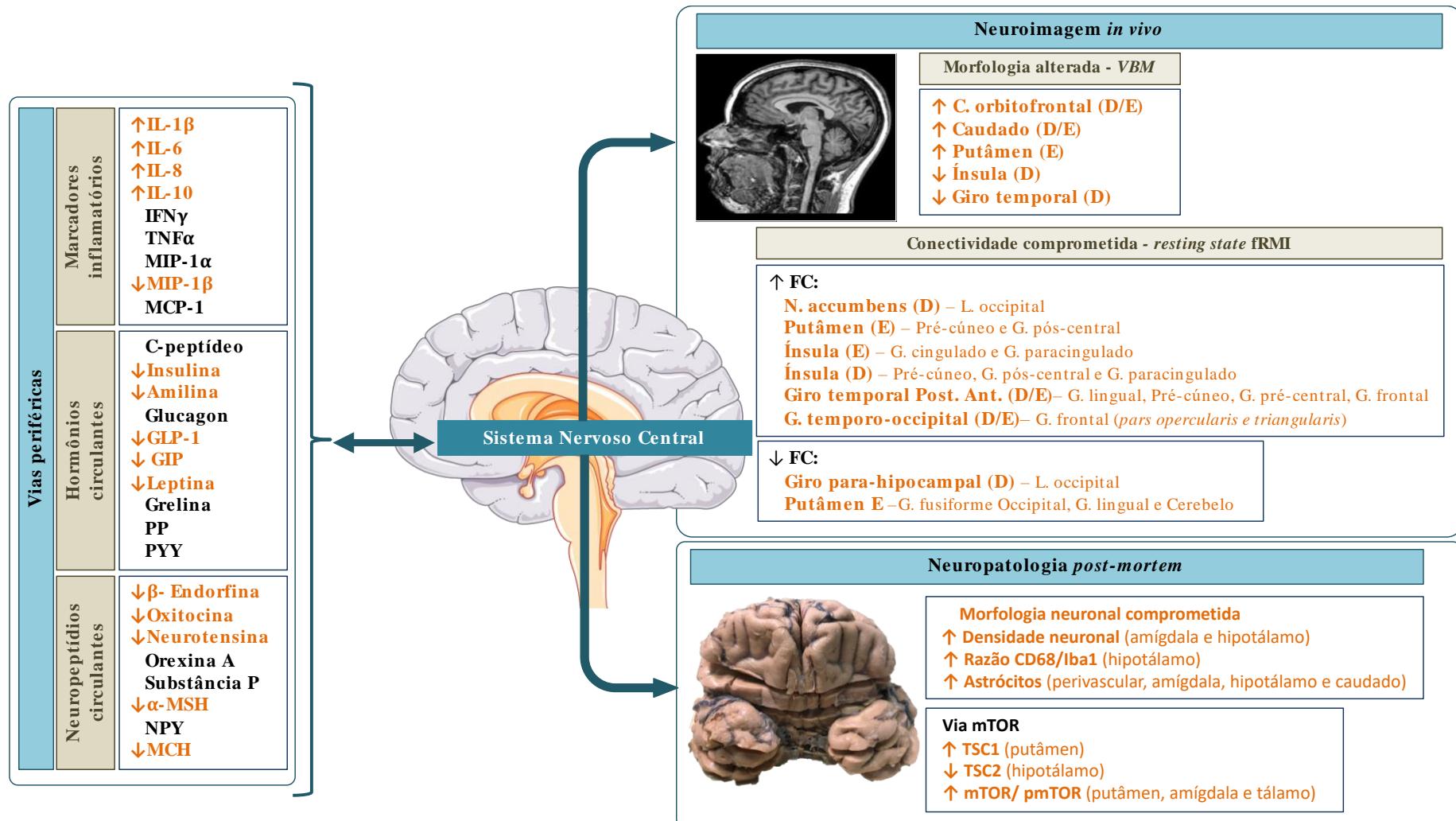


Figura 5. Alterações do Sistema Nervoso Central associadas a caquexia cancerosa

Cor Laranja: Alterações encontradas nos pacientes com caquexia; D: Direito; E: Esquerdo; C.: Cortex; L.: Lobo; G.: Giro; Post.: Posterior.; Ant.: Anterior; TSC1: Hamartina; TSC2: Tuberina; pmTOR: mTOR fosforilada (FONTE: Elaborada pela autora).

Referências Bibliográficas

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AARONSON, N. K. et al. The European organization for research and treatment of cancer QLQ-C30: A quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 85, n. 5, p. 365–376, 3 mar. 1993.
- ADRIAANSE, B. The role of the TSC-complex in selective neuronal vulnerability in Alzheimer's disease. 2019.
- ANDERSON, P.; DELGADO, M. Endogenous anti-inflammatory neuropeptides and pro-resolving lipid mediators: a new therapeutic approach for immune disorders. **Journal of cellular and molecular medicine**, v. 12, n. 5B, p. 1830–47, out. 2008.
- AOYAGI, T. et al. Cancer cachexia, mechanism and treatment. **World journal of gastrointestinal oncology**, v. 7, n. 4, p. 17–29, 15 abr. 2015.
- ARENDS, J. et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. **Clinical Nutrition**, v. 36, n. 1, p. 11–48, 2017.
- AREZZO DI TRIFILETTI, A. et al. Comparison of the performance of four different tools in diagnosing disease-associated anorexia and their relationship with nutritional, functional and clinical outcome measures in hospitalized patients. **Clinical Nutrition**, v. 32, n. 4, p. 527–532, 2013.
- ARGILÉS, J. M. et al. Molecular mechanisms involved in muscle wasting in cancer and ageing: Cachexia versus sarcopenia. **International Journal of Biochemistry and Cell Biology**, v. 37, n. 5 SPEC. ISS., p. 1084–1104, 2005.
- ARGILÉS, J. M. et al. Cachexia: a problem of energetic inefficiency. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, v. 5, n. 4, p. 279–286, 2014a.
- ARGILÉS, J. M. et al. Cancer cachexia: understanding the molecular basis. **Nature Reviews Cancer**, v. 14, n. 11, p. 754–762, 9 nov. 2014b.
- ARGILÉS, J. M. et al. Inter-tissue communication in cancer cachexia. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 15, n. 1, p. 9–20, 2018.
- ASHBURNER, J.; FRISTON, K. J. Unified segmentation. **NeuroImage**, v. 26, n. 3, p. 839–851, 1 jul. 2005.
- ASHITANI, J. ichi; MATSUMOTO, N.; NAKAZATO, M. Ghrelin and its therapeutic potential for cachectic patients. **Peptides**, v. 30, n. 10, p. 1951–1956, 2009.
- AVERY, J. A. et al. Taste quality representation in the human brain. **Journal of Neuroscience**, v. 40, n. 5, p. 1042–1052, 29 jan. 2020.
- BACHILLER, S. et al. Microglia in Neurological Diseases: A Road Map to Brain-Disease Dependent-Inflammatory Response. **Frontiers in cellular neuroscience**, v. 12, p. 488, 2018.
- BACHMANN, J. et al. Cachexia worsens prognosis in patients with resectable pancreatic cancer. **Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract**, v. 12, n. 7, p. 1193–201, jul. 2008.
- BAICY, K. et al. Leptin replacement alters brain response to food cues in genetically leptin-deficient adults. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 104, n. 46, p. 18276–18279, 13 nov. 2007.
- BAILEY, D. M. et al. Emerging concepts in acute mountain sickness and high-altitude cerebral edema: From the molecular to the morphological. **Cellular and Molecular Life Sciences**. Springer, v. 66, n. 22, p. 3583–3594, nov. 2009.
- BANKHEAD, P. et al. QuPath: Open source software for digital pathology image analysis. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 16878, 4 dez. 2017.
- BARACOS, V. E. Regulation of skeletal-muscle–protein turnover in cancer-associated cachexia. **Nutrition**, v. 16, n. 10, p. 1015–1018, 2000.
- BARACOS, V. E. et al. Cancer-associated cachexia. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 4, p. 1–18, 2018.
- BARACOS, V. E.; MAZURAK, V. C.; BHULLAR, A. S. Cancer cachexia is defined by an ongoing loss

- of skeletal muscle mass. **Annals of Palliative Medicine**, v. 8, n. 1, p. 3–12, 2019.
- BATISTA, M. L. et al. Adipose tissue-derived factors as potential biomarkers in cachectic cancer patients. **Cytokine**, v. 61, n. 2, p. 532–539, 2013.
- BEGENIK, H. et al. Serum leptin levels in gastric cancer patients and the relationship with insulin resistance. **Archives of Medical Science**, v. 11, n. 2, p. 346–352, 2015.
- BEN-NOUN, L. The Disease That Caused Weight Loss in King David the Great. **Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences**. Gerontological Society of America, v. 59, n. 2, p. 143-145, 2004.
- BENNANI-BAITI, N.; WALSH, D. What is cancer anorexia-cachexia syndrome? A historical perspective. **Journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh**, v. 39, n. 3, p. 257–262, 2009.
- BIAOXUE, R. et al. Increased serum amyloid A as potential diagnostic marker for lung cancer: a meta-analysis based on nine studies. **BMC Cancer**, v. 16, n. 1, p. 836, 3 dez. 2016.
- BING, C. et al. Cachexia in MAC16 adenocarcinoma: Suppression of hunger despite normal regulation of leptin, insulin and hypothalamic neuropeptide Y. **Journal of Neurochemistry**, v. 79, n. 5, p. 1004–1012, 2001.
- BLUM, D. et al. Cancer cachexia: A systematic literature review of items and domains associated with involuntary weight loss in cancer. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, v. 80, n. 1, p. 114–144, 2011.
- BORNER, T. et al. Brainstem GLP-1 signalling contributes to cancer anorexia-cachexia syndrome in the rat. **Neuropharmacology**, v. 131, p. 282–290, 15 mar. 2018.
- BOWMAN-COLIN, C.; SALAZAR, L. A.; MARTINS, J. O. The Role of Endocrine System in the Inflammatory Process. **Mediators of Inflammation**, v. 2016, p. 1–2, 2016.
- BOZZETTI, F.; MARIANI, L. Defining and classifying cancer cachexia: A proposal by the SCRINIO Working Group. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 33, n. 4, p. 361–367, jul. 2009.
- BRUGGEMAN, A. R. et al. Cancer Cachexia: Beyond Weight Loss. **Journal of Oncology Practice**, v. 12, n. 11, p. 1163–1171, 2016.
- BURFEIND, K. G. et al. Circulating myeloid cells invade the central nervous system to mediate cachexia during pancreatic cancer. **eLife**, v. 9, p. 1–27, 1 maio 2020a.
- BURFEIND, K. G. et al. Microglia in the hypothalamus respond to tumor-derived factors and are protective against cachexia during pancreatic cancer. **GLIA**, v. 68, n. 7, p. 1479–1494, 1 jul. 2020b.
- BURFEIND, K.; MICHAELIS, K. A.; MARKS, D. L. The central role of hypothalamic inflammation in the acute illness response and cachexia. **Seminars in Cell & Developmental Biology**, v. 54, p. 42-52, 2016.
- BURKETT, J. P. et al. Oxytocin-dependent consolation behavior in rodents. **Science**, v. 351, n. 6271, p. 375–378, 22 jan. 2016.
- CORNIER, M. A. et al. The effects of overfeeding on the neuronal response to visual food cues in thin and reduced-obese individuals. **PLoS ONE**, v. 4, n. 7, 28 jul. 2009.
- CORNIER, M. A. et al. Differences in the neuronal response to food in obesity-resistant as compared to obesity-prone individuals. **Physiology and Behavior**, v. 110–111, p. 122–128, 17 fev. 2013.
- COSTA, R. G. F. et al. Cancer cachexia induces morphological and inflammatory changes in the intestinal mucosa. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, v. 10, n. 5, p. 1116–1127, 2019.
- DE CASTRO, G. S. et al. Human cachexia induces changes in mitochondria, autophagy and apoptosis in the skeletal muscle. **Cancers**, v. 11, n. 9, 2019.
- DE MATOS-NETO, E. M. et al. Systemic Inflammation in Cachexia - Is Tumor Cytokine Expression Profile the Culprit? **Frontiers in Immunology**, v. 6, p. 629, 2015.
- DEANS, C.; WIGMORE, S. J. Systemic inflammation, cachexia and prognosis in patients with cancer. **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**, v. 8, n. 3, p. 265–269, maio 2005.
- DEV, R.; BRUERA, E.; DALAL, S. Insulin resistance and body composition in cancer patients. **Annals of Oncology**, v. 29, n. suppl_2, p. ii18–ii26, 1 fev. 2018.
- DISABATO, D.; QUAN, N.; GODBOUT, J. P. Neuroinflammation: The Devil is in the Details. **Journal**

of Neurochemistry, v. 139, p. 136–153, 2016.

DOEHNER, W.; ANKER, S. D. Cardiac cachexia in early literature: A review of research prior to Medline. **International Journal of Cardiology** Int J Cardiol, v. 85, n. 1, p. 7-14, 2002.

DOUGLASS, A. M. et al. Central amygdala circuits modulate food consumption through a positive-valence mechanism. **Nature Neuroscience**, v. 20, n. 10, p. 1384–1394, 1 out. 2017.

EBADI, M.; MAZURAK, V. C. Potential Biomarkers of Fat Loss as a Feature of Cancer Cachexia. **Mediators of Inflammation**, v. 2015, p. 1-8, 2015.

EVANS, W. J. et al. Cachexia: a new definition. **Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)**, v. 27, n. 6, p. 793–9, 2008.

FALCONER, J. S. et al. Acute-phase protein response and survival duration of patients with pancreatic cancer. **Cancer**, v. 75, p. 2077–2082, 1995.

FARKAS, J. et al. Cachexia as a major public health problem: frequent, costly, and deadly. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, v. 4, n. 3, p. 173–178, 2013.

FEARON, K. et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. **Lancet Oncology**, v. 12, p. 489–495, 2011.

FEARON, K.; ARENDS, J.; BARACOS, V. Understanding the mechanisms and treatment options in cancer cachexia. **Nature Reviews Clinical Oncology**. Nat Rev Clin Oncol, v. 10, n. 2, p. 90–99, fev. 2013.

FEARON, K. C. et al. Definition of cancer cachexia: effect of weight loss, reduced food intake, and systemic inflammation on functional status and prognosis. **The American journal of clinical nutrition**, v. 83, n. 6, p. 1345–50, jun. 2006.

FEARON, K. C. H. Cancer cachexia: Developing multimodal therapy for a multidimensional problem. **European Journal of Cancer**, v. 44, n. 8, p. 1124–1132, 2008.

FLORIO, T. M. et al. The Basal Ganglia: More than just a switching device. **CNS Neuroscience and Therapeutics**. Blackwell Publishing Ltd, v. 24, n. 8, p. 677–684, 1 ago. 2018.

FONSECA, G. W. P. da et al. Cancer Cachexia and Related Metabolic Dysfunction. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 7, p. 2321, 27 mar. 2020.

FRANK, M. G. et al. Microglia serve as a neuroimmune substrate for stress-induced potentiation of CNS pro-inflammatory cytokine responses. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 21, n. 1, p. 47–59, 1 jan. 2007.

FUJISHIMA, S.; AIKAWA, N. Neutrophil-mediated tissue injury and its modulation. **Intensive Care Medicine**. Springer-Verlag, v. 21, n. 3, p. 277–285, mar. 1995.

GALLWITZ, B. Glucagon-like peptide-1 and gastric inhibitory polypeptide: new advances. **Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity**, v. 23, n. 1, p. 23–7, fev. 2016.

GAO, N.; YAN, C.; ZHANG, G. Changes of serum procalcitonin (PCT), C-reactive protein (CRP), interleukin-17 (IL-17), interleukin-6 (IL-6), high mobility group protein-B1 (HMGB1) and D-dimer in patients with severe acute pancreatitis treated with continuous renal replacement therapy (CRRT) and its clinical significance. **Medical Science Monitor**, v. 24, p. 5881–5886, 23 ago. 2018.

GAUDIO, S. et al. Altered resting state functional connectivity of anterior cingulate cortex in drug naïve adolescents at the earliest stages of anorexia nervosa. **Scientific Reports**, v. 5, 4 jun. 2015.

GAVIN, W. et al. Clinical characteristics, outcomes and prognosticators in adult patients hospitalized with COVID-19. **American Journal of Infection Control**, v. 49, n. 2, p. 158–165, 1 fev. 2021.

GHUMAN, S. et al. Serum inflammatory markers and colorectal cancer risk and survival. **British Journal of Cancer**, n. January, p. 1–8, 2017.

GILL, S. K.; ISHAK, M.; RYLETT, R. J. Exposure of nuclear antigens in formalin-fixed, paraffin-embedded necropsy human spinal cord tissue: Detection of NeuN. **Journal of Neuroscience Methods**, v. 148, n. 1, p. 26–35, 2005.

GONÇALVES, O. F. et al. Alterations of gray and white matter morphology in obsessive compulsive disorder. **Psicothema**, v. 29, n. 1, p. 35–42, 2017.

GROSSBERG, A. J.; SCARLETT, J. M.; MARKS, D. L. Hypothalamic mechanisms in cachexia. **Physiology and Behavior**, v. 100, n. 5, p. 478–489, 2010.

- GU, Y. et al. Circulating inflammatory biomarkers in relation to brain structural measurements in a non-demented elderly population. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 65, n. 8, p. 150–160, out. 2017.
- HAN, X. M. et al. Correlation between white matter damage and gray matter lesions in multiple sclerosis patients. **Neural Regeneration Research**, v. 12, n. 5, p. 787–794, 1 maio 2017.
- HAYES, M. R. Neuronal and intracellular signaling pathways mediating GLP-1 energy balance and glycemic effects. **Physiology & Behavior**, v. 106, n. 3, p. 413–416, 6 jun. 2012.
- HENRY, B. Loss of Tsc1 / Tsc2 activates mTOR and disrupts PI3K-Akt signaling through downregulation of PDGFR. v. 112, n. 8, p. 1223–1233, 2003.
- HERMAN, A. M. et al. A cholinergic basal forebrain feeding circuit modulates appetite suppression. **Nature**, v. 538, n. 7624, p. 253–256, 2016.
- HOWICK, K. et al. From belly to brain: Targeting the ghrelin receptor in appetite and food intake regulationInternational. **Journal of Molecular Sciences**. MDPI AG. v. 18, n. 2, p. 273, 1 fev. 2017.
- HUANG, Q. et al. Circulating Ghrelin in Patients with Gastric or Colorectal Cancer. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 52, n. 3, p. 803–809, 14 fev. 2007.
- HWANG, J. J. et al. Leptin does not directly regulate the pancreatic hormones amylin and pancreatic polypeptide. **Diabetes Care**, v. 31, n. 5, p. 945–951, 2008.
- IMOTO, A. et al. Neural invasion induces cachexia via astrocytic activation of neural route in pancreatic cancer. **International Journal of Cancer**, v. 131, n. 12, p. 2795–2807, 15 dez. 2012.
- JAIN, S.; GAUTAM, V.; NASEEM, S. Acute-phase proteins: As diagnostic tool. **Journal of pharmacy and bioallied sciences**, v. 3, n. 1, p. 118–127, 2011.
- JENKINS, D. R. et al. The Contribution of Fibrinogen to Inflammation and Neuronal Density in Human Traumatic Brain Injury. **Journal of Neurotrauma**, v. 3, n. 19, p. 2259–2271, 2018.
- JOHANSSON, M. W. et al. Plasma P-Selectin Is Inversely Associated with Lung Function and Corticosteroid Responsiveness in Asthma. **International Archives of Allergy and Immunology**, v. 181, n. 11, p. 879–887, 1 nov. 2020.
- KAKEDA, S.; KOROGI, Y. The efficacy of a voxel-based morphometry on the analysis of imaging in schizophrenia, temporal lobe epilepsy, and Alzheimer's disease/mild cognitive impairment: a review. **Neuroradiology**, v. 52, n. 8, p. 711–21, 22 ago. 2010.
- KANDEL, E. R.; SCHWARTZ, J. H. ;; JESSELL, T. M. **Principles of neural science**. 5th Edition ed. New York: McGraw-Hill, 2013.
- KARATAS, F. et al. The significance of serum leptin level in patients with early stage nonsmall cell lung cancer. **Journal of cancer research and therapeutics**, v. 13, n. 2, p. 204–207, 2017.
- KATZ, A. M.; KATZ, P. B. Diseases of the heart in the works of Hippocrates. **British heart journal**, v. 24, n. 3, p. 257–264, maio 1962. D
- KAUR, S. et al. Higher visceral fat is associated with lower cerebral N-acetyl-aspartate ratios in middle-aged adults. **Metabolic brain disease**, v. 32, n. 3, p. 727–733, 31 jan. 2017.
- KEREM, M. et al. Adipokines and ghrelin in gastric cancer cachexia. **World Journal of Gastroenterology**, v. 14, n. 23, p. 3633–3641, 2008.
- KIM, J. et al. Basolateral to Central Amygdala Neural Circuits for Appetitive Behaviors. **Neuron**, v. 93, n. 6, p. 1464- 1479.e5, 22 mar. 2017.
- KORZHEVSKII, D. E.; KIRIK, O. V. Brain Microglia and Microglial Markers. **Neuroscience and Behavioral Physiology**, v. 46, n. 3, p. 284–290, 2016.
- KREIS, R. Issues of spectral quality in clinical 1H-magnetic resonance spectroscopy and a gallery of artifacts. **NMR in biomedicine**, v. 17, n. 6, p. 361–81, out. 2004.
- KUBO, K. Increased densities of white matter neurons as a cross-disease feature of neuropsychiatric disorders. **Psychiatry and Clinical Neurosciences**, v. 74, n. 3, p. 166–175, 8 mar. 2020.
- LAI, J. et al. Fractional amplitude of low frequency fluctuation in drug-naïve first-episode patients with anorexia nervosa: A resting-state fMRI study. **Medicine (United States)**, v. 99, n. 9, 2020.
- LAPLANTE, M. et al. mTOR signaling in growth control and disease. **Cell**, v. 149, n. 2, p. 274–93, 13 abr. 2012.

- LAURENCE, J. Z. **The diagnosis of surgical cancer**. London: Churchill, 1858.
- LAVIANO, A. et al. Neurochemical mechanisms for cancer anorexia. **Nutrition**, v. 18, n. 1, p. 100–105, 2002.
- LAVIANO, A. et al. Neural control of the anorexia-cachexia syndrome. **American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism**, v. 295, n. 5, p. 1000–1008, 2008a.
- LAVIANO, A. et al. NPY and brain monoamines in the pathogenesis of cancer anorexia. **Nutrition**, v. 24, n. 9, p. 802–805, 2008b.
- LAVIANO, A. et al. Neuroinflammation: A Contributing Factor to the Pathogenesis of Cancer Cachexia. **Critical Reviews in Oncogenesis**, v. 17, n. 3, p. 247–252, 2012.
- LAVIANO, A.; MUSCARITOLI, M.; FANELLI, F. R. Lipid Mobilising Factor in Cancer Cachexia. In: **Cachexia and Wasting: A Modern Approach**. [s.l.] Springer Milan, 2007. p. 489–493.
- LEPPANEN, J. et al. Basal ganglia volume and shape in anorexia nervosa. **Appetite**, v. 144, 1 jan. 2020.
- LI, K. et al. Reactive Astrocytes in Neurodegenerative Diseases. **Aging and disease**, v. 10, n. 3, p. 664–675, jun. 2019.
- LI, Q.; BARRES, B. A. Microglia and macrophages in brain homeostasis and disease. **Nature Reviews Immunology**, v. 18, n. 4, p. 225–242, 20 abr. 2018.
- LIMA, J. D. C. C. et al. Tumour-derived transforming growth factor- β signalling contributes to fibrosis in patients with cancer cachexia. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, v. 55, n. April, 2019.
- LIN, D. et al. Functional identification of an aggression locus in the mouse hypothalamus. **Nature**, v. 470, n. 7333, p. 221–6, 10 fev. 2011.
- LIN, W. C. et al. Longitudinal brain structural alterations and systemic inflammation in obstructive sleep apnea before and after surgical treatment. **Journal of Translational Medicine**, v. 14, n. 1, p. 1–11, 2016.
- LING, J. M.; KLIMAJ, S.; MAYER, A. R. A prospective study of gray matter abnormalities in mild traumatic brain injury. p. 2121–2127, 2013.
- LIRA, F. S. et al. Hypothalamic inflammation is reversed by endurance training in anorectic-cachectic rats. **Nutrition and Metabolism**, v. 8, n. 1, 2011.
- LIRA, F. S. et al. The therapeutic potential of exercise to treat cachexia. **Current Opinion in Supportive and Palliative Care**, v. 9, n. 4, p. 317–324, dez. 2015.
- LIU, J. et al. Altered Gray Matter Volume in Patients With Type 1 Diabetes Mellitus. **Frontiers in Endocrinology**, v. 11, p. 45, 13 fev. 2020.
- LIU, Y. J. et al. Peripheral T cells derived from Alzheimer's disease patients overexpress CXCR2 contributing to its transendothelial migration, which is microglial TNF- α -dependent. **Neurobiology of Aging**, v. 31, n. 2, p. 175–188, fev. 2010.
- LU, R. et al. Insulin resistance accounts for metabolic syndrome-related alterations in brain structure. **Alzheimer's & Dementia**, v. 16, n. S10, p. 1–11, 2020.
- LUTZ, T. A. Control of energy homeostasis by amylin. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 69, n. 12, p. 1947–1965, 2012.
- MACNEIL, D. J. The role of melanin-concentrating hormone and its receptors in energy homeostasis. **Frontiers in Endocrinology**, v. 4, n. APR, p. 1–14, 2013.
- MAEJIMA, Y. et al. The Anorexigenic Neural Pathways of Oxytocin and Their Clinical Implication. **Neuroendocrinology**, v. 107, n. 1, p. 91–104, 2018.
- MASIAS, C.; CATALAND, S. R. The role of ADAMTS13 testing in the diagnosis and management of thrombotic microangiopathies and thrombosis. **Blood**. American Society of Hematology, v. 132, n. 9, p. 903–910, 30 ago. 2018.
- MATSUDA, H. MRI morphometry in Alzheimer's disease. **Ageing research reviews**, v. 30, p. 17–24, 2016.
- MAURIAC, C. Essai sur les maladies du coeur-de la mort subite: dans l'insuffisance des valvules sigmoïdes de l'aorte. **L. Leclerc**. ParisL. Leclerc, 1860.

- MCSORLEY, S. T. et al. The relationship between tumour stage, systemic inflammation, body composition and survival in patients with colorectal cancer. **Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)**, v. 37, n. 4, p. 1279–1285, 1 ago. 2018.
- MIETLICKI-BAASE, E. G.; HAYES, M. R. Amylin activates distributed CNS nuclei to control energy balance. **Physiology and Behavior**, v. 136, p. 39–46, 2014.
- MOEHLECKE, M. et al. Determinants of body weight regulation in humans. **Archives of Endocrinology and Metabolism**, v. 60, n. 2, p. 152–162, 2016.
- MOLFINO, A. et al. Ghrelin: From discovery to cancer cachexia therapy. **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**, v. 17, n. 5, p. 471–476, 2014.
- MOLFINO, A. et al. Contribution of Neuroinflammation to the Pathogenesis of Cancer Cachexia. **Mediators of Inflammation**. Hindawi Limited, p. 1-7 2015.
- MOLOFSKY, A. V et al. Astrocytes and disease: a neurodevelopmental perspective. **Genes & development**, v. 26, n. 9, p. 891–907, 1 maio 2012.
- MONDELLO, P. et al. Emerging markers of cachexia predict survival in cancer patients. **BMC Cancer**, v. 14, n. 1, p. 1–10, 2014.
- MORAN, T. H. Gut peptides in the control of food intake. **International Journal of Obesity**, v. 33, n. S1, p. S7–S10, 2009.
- MORTON, G. J. et al. Central nervous system control of food intake and body weight. **Nature**, v. 443, n. 7109, p. 289–95, 21 set. 2006.
- MURDAUGH, D. L. et al. fMRI reactivity to high-calorie food pictures predicts short- and long-term outcome in a weight-loss program. **NeuroImage**, v. 59, n. 3, p. 2709–2721, 1 fev. 2012.
- MUSCARITOLI, M. et al. Prevalence of malnutrition in patients at first medical oncology visit: The PreMiO study. **Oncotarget**, v. 8, n. 45, p. 79884–79896, 2017.
- NELLIST, M. et al. TSC2 missense mutations inhibit tuberin phosphorylation and prevent formation of the tuberin-hamartin complex. **Human Molecular Genetics**, v. 10, n. 25, p. 2889–2898, 2001.
- NEVES, R. X. et al. White adipose tissue cells and the progression of cachexia: inflammatory pathways. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, v. 7, n. 2, p. 193–203, maio 2016.
- NI, J.; ZHANG, L. Cancer Cachexia: Definition, Staging, and Emerging Treatments. **Cancer management and research**, v. 12, p. 5597–5605, 2020.
- NIETO-CASTANON, A. **Handbook of functional connectivity Magnetic Resonance Imaging methods in CONN**. 2020.
- NORDEN, D. M. et al. Sequential activation of microglia and astrocyte cytokine expression precedes increased iba-1 or GFAP immunoreactivity following systemic immune challenge. **Glia**, v. 64, n. 2, p. 300–316, fev. 2016.
- O'NEILL, E. D. et al. Absence of insulin signalling in skeletal muscle is associated with reduced muscle mass and function: evidence for decreased protein synthesis and not increased degradation. **AGE**, v. 32, n. 2, p. 209–222, 12 jun. 2010.
- OKEN, M. M. et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. **American journal of clinical oncology**, v. 5, n. 6, p. 649–55, dez. 1982.
- OSLER, W. The principles and practice of medicine. **D. Appleton and Company**, 1901.
- PALAVRA, F.; AMBROSIO, A. F.; REIS, F. mTOR and Neuroinflammation. **Molecules to Medicine with mTOR: Translating Critical Pathways into Novel Therapeutic Strategies**, p. 57–68, 2016.
- PATRA, S. K.; ARORA, S. Integrative role of neuropeptides and cytokines in cancer anorexia-cachexia syndrome. **Clinica Chimica Acta**, v. 413, n. 13–14, p. 1025–1034, 2012.
- PERRY, B.; WANG, Y. Appetite regulation and weight control: the role of gut hormones. **Nutrition & diabetes**, v. 2, n. 1, p. e26, 2012.
- PETRUZZELLI, M. et al. A switch from white to brown fat increases energy expenditure in cancer-associated cachexia. **Cell Metabolism**, v. 20, n. 3, p. 433–447, 2014.
- PETRUZZELLI, M.; WAGNER, E. F. Mechanisms of metabolic dysfunction in cancer-associated cachexia. **Genes & Development**, v. 30, n. 5, p. 489–501, 1 mar. 2016.

- PHATNANI, H.; MANIATIS, T. Astrocytes in neurodegenerative disease. **Cold Spring Harbor perspectives in biology**, v. 7, n. 6, p. a020628, 15 abr. 2015.
- PITTMAN, J. G.; COHEN, P. The Pathogenesis of Cardiac Cachexia. **New England Journal of Medicine**, v. 271, n. 8, p. 403–409, 20 ago. 1964.
- PORPORATO, P. E. Understanding cachexia as a cancer metabolism syndrome. **Oncogenesis**, v. 5, n. 2, p. e200, 2016.
- PROCTOR, M. J. et al. An inflammation-based prognostic score (mGPS) predicts cancer survival independent of tumour site: A Glasgow Inflammation Outcome Study. **British Journal of Cancer**, v. 104, n. 4, p. 726–734, 15 fev. 2011.
- PROVENCHER, S. W. Automatic quantitation of localized in vivo ¹H spectra with LCModel. **NMR in biomedicine**, v. 14, n. 4, p. 260–4, jun. 2001.
- RADZIUNAS, A. et al. Brain MRI morphometric analysis in Parkinson's disease patients with sleep disturbances. **BMC neurology**, v. 18, n. 1, p. 88, 20 jun. 2018.
- RAJKOWSKA, G.; SELEMON, L. D.; GOLDMAN-RAKIC, P. S. Neuronal and Glial Somal Size in the Prefrontal Cortex. **Archives of General Psychiatry**, v. 55, n. 3, p. 215, 1 mar. 1998.
- RANSOHOFF, R. M. How neuroinflammation contributes to neurodegeneration. **Science**. American Association for the Advancement of Science, v. 353, n. 6301, p. 777-783, 19 ago. 2016.
- RANSOHOFF, R. M.; EL KHOURY, J. Microglia in Health and Disease. **Cold Spring Harbor perspectives in biology**, v. 8, n. 1, p. a020560, 9 set. 2015.
- REANO, S.; GRAZIANI, A.; FILIGHEDDU, N. Acylated and unacylated ghrelin administration to blunt muscle wasting. **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**, v. 17, n. 3, p. 236–240, maio 2014.
- REDDEL, C. J. et al. Increased thrombin generation in a mouse model of cancer cachexia is partially interleukin-6 dependent. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v. 15, n. 3, p. 477–486, 1 mar. 2017.
- REID, J. et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of cancer cachexia: A systematic review. **Palliative Medicine**, v. 27, n. 4, p. 295–303, 26 abr. 2013.
- ROELAND, E. J. et al. Management of cancer cachexia: ASCO guideline. **Journal of Clinical Oncology**, v. 38, n. 21, p. 2438–2453, 1 jul. 2020.
- ROLLS, E. T. The functions of the orbitofrontal cortex. **Brain and Cognition**, v. 55, n. 1, p. 11–29, 2004.
- ROLLS, E. T. Taste, olfactory, and food reward value processing in the brain. **Progress in Neurobiology**. Elsevier Ltd, v. 127-128, p. 64-90, 1 abr. 2015.
- ROXBURGH, C. S. D.; McMILLAN, D. C. Cancer and systemic inflammation: treat the tumour and treat the host. **British journal of cancer**, v. 110, n. 6, p. 1409–12, 2014.
- SADEGHI, M. et al. Cancer cachexia: Diagnosis, assessment, and treatment. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, v. 127, n. April, p. 91–104, 2018.
- SALTER, M. W.; STEVENS, B. Microglia emerge as central players in brain disease. **Nature Medicine**, v. 23, n. 9, p. 1018–1027, 1 set. 2017.
- SCHAIBLE, E.-V. et al. Single Administration of Tripeptide α-MSH(11–13) Attenuates Brain Damage by Reduced Inflammation and Apoptosis after Experimental Traumatic Brain Injury in Mice. **PLoS ONE**, v. 8, n. 8, p. e71056, 5 ago. 2013.
- SCIARA, A. N. et al. Neuroinflammatory Gene Expression Alterations in Anterior Cingulate Cortical White and Gray Matter of Males With Autism Spectrum Disorder. **Autism research : official journal of the International Society for Autism Research**, v. 13, n. 6, p. 870–884, 2020.
- SEELAENDER, M. et al. Inflammation in Cachexia. **Mediators of Inflammation**, v. 2015, 2015.
- SELEMON, L. D.; RAJKOWSKA, G.; GOLDMAN-RAKIC, P. S. Abnormally High Neuronal Density in the Schizophrenic Cortex. **Archives of General Psychiatry**, v. 52, n. 10, p. 805, 1 out. 1995.
- ŠKRHA, J. et al. Lower plasma levels of glucose-dependent insulinotropic peptide (GIP) and pancreatic polypeptide (PP) in patients with ductal adenocarcinoma of the pancreas and their relation to the presence of impaired glucoregulation and weight loss. **Pancreatology**, v. 17, n. 1, p. 89–94, jan. 2017.

- SOCHECKA, M.; DINIZ, B. S.; LESZEK, J. Inflammatory Response in the CNS: Friend or Foe? **Molecular Neurobiology**, v. 54, n. 10, p. 8071–8089, 2017.
- STANLEY, S. et al. Hormonal regulation of food intake. **Physiological reviews**, v. 85, n. 4, p. 1131–58, out. 2005.
- STEWARD, T. et al. Neural Network Alterations Across Eating Disorders: A Narrative Review of fMRI Studies. **Current Neuropharmacology**, v. 16, n. 8, p. 1150–1163, 19 out. 2017.
- STRAUB, R. H. et al. Energy regulation and neuroendocrine-immune control in chronic inflammatory diseases. **Journal of Internal Medicine**, v. 267, n. 6, p. 543–560, 2010.
- SUZUKI, H. et al. Cancer cachexia—pathophysiology and management. **Journal of Gastroenterology**, v. 48, n. 5, p. 574–594, 2013.
- SUZUKI, S. et al. Non-GI-Malignancy-Related Malabsorption Leads to Malnutrition and Weight Loss. In: **Cachexia and Wasting: A Modern Approach**. Springer Milan. p. 509–519, 2007.
- SWAAB, D. F. et al. The Human Hypothalamus in Health and Disease, Proceedings of the 17th International Summer School of Brain Research, held at the Auditorium of the University of Amsterdam. **Progress in Brain Research**. Elsevier, v. 93, p. 333–341, 1992.
- SWIECH, L. et al. Role of mTOR in physiology and pathology of the nervous system. **Biochimica et Biophysica Acta - Proteins and Proteomics**, v. 1784, n. 1, p. 116–132, 2008.
- TAKAHASHI, M. et al. Ghrelin and leptin levels in cachectic patients with cancer of the digestive organs. **International Journal of Clinical Oncology**, v. 14, n. 4, p. 315–320, 25 ago. 2009.
- TAYLOR, H. C. **Cancer: Its Study and Prevention**. Philadelphia: Lea & Febiger, 1901.
- TEMEL, J. S. et al. Anamorelin in patients with non-small-cell lung cancer and cachexia (ROMANA 1 and ROMANA 2): results from two randomised, double-blind, phase 3 trials. **The Lancet Oncology**, v. 17, n. 4, p. 519–531, abr. 2016.
- TEUNISSEN, S. C. C. M. et al. Symptom Prevalence in Patients with Incurable Cancer: A Systematic Review. **Journal of Pain and Symptom Management**, v. 34, n. 1, p. 94–104, 2007.
- TISDALE, M. J. Cachexia in cancer patients. **Nature Reviews Genetics**, v. 3, n. 11, p. 883–889, 2002.
- TISDALE, M. J. Proteolysis-Inducing Factor in Cancer Cachexia. **Cachexia and Wasting: A Modern Approach**. Springer Milan, p. 483–488, 2007.
- TISDALE, M. J. Are tumoral factors responsible for host tissue wasting in cancer cachexia? **Future oncology (London, England)**, v. 6, n. 4, p. 503–13, abr. 2010.
- TOLEDO, M. et al. Cancer cachexia: physical activity and muscle force in tumour-bearing rats. **Oncology reports**, v. 25, n. 1, p. 189–93, 2011.
- UDDIN, L. Q. et al. Structure and Function of the Human Insula. **Journal of Clinical Neurophysiology**. Lippincott Williams and Wilkins, v. 34, n. 3, p. 300–306, 1 jul. 2017.
- UETA, Y. et al. Hypothalamic Neuropeptides and Appetite Response in Anorexia-Cachexia Animal. **Endocrine Journal**, v. 54, n. 6, p. 831–838, 2007.
- VANDENBERGH, J. et al. Regional brain activation during proximal stomach distention in humans: A positron emission tomography study. **Gastroenterology**, v. 128, n. 3, p. 564–573, 2005.
- VON HAEHLING, S.; ANKER, S. D. Prevalence, incidence and clinical impact of cachexia: facts and numbers—update 2014. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**. Wiley Online Library, v. 5, n. 4, p. 261–263, 26 nov. 2014.
- WANG, M. et al. Differences of inflammatory and non-inflammatory indicators in Coronavirus disease-19 (COVID-19) with different severity. **Infection, Genetics and Evolution**, v. 85, 1 nov. 2020.
- WARREN, S. The immediate cause of death in cancer. **The American Journal of the Medical Sciences**, v. 184, n. 5, 1932.
- WATCHORN, T. M. et al. Proteolysis-inducing factor regulates hepatic gene expression via the transcription factors NF-(kappa)B and STAT3. **FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology**, v. 15, n. 3, p. 562–4, 1 mar. 2001.
- WILLETT, A. A. et al. Interleukin-8 and interleukin-10, brain volume and microstructure, and the influence of calorie restriction in old rhesus macaques. **Age**, v. 35, n. 6, p. 2215–2227, dez. 2013.

WENNARD, P. T. et al. Brain metabolites in cholinergic and glutamatergic pathways are altered by pancreatic cancer cachexia. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, v. 11, n. 6, p. 1487–1500, 2020.

WOODS, S. C. et al. Pancreatic signals controlling food intake; insulin, glucagon and amylin. **Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences**, v. 361, n. 1471, p. 1219–1235, 2006.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Cancer fact sheet**. Disponível em: <<https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cancer>>. Acesso em: 2 abr. 2021.

WRIGHT, M. J. et al. Early metabolic crisis-related brain atrophy and cognition in traumatic brain injury. **Brain Imaging and Behavior**, v. 7, n. 3, p. 307–315, set. 2013.

WYART, E. et al. Cachexia, a systemic disease beyond muscle atrophy. **International Journal of Molecular Sciences**. MDPI AG, v. 21, n. 22, p. 1–18, 2 nov. 2020.

XIE, L. et al. mTOR signaling inhibition modulates macrophages/microglia-mediated neuroinflammation and secondary injury via regulatory T cells after focal ischemia. **Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)**, v. 192, n. 12, p. 6009–6019, 15 jun. 2014.

XU, X. et al. Grey matter abnormalities in Parkinson's disease: a voxel-wise meta-analysis. **European journal of neurology**, v. 27, n. 4, p. 653–659, 2020.

ZHANG, C. et al. Beta-endorphin cell therapy for cancer prevention. **Cancer prevention research (Philadelphia, Pa.)**, v. 8, n. 1, p. 56–67, jan. 2015.

ZHANG, Y. et al. Acute phase reactant serum amyloid A in inflammation and other diseases. In: **Advances in Clinical Chemistry**. Academic Press Inc. v.90, p. 25–80, 2019.