

CAROLINA SUZUKI ANTUNES DO NASCIMENTO

***ASPECTOS GERAIS DA SÍNDROME ANOREXIA CAQUEXIA
DO CÂNCER EM PEQUENOS ANIMAIS***

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação apresentado
à Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da
Universidade “Júlio de Mesquita Filho”,
Campus de Botucatu, SP, para obtenção
do grau de médico veterinário

Preceptor: Prof. Adj Dr. Antônio Carlos Paes

Botucatu

2009

CAROLINA SUZUKI ANTUNES DO NASCIMENTO

***ASPECTOS GERAIS DA SÍNDROME ANOREXIA CAQUEXIA
DO CÂNCER EM PEQUENOS ANIMAIS***

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação apresentado
à Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da
Universidade “Júlio de Mesquita Filho”,
Campus de Botucatu, SP, para obtenção
do grau de médico veterinário

Área de Concentração: Clínica Médica de Pequenos Animais

Preceptor: Prof. Adj Dr. Antônio Carlos Paes

Coordenador de estágios: Prof. Ass. Dr. Francisco José
Teixeira Neto

Botucatu

2009

Resumo

A síndrome anorexia caquexia do câncer é a síndrome paraneoplásica mais comum em Medicina Veterinária. É caracterizada por intensa perda de massa muscular e tecido adiposo resultando em severa perda de peso involuntário, anemia, astenia, balanço nitrogenado negativo, disfunções imunes e outras alterações metabólicas associadas a anorexia.

A síndrome anorexia caquexia do câncer (SAC) não é resultado apenas da ingestão inadequada de nutrientes. O tumor necessita de grandes quantidades de nutrientes para que possa crescer e provoca alterações no metabolismo do paciente para que possa obter essa energia. Estudos recentes sugerem que as alterações metabólicas provocadas pelo câncer podem ser mediadas por hormônios e citocinas produzidas ou pelo próprio paciente ou pelo tumor mas, esse quadro ainda não está completamente elucidado.

Animais com SAC apresentam menor tempo de sobrevida, maior chance de complicações durante o tratamento e menor qualidade de vida. Com o aumento do número de casos de câncer em animais domésticos e maior tempo de vida após o diagnóstico da doença maligna graças ao uso de antineoplásicos o diagnóstico e tratamento da SAC tem se mostrado de grande importância para que esses pacientes possam ter maior sobrevida além de melhor qualidade de vida.

Este trabalho tem como objetivo fornecer informações sobre essa síndrome complexa e multifatorial e seus possíveis tratamentos.

Palavras Chave: síndrome caquexia câncer pequenos animais; anorexia pequenos animais; câncer pequenos animais.

Abstract:

The cancer anorexia-cachexia syndrome is the most common paraneoplastic syndrome in Veterinary Medicine. It is characterized by severe loss of muscle mass and adipose tissue resulting in severe unintentional weight loss, anemia, fatigue, negative nitrogen balance, immune dysfunction and other metabolic disturbances.

The SAC is not only a result of inadequate intake of nutrients. The tumor requires large amounts of nutrients to allow growth and causes changes in patient metabolism to get this energy. Recent studies suggest that the metabolic changes by cancer can be measured by hormones and cytokines produced or by the patient or the tumor, but this not completely understood.

Animals with SAC have lower survival time, the greater chance of complications during treatment and lower quality of life. With the increase in the number of cancer cases in domestic animals and longer lifespan after diagnosis of malignant disease through the use of antineoplastics drugs, diagnosis and treatment of cancer anorexia-cachexia syndrome has shown great importance in that patients may have higher survival then better quality of life.

This paper aims to provide information about this complex and multifunctional syndrome and its possible treatments.

Key words: anorexia-cachexia syndrome small animals, anorexia small animals, cancer small animals

SUMÁRIO

RESUMO.....	3
ABSTRACT.....	4
1. INTRODUÇÃO.....	6
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	7
2.1 ANOREXIA.....	7
ALTERAÇÕES METABÓLICAS.....	8
2.2.1 CARBOIDRATOS.....	8
2.2.2 PROTEÍNAS.....	9
2.2.3 LIPÍDIOS.....	10
2.3 PROGNÓSTICO.....	12
2.4 TRATAMENTO.....	12
2.4.1 NUTRICIONAL.....	12
2.4.2. NUTRACÊUTICOS.....	13
2.4.2.1.ÁCIDOS GRAXOS POLIINSATURADOS.....	13
2.4.2.2. GLUTAMINA E ARGININA.....	14
2.4.2.3. FÁRMACOS ESTIMULANTES DE APETITE.....	15
2.4.2.3.1.DRONABINOL.....	15
2.4.2.3.2. MELATONINA.....	15
2.4.2.3.3. ACETATO DE MEGESTROL.....	15
3. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	16
4. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	16

1. Introdução

Caquexia é uma palavra derivada do grego que significa mau estado.

A síndrome anorexia caquexia do câncer (SAC) é a síndrome paraneoplásica mais comum em Medicina Veterinária. Em medicina, estima-se que até 87% dos pacientes cancerosos apresentem algum grau dessa síndrome durante a doença (OGLIVIE; 1997).

Outro estudo em humanos apontou que a caquexia causa de 10 a 22% das mortes por câncer (NETO et al., 2007). Como o câncer é mais comum em pacientes veterinários do que em pacientes humanos, um problema pelo menos de igual tamanho atinge os animais (OGILVIE, 1997).

A SAC é caracterizada por astenia, anemia, balanço nitrogenado negativo, disfunção imunológica, alterações metabólicas (CORREIA, 2005) e, principalmente por perda de peso involuntário com perda de massa muscular precoce. Em outras causas de caquexia, a perda de gordura ocorre muito antes do consumo da musculatura. Além disso, a caquexia do câncer não é solucionada apenas com correção nutricional, ela exige um controle sistêmico do câncer associado ao correto aporte nutricional.

As alterações metabólicas representam o aspecto mais importante da caquexia cancerosa (ARGILÉS et al., 2006). Muitos mediadores tumorais e humorais vêm sendo apontados em estudos como participantes e causadores no processo da SAC. Fator de necrose tumoral α , interleucinas 1 e 6, interferon γ , serotonina, fator indutor de proteólise, fator de mobilização de lipídios entre outros causam alterações sensoriais, no metabolismo de carboidratos, lipídios e proteínas (NETO et al 2007).

Este trabalho revisará as alterações metabólicas ocorridas no organismo dos animais e seus mediadores envolvidos, assim como seus possíveis tratamentos para que os pacientes possam ter não só maior

sobrevida, mas também, uma melhor qualidade de vida.

2. Revisão da Literatura

Trabalhos recentes indicam que o desenvolvimento da síndrome anorexia caquexia (SAC) é secundário a três fatores: anorexia, alterações no metabolismo e necessidades do tumor (CORREIA, 2005).

2.1 Anorexia

A anorexia e a caquexia estão intimamente ligadas; a anorexia é um componente quase obrigatório da caquexia, mas, é improvável que apenas ela cause o desgaste e o emagrecimento observado em animais com câncer; ela parece ser uma consequência do desbalanço metabólico do corpo, mas, quando se instala, estabelece um ciclo de retroalimentação positiva com a caquexia (ARGILÉS et al., 2006).

A anorexia pode ocorrer tanto por disfunções corporais causadas pelo tumor como também por alterações metabólicas. Tumores em trato gastrointestinal podem provocar obstrução mecânica, má absorção e redução da capacidade gástrica. Pacientes humanos relatam alterações em paladar e olfato tornando alguns tipos de alimento repulsivos; são relatados também náuseas e disfagia que dificultam a deglutição. Essas disfunções podem causar a anorexia e/ou agravá-la (ARGILÉS et. al., 2006)

O sistema serotoninérgico central parece estar envolvido na causa de anorexia observada em pacientes com tumor. Em estudos com animais com câncer foram encontradas altas concentrações de triptofano - o precursor da serotonina - no líquido e síntese aumentada de serotonina. Esses dois achados parecem mediar a ocorrência da anorexia. Outros mediadores podem estar envolvidos no processo: a interleucina 1 age no sistema hipotalâmico ventromedial aumentando a liberação de serotonina e também age periféricamente estimulando o fornecimento de triptofano ao sistema nervoso central.

Esses mecanismos ainda não foram completamente elucidados e para a criação de tratamentos efetivos contra a anorexia da SAC são necessários mais estudos na área. (CORREIA, 2005)

2.2 Alterações Metabólicas

Mesmo que o paciente mantenha a ingestão adequada de nutrientes os tumores são capazes de provocar mudanças no metabolismo do hospedeiro para que possam obter maior quantidade de glicose, aminoácidos e ácidos graxos para sua proliferação. Essas alterações no metabolismo prejudicam o organismo portador do câncer.

2.2.1 Metabolismo de Carboidratos

As alterações provocadas pelos tumores no metabolismo de carboidratos provocam um ganho final de energia para o tumor e uma perda final de energia para o hospedeiro (OGILVIE, 1997).

Para as células tumorais, a glicose se constitui a principal fonte de energia; uma célula cancerosa consome de 10 a 50 vezes mais glicose que uma célula normal, mas, mesmo assim, não ocorre uma diminuição plasmática dos níveis séricos de glicose, pois ocorre um aumento da gliconeogênese hepática a partir de aminoácidos musculares e lactato (SILVA, 2006). O tumor converte glicose em lactato para obter energia através da glicólise anaeróbia. O corpo então é obrigado a reconverter o lactato em glicose no fígado através do ciclo de Cori. Esse processo consome 4 moléculas de ATP e 2 moléculas de GTP levando o corpo a uma perda de energia constante que culmina na perda de massa muscular e tecido adiposo (WAKSHLAG & KALLFELZ, 2008).

Foi relatado que animais com câncer desenvolvem uma resistência relativa a insulina (OGILVIE,1997). A intolerância a glicose ocorre em quase 60% dos pacientes humanos com tumor e provavelmente ocorre por redução da sensibilidade do tecido periférico a insulina causado por alterações no transporte de glicose (CORREIA,2005). Estudos com cães

com linfoma apontaram que as concentrações de insulina e lactato foram maiores que em animais saudáveis por diversos períodos de tempo. Essa hiperinsulinemia e hiperlactesemia são muito duradouras. Isso influencia na escolha de líquidos e produtos nutricionais. Os líquidos contendo dextrose e lactato devem ser evitados principalmente em casos de linfoma até que o assunto seja completamente elucidado (OGILVIE, 1997). Como as dietas industriais comuns para animais têm carboidratos como principal fonte de energia é interessante alterar a dieta para comidas que contenham principalmente gorduras e proteínas como fonte de energia para atenuar o processo caquético (WAKSHLAG & KALLFELZ, 2008).

2.2.2 Metabolismo de Proteínas

No paciente com SAC, a degradação de proteínas é maior que sua síntese, resultando em um equilíbrio negativo para o nitrogênio. A perda de proteínas causa diminuição da imunidade humoral e na celular mediada aumentando a susceptibilidade a infecções, diminuindo a cicatrização de feridas, provocando miopatias, hipoalbuminemia, diminuição da função respiratória, atrofia de musculatura esquelética, entre outros (OGILVIE, 1997). A intensidade da perda da massa magra está associada a redução da sobrevida do paciente (CORREIA, 2005).

Várias vias proteolíticas são responsáveis pela proteólise muscular durante a SAC, entre elas destaca-se a via ubiquitina dependente de energia (WAITZBERG, 2004) pela depleção de proteínas no organismo. Sua relevância não está completamente elucidada (CORREIA, 2005) mas, Waitzberg (2004) refere a via ATP dependente da ubiquitina como principal responsável pelo aumento da proteólise. Esse processo de degradação ocorreria através da ativação de proteínas intracelulares que são sinalizadas para a degradação através da ubiquitina (pequena proteína). A ubiquitina se conjugaria com a proteína alvo sinalizando-a para a enzima proteolítica 26S. Esse processo é dependente de energia e

resulta em mais gasto energético (ARGILÉS et al., 2006).

Outra possível causa do aumento da proteólise é o fator indutor de proteólise (PIF) que foi isolado na urina de pacientes com SAC.

Outra provável explicação é a liberação de citocinas pró inflamatórias liberadas pelo organismo hospedeiro e pelo tumor. As citocinas interleucina1, interleucina 6 e fator de necrose tumoral α causam uma reposta de proteína de fase aguda (RPFA). Essa RPFA aumenta a produção de determinadas proteínas como a proteína C reativa que tem sido associada ao aumento de gasto energético pelo organismo (WAITZBERG, 2004).

A diminuição da síntese proteica pode ser resultante da queda da concentração plasmática de insulina e sensibilidade do músculo a insulina ou ainda da diminuição dos níveis séricos de aminoácidos requeridos para a síntese proteica (SILVA, 2006).

Os aminoácidos são usados pelo organismo como precursores para a gliconeogênese. Durante a SAC, esse consumo de aminoácidos está aumentado, levando a um decréscimo em todos os aminoácidos que podem ser usados como fonte de energia, mas, não ocorre naqueles que não podem ser usados para tal função(leucina e fenilalanina) (OGILVIE, 1997). Suplementar os aminoácidos deficientes ao organismo animal pode ter grande impacto na melhora clínica (WAKSHLAG & KALLFELZ, 2008).

2.2.3 Metabolismo de Lipídios

A anorexia associada ao aumento da lipólise e a diminuição da lipogênese faz com que o organismo animal responda mobilizando o estoque de gordura corporal para a obtenção de energia (FINORA, 2006). Essa grande depleção de gordura corporal é responsável pela maior perda de peso corporal durante a síndrome anorexia caquexia do câncer (OGILVIE, 1997).

Pacientes com SAC tem “turnover” aumentado de glicose e ácidos

graxos quando comparados a indivíduos saudáveis. Existem duas hipóteses para explicar as alterações no metabolismo de lipídios. Uma das hipóteses é a que ocorre a inibição da lipase proteica que é a responsável pelo transporte de triglicerídeos para os adipócitos. Algumas evidências sugerem o envolvimento do fator de necrose tumoral α , interleucina 6, interferon γ e fator inibitório leucêmico como responsáveis pela inibição da lipase lipoproteica. A outra, aponta para a estimulação direta da hidrólise de triglicerídeos nos adipócitos através da ativação de um hormônio lipolítico (lipase triglicerídeo) (CORREIA, 2005).

Outro componente que parece ter envolvimento com a depleção de gordura corporal é o fator mobilizador de lipídios (LMF). O LMF foi isolado da urina de pacientes humanos apresentando SAC, mas, em pacientes com câncer que não apresentavam SAC sua atividade foi encontrada reduzida (CORREIA, 2005).

Estudos recentes apontam que o tumor não consome o estoque de gordura para se proliferar. A utilização de gordura pelo tumor é baixa e consiste na perda de enzimas importantes para a degradação de ácidos graxos livres e corpos cetônicos. (CORREIA, 2005).

Valendo-se da informação que tumores têm dificuldade de utilizar lipídios como fonte de energia e que as células do animal podem fazê-lo através do processo de oxidação, a suplementação de insulina pode resultar em uma redução da perda de gordura, pois, há elevação na síntese de triglicerídeos no tecido adiposo e diminuição da lipólise (OGILVIE, 1997).

A utilização de gordura como fonte calórica em dietas para pacientes com câncer tem sido proposta (CORREIA, 2005) e a suplementação de gorduras específicas como ômega 3 tem mostrado bons resultados em animais com câncer (WAKSHLAG & KALLFELZ, 2008).

2.3. Prognóstico

O prognóstico da doença varia conforme o tipo de tumor envolvido na SAC. Mas, o grau da caquexia é inversamente correlacionado ao tempo de sobrevida do paciente independentemente do tipo de tumor envolvido.

A caquexia diminui não só a qualidade de vida como também a tolerância a quimioterápicos e radioterápicos dificultando o tratamento da causa primária da doença.

2.4. Tratamento

Pode-se minimizar os efeitos da SAC, mas, para que o tratamento seja realmente efetivo, deve-se tratar a causa primária do problema, ou seja, o tumor. Deve-se discutir com o proprietário do animal as chances e qualidade de sobrevida do animal frente a doença de forma ética , levando-se em conta os benefícios do tratamento.

Os possíveis tratamentos para a SAC são paliativos e ainda estão em fase de estudo.

2.4.1. Nutricional

Uma alimentação equilibrada é importante em todas as fases da vida para que o organismo cresça e se desenvolva de forma adequada. Em um paciente com câncer, a dieta se torna parte do tratamento visto que o tumor desenvolve mecanismos que induzem a perda de peso e má utilização dos nutrientes (WAKSHLAG & KALLFELZ, 2008).

A alimentação por via oral sempre deve ser estimulada. Alimentos frescos, aquecidos a temperatura corporal e ofertados em pequenas quantidades geralmente estimulam a ingestão (OGILVIE, 1997). Se a ingestão diária voluntária for menor do que 60% das necessidades calóricas diárias deve-se instituir dieta enteral ou parenteral.

Uma dieta caseira equilibrada para cães adultos saudáveis é composta em média por 50% de carboidratos, 25% de proteínas e de

16% de extrato etéreo. Para gatos adultos saudáveis, a dieta de manutenção é composta basicamente por 32% de proteína, 45% de carboidratos e 17% de extrato etéreo (WAKSHLAG & KALLFELZ, 2008). A Faculdade de Veterinária e Agronomia da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” campus Jaboticabal desenvolveu uma dieta para cães e gatos portadores de neoplasia que se constitui basicamente por 42% de proteína bruta, 25% de Extrato Etéreo e 28% de carboidrato. Além dessa dieta caseira, existem dietas comerciais disponíveis no mercado brasileiro onde os carboidratos não são a principal fonte de energia.

Os estudos sobre terapia nutricional no câncer ainda são controversos, mas, alguns trabalhos apontam para o fato que uma nutrição adequada durante o tratamento do câncer pode reverter alguns dos efeitos do mesmo (WAKSHLAG & KALLFELZ, 2008).

2.4.2 Nutracêuticos

2.4.2.1. Ácidos Graxos Poliinsaturados

O ácido eicosapentaenóico (EPA) e o ácido docosahexaenóico (DHA) são ácidos graxos poliinsaturados essenciais da família do ômega 3 e ultimamente tem sido associados a diminuição do volume tumoral, melhora no peso corporal, diminuição da anorexia, diminuição da produção de citocinas pró inflamatórias, aumento na ação da insulina, aumento da síntese de ácido nítrico, aumento da concentração de acetilcolina no cérebro e proteção dos neurônios contra a ação do fator de necrose tumoral α . O EPA também é capaz de inibir a ação do fator indutor de proteólise.

Os derivados do EPA e do DHA mostram atividade inibitória sobre a lipólise provocada pelo tumor. Em um estudo (INUI, 1999) a suplementação de cápsulas de óleo de peixe (18% EPA e 12% DHA) levou a diminuição da fadiga, diminuição das proteínas de fase aguda e

um pouco de ganho de peso. Em outro estudo, a suplementação de 0,5g/kg de EPA em humanos conseguiu abolir os efeitos do fator indutor de proteólise e melhorar a perda de peso (PLANAS et. al. 2006).

A suplementação de ômega 3 sempre deve ser associada a suplementação de vitamina E para que não ocorram efeitos colaterais como peroxidação de tecidos lipídicos, supressão da imunidade mediada por células e depleção da defesa antioxidante (SILVA, 2006).

2.4.2.2. Glutamina e Arginina

A glutamina e a argina são aminoácidos essenciais e podem ser requeridos em maior quantidade durante a SAC, pois esses sofrem de hipercatabolismo ou de um catabolismo persistente.

Dietas suplementadas com glutamina apresentam resultados como maior preservação da musculatura esquelética, melhora no balanço nitrogenado em pacientes graves e aumento da função das células imunes sem causar efeitos negativos; aumenta também a tolerância a radioterapia e quimioterapia, pois previne a atrofia das vilosidades intestinais mantendo a imunidade da mucosa (SILVA,2006).

A arginina é o precursor do óxido nítrico, sendo assim, tem ação tóxica contra as células tumorais fazendo com que tenham um crescimento mais lento. Tem atuação também na vasodilatação, na síntese proteica dos hepatócitos, no transporte de elétrons da mitocôndria dos hepatócitos e na resposta imunológica do organismo. Um estudo realizado com roedores recebendo suplementação de arginina apontou redução na tumorigênese e disseminação do câncer (SILVA, 2006). A suplementação apenas de arginina não é capaz de induzir esses efeitos; a suplementação de argina, glutamina, isoleucina, leucina e valina juntas tiveram melhor resultado contra ação tumorigênica (WAKSHLAG & KALLFELZ, 2008).

2.4.2.3 Fármacos estimulantes de apetite

Em animais os fármacos estimulantes de apetite mais utilizados na rotina da clínica médica veterinária são o diazepam, os glicocorticóides e a ciproheptadina. O diazepam pode ser usado em doses reduzidas para estimular o apetite; sua contra indicação é o uso em gatos hepatopatas e seu uso crônico. A ciproheptadina pode ser usada na dose de 3 a 5 ml dependendo do tamanho do animal a cada 12 horas por um longo período sem trazer prejuízos ao organismo. O glicocorticóide mais utilizado é a prednisona ; seu uso crônico pode trazer reações adversas (FREITAS & SOUZA, 2007)

Os fármacos a seguir estão sendo testados em medicina e podem ser uma esperança no tratamento de animais.

2.4.2.3.1. Dronabinol

É um derivado sintético da maconha e tem sido utilizado como anti-emético durante as sessões de quimioterapia. Alguns estudos relacionam a utilização do dronabinol com melhora do apetite e do humor, além de um ganho de peso. Seu mecanismo de ação ainda não está completamente elucidado (SILVA, 2006).

2.4.2.3.2. Melatonina

É o hormônio da glândula pineal capaz de reduzir os níveis do fator de necrose tumoral α em pacientes humanos com câncer avançado (SILVA, 2006). Como o fator de necrose tumoral é um dos responsáveis pela instalação do processo de anorexia-caquexia, a melatonina pode prevenir a perda de peso e diminuir a astenia (NETO & SCALDAFERRI, 2005).

2.4.2.3.3. Acetato de Megestrol

Derivado sintético da progesterona. Sua utilização está relacionada ao aumento de apetite, maior captação de calorias, ganho de peso

corporal e sensação de bem estar (SILVA, 2006; CRUZ,2006). Seu uso crônico é controverso em cães e gatos, pois pode induzir a tumorigênese.

3. Considerações Finais

Com o aumento do número de animais com neoplasias nos últimos anos, é necessário buscar não apenas novas formas de tratamento, mas também fornecer-lhes melhor qualidade de vida durante o tratamento. Como a SAC ocorre com uma frequência relativamente alta nesses animais, desenvolver dietas específicas para evitá-la (e combatê-la se já estiver instalada) e buscar novos medicamentos para combater os efeitos do tumor no organismo são as metas para os próximos anos na oncologia veterinária.

4. Referências Bibliográficas

Argilés, J.M. ; Busquetes, S. ; López- Soriano, F.J.; Figueira, M.
Fisiología de la caquexia neoplásica, maio 2006. V 21 supl. 3 .
Disponível em: < [http://scielo.isciii.es/scielo.php?](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttex&pid=So212-16112006000600002&lang=pt)
[script=sci_arttex&pid=So212-16112006000600002&lang=pt](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttex&pid=So212-16112006000600002&lang=pt) >
Acesso em 12 mar 2009

Argilés, J.M. ; Busquetes, S. ; López- Soriano, F.J.; Figueira, M.
Fisiología de la sarcopenia. Similitudes y diferencias com la caquexia neoplásica, maio 2006. Disponível em: <
[http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttex&pid=So212-](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttex&pid=So212-16112006000600006&lang=pt)
[16112006000600006&lang=pt](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttex&pid=So212-16112006000600006&lang=pt) >. Acesso em 12 mar. 2009

Correia, M.I.T.D. **Perda de peso em pacientes com câncer.**

Revista Prática Hospitalar,. São Paulo. Ano VII, nº 41, 2005

Cruz, L.B. **Estimulantes do apetite no controle da anorexia e caquexia**. In: II Congresso Brasileiro de Nutrição e Câncer, 2006, São Paulo. Revista Brasileira de Medicina. São Paulo : Moreira Jr., 2006. v. 63. p. 77-77.

Freitas, T.H.P; Souza, D.A.F.**Corticosteróides sistêmicos na prática dermatológica. Principais efeitos adversos**. Anais Brasileiro de Dermatologia, 2007. Disponível em < <http://www.scielo.br/pdf/%0D/abd/v82n1/v82n01a09.pdf> > . Acesso em 05 abr. 2009

Finora, K.D.V.M. **Common paraneoplastic syndromes**. Clinical Techniause in Small Animal Praticce. Vol 18 , nº 2. 2006. 123-126p

Gaschen,F.P.; Teske, E. **Textbook of Veterinary Internal Medicine**. 6. ed. Elsevier saunders Inc. 2000. 789-790p.

Inui, A. **Cancer anorexia-caquexia syndrome : are neuropeptides the key?** Cancer Research.1999. 59:4493-4501

Neto, J.C.B.; Sérgio, A.F.; Carvalho, M.B.; Guedes, A.L. **Fisiologia e tratamento da caquexia neoplásica**. Revista brasileira de cancerologia nº 15, ano 2007. Disponível em : < <http://www.rsbcancer.com.br> > . Acesso em 20 abr. 2009

Neto, J.A.S.; Scaldaferri, P.M. **Melatonina e Câncer – Revisão de Literatura**. Revista Brasileira de Cancerologia 2005. Disponível em: < http://www.inca.gov.br/rbc/n_51/v01/pdf/revisao2.pdf >.

Acesso em 27 mar. 2009

Ogilvie, G.K. **Medicina Interna de Pequenos Animais**. 5 ed. Elsevier Saunders Inc. 2004. 733-735p.

Planas, M.; Puiggrós, C.; Redecillas, S. **Contribución del soporte nutricional a combatir la caquexia cancerosa**. Revista Nutricion Hospitalaria, vol 21, supl. 3, ano 2006. Disponível em: < http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttex&pid=So212-161120060006000005&lang=pt > . Acesso em 14 abr 2009

Silva, M.P.N.; **Síndrome da anorexia caquexia em pacientes portadores de câncer**. Revista brasileira de cancerologia 52(1):59-77, jan.-mar. 2006 ; 52-57 pg.

WAITZBERG, D. L. **Síndrome Anorexia / Caquexia em Câncer Abordagem Terapêutica**. Bristol Myers Squibb Farmacêutica, 1-28p , 2004.

Wakshlag, J.J; Kallfelz, F.A . **Nutritional status of dogs with câncer: dietetic evaluation and recommendation**. Encyclopedia of canine clinical nutrition. Disponível em : < www.ivis.com.br > . Acesso em 01 nov. 2008

