

A INFLUÊNCIA DO STATUS INFLAMATÓRIO NO DESENVOLVIMENTO DA CAQUEXIA

Resumo: A ingestão alimentar é regulada por mecanismos complexos. Em humanos e animais de companhia que apresentam injúrias agudas ou crônicas, a caquexia pode estar presente. Esta é uma síndrome importante que induz a perda de massa muscular, a qual influencia diretamente na qualidade de vida e no tratamento dos pacientes enfermos. As citocinas pró-inflamatórias possuem papel relevante nas alterações metabólicas referentes ao apetite. Estas possuem efeitos tanto periféricos como centrais que aumentam o catabolismo e induzem a anorexia. Tem sido ressaltado a importância da interação entre sistema nervoso central e estas citocinas, destacando-se o hipotálamo como centro regulador do apetite e as modificações promovidas pelas citocinas anorexígenas. Além desta interação, relata-se também ativação do sistema melanocortina e a inibição do neuropeptídeo Y, o que demonstra que as citocinas possuem ação em diversos mecanismos e vias que controlam a homeostase alimentar.

Palavras-chave: inflamação, citocinas, anorexia, catabolismo, doença, cães, gatos.

THE INFLUENCE OF INFLAMMATORY STATUS IN THE DEVELOPMENT OF CACHEXIA

Abstract: Food intake is regulated by complex mechanisms. In humans and companion animals with acute or chronic injuries, cachexia may be present. This is an important syndrome that induces loss of muscle mass, which directly influences the quality of life and the treatment of ill patients. The pro-inflammatory cytokines have an important role in metabolic changes related to appetite. These have effects on peripheral and central systems, rising catabolism and induce anorexia. It has been highlighted the importance of interaction between central nervous system and these cytokines, especially the hypothalamus as regulating appetite center and the local changes observed in response to anorexigenic cytokines. Besides this interaction, it is also reports activation of the melanocortin system and inhibition of neuropeptide Y, which demonstrates that cytokines have action in different mechanisms and pathways that control food homeostasis.

Keywords: inflammation, cytokines, anorexia, catabolism, affection, dogs, cats.

1. Introdução

O termo má nutrição se refere a qualquer desordem com nutrição inadequada ou desbalanceada associada tanto ao excesso de nutrientes como deficiência. Pacientes hospitalizados normalmente tem má nutrição pela diminuição da ingestão de nutrientes, o qual se reflete no seu status imunológico, na competência para cicatrização de feridas e na capacidade de metabolizar fármacos (FETTMAN e PHILLIPS, 2000; CASE, L et al., 2011). Entende-se por anorexia a perda do desejo de comer e esta sintomatologia é inerente a inúmeras condições clínicas (PLATA-SALAMÁN, 1996; BENNANI-BAITI; DAVIS, 2008). As respostas metabólicas decorrentes da não ingestão de alimentos variam se esta é acompanhada ou não de uma doença. A anorexia consequente a enfermidades crônicas pode resultar em estado hipermetabólico. O hipermetabolismo ocorre em consequência à resposta neuroendócrina e de mediadores locais frente ao estímulo do estresse. Esta pode ser dividida em 2 fases: fase aguda e fase adaptativa. A fase aguda ocorre entre 24-72 horas e é caracterizada por catabolismo, no qual a diminuição de nutrientes exógenos em frente ao aumento da demanda energética resulta em balanço energético negativo. A estimulação do sistema nervoso simpático juntamente com a liberação de catecolaminas, cortisol, adrenocorticóides, glucagon, hormônio de crescimento e hormônio antidiurético induzem respostas metabólicas e fisiológicas como: aumento da lipólise; aumento da proteólise, utilizam a albumina e músculo esquelético como fontes para fornecer aminoácidos gliconeogênicos para produção de glicose e proteínas hepáticas e do sistema imune; aumento da frequência e profundidade da respiração e aumento da força de contração do miocárdio para manter perfusão em músculos e locais de reparação tecidual (SAKER e REMILLARD, 2010).

Propõem-se diferentes mecanismos durante processos patofisiológicos para o desenvolvimento da anorexia. Estes incluem a ação de citocinas, as quais estão relacionadas à modulação de sítios hipotalâmicos associados a ingestão alimentar, mecanismo prostaglandina-dependente, modificações no sistema de neurotransmissão e à fatores metabólicos, gastrintestinais e endócrinos (PLATA-SALAMÁN, 1996). Assim, a alteração em um ou mais componentes reguladores do apetite culminam em perda do apetite, a qual por tempo prolongado pode levar a caquexia.

A caquexia é uma importante síndrome tanto em humanos como em animais de companhia e sua importância é crescente devido a sua prevalência e seus efeitos adversos. Em enfermidades tanto agudas como crônicas, músculo e massa corporal magra são rapidamente catabolizados devido a alterações metabólicas presentes que

impedem adaptações que permitam o uso de gordura como fonte primária de energia (FREEMAN, 2012). Trabalhos sugerem que o sistema nervoso central (SNC) é o mecanismo chave na patogênese da caquexia pela detecção da inflamação e interação com outros sistemas periféricos. O hipotálamo é uma região de extrema relevância posto que é o regulador central do metabolismo corporal, caracterizado como componente vital responsável por compreender e responder a estímulos infecciosos, incluindo seu controle sobre febre, estoque de energia e comportamentos associados à doença (BURFEIND; MICHAELIS; MARKS, 2015).

2. Desenvolvimento

2.1. Anorexia como manifestação clínica e a indução da caquexia

A perda de apetite é um sinal não específico, associado a desordens em todos os sistemas; porém, é uma manifestação proeminente (PLATA-SALAMÁN, 1996). Em respostas agudas, febre, anorexia, letargia e catabolismo proteico são respostas para promover a sobrevivência. Contudo, com o perdurar da inflamação, essas defesas podem gerar situações com consequências prejudiciais, incluindo o desenvolvimento da caquexia (BURFEIND; MICHAELIS; MARKS, 2015).

Considerada como importante fator prognóstico em diferentes condições clínicas, a caquexia é caracterizada pela perda progressiva de massa magra com ou sem perda de gordura (BENNANI-BAITI; DAVIS, 2008; EVANS et al., 2008). É causada pela complexa interação entre citocinas, hormônios, neuropeptídeos e neurotransmissores em resposta à injúria (PATRA; ARORA, 2012), mas o sistema nervoso central destaca-se como papel central, pois evidências sugerem que este funciona como receptor e amplificador da inflamação periférica (BURFEIND; MICHAELIS; MARKS, 2015). O diagnóstico da caquexia pode ser um desafio, uma vez que a perda de peso corporal é uma medida de baixa sensibilidade para diagnosticar a perda de massa muscular. Este parâmetro de mensuração também pode sofrer interferência de doenças que promovem acúmulo de fluido, o que mascara a perda de peso. Além disso, a perda de massa magra ocorre antes que se observe perda de peso significativa. Assim, deve também ser usado como critério de diagnóstico a perda de massa muscular (FREEMAN, 2012).

Um dos recentes aspectos relacionados a caquexia é que a mesma pode ser classificada em pré-caquexia e caquexia. A caquexia em si foi relatada anteriormente, a pré-caquexia por sua vez, pode ser identificada pelos seguintes critérios: a) existência de doença crônica de base; b) perda de peso $\leq 5\%$ do peso corporal nos últimos 6 meses; c) crônica ou recorrente resposta inflamatória sistêmica, esta podendo ser indicada pelas concentrações séricas de marcadores inflamatórios, como a proteína C reativa; d) anorexia ou sintomas relacionados a mesma (MUSCARITOLI et al., 2010).

2.2. Citocinas e sistema nervoso central

Citocinas são moléculas proteicas liberadas por linfócitos e/ou monócitos e macrófagos. São sintetizadas e liberadas em decorrência de injúrias, processos inflamatórios, reações imunológicas, malignidades e necrose e desempenham papel na resposta de fase aguda. Sugere-se que as citocinas participam no aparecimento da anorexia, uma vez que pesquisas indicam que a sua administração periférica induz anorexia em humanos e animais (PLATA-SALAMÁN, 1996).

As citocinas podem alcançar o SNC por inúmeras vias, tais como: transporte de citocinas por meio do transporte da circulação periférica ao líquido cérebro-espinhal através dos órgãos circunventriculares (BENNANI-BAITI, N.; DAVIS, 2008); liberação de citocinas de células do sistema imune que podem cruzar a barreira hematoencefálica durante processos patofisiológicos (HICKEY; HSU; KIMURA, 1991); produção de mediadores químicos e liberação dos fatores humorais que agem em sítios alvo no sistema nervoso periférico e central (PLATA-SALAMÁN, 1996); sinalização aferente pelo sistema nervoso autônomo e periférico (GOEHLER et al., 1995); produção local por células intrínsecas da região, como por exemplo, macrófagos e células endoteliais (PLATA-SALAMÁN, 1991; ERIC THOMAS, 1992). Além destes mecanismos, relata-se que a produção local de citocinas no cérebro regula sistemas de feedbacks intrínsecos por mecanismos parácrinos e autócrinos (PLATA-SALAMÁN, 1991). Estas rotas e importantes sítios neuroanatômicos agem de forma integrada com intuito de preparar o animal a selecionar estímulos externos, ativar saciedade e respostas relacionadas à alimentação (PLATA-SALAMÁN, 1996).

Uma gama considerável de citocinas age diretamente e de forma específica em sítios associados com alimentação no hipotálamo. A anorexia decorrente desse fato ocorre em resposta à modulação de neurônios específicos que participam no controle da

ingestão alimentar, como o neurônio glicose-sensitivo. Propõem-se que a inibição desse neurônio na área hipotalâmica lateral (AHL) e a ativação do mesmo no núcleo hipotalâmico ventromedial induz a anorexia (NVM). A concentração de cálcio está correlacionada à modulação deste mecanismo, visto que a diminuição do influxo de cálcio no neurônio glicose-sensitivo na AHL resulta em sua inibição enquanto o mesmo não ocorre no neurônio glicose-sensitivo no NVM (PLATA-SALAMÁN, 1996). Além destes, pode-se citar as diversas populações de neurônios no hipotálamo mediobasal responsáveis pelo controle do apetite, homeostase energética e de massa muscular. Essa população inclui tanto neurônios anorexigênicos (diminuem o apetite) como orexigênicos (aumentam o apetite). As populações anorexigênicas que desempenham papel de destaque são neurônios expressores de pró-opio-melanocortina (POMC) e transcritos relacionados à anfetamina e cocaína (CART). Como funções, o neurônio POMC libera neurotransmissor anoréxico que diminui o apetite e o armazenamento de energia. Já o CART age como estimulante físico endógeno, o qual diminui a ingestão alimentar e aumenta a atividade do sistema locomotor (MURPHY, 2005). Importante ressaltar que todas as populações são afetadas por sinalização fisiológica e patológica, como citocinas e padrões moleculares associados ao patógeno (McCUSKER; KELLEY, 2013).

Durante processos patológicos, além de ser observado a anorexia, ocorre o catabolismo proteico para mobilização de energia e síntese de proteínas de fase aguda. O músculo é tecido alvo para ser catabolizado, uma vez que é considerado como abundante fonte de aminoácidos. Recentemente, também relaciona-se o SNC com o catabolismo de proteínas, em particular o eixo hipotálamo-pituitária (HPA), pois este promove catabolismo de carboidratos, proteínas e lipídeos em resposta à citocinas presentes no SNC (JOHNS; STEPHENS; FEARON, 2013).

2.3 Citocinas e o desenvolvimento da caquexia

A caquexia é uma síndrome complexa e multifatorial. Dentre os fatores envolvidos na sua gênese, destaca-se o desequilíbrio entre citocinas pró-inflamatórias, consideradas anorexigênicas (IL-1, IL-6, TNF-alfa, interferon, IL-8 e outras quimocinas) e anti-inflamatórias, chamadas de orexigênicas (IL-4, IL-10, IL-12 e IL-15) (BENNANI-BAITI; DAVIS, 2008). Apesar de ser observada em inúmeras afecções crônicas, a caquexia do câncer é amplamente estudada devido a sua frequência, sua interferência na qualidade

de vida, por aumentar a toxicidade de agentes antineoplásicos e afetar a resposta à terapia, e diminuir o tempo de sobrevivência dos pacientes (SAKER; SELTING, 2010).

De modo geral, as citocinas pró-inflamatórias afetam a condição muscular pela ativação do fator nuclear de transcrição (NF- κ B) e redução da proteína MyoD, os quais são responsáveis pela síntese de proteína muscular e modulação de vias de sinalização envolvidas no desenvolvimento muscular, respectivamente. Além de interferir nesses agentes regulatórios, o sistema proteolítico mediado pela ubiquitina também é ativado, o qual é considerado como maior sistema envolvido no hipermetabolismo relacionado a doença (MORLEY; THOMAS; WILSON, 2006).

As interleucinas 1 e 6, e o TNF- α são considerados os principais fatores envolvidos no desenvolvimento da caquexia (FREEMAN, 2012) e serão discutidos a seguir.

2.3.1 Interleucina-1 (IL-1)

Aparentemente, a ação da IL-1 é interligada ao sistema serotoninérgico no hipotálamo ventromedial. Quando infundido IL-1 em ratos saudáveis observou-se mudanças no padrão alimentar, interferindo na frequência, duração e tamanho das refeições, similar ao que ocorre na anorexia do câncer. A infusão periférica de IL-1 aumentou as concentrações de triptofano e serotonina cerebral (LAVIANO et al., 1996) e, em consequência, a POMC é ativada. Em contrapartida, quando se inibiu a expressão ou utilizou-se anticorpos para IL-1, houve melhora no apetite e no ganho de peso em animais portadores de tumor (MJ., 2010).

Especificamente sobre a IL-1 β , acredita-se que esta possui papel na regulação de excitabilidade neural e na liberação de neurotransmissores, visto que em longo prazo, induzem a modulação neural do AHL e NVM (PATRA; ARORA, 2012). Além disso, através de estudos em ratos, atribui-se que a IL-1 β tem capacidade de induzir catabolismo proteico no SNC, porém este efeito é dependente da ativação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) (BRAUN et al., 2011). Já com relação a sua ação periférica, está correlacionada com a inibição do RNAm de lipoproteína lipase (LPL), a qual hidrolisa as moléculas de triglicérides encontradas nas lipoproteínas (PATRA; ARORA, 2012).

2.3.2 Interleucina-6 (IL-6)

Está bem estabelecido que a IL-6 é um importante mediador no metabolismo do músculo (FEBBRAIO; PEDERSEN, 2002); contudo, seu papel no hipotálamo não foi totalmente elucidado. As evidências de que a IL-6 estaria relacionada com a caquexia do câncer se iniciou com pesquisas em roedores, nas quais estabeleceu-se correlação entre a magnitude da perda de peso e as concentrações desta interleucina e, quando utilizado anticorpos para IL-6 houve diminuição da perda de peso (STRASSMANN et al., 1992). A IL-6 é estimulada pelo fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e ambos agem sinergicamente ao estimularem outras citocinas. Foi demonstrado que alguns tipos de neoplasias secretam IL-6 e que as concentrações circulantes desta citocina apresentaram correlação com perda de peso em humanos com câncer (YOSHIDA; DELAFONTAINE, 2015). Já estudos em humanos com neoplasia pancreática, relatou-se correlação positiva entre proteínas de fase aguda e aumento das concentrações séricas de IL-6 (BARBER; FEARON; ROSS, 1999). Dessa forma, mais estudos são necessários para se avaliar a ação da IL-6 especificamente no hipotálamo e no catabolismo proteico (BURFEIND; MICHAELIS; MARKS, 2015).

2.3.3 Fator de necrose tumoral alfa (TNF- α)

Seu papel central na caquexia foi identificado em 1990 e pesquisas relacionadas ao uso de anti-TNF foram iniciadas; entretanto, o desenvolvimento desses tratamentos em humanos não foi considerado efetivo, por isso passou a ser recomendado em apenas alguns casos. Em cães e gatos, não se sabe ao certo os efeitos do bloqueio do TNF- α (FREEMAN, 2012). Entre todas as citocinas pró-inflamatórias envolvidas no mecanismo de caquexia, o TNF- α é o mais envolvido e caracterizado (YOSHIDA; DELAFONTAINE, 2015). A maioria dos seus efeitos são descritos em tecidos periféricos, com aumento da proteólise e lipólise (ARRUDA et al., 2010). Em humanos, o TNF- α estimula a lipólise por três vias distintas: ativação da proteína mitogênica ativada (MAPK); sinal extracelular regulado via quinase (ERK); e aumento intracelular de adenosina monofosfato cíclico (AMPC) (ZHANG et al., 2002). Apesar de afetar diretamente vários órgãos alvo, sua ação mais potente ocorre no hipotálamo. Após injeção intracerebroventricular de TNF- α em roedores, relatou-se diminuição do apetite, perda de peso e aumento do quociente respiratório. O aparecimento desses sintomas foi relacionado ao aumento na expressão de mediadores da via JAK-STAT, a qual transmite informações de sinais químicos do

meio extracelular para o núcleo. Além destes efeitos, foi determinado que a citocina tem efeito termogênico no hipotálamo pela via β -adrenérgica; entretanto, mais estudos são necessários para se avaliar a especificidade destas vias no aparecimento da caquexia (ROMANATTO et al., 2007; ARRUDA et al., 2010; BURFEIND; MICHAELIS; MARKS, 2015).

2.4 Efeitos das citocinas em neuropeptídeos controladores do apetite

A ingestão alimentar e o peso corporal são controlados por mecanismos complexos. As citocinas influenciam no equilíbrio energético pela ativação persistente do sistema melanocortina e pela inibição da via do neuropeptídeo Y (NPY) (PATRA; ARORA, 2012), ambos os sistemas regulam a ingestão alimentar (Figura 1)

A população neuronal referente ao sistema melanocortina é composta pelos neurônios que expressam POMC e CART, os quais possuem papel anorexigênico. A POMC é precursora de produtos, em destaque α MSH e melaton II, que atuam nos receptores de melanocortina, induzindo a perda de apetite; em contrapartida, o NPY estimula a ingestão alimentar (DAMIANI; DAMIANI, 2011). O NPY é o neurotransmissor mais abundante e amplamente distribuído no cérebro de mamíferos, contudo, sua maior concentração ocorre no núcleo arqueado do hipotálamo (KALRA, 1997). Considerado o peptídeo orexigênico mais potente, o NPY é ativado pela queda de leptina e reflete em balanço energético positivo, pelo aumento do consumo alimentar, e diminuição do gasto energético em função de redução da termogênese. Sendo assim, seu papel fisiológico principal é reestabelecer o balanço energético e de estoques de gordura em situações de déficit (PATRA; ARORA, 2012). Estudos em ratos portadores de tumor indicaram funcionamento alterado do sistema de resposta ao NYP, além de menores concentrações circulantes, alterações que resultaram em menor ingestão de alimento (CHANCE et al., 1996). Tanto o neurônio POMC como o NYP expressam receptores para leptina, hormônio este produzido no tecido adiposo. A leptina atua na inibição da produção do NYP no hipotálamo. Foi demonstrado que a perda de peso induzida por citocinas aumenta a expressão de RNAm de leptina no tecido adiposo, mesmo sem diminuição do apetite (SARRAF et al., 1997), embora seja de conhecimento que as citocinas pró-inflamatórias são capazes de causar anorexia na ausência de leptina (BESSESEN; FAGGIONI, 1998).

Figura 1: Influência das citocinas em sistemas periféricos e centrais no desenvolvimento da anorexia.

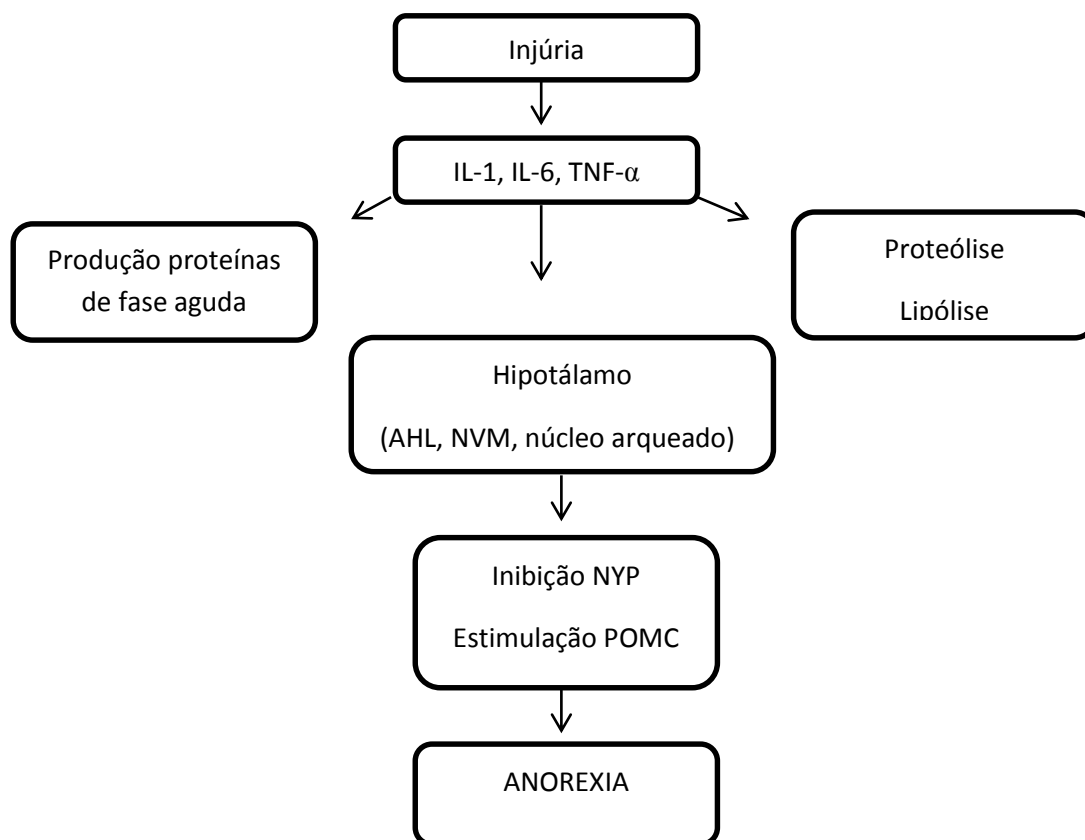


Fig1. IL-1:interleucina1; IL-6: iteleucina 6; TNF- α : fator de necrose tumoral; AHL: área hipotalâmica lateral; NVM: núcleo hipotalâmico ventromedial; POMC: neurônios expressores de pró-opio-melanocortina; NYP: neuropeptídeo Y

3. Conclusão

O desenvolvimento da anorexia é multifatorial, contudo, as citocinas desempenham papel central nos mecanismos envolvidos, pois induzem alterações metabólicas periféricas e centrais. Evidências ressaltam a importância que o hipotálamo exerce nesse cenário, uma vez que possui sítios regulatórios primordiais e que, na presença das citocinas pró-inflamatórias apresenta alterações significativas que culminam em alteração no ciclo homeostático da ingestão alimentar, anorexia e consequente caquexia.

4. Referências bibliográficas

ARRUDA, A. P.; MILANSKI, M.; ROMANATTO, T.; SOLON, C.; COOPE, A.; ALBERICI,

L. C.; FESTUCCIA, W. T.; HIRABARA, S. M.; ROPELLE, E.; CURI, R.; CARVALHEIRA, J. B.; VERCESI, A. E.; VELLOSO, L. A. Hypothalamic actions of tumor necrosis factor α provide the thermogenic core for the wastage syndrome in cachexia. **Endocrinology**, v. 151, n. 2, p. 683–694, 2010.

BARBER, M. D.; FEARON, K. C.; ROSS, J. a. Relationship of serum levels of interleukin-6, soluble interleukin-6 receptor and tumour necrosis factor receptors to the acute-phase protein response in advanced pancreatic cancer. **Clinical science (London, England : 1979)**, v. 96, n. 1, p. 83–87, 1999. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9857110>>.

BENNANI-BAITI, N.; DAVIS, M. P. Cytokines and cancer anorexia cachexia syndrome. **The American journal of hospice & palliative care**, v. 25, n. 5, p. 407–411, 2008.

BRAUN, T. P.; ZHU, X.; SZUMOWSKI, M.; SCOTT, G. D.; GROSSBERG, A. J.; LEVASSEUR, P. R.; GRAHAM, K.; KHAN, S.; DAMARAJU, S.; COLMERS, W. F.; BARACOS, V. E.; MARKS, D. L. Central nervous system inflammation induces muscle atrophy via activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. **The Journal of experimental medicine**, v. 208, n. 12, p. 2449–63, 2011. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3256966&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>.

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**, p. 1–11, 2015. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26541482>>.

CASE, L. P.; DARISOTLE, L.; HAYEK, M. G.; RAASCH, M. F. **Canine and feline nutrition**. 3. ed. Maryland Heights: Mosby Elsevier, 2011.

CHANCE, W. T.; BALASUBRAMANIAM, A.; THOMPSON, H.; MOHAPATRA, B.; RAMO, J.; FISCHER, J. E. Assessment of feeding response of tumor-bearing rats to hypothalamic injection and infusion of neuropeptide Y. **Peptides**, v. 17, n. 5, p. 797–801, 1996.

DAMIANI, D.; DAMIANI, D. Sinalização cerebral do apetite *. **Rev Bras Clin Med São Paulo**, v. 9, n. 2, p. 138–145, 2011.

ERIC THOMAS, W. Brain macrophages: evaluation of microglia and their functions. **Brain Research Reviews**, v. 17, n. 1, p. 61–74, 1992.

EVANS, W. J.; MORLEY, J. E.; ARGILE, J.; BALES, C.; BARACOS, V.; GUTTRIDGE, D.;

JATOI, A.; KALANTAR-ZADEH, K.; LOCHS, H.; MANTOVANI, G.; MARKS, D.; MITCH, W. E.; MUSCARITOLI, M.; NAJAND, A.; PONIKOWSKI, P.; ROSSI, F.; SCHAMBELAN, M.; SCHOLS, A.; SCHUSTER, M.; THOMAS, D.; WOLFE, R.; ANKER, S. D. Cachexia : A new definition. **Clinical Nutrition**, v. 27, n. 0261, p. 793–799, 2008.

FEBBRAIO, M. a; PEDERSEN, B. K. Muscle-derived interleukin-6: mechanisms for activation and possible biological roles. **The FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology**, v. 16, n. 11, p. 1335–1347, 2002.

FETTMAN, M. J.; PHILLIPS, R. W. Dietary effects on drugs metabolism. In: HAND, M. S.; THATCHER, C. D.; REMILLARD, R.L.; RODEBUSH, P. **Small animal clinical nutrition**. 4. ed. Topeka: Mark Morris Institute, 2000. p. 924-939.

FREEMAN, L. M. Cachexia and sarcopenia: Emerging syndromes of importance in dogs and cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 26, n. 1, p. 3–17, 2012.

GOEHLER, L. E.; BUSCH, C. R.; TARTAGLIA, N.; RELTON, J.; SISK, D.; MAIER, S.; WATKINS, L. R. Blockade of cytokine induced conditioned taste aversion by subdiaphragmatic vagotomy: further evidence for vagal mediation of immune-brain communication. **Neuroscience Letters**, v. 185, p. 163–166, 1995.

HICKEY, W. .; HSU, B. .; KIMURA, H. T-lymphocyte entry into the central nervous system. **Journal of Neuroscience Research**, v. 28, n. 2, p. 254–60, 1991.

KALRA, S. P. Appetite and body weight regulation: Is it all in the brain? **Neuron**, v. 19, n. 2, p. 227–230, 1997.

LAVIANO, A.; MEGUID, M. .; YANG, Z. .; GLEASON, J. .; CANGIANO, C.; ROSSI, F. F. Cracking the riddle of cancer caquexia. **Nutrition**, v. 12, n. 10, p. 706–10, 1996.

M.J., T. Cancer cachexia. **Current Opinion in Gastroenterology**, v. 26, n. 2, p. 146–151, 2010. Disponível em:
<<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed9&NEWS=N&AN=2010123046>>.

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

MUSCARITOLI, M.; ANKER, S. D.; ARGILÉS, J.; AVERSA, Z.; BAUER, J. M.; BIOLO, G.; BOIRIE, Y.; BOSAEUS, I.; CEDERHOLM, T.; COSTELLI, P.; FEARON, K. C.; LAVIANO,

A.; MAGGIO, M.; FANELLI, F. R.; SCHNEIDER, S. M.; SCHOLS, A.; SIEBER, C. C. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: Joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) “cachexia-anorexia in chronic wasting diseases” and “nutrition in geriatrics”. **Clinical Nutrition**, v. 29, n. 2, p. 154–159, 2010. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0261561409002428>>.

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. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2011.12.008>>.

PLATA-SALAMÁN, C. Anorexia during acute and chronic disease. **Nutrition**, v. 9007, n. 96, p. 69–78, 1996. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0899900796907029>>.

PLATA-SALAMÁN, C. R. Immunoregulators in the nervous system. **Neuroscience and biobehavioral reviews**, v. 15, p. 185–215, 1991.

ROMANATTO, T.; CESQUINI, M.; AMARAL, M. E.; ROMAN, R. A.; MORAES, J. C.; TORSONI, M. A.; CRUZ-NETO, A. P.; VELLOSO, L. A. TNF- α acts in the hypothalamus inhibiting food intake and increasing the respiratory quotient-Effects on leptin and insulin signaling pathways. **Peptides**, v. 28, n. 5, p. 1050–1058, 2007.

SAKER, K. E.; SELTING, K. A. Cancer. In: **Small Animal Clinical Nutrition**. 5. ed. Topeka, Kansas: Mark Morris Institute, 2010. p. 587– 607.

SARRAF, P.; FREDERICH, R. C.; TURNER, E. M.; MA, G.; JASKOWIAK, N. T.; RIVET, D. J.; FLIER, J. S.; LOWELL, B. B.; FRAKER, D. L.; ALEXANDER, H. R. Multiple cytokines and acute inflammation raise mouse leptin levels: potential role in inflammatory anorexia. **The Journal of experimental medicine**, v. 185, n. 1, p. 171–175, 1997.

STRASSMANN, G.; FONG, M.; KENNEY, J. S.; JACOB, C. O. Evidence for the involvement of interleukin 6 in experimental cancer cachexia. **Journal of Clinical Investigation**, v. 89, n. 5, p. 1681–1684, 1992.

YOSHIDA, T.; DELAFONTAINE, P. HIGHLIGHTS FROM THE 2015 SOUTHERN REGIONAL MEETING Mechanisms of Cachexia in Chronic Disease States. **The American Journal of the Medical Sciences**, v. 0, n. 0, p. 1–7, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1097/MAJ.0000000000000511>>.

ZHANG, H. H.; HALBLEIB, M.; AHMAD, F.; MANGANIELLO, V. C.; GREENBERG, A. S. Differentiated Human Adipocytes Through Activation of Extracellular Signal – Related

Kinase and Elevation of. **Diabetes**, v. 51, p. 2929–2935, 2002.