



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA UnB-HUB/EBSERH

RESIDÊNCIA MÉDICA EM GERIATRIA

LARISSA DE FREITAS DO LAGO E ABREU

USO DE ACETATO DE MEGESTROL COMO  
ESTIMULANTE DE APETITE E GANHO DE  
PESO EM IDOSOS: Uma revisão sistemática com  
metanálise.

BRASÍLIA-DF  
2024

LARISSA DE FREITAS DO LAGO E ABREU

USO DE ACETATO DE MEGESTROL COMO  
ESTIMULANTE DE APETITE E GANHO DE  
PESO EM IDOSOS: Uma revisão sistemática com  
metanálise.

Trabalho de conclusão da Residência Médica em Geriatria apresentando à Universidade de Brasília – Hospital Universitário de Brasília – UnB-HUB/EBSERH, como requisito parcial para obtenção do título de especialista em Geriatria.

Professor orientador: Dr Einstein Francisco Camargos  
Professora Co-orientadora: Dra Luciana Lilian Louzada

BRASÍLIA-DF  
2024

## **FOLHA DE APROVAÇÃO**

**LARISSA DE FREITAS DO LAGO E ABREU**

**USO DE ACETATO DE MEGESTROL COMO ESTIMULANTE DE APETITE E GANHO DE PESO EM IDOSOS: REVISÃO SISTEMÁTICA.**

### **COMISSÃO EXAMINADORA**

**Prof Dr Einstein Francisco Camargos**  
Centro de Medicina do Idoso - Hospital Universitário de Brasília  
Orientador

**Co-orientadora Dra Luciana Lilian Louzada**  
Centro de Medicina do Idoso - Hospital Universitário de Brasília  
Co-orientadora

**Prof Dr Marco Polo Dias Freitas**  
Centro de Medicina do Idoso - Hospital Universitário de Brasília  
Banca examinadora

Brasília-DF, 27 de fevereiro de 2024.

## **AGRADECIMENTOS**

*Agradeço aos meus chefes da residência de Geriatria (Dra Luciana, Dr Einstein, Dr Marco Polo, Dr Saulo, Dra Maria Alice, Dra Dilma) por esses dois anos de convívio e ensinamentos, desde os critérios diagnósticos a empatia e compaixão com a pessoa (e família) que estarei cuidando. Contribuíram para meu crescimento pessoal e profissional. Agradeço a Luciana Maria que me recebeu tão bem no CMI, levarei vocês para minha vida!*

*Agradeço a minha família que me apoia e que esteve presente nesta trajetória, meus irmãos e meus sobrinhos que me alegraram quando estava sobrecarregada, e especialmente aos meus pais. Minha mãe Maria de Jesus que acreditou neste sonho e me apoia em todo instante, e ao meu amado pai Eurípedes (muitas saudades), presente em todos os momentos da minha vida, está sempre no meu coração, nas minhas lembranças, nunca esquecerei suas palavras de incentivo, disciplina e amor.*

*Por fim, agradeço aos meus amigos e colegas da residência que me auxiliaram nesta fase de crescimento profissional e pessoal, e ao CMI que foi nossa casa.*

*Sou grata a todas as pessoas que tive a oportunidade de conhecer nestes dois anos de convívio, levarei para sempre em minhas memórias cada um que me ensinou, me acolheu, aos pacientes que pude cuidar e oferecer o meu melhor, muito obrigada!*

*Espero que seja o início de uma trajetória de muito amor!*

## **RESUMO**

A perda de peso não intencional em pessoas idosas, principalmente a partir de 65 anos, está ligada a múltiplos fatores sendo comumente associada a várias comorbidades tais como: câncer, síndromes demenciais, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), doença renal crônica (DRC). A dificuldade no manejo deste quadro pode levar rapidamente à desnutrição e, conseqüentemente a um estado de caquexia. Há na literatura uma escassez de estudos de intervenção farmacológica na população geriátrica com perda de peso não intencional e/ou síndrome anorexia-caquexia, sendo o acetato de megestrol (AM) a medicação mais estudada. Nessa revisão avaliamos o uso do AM no tratamento da perda de peso não intencional e/ou síndrome anorexia-caquexia em adultos mais velhos através de uma revisão sistemática. Foram selecionados 25 artigos que abordaram em sua maioria pacientes com diagnóstico de câncer e síndrome anorexia-caquexia. Os resultados apontam para algum benefício do AM no tratamento da caquexia em pacientes idosos, em geral, promovendo melhora do apetite e efeitos positivos no ganho de peso. No entanto, a indicação desta medicação para tratamento nestes pacientes carece de estudos com melhor delineamento metodológico para avaliar a eficácia e o perfil de segurança do AM em idosos.

Palavras-chave: perda de apetite / idosos / acetato de megestrol

## **ABSTRACT**

Unintentional weight loss in elderly people, especially over 65 years of age, is linked to multiple factors and is commonly associated with various comorbidities such as: cancer, dementia syndromes, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and chronic kidney disease (CKD). Furthermore, difficult management of this condition can quickly lead to malnutrition and, consequently, a state of cachexia. Pharmacological intervention studies are scarce in the literature in the geriatric population with unintentional weight loss and/or anorexia-cachexia syndrome, with megestrol acetate (MA) being the most studied scientific medication aimed at treating anorexia-cachexia syndrome, with stages of appetite stimulation and/or weight gain. In this study, we evaluated the use of AM in the treatment of unintentional weight loss and/or anorexia-cachexia syndrome in older adults through a systematic review. 25 articles were selected, most of which addressed patients diagnosed with cancer and anorexia-cachexia syndrome. We showed that MA may be a possibility in the treatment of cachexia in elderly patients, in general, there was an improvement in appetite and positive effects on weight gain. However, the indication of this medication for treatment in these patients requires studies with better methodological design to evaluate the efficacy and safety profile of AM em idosos.

Key-words: loss of appetite / elderly / megestrol acetate

## **LISTA DE TABELAS E FIGURAS**

Figura 1 .....	16
Figura 2 .....	18
Tabela 1 .....	17

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

**AIDS** – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

**AINES** – Anti-inflamatórios não esteroides

**AM** – Acetato de megestrol

**DPOC** – Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

**DRC** – Doença Renal Crônica

**FDA** – Food and Drug Administration

**IL-1** – interleucina-1

**IL-6** – interleucina-6

**IMC** – Índice de massa corporal

**PPNI** – Perda de peso não intencional

**PRISMA** – Itens de Relatório Preferenciais para Diretrizes de Revisões Sistemáticas e Metanálises

**PROSPERO** – Registro Prospectivo Internacional de Revisões Sistemáticas

**TNF-alfa** – Fator de necrose tecidual - alfa

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	10
2. OBJETIVOS.....	12
2.1 Objetivo geral.....	12
2.2 Objetivos específicos.....	13
3. MÉTODOS E TÉCNICAS DE PESQUISA.....	13
3.1 Estratégia de Busca.....	13
3.2 Critérios de elegibilidade.....	13
3.3 Coleta e Análise de Dados.....	14
4. RESULTADOS.....	15
4.1 Revisão Sistemática.....	15
4.2 Análise da Qualidade Metodológica.....	17
4.3 Metanálise.....	18
5. DISCUSSÃO.....	19
5.1 AM e estímulo de apetite.....	19
5.2 AM e ganho de peso.....	20
5.3 AM e outras medicações.....	22
5.3.1 Corticoesteroides.....	22
5.3.2 Mirtazapina.....	23
5.3.3 Anti-inflamatórios não esteroidais.....	23
5.3.4 Dronabinol.....	24
5.4 AM e mortalidade.....	25
5.5 AM e doenças de bases.....	25
5.6 Doses utilizadas.....	27
5.7 Efeitos adversos.....	28
6. CONCLUSÃO.....	29
7. REFERÊNCIAS.....	30

## 1. INTRODUÇÃO

O envelhecimento está associado a mudanças na composição corporal que implicam em importantes consequências para a saúde e funcionalidade. Além do processo fisiológico relacionado à idade como redução da água corporal total, aumento da gordura corporal e redução da massa muscular, sabe-se que o idoso é mais suscetível à perda de peso não intencional (PPNI), aquela quando não há uma dieta restritiva ou procedimento para emagrecimento (Alibhai et al., 2005). Por outro lado, um estudo de base populacional realizado em nove cidades europeias acompanhou medidas antropométricas de idosos durante cinco anos, e não identificou mudanças significativas no peso corporal dos idosos (de Groot, Perdigao et al. 1996).

A PPNI em pessoas idosas, usualmente a partir de 65 anos, está ligada a múltiplos fatores, sendo a perda de apetite a mais frequentemente observada (Volkert et al., 2022). Idade avançada, comorbidades agudas e crônicas, que levam a redução da ingesta alimentar e ao aumento do catabolismo, rapidamente levam à desnutrição e, conseqüentemente a um estado de caquexia (Volkert, Chourdakis et al. 2015).

A caquexia é uma síndrome metabólica resultante de perda de massa muscular com ou sem perda de gordura. Seu diagnóstico requer perda de ao menos 5% do peso em 6 a 12 meses (ou IMC < 20kg/m<sup>2</sup>), bem como 3 de 5 fatores clínicos (redução da força, fadiga, anorexia, IMC baixo, anemia, albumina baixa) (Volkert, Chourdakis et al. 2015). A caquexia é associada a piores desfechos, aumento de taxa de infecção, internação prolongada, maior duração do período de convalescência após doença aguda, bem como, aumento de mortalidade, e importante fator preditor de sarcopenia e fragilidade (Volkert, Chourdakis et al. 2015).

Existem poucos estudos que avaliam a PPNI em idosos, em sua maioria estudos abordando doenças específicas. Um estudo de base populacional que avaliou enfermeiras registradas em uma base de dados (*Nurses' Health Study*) acompanhou as mulheres por um período de quatro anos, e de um total de 15.602 mulheres (39%) mantiveram o peso, 38% ganharam entre 2,25 e 9,0 kg e 17% perderam entre 2,25 e 9,0 kg (Fine, Colditz et al. 1999). Nesse estudo a perda de peso nas participantes a partir de 65 anos e com IMC < 25.0kg/m<sup>2</sup> foi associada à diminuição da função física, vitalidade, saúde mental e aumento da dor corporal, mas não foi informado se essa perda de peso foi não intencional.

A proporção de idosos que apresentam perda de peso rápida não intencional (dentro de seis meses), grave ( $\geq 7,5\%$  do peso corporal basal) e inexplicável é de apenas 0,45% (Thompson and Morris 1991). Assim, na presença de uma PPNI a avaliação clínica é de fundamental importância.

Em geral, as causas de perda de peso em idosos são semelhantes às de pessoas de meia idade e podem ser classificadas como orgânicas (por exemplo, alterações neoplásicas, não neoplásicas e relacionadas à idade), psicológicas (por exemplo, depressão, demência, transtornos de ansiedade) ou não médicas (por exemplo, condições socioeconômicas) (Alibhai et al., 2005). Além disso, várias comorbidades podem levar à perda de apetite, principalmente, se essas doenças estiverem descompensadas ou mesmo em decorrência do tratamento instituído. No estudo de Greenwood e colaboradores as doenças mais comumente associadas à PPNI foram: câncer, síndromes demenciais, doença de Parkinson, transtorno de humor, insuficiência cardíaca, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), doença renal crônica (DRC) (Alibhai et al., 2005).

O manejo da PPNI no idoso é bastante desafiador na prática clínica. A maioria das evidências sobre a eficácia das medicações estimulantes de apetite é limitada a populações específicas e ao ambiente ambulatorial (Steiner, Brunetti et al. 2023). Além disso, os idosos frequentemente apresentam uma série de comorbidades e condições médicas crônicas, o que pode complicar ainda mais o tratamento. Embora haja uma variedade de medicamentos estimulantes de apetite disponíveis, a maioria das evidências sobre sua eficácia é limitada a populações específicas e a ensaios clínicos conduzidos em ambientes ambulatoriais controlados.

Há na literatura uma escassez de estudos de intervenção farmacológica no paciente idoso com perda de peso não intencional e/ou síndrome anorexia-caquexia. Dentre os mais estudados como estimulante de apetite e ganho de peso está o acetato de megesterol (AM). Em 1990, foi conduzido um grande ensaio clínico, duplo-cego que demonstrou benefício do AM em melhorar o apetite em pacientes com câncer incurável (exceto câncer de mama e endométrio) (Loprinzi et al., 1990). Para uso prolongado em pacientes com anorexia e caquexia relacionada a doenças cardíacas, AIDS ou câncer, o AM é o agente comumente mais estudado (Ruiz Garcia et al., 2013).

O AM é um progestágeno sintético que é amplamente utilizado para aumentar o apetite e o peso em vários ambientes clínicos (Ruiz-García et al., 2018). Também é eficaz

na melhoria da qualidade de vida em pacientes com câncer (Aoyagi et al., 2015). Foi sintetizado primeiramente na Inglaterra em 1963 e desenvolvido como medicação contraceptiva oral. Em 1967, o AM foi testado para tratamento de câncer de mama e, posteriormente, para tratamento de câncer de endométrio. Desde setembro de 1993 está aprovado pelo Food and Drug Administration (FDA) para tratamento de anorexia e caquexia em pacientes com AIDS (Yeh et al. 2000).

Apesar do mecanismo como estimulante de apetite ainda esteja desconhecido, há hipóteses de que atue no metabolismo e síntese de citocinas pró-inflamatórias (Jatoi et al., 2002), na destruição de citocinas como fator de necrose tecidual (TNF-alfa), interleucina-1 (IL-1) e interleucina-6 (IL-6) (Ruiz-Garcia et al. 2013). Outra hipótese quanto ao mecanismo do ganho de peso dos agentes de progesterona é principalmente através de acúmulo de gordura, uma fonte de calorias. Um possível estímulo à atividade da lipase lipoproteica que poderia aumentar a deposição de gordura e alterar os lipídios plasmáticos (Smith & Logomarsino, 2016). Outros possíveis efeitos quanto ao uso do AM devem-se por ser estruturalmente semelhantes aos glicocorticoides. Existe um potencial para insuficiência adrenal durante e após a suspensão da terapia prolongada (Weisberg et al. 2002).

Considerando a lacuna na literatura sobre intervenções farmacológicas para pacientes idosos com perda de peso não intencional e/ou síndrome caquexia-anorexia, bem como a relevância do AM como um dos medicamentos mais estudados nesse contexto, justifica-se a realização desta revisão sistemática com metanálise. Esta investigação busca oferecer uma síntese abrangente das evidências disponíveis sobre a eficácia e segurança do AM em idosos com PPNI, com o objetivo de fornecer *insights* valiosos para a prática clínica e orientar pesquisas futuras em geriatria.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

Avaliar através de revisão sistemática estudos sobre o uso do acetato de megesterol na prática clínica em geriatria.

## **2.2 Objetivos específicos**

- a) Identificar estudos que investigaram o acetato de megestrol como estimulante de apetite em pacientes idosos.
- b) Analisar os resultados desses estudos quanto ao ganho de peso observado em pacientes idosos tratados com acetato de megestrol.
- c) Avaliar a qualidade e a consistência das evidências disponíveis sobre o uso do acetato de megestrol como estimulante de apetite e promotor de ganho de peso em idosos.

## **3. MÉTODOS E TÉCNICAS DE PESQUISA**

A condução da revisão sistemática aderiu estritamente aos princípios delineados pelos Itens de Relatório Preferenciais para Diretrizes de Revisões Sistemáticas e Meta-Análises (PRISMA). O protocolo detalhado deste estudo foi previamente registrado no Registro Prospectivo Internacional de Revisões Sistemáticas (PROSPERO), sob o número de identificação CDR42024497640, assegurando transparência e rigor metodológico.

### **3.1 Estratégia de Busca**

Em 26 de dezembro de 2023, realizou-se uma busca bibliográfica sem restrição de data nos idiomas português, inglês e espanhol. Os termos de pesquisa foram meticulosamente formulados com base nos descritores controlados da área médica (MeSH): Megestrol [Title/Abstract] AND Appetite [Title/Abstract]. A pesquisa abrangeu as principais bases de dados, incluindo PUBMED, EMBASE, SCOPUS, WEB of Science, LILACS, resultando inicialmente em 917 artigos identificados. A triagem dos artigos seguiu as diretrizes da estratégia PICO.

### **3.2 Critérios de elegibilidade**

Os critérios de inclusão foram criteriosamente delineados, abrangendo ensaios clínicos randomizados que compararam o acetato de megestrol com placebo, outras drogas orexígenas (como mirtazapina, dexametasona, dronabinol) ou diferentes doses de acetato de megestrol. A população-alvo abarcava adultos mais velhos (idade média  $\geq 60$

anos) diagnosticados com síndrome anorexia-caquexia ou perda de peso não intencional. Estudos de coorte, relatos de caso, resumos/editoriais, pesquisas em modelo animal experimental, publicações fora do âmbito da medicina, voltadas à população pediátrica ou com desfechos incongruentes foram excluídos.

### 3.3 Coleta e Análise de Dados

Para a seleção e organização eficiente dos títulos e resumos dos estudos, utilizou-se o *software open-source Rayyan* (<https://www.rayyan.ai/>). Dois revisores desempenharam um papel ativo na fase de inclusão e exclusão, aplicando rigorosamente os critérios de elegibilidade. A leitura dos artigos selecionados foi realizada para uma análise profunda de sua relevância à pergunta de pesquisa.

Como complemento a análise dos estudos selecionados, foi realizada uma análise meta-analítica com 9 estudos que apresentaram dados suficientes para comparação. A metanálise foi desenvolvida através do *software open-source R* na interface RStudio (versão 2023.12.1), utilizando o pacote "*meta*" e suas funções específicas para este propósito. Os dados foram preparados e organizados em vetores contendo as estimativas de efeito (MD), os erros padrões (ou variâncias) e os tamanhos amostrais de cada estudo. Os resultados da análise foram armazenados na variável *rvmeta*, com informações sobre o número de estudos incluídos, o total de observações, e as estimativas de efeito para o Modelo de Efeito Comum e o Modelo de Efeitos Aleatórios. Esses resultados incluem as estimativas de efeito (MD) para cada modelo, com seus intervalos de confiança de 95%, valores z e valores p correspondentes. Medidas de heterogeneidade, como tau-quadrado ( $\tau^2$ ), I-quadrado ( $I^2$ ) e o teste de heterogeneidade  $Q$ , foram fornecidas para avaliar a consistência entre os estudos.

Para visualizar dos dados resultantes, gráficos de floresta (*forest plot*) e gráficos de funil (*funnel plot*) foram gerados com as funções *forest()* e *funnel()*, respectivamente. Essas ferramentas gráficas auxiliaram na representação visual das estimativas de efeito e na detecção de viés de publicação. Esta análise foi conduzida utilizando métodos apropriados para sintetizar os dados disponíveis e fornecer uma estimativa quantitativa do efeito do AM como promotor de ganho de peso em pacientes idosos. Os resultados foram interpretados com cautela devido ao número limitado de estudos disponíveis e à possibilidade de viés de publicação.

Em adição, a qualidade metodológica dos estudos incluídos foi avaliada utilizando a escala PEDro (*Physiotherapy Evidence Database*). A escala PEDro é uma ferramenta validada e amplamente reconhecida para a avaliação da qualidade de estudos clínicos randomizados e controlados. Ela consiste em 11 itens que abordam aspectos como randomização, ocultação da alocação, cegamento, análise estatística e seguimento dos participantes. Cada item recebe uma pontuação de 0 a 10, sendo que estudos com pontuação mais alta indicam uma maior qualidade metodológica. A avaliação da qualidade dos estudos foi realizada de forma independente.

## **4. RESULTADOS**

### **4.1 Revisão Sistemática**

Um total de 917 referências foram identificadas por meio de busca eletrônica em bases de dados. Inicialmente, 297 artigos duplicados foram excluídos utilizando-se *software* de gerenciamento bibliográfico *Rayyan*. Em seguida, uma ferramenta automática foi empregada para triagem dos títulos e resumos, resultando na exclusão de 136 registros considerados inelegíveis. Após essa etapa, os títulos dos 377 estudos restantes foram analisados de forma independente por dois revisores, que aplicaram rigorosamente os critérios de inclusão previamente definidos.

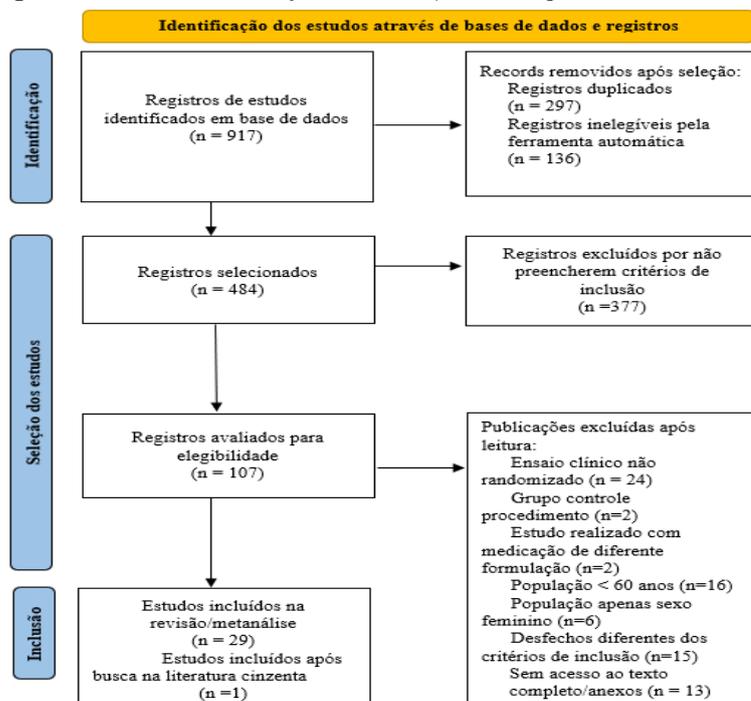
Dos 107 estudos restantes foram selecionados 29 ensaios clínicos randomizados após leitura completa dos artigos e, posteriormente acrescentado um estudo de coorte selecionada após avaliação da literatura cinzenta. O processo de seleção dos trials está descrito detalhadamente no fluxograma PRISMA (Figura 1).

Dos 30 estudos selecionados para esta revisão, todos foram publicados entre 1990 a 2023, e realizados em países como Estados Unidos (n= 11) (Bodenner et al. 2007; Gavioli et al. 2022; Jatoi et al. 2002; Loprinzi et al. 1990; Loprinzi et al. 1994; Loprinzi et al. 1999; McQuellon et al. 2002; Reuben et al. 2005; Weisberg et al. 2002; Yeh et al. 2000; Yeh et al. 2010), Austrália (n=2) (Beller et al. 1997; Currow et al. 2021), Espanha (n=2) (Herrejon et al. 2011; Vadell et al. 1998), Itália (n=6) (De Conno et al. 1998; Gebbia et al., 1996; Macciò et al., 2012; Madeddu et al., 2012; Montavani et al., 2010; Montavani et al., 2008), Brasil (n=1) (Almeida et al. 2023), China (n=1) (Zheng et al. 2021), Irã (n=1) (Kouchaki et al. 2018), Suécia (n=1) (Westman et al. 1999), Escócia (n=1)

(McMillan et al. 1999), Turquia (n=1) (Kanat et al., 2013), Taiwan (n=1) (Lai et al., 1994), Alemanha (n=1) (Heckmayr et al. 1992) e Canadá (n=1) (Bruera et al. 1990).

Os estudos foram bastante heterogêneos quanto ao tamanho amostral, característica e duração da intervenção, metodologia e avaliação dos desfechos (Tabela 1). Em relação a população participante dos ensaios clínicos selecionados para esta revisão, a população mais estudada foi de pacientes em tratamento de câncer(Almeida et al., 2023; Beller et al., 1997; Bruera et al., 1990; Catalina et al., 1998; Currow et al., 2021; DC Mc Millan et al., 1999; De Conno et al., 1998; Gebbia et al., 1996; Heckmayr Marlene & Gatzmeier Ulrich, 1992; Jatoi et al., 2002; Kouchaki et al., 2018; Lai et al., 1994; Loprinzi C et al., 1994; Loprinzi et al., 1990, 1999; Marie Gavioli et al., 2022; Mcquellon et al., 2002; Westman et al., 1999) que evoluíram com síndrome anorexia-caquexia, seguida de dois estudos em pacientes com diagnóstico de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) (Herrejón et al., 2011; Weisberg et al., 2002), dois estudos com população em contexto de Doença Renal Crônica (DRC) em hemodiálise (Yeh et al., 2010; Zheng et al., 2019), idosos institucionalizados (Yeh et al., 2000) e idosos em contexto de doença aguda(Reuben et al., 2005).

Figura 1. Fluxo de busca e seleção de estudos (modelo adaptado de Prisma flowchart)



From: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

## 4.2 Análise da Qualidade Metodológica

A análise metodológica utilizando a Escala PEDro (Tabela 1) revelou uma variação considerável na qualidade metodológica entre os estudos selecionados, refletindo uma diversidade de abordagens e rigor científico. Essa ferramenta proporcionou uma avaliação do método empregado em cada estudo, permitindo uma compreensão mais abrangente dos seus resultados.

Destacam-se, entre os estudos examinados, as pesquisas conduzidas por Weinsberg et al. (2002), Mantovani et al. (2010), Mededdu et al. (2012) e Kanat et al. (2013), os quais obtiveram as pontuações mais elevadas na escala, alcançando o máximo de 10 pontos. Estes resultados denotam uma metodologia robusta, caracterizada por práticas como a randomização adequada, ocultação eficaz da alocação e mascaramento tanto dos participantes quanto dos avaliadores, indicando um alto nível de confiabilidade nos achados apresentados.

Esses resultados sugerem que esses estudos possuem uma maior probabilidade de fornecer evidências confiáveis sobre os efeitos das intervenções em estudo, oferecendo uma base sólida para decisões clínicas e políticas. No entanto, é crucial reconhecer que a qualidade da pesquisa não se limita apenas à metodologia, sendo necessário considerar outros aspectos, como o tamanho da amostra, a representatividade dos participantes e a adequação das análises estatísticas, para uma avaliação completa e abrangente dos resultados obtidos.

**Tabela 1.** Avaliação da qualidade metodológico a partir dos critérios da escala PEDro.

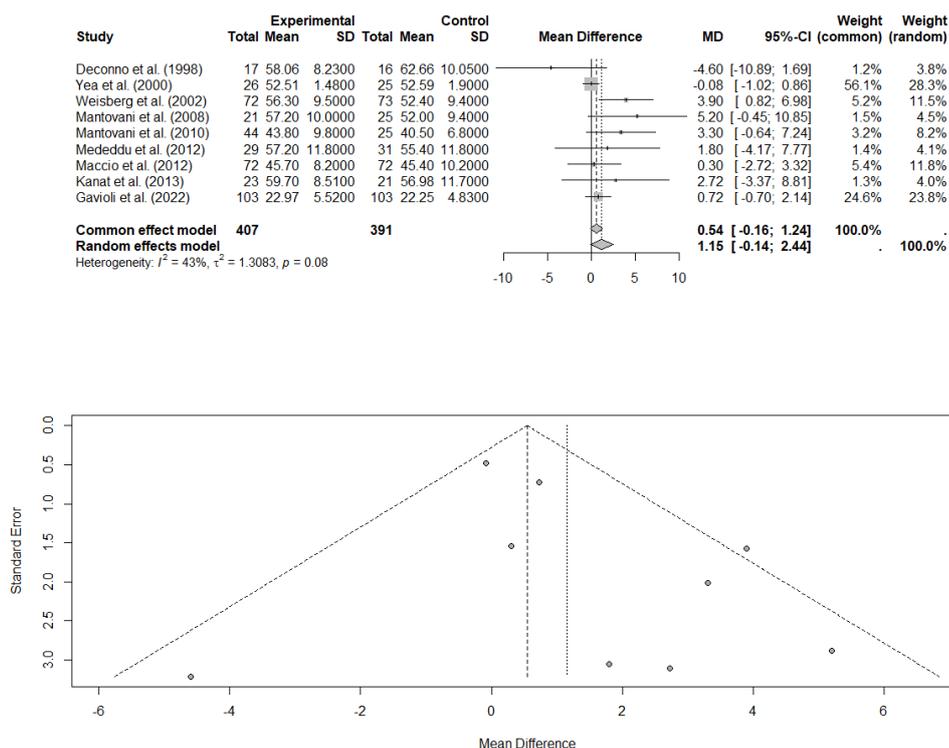
<u>Estudo</u>	<u>I</u>	<u>II</u>	<u>III</u>	<u>IV</u>	<u>V</u>	<u>VI</u>	<u>VII</u>	<u>VIII</u>	<u>IX</u>	<u>X</u>	<u>XI</u>	<u>Σ</u>
De Conno et al. (1998)	1	1	1	0	1	1	1	0	1	1	1	9
Yeh et al. (2000)	1	1	1	0	1	0	0	0	1	1	1	7
Weinsberg et al. (2002)	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	10
Mantovani et al. (2008)	1	1	1	0	1	1	1	0	1	1	1	9
Mantovani et al. (2010)	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	10
Mededdu et al. (2012)	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	10
Maccio et al. (2012)	1	1	1	0	1	1	1	0	1	1	1	9
Kanat et al. (2013)	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	10
Gavioli et al. (2022)	1	0	0	1	0	0	0	1	1	1	1	6

\* 1 = Sim; 2 = Não

### 4.3 Metanálise

Para a metanálise, foram incorporados dados de 9 estudos ((De Conno et al., 1998; Kanat et al., 2013; MacCiò et al., 2012; Madeddu et al., 2012; Mantovani, 2010; Mantovani et al., 2008; Marie Gavioli et al., 2022; Weisberg et al., 2002; Yeh et al., 2000), compreendendo 798 observações (407 no grupo experimental e 391 no grupo de controle) (Figura 2). Foi utilizado tanto o Modelo de Efeito Comum quanto o Modelo de Efeitos Aleatórios para avaliar o impacto geral da intervenção.

Figura 2. Gráfico de floresta (*forest plot*) e gráfico de funil (*funnel plot*) da comparação entre acetato de megestrol vs controle.



O Modelo de Efeito Comum produziu uma diferença média (MD) de 0,5405 (IC 95% [-0,1617; 1,2427]), com um valor de z de 1,51 e um valor-p correspondente de 0,1314. Da mesma forma, o Modelo de Efeitos Aleatórios estimou uma diferença média ligeiramente maior (MD) de 1,1485 (IC 95% [-0,1450; 2,4419]), com um valor de z de

1,74 e um valor-p de 0,0818. Apesar de apresentar um efeito positivo da intervenção em ambos os modelos, a significância estatística não foi alcançada no nível alfa convencional.

Além disso, foi feita uma exploração a da heterogeneidade entre os estudos. O valor estimado de tau-quadrado ( $\tau^2$ ) foi de 1,3083 (IC 95% [0,0000; 22,4360]), indicando uma heterogeneidade moderada entre os estudos. A estatística I-quadrado ( $I^2$ ) sugeriu que 43,2% da variabilidade observada foi devido à heterogeneidade verdadeira entre os estudos, enquanto o H de Higgins (H) indicou um nível moderado de heterogeneidade (H = 1,33, IC 95% [1,00; 1,95]). O teste de heterogeneidade (estatística Q) produziu um valor-p de 0,0796, indicando alguma evidência de heterogeneidade entre os estudos.

Em resumo, embora a metanálise sugira uma tendência positiva do efeito da intervenção, os efeitos observados não alcançaram significância estatística. A presença de heterogeneidade moderada entre os estudos ressalta a necessidade de cautela na interpretação dos resultados.

## **5. DISCUSSÃO**

Depreende-se dos estudos selecionados nesta revisão que pacientes com síndrome anorexia-caquexia secundária ao câncer podem se beneficiar do uso do AM para melhora do apetite e ganho de peso. Tais benefícios foram também observados em pacientes com outros diagnósticos como DRC ou DPOC. Entretanto, o ganho de peso tende a ser modesto, além de não levar a uma recuperação completa da perda de peso. Esses achados sugerem que o acetato de megestrol pode ser uma opção terapêutica útil para melhorar o estado nutricional e a qualidade de vida desses pacientes, embora seu efeito seja limitado em termos de recuperação total do peso perdido.

### ***5.1 Acetato de megestrol e estímulo de apetite***

Na literatura selecionada o AM pode ser considerado uma medicação com potencial benefício para estímulo de apetite. Reuben et al, pesquisou o uso do AM em 47 idosos (idade média de 82,8 anos) com relato de perda do apetite em contexto de hospitalização por pelo menos três semanas. Houve melhora subjetiva do apetite após 20 dias de uso de AM 800 mg/dia (p=0.04), como também após 42 dias com dose de 400 mg/dia (p=0.02), diferença esta que não se manteve após 63 dias de intervenção (Reuben et al. 2005) quando a medicação foi suspensa.

Em pacientes oncológicos, o AM já demonstrou benefício no estímulo do apetite. Bruera e colegas, em um pequeno estudo evidenciou melhora do apetite e ingestão calórica em 31 pacientes (idade média  $62 \pm 12$  anos) com câncer avançado ( $p < 0.001$ ). Almeida e colaboradores compararam o AM com mirtazapina em pacientes com síndrome anorexia-caquexia secundária ao câncer (grupo AM: idade média  $67 \pm 8.6$  anos) evidenciando melhora no apetite após 8 semanas do uso da medicação em 92% dos participantes do grupo AM, enquanto apenas 56% apresentaram ganho com uso da mirtazapina ( $p=0.007$ ) (Almeida et al. 2023). Outro estudo com 255 idosos com câncer (idade média 71 anos) evidenciou melhora no apetite após 4 semanas de uso do AM na dose de 320 mg/dia ( $p=0.012$ ), mas ao final da intervenção, que foi realizada por 12 semanas, o ganho basal no apetite não manteve significância estatística ( $p=0.19$ ) (Westman et al. 1999).

Assim, ainda que os estudos apontem para uma eficácia do AM no estímulo do apetite, não há evidência de que esse benefício se mantenha com o uso prolongado nessa população.

### ***5.2 Acetato de megestrol e ganho de peso***

A eficácia do AM no ganho de peso parece seguir na mesma linha do ganho do apetite, sendo na maioria dos estudos observados uma tendência a benefício. Por exemplo, um ensaio clínico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, com 12 semanas de intervenção em 51 pacientes institucionalizados (média de idade de  $76 \pm 1.4$  anos) demonstrou boa eficácia do uso do AM 800 mg no tratamento da desnutrição. Os pacientes deste estudo apresentaram significativa melhora do apetite ( $p=0.004$ ), com um ganho de peso inicial de 1.05 Kg ( $\pm 1.0$  Kg), peso este que se manteve ao longo do seguimento ( $2.45 \pm 1.1$  kg na vigésima semana;  $p=0.037$ ). No entanto, em 38% dos pacientes não houve ganho de peso com o uso de AM (Yeh et al. 2000). Importante destacar algumas possíveis limitações desse estudo, como uma amostra de pacientes institucionalizados com demência, dependentes de cuidados de terceiros, frágeis e com polifarmácia.

Achados semelhantes foram observados em três estudos de Loprinzi e colaboradores que avaliaram o ganho de peso com o uso de AM em pacientes oncológicos com síndrome anorexia-caquexia. O primeiro estudo, realizado em 1990, demonstrou

ganho de peso (pelo menos 6.8kg) em 67 (16%) idosos (idade média de 69 anos) em uso de AM 800 mg/dia em comparação ao placebo ( $p=0.003$ ) (Loprinzi et al. 1990). Em estudo posterior, foram observados em 275 pacientes oncológicos ambulatoriais, ganho de peso de pelo menos 10% do peso basal, sem diferença estatística entre as doses utilizadas do AM (160 mg, 480 mg, 800mg e 1280 mg) ( $p=0.31$ ) (Loprinzi et al. 1994). Por fim, esses resultados positivos foram também comprovados em um terceiro estudo com 348 participantes (idade média 67 anos), que usaram AM 800 mg comparado a dexametasona 0,75 mg ou fluoximetonona 10 mg, onde o ganho de peso médio foi de 2.5 kg para os pacientes em uso de AM (Loprinzi et al. 1999).

Outro estudo não demonstrou ganho significativo de peso, mas sim uma menor intensidade de perda de peso. O uso de AM 320 mg/dia em idosos com câncer (média de idade de 71 anos) revelou que o peso médio continuou a cair lentamente durante o período de intervenção (- 0.9kg em 12 semanas,  $p=0.022$ ), mas houve uma velocidade de perda significativamente maior no grupo placebo (- 1.3kg,  $p=0.0048$ ) comparado ao grupo do AM (-0.5kg,  $p=0.45$ ). Os resultados demonstram ainda que 41% dos pacientes em uso do AM ganharam peso durante as 8 semanas de intervenção, mas esse peso não foi quantificado ( $p=0.014$ ) (Westman et al. 1999).

Em suma, os estudos selecionados apontam, em sua maioria, para um ganho de peso significativo como um desfecho clínico do uso do AM em idosos, mas sem reversão do status nutricional ou do diagnóstico de caquexia. Embora relevantes, possuem amostras pequenas e se concentraram principalmente na síndrome anorexia-caquexia secundária ao câncer.

Na análise combinada dos resultados de 9 estudos abordados neste artigo, que avaliaram a eficácia do AM no ganho de peso, os resultados coincidiram com as descobertas qualitativas desta revisão sistemática. A evidência sugere que o uso do AM pode promover um aumento de peso, mas este ganho pode não ser suficiente para reverter o estado nutricional. Portanto, é necessário conduzir mais pesquisas envolvendo populações idosas com múltiplas comorbidades, a fim de estabelecer com maior confiança as recomendações para o uso do AM no tratamento da perda de peso não intencional em idosos.

### ***5.3 Acetato de megestrol e outras medicações***

Alguns estudos comparando o AM com outros medicamentos para aumento do apetite e/ou ganho de peso foram selecionados para essa revisão. Dentre estas, salientamos algumas drogas com perfil orexígeno, como corticoides, dronabinol, AINES e mirtazapina (um antidepressivo tetracíclico atípico).

#### ***5.3.1 Corticoesteroides***

Estudo realizado com pacientes em cuidados paliativos por neoplasia avançada (idade média 71.4 anos) não evidenciou superioridade no ganho de peso com o uso do AM 480 mg/dia comparado a dexametasona 4 mg/dia ou placebo após uma média de nove dias de tratamento ( $p=0.2417$ ), nem mesmo no apetite avaliado por questionários ( $p=0.067$ ). Quanto a manutenção de peso, também não demonstrou superioridade do AM em relação a dexametasona ( $p=0.2417$ ) (Currow *et al.* 2021). Estes achados são semelhantes aos observados previamente, onde uma pequena superioridade no estímulo do apetite e ganho de peso ( $p=0.08$ ) no uso do AM 800 mg/dia em comparação com dexametasona 0,75 mg/dia não foi estatisticamente significativa. No entanto, o uso do AM mostrou-se com maior número de eventos adversos tromboembólicos que a dexametasona (5% versus 1%), mas sem diferença estatisticamente significativa. Também não houve diferenças na ocorrência de alterações do cortisol entre os grupos ( $p=0.07$ ) (Loprinzi *et al.* 1999).

Outro corticoide comparado ao AM foi a prednisolona (30 mg/dia) em uma amostra de pacientes submetidos a radioterapia, onde evidenciou-se melhora do apetite com ambas medicações, mas com diferença significativa entre AM (160 mg/dia) e placebo ( $p=0.024$ ), e sem diferença significativa entre a prednisolona e o placebo (Yuen-Liang Lai, Fu-Ming Fang, Chi-Yuan Yeh. 1994).

Assim, parece que a literatura disponível nessa revisão não apontou para uma superioridade do AM aos corticosteroides no desfecho ganho de peso ou melhoria do apetite. Por outro lado, chama a atenção o maior número de eventos tromboembólicos com o uso do AM.

### 5.3.2 Mirtazapina

Dois estudos selecionados sugerem que o AM parece ser superior a mirtazapina como medicação estimulante de apetite e para ganho de peso. Um estudo comparou o AM e a mirtazapina nestes desfechos para manejo da síndrome anorexia-caquexia em pacientes com câncer (idade média  $65.8 \pm 8.4$  anos), evidenciando benefício com o uso do AM para estímulo de apetite ( $p=0.007$ ) e para ganho de peso ( $p=0.040$ ), 52% dos pacientes em uso do AM 160 mg/dia apresentaram acréscimo de peso. Semelhante ao observado por outros estudos, apenas metade dos participantes mantiveram o ganho de peso com ambas medicações, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos após oito semanas de seguimento ( $p=0.166$ ). Quanto à possível toxicidade do AM, neste estudo se observou ocorrência de efeitos adversos em 92,3% dos pacientes em uso do AM, mais frequentemente fadiga (57.7%), náusea (34.6%), constipação (30,8%), edema (26.9%), dispneia (26.9%) e fraqueza nas pernas (23.1%), mas sem diferença estatística quanto a presença de pelo menos um efeito potencialmente adverso em comparação com a mirtazapina (RR 0.92, IC 95% 0.83 a 1.03,  $p=0.145$ ) (Almeida *et al.* 2023). Em relação a segurança entre AM e mirtazapina, não se encontrou diferença significativa tanto em mortalidade, quanto em possíveis efeitos adversos como trombose, sonolência, alargamento do intervalo QT e alucinação (Gavioli *et al.* 2022).

Baseado apenas nos estudos selecionados para essa revisão, a mirtazapina parece ser inferior ao AM para ganho de peso e melhora do apetite.

### 5.3.3 Anti-inflamatórios não esteroides

A associação entre marcadores inflamatórios e caquexia levantou a hipótese de que os efeitos anti-inflamatórios dos medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) poderiam atuar no tratamento da caquexia (Kouchaki *et al.*, 2018). A associação de AM com AINES não parece resultar em um benefício adicional na melhoria do apetite em comparação com o uso isolado do AM. Poucos estudos tem investigado essa combinação, nessa revisão apenas dois estudos selecionados fizeram essa análise.

Em um dos estudos, 90 pacientes (idade média  $60.6 \pm 13.4$  anos) com diagnóstico de neoplasia gastrointestinal em contexto de síndrome anorexia-caquexia, não revelando vantagem na associação de 320 mg/dia de AM com 200 mg/dia de celecoxibe para estimular o apetite ( $p=0.111$ ). Em contraste, o uso isolado de AM demonstrou benefício

significativo ( $p=0.0001$ ) no apetite (kouchaki *et al.* 2018). Outro AINE, o ibuprofeno, foi avaliado no ganho de peso e/ou melhora do apetite em um pequeno estudo com 73 pacientes (idade média 72 anos) com neoplasia gastrointestinal localmente avançada, não demonstrando superioridade na associação de AM com ibuprofeno para estimular o apetite ( $p < 0.05$ ). No entanto, os efeitos positivos no ganho de peso com a combinação de AM e ibuprofeno foi estatisticamente significativa (+2.3kg;  $p < 0.001$ ) (McMillan et al. 1999).

#### **5.3.4 Dronabinol**

O dronabinol é um derivado canabinoide, também investigado para melhorar o apetite e/ou promover ganho de peso. Apenas um estudo selecionado para esta revisão comparou o uso do AM ao dronabinol, evidenciando superioridade no AM em relação a estímulo de apetite e ganho de peso. Este estudo envolveu 469 idosos com diagnóstico de neoplasia maligna (incluindo câncer de pulmão, do trato gastrointestinal e outro sítio, exceto cerebral, mama, ovário ou endométrio) com síndrome anorexia-caquexia com idade média de 65 anos no grupo AM e 67 anos nos grupos dronabinol e grupo com combinação das medicações (AM e dronabinol). No grupo AM, 75% dos pacientes reportaram aumento do apetite, em comparação com apenas 49% do grupo dronabinol ( $p=0.0001$ ), enquanto na combinação não se demonstrou superioridade em comparação com a administração isolada do AM ( $p=0.17$ ) (Jatoi et al. 2002).

Quanto ao ganho de peso, também se observou superioridade no AM ( $p=0.009$ ), mas sem diferença estatisticamente significativa quando as medicações foram combinadas ( $p=0.49$ ). É relevante notar que o tempo de tratamento não foi uniforme entre os participantes, sendo que os pacientes do grupo AM utilizaram a medicação por 80 dias, enquanto o dronabinol foi administrado por 57 dias e a combinação das drogas por 74 dias ( $p=0.21$ ). Quanto a possíveis efeitos adversos, houve mais relato de impotência sexual com uso do AM ( $p=0.002$ ), mas sem outras diferenças significativas quanto a outras toxicidades como náuseas, vômitos, trombose e disfunção neurocortical (Jatoi et al. 2002).

A observação de apenas um ensaio clínico randomizado avaliando o uso do AM com o dronabinol limita qualquer conclusão definitiva sobre a superioridade do AM em relação ao dronabinol.

#### ***5.4 Acetato de megestrol e mortalidade***

Os estudos ainda não demonstraram uma relação direta entre ganho de peso ou melhora do apetite com outros desfechos clínicos mais determinantes, como redução da mortalidade. Ao contrário, uma coorte de idosos frágeis institucionalizados com perda de peso (> 5% em três meses ou > 10% em seis meses) avaliou o efeito do AM no peso e na mortalidade e os resultados não foram promissores. Não houve ganho de peso entre os usuários do AM, mas uma significativa redução da sobrevida nesse grupo: 23.9 meses (IC 95%, 20.-27.5) versus 31.2 meses (IC 95%, 27.8-35.9) no grupo controle ( $p < 0.001$ ) (Bodenner et al. 2007). O delineamento retrospectivo e a falta de randomização deste estudo podem justificar os achados negativos do AM, uma vez que provavelmente idosos mais frágeis (em sua maioria com demência) tenham sido selecionados para o grupo de tratamento. Outro estudo que avaliou AM comparado à mirtazapina para estímulo de apetite em idosos com câncer, não identificou diferenças estatísticas ou clínicas na mortalidade (12% versus 7%, respectivamente;  $p=0.23$ ) (Gavioli et al. 2022).

Por fim, apenas dois estudos selecionados para essa revisão avaliaram o impacto do AM na mortalidade, não encontrando resultados promissores nesse desfecho. O desfecho de mortalidade deve ser avaliado com cautela visto que a população estudada apresenta doença em fase avançada.

#### ***5.5 Acetato de megestrol e doenças de base***

O AM se mostrou, no geral, uma medicação com efeito positivo no ganho de peso e estímulo do apetite em idosos com DRC, DPOC ou câncer.

Estudos que investigaram a população geriátrica em diálise e compararam o uso de AM com placebo encontraram resultados similares e positivos em relação ao ganho de peso e ao estímulo de apetite. Após três meses de seguimento de 46 idosos (idade média  $78.56 \pm 5.12$  anos grupo AM), foi observado ganho de peso ( $p < 0.05$ ) e melhora subjetiva do apetite em 15 pacientes do grupo AM, com perfil de segurança satisfatório a partir de uma dose de 160 mg/dia (Zheng et al. 2019). Em relação a doses mais elevadas (800 mg/dia), outro estudo com 11 pacientes (idade média  $71 \pm 4$  anos) demonstrou significativo aumento do peso (5.0kg) ( $p=0.02$ ) no grupo do AM (Yeh et al. 2010). Portanto, apenas dois estudos presentes nesta revisão avaliaram o uso do AM em

pacientes em hemodiálise, evidenciando benefício quanto aos desfechos ganho de peso e apetite, no uso desta medicação.

Os mesmos achados positivos do AM foram observados em idosos com diagnóstico de DPOC, onde o uso do AM foi eficaz no ganho de peso e no estímulo de apetite. Weisberg e colaboradores analisaram o uso do AM em 128 indivíduos (idade média 67 anos) diagnosticados com DPOC e perda de peso (< 95% do peso ideal). Após oito semanas de tratamento com AM 800 mg em comparação com placebo, foi observado ganho significativo de peso ( $1.2 \pm 1.4$  kg) ( $p=0.009$ ), como também benefício no estímulo do apetite conforme relatado pelos participantes ( $p < 0.001$ ). No entanto, apesar de não terem sido identificados sinais de insuficiência adrenal, houve uma redução da taxa de cortisol em 45% dos pacientes do grupo AM ( $p < 0.001$ ) (Weisberg et al. 2002). Em um resultado semelhante, 38 pacientes (idade média 62 anos) com a administração de uma dose reduzida de 320 mg de AM, Herrejon e colaboradores demonstraram ganho de peso médio de 2.3 kg ( $p < 0.04$ ) e do apetite ( $p < 0.008$ ), sem ocorrência de eventos adversos importantes como insuficiência adrenal ou mortes, embora também tenham observado uma redução dos níveis de cortisol ( $p < 0.0001$ ) (Herrejon et al. 2011).

Na população com síndrome anorexia-caquexia secundária ao câncer, os estudos evidenciaram resultados semelhantes aos das populações mencionadas anteriormente. Em um dos primeiros estudos em idosos com câncer (idade média  $62 \pm 12$  anos), Bruera e colegas demonstraram um ganho médio de 1.1 kg ( $\pm 0.6$ kg/sem) com uso do AM na dose de 480 mg/dia por sete dias e, aproximadamente 27 dias após, um ganho de 4.8 kg ( $\pm 1.7$  kg/sem) ( $p=0.03$ ) em comparação com placebo. Em outros quatro ensaios clínicos, resultados similares foram encontrados, estabelecendo a eficácia do AM comparado ao placebo em relação a ganho de peso e melhora do apetite em idosos com câncer e caquexia (Beller et al. 1997; De Conno et al. 1998; Heckmayr et al 1992).

Em pacientes submetidos à radioterapia, o uso do AM (800 mg/dia) também se demonstrou benéfico para estímulo de apetite ( $p=0.001$ ) e uma menor perda de peso ( $-1,22 \pm 6,25$  kg;  $p=0.02$ ) durante o acompanhamento (McQuellon et al. 2002). Loprinzi et al. já haviam demonstrado melhora significativa no apetite dos pacientes ( $p < 0.05$ ) e ganho de peso ( $p=0.003$ ) após sete dias de uso de AM em um estudo inicial e com pequena amostragem (Loprinzi et al. 1990).

Portanto, o AM parece ser eficaz na melhoria do apetite e no aumento do peso corporal em pacientes com essas comorbidades. Eventos adversos e segurança do uso do AM precisam ser avaliados em estudos futuros.

### **5.6 Doses utilizadas**

Um aspecto importante diz respeito à dose recomendada para o tratamento. As doses de AM utilizadas nos estudos variaram de 160 mg a 1280 mg. No geral, os estudos selecionados evidenciaram benefício no uso do AM para estímulo do apetite e ganho de peso independente da dose, com uma tendência a efeito dose-dependente positivo no estímulo de apetite a partir de 480 mg e para ganho de peso, observado um efeito platô a partir de 800 mg. Um estudo com 122 pacientes com diagnóstico de câncer (exceto mama e endométrio) comparou AM 160 mg com AM 320 mg, não encontrando diferenças significativas no apetite ( $p=0.305$ ) ou peso ( $p=0.242$ ) após 30 dias de tratamento (68% em uso de 320 mg de AM versus 55% na dose de 160 mg)(Gebbia *et al.* 1996).

Outro estudo comparou as doses de 160 mg, 480 mg e placebo em 240 pacientes com diagnóstico de neoplasia e perda de peso maior que 5%. O estudo não revelou diferença estatisticamente significativa no ganho de peso entre os grupos ( $p=0.29$ ). Em contraste, houve melhora no apetite com superioridade para a dose de 480 mg ( $p = 0.001$ ) (Beller *et al.* 1997).

Loprinzi e colaboradores compararam as doses do AM (160 mg, 480 mg, 800 mg ou 1280 mg) através de um ensaio clínico com 342 pacientes com diagnóstico de neoplasia maligna avançada e perda de peso, demonstrando melhora do apetite e ganho de peso, mas sem diferença estatisticamente significativa entre as diferentes formulações. No entanto, sugeriu-se um efeito dose-dependente positivo até 800 mg para melhora do apetite ( $p<0.003$ ), com efeito plateau observado na dose de 1280 mg. Além disso, houve uma tendência a um maior ganho de peso no grupo que utilizou 800 mg/dia, apesar de não demonstrar superioridade entre as doses ( $p=0.18$ ) (Loprinzi *et al.* 1994).

Outros estudos confirmaram que diferentes doses do AM não apresentaram significativas diferenças nos desfechos (Heckmay *et al* 1992; Loprinzi *et al* 1994; Gebbia *et al* 1996;). Em uma análise adicional, se observou efeito positivo no ganho de peso ao comparar o AM nas doses de 160 mg ou 480 mg ou placebo ( $p < 0.03$ ) em um estudo com 107 idosos diagnosticados com câncer avançado. Sendo que, ao longo do

acompanhamento por 12 semanas, evidenciou-se um ganho de peso constante e progressivo nos pacientes em uso de dose mais alta (ganho de 5.41 kg) e, os pacientes tratados com AM na dose de 160 mg ou placebo não apresentaram um ganho significativo no peso em relação ao peso basal (Vadell et al. 1998).

Os estudos mencionados fornecem uma visão interessante sobre a eficácia do AM em diferentes doses. Embora alguns estudos não tenham encontrado diferenças estatisticamente significativas entre as doses do AM em relação ao ganho de peso, houve evidências consistentes de melhora no apetite em muitos dos estudos revisados e uma tendência a ganho de peso progressivo em uso de doses a partir de 480 mg. É importante analisar além da eficácia e possíveis efeitos colaterais e o custo do tratamento, fatores esses que podem ser um limitante no momento de decisão terapêutica.

### ***5.7 Efeitos adversos***

Quanto ao perfil de segurança do AM, apesar da heterogeneidade dos estudos, não se evidenciou um aumento importante de eventos adversos graves em comparação com as outras medicações estudadas (mirtazapina, dexametasona, prednisolona, prednisona, dronabinol, celecoxibe, ibuprofeno) (Almeida et al. 2023; Currow et al. 2021; Gavioli et al. 2022; Kouchaki et al. 2018; Loprinzi et al. 1999). Gavioli e colaboradores não encontraram diferenças significativas na mortalidade entre os pacientes em uso do AM e mirtazapina (Marie Gavioli et al., 2022).

A literatura salienta que o uso do AM está associado a maiores riscos de trombose, hipogonadismo, hipocortisolismo e desregulação da glicose, e chamam a atenção que a descontinuação do AM pode levar à insuficiência adrenal ou sangramento menstrual (Marie Gavioli et al., 2022). O risco de eventos tromboembólicos é um efeito conhecido do AM, embora alguns estudos relatem que o tromboembolismo em pacientes oncológicos que receberam AM não afetou significativamente a sobrevivência global (Kouchaki et al., 2018).

Apesar de alguns estudos demonstrarem alterações significativas na dosagem sérica de cortisol durante o uso do AM, essa variação não causou síndrome clínica de insuficiência adrenal. Diarreia e eventos tromboembólicos não apresentaram significância clínica neste estudo (Reuben et al., 2005). Não se evidenciou diferença estatisticamente significativa entre o AM e placebo quanto à ocorrência de efeitos

adversos ou mortalidade em pacientes idosos institucionalizados ( $p=0.72$ )(Yeh et al., 2000).

Em uma coorte selecionada, Bodenner e colegas documentaram um aumento na mortalidade por todas as causas em 17.328 lares de idosos residentes que receberam AM para tratamento de perda de peso em comparação com aqueles que não o fizeram [23,9 meses (IC 95%: 20,2–27,5) vs. 31,2 meses (IC 95%: 27,8–35,9),  $p<0,001$ ](Bodenner et al., 2007). No entanto, é possível que pacientes naturalmente mais graves possam ter sido submetidos ao tratamento com AM, o que justifica esse achado. Apesar das limitações dos estudos na avaliação dos eventos adversos, os prescritores devem sempre avaliar a necessidade do uso do AM e monitorar quaisquer possíveis preocupações de segurança na população idosa(Marie Gavioli et al., 2022).

## **6. CONCLUSÃO**

Esta revisão sistemática teve como objetivo avaliar o manejo da síndrome anorexia-caquexia com uso de AM em idosos. A considerável heterogeneidade entre os estudos dificulta a conclusão sobre a recomendação deste medicamento para essa população. Indivíduos tratados com AM mostraram melhorias no apetite e, ocasionalmente, um modesto aumento de peso em comparação com placebo ou outras substâncias, embora a análise combinada tenha revelado uma tendência positiva, porém clinicamente não significativa, para o aumento de peso. Consequentemente, a eficácia e a segurança do AM necessitam de investigações mais abrangentes. As particularidades de cada paciente, juntamente com a condição subjacente da síndrome anorexia-caquexia, devem ser cuidadosamente ponderadas ao decidir sobre o tratamento da perda de peso não intencional em idosos. Uma vez que os estudos selecionados não demonstraram superioridade do AM frente a outras drogas também utilizadas para estimular o apetite e/ou ganho de peso, cabe ao clínico, juntamente com o paciente, a decisão da melhor opção terapêutica em cada caso.

## **7. REFERÊNCIAS**

- Alibhai, S. M. H., Greenwood, C., & Payette, H. (2005). An approach to the management of unintentional weight loss in elderly people. In *CMAJ. Canadian Medical Association Journal* (Vol. 172, Issue 6, pp. 773–780). Canadian Medical Association. <https://doi.org/10.1503/cmaj.1031527>
- Almeida, O. L. S., Ferriolli, E., Taveira, R. C. C., Rosenburg, M. G., Campanari, D. D., da Cruz Alves, N. M., Pfrimer, K., Rapatoni, L., Peria, F. M., & Lima, N. K. C. (2023). Mirtazapine versus Megestrol in the Treatment of Anorexia–Cachexia Syndrome in Patients with Advanced Cancer: A Randomized, Double-Blind, Controlled Phase II Clinical Trial. *Cancers*, *15*(14). <https://doi.org/10.3390/cancers15143588>
- Aoyagi, T., Terracina, K. P., Raza, A., Matsubara, H., & Takabe, K. (2015). Cancer Cachexia, Mechanism and Treatment. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*, *7*(4), 17–29. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v7.i4.17>
- Beller, E., Tattersall, M., Lumley, T., Levi, J., Dalley, D., Olver, I., Page, J., Abdi, E., Wynne, C., Friedlander, M., Boadle, D., Wheeler, H., Margrie, S., & Simes, R. J. (1997). Improved quality of life with megestrol acetate in patients with endocrine-insensitive advanced cancer: A randomised placebo-controlled trial. In *Annals of Oncology* (Vol. 8).
- Bodenner, D., Spencer, T., Riggs, A. T., Redman, C., Strunk, B., & Hughes, T. (2007). *Número 2 \*Afiliação atual: Pricewaterhousecoopers* (Vol. 5).
- Bruera, E., Macmillan, K., Kuehn, N., Hanson, J., & Macdonald, R. N. (1990). *A Controlled Trial of Megestrol Acetate on Appetite, Caloric Intake, Nutritional Status, and Other Symptoms in Patients With Advanced Cancer*.
- Catalina, V., Angel, M., María, J., & Jmg-a, S. (1998). Anticachectic Efficacy of Megestrol Acetate at Different Doses and Versus Placebo in Patients With Neoplastic Cachexia. In *American Journal of Clinical Oncology* (Vol. 21).
- Currow, D. C., Glare, P., Louw, S., Martin, P., Clark, K., Fazekas, B., & Agar, M. R. (2021). A randomised, double blind, placebo-controlled trial of megestrol acetate or dexamethasone in treating symptomatic anorexia in people with advanced cancer. *Scientific Reports*, *11*(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-82120-8>
- DC Mc Millan, SJ Wigmore, KCH Fearon, P O’Gorman, CE Wright, & CS McArdle. (1999). A prospective randomized study of megestrol acetate and ibuprofen in gastrointestinal cancer patients with weight loss. *British Journal of Cancer*, 495–500.
- De Conno, F., Martini, C., Zecca, E., Balzarini, A., Venturino, P., Grov, L., & Caraceni, A. (1998). Original Paper Megestrol Acetate for Anorexia in Patients with Far-advanced Cancer: a Double-blind Controlled Clinical Trial. In *Eur J Cancer* (Vol. 34, Issue 11).
- Gebbia, V., Testa, A., & Gebbia, N. (1996). *Prospective randomised trial of two dose levels of megestrol acetate in the management of anorexia-cachexia syndrome in patients with metastatic* (Vol. 73). JodmW d Cmr.
- Heckmayr Marlene, & Gatzmeier Ulrich. (1992). Treatment of Cancer Weight Loss in Patients with Advanced Lung Cancer. *Oncology*, *49*(suppl2)(32–34).
- Herrejón, A., Palop, J., Inchaurreaga, I., López, A., Bañuls, C., Hernández, A., Blanquer, R., Están, N., & Anguera, A. (2011). Dosis bajas de acetato de megestrol aumentan el peso y

- mejoran la nutrición de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave y pérdida de peso. *Medicina Clinica*, 137(5), 193–198.  
<https://doi.org/10.1016/j.medcli.2011.02.016>
- Jatoi, A., Windschitl, H. E., Loprinzi, C. L., Sloan, J. A., Dakhil, S. R., Mailliard, J. A., Pundaleeka, S., Kardinal, C. G., Fitch, T. R., Krook, J. E., Novotny, P. J., & Christensen, B. (2002). From the Mayo Clinic and Mayo Foundation, Rochester; CentraCare Clinic. In *Carle Cancer Center Community Clinical Oncology Program* (Vol. 20, Issue 2). Ochsner Community Clinical Oncology Program.
- Kanat, O., Cubukcu, E., Avci, N., Budak, F., Ercan, I., Canhoroz, M., & Olmez, F. (2013). Comparison of Three Different Treatment Modalities in the Management of Cancer Cachexia. *Tumori Journal*, 99(2), 229–233. <https://doi.org/10.1177/030089161309900218>
- Kouchaki, B., Janbabai, G., Alipour, A., Ala, S., Borhani, S., & Salehifar, E. (2018). Randomized double-blind clinical trial of combined treatment with megestrol acetate plus celecoxib versus megestrol acetate alone in cachexia-anorexia syndrome induced by GI cancers. *Supportive Care in Cancer*, 26(7), 2479–2489. <https://doi.org/10.1007/s00520-018-4047-y>
- Lai, Y.-L., Fang, F.-M., & Yeh, C.-Y. (1994). *May 1994 Journal of Pain and Symptom Management* 265 (Vol. 9, Issue 4).
- Loprinzi C, Bernath A, Schaid D, Mailliard J, Athmann L, Michalak J, Tschetter L, Hatfield A, & Morton R. (1994). Phase III Evaluation of 4 Doses of Megestrol Acetate as Therapy for Patients with Cancer Anorexia and/or Cachexia. *Oncology*, 51(suppl1), 2–7.
- Loprinzi, C. L., Ellison, N. M., Schaid, D. J., Krook, J. E., Athmann, L. M., Dose, A. M., Mailliard, J. A., Johnson, P. S., Ebbert, L. P., & Geeraerts, L. H. (1990). *Controlled Trial of Megestrol Acetate for the Treatment of Cancer Anorexia and Cachexia*.  
<http://jnci.oxfordjournals.org/>
- Loprinzi, C. L., Kugler, J. W., Sloan, J. A., Mailliard, J. A., Krook, J. E., Wilwerding, M. B., Rowland, K. M., Camoriano, J. K., Novotny, P. J., & Christensen, B. J. (1999). Randomized Comparison of Megestrol Acetate Versus Dexamethasone Versus Fluoxymesterone for the Treatment of Cancer Anorexia/Cachexia. In *J Clin Oncol* (Vol. 17).
- MacCìò, A., Madeddu, C., Gramignano, G., Mulas, C., Floris, C., Sanna, E., Cau, M. C., Panzone, F., & Mantovani, G. (2012). A randomized phase III clinical trial of a combined treatment for cachexia in patients with gynecological cancers: Evaluating the impact on metabolic and inflammatory profiles and quality of life. *Gynecologic Oncology*, 124(3), 417–425.  
<https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2011.12.435>
- Madeddu, C., Dessì, M., Panzone, F., Serpe, R., Antoni, G., Cau, M. C., Montaldo, L., Mela, Q., Mura, M., Astara, G., Tanca, F. M., Macciò, A., & Mantovani, G. (2012). Randomized phase III clinical trial of a combined treatment with carnitine + celecoxib ± megestrol acetate for patients with cancer-related anorexia/cachexia syndrome. *Clinical Nutrition*, 31(2), 176–182. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2011.10.005>
- Mantovani, G. (2010). Randomised phase III clinical trial of 5 different arms of treatment on 332 patients with cancer cachexia. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 14(4), 292–301. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2009-0153>

- Mantovani, G., Macciò, A., Madeddu, C., Gramignano, G., Serpe, R., Massa, E., Dessì, M., Tanca, F. M., Sanna, E., Deiana, L., Panzone, F., Contu, P., & Floris, C. (2008). Randomized phase III clinical trial of five different arms of treatment for patients with cancer cachexia: interim results. *Nutrition*, *24*(4), 305–313. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2007.12.010>
- Marie Gavioli, E., Burger, A., Gamaleldin, A., Eladghm, N., & Vider, E. (2022). Propensity score-matching analysis comparing safety outcomes of appetite-stimulating medications in oncology patients. *Supportive Care in Cancer*, *30*(7), 6299–6305. <https://doi.org/10.1007/s00520-022-07081-8>
- Mcquellon, R. P., Moose, D. B., Russell, G. B., Case, L. D., Greven, K., Stevens, M., & Shaw, E. G. (2002). *SUPPORTIVE USE OF MEGESTROL ACETATE (MEGACE) WITH HEAD/NECK AND LUNG CANCER PATIENTS RECEIVING RADIATION THERAPY*.
- Reuben, D. B., Hirsch, S. H., Zhou, K., & Greendale, G. A. (2005). The effects of megestrol acetate suspension for elderly patients with reduced appetite after hospitalization: A phase II randomized clinical trial. *Journal of the American Geriatrics Society*, *53*(6), 970–975. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53307.x>
- Ruiz Garcia, V., López-Briz, E., Carbonell Sanchis, R., Gonzalez Perales, J. L., & Bort-Martí, S. (2013). Megestrol acetate for treatment of anorexia-cachexia syndrome. In *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Vol. 2017, Issue 7). John Wiley and Sons Ltd. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004310.pub3>
- Ruiz-García, V., López-Briz, E., Carbonell-Sanchis, R., Bort-Martí, S., & González-Perales, J. L. (2018). Megestrol acetate for cachexia–anorexia syndrome. A systematic review. In *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* (Vol. 9, Issue 3, pp. 444–452). Wiley Blackwell. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12292>
- Smith, C. S., & Logomarsino, J. V. (2016). Using megestrol acetate to ameliorate protein-energy wasting in chronic kidney disease. *Journal of Renal Care*, *42*(1), 53–59. <https://doi.org/10.1111/jorc.12138>
- Volkert, D., Beck, A. M., Cederholm, T., Cruz-Jentoft, A., Hooper, L., Kiesswetter, E., Maggio, M., Raynaud-Simon, A., Sieber, C., Sobotka, L., van Asselt, D., Wirth, R., & Bischoff, S. C. (2022). ESPEN practical guideline: Clinical nutrition and hydration in geriatrics. *Clinical Nutrition*, *41*(4), 958–989. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2022.01.024>
- Weisberg, J., Wanger, J., Olson, J., Streit, B., Fogarty, C., Martin, T., & Casaburi, R. (2002). Megestrol acetate stimulates weight gain and ventilation in underweight COPD patients. *Chest*, *121*(4), 1070–1078. <https://doi.org/10.1378/chest.121.4.1070>
- Westman, G., Bergman, B., Albertsson, M., Kadar, L., Gustavsson, G., Thaning, L., Andersson, M., Straumits, A., Jeppson, B., Linde Ån, C.-J., Ewers, S.-B., Andersson, H., Mercke, C., Èm, L. H., Birck, O., & Orgum, P. (1999). Hormone-insensitive Cancer. Effects on the Quality of Life: a Placebo-controlled, Randomised, Multicentre Trial\*. In *Original Paper Megestrol Acetate in Advanced* (Vol. 35, Issue 4).
- Yeh, S. S., Marandi, M., Thode, H. C., Levine, D. M., Parker, T., Dixon, T., & Schuster, M. W. (2010). Report of a Pilot, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Megestrol Acetate in Elderly Dialysis Patients With Cachexia. *Journal of Renal Nutrition*, *20*(1), 52–62. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2009.08.005>

- Yeh, S. S., Wu, S. Y., Lee, T. P., Olson, J. S., Stevens, M. R., Dixon, T., Porcelli, R. J., & Schuster, M. W. (2000). Improvement in quality-of-life measures and stimulation of weight gain after treatment with megestrol acetate oral suspension in geriatric cachexia: Results of a double-blind, placebo-controlled study. *Journal of the American Geriatrics Society*, *48*(5), 485–492. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2000.tb04993.x>
- Zheng, Z., Chen, J., He, D., Xu, Y., Chen, L., & Zhang, T. (2019). The effects of megestrol acetate on nutrition, inflammation and quality of life in elderly haemodialysis patients. *International Urology and Nephrology*, *51*(9), 1631–1638. <https://doi.org/10.1007/s11255-019-02245-8>