

EFICÁCIA DO ACETATO DE MEGESTROL PARA O TRATAMENTO DA ANOREXIA NOS CUIDADOS PALIATIVOS: REVISÃO RÁPIDA DE EVIDÊNCIAS

EFFICACY OF THE MEGESTROL ACETATE IN THE TREATMENT OF ANOREXIA IN PALLIATIVE CARE: A RAPID RESPONSE REVIEW OF EVIDENCE

CORREIA, Andresa da Costa¹

MONTEIRO, Otávio Luís R²

IMOTO, Aline Mizusaki³

CAMARGO, Erika Barbosa⁴

1. Fisioterapeuta, mestranda do curso de Ciências da Saúde da ESCS/FEPECS. integrante técnica do NATS - HFA, Brasília, andresa.correia@gmail.com

2. Farmacêutico, mestre em informática em saúde pela City University London, vice-coordenador do NATS-HFA motavio@outlook.com

3. Fisioterapeuta, doutora pela UNESP, docente na ESCS/FEPECS, coordenadora do NATS-HFA, alinem.imoto@gmail.com

4. Nutricionista, doutora, PEPTS – Programa de Evidências para Políticas e Tecnologias de Saúde, Fundação Oswaldo Cruz Diretoria Regional de Brasília – FIOCRUZ Brasília, erika.barbosacamargo@gmail.com.

RESUMO

Tecnologia: Acetato de Megestrol (AM). **Indicação:** Tratamento da Síndrome anorexia-caquexia (SAC) em doentes crônicos em fase de cuidados paliativos. **Objetivo:** Avaliar a eficácia e segurança do uso do AM em doentes crônicos sob cuidados paliativos. **Métodos:** Foi realizada uma revisão rápida de revisões sistemáticas, com levantamento bibliográfico nas bases de dados PUBMED, EMBASE, SCOPUS, BVS, Cochrane Library, *Web Of Science* e em registros de revisões sistemáticas e ensaios clínicos. A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi avaliada com a ferramenta AMSTAR-2 (*Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews Version 2*). **Resultados:** A busca recuperou um total de 2.370 após exclusão das duplicatas; 1003 estudos foram triados pelo título e resumo, de acordo com os critérios de inclusão previamente estabelecidos. Dezesseis RSs foram selecionadas para leitura completa, sendo que, destas, apenas 1 RS foi classificado com alta qualidade metodológica. Após a análise dos ECR das RSs excluídas, um ECR foi incluído considerando os critérios de inclusão. Dois estudos adicionais publicados posteriormente a RS de Ruiz-Garcia *et al.* **Conclusão:** Com base nas evidências disponíveis, o AM proporciona leve ganho de peso e melhora o apetite, porém esses resultados não refletem melhoria na qualidade de vida dos pacientes, além de haver risco considerável de desenvolver fenômenos tromboembólicos.

PALAVRAS-CHAVE: Acetato de Megestrol, Síndrome da Caquexia - Anorexia, Cuidados Paliativos.

ABSTRACT

Technology: Megestrol acetate (MA). **Indication:** treatment of anorexia-cachexia syndrome (ACS) in chronic diseases patients, under palliative care. **Objective:** Evaluate the efficacy and safety of the use of Megestrol Acetate to treat ACS in patients under palliative care. **Methods:** Rapid review protocol of Systematic Reviews and Clinical Trials. A literature Search was performed in PUBMED, EMBASE, SCOPUS, BVS, Cochrane Library, Web of Science databases and in clinical trials records, following a predefined strategy. The methodological quality of the selected articles was assessed through AMSTAR-2 (Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews Version 2) tool. **Results:** the search resulted in 2,370 articles, after the duplicates exclusion. 1003 were analyzed by title and abstracts according the inclusion criteria. 16 were selected for full text reading, and only one considered to have high methodological quality. After the analyses of the Randomized Clinical Trials of the excluded Systematic Reviews, one RCT was included. Two additional studies published after the SR of Ruiz-Garcia *et al* were also included. **Conclusion:** based on available evidence, the MA promoted a small gain in body weight and a slight appetite improvement, although these results did not imply an enhancement in their quality of life. Moreover, there is a considerable risk of causing thromboembolic disorders

KEYWORDS: Megestrol acetate, Cachexia-Anorexia Syndrome, Palliative Care.

GLOSSÁRIO DE ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

AM: Acetato de Megestrol

AMSTAR-2: *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews version 2.*

DP: Desvio(s) padrão(ões).

ECR: Ensaio(s) clínico(s) randomizado(s).

GRADE: *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations*, sistema que gradua a qualidade das evidências e a força das recomendações em saúde.

MD: *Mean difference* ou diferença média.

NICE: *National Institute for Health and Care Excellence.*

OR: *Odds ratio* ou razão de chances.

PCDT: Protocolo(s) Clínico(s) e Diretriz(es) Terapêutica(s)..

PUBMED: Versão online e pública do Index Medicus da Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos da América, contém a MEDLINE - *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online.*

RR: Razão de Risco

RS: Revisão sistemática(s).

SAC: Síndrome da anorexia caquexia

SDS: Escore desvio padrão.

INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), os cuidados paliativos são uma abordagem que melhora a qualidade de vida dos pacientes (adultos e crianças) e suas famílias que enfrentam problemas associados a doenças que ameaçam a vida. Engloba a prevenção e alívio do sofrimento por meio da identificação precoce, avaliação correta e tratamento da dor e de outros problemas, sejam físicos, psicossociais¹ ou espirituais².

Uma complicação comum em pacientes em cuidados paliativos é a síndrome anorexia-caquexia (SAC), decorrente do consumo do tecido muscular e adiposo e a diminuição do apetite, levando a perda de peso acentuada e afetando adversamente a qualidade de vida e a sobrevivência de pacientes com câncer em estágios avançados. A síndrome anorexia-caquexia (SAC) aumenta os efeitos colaterais do tratamento³, e conseqüentemente a morbidade e mortalidade desses pacientes. A caquexia é reportada em diferentes condições crônicas, como o câncer (28% a 57%), falha cardíaca crônica (42%), doença renal crônica (30 a 60%), doença pulmonar obstrutiva crônica (27%-35%).

O tratamento da SAC é realizado com base em estratégias de suporte nutricional, que visam prevenção e tratamento do quadro nutricional, porém a recuperação total não pode ser obtida apenas com suporte nutricional⁴.

O acetato de megestrol (AM) (17-Hydroxy-6-methylpregna-3,6-diene-3,20-dione) é uma progesterona sintética, aprovada pelo *Food and Drug Administration* (FDA), em 2005 para a tratar a caquexia provocada pela Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS). Seu mecanismo de ação ainda não foi determinado, mas um dos efeitos é a ação estimulante do apetite, favorecendo o ganho de peso e conseqüentemente reduzindo a anorexia^{5,6}.

Entretanto, o uso do megestrol como estimulante de apetite em outras doenças crônicas debilitantes que levam à SAC, como câncer, é considerado *off label* na maioria dos países, inclusive no Brasil, no qual a medicação tem o registro na ANVISA apenas como agente antineoplásico para tumores hormônio dependentes.

Uma revisão sistemática mostrou que o acetato de megestrol melhora o apetite e está associado a um ganho de peso em pacientes com câncer, AIDS e outras patologias de base⁷.

Com base no fato de ser uma medicação *off label* para estimular o apetite e esta ser relevante no atendimento a pacientes em cuidados paliativos, a realização de uma revisão rápida da literatura é determinante para as instituições que objetivam a padronização desta medicação para este fim. Por não terem sido encontradas revisões rápidas e/ou pareceres técnico-científicos sobre a efetividade do AM para pacientes em cuidados paliativos, decidiu-se por realizar a presente revisão rápida.

OBJETIVO

Avaliar a efetividade e segurança do uso do Acetato megestrol na SAC nos pacientes em cuidados paliativos.

MÉTODOS

Esta é uma revisão rápida de evidências científicas para tomada de decisão informada por evidências em políticas e práticas de saúde, que seguiu as orientações da Colaboração Cochrane⁸ e reportado com base nas Diretrizes do PRISMA (*The Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*) de 2020⁹.

Os métodos desta revisão rápida foram definidos antes da condução da pesquisa e seguiram um protocolo que incluiu a questão de pesquisa, as estratégias de busca, os critérios de inclusão e exclusão, os métodos de avaliação de risco de viés e/ou qualidade metodológica dos estudos incluídos e extração de informações de metanálise, inclusive os dados de heterogeneidade.

O protocolo da revisão rápida foi registrado no OSF (Open Science Framework) sob registro osf.io/nu3we e inclui o texto completo do protocolo no formato Word®.

Pergunta da pesquisa

O acetato de megestrol promove ganho de peso e é seguro para pacientes com caquexia

associada aos cuidados paliativos de doenças crônicas terminais?

Critérios de inclusão e de seleção

Os critérios de inclusão para esta revisão rápida foram os estudos de acordo com o PICO descrito abaixo:

P: adultos, com diagnóstico de doença crônica terminal em fase de cuidados paliativos, classificados nutricionalmente como portadores da síndrome anorexia-caquexia decorrente dos efeitos adversos das intervenções clínicas relacionadas à patologia de base.

I: acetato de megestrol (posologia e apresentação farmacêutica)

C: suporte nutricional, outras medicações, placebo e nenhum tratamento.

O: ganho de peso e qualidade de vida, segurança (tolerabilidade e eventos adversos).

S: ECRs e Revisão sistemática.

O tipo de desenho de estudo foi Ensaios Clínicos Randomizados (ECRs) e Revisões Sistemáticas (RS) com dados disponíveis para a extração de dados. Foram consideradas as RS mais recentes caso estas englobassem os mesmos estudos das RS anteriores. Quanto à qualidade metodológica, foram consideradas as RSs de alta e moderada qualidade metodológica segundo o AMSTAR 2¹⁰. Foram excluídas RS que avaliaram uso de AM para SAC em crianças ou adultos que não estivessem na condição clínica de caquexia por cuidados paliativos, uso do AM para tratamento de doenças, AM combinado com outra medicação para tratamento SAC.

Estratégia e realização da busca

Os termos de busca foram selecionados a partir de *Medical Subject Headings* (MeSH) e Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) para cada elemento do PICOS. Os termos principais e seus sinônimos foram combinados entre si pelos operadores booleanos OR e AND. A estratégia de busca completa pode ser encontrada no **Apêndice I**.

A busca foi realizada na base de dados da BVS, PUBMED, Cochrane, EMBASE, SCOPUS em 13 de fevereiro de 2022, conforme o quadro 1. Foram feitas pesquisas adicionais no Dynamed

(<https://www.dynamed.com/>), PROSPERO (registro para protocolos de RS) e em registros para protocolos de ECR (ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register) como forma de procura por ECRs recentes com resultados parciais publicados.

Coleta e análise de dados

O software Rayyan¹¹ foi escolhido para armazenar e triar os títulos e resumos encontrados nas fontes de pesquisa. Dois revisores realizaram a remoção de duplicatas manualmente e avaliaram se os estudos preenchiam os critérios de elegibilidade de acordo com os títulos e resumos, de forma independente. Em caso de conflito, um terceiro autor foi consultado para solucionar as divergências. A leitura completa dos artigos foi realizada para analisar a relevância e pertinência dos estudos triados para responder à questão de pesquisa por dois revisores independentes. Todos os motivos de exclusão de estudos nesta fase foram registrados e quantificados.

A extração de dados foi realizada por dois pesquisadores, os dados extraídos foram: título, autor, ano, país do estudo, tipo de documento, objetivo do estudo, desfechos avaliados, desenho do estudo, número de participantes incluídos, idade, sexo, intervenção (dose e duração do estudo), comparador (tratamento padrão), tempo de acompanhamento, resultados (alterações no ganho de peso, melhora do apetite, melhora na qualidade de vida e evento adverso) e outras doenças específicas relevantes parâmetros como comorbidades). Os dados foram inseridos em uma tabela confeccionada no Microsoft Excel®. O processo de identificação e seleção de estudos foi realizado por meio do fluxograma de seleção de estudos, conforme o PRISMA 2020, a fim de comunicar de forma clara e objetiva como as evidências encontradas foram selecionadas.

Avaliação da qualidade metodológica

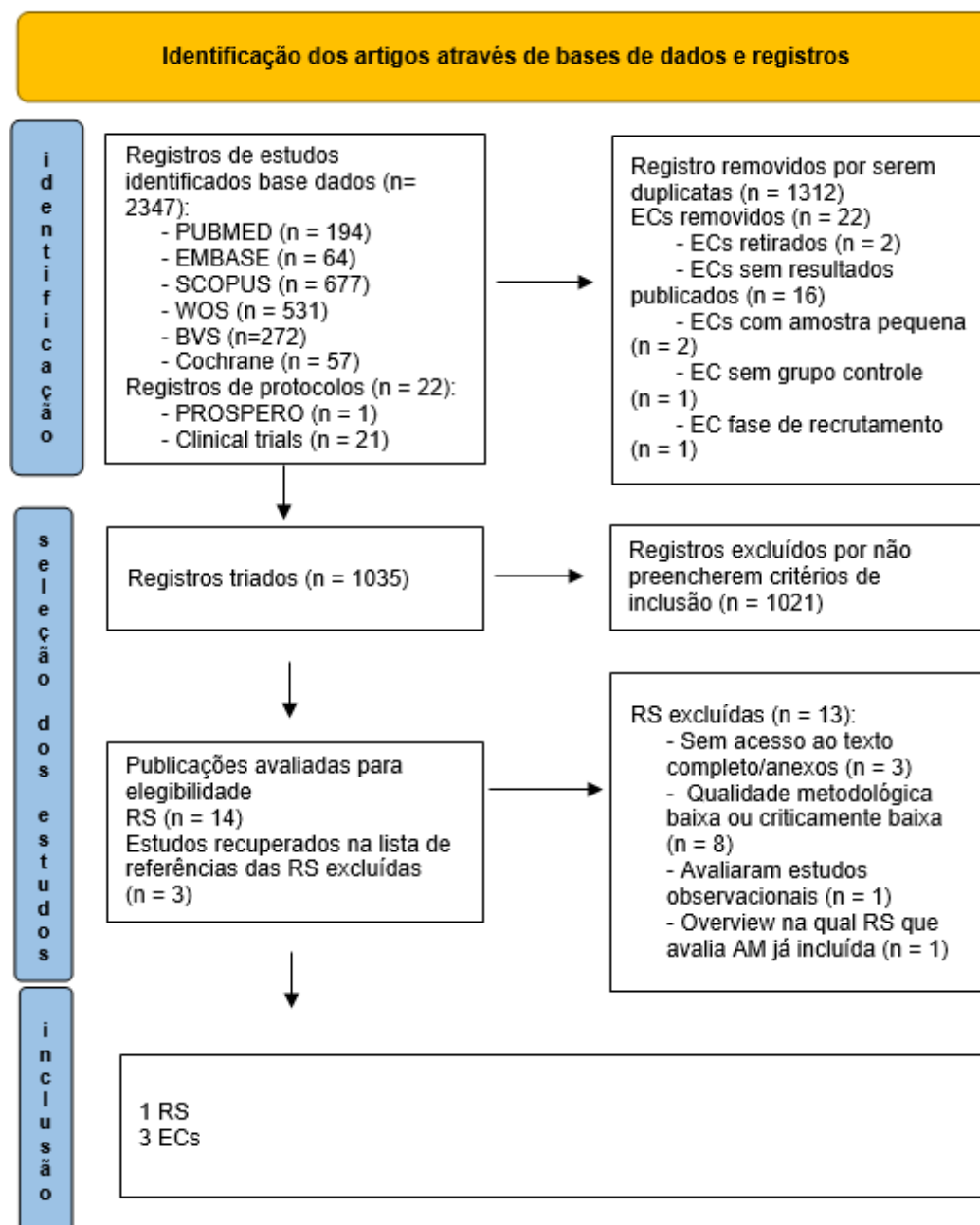
A qualidade metodológica das RS foi avaliada utilizando-se a ferramenta AMSTAR-2 realizada de maneira independente por dois autores e as divergências foram resolvidas por meio de consenso. O AMSTAR 2 possui 16 itens no total e tem uma classificação geral com base em

pontos fracos nos domínios críticos, não se destinando a gerar uma pontuação geral¹⁰ (**Apêndice 2**). O ECR foi avaliado por meio da ferramenta para avaliação do risco de viés da Colaboração Cochrane¹² (**Apêndice 3**).

RESULTADOS

A busca recuperou um total de 2.370 após exclusão das duplicatas; 1003 estudos foram triados pelo título e resumo, de acordo com os critérios de inclusão previamente estabelecidos. Dezesesseis RSs foram selecionadas para leitura completa, sendo que, destas, apenas 1 RS foi classificado com alta qualidade metodológica. A lista das RSs excluídas encontra-se na Tabela 2. Após a análise dos ECR das RSs excluídas, um ECR foi incluído considerando os critérios de inclusão¹³. Dois estudos adicionais^{14,15} publicados posteriormente a RS de Ruiz-Garcia *et al.*⁷ foram incluídos. O processo completo de seleção das RSs está descrito detalhadamente no fluxograma PRISMA (figura 1).

Figura 1 – Fluxograma do processo de seleção e elegibilidade dos estudos incluídos.



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

Características gerais dos estudos incluídos

A RS de Ruiz-Garcia *et al.*⁷ é uma segunda atualização da primeira RS publicada na Cochrane Library em 2005, atualizada previamente em 2013 e incluiu ECRs que avaliaram o uso do AM para SAC provocada por diferentes doenças terminais, mas a patologia de base predominante na população com SAC foi o câncer. O número total de ECRs incluídos foram 38, envolvendo 4628 participantes. Todos os estudos tiveram uma ou mais limitações, incluindo ocultação de alocação pouco clara; falta de mascaramento na avaliação e condução do estudo, pequeno tamanho da amostra e número significativo de perda de seguimento dos pacientes. O ECR de Kouchaki *et al.*¹⁴ e Currow *et al.*¹⁵ foram publicados após a atualização da RS e o de Kornek *et al.*¹³ preencheu os critérios de inclusão, porém não foi citado pela RS de Ruiz-Garcia *et al.*⁷. Os três ECRs adicionais foram realizados com pacientes com diagnóstico de câncer. Currow *et al.*¹⁵ é um estudo multicêntrico envolvendo 12 centros de 23 instituições.

As características dos estudos incluídos assim como a avaliação segundo o AMSTAR 2 e o risco de viés dos ECRs estão descritas na Tabela 1.

Tabela 1. Características dos estudos incluídos

Revisão sistemática							
Autor / ano	Objetivo	Nº de estudos incluídos / desenho dos estudos	País dos estudos primários (nº de estudos)	Intervenção e comparador	Desfechos avaliados	Características dos participantes	AMSTAR2 (RS) e RoB2(ECR)
Garcia et al. 2018	Avaliar a eficácia, efetividade e a segurança do AM em pacientes com SAC em subgrupos de pacientes com câncer, AIDS e outras patologias subjacentes	38	Espanha, África, Índia e EUA	Intervenção: Acetato de Megestrol; Comparador: Outras medicações	Primário: ganho de peso, melhora na qualidade de vida e eventos adversos; Secundário: melhora do apetite, medida de circunferência de braço e dobra cutânea de tríceps como medida indireta de percentual de gordura e mortes.	Pacientes em cuidados paliativos com SAC provocado por patologias terminais (Câncer, AIDS e outras). Amostra: 4348 participantes. Idade: Sexo: Peso corporal:	Alta
Ensaio clínico randomizado							
Currow et al., 2021	comparar os efeitos do acetato de megestrol (480 mg/dia) com os da dexametasona (4 mg/dia) sobre o apetite em pacientes com anorexia causada por câncer.	---	Austrália	acetato de megestrol (480 mg/dia) e a dexametasona (4 mg/dia).	a melhora do apetite, definida como uma melhora de pelo menos 25% na escala numérica de avaliação (0-10) em relação ao valor basal, após uma semana de tratamento. Também foram avaliados o status de desempenho e a qualidade de vida dos participantes.	pacientes com câncer avançado e anorexia por pelo menos 2 semanas, com uma pontuação de até 4 na escala numérica de avaliação (NRS) de 0 a 10 (0 = sem apetite, 10 = melhor apetite possível). Foram recrutados 190 pacientes (acetato de megestrol n = 61; dexametasona n = 67;	Baixo risco de viés

						placebo n = 62).	
Kouchaki 2018	Verificar se a terapia combinada com acetato de megestrol (MA) e celecoxib é superior ao uso de MA sozinho no tratamento da síndrome de anorexia-caquexia induzida por câncer gastrointestinal.	-----	Irã	O grupo 1 recebeu MA 320 mg/dia mais placebo, e o grupo 2 recebeu MA 320 mg/dia mais celecoxib 200 mg/dia.	O desfecho primário foi o peso corporal. Os desfechos secundários incluíram qualidade de vida, força de prensão, escore de apetite, estado de desempenho, albumina plasmática, proteína C reativa (PCR), interleucina-6 (IL-6) e Escore Prognóstico de Glasgow.	Noventa pacientes com câncer gastrointestinal	Alguma preocupação
Kornek 1996	avaliar se o acetato de medroxiprogesterona poderia melhorar o apetite e o estado nutricional em pacientes com câncer gastrointestinal avançado e caquexia.	-----	Holanda	o acetato de medroxiprogesterona (MPA) na dose de 500 mg/dia. versus placebo	peso corporal, o apetite, o estado funcional (avaliado pelo escore de Karnofsky) e a qualidade de vida (avaliada pelo índice funcional de vida para câncer).	31 pacientes com câncer gastrointestinal avançado que apresentavam anorexia e perda de peso.	Alguma preocupação

Tabela 2 – Resumo dos efeitos das tecnologias em cada desfecho de eficácia e segurança

Intervenção	Comparador	Direção do efeito	Resultado por desfecho
Desfecho: Ganho de peso/melhora de apetite			
AM - qualquer dose	Placebo	(?)	AM, o peso corporal médio aumentou de 58 kg para 61 kg após 3 meses (13)
		(+)	Variação média de peso (9 estudos, 575 participantes): MD 2,25 kg, intervalo de confiança de 95%, CI [1,19 - 3,30]) (7)
		(0)	Após uma semana de tratamento, 79,3% dos participantes no grupo megestrol e 58,5% no grupo placebo apresentaram melhora de 25% na melhora do apetite (15)
AM - diferentes doses	Nenhum tratamento	(+)	(2 estudos, 101 participantes oncológicos), com discreto ganho de peso no grupo que utilizou AM (DM 1,45 kg, IC 95% [0,15, 2,75]) (7)
AM – dose baixa	AM-dose alta	(0)	AM em alta dose foi de -0,05 kg (95% CI = -2,71 a 2,60, $\tau^2 = 5,26$, $I^2 = 94%$) AC em baixa dose foi de 2,24 kg (95% CI = -7,19 a 11,67, $\tau^2 = 9,35$, $I^2 = 96%$) (13)
		(0)	(2 estudos, 283 participantes com diagnóstico de AIDS), (MD -0,94, IC 95% [-3,33, 1,45]). (7)
AM - qualquer dose	Outras medicações	(+)	(4 estudos, 541 participantes), AM em comparação com outras drogas ativas (MD 2,50 kg, IC 95% [0,37, 4,64]) (7)
		(0)	1 estudo MD-1,80, IC95% {-4,23, 0,63} (14)
Desfecho: eventos adversos			
AM - qualquer dose	Placebo	(0)	EAs de grau 3, 4 ou 5 ocorreram em 16,4% do grupo AM e 20% no grupo placebo ($p = 0,4346$) (15).
		(0)	6 pacientes em cada grupo 6 descontinuaram os tratamentos devido aos EAs, 1 evento tromboembólico de grau 3 (TVP) em cada grupo, 2 de fadiga extrema em cada grupo, dispepsia foi a mesma nos dois grupos. (14).
		(+)	(8 estudos, 638 participantes) grupo AM (RR 1,46, IC 95% [1,05, 2,04]); óbito (6 estudos, 877 participantes) apresentou diferença na comparação entre os grupos (RR 1,26, 95% CI [0,70, 2,27]) (7).

AM - qualquer dose	Nenhum tratamento	(0)	(2 estudos, 101 participantes) e óbitos (2 estudos, 90 participantes) foram, respectivamente, (RR 0,90, IC 95% [0,39, 2,08]) e (RR 1,01, IC 95% [0,42, 2,45]) (7).
AM – dose baixa	AM-dose alta	(+)	(3 estudos ,356 participantes) não mostraram diferenças entre os grupos (RR 1,34, 95% CI [0,65, 2,76]) (7).
AM - qualquer dose	Outras medicações	Dado descritivo	Insônia (39,1%); hiperglicemia (32,8%); e humor alterado (31,3%). EA grave foi relatado em 29,7% dos participantes do grupo dexametasona (15).
		(0)	(7 estudos, 1175 participantes) comparados a outras drogas ativas. Os resultados da comparação não mostraram (RR 1,05, 95% CI [0,95, 1,16] 7 estudos, 1175 participantes) (7).
Desfecho: qualidade de vida			
AM - qualquer dose	Placebo	(0)	Melhora parcial 4 (40%) dos pacientes tratados com AM versus 2 (14%) que receberam placebo (p = 0,19) (13).
		(+)	(3 estudos, 181 participantes) (DMP 0,28, IC 95% [-0,01; 0,58]) (7,14)
		(0)	AM para tratamento de SAC não demonstrou melhora na qualidade de vida dos participantes (14).
AM - qualquer dose	Nenhum tratamento	(0)	(2 estudos, 99 participantes) (DM -3,89, IC 95% [-14,07, 6,28]) (7).
AM – dose baixa	AM-dose alta	(0)	(1 estudo, 63 participantes) foram (DM 0,31, IC 95% [-0,19, 0,81]) (7).
AM - qualquer dose	Outras medicações	(0)	DM -6,4, IC 95% [-17,22,4,42] (14)
		(0)	(1 estudo, 469 participantes) (DM 0,20, IC 95% [-0,02, 0,43]) (7).

Desfecho ganho de peso/melhora do apetite

AM em qualquer dosagem versus placebo

O ECR de Kornek *et al.*¹³, estudo não incluído na RS de Ruiz-Garcia *et al.*⁷, não apresentou dados suficientes para a verificação da estimativa do efeito. Currow *et al.*¹⁵, em um ECR apresentou os dados em porcentagem, o que inviabilizou a realização de metanálise. Quanto ao peso, este foi considerado estável caso houvesse uma redução ≤ 1 kg da avaliação inicial. Segundo o autor, não houve diferença na estabilidade do peso entre os grupos ($p=0,2417$)¹⁵, assumindo que os pacientes que experimentaram pelo menos 5% de aumento no peso corporal como respondedores, não houve diferença significativa na proporção de respondedores entre os dois braços¹⁵.

AM em diferentes dosagens

A variação média combinada de peso entre pacientes com câncer tratados com AC em baixa dose foi de 2,24 kg (95% CI = -7,19 a 11,67, $\tau^2 = 9,35$, $I^2 = 96\%$). Portanto, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos tratados com AM ($p < 0,01$), as dosagens do tratamento AM foram classificadas em dosagem alta (>320 mg/dia) e dosagem baixa (≤ 320 mg/dia)¹³.

A estimativa de efeito da RS de Ruiz-Garcia *et al.*⁷ não mostrou diferenças estatisticamente significantes não sendo possível determinar as doses ideais com AM para os participantes em geral⁷.

AM em qualquer dose versus outras medicações

A metanálise de Ruiz-Garcia *et al.*⁷ demonstrou melhora no ganho de peso nos participantes que utilizaram o AM em comparação com outras drogas ativas.

AM versus AM combinado com celecoxib

O estudo de Kouchaki *et al.*¹⁴ mostrou efeito um ganho de peso maior no grupo de AM combinado com celecoxibe, porém sem diferença estatisticamente significativa.

Eventos adversos

AM em qualquer dosagem versus placebo

A última atualização da RS de Ruiz-Garcia *et al.*, apresentou um número maior de relatos de Eventos Adversos (EAs) quando comparado com à última atualização em 2013)⁷.

Os EAs foram relatados em 91,4% dos participantes no grupo megestrol e 7% dos participantes do grupo placebo. Humor alterado (31,1%); insônia (27,9%); e fraqueza muscular (27,9%) foram os EA mais relatados no grupo megestrol. EAs graves ocorreram 31,1% dos participantes do grupo megestrol e em 33,3% do grupo placebo. Não houve associação estatisticamente significativa entre os grupos de tratamento e a proporção de participantes com pelo menos um EA de interesse especial de qualquer grau¹⁵.

DISCUSSÃO

O objetivo desta nota técnica de revisão rápida foi avaliar as evidências disponíveis referentes ao uso do AM para manejo da SAC, em pacientes na fase de cuidados paliativos de doenças crônicas. A finalidade do parecer é auxiliar na tomada de decisão quanto à incorporação desse medicamento para uso no HFA. A estratégia de busca identificou que a maioria dos ECR foram realizados há aproximadamente 15 anos, com poucos estudos primários realizados nos últimos anos. A análise dos resultados sugere que o AM proporcionou pequeno aumento no peso corporal e melhora do apetite, que pode estar relacionada com edema e ganho de tecido adiposo¹⁶.

A análise de diferentes dosagens de MA não mostrou diferenças significativas entre os grupos tratados com doses altas ou baixas⁷. Uma possível explicação seria que administração de altas doses de AM, poderia provocar caquexia refratária nos participantes dos estudos, com consequente diminuição de peso corporal neste grupo¹⁷.

A qualidade de vida dos pacientes não teve nenhuma melhora, apesar do ganho de peso^{7,17},

contrariando o resultado de um estudo de baixa qualidade metodológica realizado em 2004¹⁹.

Quanto aos eventos adversos, o uso de MA foi bem tolerado, mas houve um risco maior de desenvolvimento EA, principalmente de efeitos tromboembólicos na administração de doses altas^{15,18}. Além disso, a última atualização da RS de Ruiz-Garcia 2018⁷, mostrou um aumento no número de EAs relatados no grupo que utilizou MA em comparação com a publicação anterior realizada em 2013. Segundo Ruiz-Garcia 2018⁷ os estudos primários sobre a efetividade do megestrol não apresentam um tempo de acompanhamento longo, dessa forma, o tempo pode ter sido curto para desenvolver determinados eventos adversos que requerem um tempo maior.

Porém, a análise do risco de morte não demonstrou diferenças significativas entre os grupos⁷. O desfecho mortalidade deve ser visto com cautela pois trata-se de pacientes com doença avançada e que já possuem um alto risco de morte.

As limitações da presente revisão rápida estão relacionadas a considerável heterogeneidade entre os estudos primários incluídos devido às características clínicas dos pacientes, como diferentes estágios da doença, patologias diferentes, alto índice de mortalidade pelo próprio estágio da doença^{7,14,15}. Houve ainda limitações na análise isolada do efeito clínico do AM, pois os pacientes portadores de doenças crônicas fazem uso de inúmeros medicamentos e suplementos. Os estudos que avaliaram o uso do AM combinado com outras medicações ou suplementos, consideram esta modalidade uma boa alternativa de manejo da SAC¹⁸. O respeito aos critérios metodológicos, assim como a possibilidade de fornecer uma resposta com base em evidências ao efeito do AM no tratamento da caquexia para pacientes em cuidados paliativos se enquadram como pontos fortes da presente revisão rápida. Além disso, por ser uma revisão rápida, esta pode fornecer atualizações de conhecimento em tempo hábil, permitindo que as práticas clínicas sejam informadas pelas evidências mais recentes.

CONCLUSÃO

Com base nas evidências disponíveis, apesar do AM promover discreto aumento de peso no contexto da medicina paliativa, ele não mostrou melhoria na qualidade de vida dos pacientes.

O risco considerável de desenvolver EAs como fenômenos tromboembólicos deve ser enfatizado e levado em consideração para tomada de decisão.

DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSES

Os autores não possuem potenciais conflitos de interesses com o tema abordado.

FINANCIAMENTO

Projeto: Estratégias para sedimentação e fortalecimento da cultura de Avaliação de Tecnologias em Saúde nos hospitais públicos do Distrito Federal, chamada: PROEP/GEREB, Estratégias para sedimentação e fortalecimento da cultura de Avaliação de Tecnologias em Saúde nos hospitais públicos do Distrito Federal; número do processo:440207/2019-3

REFERÊNCIAS

- 1 - Gomes ALZ, Othero MB. "Cuidados paliativos." Estudos avançados 2016;(30):155-166.
- 2 - Von Haehling S, Anker MS, Anker SD. Prevalence and clinical impact of cachexia in chronic illness in Europe, USA, and Japan: facts and numbers update 2016. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2016 Dec;7(5):507-509. Epub 2016 Nov 2. PMID: 27891294; PMCID: PMC5114624. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jcsm.12167>
- 3 - Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. Lancet Oncol. 2011;12(5):489–495. Available from: [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(10\)70218-7](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(10)70218-7)
- 4 - Saeteaw M, Sanguanboonyaphong P, Yoodee J, Craft K, Sawangjit R et al. Efficacy and safety of pharmacological cachexia interventions: systematic review and network meta-analysis. BMJ Support Palliat Care; 11(1): 75-85, 2021 Mar. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmjspcare-2020-002601>
- 5 - DrugBank Online. Megestrol acetate: Uses, Interactions, Mechanism of Action. [Internet]. [cited 2023 Apr 16]. Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00351>
- 6 - Megace ES (Megestrol Acetate) NDA #021778 [Internet]. [cited 2023 Apr 16]. Drug Approval Package: Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2005/021778s000TOC.cfm
- 7 - Ruiz-García V, López-Briz E, Carbonell-Sanchis R, Bort-Martí S, González-Perales JL. Megestrol acetate for cachexia-anorexia syndrome. A systematic review. J Cachexia

Sarcopenia Muscle. 2018 Jun;9(3):444-452. Disponível em:
<https://doi.org/10.1002/jcsm.12292>.

8 - Garritty C, Gartlehner G, Nussbaumer-Streit B, King VJ, Hamel C, Kamel C, et al. Cochrane Rapid Reviews Methods Group offers evidence-informed guidance to conduct rapid reviews. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2023 Feb 24];130:13–22. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2020.10.007>

9 - 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. *PLoS Med* [Internet]. 2021 Mar 29 [cited 2023 Feb 24];18(3). Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003583>

10 - Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* [Internet]. 2017 [cited 2020 Nov 17];358:4008. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmj.j4008>

11 - Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan - a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev* [Internet]. 2016 Dec;5(1):210. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>.

12 - Higgins JPT, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Sterne JAC. Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial. in: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.3 (updated february 2022)

13 - Kornek GV, Schenk T, Ludwig H, Hejna M, & Scheithauer W. Placebo-controlled trial of medroxy-progesterone acetate in gastrointestinal malignancies and cachexia. *Oncology Research and Treatment*. 1996;19(2):164-168.

14 - Kouchaki B, Janbabai, G, Alipour A, Ala S, Borhani S, & Salehifar E. 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*. 2018;26:2479-2489.

15 - Currow DC, Glare P, Louw S, Martin P, Clark K, Fazekas B, & Agar MR. A randomised, double blind, placebo-controlled trial of megestrol acetate or dexamethasone in treating symptomatic anorexia in people with advanced cancer. *Scientific Reports*. 2021;11(1):1-10.

16 - Maeng CH, Kim BH, Chon J, Kang WS, Kang K, Woo M, Hong IK, Lee J, Lee KY. Effect of multimodal intervention care on cachexia in patients with advanced cancer compared to conventional management (MIRACLE): an open-label, parallel, randomized, phase 2 trial. *Trials*. 2022 Apr 11;23(1):281. doi: 10.1186/s13063-022-06221-z.

- 17 - Lim YL, Teoh SE, Yaow CYL, Lin DJ, Masuda Y, Han MX *et al.* A Systematic Review and Meta-Analysis of the Clinical Use of Megestrol Acetate for Cancer-Related Anorexia/Cachexia. *J Clin Med.* 2022 Jun 28;11(13):3756. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/jcm11133756> .
- 18 - Zhang F, Shen A, Jin Y, Qiang W. The management strategies of cancer-associated anorexia: a critical appraisal of systematic reviews. *BMC Complement Altern Med.* 2018 Aug 9;18(1):236. Disponível em: <http://doi.org/10.1186/s12906-018-2304-8>
- 19 - Pascual López A, Roqué i Figuls M, Urrútia Cuchi G, Berenstein EG, Almenar Pasies B, Balcells Alegre M *et al.*. Systematic review of megestrol acetate in the treatment of anorexia-cachexia syndrome. *J Pain Symptom Manage.* 2004 Apr;27(4):360-9. Disponível em: <http://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2003.09.007>
- 20 - Leśniak W, Bała M, Jaeschke R, Krzakowski M. Effects of megestrol acetate in patients with cancer anorexia-cachexia syndrome--a systematic review and meta-analysis. *Pol Arch Med Wewn.* 2008 Nov;118(11):636-44. PMID: 19140567.

APÊNDICE

APÊNDICE I. Estratégias de busca e bases utilizadas

Estratégia na base BVS	Resultados
mh:"Anorexia" OR (Inapetência) OR mh:C23.888.821.108\$ OR "Cachexia" OR (Caquexia) OR (Consunção) OR mh:C23.888.144.243.963.500.500\$ AND mh:"Megestrol Acetate" OR (Acetato de Megestrol) OR mh:D04.210.500.745.432.531.500\$	166
Estratégia na base PUBMED	
"Cachexia"[Mesh] AND "Megestrol Acetate"[Mesh] OR (Acetate, Megestrol) OR (Lin-Megestrol) OR (Lin Megestrol) OR (LinMegestrol) OR (Maygace) OR (Megace) OR (Megostat) OR (Megestat) OR (Megefren) OR (Mestrel) OR (Nu-Megestrol) OR (Nu Megestrol) OR (NuMegestrol) OR (Borea) OR (Apo-Megestrol) OR (Apo Megestrol) OR (ApoMegestrol)	194
Estratégia na base COCHRANE LIBRARY	
Megestrol Acetate OR [Acetate, Megestrol] OR [Maygace] OR [Lin-Megestrol] OR Lin Megestrol] OR [LinMegestrol] OR [Nu Megestrol] OR [NuMegestrol] OR [Nu-Megestrol] OR [Borea] OR [Apo-Megestrol] OR ApoMegestrol] OR [Apo Megestrol] OR [Mestrel] OR [Megefren] OR [Megestat] OR [Megace] OR [Megostat] AND Cachexia	57
Estratégia na base EMBASE	
'Cachexia'/exp OR 'cachectic state' OR 'cancer cachexia' AND 'megestrol acetate'/exp OR '17alpha acetoxy 6 methylpregna 4, 6 diene 3, 20 dione' OR '17alpha hydroxy 6 methylpregna 4, 6 diene 3, 20 dione acetate' OR '6 dehydro 6 methyl 17 alpha acetoxy progesterone' OR '6 methyl 17 alpha acetoxypregna 4, 6 diene 3, 20 dione' OR '6 methyl 17alpha acetoxy 4, 6 pregnadiene 3, 20 dione' OR 'bdh 1296' OR 'bdh1296' OR 'endace' OR 'maygace' OR 'megace' OR 'megace es' OR 'megace os' OR 'megaplex' OR 'megase' OR 'megastrol' OR 'megejohn' OR 'megestat' OR 'megestil' OR 'megestranol acetate' OR 'megestrinol acetate' OR 'megestrolacetate' OR 'megestrole acetate' OR 'megostat' OR 'mergestrol acetate' OR 'mestrel' OR 'niagestin' OR 'niagestine' OR 'ovaban' OR 'ovarid' OR 'pallace' OR 's 4' OR 's4' OR 'sc 10363' OR 'sc10363'	646
Estratégia na base SCOPUS	
"Cachexia" AND "Megestrol Acetate"[Mesh] OR (Acetate, Megestrol) OR (Lin-Megestrol) OR (Lin Megestrol) OR (LinMegestrol) OR (Maygace) OR (Megace) OR (Megostat) OR (Megestat) OR (Megefren) OR (Mestrel) OR (Nu-Megestrol) OR (Nu Megestrol) OR (NuMegestrol) OR (Borea) OR (Apo-Megestrol) OR (Apo Megestrol) OR (ApoMegestrol)	677
Estratégia na base WEB OF SCIENCE	

(Megestrol Acetate* OR Acetate, Megestrol* OR Lin-Megestrol* OR Lin Megestrol* OR LinMegestrol* OR Maygace* OR Megace* OR Megostat* OR Megestat* OR Megefren* OR Mestrel* OR Nu-Megestrol* OR Nu Megestrol* OR NuMegestrol* OR Borea* OR Apo-Megestrol* OR Apo Megestrol* OR ApoMegestrol*)	531
Estratégia na base PROSPERO	
Megestrol AND Cachexia	1
Estratégia na base CLINICAL TRIALS REGISTRIES	
"Megestrol Acetate" AND "Cachexia"	22

APÊNDICE 2 - Avaliação da Qualidade Metodológica da RS incluída AMSTAR2

AMSTAR 2	Garcia, 2018
1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?	S
2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?	S
3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?	S
4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?	S
5. Did the review authors perform study selection in duplicate?	S
6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?	S
7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?	S
8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?	PS
9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?	S
10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?	S
11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?	S
12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?	S

13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/discussing the results of the review?	S
14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?	S
15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?	S
16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?	S

APÊNDICE 3. Domínios da avaliação do risco de viés dos ECRs

Estudo	Domínio 1 Randomização	Domínio 2 Desvio da intervenção	Domínio 3 Perda de dados	Domínio 4 Avaliação	Domínio 5 Seleção do resultado reportado	avaliação geral do risco de viés
Currow 2021	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Kornek 1996	Baixo	Baixo	Baixo	Alguma preocupação	Baixo	Alguma preocupação
Kouchaki 2018	Baixo	Baixo	Baixo	Alguma preocupação	Baixo	Alguma preocupação

APÊNDICE 4- Lista dos estudos excluídos após leitura completa dos textos

RS	Razão da exclusão
Abad 2019	qualidade metodológica criticamente baixa
Advani 2018	qualidade metodológica baixa
Arvia 2013	qualidade metodológica criticamente baixa + avaliou outras medicações e o ganho de peso não foi apresentado como desfecho
Brown	avaliou apenas estudos observacionais
Lesniar	sem acesso ao texto completo
Lim 2022	qualidade metodológica criticamente baixa
López 2004	qualidade metodológica criticamente baixa
Maltoni 2001	qualidade metodológica baixa
Taylor 2016	qualidade metodológica criticamente baixa

Yavuzsen 2005	qualidade metodológica criticamente baixa	
Saetaew 2020	metanálise em rede no qual o efeito do AM não foi avaliado separadamente	
Steiner	sem acesso gratuito ao texto completo	
Zang 2003	sem acesso gratuito ao texto completo	
Zhang 2018	Overview que avaliou RS previamente excluídas	
ECR	Razão da exclusão	Estudo incluído na RS
Bruera 1990	cross-over	Cochrane (lista de excluídos), Maltoni et al, Lopez et al, Yavuzsen et al
Bruera 1998	cross-over	Cochrane (lista de excluídos), Maltoni et al, Lopez et al, Yavuzsen et al
Chen 1997	ensaio de pacientes com câncer de cabeça e pescoço, mas apenas 18% estavam abaixo do peso; além disso, 11% estavam acima do peso	Cochrane (lista de excluídos), Tugba et al, Yavuzsen et al
Downer 1993	Não apresenta o desfecho para ganho de peso e/ou qualidade de vida	Maltoni et al, Yavuzsen et al
Erkurt 2000	estudo incluiu uma proporção de pacientes sem perda de peso nos últimos seis meses e, além disso, os pacientes não estavam equilibrados em ambos os braços, especificamente enquanto no braço MA 27% dos pacientes receberam suporte nutricional oral, enquanto que no grupo placebo 72% dos pacientes receberam suporte nutricional	Cochrane (lista de excluídos), Lopez et al, Yavuzsen et al
Fietkau R, 1997	Mesmos pacientes incluídos na RS de Garcia 2018.	Garcia, 2018
Gołębiewska, 2012	Coorte sem grupo controle	Taylor et al
Graham, 1994	sem grupo controle (estudo fase 3)	Taylor et al
Kanat O 2013	Não avalia AM sozinho, apenas em associação a outros medicamentos	Abad et al, Advani et al
Lai 1994	os pacientes não apresentavam caquexia ou qualquer perda de peso	Cochrane (lista de EC excluídos), Lopez et al, Yavuzsen et al,
Lien, 1996	avalia aumento albumina com uso AM (não preenche critérios inclusão)	Taylor et al

Loprinzi, 1993	Coorte sem grupo controle	Yavuzsen et al
Macciò A 2012	Não é ECR	Abad et al, Advani et al
Madeddu C 2012	ECR (fase 3)	Lim et al,
Mantovani G, 2010	ECR (não finalizado)	Abad et al, Advani et al
Marchand 2000	cross-over	Cochrane (lista de EC excluídos)
McMillan, 1999	EC Prospectivo AM+Placebo vs AM+Ibuprofeno	Lim et al
McQuellon 2002	os pacientes foram não descritos como pacientes com caquexia	Cochrane (lista de EC excluídos)
Monfared, 2009	desfecho albumina	Taylor et al
Mulligan, 2007	associação com testosterona	Taylor et al
Neri, 1997	sem acesso gratuito ao texto completo	Maltoni et al, Yavuzsen et al
Rammohan,2005	coorte (n=10 pacientes), sem grupo controle	Taylor et al
Rochon, 2003	Pacientes não foram descritos como pacientes com caquexia e /ou anorexia	Taylor et al
Rowland 1996	Pacientes não foram descritos como pacientes com caquexia e /ou anorexia	Cochrane (lista de excluídos), Maltoni et al,
Simons, 1996	sem acesso gratuito ao texto completo	Maltoni et al, Yavuzsen et al
Simons, 1998	sem acesso gratuito ao texto completo	Yavuzsen et al
Summerbell, 1992	não foram descritos como pacientes com caquexia e anorexia	Taylor et al
Tominaga, 1994	não foram descritos como pacientes com caquexia e anorexia	Yavuzsen et al
Westman 1999	1/3 não tinha caquexia	Maltoni et al, Lopez et al, Yavuzsen
Zeca <i>et al.</i>	estudo que incluiu pacientes com câncer e anorexia, mas a caquexia não foi necessária como critério de inclusão	Cochrane (lista de excluídos)