

A Importância dos Ácidos Graxos Ômega-3 no Câncer

The Role of Omega-3 Fatty Acids in Cancer

La Importancia de los Ácidos Grasos Omega-3 en el Cáncer

Maria Carmen Neves Souza Carmo¹, Maria Isabel Toulson Davisson Correia²

Resumo

Os ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa eicosapentaenoico (EPA) e docosahexaenoico (DHA), presentes nos peixes ricos em gordura e no óleo de peixe, têm impacto no câncer. Eles podem inibir a carcinogênese, retardar o crescimento de tumores e aumentar a eficácia da radioterapia e de várias drogas quimioterápicas, conforme demonstrado por estudos *in vitro*, experimentais com animais e alguns ensaios clínicos. Os ácidos graxos ômega-3 (AGs n-3), especialmente os EPAs, parecem ter importante papel na caquexia induzida pelo câncer. Vários mecanismos de ação foram propostos para explicar como os AGs n-3 podem modificar o processo de carcinogênese, tais como: supressão da biossíntese dos eicosanóides derivados do ácido araquidônico; influência na atividade do fator de transcrição nuclear, na expressão gênica e nas vias de transdução de sinais; alteração do metabolismo do estrogênio; aumento ou diminuição da produção de radicais livres e espécies reativas de oxigênio; influência nos mecanismos envolvendo a resistência à insulina e a fluidez das membranas. Os objetivos deste estudo foram descrever os principais benefícios da terapêutica nutricional baseada na utilização da suplementação de AG n-3 em pacientes oncológicos, abordando essencialmente a via metabólica desse ácido graxo. Embora os estudos *in vitro* e os experimentos com animais tenham mostrado que os AGs n-3 podem ser úteis no tratamento e na prevenção do câncer, os ensaios clínicos, no que se refere ao tratamento, são poucos e têm mostrado resultados conflitantes.

Palavras-chave: Ácidos Graxos não Saturados; Eicosanóides; Ácidos Docosahexaenóicos; Neoplasias; Caquexia; Terapia Nutricional; Avaliação

¹Médica nutróloga. Membro do grupo de Nutrição do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

²Professora Adjunta de Cirurgia do Departamento de Cirurgia da UFMG. Especialista em Nutrição Parenteral e Enteral. Mestre em Cirurgia do Aparelho Digestivo pela UFMG. Doutora em Cirurgia do Aparelho Digestivo pela Universidade de São Paulo (USP). Coordenadora da Equipe de Terapia Nutricional do Instituto Alfa de Gastroenterologia, Hospital das Clínicas, Belo Horizonte (MG).

Endereço para correspondência: Maria Carmen Neves Souza Carmo. Rua Santa Rita Durão, 1.185 - Apto 701 - Belo Horizonte (MG), Brasil - CEP: 30140-111.
E-mail: mcarmen@totalengenharia.com.br

INTRODUÇÃO

Os ácidos graxos foram vistos, até o início do século XX, exclusivamente como uma forma eficiente de armazenar energia, podendo ser sintetizados pelo organismo a partir de proteínas e carboidratos. Desde então, várias evidências apontaram que dieta pobre em ácidos graxos é associada a síndromes que podem levar à morte. Criou-se então o conceito de ácidos graxos essenciais - ácidos graxos imprescindíveis ao organismo, que não podem ser sintetizados pelo mesmo e que, portanto, devem ser oferecidos na alimentação. Duas "famílias" de ácidos graxos são essenciais: os ácidos graxos ômega-3 (ou n-3), representados pelo ácido alfa-linolênico e os ácidos graxos ômega-6 (ou n-6), representados pelos ácidos linoleico e araquidônico. A importância dos ácidos graxos n-6 é conhecida desde os meados de 1930. Já os ácidos graxos n-3, somente após 1980, tiveram a sua necessidade associada à prevenção, principalmente, de distúrbios neurológicos e visuais.

Os ácidos graxos essenciais de cadeia longa: ácido araquidônico (n-6) AA; ácido eicosapentaenoico (n-3) EPA; e ácido docosaenoico (n-3) DHA fazem parte da estrutura dos fosfolípidos que são componentes importantes das membranas e da matriz estrutural de todas as células. Além de seu papel estrutural, esses lípidos podem também modular a função celular ao atuarem como mediadores intracelulares da transdução de sinais e como moduladores das interações entre células.

A composição dos fosfolípidos de membranas na forma de ácidos graxos é, em parte, determinada pela composição dos ácidos graxos (AGs) n-3 e n-6 da alimentação. Dessa forma, a composição da gordura alimentar pode influenciar várias funções relacionadas à membrana, tais como: ligação de hormônios e atividades associadas a enzimas e transportadores. Na dieta ocidental típica, a proporção n-6:n-3 varia de aproximadamente 10:1 a 30:1, muito diferente da de 1:1 a 2:1 que acredita-se ter sido a proporção na dieta de populações da pré-história¹.

Os ácidos graxos EPA e DHA são encontrados em peixes de água salgada e em algumas sementes, como a linhaça. São exemplos desses peixes o atum, a sardinha, o salmão e a cavala, que quanto mais ricos em gordura forem, maior seu teor de AG n-3².

Os objetivos foram descrever os principais benefícios da terapêutica nutricional baseada na utilização da suplementação de AG n-3 em pacientes oncológicos, abordando essencialmente a via metabólica desse ácido graxo.

METODOLOGIA

Este trabalho consiste em revisão bibliográfica realizada após consulta na base de dados Pubmed,

incluindo publicações científicas relacionadas ao uso do AG n-3 na prevenção e no tratamento do câncer, utilizando-se como palavras-chave: ácido graxo ômega-3, caquexia e câncer. Artigos nas línguas portuguesa, espanhola e inglesa, publicados no período compreendido entre 1997 e 2008, foram selecionados.

MECANISMOS DE AÇÃO DOS ÁCIDOS GRAXOS ÔMEGA-3 NA CARCINOGENESE

Alguns mecanismos pelos quais os AGs n-3 podem modificar o processo de carcinogênese foram propostos: supressão da biossíntese dos eicosanoides derivados do ácido araquidônico, o que resulta em alteração da resposta imunológica às células tumorais e modulação da inflamação; impacto na proliferação celular, na apoptose, na disseminação de metástases e na angiogênese; influência na atividade do fator de transcrição nuclear, na expressão gênica e nas vias de transdução de sinais, levando a mudanças no metabolismo celular, crescimento e diferenciação das células; alteração no metabolismo do estrogênio, o que gera menor estímulo ao crescimento das células hormônio dependentes; aumento ou diminuição da produção de radicais livres; e envolvimento em mecanismos diretamente relacionados à sensibilidade à insulina e à fluidez das membranas, embora esses mecanismos tenham sido menos estudados até o momento. Evidências sugerem que esses lípidos alterem as funções celulares modulando a estrutura e função de domínios lipídicos específicos dentro da membrana plasmática¹.

Uma das mais importantes funções dos AGs n-3 e n-6 é relacionada à sua conversão enzimática em eicosanoides. Os eicosanoides têm várias atividades biológicas: modulam a resposta inflamatória e a resposta imunológica; e têm papel importante na agregação plaquetária, no crescimento e na diferenciação celular.

A produção de eicosanoides começa com a liberação dos AGs poli-insaturados da membrana fosfolipídica pela ação de várias fosfolipases. Liberados da membrana, esses AGs servem como substratos para cicloxigenases, lipoxigenases e citocromo P450 monooxigenase².

Cicloxigenases (COX) e lipoxigenases (LOX) agem nos AGs de 20 carbonos produzindo moléculas de sinalização celular: prostaglandinas, tromboxanos e leucotrienos. As prostaglandinas da série dois, produzidas a partir do AA, tendem a ter ação pró-inflamatória e proliferativa na maioria dos tecidos. As prostaglandinas da série três, produzidas a partir do EPA, têm efeito inflamatório e proliferativo menor, portanto são menos favoráveis ao desenvolvimento e ao crescimento de células cancerosas².

As COXs têm duas isoenzimas: COX 1 e COX 2. A COX 1 é produzida normalmente pela maioria das

células e a COX 2 é produzida como parte da resposta inflamatória. A produção de AA a partir de AG n-6 é suprimida pelo ácido alfa-linolênico, pelo EPA e pelo DHA, os três principais AGs n-3. A supressão da produção de AA pelos AG n-3 também inibe a produção dos eicosanoides derivados do AA. Já se demonstrou que a incorporação de AG n-3 suprime a produção de COX 2 e pode reduzir a resposta inflamatória mudando os eicosanoides que são produzidos². Os eicosanoides gerados pela oxidação do AA, tais como: prostaglandina E2, leucotrieno B4, tromboxano A2 e ácido 12-hidroxi-eicosatetraenoico já foram positivamente ligados à carcinogênese. Por exemplo, a prostaglandina E2 promove a sobrevivência das células tumorais e é encontrada em concentrações maiores nas células tumorais que nas células normais. Se AGs n-3 estão disponíveis, eles serão usados como substrato pela COX 2; portanto, se os AGs n-3 forem incluídos na dieta e incorporados às membranas celulares, menos prostaglandina E2 será produzida nos tecidos normais e tumorais. Os produtos das COX e LOX derivados do AA estimulam a mitose, enquanto os derivados do EPA diminuem o crescimento do tumor². Observou-se que o EPA e o DHA são aproximadamente cinco vezes mais potentes que o AG alfa-linolênico na supressão dos eicosanoides derivados do AA².

Quando o fator de transcrição nuclear NFκB é ativado, a morte celular programada, ou apoptose, é bloqueada. Esse fator nuclear está frequentemente alterado nas células tumorais, resultando em células resistentes às drogas quimioterápicas e à radiação, as quais não morrem em resposta ao dano genético ocorrido. A expressão dos genes da família Bcl-2 e da COX 2 também pode bloquear a apoptose, resultando em células que não sofrem apoptose na hora apropriada. Os AGs n-3 podem restaurar a apoptose fisiológica pela regulação do fator nuclear, o qual regula a expressão da COX 2, e pela regulação da expressão dos genes da família Bcl-2².

À medida que o tumor se desenvolve, novos vasos se formam para suprir as células tumorais de nutrientes e remover produtos do metabolismo celular. A angiogênese está frequentemente associada com prognóstico pior. Estudos mostram que tumores com maior vascularização são mais agressivos e invasivos³. A inibição da angiogênese é uma estratégia para inibir ou limitar o crescimento do tumor. Os AGs n-3 podem inibir a angiogênese por múltiplos mecanismos, incluindo alterações na produção de prostaglandinas e inibição da proteína cinase C².

O fator de necrose tumoral alfa (TNF) tem papel importante na inflamação e na caquexia. Estudos em animais de laboratório, indivíduos voluntários saudáveis e vários grupos de pacientes indicaram que os AGs n-3 diminuem a habilidade das células mononucleares de

produzir TNF. Esse é o elemento chave dos efeitos anti-inflamatórios do óleo de peixe e explica parcialmente sua utilização nos distúrbios inflamatórios. Entretanto, estudo recente relatou que existem variações na resposta ao óleo de peixe, dependendo do genótipo individual³. Nesse estudo, a utilização de óleo de peixe, em homens saudáveis, por três meses, diminuiu a produção de TNF pelas células mononucleares sanguíneas. No entanto, esse efeito dependeu do genótipo dos indivíduos estudados. Indivíduos heterozigotos para os alelos do TNF, com produção média ou baixa de TNF quando do início no estudo, foram mais sensíveis ao efeito anti-inflamatório do óleo de peixe que os indivíduos homozigotos. Esses achados sugerem que alguns outros efeitos dos AGs n-3 também podem ser influenciados pelo genótipo, de sorte que o uso dos AGs n-3 como prevenção primária pode se tornar tarefa mais complexa do que se imagina presentemente³.

USO DE SUPLEMENTOS DE AG N-3 NOS PACIENTES COM CÂNCER

A suplementação da dieta com óleos contendo EPA ou DHA, em ratos ou a camundongos portadores de câncer, diminuiu o crescimento de vários tipos de tumores, incluindo os do pulmão, do cólon, das mamas e da próstata². No referido estudo, os AGs n-3 aumentaram a eficácia da radioterapia e de várias drogas, tais como: doxorrubicina, epirrubicina, 5-fluoruracil, mitomicina C, arabinosilcitosina, tamoxifeno, CPT-11². Em outro estudo, a suplementação de EPA aumentou a eficácia da gemcitabina⁴.

Os AGs n-3 induzem a diferenciação das células do câncer de mama. Como células diferenciadas não se multiplicam, a indução da diferenciação pode parar o crescimento do tumor. Muitos tumores de mama na fase inicial são estrogênio-dependentes. A prostaglandina E2 ativa a aromatase P450 e aumenta a produção de estrogênio. Os AGs n-3 podem diminuir o crescimento dos tumores de mama estrogênio dependentes pela diminuição da estimulação estrogênica nesses tumores². Bognoux *et al.*⁵ mostraram que o nível de DHA no tecido adiposo das mamas de pacientes que apresentaram remissão total ou parcial, em resposta ao tratamento com drogas citotóxicas, foi maior que em pacientes que não responderam ao tratamento ou que apresentaram progressão da doença. Essa maior concentração de DHA nos tecidos é resultado de maior consumo desses AGs por essas pacientes ao longo de suas vidas. É possível aumentar a concentração de DHA no tecido mamário consumindo-se esse AG ao longo de três meses⁶. Lim *et al.* cultivaram células humanas de colangiocarcinoma em meio rico em EPA e DHA por 12 a 72 horas. Demonstraram inibição do crescimento das células, dependente do tempo de administração e da dose. Os autores sugerem o uso desses AGs para

tratamento e quimioprevenção do colangiocarcinoma⁷. Aronson *et al.*, em estudo prospectivo, suplementaram a dieta de nove homens portadores de câncer de próstata com óleo de peixe por um período de três meses. Plasma, tecido adiposo da região glútea e tecido prostático obtido por punção biópsia foram retirados de cada paciente antes e depois da intervenção. Após esse período, a distribuição de ácidos graxos no plasma e no tecido adiposo do glúteo foi determinada por cromatografia, e a expressão da COX 2 no tecido prostático por reação em cadeia da polimerase (PCR). Houve aumento da relação AG n-3/ AG n-6 no plasma e no tecido adiposo da região glútea⁸. Leitzmann *et al.* acompanharam coorte, desde 1986, por um período de 14 anos, de 47.866 homens americanos, com idades entre 40 e 75 anos e sem história prévia de câncer. Nesse período, questionário sobre os hábitos alimentares foi aplicado (1986, 1990 e 1994), abordando, entre outros nutrientes, a ingestão de ácido alfa linolênico, EPA, DHA, ácido linoleico e AA. Durante o seguimento, 2.965 casos de câncer de próstata foram diagnosticados, sendo 448 casos de doença avançada. O cruzamento dos dados demonstra que a ingestão de EPA e DHA diminuiu o risco de câncer de próstata, porém a ingestão aumentada de ácido alfa linolênico, nesse estudo, aumentou a incidência de câncer avançado⁹. Sharma *et al.* estudaram o efeito dos AGs n-3 no crescimento de quatro linhagens celulares de carcinoma epitelial ovariano e concluíram que há um mecanismo de supressão do crescimento dessas células sob a influência do AG n-310. Estudo de Shirota *et al.* concluiu que o EPA inibe a proliferação de células pancreáticas tumorais e que esse efeito é dose dependente. Simultaneamente, o tratamento com EPA induziu a apoptose celular por ativação da caspase-3. O tratamento com o EPA foi associado também com a diminuição dos níveis intracelulares de COX 211.

A neoplasia de cólon é uma das mais frequentes. Sua incidência aumenta de 3% a 7% ao ano e é responsável por cerca de 150.000 mortes a cada ano, principalmente nos países industrializados que consomem dieta ocidental. A etiologia do câncer de cólon é complexa envolvendo fatores genéticos e ambientais. Entre os fatores ambientais, a dieta é considerada o principal fator. Embora o efeito da quantidade de lipídeos da dieta tenha recebido ênfase, parece que a qualidade desses lipídeos também é importante na predisposição ao câncer de cólon. Muitos estudos relatam propriedades protetoras dos AGs n-3 nos estágios iniciais do desenvolvimento do câncer de cólon³. Estudos epidemiológicos revelaram incidência significativamente inferior de câncer de cólon entre os esquimós que consomem sua dieta tradicional. Esses esquimós ingerem mais de 10g de AG n-3 de cadeia longa (EPA e DHA), diariamente. Em contraste, a dieta

ocidental contém cerca de 1g a 2g de AG n-3, a maior parte sendo ácido graxo alfa-linolênico e na qual os AGs n-3 de cadeia longa contribuem com menos de 0,25g por dia³. Estudos de intervenção sugerem que suplementação de óleo de peixe contendo 4.1g de EPA e 3.6g de DHA, por dia, em pacientes portadores de pólipos adenomatosos, reduz a porcentagem de células na fase S da cripta da mucosa do cólon.

Apesar de as evidências clínicas e experimentais mostrarem benefício potencial na utilização dos AGs n-3 de cadeia longa, algumas ressalvas devem ser feitas. Griffini *et al.*, em estudo de 1998, observaram que ratos, com câncer de cólon induzido experimentalmente, com metástases hepáticas e alimentados com dieta suplementada com óleo de peixe, tiveram aumento na formação de tumores secundários e desenvolveram 1.000 vezes mais metástases que os ratos que foram alimentados com dieta enriquecida com óleo de girassol³.

Rhodes *et al.* estudaram o efeito da suplementação de EPA na incidência de câncer de pele. Em estudo duplo-cego, randomizado e controlado, 44 pessoas brancas, sadias, receberam EPA ou, o grupo-controle, ácido oleico. O AG n-3 conferiu proteção significativa contra o eritema de pele induzido pela radiação ultravioleta. Mutações no gene supressor de tumor p53, geralmente relacionadas à exposição à radiação ultravioleta, são consideradas evento muito precoce na indução do câncer de pele. O EPA foi incorporado à pele dos pacientes e conferiu proteção não apenas contra as queimaduras solares, mas também contra a expressão do gene p53 induzida pela radiação ultravioleta. Essa proteção não foi encontrada nos pacientes que tomaram o suplemento de ácido oleico¹².

A interpretação dos resultados dos estudos prospectivos de coorte, de acordo com a duração do seguimento, pode ajudar a conciliar essas diferenças. Os estudos que mostraram associação mais forte entre o consumo de AG n-3 e câncer de próstata foram aqueles que tiveram período de seguimento maior.

Em conclusão, frente aos diversos resultados apontados, deve-se considerar que o uso de AGs n-3 na prevenção do câncer ainda é controverso. Por outro lado, o aumento da sua ingestão deve ser estimulado na tentativa de oferecer uma dieta, do ponto de vista lipídico, melhor balanceada.

USO DOS ÁCIDOS GRAXOS N-3 NA SÍNDROME DE CAQUEXIA

Embora a anorexia esteja frequentemente presente entre os pacientes com câncer, o déficit energético isolado não explica a patogênese da caquexia. Estudos prévios, usando terapia nutricional convencional, sugerem que há bloqueio parcial do acréscimo de massa magra nos pacientes com câncer. Além da anorexia causada pela doença, esses pacientes apresentam

anormalidades metabólicas que dificultam o anabolismo e permitem a perda acentuada de massa muscular. Uma particularidade da alteração da composição corporal na caquexia é a perda grave e específica de massa muscular esquelética com preservação relativa da massa proteica visceral. A produção de proteínas de fase aguda pelo fígado está aumentada no jejum e no período pós-prandial. Aparentemente, esse mecanismo contribui para a perda de massa magra e para a ineficácia da terapia nutricional convencional em reverter essa perda. Ademais, estudos com suplementação oral também não demonstraram ganho de peso nesses pacientes. Algumas razões sugeridas são o efeito dos nutrientes promovendo o crescimento tumoral, a ação do tumor que age capturando o nitrogênio fornecido e a persistência dos processos metabólicos e catabólicos envolvidos na caquexia¹³. Portanto, embora a oferta calórica possa ser aumentada nos pacientes com câncer, dificilmente conseguir-se-á ganho de massa magra, a menos que sejam corrigidas as anormalidades metabólicas subjacentes¹⁴.

A síndrome de caquexia afeta grande número de pacientes, cerca de 60% dos pacientes com doença avançada. Está associada à sobrevida menor, à piora da qualidade de vida e não acomete apenas pacientes que estão submetendo-se à quimio e à radioterapia. A maioria dos pacientes com doença metastática apresenta perda de peso em algum momento da doença¹⁵. A presença de resposta de fase aguda foi associada à perda de peso acelerada e à diminuição da sobrevida. A perda de tecido adiposo parece ser consequência do aumento da degradação dos triglicérides e não da diminuição da síntese. O responsável por esse efeito parece ser o fator tumoral de mobilização de lipídeos, que estimula a lipólise. A perda de músculo esquelético é consequência de diminuição da síntese proteica e aumento da degradação das proteínas¹⁶. Um peptídeo denominado fator indutor de proteólise-PIF parece ser um dos responsáveis por essa degradação acentuada das proteínas. Na caquexia grave, enquanto as proteínas periféricas são degradadas, proteínas funcionais como as do miocárdio e as do parênquima pulmonar são mobilizadas, inevitavelmente, resultando em disfunção cardíaca, pneumonia e finalmente óbito. O EPA atua na proteólise por meio da inibição da via da ubiquitina-proteassoma (via de degradação das proteínas). A ubiquitina é uma proteína que ao se ligar às proteínas do organismo direciona-as para os proteassomas, onde essas serão degradadas por enzimas proteolíticas. Quanto mais ubiquitinadas forem as proteínas, mais rapidamente degradadas elas serão³. A ativação de NFκB aumenta a expressão de dois genes responsáveis pela ligação das proteínas musculares à ubiquitina¹⁶.

O benefício potencial da suplementação dietética de AGs n-3 em pacientes com câncer é o efeito desses lipídeos na caquexia. Moses *et al.* descreveram melhora na qualidade de vida e ganho de peso em pacientes portadores de câncer de pâncreas e caquexia debilitante, ao usarem suplemento hipercalórico (610 kcal), hiperproteico (32,2g de proteína) e contendo 2,2g de EPA e 0,96g de DHA. Os pacientes que receberam o suplemento sem os AGs n-3 não apresentaram ganho de peso².

Burns *et al.* conduziram estudo com o objetivo de determinar a dose máxima e toxicidade de cápsulas contendo AG n-3. Esses autores acreditam que se deva utilizar a dose máxima tolerada na tentativa de reverter ou minimizar a caquexia apresentada pelos pacientes. Relataram também que os pacientes com câncer avançado toleraram dose alta de AG n-3, em cápsulas, com poucos efeitos colaterais (principalmente diarreia), e sugerem como dose apropriada 0,3g/kg por dia¹⁷. Numa segunda fase do estudo, os autores relataram estabilização ou ganho de peso apenas na minoria de pacientes, porém consideraram que ainda assim os AGs n-3 têm utilidade como terapia coadjuvante no tratamento dos pacientes com câncer que apresentam perda de peso importante¹⁸.

Fearon *et al.*, em estudo internacional, multicêntrico, randomizado e duplo cego, trabalharam com a hipótese de que os AGs n-3 poderiam modular as anormalidades metabólicas e, assim, promover o anabolismo nos pacientes portadores de caquexia por câncer de pâncreas. Segundo os autores, para obter melhora das condições físicas e da qualidade de vida, esses pacientes necessitam não apenas estabilizar seu peso, mas recuperar a massa magra perdida durante o processo de caquexia. Nesse estudo, 200 pacientes com perda de peso foram alocados em dois grupos para receber suplemento oral contendo ou não EPA (casos *versus* controles). Cada lata de 237ml do suplemento continha 310kcal, 16g de proteína, 6g de lipídeos, com (casos) ou sem (controles) 1,1g do AG n-3 poli-insaturado EPA, enriquecido com antioxidantes em quantidades suficientes para prevenir a peroxidação dos AGs (25.245UI de vitamina A, 75UI de vitamina E, 105mg de vitamina C e 17,5mcg de selênio). Os pacientes foram orientados a ingerir duas latas do suplemento diariamente e foram avaliados (peso, composição corporal, ingestão calórica, análise do EPA em fosfolipídeos plasmáticos e qualidade de vida) em dois momentos: no início do estudo e após oito semanas. A perda média de peso antes do início do estudo foi de 3,3kg por mês (dos quais 2,2kg foram de massa magra). Terminaram o estudo 110 pacientes, 50 no grupo experimental e 60 no grupo-controle. Embora a recomendação fosse a ingestão diária de duas latas de suplemento, a ingestão média observada nos dois grupos foi 1,4 lata por dia. Após quatro e oito semanas, o peso

e a massa magra dos pacientes mantiveram-se estáveis, mas não houve diferença entre os dois grupos. No entanto, no grupo experimental, ganho de peso e principalmente de massa magra foram observados entre os pacientes que ingeriram entre uma lata e meia a duas latas de suplemento. Não houve diferença no tempo de sobrevida entre os dois grupos. Os autores concluíram que o uso de suplemento oral hipercalórico e hiperproteico, enriquecido ou não com AG n-3 e antioxidantes, esteve associado à estabilização do peso nos pacientes com caquexia, sugerindo maior benefício do uso do suplemento com ômega-3, quando ingerido na dose recomendada¹⁴.

Jatoi *et al.* publicaram, em 2004, estudo em que 431 pacientes adultos com câncer avançado foram divididos aleatoriamente em três grupos: o primeiro grupo usou suplemento contendo 1,09g de EPA, oferecido duas vezes ao dia e placebo; o segundo grupo recebeu 600mg diariamente de acetato de megestrol e suplemento isocalórico e isonitrogenado, também duas vezes ao dia; e o terceiro grupo recebeu ambos os suplementos. O ganho de peso, a melhora do apetite, a sobrevida e a qualidade de vida não foram diferentes entre os três grupos de tratamento. A toxicidade entre os grupos foi semelhante, exceto pelo aumento de casos de impotência relacionados com o uso do megestrol¹⁹. Esse estudo recebeu críticas por ter colocado excessiva ênfase no ganho absoluto de peso. O aumento de peso proporcionado pelo acetato de megestrol é conseguido pelo aumento de outros tecidos, que não o muscular e, muitas vezes, por acúmulo de água. Assim sendo, o benefício desse aumento é incerto. O efeito principal do EPA na composição corporal parece ser a modulação da perda da massa magra. O grau de ganho de peso considerado no estudo - mais de 10% - como resultado de acréscimo de massa muscular não é resultado realístico para a maioria dos pacientes com câncer avançado²⁰. A dose de EPA suplementada no estudo também foi criticada por ter sido inferior à proposta em outros trabalhos²¹.

Brown *et al.* acreditam que, apesar dos estudos que sugerem efeito modulador dos AG n-3 sobre as citocinas pró-inflamatórias, as proteínas hepáticas de fase aguda, os eicosanoides e os fatores tumorais, mais pesquisas são necessárias para se definir a via de administração mais efetiva, a dose adequada para promover a manutenção do peso e limitar os efeitos colaterais²².

USO DOS ÁCIDOS GRAXOS N-3 NOS PACIENTES ONCOLÓGICOS CIRÚRGICOS

A utilização dos AGs n-3 nos pacientes cirúrgicos tem sido foco de poucos trabalhos. O potencial benefício da utilização dos AGs n-3 nesses pacientes é a diminuição da magnitude da resposta inflamatória típica do trauma.

Braga *et al.* são dos poucos autores que têm estudado o papel da imunonutrição no preparo pré-operatório de pacientes com câncer abdominal. No entanto, nesses estudos foram utilizadas fórmulas contendo outros nutrientes como arginina, glutamina e ácido ribonucleico-RNA, além do AG n-3. Seus resultados apontam para a importância de tal terapêutica na diminuição de complicações, dias de internação e custos²³.

Uma das complicações mais frequentes em pacientes com câncer e subnutridos é a demora na cicatrização das feridas cirúrgicas. Ferreras *et al.* conduziram estudo com o objetivo principal de comprovar os efeitos da imunonutrição no pré-operatório de pacientes que seriam submetidos a tratamento cirúrgico por câncer gástrico. Foram avaliados 60 pacientes, randomizados em dois grupos para receber imunonutrição no pré-operatório (fórmula suplementada com arginina, AG n-3 e RNA) ou suplemento isocalórico e isonitrogenado. Os autores analisaram o conteúdo de hidroxiprolina em cateter colocado no subcutâneo e a presença ou não de complicações na ferida cirúrgica. Os pacientes que receberam a imunonutrição mostraram níveis locais maiores de hidroxiprolina e menor número de complicações relacionadas à ferida cirúrgica, quando comparados com o grupo que recebeu a fórmula controle²⁴.

Heller *et al.*, em ensaio clínico prospectivo, randomizado e duplo-cego, estudaram 44 pacientes submetidos a operações abdominais de grande porte. Os pacientes foram alocados aleatoriamente em dois grupos: o primeiro, 20 pacientes, recebeu nutrição parenteral suplementada com óleo de soja (1,0g/kg de peso corporal por dia) durante cinco dias, no pós-operatório; o segundo grupo, 24 pacientes, recebeu combinação de óleo de soja e óleo de peixe (óleo de soja 0,8g/kg e óleo de peixe 0,2g/kg) também por cinco dias, no período pós-operatório. Os pacientes do segundo grupo mostraram significativa diminuição de TGO, TGP, LDH e lipase. Além disso, ficaram menos dias na unidade de cuidados intensivos e não apresentaram perda de peso no pós-operatório. Os autores concluíram, portanto, que a suplementação com óleo de peixe após operações de grande porte para tumores abdominais melhora as funções hepática e pancreática, provavelmente contribuindo para recuperação mais rápida desses pacientes²⁵.

DISCUSSÃO

Os artigos analisados expõem a controvérsia existente sobre o benefício de dieta rica em AG n-3 de cadeia longa na prevenção e no tratamento do câncer. Essencialmente, no tratamento, o uso desses AGs nos pacientes portadores de diversos tipos de câncer tem sido utilizado com finalidades diferentes, como retardar

a progressão da doença, melhorar as complicações do pós-operatório e/ou tratar a caquexia.

Embora os estudos *in vitro* e com animais fossem bastante promissores, os estudos clínicos, tanto epidemiológicos como os ensaios, têm mostrado resultados conflitantes. Essas disparidades podem estar associadas a diversos fatores, entre os quais se salientam: aqueles relacionados ao tipo de peixe consumido (com maior ou menor teor de gordura); a quantidade total de gordura ingerida; a razão AG n-3/AG n-6; a dosagem da suplementação de EPA e DHA, seja por via oral, enteral ou parenteral; o tempo de administração da dieta ou do suplemento; o tipo e o estadiamento do câncer estudado; o tamanho da amostra analisada; a presença de outros fatores dietéticos, por exemplo, a ingestão de vitamina E; outros fatores de risco envolvidos, tais como: obesidade e prática de atividades físicas; o tempo de seguimento e, provavelmente, o genótipo individual. A maioria dos autores concorda que o benefício potencial não deve ser negligenciado, e que estudos clínicos com métodos adequados devem ser incentivados.

CONCLUSÃO

Os benefícios do uso de suplementos contendo AGs n-3 em pacientes oncológicos parecem claros. Considerando-se ainda os poucos efeitos colaterais relatados, acreditamos que a suplementação desse nutriente esteja indicada nessa população. Ademais, como forma de prevenção, a ingestão de peixes ricos em ômega 3 deve ser estimulada dentro dos hábitos nutricionais adequados.

Declaração de Conflito de Interesses: Nada a Declarar.

REFERÊNCIAS

- Siddiqui RA, Harvey KA, Zaloga GP. Modulation of Lipid Rafts by omega-3 Fatty Acids in Inflammation and Cancer: Implications for Use of Lipids During Nutritional Support. *Nutr Clin Pract* 2007 Feb; 22:74-88.
- Hardman WE. (n-3) Fatty Acids and Cancer Therapy. *J Nutr* 2004; 134: 3427S-3430S.
- Roynette CE, Calder CC, Dupertuis YM, Pichard C. n-3 Polyunsaturated fatty acids and colon cancer prevention. *Clinical nutrition* 2004;23:139-51.
- Hering J, Garrean S, Dekoj TR, Razzak A, Saied A, Trevino J, Babcock TA, Espat NJ. Inhibition of proliferation by omega-3 fatty acids in chemoresistant pancreatic cancer cells. *Ann Surg Oncol* 2007 Dec;14(12):3620-8.
- Bougnoux P, Chajès V, Germain E, Hubert B, Lhuillery C, Le Floch O, Body G, Calais G. Cytotoxic drug efficacy correlates with adipose tissue docosahexaenoic acid level in locally advanced breast carcinoma. *Lipids* 1999;34:S109.
- Bagga D, Capone S, Wang HJ, Heber D, Lill M, Chap L, Glaspy JA. Dietary regulation of omega 3/omega 6 polyunsaturated fatty acids in patients with breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1123-31.
- Lim K, Han C, Xu L, Isse K, Demetris AJ, Wu T. Cyclooxygenase-2-derived prostaglandin E2 activates beta-catenin in human cholangiocarcinoma cells: evidence for inhibition of these signaling pathways by omega 3 polyunsaturated fatty acids. *Cancer Res* 2008 Jan 15;68(2):553-60.
- Aronson WJ, Glaspy JA, Reddy ST, Reese D, Heber D, Bagga D. Modulation of omega-3/omega -6 polyunsaturated ratios with dietary fish oils in men with prostate cancer. *Urology* 2001; 58(2): 283-8.
- Leitzmann MF, Stampfer MJ, Michaud DS, Augustsson K, Colditz GC, Willett WC, Giovannucci EL. Dietary intake of n-3 and n-6 fatty acids and the risk of prostate cancer. *Am J Clin Nutr* 2004;80:204-16.
- Sharma A, Belna J, Logan J, Espat J, Hurteau JA. The effects of Omega-3 fatty acids on growth regulation of epithelial ovarian cancer cell lines. *Gynecol Oncol* 2005;99(1):58-64.
- Shirota T, Haji S, Yamasaki M, Iwasaki T, Hidaka T, Takeyama Y, Shiozaki H, Ohyanagi H. Apoptosis in human pancreatic cancer cells induced by eicosapentaenoic acid. *Nutrition* 2005;21(10):1010-7.
- Rhodes LE, Shahbakhti H, Azurdia RM, Moison RMW, Steenwinkel MJST, Homburg MI, Dean MP, McArdle F, Beijersbergen van Henegouwen GMJ, Epe B, Vink AA. Effect of eicosapentaenoic acid, an omega 3 polyunsaturated fatty acid, on UVR-related cancer risk in humans. An assessment of early genotoxic markers. *Carcinogenesis* 2003;24:919-25.
- Skipworth RJE, Fearon KCH. The scientific rationale for optimizing nutritional support in cancer. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007, 19:371-7.
- Fearon KCH, von Meyenfeldt MF, Moses AGW, van Geenen R, Roy A, Gouma DJ, Giacosa A, Van Gossum A, Bauer J, Barber MD, Aaronson NK, Voss AC, Tisdale MJ. Effect of a protein and energy dense n-3 fatty acid enriched oral supplement on loss of weight and lean tissue in cancer cachexia: a randomised double blind trial. *Gut* 2003;52:1479-86.
- Jatoi A. Fish oil, lean tissue, and cancer: is there a role for eicosapentaenoic acid in treating the cancer anorexia/weight loss syndrome? *Crit Rev Oncol Hematol* 2005; 55: 37-43.
- Boddaert SA, Gerritsen WR, Pinedo HM. On our way to targeted therapy for cachexia in cancer? *Current Opinion on Oncology* 2006, 18:335-40
- Burns CP, Halab S, Clamon GH, Hars V, Wagner BA, Hohl RJ, Lester E, Kirshner JJ, Vinciguerra V, Paskett E. Phase I Clinical Study of Fish Oil Fatty Acid Capsules for Patients with Cancer Cachexia: Cancer and Leukemia Group B Study 9473. *Clin Cancer Res* 1999; 5: 3942-7.

18. Burns CP, Halabi S, Clamon G, Kaplan E, Holh RJ, Atkins JN, Schwartz MA, Wagner BA, Paskett E. Phase II study of high-dose fish oil capsules for patients with cancer-related cachexia. *Cancer* 2005; 101(2):370-8.
19. Jatoi A, Rowland K, Loprinzi CL, Sloan JA, Dakhil SR, MacDonald n, Gagnon B, Novotny PJ, Mailliard JA, Bushey TIL, Nair S, Christensen B. An Eicosapentaenoic Acid Versus Megestrol Acetate Versus Both for Patients With Cancer-Associated Wasting: A North Central Cancer Treatment Group and National Cancer Institute of Canada Collaborative Effort. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2469-76.
20. Dahele M, Wall L. Optimizing End points and Outcomes in Cancer-Associated Wasting. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2871-2.
21. Davis MO. Eicosapentaenoic Acid: The Answers Are Not All In. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3854.
22. Bown TT, Zelnik DL, Dobs AS. Fish oil supplementation in the treatment of cachexia in pancreatic patients. *Int J Gastrointest Cancer* 2003;34(2-3):143-50.
23. Braga M, Gianotti L, Vignali A, Schmid A, Nespoli L, Di Carlo V. Hospital resources consumed for surgical morbidity: effects of preoperative arginine and n-3 fatty acids supplementation on costs. *Nutrition* 2005; 21:1078-86.
24. Farreras N, Artigas V, Cardona D, Rius X, Trias M, Gonzalez JA. Effect of early postoperative enteral immunonutritin on wound healing in patients undergoing surgery for gastric cancer. *Clinical nutrition* 2005; 24(1): 55-65.
25. Heller AR, Rossel T, Gottschlich B, Tiebel O, Menschikowski M, Litz RJ, Zimmermann T, Koch T. Omega-3 fatty acids improve liver and pancreas function in postoperative cancer patients. *Int J Cancer* 2004; 111(4): 611-6.

Abstract

Increased evidence, from *in vitro* studies, animal and human trials, indicates that n-3 fatty acids, especially the long-chain polyunsaturated fatty acid eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid present in fatty fish and fish oil impact on cancer. They seem to inhibit carcinogenesis, slow tumor growth, reduce inflammatory response, increase the efficacy of various cancer chemotherapy drugs and also radiation therapy against cancer. Another potential benefit of n-3 fatty acid supplementation is the effect of these fats on cancer induced cachexia. Several molecular mechanisms, whereby n-3 fatty acids may modify the carcinogenic process, have been proposed. These include the suppression of arachidonic acid-derived eicosanoids biosynthesis; the influence on the transcription factor activity, gene expression and signal transduction pathways; the alteration of estrogen metabolism; the increased or decreased production of free radicals and reactive oxygen species and; the mechanisms involving insulin sensitivity and membrane fluidity. The study aimed at describing the primary benefits of nutritional therapy based on AG n-3 supplementation usage on oncology patients, essentially approaching this fatty acid pathway. Although *in vitro* and animal studies have shown that n-3 fatty acids could be useful in cancer prevention and treatment, clinical trials on the impact of cancer treatment have shown conflicting results.

Key words: Fatty Acids, Unsaturated; Eicosanoids; Docosahexaenoic Acids; Neoplasms; Cachexia; Nutrition Therapy; Evaluation

Resumen

Los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga eicosapentaenoico (EPA) y docosahexaenoico (DHA), presentes en el pescado rico en grasa y en el aceite de pescado, tienen un impacto sobre el cáncer. Pueden inhibir la carcinogénesis, retardar el crecimiento de tumores y aumentar la eficacia de la radioterapia y de varias drogas quimioterápicas, conforme demostrado en estudios *in vitro*, experimentales con animales y algunos ensayos clínicos. Los ácidos grasos omega 3 (AG n-3), especialmente los EPA, parecen tener un papel importante en la caquexia inducida por el cáncer. Varios mecanismos de acción se han propuesto para explicar cómo los AG n-3 pueden modificar el proceso de carcinogénesis, tales como: supresión de la biosíntesis de los eicosanóides derivados del ácido araquidónico; influir en la actividad de factor de transcripción nuclear, en la expresión genética y en el proceso de transducción de señales, alteración del metabolismo del estrógeno, aumento o disminución de la producción de radicales libres y especies reactivas de oxígeno, e influencia en los mecanismos envolviendo la resistencia a la insulina y la fluidez de las membranas. Los objetivos de este estudio fueron describir los principales beneficios de la terapéutica nutricional basada en el uso de la suplementación de AG n-3 en pacientes oncológicos, abordando esencialmente la vida metabólica de ese ácido graso. Aunque los estudios *in vitro* y los experimentos con animales han mostrado que los AG n-3 pueden ser útiles en el tratamiento y la prevención del cáncer, los ensayos clínicos, con respecto al tratamiento, son pocos y han mostrado resultados contradictorios.

Palabras clave: Ácidos Grasos no Saturados; Eicosanoides; Ácidos Docosahexaenoicos; Neoplasias; Caquexia; Terapia Nutricional; Evaluación