



CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA – UniCEUB
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE
CURSO DE NUTRIÇÃO

**SUPLEMENTAÇÃO DE ÔMEGA 3 NA REDUÇÃO DE MARCADORES
INFLAMATÓRIOS EM PACIENTES ONCOLÓGICOS**

Catarina Lopes Leite
Jéssica Conde Matos Batista
Orientadora Ms. Daniela de Araújo Medeiros Dias

Brasília, 2020

Data de apresentação: 04 de agosto de 2020

Local: UniCEUB campus Asa Norte

Membro da banca: Pollyanna Ayub Ferreira de Rezende e Camila Araújo de Moura e Lima

INTRODUÇÃO

O câncer é uma doença caracterizada pelo crescimento desordenado de células que invadem o tecido, sendo ele denominado por neoplasia. É uma doença multifatorial, podendo variar por fatores ambientais, culturais, socioeconômicos e estilo de vida, como hábitos de fumar, alimentares e fatores genéticos (OLIVEIRA et al., 2015).

O aumento da incidência do câncer teve seu crescimento a partir da segunda metade do século XX, sua grande propagação e impacto epidemiológico geram necessidade de uma maior preocupação, principalmente no Sistema Único de Saúde (SUS), colocando o câncer como centro de discussão na medicina e na saúde pública do Brasil (NETO; TEIXEIRA, 2017). Segundo dados da Organização Mundial da Saúde, é um problema de saúde pública devido a sua magnitude e ocorrência, são 14 milhões de casos novos e 8 milhões com relato de morte, afetando pessoas em todas as cidades e países (STEWART; WILD, 2014).

O câncer é caracterizado pelo aumento da resposta inflamatória no organismo do paciente, sendo esta uma resposta que representa um componente fundamental do microambiente tumoral, o qual é responsável por mediar a rede de comunicação biológica e o fluxo de sinalização molecular, que caracterizam o tecido neoplásico. Desse modo, influenciadas pelo processo inflamatório, células neoplásicas e não neoplásicas interagem de forma autócrina e parácrina para controlar, delinear e remodelar o crescimento do tumor, que é impulsionado por um mecanismo dinâmico de produção de citocinas, fatores de crescimento e enzimas remodeladoras da matriz extracelular (INCA,2020). Assim, entende-se que o mecanismo fisiopatológico do câncer é entendido como uma sociedade tecidual complexa, em que a maioria dos integrantes coopera para a facilitação do crescimento da neoplasia, para a subversão da resistência imune e para o favorecimento da disseminação metastática. Alguns fatores de risco para o desenvolvimento do câncer vêm de fatores externos inflamatórios, como uso de tabaco, a obesidade, maus hábitos alimentares e sedentarismo (FEITOSA; PONTES, 2008).

Para auxiliar na redução dos marcadores inflamatórios podemos inserir em nossa rotina alimentos ricos em compostos bioativos, que exercem função anti-

inflamatória e neutralizam o excesso de radicais livres (SOARES et al., 2015). Entre esses alimentos, se destaca o ômega 3, também conhecido como ácido alfa-linolênico, que é um ácido graxo de cadeia longa que está envolvido no combate aos processos inflamatórios reduzindo marcadores como PCR, citocinas pró inflamatórias e quimiocinas (ANDRADE; CARMO, 2006).

Dentre os compostos bioativos e nutrientes, ômega 3 é um ácido que ao sofrer metabolização por meio das enzimas elongases e dessaturases, irão culminar em dois subprodutos, o DHA (ácido docosahexaenóico) e o EPA (ácido eicosapentaenoico), que são essenciais para a produção dos eicosanoides, leucotrienos, prostaglandinas e tromboxanos, relacionados diretamente no sistema imune e nas respostas inflamatórias, tendo perfil anti-inflamatório de série ímpar (GAROLFO; PETRILLI, 2006).

Por apresentar perfil anti-inflamatório o ômega 3 demonstra benefícios relacionados à modulação de processos inflamatórios e imunológicos no paciente oncológico, como redução no tempo de internação, melhora na síndrome da caquexia, melhora em complicações com marcadores inflamatórios sendo considerado um ótimo coadjuvante no tratamento do câncer.

A dosagem da suplementação de ômega 3 para pacientes oncológicos ainda não é definida, razão pela qual deve-se manter o recomendado pela ANVISA, que estabelece a partir de avaliações um limite de segurança via suplemento de 2g/dia de EPA e DHA (Food and Drug Administration (2000). Porém, com uma dieta balanceada, o consumo de 1,1g/dia para mulheres e 1,6g/dia para homens já apresentaram benefícios a saúde. O uso em pacientes que vão se submeter a processo cirúrgico, todavia, deve ser levado em consideração, pois em dosagens muito altas o ômega 3 possui efeito antiplaquetário, o que aumenta o risco de sangramento.

O estresse oxidativo, gerado pelo câncer, causa um desequilíbrio entre os compostos pró-oxidantes e antioxidantes no organismo. O estado pró-oxidante vem sendo relacionado a várias patologias, como doenças autoimunes e neurodegenerativas. Sabendo disso, acredita-se que a combinação do ômega 3, um ácido rico e poderoso em agentes anti-inflamatórios, ajuda na diminuição do quadro inflamatório de um paciente oncológico (CARMO; CORREIA, 2009.).

METODOLOGIA

O presente estudo refere-se a uma revisão de literatura dos últimos dez anos, consultadas nas bases de dados, SCIELO e Pubmed. Foram selecionados artigos científicos publicados em periódicos nacionais e internacionais, sendo eles em português e inglês. Para a busca, será utilizado os DESCs como câncer, suplementação de ômega 3, respostas inflamatórias.

Os seguintes filtros foram selecionados: tempo em que a pesquisa foi realizada, de 2006 a 2019 e texto completo gratuito. Serão excluídos aqueles artigos que não tem como foco a suplementação de ômega 3 no público alvo do atual estudo. Os estudos que apresentam público alvo crianças e trabalhos em animais.

A seleção dos artigos foi feita por meio da leitura dos títulos, dos resumos e por fim a leitura completa do texto. Foram selecionados aqueles que apresentarem conclusões em relação a evolução do quadro clínico do paciente com câncer e a intervenção da suplementação de ômega 3. Os artigos que fugirem do tema proposto ou apresentarem crianças como público alvo, não foram utilizados.

As coletas de dados seguiram o seguinte princípio: primeiramente leitura dos títulos, em seguida a leitura dos resumos e por último a leitura completa do artigo. Para a seleção das fontes, foram consideradas como critério de inclusão as bibliografias cujo foco do assunto foi correlacionado com o papel da suplementação de ômega 3 no quadro clínico de pacientes com câncer; textos completos grátis; dentro do período de dez anos. E depois excluiu aqueles que não atenderam o objetivo desse estudo.

REVISÃO DA LITERATURA

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Mediante os critérios de exclusão e inclusão de artigos, foram selecionados 9 artigos para a presente revisão conforme figura 1.

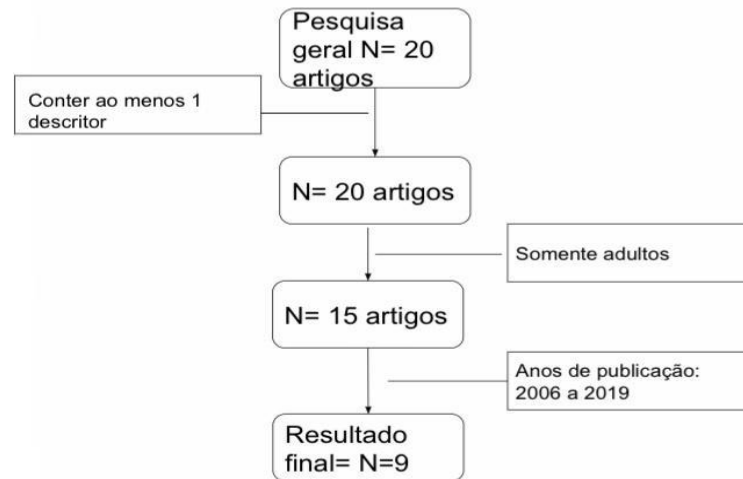


Figura 1. Fluxograma ilustrando os critérios de elegibilidade dos artigos.

Os efeitos da suplementação com ômega-3 vêm sendo investigados nas últimas décadas. Uma revisão recente apontou que a recomendação para o uso da suplementação com ômega-3 está bem estabelecida para determinadas condições clínicas, entre elas doença cardiovascular, hipertrigliceridemia e artrite reumatoide. Entretanto, outras condições que podem se beneficiar da ação anti-inflamatória do ômega-3 ainda estão sendo estudadas, apresentando evidências desses benefícios (INCA, 2016).

Entre as ações que estão sendo estudadas, observam-se propriedades antineoplásicas, imunossupressoras e anti-caquéticas, associadas aos ácidos poli-insaturados ÔMEGA n-3 que apresentam um grande potencial em afetar células imunes ligadas ao processo inflamatório e na síntese de marcadores inflamatórios (ANDRADE, CARMO, 2006).

De acordo com Garolfo e Petrilli (2006) observaram que ômega 3 têm princípios anti-inflamatórios no organismo agindo diretamente nos marcadores inflamatórios, principalmente em pessoas com o sistema imune baixo e a resposta hiper inflamatória exacerbada, exemplo desses, os pacientes oncológicos, que se beneficiam, melhorando seu prognóstico.

Ao encontro desses achados, Andrade e Carmo (2006) verificaram que em quantidades suficientes tanto o ácido eicosapentaenoico quanto o ácido docosapentaenóico, ácidos graxos da série n-3, são capazes de diminuir a síntese de prostaglandinas da série 2 e leucotrienos da série 4, potentes mediadores pró-inflamatórios.

Em um estudo realizado por Perini, *et al.*, (2010), foi constatado que os ácidos graxos n-6, estão diretamente ligados ao sistema imunológico e à resposta inflamatória, isto pois a sua liberação estimula substâncias como as citocinas e radicais livres, possuindo característica pró inflamatória. Já os ácidos graxos derivados da família n-3 aumentam nas membranas das células imunes, acarretando na produção dos mediadores lipídicos anti-inflamatórios, regulando a resposta da inflamação.

Ações de promoção de saúde e prevenção de doenças tornaram-se necessárias para alertar a população, principalmente tratando-se de câncer, isso pois seu desenvolvimento pode estar atrelado a fatores externos, havendo assim possibilidades de prevenção (FEITOSA; PONTES, 2008). Dentre essas ações, ressaltar os benefícios da ingestão de fontes de ômega 3 ou até mesmo da suplementação deste, seria de grande valia para a população ocidental, já que eles possuem uma dieta carente desse ácido graxo. De acordo com Carmo e Correio (2009), a ingestão de peixes ricos em ômega 3 deve ser estimulada dentro dos hábitos nutricionais adequados, isso porque os benefícios desse ácido graxo são comprovados, inclusive no tratamento de pacientes oncológicos.

Ao analisar o estudo experimental de Marques *et al* (2013), observa-se o consumo de ômega 3 em pacientes com câncer gastrointestinal apresentando caquexia, e os resultados principalmente de parâmetros bioquímicos foram consideráveis, tendo uma diminuição na transferrina, proteína C reativa e cortisol, sendo capazes de atenuar as respostas inflamatórias e o catabolismo causado pela doença. Vale ressaltar que este estudo dá suporte somente ao uso desse suplemento em pacientes com câncer no trato digestivo alto com doença avançada.

Corroborando com esses achados, Hillyer e colaboradores (2019) verificaram que o PUFA n-3 pode proteger contra o desenvolvimento do câncer de mama, influenciando as vias de sinalização celular, uma vez que o uso desse ácido graxo a longo prazo pode modificar o desenvolvimento precoce da glândula

mamária, o que possivelmente reduz o risco de câncer de mama ao longo da vida. Porém são necessários mais estudos para concluir se esse efeito protetor contra o câncer de mama é realmente efetivo.

Segundo GAROLFO e PETRILLI (2006), a perda de peso e a desnutrição são as desordens mais frequentes notadas em pacientes com câncer, tais desordens podem acarretar na diminuição da imunidade, aumento de infecções, prejuízos nos processos de cicatrização, fraqueza muscular, pneumonia e morte. Estes autores também compararam a sobrevida de pacientes desnutridos e pacientes eutróficos, e os desnutridos apresentaram uma maior taxa de mortalidade.

De acordo com a literatura, esses pacientes há um aumento na síntese de mediadores imunológicos de resposta pró-inflamatória como fator necrose tumoral, interleucinas 1 e 6 e fator indutor de proteólise, e uma estimulação nas respostas metabólicas de fase aguda, que atua no aumento da PCR, fibrinogênio, a-antitripsina, ceruloplasmina, glicoproteína e haptoglobina, bem como, na redução da albumina, pré-albumina e transferrina., conforme Figura 2. Toda essa cascata induzida pelo câncer e pela desnutrição culminam em uma resposta inflamatória aguda exacerbada, entretanto o ômega-3 pode controlar essa resposta, minimizando os efeitos dos distúrbios metabólicos (GAROLFO e PETRILLI, 2006.).

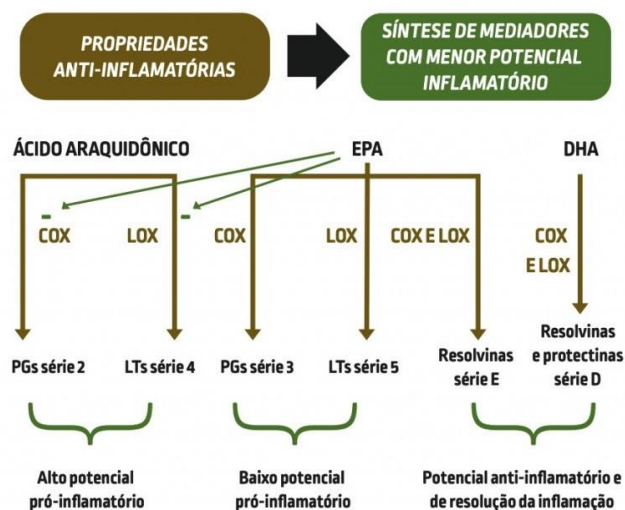


Figura 2. Mecanismo de ação W3 na resposta anti-inflamatória

Porém ainda precisam ser feitos mais estudos em relação aos pacientes com câncer durante o tratamento neoplásico, a suplementação certa e precisa em diferentes tipos de câncer, seus estágios, a dosagem mais adequados, sendo considerado a tolerância, aceitação e individualidade de cada paciente.

Tabela 1. Artigos de revisão utilizados na presente pesquisa, 2006-2019.

AUTOR / ANO	OBJETIVO	RESULTADOS
ANDRADE; CARMO, 2006.	Verificar como os ácidos graxos poli-insaturados na síntese dos eicosanoides e sua importância na inflamação e na imunidade e a revisão sobre a suplementação dos ácidos graxos n-3.	Em quantidades suficientes tanto o ácido eicosapentaenoico quanto o ácido docosapentaenoico ácidos graxos da série n-3, são capazes de diminuir a síntese de prostaglandinas da série 2 e leucotrienos da série 4, potentes mediadores pró-inflamatórios.
CARMO; CORREIO, 2009.	Descrever os principais benefícios da terapêutica nutricional da suplementação de AG n-3 em pacientes oncológicos.	Os benefícios do uso de suplementos contendo AGs n-3 em pacientes oncológicos parecem claros. A ingestão de peixes ricos em ômega 3 deve ser estimulada dentro dos hábitos nutricionais adequados.
GAROLFO; PETRILLI, 2006.	Revisão sobre a suplementação dos ácidos graxos n-3 contribuindo para a redução da formação de citocinas pró-inflamatórias, favorecendo melhorar o estado nutricional do paciente.	O ômega 3 pode controlar a resposta hiperinflamatória exacerbada, minimizando os efeitos de distúrbios metabólicos, o hiper catabolismo, dessa forma melhorando o prognóstico do paciente com câncer.
MARTIN; et al., 2006.	Mostrar os principais fatores que podem inibir das enzimas dessaturases envolvidas na síntese do ácido araquidônico. Mostrar as recomendações da razão de ômega 6/3 na dieta.	A razão entre n-6/n-3 da dieta tem grande influência sobre a produção de AGPI-CML da família n-3 sendo que razões elevadas resultam na diminuição da produção do ácido eicosapentaenoico. O excesso do ômega 6 aumenta a formação de prostanoídes de série 2, que é desfavorável ao organismo.
PERINI et al., 2010.	Discutir a importância dos ácidos da família n-3 e seus metabólitos no sistema imunológico.	Os eicosanoides estão diretamente ligados ao sistema imune e à resposta inflamatória, derivados da família n-3 têm características anti-inflamatórias.
J. ARENDS et al; 2017.	É uma revisão sobre as causas e consequências do câncer e a desnutrição, e como que tanto sua causa e consequência afetam esse estado.	A desnutrição continua sendo uma questão não resolvida. A ESPEN destacou da importância de colocar em prática as diretrizes e ofereceu recomendações importantes para melhorar os cuidados nutricionais.
SAINI; KEUM, 2018.	Resumir as principais fontes, consumo e consumo global de ácidos graxos n-3 e n-6.	Um consumo proporcionalmente maior de ácidos graxos n-3 pode nos proteger contra doenças inflamatórias, câncer, doenças cardiovasculares e outras doenças crônicas.
SOARES et al. 2015.	Mostrar a importância das vias anti-inflamatórias do nosso organismo, contra agentes oxidantes e estresse oxidativo	Esses compostos modulam vias de sinalização moleculares antioxidantes e inflamatórias apresentando potencial uso terapêutico em morbidades.

Tabela 2. Artigos originais

Autor / ano	Estudo	Objetivo	Resultados
FEITOSA; PONTES, 2008.	Estudo transversal	Objetivo de mostrar o levantamento dos hábitos alimentares e tabagistas com a ocorrência de câncer.	Torna-se fundamental que se invista em ações de promoção da saúde e prevenção de doenças, a fim de alertar a comunidade sobre o risco do câncer.
HILLYER et al., 2019.	Estudo clínico.	Fornece evidências pelas quais o ácido graxo n-3 pode reduzir o risco de câncer de mama mais tarde na vida.	O PUFA n-3 pode proteger contra o desenvolvimento a longo prazo do câncer de mama, influenciando as vias de sinalização celular
MARQUES et al., 2013.	Estudo duplo cego, randomizado e placebo controlado.	Avaliar o efeito da suplementação de ômega 3 sobre o estado nutricional, capacidade funcional e qualidade de vida de pacientes com câncer gastrointestinal.	Foram notados alguns benefícios com o consumo de ômega 3 relevantes para pacientes oncológicos com caquexia, em especial em parâmetros bioquímicos que são modificados em curto prazo de tempo. Diminuição de transferrina, proteína C reativa e cortisol, resultados que sugerem que os ácidos graxos n-3 foram capazes de atenuar a resposta inflamatória e o catabolismo dos pacientes oncológicos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Foi possível verificar a partir da presente revisão da literatura que os PUFAs são fundamentais para a modulação dos processos inflamatórios no organismo, uma vez que o seu uso é capaz de reduzir a síntese de mediadores inflamatórios resultantes da degradação do ácido araquidônico. Assim, parece ser de grande valia no tratamento de doenças resultantes de processos inflamatórios exacerbados e/ou crônicos, como no caso do câncer. A justificativa para a utilização do W3 é devido a ação deste em colaborar com a redução os distúrbios metabólicos e do hiper catabolismo, favorecendo assim o prognóstico do paciente. Entretanto, não há evidências quanto a dosagem, duração e tipos de tumores que são beneficiados com a utilização do W3.

Dessa forma, sugere-se estudos posteriores que objetivassem a pesquisa no âmbito da prática clínica.

REFERÊNCIAS

ANDRADE, P.M.M.; CARMO, M.G.T. Ácidos Graxos n-3: um link entre eicosanoides, inflamação e imunidade. **Mn-metabolismo**, v.8, n.3, p. 135-143, 2006.

FEITOSA, R.C.L.; PONTES, E.R.J.C. Levantamento dos hábitos de vida e fatores associados à ocorrência de câncer de tabagistas do município de Sidrolândia (MS, Brasil), **Ciências e Saúde coletiva**, v. 16, n. 2, p. 605-613, 2008.

GAROLFO, A.; PETRILLI, A.S. Balanço entre ácidos graxos ômega-3 e 6 na resposta inflamatória em pacientes com câncer e caquexia. **Revista Nutrição**, v. 19, n. 5, p. 611-621, 2006.

HILLYER, M.L., *et al.* Lifelong n-3 Polyunsaturated Fatty Acid Exposure Modulates Size of Mammary Epithelial Cell Populations and Expression of Caveolae Resident Proteins in Fat-1 Mice, **Nutrients**, v. 11, n. 2477, p. 1-9, 2019.

J. ARENDS, *et al.* ESPEN expert group recommendations for action against cancer-related malnutrition, **Clinical Nutrition**, v. 36. p.1187-1196, 2017.

LIMA, R.R.; COSTA, A.M.R.; SOUZA, R.D.; GOMES LEAL, W. Inflamação em doenças neurodegenerativas. **Revista Paraense de Medicina**, v. 21, n. 2, p.29-34, 2007.

MARTIN, C.A; ALMEIDA, V.V; RUIZ, M.R; VISENTAINER, J.E.L; MATSHUSHITA, M; SOUZA, N.E; VISENTAINER, J.V. Ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 e ômega-6: importância e ocorrência em alimentos. **Revista Nutrição**. v. 19. n. 6, p.761-770, 2006.

PERINI, J.A. L; STEVANATO, F. B; SARGI, S.C; VISENTAINER, J.E. L; DALALIO, M.M. O; MATSHUSHITA, M.; SOUZA, N. E; VISENTAINER, J.V. Ácidos graxos poli-insaturados n-3 e n-6: metabolismo em mamíferos e resposta imune. **Revista Nutrição**, v. 23, n. 6, p.1075-1086, 2010

SOARES, E.R citar todos os autores Compostos bioativos em alimentos, estresse oxidativo e inflamação: uma visão molecular da nutrição. **Brazilian Journal of health and biomedical sciences**, v.14, n.3, p.64-72, 2015.

STEWART, B.W.; WILD, C.P. World cancer report 2014. Lyon, **International Agency for Research on Cancer**, p. 1-632, 2014.

NETO, A.A.L; TEIXEIRA, A.L. De doença da civilização a problema de saúde pública: câncer, sociedade e medicina brasileira no século XX. **Boletim do Museu Paraense Emílio Goeldi Ciências Humanas**, v.12, n.1, p.173-188, 2017.

CARMO, S.N.C.M; CORREIO, D.T.I.M. A importância dos ácidos graxos Ômega 3 no câncer. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v.55, n.3, p.279-287, 2009.

BORGES, M.C.; SANTOS, F.M.M; TELLES, R.W; ANDRADE, M.V.M; CORREIA, M.I.T.D; LANNA, C.C.D. Ácidos graxos ômega-3, estado inflamatório e marcadores bioquímicos de pacientes com lúpus eritematosos sistêmico: estudo piloto, **Revista Brasileira de Reumatologia**, v.57, n.6, p.526-534, 2017.

MARQUES, D.C.; STRINGHINI, M.L.F; FORNÉS, N.A.S. Suplementação de ácidos graxos ômega 3, estado nutricional e qualidade de vida de pacientes com câncer gastrointestinal: estudo duplo-cego, randomizado e placebo controlado. **Revista de Medicina Minas Gerais**, v.23, n.1, p.39-46, 2013.

VAN DER MEIJ, B.S.; SPREEUWENBERG, M.D; SLOOTMAKER, S.M; PAUL, M.A; SMIT, E.F; LEEUWEN, P.A.M. Oral nutritional supplements containing (n-3) polyunsaturated fatty acids affect the nutritional status of patients with stage III non-small cell lung cancer during multimodality treatment. **Journal of Nutrition**, v.140, n.10, p.1774-80, 2010.

FIGUEIREDO, V.L.R.C. O intrigante paradoxo da inflamação associada ao câncer: uma atualização. **Jornal Brasileiro de Patologia Medicina Laboratório**, v.55, n.3, 2019.