

Pró-Reitoria de Graduação
Curso de Nutrição
Trabalho de Conclusão de Curso

O USO DE ÔMEGA 3 NO TRATAMENTO DA CAQUEXIA NO CÂNCER

Autor: Ananda de Mesquita Araújo
Orientadora: Fernanda Bassan Lopes da Silva

Brasília – DF

2014

ANANDA DE MESQUITA ARAÚJO

O USO DE ÔMEGA 3 NO TRATAMENTO DA CAQUEXIA NO CÂNCER.

Artigo de revisão da literatura apresentado ao curso de graduação em Nutrição da Universidade Católica de Brasília, como requisito parcial para obtenção do Título de Bacharel em Nutrição.

Orientador: Fernanda Bassan Lopes da Silva.

**Brasília
2014**

Artigo de revisão da literatura de autoria de Ananda de Mesquita Araújo, intitulada “O USO DE ÔMEGA 3 NO TRATAMENTO DA CAQUEXIA NO CÂNCER.”, apresentada como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Nutrição da Universidade Católica de Brasília, em 20 de novembro de 2014, definida e aprovada pela banca examinadora abaixo assinada:

Fernanda Bassan Lopes da Silva

Orientador

Nutrição – UCB

Msc Maria Fernanda Castioni de Souza

Nutrição – UCB

Iama Marta de Araújo Soares

Nutrição – UCB

Brasília
2014

Dedico esse trabalho primeiramente a Deus e a Nossa Senhora, que se fazem tão presentes e essenciais em minha vida. Aos meus amados pais, Rosa e Humberto, que, no decorrer da minha vida, proporcionaram-me, além de extenso carinho e amor, os conhecimentos da integridade e da perseverança. Ao meu irmão, Luan, que é minha alegria e que tenho um carinho imensurável e ao meu tio, Clodoaldo, que embora não tenha conhecimento disto, iluminou de maneira especial os meus pensamentos me levando a buscar mais conhecimentos.

AGRADECIMENTO

Agradeço primeiramente a Deus, por me iluminar e abençoar minha trajetória. Aos meus pais, Rosa e Humberto, que lutaram junto comigo para que este sonho torna-se realidade. Ao meu irmão, Luan, e meu ao tio, Clodoaldo, pelo o apoio em cada momento.

Meu agradecimento a minha orientadora, professora Fernanda Bassan, pela confiança demonstrada, suas preciosas críticas e sugestões. Além do conhecimento transmitido, colaborando de forma fundamental para a realização desse trabalho.

Em especial, agradeço a uma pessoa que me estendeu a mão nessa reta final e me acolheu em sua casa, me tratando como membro da família, com atenção e zelo. Muito obrigado, Rose!

Aos meus amigos, que compartilharam minhas angústias, alegrias, felicidades e tantas outras coisas que uma amizade faz. Só vocês entendem o meu objetivo, sumiço, a falta de tempo, o cansaço, a necessidade de isolamento que a escrita exige. Dedico essa reta final ao um amigo que me incentivou e me motiva a estudar cada dia mais, obrigado Alan Soares!

A todos que de alguma forma ajudaram, agradeço por acreditarem no meu potencial, nas minhas ideias, nos meus devaneios, principalmente, quando nem eu mais acreditava.

RESUMO

ARAÚJO, Ananda de Mesquita. “O Uso do ômega 3 no tratamento da caquexia no câncer”.2014, 33 folhas. Curso de Graduação em Nutrição – Universidade Católica de Brasília, Brasília, 2014.

O câncer é uma patologia que pode afetar qualquer faixa etária, caracterizado pelo desenvolvimento anormal das células. A síndrome da caquexia é um estado frequente em paciente oncológicos. A síndrome abrange várias manifestações, sendo a principal a perda de peso involuntária, associada á saciedade precoce, fadiga, astenia, alteração no paladar, intensa alterações na função imunológica, bioquímica e metabólica, principalmente, de macronutrientes, afetando diretamente na qualidade de vida do paciente. O uso do ácido graxo ômega 3, em especial o eicosanoides (EPA's), vem sendo estudado como estratégia terapêutica complementar para reversão do quadro de caquexia, por ter ação anti-inflamatória, inibindo algumas vias associadas a síndrome, como a proteólise e lipólise. A presente revisão tem como objetivo abordar recentes estudos que evidenciam os benefícios do uso da suplementação de ômega 3 em paciente oncológicos e caquéticos.

Palavras-chave: Câncer, caquexia, ômega 3, EPA's, anorexia, estratégia terapêutica.

1. INTRODUÇÃO

O câncer é uma doença com elevado número de casos, conhecida por afetar indivíduos de qualquer faixa etária (ARGILÉS et. al, 2006). A doença é caracterizada pelo desenvolvimento local incontrolado de células anormais, com irrupção de estruturas normais adjacentes e propagação a distancia ou metástase (TOSCANO et al, 2008).

Fatores endógenos e ambientais são mutuamente responsáveis pelo desenvolvimento do câncer. Uma dieta inadequada é um desses fatores, além de outros, como etilismo, tabagismo, obesidade, a inatividade física e exposição a substâncias carcinogênicas (GARÓFOLO et al, 2004).

De acordo com estimativas mundiais do projeto Globocan 2012, da Agência Internacional para Pesquisa em Câncer (Iarc, do inglês International Agency for Research on Cancer), da Organização Mundial da Saúde (OMS), houve 14,1 milhões de casos novos de câncer e um total de 8,2 milhões de mortes por câncer, em todo o mundo, em 2012. A carga do câncer continuará aumentando nos países em desenvolvimento e crescerá ainda mais em países desenvolvidos se medidas preventivas não forem amplamente aplicadas (Ministério da Saúde, 2011).

No Brasil, o Instituto Nacional de Câncer (INCA), órgão do Ministério da Saúde (MS), aponta para o ano de 2014, que será válida também para o ano de 2015, a ocorrência de aproximadamente 576 mil novos casos de câncer, incluindo os casos de pele não melanoma, reforçando a magnitude do problema do câncer no país (Ministério da Saúde, 2011).

O tumor causa uma resposta inflamatória sistêmica que tem como resultado a anorexia, além de alterações metabólicas e neuroendócrinas. A ativação da resposta inflamatória ocorre pelos mediadores tanto das células tumorais, quanto as do paciente (ARGILÉS et. al, 2006).

Um dos sintomas comuns no câncer é a anorexia, que associada com a desnutrição grave e a perda de força física é denominada de caquexia. A síndrome da anorexia-caquexia é um estado complexo e multifatorial, balanço negativo de proteína e energia, comumente encontrado em pacientes com câncer avançado, diante da inapetência e simultâneo aumento das taxas metabólicas e perda de massa corporal (TOSCANO et al, 2008).

O surgimento da caquexia é influenciado por alguns fatores como a resposta inflamatória causada tanto por mediadores produzidos pelas células tumorais, quanto por células do corpo, além de alterações no metabolismo de macronutrientes como: a proteólise

muscular, deficiência de carboidrato e mudanças no metabolismo de lipídeos e proteínas (RAVEL, 2012).

Segundo Guimarães (2002), a mesma caracteriza-se pela inapetência, disfunção imune, diminuição de massa muscular e uma variedade de alterações, causadas primeiramente pela mudança na ingestão, má absorção e depois no jejum prolongado, afetando assim todas as vias metabólicas. Entretanto, é fundamental diferenciar caquexia de desnutrição, sendo que a primeira é o deslocamento tanto de gordura, quanto de tecido muscular, diferente de desnutrição que há poupa gordura.

Em um estudo realizado por Garófolo et al (2004), avaliados os benefícios de suplementação com ácidos graxos poliinsaturados ômega 3 e 6, em pacientes com câncer, mostrou uma possível melhora no estado nutricional por meio desta suplementação.

Conforme a presença de duplas ligações os ácidos graxos são classificados entre as cadeias de carbono. Na ausência de duplas ligações, são classificados como ácidos Graxos Saturados (AGS); com a presença de uma ligação é classificado como Ácidos Graxos Monoinsaturados (AGMI); Ácidos Graxos Poliinsaturados (AGPI) pela presença de duas ou mais insaturações. Dentre os Ácidos Graxos Poliinsaturados, existem aqueles que possuem mais de 16 átomos de carbonos, assim classificados como Ácidos Graxos Poliinsaturados de Cadeia Longa (AGPI-CL) (HILL, 2007).

O ácido graxo essencial ômega 3 vem sendo relacionado com uma melhora na síndrome anorexia-caquexia, seus resultados são descritos em diversos estudos (HILL, 2007).

O objetivo deste trabalho é a avaliação da importância do uso de ômega 3 em pacientes oncológicos, atuante na síndrome de anorexia-caquexia. Analisando assim os efeitos benéficos na prevenção e recuperação desse paciente, se baseando em um aprofundamento de evidências científicas.

2. METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão da literatura, sobre o tema, a partir de artigos publicados em revistas indexadas em Medline, Lilacs, Scielo e Pubmed, com ênfase nos últimos treze anos (2000-2013), nos idiomas português, inglês e espanhol. Para a pesquisa foram utilizados os descritores: câncer, ômega 3, caquexia, nas línguas inglesa e portuguesa.

3. REVISÃO DA LITERATURA

A síndrome da caquexia é uma doença crônica degenerativa inflamatória, diretamente relacionada com a extensão de fatores pró-inflamatórios. Segundo Cabral et al (2004) o termo "caquexia" é originário do grego e significa "mau estado", entendido como saúde debilitada. Segundo Muscaritoli et al.(2010) e Fearon et al. (2011), caquexia é uma síndrome metabólica complexa que possui associação direta com doenças subjacentes, caracterizada por perda de massa muscular, sendo com ou sem perda de massa gorda e que pode ou não ser revertida com terapia nutricional. A caquexia dá-se em diversas doenças crônicas, como síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), traumas, insuficiência renal, artrite reumatoide, doenças respiratórias, insuficiência cardíaca (ELEY, 2007). É predominante em cânceres crônicos ou em fase terminal e quase a metade dos pacientes vivencia algum grau de perda de peso (TISDALE, 2009).

A caquexia envolve diversos fatores e tem como principal manifestação a perda de peso, que é a rápida, intensa e não planejada (TISDALE, 2009; MURPHY, 2011). Outras manifestações clínicas comuns são a anorexia, anemia, função imunológica alterada que colabora para o aumento da fadiga, alteração no paladar, saciedade precoce, fraqueza funcional, comprometimento na qualidade de vida, além de apresentar maior índice de morbidade relacionada aos tratamentos antineoplásicos (DODSON et al, 2011).

Um estudo transversal avaliou os principais desconfortos gastrointestinais em pacientes oncológicos caquéticos em tratamento antineoplásico. A queixa em destaque foi náuseas, presente em 95% dos pacientes, em seguida a perda de apetite, vômitos, disgeusia, constipação, xerostomia e diarreia. Ainda, foi relatado por quase metade dos pacientes uma aceitação regular da dieta e 25% dos pacientes apresentam a aceitação ruim (SILVA et al, 2012). O nível de manifestação difere entre pacientes com o mesmo tipo de tecido e etapa de progressão tumoral. Não foi evidente a associação entre o tamanho da massa do tumor ou mesmo a localização com a sintomatologia (CONSENSO BRASILEIRO DE CAQUEXIA/ANOREXIA, 2011).

Há uma confusão quando se trata dos termos caquexia e anorexia, essa é uma distinção de suma importância, permitindo melhor compreensão da síndrome e suas manifestações. A anorexia é um sintoma fundamental para diagnosticar a síndrome, sendo interpretada como perda de apetite espontânea e não intencional, ocorrendo alteração na percepção do gosto e no cheiro do alimento, nela o metabolismo realiza um trabalho para conservar a massa corporal. Já a síndrome da caquexia resulta da alteração do estado metabólico, podendo ser

relacionado com fatores derivados do tumor, perda de estímulos anabólicos e processo catabólico aumentado, além dos biomarcadores intermediários específicos. Portanto, a anorexia é um componente importante para todo o processo, porém não deve ser entendido como único responsável pela perda de massa corporal, principalmente de tecidos musculares (Consenso Brasileiro de Caquexia/Anorexia, 2011).

3.1 Diagnóstico

Diversas são as definições de caquexia, entretanto a síndrome é pouco identificada ou diagnosticada, ou seja, portanto pode haver menor frequência de tratamento (Consenso Brasileiro de Caquexia/Anorexia, 2011). Um estudo comparativo que examinou as diferentes definições de caquexia e determinou a variação na proporção de pacientes com caquexia (FOX et al, 2009), verificou que apenas 2,4% dos pacientes oncológicos eram diagnosticados com caquexia. Ao passo que, há ausência de caquéticos com marcadores padronizados claramente identificados. Os critérios mais utilizados são a perda de peso e apetite, sintomas normalmente observados pelos próprios pacientes (BALDWIN et al, 2011), diminuição do rendimento físico, fadiga, anorexia e alterações metabólicas. Ao contrario do que é observado no jejum, pacientes caquéticos perdem massa gorda e magra de forma semelhante (STEPHENS et al, 2010). Estudos mais recentes consideram que a caquexia tem associação com a privação de massa magra, em paralelo ou não, à perda de massa gorda (FEARON et al, 2011).

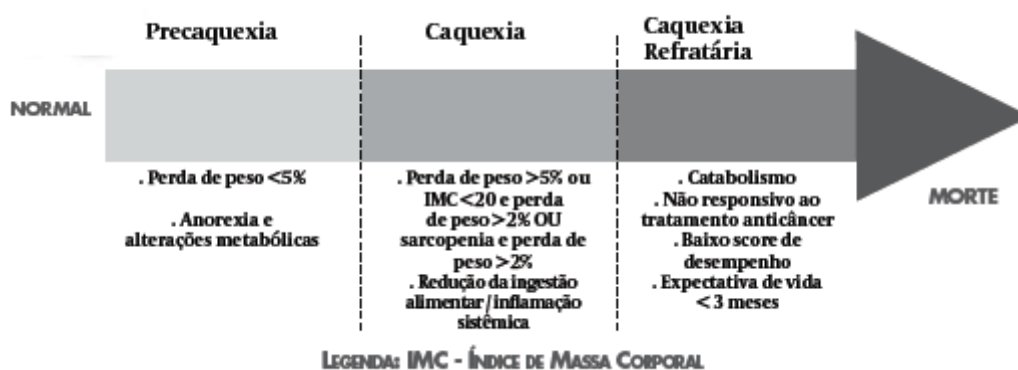
Dessa forma, investigadores concluem que a caquexia pode ser diagnosticada quando há uma perda de peso de pelo menos de 5% ou mais em 12 meses ou menos ou quando o IMC está abaixo de 20 kg/m², na presença de doença subjacente, além de alguns critérios, como diminuição do desempenho físico, fadiga, anorexia, bioquímica anormal, entendido como o aumento de marcadores inflamatórios, anemia e albumina de soro baixo (GARCÍA, 2010).

A caquexia pode ser dividida em estágios, o primeiro é determinado quando o paciente tem perda de peso igual ou superior a 5%, anorexia e alterações metabólicas, trata-se da pré-caquexia. Considera-se um paciente do segundo estágio, quando há perda de peso igual ou superior a 5%, ou de 2%, com IMC < 20kg/m², ou sarcopenia acompanhada de perda de peso corporal equivalente ou superior a 2%, além da presença frequente de redução da ingestão e de inflamação sistêmica. O último estágio, caquexia refratária, inclui os pacientes com diferentes graus de caquexia, entretanto quando há intenso catabolismo e quando o paciente não responde ao tratamento. Na caquexia refratária também devem ser incluídos

aqueles pacientes com baixo escore de desempenho e sobrevida esperada inferior a três meses (Figura 1) (PAZ, 2011).

Parâmetros bioquímicos também podem ser utilizados para a identificação da síndrome, como os marcadores inflamatórios proteína C reativa, utilizado para determinação de cada um dos estágios da caquexia, além da avaliação da anorexia e fatores correlacionados, como redução de apetite e outros. Também são usados os indicadores de catabolismo, massa e força muscular, bem como manifestações psicossociais. Existem variantes na população analisada, como idade, sexo e outras. Tal classificação tem como intuito proporcionar o tratamento mais adequando a cada necessidade do paciente. Alguns parâmetros são vistos como perspectivas futuras para o melhor diagnóstico da caquexia, entre eles estão a utilização de marcadores para citocinas (SOUZA et al, 2010), precoce diagnóstico da vulnerabilidade à caquexia por determinação da presença de polimorfismos de genes, relacionados com à sarcopenia e as citocinas (MURPHY, 2011).

Figura 1 – Estágios da Caquexia



Fonte: Consenso Brasileiro de Caquexia/Anorexia. Revista Brasileira de Cuidados Paliativos. v.3, n.3, p.7-25, 2011.

3.2 Alterações bioquímicas

Estudos indicam que tanto fatores produzidos pelo tumor, quanto pelo hospedeiro, levam ao quadro de caquexia (BRUERA, 2000). A própria definição da síndrome de caquexia engloba o estado inflamatório crônico, tendo como principal resposta o estresse neuro-endócrino (SKIPWORTH et al, 2007). A resposta da inflamação local e também sistêmica, resposta de fase aguda, englobam a síntese de várias proteínas de fase aguda, estas derivadas do fígado, como a proteína C-reativa (PCR) (PETERSEN; PEDERSEN, 2005). Outros fatores com citocinas pró inflamatórias, interleucinas, interferon γ , TNF- α e, por fim, NF- κ B, são

sintetizados pelas células tumorais e eles modulam a caquexia do câncer (TAMAI et al, 2010).

Segundo Petersen e Pedersen (2005), citocinas são pequenos polipeptídios que foram originalmente descobertas por seu papel imunoregulatório. Muitas dessas citocinas facilitam o influxo de linfócitos, neutrófilos, monócitos e outras células para focos de inflamação tecidual e/ou sistêmica. As citocinas mais estudadas são o fator de necrose tumoral α (TNF- α) e as interleucinas 1 e 6 (IL-6 e IL-1). Estudos e terapias vêm sendo realizados na tentativa de bloquear os efeitos desses fatores, porém até o presente momento, ainda não se conseguiu reverter os efeitos maléficos causados pela caquexia (ARGILÉS et al, 2003).

Analisando cada fator, podemos destacar a IL-6 que é uma citocina pró-inflamatória e exerce papel importante na resposta sistêmica e na perda de massa muscular em certos tumores. Produzida por vários tipos de células, sendo as principais os macrófagos, fibroblastos, monócitos, células endoteliais, além dos queratinócitos. O desenvolvimento de alguns tumores aumenta o nível sérico dessa citocina, podendo causar, sem ou com associação, redução na ingestão alimentar, levando ao quadro de anorexia-caquexia (SHARMA et al, 2010). A IL-6 tem semelhante papel com a IL-1 no metabolismo intermediário da glicose. A infusão de IL-1 leva a saciedade, ou seja, redução da ingestão de água e consumo de alimentos. Outra citocina presente no processo inflamatório é a interleucina-8, que atrai neutrófilos para o local de inflamação, servindo como um sinal químico. Possui um potencial mutagênico, contribuindo para evolução do câncer, além de regular a células tumorais e também a metástase e melanoma (KOBAWALA et al, 2011).

O TNF- α é mediador da perda de tecido adiposo na caquexia, tendo efeito catabólico direto no músculo esquelético e tecido adiposo. Inicialmente há um aumento de sua produção e com o decorrer da síndrome há redução até a inibição. Com seu aumento a lipoproteína lipase é inibida, com isso ocorre aumento da lipólise no tecido adiposo e de ácidos graxos livres (AGL) no sangue. Todo esse processo leva à diminuição da leptina, causando redução no apetite, resultante da diminuição da ingestão alimentar e balanço nitrogenado negativo (KUMAR et al, 2010).

3.3 Alterações metabólicas

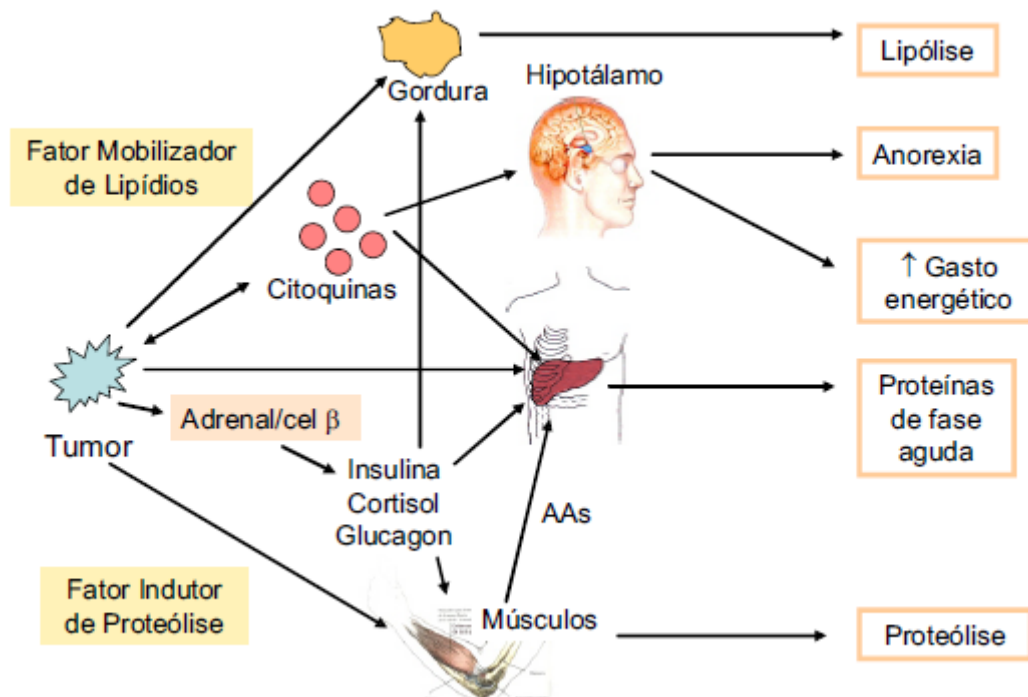
As alterações no metabolismo de carboidrato, proteína e lipídeo, são fatores que colaboram para o surgimento da caquexia, associados ao aumento do estado inflamatório (SILVA et al, 2012). A presença do tumor aumenta entre 10 a 50 vezes mais, em relação a

células normais, o consumo de glicose, que é preferencialmente utilizada como substrato energético, porém o nível plasmático de glicose não diminui, pois há aumento da gliconeogênese no fígado, a partir de aminoácidos musculares e o lactato. As células neoplásticas degradam a glicose até lactato, este é convertido em glicose hepática no Ciclo de Cori (VAN et al, 2003). Sintomas como intolerância à glicose, primeiro desequilíbrio associado a caquexia e resistência a insulina, que pode ser revertida pela administração de insulina exógena (DIAS, 2002).

A degradação muscular é o maior alvo de estudos na caquexia, pois o paciente corre risco de prejuízos desde a reparação de feridas à diminuição da capacidade funcional (SILVA et al, 2012). É causada pelas depleções protéicas e manifestadas com a atrofia muscular esquelética e de órgãos viscerais, anormalidade nos tecidos musculares e baixa concentração no plasma de albumina (<3,5g/dl) (INADERA et al, 2002). Tanto o aumento do catabolismo muscular, quanto a redução na síntese de proteínas, estão associados ao fornecimento de aminoácidos para a gliconeogênese, com posterior depleção da massa muscular esquelética. A perda proteica corporal tem relação com o aumento do nível sérico do fator indutor de proteólise(PIF), presente na urina de pacientes com baixa perda de peso, que induz tanto a degradação como inibe a síntese proteica no músculo esquelético, ou seja, aumentado turnover proteico (DIAS, 2002).. Essas alterações metabólicas estão apresentadas na **Figura 2**.

Pacientes caquéticos apresentam visivelmente alterações morfológicas quanto ao tecido adiposo (MACHADO et al, 2004). A perda de gordura corporal está diretamente relacionada com a síndrome de caquexia, já que representa maior parte das reservas energéticas em indivíduos saudáveis. Essa perda leva ao aumento da degradação de lipídeos em ácido graxos e glicerol, associada a diminuição da síntese de ácidos graxos e triglicérides, lipogênese. Conseqüentemente, queda da lipase, levando a hiperglicemia, e liberação de fatores lipolíticos do tumor. Há redução na deposição de lipídeos, mediada tanto pela lipase, quanto pela queda na concentração de insulina (CONSENSO BRASILEIRO DE CAQUEXIA/ANOREXIA, 2011).

Figura 2 – Distúrbio Metabólico na caquexia



Fonte: Custsem, Van; Arends, E. The causes and consequences of cancer-associated malnutrition. *European Journal of Oncology Nursing*, 2005.

3.4 Tratamento

O mecanismo básico inflamatório da síndrome da caquexia do câncer, tem se destacado quanto aos estudos sobre as abordagens na intervenção nutricional para pacientes caquéticos, averiguando o potencial de suplementos na reversão, principalmente, do quadro de perda de peso (SILVA et al, 2012).

3.4.1 Ômega 3

Atualmente, vem sendo investigado o uso da suplementação de ômega 3 e seus efeitos em pacientes oncológicos, com intuito de potencializar a resposta ao tratamento e reduzir os efeitos maléficos associados, principalmente, no quadro de caquexia, porém as pesquisas nessa área continuam amplas e complexas (GULLETTA et al, 2011).

Os ácidos graxos essenciais constituem uma classe de moléculas que não são bioquimicamente sintetizadas pelo organismo, mas são indispensáveis ao seu funcionamento e devem ser adquiridas por fontes dietéticas (GULLETTA et al, 2011). Pertencente à família dos ácidos graxos poliinsaturados, o ômega é um tipo de gordura na qual a primeira

instauração encontra-se no carbono 3, contada a partir do grupo metil, sendo que a nomenclatura ÔMEGA (ω) é considerada quanto à associação da numeração do carbono a essa primeira dupla ligação (MAHAN et al, 2013).

Na família dos ácidos graxos ômega 3 destacam-se dois ácidos graxos de cadeia longa: ácido eicosapentaenoico (EPA), possuindo 20 carbonos e docosahexaenóico(DHA), que possui 22 carbonos. Sendo bioativos importantes que são sintetizados pelo precursor do ômega 3, o alfa-linolênico(ALA). Estudos indicam que EPA e DHA podem inibir a carcinogênese, retardar o crescimento tumoral, aumentar a eficiência do tratamento antineoplásico e das drogas quimioterápicas, em especial os EPAs, que atuam de forma fundamental na síndrome de caquexia do cancro (CARMO; CORREIA, 2009).

O ômega 3 é precursor do eicosanóides, mediadores e reguladores de origem lipídica da resposta inflamatória, composto por prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos, ácido hidroxi-peroxi-eicosatetraenóico e ácidos hidroxi-eico-satetraenóicos (WALL et al, 2010). Cada família, ômega 3 ou ômega 6, dá origem a uma diferente série de eicosanóides os derivados do ômega 3 são anti-inflamatórios e inibidores da agregação plaquetária (CALDER et al, 2001).

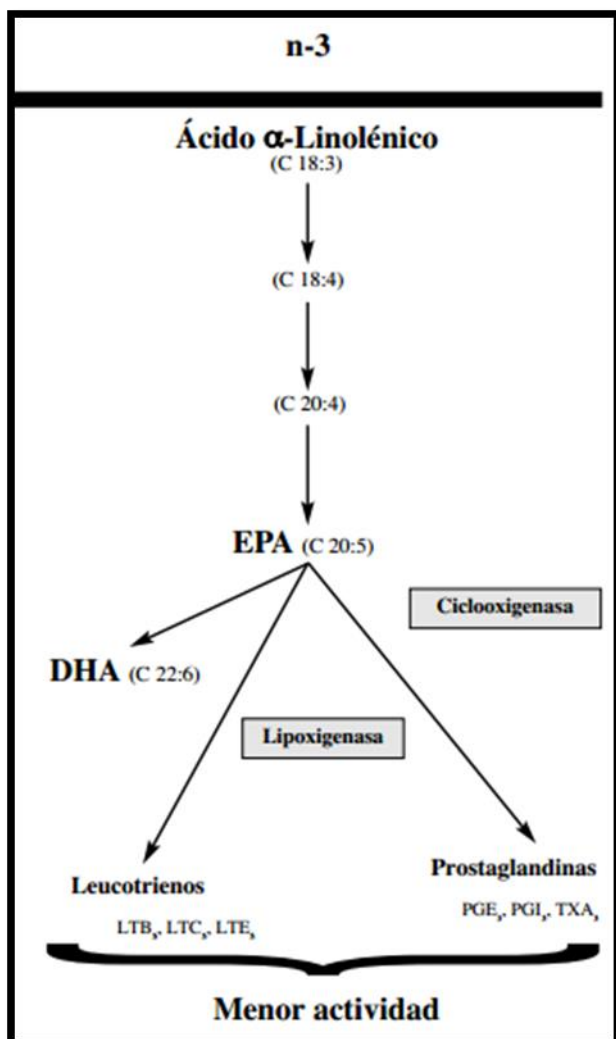
Uma alimentação rica em ômega 3 desempenha diversos efeitos na função das células humanas, pois o ômega 3 é incorporado mais rapidamente na membrana fosfolipídica, enquanto o eicosapentaenoico (EPA) evita a incorporação do ômega 6 à esta membrana, atuando de forma inibidora na proliferação de células em linhagem de células cancerígenas, além de diminuir a produção de citocinas pró-inflamatórias, mediadoras da caquexia (BARBER, 2004).

O EPA é um dos meios para sintetizar eicosanóides, existem duas vias envolvidas nessa síntese: a cicloxigenases e lipogenases, respectivamente, pela oxidação das enzimas COX (duas isoformas a constitutiva - COX 1 e a induzível – COX 2) e a LOX que desencadeia a produção de leucotrienos da série 5, além do citocromo P450 para produção de ácidos hidroxi-eicosatetraenóicos (YAMAGUCHI, 2012). A ingestão de EPA aumenta a quantidade de ômega 3, que é de maneira rápida incorporado à membrana das células na resposta inflamatória, simultaneamente ocorre uma redução de ácido araquidônico nas mesmas. Assim, há redução da produção de eicosanóides derivados dos ácidos graxos ômega 6, levando a redução na produção de prostaglandina E2 (PGE2), tromboxano A2 (TXA2) e LB4, todos envolvidos na agregação plaquetária, indução de inflamação, quimiotaxia e aderência de leucócitos e monócitos, além da ativação de neutrófilos. Por outro lado, há aumento da produção de eicosanóides derivados dos ácidos graxos ômega 3, como

prostaglandina, tromboxano da série 3 e leucotrienos da série 5, baixo poder de agregação plaquetárias, fraca capacidade de vasoconstrição e fracos agentes causadores da inflamação e quimiotaxia (Figura 3) (CALDER, 2012).

A fontes de ômega 3, em especial de EPA e DHA são os óleo de peixe e peixe de água fria como sardinha, salmão e atum. Esses maior conteúdo de EPA e DHA em pescados se deve ao consumo de fitoplancton pelos mesmo, sendo este rico em ômega 3, ajudando a adaptação dos peixes em águas com temperatura mais baixa. Segundo Carrero (2005), o teor de ômega 3 varia em função da espécie de pescado, sua localização, estação do ano e disponibilidade do fitoplancto. Além de outras fontes como linhaça linhaca e canola, nozes e vegetais de folha verde escura (MACLEAN et al, 2005).

Figura 2 – Série dos ácidos graxos e a via metabólica dos ecosanóides.



Adaptado: Carrero, J.J. et al. Efectos cardiovasculares de los ácidos grasos Omega-3 y alternativas para incrementar su ingesta. Nutricion Hospitalaria. Madri, vol. 20, n. 1, fev. 2005.

3.4.2 Ômega 3 e a caquexia

Em um estudo experimental, randomizado, duplo-cego conduzido por Ryan et al (2009), em 53 pacientes com câncer de esôfago que realizaram esofagectomia, o uso de 2,2 g EPA por dia levou ao aumento de uma média de 2,5 kg de peso corporal em um período de 7 semanas, com estabilidade de massa gorda e do total de composição hídrica corporal. Os autores relatam que essa manutenção se deve a um mecanismo associado à produção de eicosanóides e conseqüentemente, redução nas citocinas pró inflamatórias. Em outro estudo com pacientes com câncer de xxxxx, o uso de suplementação de óleo de peixe e linhaça (xx gramas ao dia) levou à estabilização de peso em comparação ao grupo que recebeu óleo de soja (placebo), que continuou com redução progressiva de massa corporal (Marques, 2012).

Em relação à massa muscular, seu maior ganho após a suplementação tem relação com o aumento da concentração do EPA plasmático. O ganho de massa magra deve-se a capacidade que o EPA atua como antagonista dos efeitos de um fator caquético específico, o fator indutor de proteólise (PIF), resultando na prevenção do aumento da atividade do proteassoma, assim há uma diminuição da expressão da via proteolítica dependente do complexo ATP-ubiquitina proteassoma (processo envolvido na degradação protéica), levando a preservação de massa magra (Cravo, 2006). No estudo de Ryan et al (2009), ainda mostrou que o grupo suplementado com o EPA não teve perda de massa magra, esse mesmo estudo apresenta como justificativa os mecanismos de modulação das alterações mediadas pelas citocinas, porém deixa claro que tal hipótese ainda não é totalmente clara.

Estudos indicam a atenuação da resposta inflamatória e do estresse metabólico com o uso da suplementação de EPA em paciente oncológicos caquéticos, como exemplo os resultados obtidos pelo estudo realizado por Gómez et al (2011), em que houve redução significativa dos valores de interferon γ (IFN- γ) em um grupo de pacientes suplementados com pó hipercalórico enriquecido com 1,5g de EPA. Marques et al (2012) obteve menores níveis séricos de PCR e cortisol, em grupo suplementado com cápsulas contendo 1.000 mg de óleo de peixe e linhaça, sendo 214,3 mg de ácido eicosapentaenóico(EPA) e 113,5 mg de docosahexaenoico (DHA), por 14 dias ininterruptos, resultados semelhantes foram adquiridos por outros estudos que também suplementaram com EPA pacientes com câncer, tendo redução na síntese de proteínas de fase aguda, diminuição dos níveis séricos de PCR, conseqüentemente de citocinas pro-inflamatórias como TNF- α , IL-1 e IL-6 (MACLEAN et al, 2005; Calder, 2006).

Tanto Fearon et al (2006), quanto outro autor concluíram que a suplementação com EPA acarretou em uma melhora na qualidade e expectativa de vida dos pacientes oncológico com a síndrome da caquexia, uma melhora principalmente no apetite e na redução de sintomas (GÓMEZ et al, 2011), entretanto tal resultado não foi observado pelo estudo realizado por Marques (2009), não obteve mudanças significativas nesses quesitos.

Segundo autores a dosagem recomendada de EPA varia entre 1,5 g a 2g/dia, podendo ser oriundo de suplementos enriquecidos com suplementos nutricionais enriquecidos com EPA, cápsulas de óleo de peixe ou em fórmulas de nutrição enteral. Estudo mostrou que uma dosagem de 4g de EPA obteve resultados inferiores comparando as doses de 2g de EPA por dia, o mesmo mostrou que a dosagem elevada apresentou efeitos adversos sutis, podendo ter causado uma menor ingestão alimentar e consequentemente do estado nutricional (FEARON et al, 2006).

Segundo autores a dosagem recomendada de EPA varia entre 1,5 g a 2g/dia, podendo ser oriundo de suplementos enriquecidos com suplementos nutricionais enriquecidos com EPA, cápsulas de óleo de peixe ou em fórmulas de nutrição enteral. Estudo mostrou que uma dosagem de 4g de EPA obteve resultados inferiores comparando as doses de 2g de EPA por dia, o mesmo mostrou que a dosagem elevada apresentou efeitos adversos sutis, podendo ter causado uma menor ingestão alimentar e consequentemente do estado nutricional (FEARON et al, 2006). (Estudos representados na **Tabela 1**)

Tabela I – Estudos sobre o uso de ômega 3 em pacientes oncológicos caquéticos.

ESTUDO	Tipo de estudo	Amostra estudada	Intervenção	Duração	Resultados
Fearon et al, 2006	Estudo experimental, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo.	São 518 pacientes entre 18 e 60 anos com diagnóstico clínico de câncer	três intervenções: EPA puro a uma dose de 2 g ou 4 g por dia ou placebo	4 e 8 semanas	Perda peso no início do estudo foi de 18% (n= 518). Tendência em favor da EPA com a análise do desfecho primário peso em 8 semanas, mostrando um limite, o efeito do tratamento não significativa (P=0,066).
Ryan et al, 2009	Estudo experimental, randomizado, duplo-cego.	São 53 pacientes com câncer que realizaram esofagectomia. Divididos em dois grupos: (A) 28 em intervenção e (B) 25 em controle.	(A) 2,2 g EPA por dia (EPA enriquecido) (B) iso-calórico, iso-azotado alimentação padrão. dois grupos: RSI (n = 31) recebeu 3 saquetas por dia (150 gramas total) de um suplemento em pó hipercalórica enriquecida com 1,5 g de EPA e o grupo ER (n = 30) receberam diariamente 2	Período pós operatórios, 26 dias	Não houve diferença na incidência de complicações maiores. O Grupo EPA(A) manteve todos os aspectos da composição corporal no pós-operatório O grupo EPA teve um aumento significativo resposta ao estresse atenuada

			embalagens (400 ml no total) de um suplemento oral hipercalórica e hiperproteica.		para TNF alfa, IL-10 e IL-8 em comparação com o grupo normal.
Gómez et al, 2011	Ensaio clínico unicêntrico, randomizado, duplo-cego.	61 pacientes com mais de 18 anos e de ambos os sexos, com diagnóstico de qualquer câncer.	dois grupos: RSI (n = 31) recebeu 3 saquetas por dia (150 gramas total) de um suplemento em pó hipercalórica enriquecida com 1,5 g de EPA e o grupo ER (n = 30) receberam diariamente 2 embalagens (400 ml no total) de um suplemento oral hipercalórica e hiperproteica composição líquida padrão em relação à	1 mês	Ambos os grupos mantiveram seus parâmetros antropométricos e a pré-albumina aumentou significativamente. Os valores do interferão gama(INF- γ) do grupo RSI também diminuíram significativamente, mas o grupo RE aumentou no final do estudo.

			fonte de nutrientes ..		
Marques et al, 2012	estudo experimental, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo	Os indivíduos participantes do estudo foram adultos (≥ 18 anos) e idosos (≥ 60 anos) com diagnóstico de câncer de esôfago, estômago, pâncreas ou vias biliares, divididos em dois grupos: suplemento e placebo.	o grupo placebo (P) (n=10) recebeu sete cápsulas de 1.000 mg de óleo de soja e o grupo suplemento (S) (n=11) sete cápsulas de 1.000 mg de óleo de peixe e linhaça contendo 214,3 mg de ácido eicosapentaenoico e 113,5 mg de docosahexaenoico, diariamente, por 14 dias.	14 dias	Significativa redução dos níveis séricos de proteínas totais (p=0,005) e albumina (p=0,011) para o grupo P; aumento dos níveis de proteína C reativa (PCR) e redução da contagem total de linfócitos (p=0,037). Verificou-se aumento dos níveis séricos da transferrina do grupo S (p=0,010), bem como redução dos níveis de PCR e da cortisolemia.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Estudos sugerem a importância da suplementação do ácido graxo ômega 3 no tratamento complementar da caquexia, que é uma complicação metabólica complexa, onde há perda intensa das reservas de adiposo e massa magra.

O quadro da caquexia no câncer vem sendo analisado pensando em sua reversão, a utilização de EPA's, na forma de óleo de peixe, tanto isolado, quanto em suplementos nutricionais enriquecidos, tem o papel anti-inflamatório, atuante na modulação da síntese e secreção de citocinas.

Os resultados são promissores, porém os estudos são controversos. Há melhora de diversos fatores como a qualidade de vida dos pacientes. Entretanto, se faz necessários mais estudos para melhor análise do uso de ômega 3, trabalhando com diversas dosagens e períodos de administração. Avaliando seus efeitos nos diferentes estágios da caquexia, nos diversos tipos de câncer e suas respectivas fases.

ABTRAST

Cancer is a disease that can affect any age, characterized by abnormal development of cells. Cachexia is a common condition in cancer patients. The syndrome encompasses various manifestations, the major one being unintentional weight loss, early satiety associated with, fatigue, weakness, change in taste, intense changes in immune function, biochemistry and metabolic mainly macronutrients, directly affecting the quality of life of patient. The use of omega 3 fatty acid, especially eicosanoids (EPA's) has been studied as a complementary therapeutic strategy for reversal of cachexia, to have anti-inflammatory effects by inhibiting some pathways associated with the syndrome, such as proteolysis and lipolysis. This review aims to address recent studies that show the benefits of using omega 3 supplementation in cancer cachexia and patient.

Keywords: Cancer cachexia, omega 3, EPA's, anorexia, therapeutic strategy.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

- Argilés, J. M. et. al. Fisiopatología de la caquexia neoplásica. *Nutr. Hosp.* v. 21, p. 4-9, 2006.
- Baldwin C. Nutritional support for malnourished patients with cancer. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2011 Mar;5(1):29-36.
- Barber MD, JA Ross, Voss AV, Tisdale MJ e Fearon KCH. The response of leptin, interleukin-6 fat oxidation to feeding in
- Barber MD, JA Ross, Voss AV, Tisdale MJ e Fearon KCH. The response of leptin, interleukin-6 fat oxidation to feeding in weight-losing patients with pancreatic cancer. *British Journal of Cancer, Edinburgh,* v 90, p 1129-1132, Mar 2004.
- Bruera E, Sweeney C. Cachexia And Asthenia In Cancer Patients. *Lancet Oncol.* 2000;1:138-47.
- Cabral ELB, Correia MITD. Princípios nutricionais na abordagem do câncer avançado. In: Waitzberg DL. *Dieta, Nutrição e Câncer.* São Paulo: Atheneu; 2004. p. 329-33.
- Calder P. N-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation and inflammatory diseases. *Am J Clin Nutr* 2006; 83(suppl):1505S-19S
- Calder PC. N-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation and immunity: pouring oil on troubled waters or another fish tale? *Nut Res.* 2001;21:309-341.
- Calder, P.C. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: nutrition or pharmacology? *British Journal of Clinical Pharmacology,* v.74, n.4. p.1-43, 2012.
- Carmo, M.C.N.S.; Correia, M.I.T.D.. A Importância dos Ácidos Graxos Ômega-3 no Câncer. *Revista Brasileira de Cancerologia.* v.55, n.3, p.283, 2009.
- Carrero, J.J. et al. Efectos cardiovasculares de los ácidos grasos Omega-3 y alternativas para incrementar su ingesta. *Nutricion Hospitalaria.* Madrid, vol. 20, n. 1, fev. 2005.
- Consenso Brasileiro de Caquexia/Anorexia. *Revista Brasileira de Cuidados Paliativos.* v.3, n.3, p.7-25, 2011.
- Cravo M. Caquexia em doentes com carcinoma do pancreas: mediadores e mecanismos. *Ge J Port Gastrenterol* 2006; 13(1-Supl):134-136
- Custsem, Van; Arends,E. The causes and consequences of cancer-associated malnutrition. *European Journal of Oncology Nursing,* 2005.
- Dias MCG. Câncer. In: Cuppari L. *Nutrição: nutrição clínica no adulto.* São Paulo: Manole; 2002. p. 223-34.
- Dodson S, Baracos VE, Jatoi A, Evans WJ, Cella D, Dalton JT, Steiner MS (2011) Muscle wasting in cancer cachexia: clinical implications, diagnosis, and emerging treatment strategies. *Annu Rev Med* 62: 265–279

Eley H, Russell S, Tisdale M. Effect Of Branched-Chain Amino Acids On Muscle Atrophy In Cancer Cachexia. *Biochem J.* 2007;407(1):113-20.

Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, Jatoi A, Loprinzi C, Macdonald N, Mantovani G, Davis M, Muscaritoli M, Ottery F, Radbruch L, Ravasco P, Walsh D, Wilcock A, Kaasa S, Baracos VE. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol.* 2011 Feb 4. [Epub ahead of print]

Fearon KCH, Barber MD, Moses AGW, Ahmedzai SH, Tayllor GS, Tisdale MJ et al. Double-blind, placebo-controlled, randomized study of eicosapentaenoic acid diester in patients with cancer cachexia. *J Clin Oncol.* 2006; 24:3401-7

Fox KM, Brooks JM, Gandra SR, Markus R, Chiou CF. Estimation of Cachexia among Cancer Patients Based on Four Definitions. *J Oncol.* 2009.Jul 1.

García, P.M.; Flores, R.R. Síndrome de anorexia-caquexia. *Revista de Gastroenterología de México*, v.75, n.2, p.205, 2010.

Garófolo A, Avesani CM, Camargo KG, Barros ME, Silva SRJ, Taddei JAAC, et al. Dieta e câncer: um enfoque epidemiológico. *Rev Nutr Campinas.* 2004;17(4):491-505.

Gómez C. C., Sanz V M, Horrisberger A., Kohen V. L, Bermejo L. M, Auñón P. Z. Evaluación de la eficacia de un suplemento oral en polvo enriquecido con ácido eicosapentaenoico en un grupo de pacientes con cáncer. *Nutr Hosp.* 2011;26(6):1385-1393.

Guimarães, G C. Nutrição e câncer. *Acta oncol. bras;*22(1):227-232, jan.-mar. 2002.

Gulletta N P. , Mazurakb V , Hebbarc G, Zieglerc R T. Nutritional Interventions for Cancer-induced Cachexia. *Curr Probl Cancer.* 2011 ; 35(2): 58–9.

Hill A, Wprthley C, Murphy K, Buckley J, Ferrante A, Howe P. N-3 Fatty Acid Supplementation And Regular Moderate Exercise: Differentiaç Effects Of A Combined Intervention On Neutrophil Function. *Br J Nutr.* 2007;98(2):300-9.

Inadera H, Nagai S, Dong HY, Matsushima K. Molecular analysis of lipid-depleting factor in a colon-26-inoculated cancer cachexia model. *Int J Cancer.* 2002;101(1):37-45. Interest Groups(SIG) “cachexia-anorexia in chronic wasting diseases” and “nutrition in geriatrics”. *Clin Nutr.* 2010 Apr;29(2):154-910.

Kobawala TP, Patel GH, Gajjar DR, Patel KN, Thakor PB, Parekh UB, et al. Clinical utility of serum interleukin-8 and interferon- alpha in thyroid diseases. *Journal of Thyroid Research* 2011:1-10.

Kumar NB, Kazi A, Smith T, Crocker T, Yu D, Reich RR, et al. Cancer cachexia: traditional therapies and novel molecular mechanism-based approaches to treatment. *Curr Treat Options Oncol.* 2010;11:107–117. doi: 10.1007/s11864-010-0127-z.

Machado AP, Costa Rosa LF, Seelaender MC. Adipose tissue in Walker 256 tumour-induced cachexia: possible association between decreased leptin concentration and mononuclear cell infiltration. *Cell Tissue Res.* 2004Dec;318(3):503-14.

MacLean CH, Newberry SJ, Mojica WA, Issa A et al. Effects of Omega-3 Fatty Acids on Cancer. Evidence Report/Technology Assessment No.113(Prepared by the Southern California Evidence-based Practice Center) AHRQ Publication No.05-E010-2. Rockville,MD. Agency for Healthcare Research and Quality. 2005

Mahan LK, Escott-Stump S, Raymond J. et al. Lipídeos. In: Krause: alimentos, nutrição & dietoterapia. 13ª ed. São Paulo: Roca; 2013. p. 40-47.

Marques C D, Stringhini L M, Fornés A N . Suplementação de ácidos graxos ômega-3, estado nutricional e qualidade de vida de pacientes com câncer gastrointestinal: estudo duplo-cego, randomizado e placebo controlado. *Rev Med Minas Gerais.* 2013; 23(1):39-46. 24

Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer.Coordenação Nacional de Controle de Câncer. PROONCO. Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro, 2011.

Mukerji P, Smith H, Tisdale M. Attenuation of proteasome induced proteolysis in skeletal muscle by β -hydroxy- β -methylbutyrate in cancer-induced weight loss. *Cancer Res* 2005; 65:277-283 62.

Mund RC. Suplementacao cronica com oleo de peixe reduz a taxa de crescimento do tumor de Walker 256. 2004. 63 f.. Pos-graduacao em Biologia Celular. Universidade Federal do Parana. Brasil

Murphy RA, Yeung E, Mazurak VC, Mourtzakis M. Influence of eicosapentaenoic acid supplementation on lean body mass in cancer cachexia. *British Journal of Cancer* (2011) 105, 1469 – 1473.

Muscaritoli M, Anker SD, Argilés J, Aversa Z, Bauer JM, Biolo G, Boirie Y, Bosaeus I, Cederholm T, Costelli P, Fearon KC, Laviano A, Maggio M, Rossi
Muscaritoli, M.; Anker, S.D.; Argilés, J.; Aversa, Z.; Bauer, J.M.; Biolo, G.; Boirie, Y.; Bosaeus, I.; Cederholm, T.; Costelli, P.; Fearon, K.C.; Laviano, A.; Maggio, M.; Rossi Fanelli, F.; Schneider, S.M.; Schols, A.; Sieber, C.C. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: Joint documentelaborated by Special Interest Groups (SIG) “cachexia-anorexia in chronic wastingdiseases” and “nutrition in geriatrics. *Journal Clinical Nutrition.* v.1., n.6, p.4, 2009.

Patterson, E. et al. Health implications of high dietary omega-6 polyunsaturated fatty acids. *Journal of Nutrition and Metabolism*, p.1-16, 2011.

Paz, R.C.; Fortes, R.C.; Toscano, B.A.F. Processo de envelhecimento e câncer: métodos subjetivos de avaliação do estado nutricional em idosos oncológicos. *Comunicação em Ciências da Saúde.* v.22. n.2. p.149, 2011.

Petersen A, Pedersen B. The Anti-Inflammatory Effect Of Exercise. *J Appl Physiol.* 2005;98(4):154-62.

Planas M, Puiggros C, Redecillas S. Contribution of nutritional support to fight cancer cachexia. *Nutr Hosp* 2006 May; 21;suppl. 3.

Ravel, N.J.; Pichard, C. Clinical nutrition, body composition and oncology: A critical literature review of the synergies. *Critical Reviews in Oncology/ Hematology*. v.84, n.1, p.38, 2012. review of the literature. *Br J Nutr* 2007; 97 (5): 823-31.

Ryan, A. M., Reynolds, J. V., Healy, L., Byrne, M., Moore, J., Brannelly, N., McHugh, A., McCormack, D. and Flood, P. (2009) Enteral nutrition enriched with eicosapentaenoic acid (EPA) preserves lean body mass following esophageal cancer surgery: results of a double-blinded randomized controlled trial. *Ann. Surg.* 249, 355–363

Sharma D, Saxena NK, Vertino PM, Anania FA. Leptin promotes the proliferative response and invasiveness in human endometrial cancer cells by activating multiple signal-transduction pathways. *Rev. Endocr Relat Cancer* 2010; 13(2):629-40.

Silva A, Alves R, Pinheiro L. AS IMPLICAÇÕES DA CAQUEXIA NO CÂNCER. *e-Scientia*, Belo Horizonte, Vol. 5, N.º 2, p. 49-56. (2012).

Skipworth RJ, Stewart GD, Dejong CH, Preston T, Fearon KC. Pathophysiology of cancer cachexia: much more than host-tumour interaction? *Clin Nutr*. 2007 Dec;26(6):667-76.

Souza J, Fortes R. Qualidade de Vida de Pacientes Oncológicos: Um Estudo Baseado em Evidências. *Revista de Divulgação Científica Sena Aires* 2012; Julho-Dezembro (2): 183-192.
Stephens NA, Gallagher IJ, Rooyackers O, Skipworth RJ, Tan BH, Marstrand T, Ross JA, Guttridge DC, Lundell L, Fearon KC, Timmons JA. Using transcriptomics to identify and validate novel biomarkers of human skeletal muscle cancer cachexia. *Genome Med*. 2010 Jan 15;2(1):1.

Stephens NA, Gallagher IJ, Rooyackers O, Skipworth RJ, Tan BH, Marstrand T, et al. Using transcriptomics to identify and validate novel biomarkers of human skeletal muscle cancer cachexia. *Genome Med* 2010;2:1.

Tamai M, Shimada T, Hiramatsu N, et al. Selective deletion of adipocytes, but not preadipocytes, by TNF-alpha through C/EBP- and PPARgamma-mediated suppression of NF-kappaB. *Lab Invest*. 2010; 90(9):1385–95.

Tisdale MJ (2009) Mechanisms of cancer cachexia. *Physiol Rev* 89: 381–410.

Toscano, B. A.; COELHO, M.S.; ABREU, H.B.; et al. Câncer: implicações nutricionais. *Com Com. Ciências Saúde*, v.19, n.2, p.171-180, 2008.

Van Halteren HK, Bongaerts GPA, Wagener DJTH. Cancer cachexia: what is known about its etiology and what should be the current treatment approach? *Anticancer Res*. 2003; 23(6):5111-6.

Vogelstein B, Kinzler KW. The multistep nature of cancer. *Trends in Genetics*. 1993;9(4):138-141.

Wall R, Ross RP, Fitzgerald GF, Stanton C. Fatty acids from fish: the anti-inflammatory potential of long-chain omega-3 fatty acids. *Nutr Rev* 2010; 68:280-9.

Yamaguchi, A. A. Ácido Graxo alfa-linolênico e seus metabólitos, ácidos eicosapentaenoico (EPA) e docosahexaenoico (DHA), em células do tumor de walker 256. Há equivalência nas duas ações. Dissertação de Pós Graduação em Fisiologia, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2012.