

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE NUTRIÇÃO**

MARIANA ROSA GOMES DE DEUS SOUZA

**AVALIAÇÃO DO USO DE ÔMEGA 3 EM PACIENTES
ONCOLÓGICOS: UMA REVISÃO DE LITERATURA**

JOÃO PESSOA-PB

2014

MARIANA ROSA GOMES DE DEUS SOUZA

**AVALIAÇÃO DO USO DE ÔMEGA 3 EM PACIENTES
ONCOLÓGICOS: UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC),
apresentado ao Curso de Graduação em
Nutrição da Universidade Federal da
Paraíba/PB como pré-requisito necessário para
obtenção do Título de Nutricionista.

Orientadora: Msc. Germana Montenegro Costa
Agra Carvalho.

JOÃO PESSOA-PB

2014

S729a Souza, Mariana Rosa Gomes de Deus.

Avaliação do uso de ômega 3 em pacientes oncológicos: uma
revisão de literatura / Mariana Rosa Gomes de Deus Souza. - - João
Pessoa: [s.n.], 2014.

41f. : il.

Orientadora: Germana Montenegro Costa Agra Carvalho.
Monografia (Graduação) – UFPB/CCS.

MARIANA ROSA GOMES DE DEUS SOUZA

**AVALIAÇÃO DO USO DE ÔMEGA 3 EM PACIENTES
ONCOLÓGICOS: UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC),
apresentado ao Curso de Graduação em
Nutrição da Universidade Federal da
Paraíba/PB como pré-requisito necessário para
obtenção do Título de Nutricionista.

APROVADO EM: _____/_____/_____

BANCA EXAMINADORA:

Prof.^a Ms. GERMANA M. COSTA AGRA CARVALHO
Universidade Federal da Paraíba
Orientadora

Prof.^a Dra. MARIA JOSÉ DE CARVALHO COSTA
Universidade Federal da Paraíba
1º membro

Ms. RAQUEL PATRÍCIA ATAÍDE LIMA
Mestre em Ciências da Nutrição
Examinador externo

**À minha família, irmão, amigos e esposo
pelo apoio e incentivo para a realização
deste trabalho.**

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus pela dádiva da vida.

Ao meu esposo por me incentivar, acreditar no meu potencial e estar ao meu lado em todos os momentos.

Aos meus pais pelo amor e dedicação ofertados a mim e por priorizarem minha educação.

Ao meu irmão que me inspira a sempre dá o melhor de mim.

A toda a minha família pelos incentivos e conselhos.

Aos meus amigos pelo apoio durante esta longa caminhada e pelos momentos que passamos juntos.

À Mestre Germana M. Costa Agra Carvalho por aceitar me orientar na realização deste trabalho, por toda a sua colaboração e paciência.

Aos meus dedicados professores pela satisfação e propriedade com que exercem o seu trabalho e que me remetem a querer ser uma profissional tão boa quanto eles.

RESUMO

Trata-se de uma revisão bibliográfica sobre a ação dos ácidos graxos ômega-3 no tratamento de pacientes oncológicos. Foram utilizados livros e artigos originais e de revisão publicados nas bases de dados Google, Instituto Nacional do Câncer (INCA), Medline, PubMed e SciELO referentes aos últimos 10 anos. Para prevenção de doenças, inclusive do câncer, além de uma dieta equilibrada, a ingestão diária de 1,1g para as mulheres e 1,6g para homens de ômega-3 através de fontes alimentares é aconselhada. Entretanto, no câncer já instituído a recomendação diária de ingestão do ômega-3 ainda não está estabelecida, mas os benefícios relacionados a esse são inúmeros, principalmente como modulador dos processos inflamatórios e imunológicos. A maioria dos estudos citados aqui demonstra que a suplementação de ômega-3 pode ser utilizada como coadjuvante no tratamento de cânceres, contudo não se pode concluir que é realmente efetiva, sendo necessárias novas pesquisas que indiquem, nível ótimo de ingestão entre ômega-6 e ômega-3, EPA e DHA, frequência de consumo, quais são os fatores de risco associados e as vias de ação.

Palavras-chaves: Câncer. Nutrição. Ômega-3.

ABSTRACT

This is a bibliographic review about the action of the fat acids omega 3 in the treatment of oncologic patients. It has been used books, original and review articles published on the database of Google, National Cancer Institute (INCA), Medline, PubMed and SciELO covering the last 10 years. For the prevention of diseases, including Cancer, in addition to a balanced diet, the daily intake of 1,1g for the women and 1,6g for men of omega 3 through food sources is advised. Nonetheless, in the cancer already established the daily intake recommendation of omega 3 has not been established yet, but the benefits related to this are numerous, mainly as modulator of the inflammatory and immunologic processes. The most of the studies mentioned here demonstrates that the supplementation of omega 3 may be used as co adjuvant in the treatment of cancers; however it cannot be concluded that is really effective, it is required new researches which indicate optimum level of intake between omega 6 and omega 3, EPA e DHA, frequency of consumption, which are the risk factors associated and the routes of action.

Keywords: Cancer. Nutrition. Omega-3.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
2 OBJETIVOS	11
2.1 OBJETIVO GERAL	11
2.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS	11
3 METODOLOGIA	12
4 O CÂNCER	13
4.1 FISIOPATOLOGIA.....	13
4.2 EPIDEMIOLOGIA	15
4.3 TRATAMENTO	17
4.4 TERAPIA NUTRICIONAL E DIETA IMUNOMODULADORA	22
5 INDICAÇÕES E BENEFÍCIOS DO ÔMEGA-3	24
5.1 ÔMEGA-3 NO CÂNCER	26
5.2 SUPLEMENTAÇÃO DE ÔMEGA-3 NO TRATAMENTO DO CÂNCER	30
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	36
REFERÊNCIAS	37

1 INTRODUÇÃO

O câncer se caracteriza pelo crescimento desordenado de células que invadem os tecidos e órgãos, sendo descrito, em geral, em três fases contínuas: início, promoção e progressão. Primeiramente, ocorre a interação da célula com substâncias químicas, radiação ou vírus com ácido desoxirribonucleico (DNA) celular, lesionando-o e, esta se transforma, a mudança ocorre rapidamente, entretanto a célula formada permanece dormente por um período variável até que seja ativada por um agente promotor, podendo espalhar-se (metástase) para outras regiões do corpo. É o nome dado a um conjunto de mais de 100 doenças causadas por cerca de 300 crescimentos diferentes (GOMES; SILVA, 2013; INCA, 2014; MAHAN; ESCOTT-STUMP, 2010; OKADA, 2002).

Sendo uma das principais causas de morte nas Américas, o câncer foi responsável por 1,3 milhões de mortes em 2012. Ainda há a estimativa do aumento dessas, de 1.3 a 2.1 milhões entre 2012 e 2030 (OMS, 2014). Entretanto, vários tipos de câncer têm uma alta chance de cura quando detectados precocemente e tratados adequadamente (LEANDRO-MERHI et al., 2008).

O tratamento da maioria dos cânceres consiste na combinação de diferentes abordagens terapêuticas diferindo, principalmente, em relação ao tipo e a gravidade da doença. A quimioterapia, aliada à cirurgia e à radioterapia, constituem as principais modalidades utilizadas. Sendo esses tratamentos frequentemente acompanhados de perda de apetite, por vários fatores, e consequente debilidade do paciente (KUMAR et al., 2004).

A comumente perda de peso relacionada ao câncer contribui para a piora do bem estar do paciente, redução da tolerância às drogas antineoplásicas e piora do prognóstico (LEANDRO-MERHI et al., 2008). A terapia nutricional que acompanha o tratamento curativo deve ser iniciada o mais cedo possível, possibilitando o aumento da tolerância e da resposta ao tratamento oncológico, diminuindo a taxa de complicações e possivelmente reduzindo a morbidade por meio da otimização do equilíbrio entre gasto energético e ingestão de alimentos (CARO et al., 2007).

Os lipídeos são as principais formas de reserva energética na maioria dos organismos e desempenham uma variedade de funções celulares. Dentre esses, os ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 (AGPI n-3) se destacam por apresentarem efeitos benéficos à saúde humana (YOUDIM, 2000). Em ofertas diferenciadas, já foram atribuídos a ele qualidades farmacológicas para amenizar inflamação, ativação citoquímica e hipermetabolismo. Agindo como moduladores da resposta nutricional e metabólica no câncer avançado, combatendo a

caquexia e melhorando a evolução clínica e qualidade de vida dos enfermos (ELIA et al., 2006).

O sistema imune é a defesa primária do organismo contra patógenos invasores, componentes não seguros e células cancerosas. As características envolvidas nesse processo são: inflamação, liberação de citocinas pró-inflamatórias e a formação de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio (BOZZETTI, 1992). Os AGPI n-3 possuem efeitos supressores, como inibição da proliferação de linfócitos, produção de anticorpos e citocinas, expressão de moléculas de adesão e ativação das células Natural Killers (PERINI et al., 2010).

A suplementação com ácidos graxos da família ômega-3 pode representar uma tática na redução da formação de citocinas pró-inflamatórias, maximizando a tolerância metabólica dos substratos energéticos e atenuando o catabolismo proteico, com a finalidade de melhorar o prognóstico de cura de pacientes com câncer (GÁROFOLO; PETRILLI, 2006).

Em virtude dos efeitos que as neoplasias podem provocar nos pacientes, da necessidade de uma nutrição adequada para diminuir os efeitos adversos e melhorar a qualidade de vida, foi delineado o presente estudo com o objetivo de revisar as evidências disponíveis na literatura sobre o efeito do ômega 3 no tratamento do paciente oncológico.

2 OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

Avaliar na literatura, a importância do efeito do ômega-3 no tratamento de pacientes oncológicos.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Contextualizar a neoplasia, abordando a fisiopatologia, epidemiologia e o tratamento;
- Explicar sobre o ômega-3, suas fontes e efeitos;
- Analisar estudos que utilizaram ômega-3 no tratamento de pacientes oncológicos.

3 METODOLOGIA

Este trabalho consiste em uma revisão bibliográfica realizada em fonte impressa e eletrônica. As fontes impressas foram livros e as de informações eletrônicas foram as bases de dados Google, Instituto Nacional do Câncer (INCA), Medline, PubMed e SciELO. As consultas via on-line foram feitas utilizando as palavras-chaves: câncer, nutrição, ômega3.

As buscas do material para referências foram feitas do período de Novembro a Dezembro de 2014. A seleção do material ocorreu a partir de leitura prévia dos títulos e resumos encontrados, utilizando os seguintes critérios de elegibilidade: apresentar o tema câncer, nutrição, ômega3, e estar disponíveis via on-line, nos idiomas português, inglês ou espanhol, referentes aos últimos 10 anos.

Dos 105 artigos pesquisados, 66 foram incluídos neste trabalho. Como critério de inclusão os artigos deveriam ser originais ou de revisão de revistas de impacto científico e excluídos artigos que apresentavam apenas resumo ou abstract ou que fossem de revista de pouco reconhecimento na literatura científica.

4 O CÂNCER

4.1 FISIOPATOLOGIA

A palavra câncer vem do grego *karkínos*, que significa caranguejo, e foi utilizada pela primeira vez por Hipócrates, o pai da medicina, que viveu entre 460 e 377 a.C (INCA, 2011; ARAÚJO et al., 2008). Deve ter sido empregada em analogia ao modo de crescimento infiltrante, que pode ser comparado às pernas do crustáceo, que as introduz na areia ou lama para se fixar e dificultar sua remoção (ALMEIDA et al., 2005).

Atualmente o câncer caracteriza-se pelo crescimento desordenado de células que tendem a invadir os tecidos e órgãos vizinhos, podendo espalhar-se (metástase) para outras regiões do corpo. É o nome dado a um conjunto de mais de 100 doenças causadas por cerca de 300 crescimentos diferentes. (GOMES; SILVA, 2013; MAHAN; ESCOTT-STUMP, 2010; INCA, 2014; ARAÚJO et al., 2008).

O processo de carcinogênese é lento (meses ou anos) e multifatorial, acredita-se que se trata de um processo biológico, em múltiplos estágios que evoluem ininterruptamente e incluem basicamente, três estágios: iniciação, promoção e progressão do tumor. A iniciação se dá através da exposição de células normais a carcinógenos (substâncias químicas, radiação ou vírus com ácido desoxirribonucleico (DNA) celular). A consequência disso, ou seja, a transformação pode permanecer dormente, levar anos para se manifestar, sendo nesta etapa impossível detectar o tumor clinicamente, até que seja ativada por um agente promotor (ALMEIDA et al., 2005; ESSERS et al., 2006; MAHAN; ESCOTT-STUMP, 2010).

No segundo estágio, a célula iniciada sofre um longo período de contato com o agente transformador/promotor, quando pelo menos dois mecanismos independentes estão envolvidos, a ativação gênica e a atividade mitótica, onde é formado um tecido novo e anormal, sem função utilizável, a neoplasia. Neste momento, o estilo de vida pode ter efeitos benéficos e evitar o desenvolvimento do câncer, a suspensão do contato célula-agente muitas vezes interrompe o estágio de promoção. A progressão, fase em que as células do tumor se agregam e crescem, é caracterizada pela proliferação descontrolada, por alterações metabólicas e morfológicas interpretadas como perda de diferenciação e alta agressividade das células malignas com capacidade para invasão tecidual, evoluindo para manifestações clínicas e podendo disseminar-se para tecidos e órgãos distantes, processo denominado metástase (ALMEIDA et al., 2005; ESSERS et al., 2006; MAHAN; ESCOTT-STUMP, 2010).

A transformação da célula neoplásica (neoplasia, significa “novo crescimento”, nome científico para câncer maligno) promove as seguintes vantagens metabólicas e biológicas quando comparadas às células normais: 1) perda do controle da proliferação e divisão celular; 2) imortalização celular devido à ativação da enzima telomerase; 3) alterações cromossômicas (de forma e número); 4) perda das propriedades adesivas da membrana plasmática, que permite o reconhecimento célula-célula e a inibição por contato do movimento e crescimento celular; 5) perda de função e da capacidade de diferenciação ou especialização; 6) capacidade para invadir tecidos vizinhos ou distantes e formar metástases; 7) capacidade de induzir a formação de novos vasos sanguíneos (angiogênese). Sendo assim, todos os casos de câncer estão envolvidos com as vias de transmissão de sinais biológicos e no controle positivo e negativo do ciclo celular e da morte celular programada (LIOTTA; KOHN, 2001).

Vários alimentos têm sido associados com o processo de desenvolvimento do câncer, se consumidos regular e frequentemente parecem fornecer o tipo de ambiente que uma célula cancerosa necessita para crescer, se multiplicar e se disseminar. Neste grupo estão incluídos os alimentos ricos em gorduras, embutidos, enlatados e defumados, que se relacionam principalmente ao câncer de mama, cólon, reto, próstata, esôfago e estômago. (INCA, 2014; KEY, 2002; MAHAN; ESCOTT-STUMP, 2010; NEUTZLING et al., 2007).

Os nitritos e nitratos usados como conservantes de alguns alimentos embutidos e enlatados se transformam em nitrosaminas no estômago. Essas têm ação carcinogênica potente, populações que consomem rotineiramente alimentos com essas substâncias apresentam altos índices de câncer de estômago. Alimentos conservados em sal, também estão relacionados ao desenvolvimento de câncer de estômago em regiões onde é comum o consumo desses alimentos. Os defumados e churrascos são saturados pelo alcatrão liberado da fumaça do carvão, o mesmo encontrado na fumaça do cigarro e que tem ação carcinogênica conhecida (POLÔNIO; PERES, 2009).

Uma alimentação pobre em fibras desacelera o trânsito intestinal favorecendo uma exposição mais demorada da mucosa aos agentes cancerígenos encontrados no conteúdo intestinal sendo fator de risco para o desenvolvimento de câncer de cólon e de reto. O elevado consumo de gorduras saturadas pode alterar os níveis de hormônio no sangue, aumentando os riscos de desenvolvimento de cânceres de mama e próstata (FEITOSA; PONTES, 2011; KUSHI et al., 2012). Grãos e cereais quando armazenados em locais inadequados e úmidos, podem ser contaminados pelo fungo *Aspergillus flavus*, o qual produz a aflatoxina, substância cancerígena relacionada ao desenvolvimento de câncer de fígado (KEY et al., 2002; OLIVEIRA, 1997; VIEIRA et al., 2012).

Alguns alimentos ajudam a reduzir os riscos de desenvolvimento do câncer, assim como também, podem bloquear ou reverter os estágios iniciais do processo de carcinogênese. Frutas, verduras, legumes, peixes e cereais integrais possuem vitaminas, fibras, antioxidantes, fitoquímicos e outros compostos que auxiliam no combate a carcinógenos antes que eles lesionem gravemente células. Uma dieta rica nesses alimentos ajuda a diminuir o risco de câncer de pulmão (HOSSEINI et al., 2014), cólon e reto, estômago, boca, faringe e esôfago. Provavelmente, reduzem também o risco de câncer de mama, bexiga, laringe e pâncreas, e possivelmente o de ovário, endométrio, colo do útero, tireoide, fígado, próstata e rim (ILIAS, 2006; INCA, 2014; KEY et al., 2002; KUSHI et al., 2012; MAHAN; ESCOTT-STUMP, 2010; ROHENKOHL et al., 2011).

4.2 EPIDEMIOLOGIA

O câncer não é uma doença nova, foi encontrado em múmias egípcias comprovando que ele já comprometia o homem há mais de 3 mil anos antes de Cristo (INCA, 2011). A concepção de que substâncias químicas possam desencadear a formação de tumores é bem antiga. O inglês Sir Percival Pott, em 1775, verificou e correlacionou cânceres no escroto de limpadores de chaminé com a fuligem e o carvão. Um século depois, em Frankfurt, Rehn constatou uma maior incidência de câncer de bexiga em pessoas que trabalhavam na seleção manual de cristais de anilina (DOLL; PETTO, 1981).

Em 2012 foram detectados 14 milhões de casos de câncer, sendo que estatísticas da Organização Mundial de Saúde (OMS) preveem que os casos anuais da doença aumentarão para 22 milhões nas próximas duas décadas (ANDREOLLO et al., 2013). A neoplasia é uma das principais causas de morte em todo o mundo. Em 2005, 7.6 milhões de pessoas morreram tendo por causa principal câncer e corroborando com as expectativas de crescimento do número de câncer, em 2012 houve 8.2 milhões de mortes tendo o câncer como causa básica. Ainda há a estimativa do aumento dessas, de 1.3 a 2.1 milhões entre 2012 e 2030 (OMS, 2014).

No Brasil, segundo dados da OMS, o câncer é considerado a terceira causa de morte, sendo a segunda por doença, estando atrás apenas das doenças cardiovasculares (ARAÚJO et al., 2008; INCA, 2011; OMS, 2014).

No mundo, os maiores responsáveis por mortes a cada ano são as neoplasias de pulmão, fígado, estômago, cólon e mama. Cerca de 30% das mortes por câncer são devido a cinco fatores de risco comportamentais e dietéticos: obesidade, baixa ingestão de frutas e


legumes, sedentarismo, etilismo (NISHIHARA et al., 2014) e tabagismo (INCA, 2014; OMS, 2014). Dentre outras causas também se destacam: herança genética, vírus e outros agentes infecciosos, carcinógenos ocupacionais, história reprodutiva, poluição, radiação ambientais e o envelhecimento (ANDREOLLO et al., 2013; ARAÚJO et al., 2008; GOMES; SILVA, 2013; OKADA, 2014).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (2014), o tabagismo é o fator de risco mais importante, sendo responsável por 20% das mortes por câncer globais em geral, e cerca de 70% das mortes no mundo por câncer de pulmão. Mais de 60% do total de novos casos anuais no mundo ocorrem na África, Ásia, América Central e América do Sul. Essas regiões são responsáveis por 70 % das mortes por câncer no mundo. A maior prevalência dos casos de cânceres nessas regiões é causada por infecções virais, tais como infecções do vírus da hepatite B (HBV) e C (HCV), ou infecções do vírus do papiloma humano (HPV) que também são responsáveis por até cerca de 20% das mortes por câncer em países subdesenvolvidos e em desenvolvimento (MARTEL, 2012; OKADA, 2014).

No Brasil, os tipos de câncer que se relacionam aos hábitos alimentares estão entre as seis primeiras causas de mortalidade por câncer. Em pesquisa recente com 54.367 pessoas, foi constatado que o padrão alimentar no país mudou para pior, pois o perfil de consumo de alimentos que contêm fatores de proteção está abaixo do recomendado em diversas regiões do país enquanto que, o consumo de alimentos que favorecem ao risco de desenvolvimento de câncer aumentou (OMS, 2014).

Os principais tipos de câncer são: 1) pulmão (1,59 milhão de mortes); 2) fígado (745 000 mortes); 3) estômago (723 000 mortes); 4) colo retal (694 000 mortes); 5) mamários (521 000 mortes); 6) câncer de esôfago (400.000 mortes). É esperado para o ano de 2014 um total de 302.350 casos novos para o sexo masculino e 274.230 para o sexo feminino. Confirma-se a estimativa que o câncer da pele do tipo não melanoma (182,13 mil casos novos) será o mais incidente na população brasileira, seguido pelos tumores de próstata (68,8 mil), mama feminina (57,12 mil), cólon e reto (30,6 mil), pulmão (27,33 mil), estômago (20,39 mil) e colo do útero (15,59 mil), (Figura1), (INCA, 2014).

Figura 1 – Tipos de câncer mais incidentes estimados para 2014 por sexo, exceto pele não melanoma, na população brasileira.

Localização primária	casos novos	%			Localização primária	casos novos	%
Próstata	68.800	22,8%	Homens		Mama Feminina	57.120	20,8%
Traqueia, Brônquio e Pulmão	16.400	5,4%			Cólon e Reto	17.530	6,4%
Cólon e Reto	15.070	5,0%			Colo do Útero	15.590	5,7%
Estômago	12.870	4,3%			Traqueia, Brônquio e Pulmão	10.930	4,0%
Cavidade Oral	11.280	3,7%			Glândula Tireoide	8.050	2,9%
Esôfago	8.010	2,6%			Estômago	7.520	2,7%
Laringe	6.870	2,3%			Corpo do Útero	5.900	2,2%
Bexiga	6.750	2,2%			Ovário	5.680	2,1%
Leucemias	5.050	1,7%			Linfoma não Hodgkin	4.850	1,8%
Sistema Nervoso Central	4.960	1,6%			Leucemias	4.320	1,6%

Fonte: Instituto Nacional do Câncer, 2014.

4.3 TRATAMENTO

O objetivo clínico do tratamento do câncer é curar, controlar, prolongando significativamente a sobrevivência e melhorando a qualidade de vida, ou ser paliativo (ELIA, 2006). A resposta ao tratamento pode ser definida como completa ou parcial e estável ou progressiva (OMS, 2014; MAHAN; ESCOTT-STUMP, 2010).

Algumas das formas mais comuns de câncer, como mama, colo do útero, colo-retal e oral, têm maiores taxas de cura quando detectados precocemente e tratados adequadamente (OMS, 2014). A escolha do método de tratamento do câncer depende do estágio de progressão da doença, da idade e do quadro geral de saúde do paciente. Cada tipo de tumor apresenta diferentes características e pode precisar de um ou mais tipos de tratamento associados, atuando em um local específico do corpo (terapêutica local) ou no corpo todo (terapêutica sistêmica).

A terapêutica local, cirurgia e radioterapia, destrói ou remove as células do tumor em uma área específica; já a terapêutica sistêmica, quimioterapia e imunoterapia, é realizada através da corrente sanguínea destruindo, controlando ou desacelerando o crescimento de células que possam ter se disseminado para outros órgãos e tecidos (CARO et al., 2007; SALVADORI, 2008; VIEIRA, 2012). Tanto o câncer quanto o método de tratamento empregado contra este, acarretam efeitos nutricionais indesejáveis (ALSHADWI, 2013; BERGKVIST; WENGSTROM, 2014; INCA, 2014). O Quadro 1 apresenta uma síntese dos

tratamentos mais utilizados e os efeitos secundários com impactos nutricionais mais frequentes.

Quadro 1: Impacto nutricional das terapias contra o câncer

Tratamento	Efeitos secundários com impacto nutricional
Quimioterapia	Náuseas, imunodepressão, toxicidade no sistema gastrointestinal, diarreia, constipação, íleo paralítico, alteração do paladar, anorexia e oligofagia.
Quimioterapia com corticosteroides	Colapso tecidual, perda urinária exacerbada de proteína, potássio e cálcio, comprometimento da mucosa intestinal e do processo digestivo, modificação do processo digestivo e absorptivo; prejuízo ao metabolismo de proteínas, energia e vitaminas.
Imunoterapia	Fadiga, febre, sintomas parecidos com resfriados e ingestão alimentar diminuída.
Radioterapia	Cansaço, perda de apetite, dificuldade para ingerir alimentos e alergias.
Radioterapia de cabeça e pescoço	Sensibilidade na boca, paladar e olfato alterados, disfagia e odinofagia, mucosite, xerostomia, anorexia, fadiga e perda de peso, cáries dentárias, xerostomia permanente, trismo e osteorradionecrose.
Radioterapia de tórax	Azia e esofagite aguda, disfagia e odinofagia, fibrose esofágica e estenose.
Radioterapia de abdome e pelve	Gastrite aguda, enterite seguida de náuseas, vômitos, diarreia, anorexia, dano gastrointestinal grave com má-absorção de dissacarídeos, gorduras e eletrólitos.
Cirurgia	Fadiga, dor, alterações no apetite e na função intestinal.
Cirurgia de cabeça e pescoço	Mastigação e deglutição prejudicadas.
Esofagectomia	Síndrome de <i>dumping</i> , dismotilidade, gastroparesia, saciedade precoce, vômitos e desequilíbrios nos balanços de líquidos e eletrólitos.
Gastrectomia	Síndrome de <i>dumping</i> , má absorção (de gorduras, de vitaminas e minerais), estase gástrica, intolerância à lactose, anemia e doença óssea metabólica.
Ressecção intestinal	Perda profunda de líquidos e eletrólitos.

Fonte: Adaptado de Mahan; Escott-stump, 2010.

Cirurgia é a remoção do tumor junto com o tecido circundante livre de tumor, podendo haver a remoção de gânglios linfáticos regionais. A cirurgia pode ser utilizada como o único meio de tratamento do câncer ou pode combinar-se à quimioterapia ou radioterapia pré-

operatória ou pós-operatória coadjuvante (CARVALHO, 2002). Os efeitos secundários da cirurgia dependem da área, do tipo e tamanho do câncer e das características do paciente, quanto maior a cirurgia e o tipo de trauma, mais severas são as alterações dos mecanismos de defesa, tornando os pacientes altamente susceptíveis à sepse e a complicações inflamatórias (MAHAN; ESCOTT-STUMP, 2010).

O tratamento cirúrgico é considerado curativo, sendo indicado nos casos iniciais da maioria dos tumores sólidos. A maioria dos efeitos colaterais como fadiga, dor e alterações temporárias no apetite e na função intestinal, causadas pela anestesia, são temporários e desaparecem após alguns dias. Entretanto, algumas intervenções cirúrgicas apresentam implicações nutricionais de longa duração (INCA, 2014).

Os pacientes com câncer de cabeça e pescoço geralmente apresentam mastigação e deglutição prejudicadas, seja pela massa tumoral ou pela intervenção cirúrgica específica necessária, quando reassume a ingestão oral normalmente apresentam disfagia prolongada e necessitam de modificações da consistência alimentar (ALSHADWI, 2013). O tratamento de tumores esofágicos pode necessitar da retirada parcial ou total do esôfago, sendo o estômago utilizado para a sua reconstituição e fazendo-se necessária a utilização de sonda de alimentação de nasojejunostomia ou jejunostomia, os principais sintomas de impacto nutricional dessa prática estão apresentados no Quadro 1 (HENRY, 2007; QUEIROGA, 2006; MAHAN; ESCOTT-STUMP, 2010).

A síndrome pós-gastrectomia engloba muitas intolerâncias e deficiências nutricionais (Quadro1), (PACELLI et al., 2008). O câncer pancreático, conjuntamente com a ressecção cirúrgica que o acompanha, leva a sequelas nutricionais importantes, a exemplo de esvaziamento gástrico retardado, saciedade precoce, intolerância à glicose, insuficiência de ácido biliar, diarreia e má absorção de gordura (AMICO et al., 2008). A ressecção parcial ou total do trato intestinal pode acarretar perda profunda de líquidos e eletrólitos, sendo a gravidade desses fatores relacionada com a extensão e o local da ressecção (MAHAN; ESCOTT-STUMP, 2010). Utilizam-se raios de alta energia (radiação ionizante), em múltiplas doses fracionadas para destruir ou inibir a proliferação do número de células do tumor, podendo ser utilizada junto com quimioterapia ou outros recursos adjuvantes como tratamento paliativo (CARVALHO, 2002). A radioterapia é bastante eficaz, e quando não cura melhora a qualidade de vida, pois diminui o tamanho do tumor, hemorragias, dores e outros sintomas. Os efeitos colaterais corriqueiramente incluem cansaço, perda de apetite, dificuldade para ingerir alimentos e alergias (INCA, 2014).

A radioterapia de cabeça e pescoço pode acarretar vários sintomas nutricionais agudos (Quadro1) que em pouco tempo podem induzir a grande déficit nutricional. Os protocolos atuais de tratamento dos cânceres de cabeça e pescoço enfatizam que esse não pode ser executado sem que haja nutrição enteral agressiva. Dentre os efeitos tardios (que podem ocorrer semanas, meses, ou anos após o tratamento) podem incluir cáries dentárias, xerostomia permanente, trismo (mandíbula trancada) e osteorradionecrose, sendo a monitorização e o acompanhamento dentário e nutricional indicados por longo período de tempo, pois o risco de desnutrição nesse público é alto (ISENRING et al., 2004; ROLIM et al., 2011).

Além dos sintomas de impacto nutricional mais comuns na radioterapia de tórax (Quadro1), tardiamente pode ocorrer possível fibrose esofágica e estenose, onde o paciente só consegue engolir líquidos, a nutrição enteral pode ser necessária para atingir as necessidades nutricionais requeridas (MAHAN; ESCOTT-STUMP, 2010). No abdome a radioterapia pode causar sintomas que prejudicam a nutrição tanto de forma aguda quanto de forma tardia (Quadro1). A enterite induzida por radiação pode evoluir para uma forma crônica, apresentando úlceras ou obstruções, aumentando o risco de desnutrição. Essa combinada com ressecção intestinal maciça resulta em extensiva disfunção intestinal, a síndrome do intestino curto, dentre as sequelas estão má digestão, má-absorção, desnutrição, desidratação e aberrações metabólicas potencialmente letais (ISENRING et al., 2004; MAHAN; ESCOTT-STUMP, 2010; MCGOUGH et al., 2004).

A quimioterapia é conceituada como uso de substâncias químicas (citotóxicos, preparações imunológicas, hormonais) ou medicações, isoladas ou combinadas, com a finalidade de tratar as neoplasias malignas, prevenindo o desenvolvimento, a maturação e disseminação dessas, atuando no nível celular, interferindo no processo de crescimento e divisão (MAHAN; ESCOTT-STUMP, 2010; TARTARI et al., 2010).

O objetivo principal da quimioterapia é destruir as células neoplásicas, preservando as normais. Entretanto, tais substâncias quase nunca possuem especificidade, ocasionando a destruição de células neoplásicas e teciduais normais, particularmente as células de rápido crescimento, como as gastrointestinais, capilares e as do sistema imunológico. Isto explica a maior parte dos efeitos colaterais da quimioterapia: náuseas, alopecia e imunodepressão (BERGKVIST; WENGSTRÖM, 2006; SALVADORI, 2008).

Apesar da alta toxicidade dos fármacos a busca por um índice terapêutico favorável induz-se ao uso de doses quimioterápicas cada vez maiores, capazes de causar o maior número de morte celular possível. Sendo assim, um fator importante para o êxito da

quimioterapia é a precocidade no diagnóstico do tumor (entre 109 e 1012 células tumorais, ou seja, tumor com tamanho inferior a 1 cm) pois, considerando-se um tumor de 1 g (cerca de 109 células) cada ciclo de terapia mata cerca de 99% das células. É necessária a repetição do tratamento em múltiplos ciclos para matar todas as células tumorais (ALMEIDA, 2005).

Os pacientes usualmente apresentam toxicidade no sistema gastrointestinal devido ao tratamento quimioterápico, que geralmente não apresenta longa duração. Entretanto, vários agentes quimioterápicos, especialmente os corticoesteroides, causam efeitos intestinais graves e prolongados, que podem acarretar como demonstrado na Quadro1, distúrbios no metabolismo de nutrientes (TARTARI et al., 2010; MAHAN; ESCOTT-STUMP, 2010).

As náuseas e os vômitos atingem entre 70 e 80% dos pacientes que recebem quimioterapia levando à diminuição da ingestão alimentar. Em 2010, estudos realizados em uma clínica especializada em tratamento oncológico constataram que, dentre os pacientes que receberam quimioterapia, havia alta prevalência de sintomas relacionados à baixa ingestão alimentar, à constipação intestinal e às náuseas, sendo que 20,5% dos pacientes relataram inapetência; 19,5% constipação intestinal; 13,9% náuseas e 12,8% saciedade precoce (PALMIERI et al., 2013).

Além das já citadas principais formas de tratamento antitumoral, nas últimas décadas outras técnicas tem sido utilizadas. A imunoterapia (utilização de anticorpos monoclonais) está se estabelecendo no tratamento das diferentes formas da doença. Os modificadores de respostas biológicas (imunoterápicos), produtos naturais advindos por meio da clonagem e engenharia genética, tem se destacado como uma alternativa mais específica no tratamento, pois são utilizados diretamente como agentes citotóxicos ou indiretamente como estimuladores da própria imunidade do indivíduo (ALVARENGA et al., 2014). Dentre estes, destaca-se o uso de anticorpos monoclonais, imunoglobulinas altamente específicas para a ligação e atuação sobre proteínas-alvo com relevante função no processo de carcinogênese (INCA, 2014; VIEIRA; DI SENA, 2009).

Devido a sua elevada especificidade, este efeito terapêutico deverá apresentar possivelmente ser mais acentuado e reduzir os efeitos colaterais decorrentes da ação tóxica sobre células normais. A imunoterapia também pode usar moléculas com atividade biológica como o interferon-alfa usado para combater leucemias de células pilosas e a interleucina-2 (IL-2) usada no tratamento de melanoma e carcinoma de células renais. Os efeitos colaterais decorrentes da imunoterapia geralmente incluem fadiga, calafrios, febre, sintomas parecidos com resfriados e ingestão alimentar diminuída (ALVARENGA et al., 2014; MAHAN; ESCOTT-STUMP, 2010).

4.4 TERAPIA NUTRICIONAL E DIETA IMUNOMODULADORA

Os objetivos da terapia nutricional no paciente oncológico são: prevenir e tratar a desnutrição, garantindo a oferta adequada de nutrientes para minimizar o catabolismo proteico e a perda nitrogenada; manter a atividade do sistema imune; melhorar a qualidade de vida; reduzir o número de complicações provenientes dos tratamentos e prevenir a interrupção dos mesmos (ARAÚJO et al, 2008; PALMIERI et al, 2013; TOSCANO, 2008).

Enfatizando a importância da nutrição na manutenção e prolongamento da taxa de sobrevivência no câncer Ebadi e Mazurak (2014), em um estudo sobre as evidências e mecanismos da depleção da gordura corporal no câncer, encontraram relação entre a perda acentuada de gordura corporal (subcutânea e visceral) com o maior prognóstico de morte nos cânceres de cólon e reto, pulmão, pâncreas e gastrointestinais.

Os requerimentos energéticos dependem diretamente do estado nutricional, do estresse metabólico, da presença de outras doenças, da intenção do tratamento e das terapias anticancerígenas adotadas, além da presença de febre ou infecção. O aumento da oferta proteica é indispensável para combater o catabolismo generalizado e reforçar a cicatrização dos tecidos e a conservação da função imunológica. As necessidades proteicas diárias para pacientes com câncer variam de 1,2g/kg/dia, quando não há estresse metabólico a 2,5 g/kg/dia quando há estresse metabólico grave. A aceitabilidade aos lipídeos costuma ser satisfatória e restrições na ingestão desses são raramente necessárias, exceto para assegurar um balanço adequado entre ácidos graxos ômega3/ômega 6 (MAHAN; ESCOTT-STUMP, 2010).

O recurso a nutrientes específicos para enriquecer a dieta, por via oral ou parenteral, atualmente está largamente difundido. Os imunonutrientes têm capacidade de modular o sistema imunológico através de mecanismos como inibição da função neutrofílica, estímulo hormonal, produção de moléculas vasodilatadoras, ativação de linfócitos e macrófagos (INCA, 2014). Os mais frequentemente utilizados são arginina, glutamina, cisteína, nucleotídeos, ácidos graxos, fibras, vitaminas A, C, E e zinco, que podem ter ação direta ou indireta no sistema imune (GIANOTTI et al., 2002); podendo auxiliar no tratamento de pacientes com desnutrição, caquexia ou câncer, em que existe a possibilidade de ocorrer alterações metabólicas, seja por um estado inflamatório sistêmico ou por um conjunto de modificações das citocinas circulantes (BRAGA; GIANOTTI, 2005).

Em estudo clínico randomizado, 150 doentes desnutridos (perda de peso maior que 10%) foram alocados em três grupos: 1) nutrição enteral pós-operatória, fórmula convencional; 2) nutrição pré-operatória via oral, por sete dias (1L de fórmula

imunomoduladora, contendo arginina, ômega-3 e RNA) + nutrição pós-operatória com fórmula convencional, via jejunostomia; 3) nutrição pré-operatória via oral por sete dias (1L de fórmula imunomoduladora, contendo arginina, ômega-3 e RNA) + nutrição pós-operatória, via jejunostomia, com a mesma fórmula imunomoduladora. Os resultados mostraram diminuição de complicações e de tempo de internação no grupo que recebeu a fórmula imunomoduladora tanto pré quanto no pós-operatório (GIANOTTI et al., 2002).

Apesar de ser bem estabelecida a importância do uso de imunomoduladores em algumas condições patológicas, não há um consenso nas pesquisas sobre tempo de administração de fórmulas enriquecidas com esses e os tipos de neoplasias que mais se beneficiariam. Entretanto, está bem estabelecido o benefício do uso da dieta imunomoduladora em pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico, no pré-operatório de cirurgias de grande porte abdominal, diminuindo complicações sépticas e inflamatórias no período pós-operatório e consequentemente associando ao tempo de internação hospitalar, mas não a mortalidade (OLIVEIRA et al., 2010).

Em 2011, o INCA constatou que havia benefícios comprovados da dieta imunomoduladora apenas para pacientes cirúrgicos em pré-operatório de cirurgias eletivas oncológicas de grande porte, estando as recomendações compiladas no Quadro 2. A indicação é que devem ser prescritas de sete a dez dias antes das cirurgias oncológicas de grande porte, independente do estado nutricional; e, para indivíduos que apresentem desnutrição atual ou progressiva, deve-se manter dieta imunomoduladora por mais sete dias após a cirurgia.

Quadro 2: Quadro-resumo das recomendações do uso de dieta imunomoduladora em pacientes oncológicos a serem submetidos à cirurgia de grande porte

Questão	Proposta
Composição	Enriquecidas com arginina, nucleotídeos e ômega-3
Benefícios	Reduz a incidência de complicações infecciosas pós-operatórias; reduz a intensidade da resposta inflamatória e a gravidade das complicações infecciosas; reduz o tempo de internação; reduz o custo do tratamento; melhora marcadores bioquímicos como pré-albumina, proteína ligadora do retinol e transferrina
Público alvo	Pacientes em pré-operatório de cirurgias de grande porte, independente do estado nutricional
Tratamento	Iniciar: 7 a 10 dias antes da cirurgia Descontinuar: no dia da cirurgia e nos casos de desnutrição grave, após 7 dias do pós-operatório
Contraindicações	Pacientes críticos com sepse grave

Fonte: Adaptado de Inca, 2011.

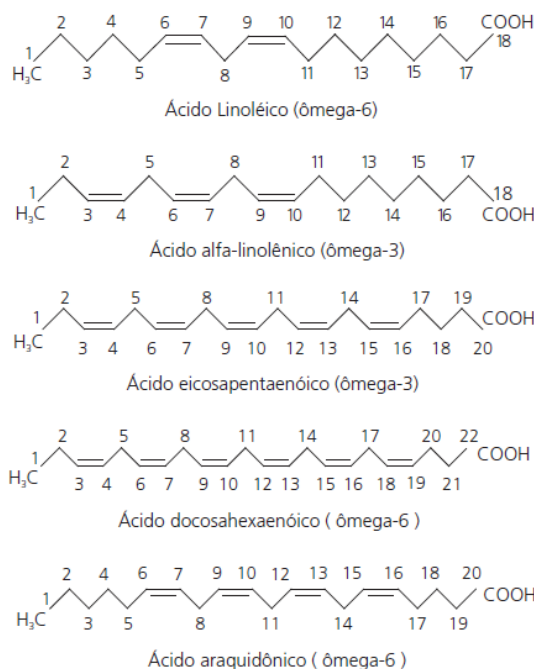
5 INDICAÇÕES E BENEFÍCIOS DO ÔMEGA-3

Até o início do século XX, a importância dos ácidos graxos era relacionada exclusivamente a sua forma eficiente de armazenar energia, podendo ser sintetizados pelo organismo a partir de proteínas e carboidratos. Desde então, várias evidências demonstraram que dieta pobre em ácidos graxos é associada a síndromes que em determinadas circunstâncias podem ocasionar a morte. Grande parte da compreensão dos efeitos benéficos para a saúde do óleo de peixe foi derivada de estudos epidemiológicos em populações que têm dietas ricas em ω -3 (OKADA, 2014; SIDDIQUI et al., 2007).

Os ácidos graxos de cadeia curta, média e longa, saturados e monoinsaturados podem ser sintetizados pelo organismo, diferentemente dos AGPI que não podem ser sintetizados pelo mesmo sendo, portanto, essenciais na dieta (RATNAYAK; GALLI, 2009).

Os ácidos graxos polinsaturados apresentam as insaturações separadas por um carbono metilênico (CH₂), dentre esses, a família do ômega-6, nas formas de ácidos linoléico (18:2n-6, LA) e araquidônico (20:4n-6, AA) e à família ômega-3 como os ácidos alfa-linolênico (18:3n-3, LNA), eicosapentaenoico (20:5n-3, EPA) e docosahexaenóico (22:6n-3, DHA) são as que mais se sobressaem. A primeira insaturação ocorre no sexto carbono, para um ômega-6 e no terceiro carbono para um ômega-3 (Figura 2), (PERINI et al., 2010; MCCOWEN; BISTRAN, 2005).

Figura 2: Estruturas dos ácidos ômega-6 e 3.



Fonte: Perini et al., 2010

O ômega-3 é encontrado em alimentos de origem vegetal e de origem animal. Os alimentos de origem vegetal terrestres são fontes de ALA que no organismo humano pode ser convertido a DHA e EPA, já as principais fontes de DHA e EPA são de origem animal e marinha. Dos óleos das sementes de linhaça (57%), canola (8%) soja (7%) e da chia, pode ser extraído o ALA; enquanto que, o óleo de microalga, óleo de peixe, salmão, sardinha, caranguejo, camarão, ostras, arengue e cavalinha são exemplos de fontes de DHA e EPA (MAHAN; ESCOTT-STUMP, 2010).

A ingestão de 20% a 35 % do valor energético total diário são as recomendações do Instituto de Medicina e da Food and Organização para a Agricultura do UNITED NATIONS (FAO), e é suportada pela Dietary Guidelines for Americans (DGA) de 2010. Enquanto que a American Heart Association (AHA) e o National Cholesterol Programa de Educação recomendam de 25% a 35% das calorias diárias de lipídeos. O Instituto de medicina (IOM) recomenda desde 2005, uma ingestão diária de 1,1g de ALA para as mulheres e 1,6g ALA para os homens, como forma de prevenção a algumas doenças crônicas, até dez por cento deste valor pode ser consumido como EPA e / ou DHA. Em 2014, a Academia de Nutrição e Dietética, afirmou que desde que se encontre dentro da faixa recomendada pelo IOM, 500mg de EPA mais DHA por dia é necessário para a população adulta saudável (VANNICE; RASMUSSEN, 2014). A Tabela 1 apresenta algumas recomendações de acordo com algumas das maiores referências em Nutrição e saúde.

Tabela 1: Recomendações de ingestão para ácidos graxos ômega-3*

Organização	Gordura Total (%)	PUFA (n-3)
2010 Dietary Guidelines for Americans	20-35	Usar óleos para substituir as gorduras sólidas onde possível; Aumentar a quantidade e variedade de frutos do mar consumidos, escolhendo esses no lugar de carne e aves
US Dietary Reference intake	20-35	AI para ALA é 1,1-1,6 g /dia ou 0,6% -1,2%, do consumo; até 10% pode ser EPA+ DHA
Academy of Nutrition and Dietetics	20-35	0,6% -1,2% do consumo como ALA; 500 mg de EPA + DHA /dia
American Heart Association	25-35	Comer peixe (peixe particularmente gordo), pelo menos 2x / semana
WHO/FAO	20-35	0,5% -2% de consumo; mínimo de 0,5% a partir de ALA; 250 mg de EPA
EFSA	20-35	AI para ALA é de 0,5% do consumo;

		250 mg de EPA + DHA / dia
ISSFAL	20-35	ALA 0,7% do consumo; mínimo 500 mg de EPA + DHA / dia

Fonte: Adaptado de Vannice; Rasmussen, 2014.

*Percentuais baseados no consumo total de energia que atende às necessidades individuais.

PUFA - ácido graxo polinsaturado.

AI - ingestão adequada

LA - ácido linolênico

EPA - ácido eicosapentaenoico

DHA – ácido docosapentaenoico.

WHO/FAO - Organização Mundial da Saúde / Organização de Alimentação e Agricultura.

EFSA - Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos.

ISSFAL - Sociedade Internacional para o Estudo dos ácidos gordos e lipídios

Estudos à cerca da importância do ômega-3 na saúde humana relacionam a esse, benefícios como proteção cardiovascular (com alterações tanto na variabilidade da frequência cardíaca quanto na estabilização de placas) e cerebral, agente anti-inflamatório (possuem efeitos supressores, tendo potencial uso em fibrose cística, na prevenção de aterosclerose, estados de má absorção) e na prevenção do câncer (MAHAN; ESCOTT-STUMP, 2010; MESQUITA et al., 2011; PERINI et al., 2010; WEST et al., 2014).

O DHA é necessário no funcionamento e desenvolvimento da retina e cérebro, sendo predominante na maioria das membranas celulares. Estudos realizados com animais relacionam a deficiência de AGPI n-3, com baixa concentração de DHA nos tecidos do cérebro e retina, influenciando nas funções destes (PERINI et al., 2010).

Os recém-nascidos apresentam um terço da estrutura de lipídeos no cérebro, onde a carência destas substâncias pode ocasionar redução da produção de enzimas relacionadas às funções do aprendizado, sendo o ômega-3 indispensável nesse momento (MESQUITA et al., 2011). Os AGPI n-3 também têm sido utilizados para suprimir a caquexia associada a cancro e para melhorar a qualidade de vida. Num estudo, a resposta à quimioterapia foi melhor em pacientes com câncer de mama com altos níveis de n-3 no tecido adiposo do que em pacientes com níveis mais baixos (HARDMAN, 2004).

5.1 ÔMEGA-3 NO CÂNCER

O processo de carcinogênese pode ser alterado por alguns fatores, dentre eles os dietéticos, estudos recentes sugerem alguns mecanismos pelos quais os AGs n-3 podem atuar nessa modificação, foram indicados: supressão da biossíntese dos eicosanoides derivados do ácido araquidônico, resultando em modulação da resposta imunológica e inflamatória às

células tumorais; 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, gerando menor estímulo ao crescimento das células hormônio dependentes; aumento ou diminuição da produção de radicais livres; envolvimento em mecanismos diretamente relacionados à sensibilidade à insulina e à fluidez das membranas (CARMO; CORREIA, 2009; GERBER, 2009; HARDMAN, 2004; PERINI et al., 2010, SIDDIQUI, 2007).

No câncer, além do apetite já reduzido por diversos fatores, o aumento na síntese de mediadores imunológicos de resposta pró-inflamatória e produção de fatores que induzem à degradação proteica frequentemente, induzem à perda de peso. Os mais importantes são o Fator de Necrose Tumoral (TNF- α), as Interleucinas-1 e 6 (IL1 e IL6) e o Fator Indutor de Proteólise (PIF). O TNF- α e as IL1 e IL6 estimulam as respostas metabólicas de fase aguda, com aumento de proteínas positivas, como a proteína-C reativa (PCR), fibrinogênio, α -antitripsina, ceruloplasmina, glicoproteína e haptoglobina, e com redução das proteínas negativas, como albumina, pré-albumina e transferrina (CARO et al., 2007; GÁROFOLO; PETRILLI, 2006; MANTOVANI et al., 2010).

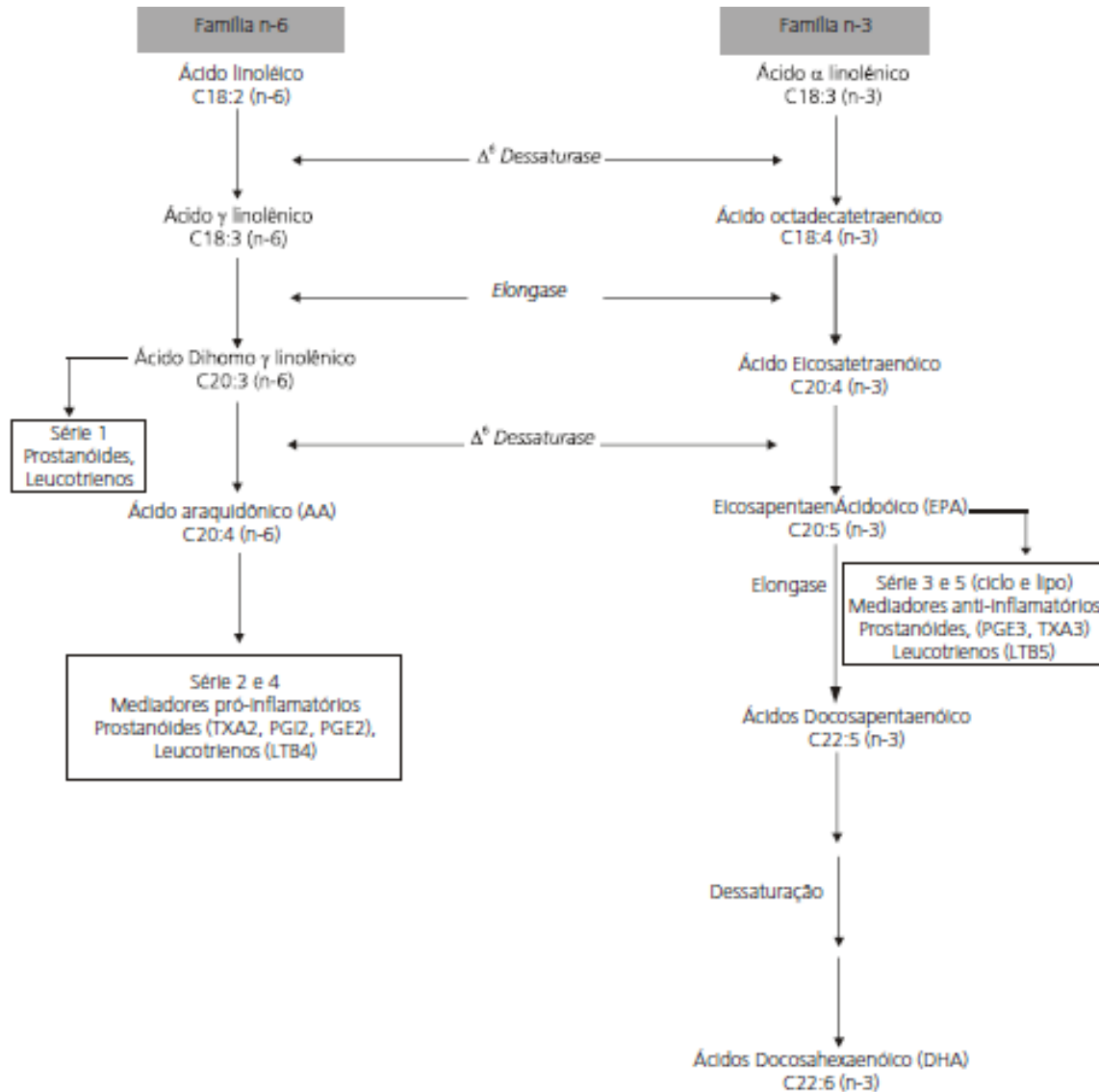
Essa resposta leva a alterações no metabolismo de nutrientes, com o aumento dos triglicérides circulantes, intolerância à glicose, catabolismo proteico acentuado e aumento na taxa metabólica basal. Somando-se a isso, o PIF estimula a proteólise, levando à perda de massa muscular. Todas essas alterações que ocorrem em resposta ao câncer, são responsáveis pelo quadro de emagrecimento e caquexia, presentes num elevado percentual (em 40% a 80% dos casos) de pacientes oncológicos (ARAÚJO et al., 2007; GÁROFOLO; PETRILLI, 2006).

A dieta consumida atualmente pela população do ocidente, a dieta ocidental, é rica em ácido linoléico (ω -6), presente, entre outros, nos óleos de milho, girassol e soja, essas dietas apresentam uma relação ω -6: ω -3 de 16,7:1. Esse perfil é desfavorável especialmente nas situações em que existe uma resposta inflamatória exacerbada (VANNICE; RASMUSSEN, 2014).

Os AGs n-3 e n-6 são convertidos enzimaticamente em eicosanoides (Figura 3), estes estão envolvidos na modulação da intensidade e duração da resposta inflamatória e também na regulação das funções dos linfócitos B e T. A produção de eicosanoides se inicia a partir da ação de várias fosfolipases na membrana fosfolipídica celular, resultando na liberação dos AGs poli-insaturados, que servem como substratos para cicloxigenases, lipoxigenases e citocromo P450 monoxigenase. Através de AGs de 20 carbonos, cicloxigenases (COX) e

lipoxigenases (LOX) produzem moléculas de sinalização celular: prostaglandinas, tromboxanos e leucotrienos (HARDMAN, 2004; SIDDIQUI, 2007).

Figura 3: Esquemática da via de biossíntese dos ácidos graxos polinsaturados.



Fonte: Gárofolo; Petrilli, 2006.

O esquema mostra a ação pró e anti- inflamatória, respectivamente do ω_6 e ω_3 : Os lipídeos de 18 átomos de carbonos (18:3 ω -3), (18:2 ω -6) usam as mesmas enzimas dessaturases (Δ_6 e Δ_5) e uma elongase para sintetizar seus derivados com 20 átomos de carbonos: ácido eicosapentaenóico (EPA) (20:5 ω -3), ácido araquidônico (AA) (20:4 ω -6). Em ordem de preferência, os substratos para essas enzimas são: ω -3 > ω -6. O AA produz prostaglandina (PG) E2 e leucotrieno (LT) B4, mediadores pró-inflamatórios, por meio das vias enzimáticas da ciclooxygenase (COX) e 5-lipoxigenase (5-LOX), respectivamente. O EPA inibe o metabolismo do AA por competição pelas mesmas vias enzimáticas (COX e 5-LOX), promovendo a formação de PGE3 e LTB5, mediadores anti- inflamatórios.

O AA é responsável pela produção de prostaglandinas (PGE2) e de leucotrienos (LTB4) da série par, que tem ação pró-inflamatória e proliferativa na maioria dos tecidos, principalmente a PGE2, que induz a febre, promove a vasodilatação, aumentando a

permeabilidade vascular, e intensifica a dor e o edema. Em contra partida, o EPA produz as PGE3, que possuem efeito anti-inflamatório, sendo essas menos favoráveis ao desenvolvimento e ao crescimento de células cancerosas (SIDDIQUI, 2007). A derivação do AA a partir de AG n-6 é suprimida, por competição pelo mesmo receptor na via da COX, pelo ácido alfa-linolênico, pelo EPA e pelo DHA. Consequentemente, a supressão da produção de AA pelos AG n-3 impede também a produção dos eicosanoides derivados do AA. O EPA e o DHA são aproximadamente cinco vezes mais potentes que o AG alfa-linolênico na supressão dos eicosanoides derivados do AA (PERINI et al., 2010).

As COXs têm duas isoenzimas: COX 1, produzida normalmente pela maioria das células e COX 2, produzida como componente da resposta inflamatória. A incorporação de AG n-3 inativa a produção de COX 2 e pode reduzir a resposta inflamatória alterando os eicosanoides, deixando de produzir os da série par (pró-inflamatórios), para confeccionar os da série ímpar (anti-inflamatórios). Os eicosanoides formados pela oxidação do AA, prostaglandina E2, leucotrieno B4, tromboxano A2 e ácido 12-hidroxi-eicosatetraenoico são relacionados ao processo de evolução e/ou desenvolvimento da carcinogênese. A saber, a prostaglandina E2 agencia a sobrevivência das células estando em concentrações mais elevadas nas células tumorais que nas células normais (CARMO; CORREIA, 2009).

O EPA é o substrato preferencial da LOX. Portanto, se os AGs n-3 estiverem disponíveis, eles serão utilizados como substrato pelas COX e LOX e incorporados às membranas celulares, menos prostaglandina E2 será produzida nos tecidos normais e tumorais, e consequentemente haverá um menor processo inflamatório (HARDMAN, 2004).

Células tumorais residuais e metastáticas podem se multiplicar no tumor de reincidência ou para formar um novo tumor. Os produtos das COX e LOX derivados do AA estimulam a mitose, enquanto os derivados do EPA diminuem o crescimento do tumor. Ao ser ativado, o fator de transcrição nuclear NFkB, bloqueia a morte celular programada, ou apoptose. Esse fator nuclear está comumente alterado nas células tumorais, tornando-as resistentes às drogas quimioterápicas e à radiação, não sofrem apoptose mesmo sendo danificadas geneticamente. 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 regular o fator nuclear, o qual regula a expressão da COX 2, como também regular a expressão dos genes da família Bcl-2, restaurando assim, a apoptose fisiológica (PERINI et al., 2010).

Quanto mais o tumor se desenvolve, mais vasos se formam para obtenção de nutrientes e remoção de produtos do metabolismo celular. A angiogênese está frequentemente

associada com prognóstico pior, pois tumores com maior vascularização são mais agressivos e invasivos. A inibição da angiogênese é uma estratégia para bloquear ou limitar o crescimento do tumor. Os AGs n-3 podem inibir a angiogênese por múltiplos mecanismos, dentre eles alterações na produção de prostaglandinas e inibição da proteína cinase C (PERINI et al., 2010).

Muitos tipos de câncer de mama precoce são dependentes de estrogênio. A prostaglandina E₂, ativa a P450 aromatase e aumenta a produção de estrogênio. O n-3 poderia diminuir o crescimento do câncer de mama dependente de estrogênio através da diminuição da estimulação de estrogênio desses tumores (CARMO; CORREIA, 2009).

São propostos vários benefícios e mecanismos do n-3, no entanto, esses não são exclusividade desse ácido graxo, e é provável que vários mecanismos mútuos contribuam para supressão do crescimento do câncer (HARDMAN, 2004).

5.2 SUPLEMENTAÇÃO DE ÔMEGA-3 NO TRATAMENTO DO CÂNCER

Os benefícios do consumo dietético do ômega-3 já foram comprovados na prevenção e estabilização de diversas doenças e condições patológicas, inclusive no câncer. Suplementos de ômega-3 estão sendo amplamente investigados através de dietas enriquecidas quanto ao seu efeito na evolução clínica e os resultados em pacientes com câncer, principalmente na modulação da resposta inflamatória e imunológica e na melhora da síndrome da caquexia relacionada ao câncer (SIDDIQUI et al., 2007), contudo, ainda não foram estabelecidas recomendação específica para sua ingestão no que diz respeito a referida patologia (VANNICE; RASMUSSEN, 2014).

A suplementação com EPA em cápsulas mostrou melhorias na sobrevivência, complicações e marcadores inflamatórios em pacientes submetidos a transplante de medula óssea (TMO). Entretanto, doentes em cuidados paliativos, que receberam EPA demonstraram efeitos positivos inconsistentes sobre a sobrevivência e qualidade de vida assim como também, em pacientes submetidos à cirurgia, EPA administrado por sonda enteral, não apresentou efeito (ELIA et al., 2005).

Segundo Caro (2007), uma limitação do ômega-3 é a necessidade de que a suplementação oral ocorra por pelo menos 3 semanas na dose adequada para que essa alcance concentrações suficientes para influência bioquímica molecular intracelular e só assim estabilizar o peso corporal. De acordo com Harris e colaboradores (2009), o aumento de doses de (n - 3), além das DRI's pode não ser seguro (em particular no que diz respeito aos

riscos de sangramento). Nesse contexto, Kepler e colaboradores (2012) realizaram um estudo para avaliar se suplementos de ômega-3 provocavam um aumento de sangramento durante a cirurgia de descompressão da coluna vertebral, baseados no efeito antiplaquetário já comprovado desse, não sendo encontrado nenhum aumento na perda sanguínea intra ou pós-operatória associada ao uso pré-operatório de suplementos n- 3 até uma média de 2 a 3 dias antes da cirurgia.

Pesquisas atuais (Quadro 3) buscam encontrar o tratamento mais eficaz e seguro para melhorar os sintomas primários da caquexia no câncer: massa corporal magra, gasto energético basal, e fadiga; e os sintomas secundários mais relevantes: apetite, qualidade de vida, força de preensão, escore prognóstico de Glasgow e citocinas pró-inflamatórias. Diante disso, West e colaboradores (2014) comprovaram o efeito anti-neoplásico do ômega 3 em pacientes de câncer cólon-retal utilizando 2g de EPA por dia durante 6 meses. Empregando menor dose e tempo de tratamento (1,5g/dia, em 6 semanas) o EPA foi capaz de aumentar significativamente o ácido EPA e DHA em fosfolípidos do plasma; estabilizar o peso corporal e melhorar do apetite e a qualidade de vida em pacientes com diversos tipos de tumores (TAYLOR et al., 2010).

Entretanto em outro estudo, a suplementação com (2,2g por dia) EPA por 4 meses só apresentou resultados relevantes no quesito diminuir/inibir toxicidade de tratamentos farmacoterápicos utilizados em conjunto, mas quando foi testada concomitantemente com outros agentes terapêuticos se mostrou eficiente na melhora de todos os sintomas primários da caquexia relacionada ao câncer e na maioria dos secundários (MANTOVANI et al., 2010). Pode-se atribuir a discrepância dos resultados ao fato de que em um estudo os pacientes avaliados apresentavam perda de peso enquanto que no outro a caquexia já estava estabelecida, podendo indicar que a suplementação possa inibir a evolução da perda de peso que resulta na caquexia.

Em 4 estudos diferentes, cujos os dados estão disponíveis no Quadro 3, foi utilizado o mesmo suplemento hiperproteico e hipercalórico, contendo 1,09g de EPA e 0,46g de DHA em cada Tetra Pak de 240mL. Desses, 2 utilizaram para o Grupo Controle um suplemento isocalórico da mesma empresa. Encontraram-se resultados estatisticamente comprovados do suplemento enriquecido com EPA em relação ao grupo controle na: melhora no peso e na manutenção da massa magra, otimização da função metabólica dos nutrientes, assim como também na redução de marcadores inflamatórios e imunológicos em vários tipos de cânceres. Tendo sido 26 dias o menor tempo de administração do suplemento nas pesquisas (VAN DER MEIJ et al., 2010; RYAN et al., 2009; READ et al., 2007; WEED et al., 2011).

É importante salientar que o suplemento avaliado possui na formulação triglicerídeos de cadeia média (TCM), que também são utilizados como imunomoduladores, além de outros nutrientes, não podendo assim ser apontado apenas ao EPA os benefícios encontrados nas pesquisas. Além de que, através de uma busca no site da empresa todos os artigos aqui citados em relação a esse suplemento estão disponíveis como referência a eficácia do produto, denotando assim grande apelo comercial e exigindo cautela quanto ao tratamento dos dados obtidos por esses nas pesquisas.

O EPA em conjunto com outros nutrientes tem ação benéfica comprovada no sistema imune, sendo a suplementação com fórmulas imunomoduladoras indicada pelo Instituto Nacional do Câncer (2011) no pré-operatório de grandes cirurgias oncológicas. Resultado esse comprovado por Braga et al. (2005), que verificou diminuição de complicações e de tempo de internação tanto para os pacientes que receberam a fórmula imunomoduladora apenas no pré quanto nos que receberam no pré e pós-operatório.

A expressão anormal da superfície de antígenos leucocitários humanos (HLA-DR) pelos leucócitos está associada a um mau prognóstico em pacientes oncológicos críticos, e esses recebem frequentemente nutrição parenteral total com emulsão lipídica (EL). Ravacci (2013) em um estudo experimental com células mamárias cancerosas, conseguiu encontrar relação entre o tratamento dessas células com DHA tanto no processo de inibição da jangada lipídica (microdomínios na membrana celular plásmática que concentram receptores envolvidos na sinalização celular) quanto na indução da apoptose nas células com super-expressão de HER-2 (Receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano), receptor cuja super-expressão é uma das maiores anormalidades celulares clinicamente significativas no câncer de mama e indicador de mau prognóstico em 25% dos casos. Outros estudos de base experimental buscam comprovar e explicar a eficácia do ômega-3 no processo imunológico e inflamatório (TORRINHAS et al., 2011; MESQUITA et al., 2011).

O fato da maioria dos estudos publicados à cerca do consumo de peixe ser de análise epidemiológica, e como esse também é fonte de outros nutrientes (vitamina D e selênio) utilizados contra o câncer, não se pode estender o benefício desse alimento apenas ao ômega-3. Apesar de estudos com animais comprovarem o benefício do n-3, em humanos os estudos não são totalmente conclusivos. A ingestão diária de 500 mg de EPA + DHA é relacionada com uma significativa redução do risco de 20-25% de câncer. Nos países asiáticos, 1.500 mg/dia diminuiu significativamente o risco de câncer de mama em 50%. (GERBER, 2009; HARRIS et al., 2009).

Quadro 3 : Administração de Omega-3 no tratamento do câncer

Referência	Desenho do estudo	Amostra	Tempo de duração	Intervenção e dosagem	Resultados
West et al. (2014)	Duplo-cego randomizado	55 pacientes pós-colectomizados	6 meses	Grupo suplementado com 2g de EPA/dia (N=28) ou Grupo placebo (N=27)	Redução média de 22,4% no número de pólipos e 29,8% na soma dos diâmetros dos pólipos e agravamento do grupo placebo; A ação anti-neoplásica do EPA foi compatível com a de agentes quimioterápicos.
Taylor et al. (2010)	Ensaio clínico	31 pacientes com diversos tipos de tumores e que apresentavam perda de peso	6 semanas	EPA em cápsulas (1,5g/dia)	A suplementação de baixa dose resultou em aumento significativo de ácido EPA e DHA em fosfolípidos do plasma; estabilização do peso corporal e melhora do apetite e da qualidade de vida.
Mantovani et al. (2010)	Ensaio clínico randomizado	332 pacientes com síndrome de anorexia/caquexia relacionadas ao câncer	4 meses	GRUPO1 (G1): medroxiprogesterona (500mg/dia) ou acetato de megestrol (320mg/dia); GRUPO2 (G2): EPA(2,2g/dia); GRUPO3 (G3): L-carnitina (4g/dia); GRUPO4 (G4): talidomida(200mg/dia) GRUPO5 (G5): combinação dos tratamentos de todos os grupos anteriores.	O (G5) apresentou melhora significativa em todos os sintomas primários da caquexia e na maioria dos secundários; A suplementação apenas com EPA só apresentou resultados relevantes no quesito diminuir/inibir toxicidade de tratamentos concomitantes.
Van Der Meij et al. (2010)	Ensaio clínico duplo cego	40 pacientes em estágio III de câncer de pulmão	5 semanas	(G1): 2 Tetra Paks, 240ml cada, de ProSure® (suplemento hipercalórico e hiperprotéico contendo 1,09g de EPA e 0,46g de DHA/pack) (G2): suplemento isocalórico (Ensure Plus®)	O (G1) em relação ao (G2) apresentou vantagem no que se refere a: manutenção do peso; manutenção da massa magra; gasto energético basal reduzido; melhor aproveitamento de energia e proteína, a maior circunferência do braço, bem como menor produção de IL-6.

Referência	Desenho do estudo	Amostra	Tempo de duração	Intervenção e dosagem	Resultados
Ryan et al. (2009)	Duplo-cego randomizado Placebo controlado	53 pacientes no pré-operatório de cirurgia de câncer de esôfago	5 dias (pré-operatório, oralmente) e 21 dias (pós-operatório, jejunostomia)	(G1): 2 Tetra Paks, 240mL cada, de ProSure® (G2): formulação padrão (Ensure Plus®)	A suplementação precoce no pós-operatório da cirurgia de câncer de esôfago com EPA (G1) foi associada com a preservação da massa magra corporal quando comparada com a fórmula padrão.
Read et al. (2007)	Ensaio clínico	23 pacientes com câncer de cólon-retal avançado em quimioterapia	3 semanas antes de iniciar a quimioterapia e por mais 3 ciclos de tratamento (totalizando 9 semanas)	2 Tetra Paks, 240mL cada, de ProSure®	Aumento do peso médio (2,5 kg) e dos níveis de fosfolípidos EPA. Manutenção da massa corporal magra e de medidas de qualidade de vida; Redução do consumo de proteína e energia após o início da quimioterapia; Diminuição da proteína C reativa para níveis basais (apesar de aumento de 14,9 mg/L nas primeiras 3 semanas) e de demais marcadores inflamatórios.
Weed et al. (2011)	Ensaio clínico	31 pacientes que apresentavam perda de peso no pré-operatório de cirurgia de câncer de cabeça e pescoço	2 semanas antes da cirurgia e durante a internação	Suplemento ProSure® Consumido de acordo com a aceitação (totalizando de 1,5 a 1,8 Tetra Paks)	70% mantiveram ou aumentaram o peso e aumentaram a massa magra significativamente
BRAGA et al. (2005)	Clinico prospectivo randomizado controlado	Um total de 305 pacientes bem nutridos com câncer gastrointestinal e candidatos a uma grande cirurgia eletiva	5 dias no pré-operatório (via oral) ou 12 dias (5 no pré-operatório + 7 no pós-operatório via enteral)	(G1): dieta imunomoduladora no pré-operatório (1L) + dieta convencional no pós-operatório (N= 102); (G2): dieta imunomoduladora no pré (1L) e pós-operatório (1500 mL/dia) (N=102). (G3): dieta convencional no pré e pós-operatório (N=101); A dieta imunomoduladora continha 12,5g de arginina, 1,2g de RNA e 3,3g de Omega 3/L	Verificou-se diminuição de complicações e de tempo de internação tanto no grupo que recebeu a fórmula imunomoduladora apenas no pré-operatório (G1) quanto no que recebeu no pré e pós-operatório (G2).

Referência	Desenho do estudo	Amostra	Tempo de duração	Intervenção e dosagem	Resultados
Torinhas et al. (2011)	Experimental	Leucócitos mononucleares do sangue periférico de 18 voluntários saudáveis	Incubação do sangue por 24 hrs e os leucócitos submetidos a diferentes tipos e [] de lipídeos, bem como a diferentes estados de ativação	(G1): Sem emulsão lipídica. (G2): óleo de peixe puro (OP) (G3): OP + EL (50% de TCM e 50% de óleo de soja) (G4): EL puro	O EPA contido no (OP) foi capaz de modular a expressão dos HLA-DR (antígenos leucocitários humanos) na superfície de monócitos/macrófagos humanos de acordo com estado de ativação dos leucócitos, especialmente quando associado à emulsão lipídica rica em triglicérides de cadeia média em todas as concentrações testadas.
Ravacci (2013)	Experimental	Células mamárias cancerosas	Incubação por 24, 48 e 72 hrs.	Foram utilizadas diferentes [] de DHA (25, 50, 75 e 100 μ M)	Foi encontrado $p < 0,001$ para todas as [] de DHA tanto em relação a inibição da jangada lipídica (microdominios na MCP que concentram receptores envolvidos na sinalização celular) quanto na indução da apoptose nas células com super-expressão de HER-2 (receptor cuja super-expressão é uma das maiores anormalidades celulares clinicamente significativas no câncer de mama e indicador de mau prognóstico em 25% dos casos)
Mesquita et al. (2011)	Experimental	18 ratos Wistar, divididos em 3 grupos	2 semanas de tratamento	Grupo controle (GC): 0,2 mL de solução fisiológica. Grupo T: 1 $\text{mg/kg}^{-1}/\text{dia}^{-1}$ do tenoxicam Grupo w3: 200 $\text{mg/kg}^{-1}/\text{dia}^{-1}$ de ômega 3, todos por gavagem	Não houve diferença estatística entre o uso do ômega-3 ou o do tenoxicam (antinflamatório), sugerindo que a suplementação com ácido graxo ômega-3 pode ser de valiosa utilidade principalmente na abordagem de doenças que exigiam tratamento crônico com anti-inflamatórios.

Fonte: O autor

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Fatores de risco para o desenvolvimento do câncer como obesidade, baixa ingestão de frutas e legumes, sedentarismo, etilismo, tabagismo, herança genética, vírus e outros agentes infecciosos, carcinógenos ocupacionais, história reprodutiva, poluição, radiação e envelhecimento podem ser prevenidos ou retardados com mudanças no estilo de vida.

Em uma dieta equilibrada, a ingestão diária de 1,1g para as mulheres e 1,6g para homens de ômega-3 oferecem benefícios à saúde, inclusive na prevenção ao câncer. Na doença já instituída a recomendação diária de ingestão do ômega-3 ainda não está estabelecida, mas os benefícios relacionados a esse são inúmeros, principalmente como modulador dos processos inflamatórios e imunológicos, o que explica várias de suas aplicações no câncer. Entretanto, a comprovação em epidemiologia humana destas vantagens ainda se mostra incompleta, porém havendo direcionamentos otimistas neste sentido, inclusive ao prolongamento da sobrevida.

A maioria dos estudos abordados neste trabalho demonstra que a suplementação com ômega-3 pode ser utilizada como coadjuvante no tratamento de cânceres, contudo não pode-se concluir que é realmente efetiva, sendo necessário novas pesquisas que indiquem, nível ótimo de ingestão entre ômega-6 e ômega-3, EPA e DHA, frequência de consumo, quais são os fatores de risco associados e as vias de ação.

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, V. L. et al. Cancer and cell cycle-specific and cell cycle nonspecific anticancer dna-interactive agents: An introduction. **Química Nova**, n. 28, p. 118-129, 2005.
- ALSHADWI, A.; NADERSHAH M, C. E.R.; YOUNG, L.S.; BURKE, P.A.; DALEY, B.J. Nutritional considerations for head and neck cancer patients: a review of the literature. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v.71, n. 11, p. 1853–1860, 2013.
- ALVARENGA, E. C.; et al. Potenciais alvos terapêuticos contra o câncer. **Ciência e Cultura**, v. 66, n.1, São Paulo, 2014.
- AMICO, E.C; BARRETO, J.S.S.; DANTAS-FILHO, A.M.; ARAÚJO-FILHO, I. Diagnóstico, estadiamento e tratamento cirúrgico do adenocarcinoma de pâncreas. **ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva**, v. 2, n.4, p. 192-200, 2008.
- ANDREOLLO, N.A.; TERCOTI, J. V.; LOPES, L.R.; COELHO-NETO, J.S. Neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery compared with surgery alone in squamous cell carcinoma of the esophagus. **Archives of Gastroenterology**, v. 50, n. 2, 2013.
- ARAÚJO, F.F. et al. Enteral nutrition therapy in oncology patients: a review of the literature. **Com. Ciências Saúde**, v. 19, n. 1, p. 61-70, 2008.
- BERGKVIST, K.; WENGSTRÖM, Y. Symptom experiences during chemotherapy treatment -with focus on nausea and vomiting. **European Journal of Oncology Nursing**, v. 10, n. 1, p.21-9, 2006.
- BOZZETTI, F; et al. Quality of life and length of survival in advanced cancer patients on home parenteral nutrition. **Clinical Nutrition**, v. 11, p. 167-69, 1992.
- BRAGA, M.; GIANOTTI, L. Preoperative immunonutrition: cost-benefit analysis. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 29, n.1, p. 57-61, 2005.
- CARMO, M. C. N. S.; CORREIA, M. I. T. V. The Role of Omega-3 Fatty Acids in Cancer. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v.55, n.3, p. 279-287, 2009.
- CARO, M. M. M.; LAVIANOB, A.; PICHARD, C. Nutritional intervention and quality of life in adult oncology patients. **Clinical Nutrition**, v. 26, n. 3, p. 289-301, 2007.
- CARVALHO, H. A. Radiotherapy in lung cancer. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 28, n. 6, 2002.
- DOLL, R.; PETO, R. The Causes of Cancer: Quantitative Estimates of Avoidable Risks of Cancer in the United States Today. **Journal of the National Cancer Institute**, n. 66, p. 1191-308, 1981.
- EBADI, M.; MAZURAK, V. C. Evidence and Mechanisms of Fat Depletion in Cancer. **Nutrients**, v. 6, n. 11, p. 5280-5297, 2014.

ELIA, M.; VAN BOKHORST-DE VAN DER SCHUEREN, M.A.E.; GARVEY, J.; GOEDHART, A.; LUNDHOLM, K; NITENBERG, G.; STRATTON, R.J. Enteral (oral or tube administration) nutritional support and eicosapentaenoic acid in patients with cancer: A systematic review. **International journal of oncology**, v. 28, p. 5-23, 2006.

ESSERS, J.; VERMEULEN, W.; HOUTSMULLER, A. B. DNA damage repair: anytime, anywhere? Curr. Opin. **The Journal of Cell Biology**, n.18, p. 240-246, 2006.

FEITOSA, C. L.; PONTES, E. R. J. C. Survey of the life-styles and factors associated with the occurrence of cancer in smokers from the city of Sidrolândia (MS, Brazil). **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 16, n. 2, p. 605-613, 2011.

GÁROFOLO, A.; PETRILLI, A. S. Omega-3 and 6 fatty acids balance in inflammatory response in patients with cancer and cachexia. **Revista de Nutrição**, vol.19, n.5, p. 611-621, 2006.

GERBER, M. Background review paper on total fat, fatty acid intake and cancers. **Annals of Nutrition and Metabolism**, v. 55, p.140–161, 2009.

GIANOTTI, L; BRAGA, M.; NESPOLI, L.; RADAELLI, G.; BENEDUCE, A.; DI CARLO, V.; A randomized controlled trial of preoperative oral supplementation with a specialized diet in patients with gastrointestinal cancer. **Gastroenterology**, v. 122, n. 7, p.1763-70, 2002.

GOMES, N. S.; SILVA, S. R. Evaluation of the self-esteem of women who had undergone breast cancer surgery. **Texto Contexto Enferm**, v. 22, n. 2, p. 509-16, Florianópolis, 2013.

HARDMAN, W. E. (n-3) Fatty Acids and Cancer Therapy. **American Society for Nutritional Sciences**, vol. 134, n. 12, 2004.

HARRIS, W.S.; et al. Towards establishing dietary reference intakes for eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids. **Journal of Nutrition**, v. 139, n. 4, p. 804-19, 2009.

HENRY, M. A. C. A.; LERCO, M. M.; OLIVEIRA, W. K. Câncer do esôfago em paciente com Megaesôfago chagásico. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 44, n.2, 2007.

HOSSEINI, M.; et al. Nutrition and lung cancer: a case control study in Iran. **BMC Cancer**, v. 14, n. 1, p. 860, 2014.

ILIAS, E. J. Hábitos alimentares e câncer digestivo. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 52, n. 5, p. 281-91, 2006.

INSTITUTE OF MEDICINE OF THE NATIONAL ACADEMIES. Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids; **The National Academies Press: Washington, DC, USA, 2005**. Disponível em: <http://www.nal.usda.gov/fnic/DRI/DRI_Energy/energy_full_report.pdf> Acesso em: 26/11/14

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. ABC do câncer : abordagens básicas para o controle do câncer / Instituto Nacional de Câncer. – Rio de Janeiro : Inca, 2011. Disponível

em:< <http://www2.hu.usp.br/wp-content/uploads/2012/07/Livro-78-ABC-do-cancer....pdf>>
Acesso em:13/11/2014.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. Como é o processo de carcinogênese?
Disponível em:< http://www1.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=322> Acesso
em:13/11/2014.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. Dieta imunomoduladora no tratamento do
paciente oncológico. **Consenso nacional de nutrição oncológica, volume 2** / Instituto
Nacional de Câncer. Coordenação Geral de Gestão Assistencial. Hospital do Câncer I. Serviço
de Nutrição e Dietética. – Rio de Janeiro: INCA, 2011. Disponível em:
<http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/consenso_nutricao_vol2.pdf> Acesso em:
25/11/2014.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. Incidência de Câncer no Brasil
Disponível em:< www.inca.gov.br/estimativa/2014/tabelaestados.asp?UF=BR> Acesso em:
16/11/2014.

ISENRING, E. A.; CAPRA, S.; BAUER, J. D. Nutrition intervention is beneficial in
oncology outpatients receiving radiotherapy to the gastrointestinal or head and neck area.
British Journal of Cancer, v. 91, n.3, p. 447-52, 2004.

KEPLER, C. K.; HUANG, R. C.; MEREDITH D.; KIM, J. H.; SHARMA, A.K. Omega-3
and fish oil supplements do not cause increased bleeding during spinal decompression
surgery. **Journal of Spinal Disorders & Techniques**, v. 25, n. 3, p. 129-32, 2012.

KEY, T.J.; ALLEN, N.E.; SPENCER, E.A.; TRAVIS, R.C. The effect of diet on risk of
cancer. **The Lancet**, v. 360, n. 9336, p. 861-8, 2002.

KUMAR, A. C.; GANGULY, S.; PAL, S. K.; CHATTERJEE, A.; MUKHOPADHYAY, G.;
BHAKTA, R. S. Attitudes of Patients to Alternative Medicine For Cancer Treatment.
Asian Pacific J. of Cancer Prevention, v. 6, p. 125-29, 2005.

KUSHI, L. H. American Cancer Society Guidelines on nutrition and physical activity for
cancer prevention: reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity.
CA: A Cancer Journal for Clinicians, v. 62, n. 1, p.30-67, 2012.

LEANDRO-MERHI, V. A.; et al. Comparative study of nutritional status indicators among
patients with gastrointestinal neoplasms. **ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia
Digestiva**, v. 21, n. 3, p. 114-9, 2008.

LIOTTA, L. A.; KOHN, E. C. The microenvironment of the tumourhost interface. **Nature**, n.
411, p. 375-379, 2001.

MAHAN, L. K.; ESCOTT-STUMP, S. **Alimentos nutrição & dietoterapia. Krause's
food, nutrition & diet therapy**. 12 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.

MANTOVANI, G. et al. Randomized Phase III Clinical Trial of Five Different Arms of
Treatment in 332 Patients with Cancer Cachexia. **The Oncologist**. v. 15, n. 2, p. 200-11,
2010.

MARTEL, C.; FERLAY, J.; FRANCESCHI, S.; et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. **The Lancet Oncology**, v. 13, p. 607-615, 2012.

MCCOWEN, K. C; BISTRAN, B. R. Essential fatty acids and their derivatives. **Current Opinion in Gastroenterology**, v. 21, n. 2, p. 207-15, 2005.

MCGOUGH, C.; BALDWIN, C.; FROST, G.; ANDREYEV, H. J. N. Role of nutritional intervention in patients treated with radiotherapy for pelvic malignancy. **British Journal of Cancer**. v. 90, n. 12, p. 2278–2287, 2004.

MESQUITA, T. R.; Anti-inflammatory effect of dietary supplementation with omega-3 fatty acids in rats. **Revista Dor**, v. 12, n. 4, p. 337-41, 2011.

NEUTZLING, M. B; et al. Frequency of high-fat and low-fiber diets among adolescents. **Revista Saúde Pública**, v. 41, n. 3, 2007.

NISHIHARA, R.; et al. Alcohol, one-carbon nutrient intake, and risk of colorectal cancer according to tumor methylation level of IGF2 differentially methylated region. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 100, n. 6, p. 1479-88, 2014.

OKADA, F. Inflammation and free radicals in tumor development and progression. Okada F. **Redox Report**, v. 7, n. 6, p. 357-68, 2002.

OKADA, F. Inflammation-related carcinogenesis: current findings in epidemiological trends, causes and mechanisms. **Yonago Acta Medica**, v. 57, n. 2, p. 65-72, 2014.

OLIVEIRA, C. A. F. Aflatoxins in foodstuffs: current concepts on mechanisms of toxicity and its involvement in the etiology of hepatocellular carcinoma. **Revista Saúde Pública**, v. 31, n. 4, p. 417-24, 1997.

ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS). Cáncer. Disponível em: < <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/>> Acesso em:16/11/14

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS). Câncer. Disponível em: <http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=category&layout=blog&id=1866&Itemid=3904> Acesso em:13/11/14

PACELLI, F.; et al. Is malnutrition still a risk factor of postoperative complications in gastric cancer surgery? **Clinical Nutrition**, v.27, n.3, p.398-407, 2008.

PALMIERI, B. N.; et al. Food acceptance and its association with cancer treatments symptoms in patients of a specialized clinic. **Cadernos de Saúde Coletiva**, v. 21, n. 1, p. 2-9, 2013.

PERINI, J.A.L. et al. Omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids: metabolism in mammals and immune response. **Revista de Nutrição**, v. 23, n. 6, p. 1075-1086, 2010.

POLÔNIO, M. L. T.; PERES, F. Food additive intake and health effects: public health challenges in Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 25, n. 8, p. 1653-1666, 2009.

PROSURE. Disponível em: < <http://www.abbottbrasil.com.br/central-de-midia/noticias/press-releases/abbott-apresenta-novas-versoes-de-prosure.html>> Acesso em: 03/12/14

QUEIROGA, R. C; et al. Esophageal Cancer: Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 52, n. 2, p. 173-178, 2006.

RATNAYAKE, W.M.; GALLI, C. Fat and fatty acid terminology, methods of analysis and fat digestion and metabolism: a background review paper. **Annals of Nutrition and Metabolism**, v. 55, n. 1-3, p. 8-43, 2009.

RAVACCI, G. R. Lipid raft disruption by docosahexaenoic acid induces apoptosis in transformed human mammary luminal epithelial cells harboring HER-2 overexpression. **Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 24, n. 3, p. 505-15 24, 2013.

READ, J. A. et al. Nutrition intervention using an eicosapentaenoic acid (EPA)-containing supplement in patients with advanced colorectal cancer. Effects on nutritional and inflammatory status: a phase II trial. **Support Care Cancer**, v. 15, n. 3, p. 301-7, 2007.

ROHENKOHL, C. C.; CARNIEL, A. P.; COLPO, E. Antioxidants consumption during chemotherapy treatment. **ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva**, v. 24, n. 1, p. 107-112, 2011.

ROLIM, A. E. H; et al. Impact of radiotherapy on the orofacial region and management of related conditions. **Radiologia Brasileira**, v. 44, n. 6, p. 388–395, 2011.

RYAN, A. M.; et al. Enteral nutrition enriched with eicosapentaenoic acid (EPA) preserves lean body mass following esophageal cancer surgery: results of a double-blinded randomized controlled trial. **Annals of Surgery**, v. 249, n. 3, p. 355-63, 2009.

SALVADORI, A. M.; LAMAS, J. L. T.; ZANON, C. Developing a Nursing Data Collecting Instrument to Patients with Lung Cancer Treated by Chemotherapy in Ambulatory. **Escola Anna Nery Revista de Enfermagem**, v.12, n.1, p.130 – 5, 2008.

SIDDIQUI, R.A.; HARVEY, K.A.; ZALOGA, G.P.; STILLWELL, W. Modulation of lipid rafts by Omega-3 fatty acids in inflammation and cancer: implications for use of lipids during nutrition support. **Nutrition in Clinical Practice**, v. 22, n. 1, p. 74-88, 2007.

TARTARI, R.F.; BUSNELLO, F. M.; NUNES, C. H. A. Nutritional Profile of Patients Submitted to Chemotherapy in a Tertiary Outpatient Clinic. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v.56, n.1, p.43-50, 2010.

TAYLOR, L. A.; PLETSCHEN, L.; ARENDS, J.; UNGER, C.; MASSING, U. Marine phospholipids--a promising new dietary approach to tumor-associated weight loss. **Support Care Cancer**, v. 18, n. 2, p. 159-70, 2010.

THIEL, H. J.; FIETKAU, R.; SAUER, R. Malnutrition and the role of nutritional support for radiation therapy patients. **Recent Results in Cancer Research**, v. 108, p.205-26, 1988.

TINOCO, S.M.B.; et al. The importance of essential fatty acids and the effect of trans fatty acids in human milk on fetal and neonatal development. **Revista Brasileira de Enfermagem**, p.621, 2008.

TORRINHAS, R. S.; et al. Cell activation state influences the modulation of HLA-DR surface expression on human monocytes/macrophages by parenteral fish oil lipid emulsion. **Nutrición Hospitalaria**, v. 26, n. 2, p. 311-6, 2011.

TOSCANO, B. A. F.; et al. Cancer: nutritional implications. **Comunicação em Ciências da Saúde**, v. 19, n. 2, p. 171-180, 2008.

VAN DER MEIJ, B.S.; et al. 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.

VANNICE, G.; RASMUSSEN, H. Position of the academy of nutrition and dietetics: Dietary fatty acids for healthy adults. **Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics**, v.114, p.136–153, 2014.

VIEIRA, F. M. A. C.; DI SENA, V.O. Monoclonal therapy in metastatic colorectal cancer **ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva**, v. 22, n. 1, p. 45-9, 2009.

VIEIRA, S. C.; et al. **Oncologia Básica**. 1. ed. Teresina, PI: Fundação Quixote, 2012.

WEED, H.G.; FERGUSON, M.L.; GAFF, R.L.; HUSTEAD, D.S.; NELSON, J.L.; VOSS, A.C. Lean body mass gain in patients with head and neck squamous cell cancer treated perioperatively with a protein- and energy-dense nutritional supplement containing eicosapentaenoic acid. **Head & Neck**, v. 33, n. 7, p. 1027-33, 2011.

WEST, N.J.; CLARK, S.K.; PHILLIPS, R.K.; et al. Eicosapentaenoic acid reduces rectal polyp number and size in familial adenomatous polyposis. **Gut**, v. 59, n. 7, p. 918-25, 2010.

YOUDIM, K.A.; MARTIN, A.; JOSEPH, J.A. Essential fatty acids and the brain: possible health implications. **International Journal of Developmental Neuroscience**, v. 18, n. 4/5, p. 383-99, 2000.