

# Efeitos da suplementação de ômega-3 na síndrome da anorexia-caquexia em pacientes oncológicos: uma revisão sistemática

*Effects of omega-3 supplementation on anorexia syndrome-cachexia in oncologic patients: a systematic review*

DOI: 10.37111/braspenj.2021.36.1.14

Gabriel Silva Santos<sup>1</sup>  
Heloisia Mirelle Costa Monteiro<sup>2</sup>  
Rebeca Rocha de Almeida<sup>3</sup>

**Unitermos:**  
Caquexia. Ácidos graxos ômega-3. Neoplasias.

**Keywords:**  
Cachexia. Fatty acids, omega-3. Neoplasms.

**Endereço para correspondência:**  
Gabriel Silva Santos  
Av. Gov. Marcelo Déda – São José – Lagarto, SE,  
Brasil – CEP 49400-000  
E-mail: gabriel2014santos22@gmail.com

**Submissão:**  
16 de dezembro de 2020

**Aceito para publicação:**  
21 de fevereiro de 2021

## RESUMO

**Introdução:** A síndrome da anorexia-caquexia (SAC) é uma condição multifatorial caracterizada por perda involuntária de peso corporal, marcada por intensa inflamação sistêmica e alterações hormonais em seus portadores. Os ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 (w-3) vem sendo utilizados como tratamento adjuvante no controle dessa síndrome, devido aos seus potenciais efeitos anti-inflamatórios e anticacéticos, no entanto, não existe um consenso quanto a sua utilização, o que é um impasse para que haja padronização da sua administração. Assim, o objetivo desse estudo é verificar os possíveis efeitos desse imunonutriente em pacientes oncológicos com SAC. **Método:** Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, realizada nos meses de maio a julho de 2020, a qual foi conduzida através da metodologia *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses* (PRISMA). Para a formação da pergunta da pesquisa do estudo foi utilizado o acrônimo PICO, que corresponde a População e Problema, Intervenção, Comparação e Desfecho. Os artigos foram encontrados por meio de pesquisas nas bases de dados PubMed, Google Scholar e Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), selecionando aqueles publicados nos últimos 5 anos, redigidos em português e inglês, em formato de texto completo, ensaios clínicos randomizados realizados com humanos, com idade  $\geq 20$  anos, e que avaliaram os efeitos do w-3 em pacientes com SAC. **Resultados:** Foram selecionados 5 ensaios clínicos randomizados, cuja suplementação de w-3 favoreceu a redução das concentrações de citocinas pró-inflamatórias (IL-1 $\beta$ , IL-6, TFN- $\alpha$  e IFN- $\gamma$ ) apenas em um estudo; manutenção do peso corporal em 3 artigos e melhora na qualidade de vida em 1, porém, 2 artigos não relataram nenhum desfecho positivo a partir da sua administração. **Conclusão:** A utilização de w-3 como tratamento adjuvante em pacientes oncológicos com SAC parece ter efeito positivo na atenuação de citocinas pró-inflamatórias, manutenção do peso corporal e melhora no quadro clínico.

## ABSTRACT

**Introduction:** Anorexia syndrome-cachexia (ASC) is a multifactorial condition characterized by involuntary loss of body weight, marked by intense systemic inflammation and hormonal changes in its carriers. The omega-3 (w-3) polyunsaturated fatty acids have been used as adjuvant treatment in the control of this syndrome, due to its potential anti-inflammatory and anti-cachectic effects, however, there is no consensus regarding its use, which is a stalemate for a standardization of its administration. Thus, the objective of this study is to verify the possible effects of this immunonutrient in oncologic patients with ASC. **Methods:** This is a systematic review of the literature, conducted from May to July 2020, which was conducted using the methodology Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA). The PICO acronym corresponding to Population and Problem, Intervention, Comparison, and Outcome was used to form the research question of the study. The articles were found through researches in the PubMed, Google Scholar and Virtual Health Library (VHL) databases, selecting those published in the last 5 years in Portuguese and English, in full text format, randomized clinical trials conducted with humans, aged  $\geq 20$  years, and that evaluated the effects of w-3 in patients with ASC. **Results:** 5 randomized clinical trials were selected, whose w-3 supplementation favored the reduction of concentrations of pro-inflammatory cytokines (IL-1 $\beta$ , IL-6, TFN- $\alpha$  and IFN- $\gamma$ ) in only one study; maintenance of body weight in 3 articles and improvement in quality of life in only 1, however, 2 articles did not report any positive outcome from their administration. **Conclusion:** The use of w-3 as an adjuvant treatment in oncologic patients with ASC seems to have a positive effect in the attenuation of pro-inflammatory cytokines, maintenance of body weight and improvement in the clinical picture.

1. Graduando pela Universidade Federal de Sergipe (UFS), Lagarto, SE, Brasil.
2. Nutricionista pela Universidade Federal do Piauí (UFPI), Mestre e Doutorado pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Aracaju, SE, Brasil.
3. Nutricionista, Mestre e Doutoranda do Programa de pós-graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal de Sergipe (UFS), Aracaju, SE, Brasil.

## INTRODUÇÃO

A síndrome da anorexia-caquexia (SAC) é considerada uma síndrome multifatorial descrita por perda involuntária de peso corporal, especificamente de massa muscular esquelética e tecido adiposo, além da perda homeostática do equilíbrio energético e proteico que está relacionada a inflamação sistêmica e alterações metabólicas<sup>1</sup>.

Essa síndrome atinge aproximadamente 80% dos pacientes acometidos por doença com estadiamento avançado, contribuindo com a diminuição da capacidade funcional, qualidade de vida e sobrevida. Esse fato é decorrente da perda acentuada de peso corporal resultante das alterações nos níveis plasmáticos de diversos hormônios e em fatores inflamatórios que ocasionam um estado catabólico intenso e diminuição das vias anabólicas que estão diretamente associados ao maior agravamento do prognóstico do câncer, devido ao maior risco de infecções e resposta reduzida aos tratamentos<sup>2-5</sup>, sendo responsável por cerca de 20% a 40% das causas de óbitos decorrentes do câncer<sup>6</sup>.

A inflamação atua como papel central na patogênese da SAC<sup>7</sup>. Os mediadores inflamatórios parecem estar intimamente relacionados ao controle de um processo que envolve a degradação das proteínas musculares, que acelera o processo da SAC. Além disso, há evidências consideráveis de que as citocinas pró-inflamatórias desempenham um papel importante na etiologia da SAC. Citocinas como o fator de necrose tumoral alfa (TNF –  $\alpha$ ), a interleucina 6 (IL – 6), interleucina 1 beta (IL – 1 $\beta$ ) e interferon gama (IFN –  $\gamma$ ) estão associadas à ativação da proteólise e/ou à inibição da síntese proteica no tecido muscular, como, também, estão envolvidas na liberação de substâncias que suprimem a fome (grelina, leptina e serotonina), ocasionando saciedade precoce nos indivíduos, ou seja, colocam os pacientes em estado de hipercatabólico e risco nutricional<sup>7-9</sup>.

Com o objetivo da melhora do quadro clínico do paciente acometido por essa síndrome e redução dos níveis de citocinas pró-inflamatórias, é crucial que haja um manejo multiprofissional, como cuidados nutricionais e farmacêuticos, bem como, realização de exercícios físicos para que ocorra o controle da SAC. Atualmente, não existe consenso quanto ao manejo nutricional aos portadores da síndrome, no entanto, a suplementação com ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 (w-3) e seus respectivos componentes, o ácido eicosapentaenoico (EPA) e o ácido docosaenoico (DHA), vem sendo utilizada na área oncológica para a prevenção e tratamento da SAC, em virtude das suas propriedades anticaquéticas e anti-inflamatórias, as quais contribuem para a diminuição de citocinas pró-inflamatórias, manutenção/aumento do peso corpóreo e melhora da qualidade de vida<sup>10</sup>. Assim, este trabalho possui como objetivo avaliar os possíveis efeitos do w-3 na SAC em pacientes oncológicos.

## MÉTODO

Trata-se de uma revisão sistemática, realizada nos meses de maio a julho de 2020, produzida de acordo com a metodologia *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-analyses* (PRISMA)<sup>11</sup>, com o objetivo de responder à pergunta de pesquisa formada a partir do acrônimo PICO<sup>2</sup> (P – população e problema; I – intervenção; C – comparação; O - desfechos). Dessa forma, nesse estudo adotou-se: P - Pacientes oncológicos adultos e idosos com síndrome da anorexia-caquexia; I - Suplementação de ômega-3 (EPA e DHA); C – Terapia antineoplásica; O – Diminuição de citocinas pró-inflamatórias e Aumento/ manutenção do peso corporal. Assim, a pergunta de pesquisa foi: Quais os efeitos da suplementação de ômega-3 em pacientes oncológicos adultos e idosos com síndrome da anorexia-caquexia?

Para a busca das publicações que respondessem à pergunta, realizou-se análise dos artigos indexados nas bases eletrônicas de dados PubMed, Google Scholar e Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), utilizando as seguintes palavras-chave identificadas a partir dos Descritores em Ciência da Saúde (DESCS) e seus respectivos termos em inglês: ácidos graxos ômega-3 (fatty acids omega-3), caquexia (cachexia) e câncer (cancer). Dessa forma, adotou-se como estratégia de busca a união dos termos encontrados com o operador booleano (AND), como é demonstrado a seguir: “fatty acids omega-3” AND “cachexia”, “fatty acids omega-3” AND “cancer”, “fatty acids omega-3” AND “cachexia” AND “cancer”; “ácidos graxos ômega-3” AND “caquexia”, “ácidos graxos ômega-3” AND “câncer”, “ácidos graxos ômega-3” AND “caquexia” AND “câncer”.

Foram incluídos todos os artigos originais, redigidos em português e inglês, publicados nas bases de dados, no período de janeiro de 2015 a julho de 2020, disponíveis em formato de texto completo, ensaios clínicos randomizados realizados em humanos, com idade  $\geq 20$  anos e que avaliaram os efeitos da suplementação de w-3 em pacientes oncológicos caquéticos. Foram excluídos os estudos que possuíam gestantes em sua amostra e aqueles que associaram o uso do ômega-3 com outros micronutrientes isolados.

Os desfechos primários investigados foram diminuição de marcadores pró-inflamatórios e aumento/manutenção do peso corporal; e os secundários, melhora na qualidade de vida.

A verificação da qualidade metodológica dos estudos foi realizada através da Ferramenta de Colaboração Cochrane para avaliação de risco de viés de ensaios clínicos randomizados<sup>12</sup>, no qual os estudos foram categorizados como “baixo risco de viés”, “alto risco de viés” e “risco incerto de viés”, para seis parâmetros: geração de sequência aleatória (viés

de seleção), ocultação de alocação (viés de seleção), cegamento de participantes e profissionais (viés de performance), cegamento de avaliadores de desfecho (viés de detecção), desfechos incompletos (viés de atrito) e relato de desfecho seletivo (viés de relato).

Para seleção dos artigos, foi feita primeiramente uma leitura dos títulos para selecionar quais estavam de acordo com o tema. Logo depois, os resumos desses artigos foram lidos para identificar aqueles que continham o objetivo e a intervenção do que se pretendia estudar. Em seguida, foi feita a leitura integral dos demais estudos e foram incluídos aqueles que atenderam aos critérios de elegibilidade do presente estudo. Posteriormente, foi realizada a avaliação do risco de enviesamento dos mesmos. Deste modo, a seleção dos trabalhos constituiu-se nas seguintes etapas: 1) leitura dos títulos; 2) leitura dos resumos; 3) leitura integral aplicando os critérios de elegibilidade e 4) avaliação do risco de viés dos artigos selecionados.

## RESULTADOS

Após o acesso às bases de dados científicas, foram obtidas ao todo 150 publicações científicas, sendo 30 no PubMed, 80 no Google Scholar e 40 na BVS. Foram excluídos, inicialmente, 25 textos científicos por estarem duplicados nas bases de dados consultadas. Em seguida, a partir da

leitura parcial e integral foram excluídos mais 120 artigos, por não atenderem aos critérios de inclusão estabelecidos na metodologia. Assim, cinco artigos foram elegíveis para compor a revisão sistemática, como demonstra a Figura 1.

Todos os artigos selecionados configuram-se como ensaios clínicos randomizados que avaliaram os efeitos do w-3 em pacientes oncológicos caquéticos. Todos foram publicados em inglês, entre os anos de 2017 e 2019, sendo 40% (n=2) deles publicados em 2017<sup>13,14</sup>, 40% (n=2) em 2018<sup>15,16</sup> e 20% (n=1) em 2019<sup>17</sup>. Os artigos foram elaborados na Alemanha<sup>13</sup>, Brasil<sup>14,17</sup>, México<sup>16</sup> e Japão<sup>15</sup>.

Em todos os estudos, o público-alvo foram indivíduos caquéticos que possuíam idade superior ou igual a 20 anos, diagnosticados histopatologicamente com algum tipo de câncer (câncer de pâncreas<sup>13</sup>, oral<sup>14</sup>, cabeça e pescoço<sup>15,16</sup> e de colo do útero<sup>17</sup>) e que estavam em pré-tratamento, tratamento ou submetidos à cirurgia neoplásica.

Dos cinco artigos selecionados, 80% (n=4) deles foram realizados com ambos os sexos<sup>13-16</sup> e 20% (n=1) apenas com mulheres<sup>17</sup>. A amostra de participantes nos estudos variou de 28<sup>15</sup> a 60<sup>13</sup> participantes. Quanto à faixa etária, os participantes dos estudos possuíam uma variação de idade entre 20 a 80 anos.

No que se refere à metodologia, os artigos investigaram o efeito da suplementação nas seguintes variáveis

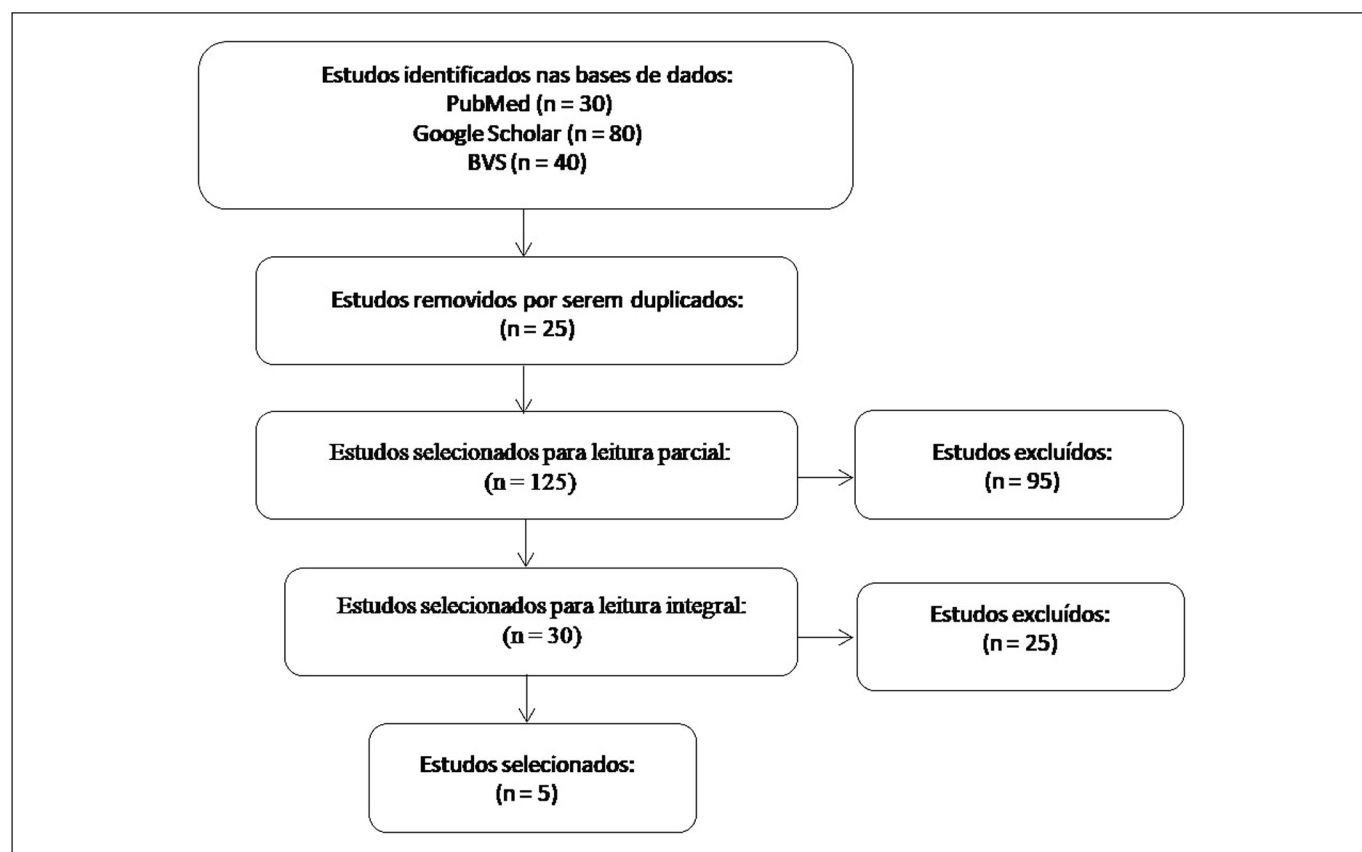


Figura 1 - Fluxograma de seleção dos artigos de acordo com a metodologia PRISMA.

desfecho: composição corporal, citocinas pró-inflamatórias e qualidade de vida. As medidas de composição corporal utilizadas nos estudos foram, principalmente, o peso e altura para verificação do índice de massa corporal (IMC) de acordo com os parâmetros estabelecidos pela Organização Mundial da Saúde (OMS). Apenas um estudo<sup>13</sup> verificou a espessura das dobras cutâneas seguindo o método de Durnin e Womersley e, outro utilizou imagens tomográficas<sup>17</sup>. Quanto à verificação dos níveis séricos de marcadores pró-inflamatórios (albumina, pré-albumina, proteína C reativa – PCR, IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$ ), todos os estudos avaliaram essa condição por meio de exames bioquímicos periódicos<sup>13-17</sup>. Em relação à qualidade de vida, foi utilizado por alguns estudos o questionário validado EORTC-QLQ-C30<sup>13,16</sup> juntamente com o PAN26<sup>13</sup> e o EORTC-H&N35<sup>16</sup>. No que diz respeito ao diagnóstico e à classificação da caquexia, todos os artigos seguiram as recomendações do consenso internacional proposto por Fearon et al<sup>1</sup>.

A respeito da avaliação metodológica dos estudos, apenas dois apresentaram baixo risco de viés em todos os parâmetros avaliados<sup>13,17</sup>. Dois estudos apresentaram problemas relacionados ao cegamento dos participantes e profissionais, sendo avaliados em alto risco de viés<sup>14,15</sup> e três apresentaram risco incerto de viés<sup>14,15,16</sup>, o que indica falta de detalhamento na metodologia destes estudos no que se refere ao cegamento dos participantes e profissionais,

alocação e randomização dos participantes, impossibilitando uma avaliação mais minuciosa dos mesmos. Na Figura 2 é demonstrada a avaliação do risco de enviesamento dos artigos.

Acerca das doses de EPA utilizadas nos estudos, observou-se que estas foram ofertadas de forma heterogênea. Três dos cinco estudos utilizaram a dose de 2 g de EPA diariamente<sup>14,16,17</sup> durante 4 semanas<sup>14</sup>, 6 semanas<sup>16</sup> e 45 dias<sup>17</sup>, respectivamente. Werner et al.<sup>13</sup> utilizaram 6,9 g/100g e 8,5/100g de EPA ingeridas pelos participantes três vezes ao dia, durante as refeições no decorrer de 6 semanas. Já Hanai et al.<sup>15</sup> adotaram a dose de 1056 mg de EPA, a qual foi ofertada aos pacientes 2 vezes ao dia, durante 28 dias. Quanto ao modo em que a suplementação foi ofertada, dois estudos ofereceram em forma de cápsulas<sup>13,17</sup> e os demais em forma de suplementos nutricionais enriquecidos<sup>14-16</sup>.

Os principais resultados destacados pelos autores foram estabilização do peso<sup>13,16,17</sup>, melhora do apetite<sup>13</sup>, diminuição dos níveis séricos de citocinas pró-inflamatórias e melhora da qualidade de vida dos participantes<sup>16</sup>. No entanto, dois autores relataram não haver resultados positivos quanto à utilização da suplementação do w-3 na SAC<sup>14,15</sup>.

Os aspectos específicos de cada estudo selecionado, tais como autoria, ano, país de publicação, delineamento do ensaio clínico, amostra, intervenção e resultados obtidos, são apresentados na Tabela 1.

	Aerodes et al., 2019	Solis-Martinez et al., 2018	Hanai et al., 2018	Carvalho et al., 2017	Werner et al., 2017	
	+	?	?	?	+	Geração da sequência aleatória (viés de seleção)
	+	?	?	?	+	Ocultação de alocação (viés de seleção)
	+	?	-	-	+	Cegamento de participantes e profissionais (viés de performance)
	+	?	-	-	+	Cegamento de avaliadores de desfecho (viés de detecção)
	+	+	+	+	+	Desfechos incompletos (viés de atrito)
	+	+	+	+	+	Relato de desfecho seletivo (viés de relato)

Onde: + baixo risco de viés; - alto risco de viés; ? risco incerto de viés.

Figura 2 - Avaliação do risco de enviesamento dos artigos incluídos na revisão de acordo com a ferramenta de colaboração Cochrane.

**Tabela 1** – Descrição dos estudos incluídos nesta revisão.

<b>Autoria/Ano/País</b>	<b>Delineamento dos Ensaio Clínicos</b>	<b>Amostra/Tempo de duração</b>	<b>Intervenção</b>	<b>Resultados</b>
Werner et al. <sup>13</sup> , 2017, Alemanha	Randomizado, duplo-cego e controlado por placebo	60 pacientes com câncer de pâncreas 6 semanas	Suplemento de OP vs. Suplemento de FM. Cápsulas de gel macio de 500 mg, 0,3 g de w-3, 3 vezes por dia. As cápsulas de OP continham 60% de OF e 40% de TCM (6,9 g/100 g de EPA e 13,6 g/100 g de DHA). As cápsulas de FM continham 35% de fosfolípidios n-3-FA e 65% de lípidios neutros (8,5 g/100 g EPA e 12,3 g/100 g de DHA)	Observou-se que a intervenção resultou em estabilização do peso e apetite, entretanto, as cápsulas de FM foram ligeiramente melhor toleradas quando comparadas à suplementação de OP
Carvalho et al. <sup>14</sup> , 2017, Brasil	Randomizado e controlado por placebo	53 pacientes com câncer de cavidade oral em pré-tratamento antineoplásico 4 semanas	O grupo experimental recebeu um suplemento hipercalórico e hiperproteico líquido, pronto para consumo, enriquecido com EPA de OP (2 g/440 ml). O grupo controle recebeu 135 g/dia de um suplemento hipercalórico e hiperproteico em pó	Os valores de PCR e da relação PCR/albumina foram menores no grupo experimental do que aqueles do grupo controle. No entanto, não houve uma significativa diferença entre os grupos
Hanai et al. <sup>15</sup> , 2018, Japão	Randomizado	28 pacientes com câncer de cabeça e pescoço, submetidos à cirurgia invasiva de grande porte 28 dias durante o período pré e pós-operatório	Os pacientes receberam duas embalagens de um suplemento nutricional oral enriquecido com EPA (1056 mg) - Prossure® (480 ml) por dia, durante o período de 14 dias antes da cirurgia e 14 dias após a cirurgia	A terapia imunonutricional não foi eficaz para manter o peso corporal dos pacientes
Solís-Martínez et al. <sup>16</sup> , 2018, México	Randomizado, cego e controlado por placebo	64 pacientes com câncer de cabeça e pescoço, prestes a iniciarem o tratamento antineoplásico 6 semanas	O grupo experimental recebeu dois frascos de um suplemento polimérico e hiperproteico (600 kcal e 40 g de proteína) enriquecido com 2 g de EPA por dia. O grupo controle recebeu dois frascos de um suplemento polimérico padrão, juntamente com 24 g de caseinato de cálcio por dia (596 kcal e 40 g de proteína) para fornecer quantidades iguais de proteínas e calorias	Houve diminuição nos níveis séricos de IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ e IFN- $\gamma$ no grupo experimental, bem como regulação do peso corporal, massa magra corporal, massa gorda corporal e melhora da qualidade de vida
Aeredes et al. <sup>17</sup> , 2019, Brasil	Randomizado, triplo-cego e controlado por placebo	40 pacientes com câncer de colo de útero 45 dias	O grupo experimental recebeu quatro cápsulas com w-3 [2,5 g/d (2 g de EPA e 450 mg de DHA)]. O grupo controle recebeu quatro cápsulas de aparência idêntica com azeite de oliva	O grupo experimental manteve o peso corporal e mostrou melhora no escore da SGA. Entretanto, foi observada significativa redução do índice do músculo esquelético nos dois grupos, no entanto, os pacientes do grupo experimental preservaram o índice do músculo esquelético de baixa e alta radiodensidade, enquanto, os do grupo controle aumentaram o índice de músculo esquelético de baixa e alta radiodensidade, refletindo infiltração de gordura muscular apenas neste grupo

FM= fosfolípidios marinhos; PCR= proteína c reativa; OP= óleo de peixe; SGA= Avaliação Subjetiva Global; TCM= triglicerídeos de cadeia média.

## DISCUSSÃO

O presente estudo buscou apresentar uma revisão sistemática da literatura sobre os potenciais efeitos do w-3 na SAC, em pacientes oncológicos. Por meio da mesma, foram identificados apenas 5 artigos originais, o que evidencia a escassez da temática no âmbito atual.

Estudos do w-3 e seus componentes (EPA e DHA) em pacientes oncológicos caquéticos vem sendo realizados no decorrer das últimas décadas devido às propriedades anti-inflamatória e anticarcinogênica. Há relatos na literatura de estudos realizados em animais desde 1990<sup>18</sup> e em humanos desde 1996<sup>19</sup>, os quais avaliaram os possíveis efeitos desses ácidos graxos poli-insaturados na atenuação de citocinas pró-inflamatórias e no ganho/manutenção do peso corporal.

Com relação aos ensaios clínicos avaliados, verifica-se que não há um consenso em relação à dose, à forma em que foi ofertada, ao tempo de administração e à condição clínica em que se encontravam os pacientes incluídos nos estudos. As doses ofertadas de w-3 variaram de 0,9 g – 2,5 g/dia nos 5 estudos avaliados<sup>13-17</sup>. Em relação ao tempo de administração, Werner et al.<sup>13</sup> utilizaram as cápsulas de w-3 durante 6 semanas, em pacientes com câncer pancreático submetidos à quimioterapia, radioterapia ou a outras terapias alternativas. Carvalho et al.<sup>14</sup> e Solís-Martínez et al.<sup>16</sup> ofereceram a suplementação no pré-tratamento antineoplásico em pacientes com câncer na cavidade oral e de cabeça e pescoço, oferecendo ambos um suplemento nutricional enriquecido com EPA durante os períodos de 4 e 6 semanas, respectivamente. Já Hanai et al.<sup>15</sup> realizaram o único estudo dentre os cinco que utilizaram em sua amostra pacientes submetidos à cirurgia antineoplásica, ofertando 2 embalagens diárias de um suplemento nutricional enriquecido com EPA durante 28 dias, nos períodos pré e pós-operatório, enquanto Aeredes et al.<sup>17</sup> ofereceram 4 cápsulas de w-3 diariamente durante o período de 45 dias, em mulheres com câncer de colo de útero submetidas à quimiorradioterapia. Tal heterogeneidade pode estar relacionada à falta de consenso, que acaba dificultando a padronização da realização dos estudos e a eficácia dos mesmos.

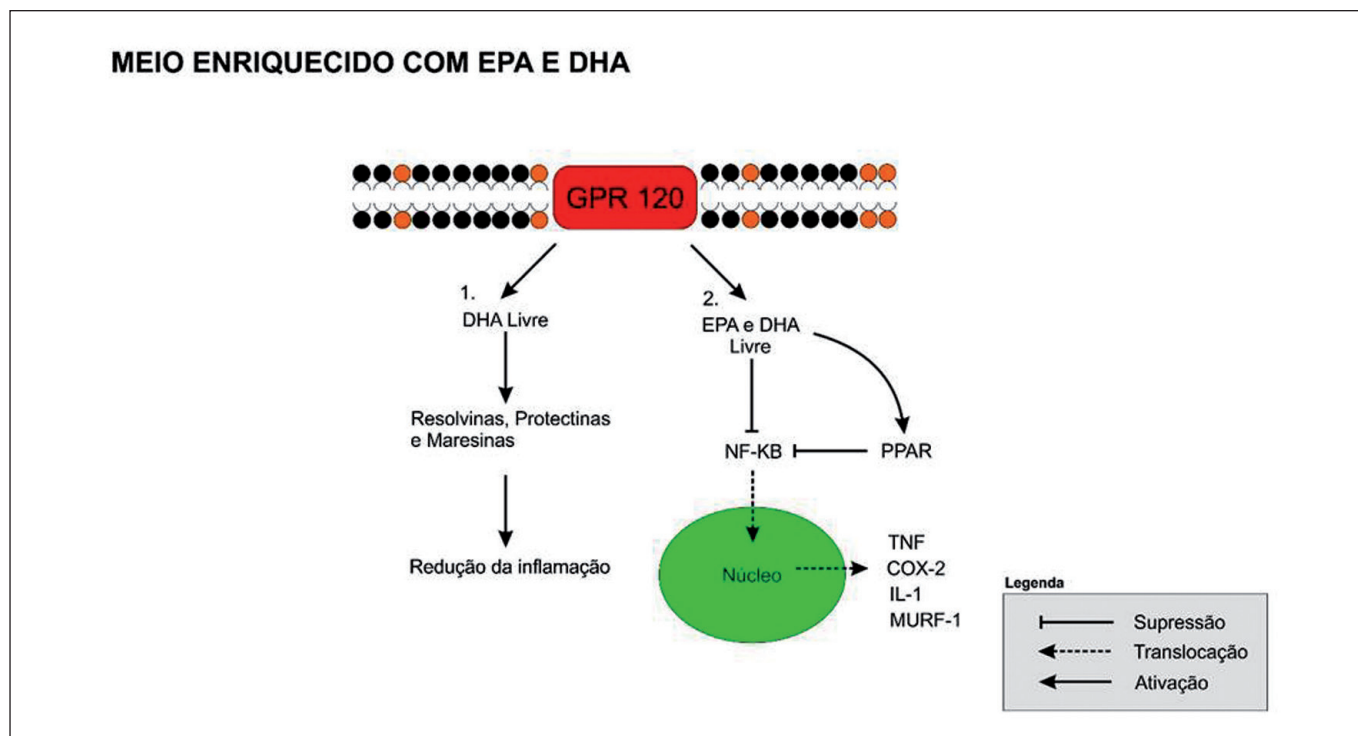
Quando avaliados os desfechos, apenas dois dos cinco artigos selecionados não relataram eficácia da utilização do w-3 na SAC<sup>14,15</sup>. Tais achados podem ser explicados devido aos pacientes em pré-tratamento antineoplásico do artigo de Carvalho et al.<sup>14</sup> estarem em uma intensa resposta inflamatória, dada à atividade da doença e estadiamento avançado da mesma, havendo, assim, maior concentração de citocinas pró-inflamatórias e proteínas de fase aguda nos pacientes. Além disso, a condição cirúrgica em que os pacientes da amostra do estudo de Hanai et al.<sup>15</sup> foram submetidos ocasiona um estado de estresse metabólico

devido ao trauma cirúrgico, deixando-os em uma condição hipermetabólica<sup>20</sup>. Sendo assim, faz-se necessária a junção do manejo imunonutricional com as terapias antineoplásicas para melhores desfechos. Ademais, talvez a administração de dosagens maiores de EPA associada a maior tempo de intervenção atingissem com mais precisão os resultados esperados pelos autores, diminuindo, assim, a concentração sérica de agentes pró-inflamatórios e/ou aumento/manutenção do peso corporal.

Em relação à redução das concentrações séricas de citocinas pró-inflamatórias, somente um estudo relatou esse desfecho<sup>16</sup>. Os autores observaram que houve diminuição nas concentrações séricas de IL-1  $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$  no grupo experimental em comparação ao controle. Essa redução pode indicar um efeito benéfico dos ácidos graxos poli-insaturados na redução de citocinas e mediadores inflamatórios pela inibição da transcrição de genes pró-inflamatórios, como, por exemplo, o fator nuclear – Kappa B (NF- $\kappa$ B)<sup>21,22</sup>, como pode ser observado na Figura 3. Esse achado corrobora com o resultado de uma recente meta-análise<sup>27</sup> realizada a partir de nove ensaios clínicos randomizados, que incluiu 698 pacientes com câncer gástrico submetidos à cirurgia antineoplásica ou à quimioterapia, que demonstrou diminuição dos níveis séricos de IL-6 e TNF- $\alpha$  nos pacientes incluídos em seus grupos experimentais, evidenciando, assim, o potente papel anti-inflamatório exercido pelo w-3.

Quanto ao desfecho de aumento/manutenção de peso corporal, três ensaios demonstraram resultados positivos para o mesmo<sup>13,16,17</sup>. Os grupos experimentais que receberam a suplementação apresentaram estabilização do peso corporal<sup>13,16,17</sup>, bem como regulação da massa magra e massa gorda corporal<sup>16</sup>. Estes resultados refletem a capacidade que o w-3 tem de estimular mediadores lipídicos pró-resolução resolvinas, maresinas e protectinas (Figura 3), os quais competem com vias pró-inflamatórias (vias de lipoxigenases e ciclooxigenases), melhorando a taxa de renovação muscular através da elevação da captação de aminoácidos pela região periférica dos tecidos e reduzindo a proteólise, gerando um equilíbrio positivo entre o anabolismo e o catabolismo muscular<sup>21,22</sup>, favorecendo, assim, o ganho/manutenção do peso corpóreo. Resultados semelhantes também foram observados ao avaliar pacientes com câncer de pâncreas e ductos biliares irredutíveis. Os resultados demonstraram melhora na composição corporal após 4 e 8 semanas de tratamento, com a administração de 2 a 4 frascos de um suplemento contendo 300 mg de w-3. Porém, ressalta-se que a via de administração foi a enteral<sup>28</sup>.

No que se refere ao desfecho secundário “melhora da qualidade de vida”, apenas dois estudos avaliaram este desfecho<sup>13,16</sup>, entretanto, apenas um deles demonstrou



**Figura 3** - Efeito anti-inflamatório exercido pelo ômega-3. (1) Produção de resolvinas, protectinas e maresinas através do DHA livre, resultando na atenuação da inflamação. (2) Retenção do fator nuclear NF-κB por meio da ativação feita pelo EPA e DHA livres aos receptores ativados por proliferador de peroxissoma (PPAR)<sup>23</sup> e por meio de um receptor acoplado à proteína G (GPR 120), ocasionando, assim, regulação negativa ao gene COX-2 e aos genes que codificam citocinas pró-inflamatórias comuns, como, por exemplo, o TNF e a IL-1<sup>24</sup>, além da regulação do gene do dedo anular muscular - 1 (MURF-1), que auxilia na proteólise através da via da ubiquitinação<sup>25,26</sup>. Figura adaptada de McGlory et al.<sup>22</sup>.

resultados positivos<sup>16</sup>. Observou-se que houve significativa diferença entre o grupo controle e o experimental acerca dos escores de fadiga (DP= 0,012), onde o grupo experimental reduziu em 47% a presença de fadiga e melhorou em 25% a função emocional, além de manterem a função física durante o tratamento antineoplásico se comparado com o controle. Tais achados estão relacionados pelos parâmetros de perda de peso e composição corporal, os quais expressaram melhora com a suplementação de ω-3, influenciando diretamente na qualidade de vida<sup>16</sup>.

Por fim, podem ser destacados como fatores limitantes desta revisão a utilização de diferentes dosagens de ω-3, o modo em que foi administrado, amostras pequenas, perdas amostrais durante os estudos, mal tolerabilidade das fórmulas devido a sintomas gastrointestinais<sup>13</sup> e ao sabor<sup>16</sup>, heterogeneidade quanto ao tipo de câncer e tratamento e o tempo curto de intervenção, o que impossibilitou a comparação entre os estudos. Além disso, somente dois ensaios clínicos<sup>13,17</sup> demonstraram baixo risco de viés para todos os parâmetros da Ferramenta de Colaboração Cochrane para avaliação do risco de viés de ensaio clínicos randomizados e os demais não apresentaram uma descrição adequada da metodologia<sup>14-16</sup>, o que dificultou a realização de uma avaliação minuciosa dos mesmos. Portanto, estas limitações são questões a serem levadas em consideração para a elaboração de futuros estudos.

## CONCLUSÃO

A utilização de ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 (principalmente EPA) como terapia suplementar na SAC parece demonstrar bons resultados na diminuição sérica de marcadores pró-inflamatórios e manutenção do peso corporal, podendo, assim, contribuir na melhora clínica dos pacientes acometidos por essa síndrome, porém, é necessária a realização de mais ensaios clínicos randomizados realizados em humanos, com amostras maiores, maior tempo de intervenção e com melhor descrição metodológica, para que seja estabelecido um consenso na dosagem e no modo de administração do imunonutriente.

## REFERÊNCIAS

1. Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol.* 2011;12(5):489-95.
2. Hauser CA, Stockler MR, Tattersall MH. Prognostic factors in patients with recently diagnosed incurable cancer: a systematic review. *Support Care Cancer.* 2006;14(10):999-1011.
3. Maltoni M, Caraceni A, Brunelli C, Broeckaert B, Christakis N, Eychmueller S, et al. Prognostic factors in advanced cancer patients: evidence-based clinical recommendations: a study by the Steering Committee of the European Association for Palliative Care. *J Clin Oncol.* 2005;23(25):6240-8.
4. Martin L, Watanabe S, Fainsinger R, Lau F, Ghosh S, Quan H, et al. Prognostic factors in patients with advanced cancer: use of the patient-generated subjective global assessment in survival prediction. *J Clin Oncol.* 2010;28(28):4376-83.

5. Oliveira LC, Abreu GT, Lima LC, Aredes MA, Wiegert EVM. Quality of life and its relation with nutritional status in patients with incurable cancer in palliative care. *Support Care Cancer*. 2020;28(10):4971-8.
6. Fox KM, Brooks JM, Gandra SR, Markus R, Chiou CF. Estimation of cachexia among cancer patients based on four definitions. *J Oncol*. 2009;2009:693458.
7. Klimek B, Olszewska MA, Tokar M. Simultaneous determination of flavonoids and phenylethanoids in the flowers of *Verbascum densiflorum* and *V. phlomoides* by high-performance liquid chromatography. *Phytochem Anal*. 2010;21(2):150-6.
8. Murphy RA, Mourtzakis M, Mazurak VC.  $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acids: the potential role for supplementation in cancer. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2012;15(3):246-51.
9. Zhou X, Wang JL, Lu J, Song Y, Kwak KS, Jiao Q, et al. Reversal of cancer cachexia and muscle wasting by ActRIIB antagonism leads to prolonged survival. *Cell*. 2010;142(4):531-43.
10. Gorjao R, Santos CMM, Serdan TDA, Diniz VLS, Alba-Loureiro TC, Cury-Boaventura MF, et al. New insights on the regulation of cancer cachexia by  $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acids. *Pharmacol Ther*. 2019;196:117-34.
11. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altamir DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Int J Surg*. 2010;8(5):336-41.
12. Higgins JPT, Green S, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Review of Interventions*: version 5.1.0 [Internet]. Oxford: The Cochrane Library; 2011 [cited 2020 Sep 29]. Available from: <http://www.cochrane-handbook.org/>
13. Werner K, Küllenberg de Gaudry D, Taylor LA, Keck T, Unger C, Hopt UT, et al. Dietary supplementation with  $\omega$ -3-fatty acids in patients with pancreatic cancer and cachexia: marine phospholipids versus fish oil: a randomized controlled double-blind trial. *Lipids Health Dis*. 2017;16(1):104.
14. Carvalho TC, Cruz BC, Viana MS, Martucci RB, Saraiva DC, Reis PF. Effect of nutritional supplementation enriched with eicosapentaenoic acid on inflammatory profile of patients with oral cavity cancer in antineoplastic pretreatment: a controlled and randomized clinical trial. *Nutr Cancer*. 2017;69(3):428-35.
15. Hanai N, Terada H, Hirakawa H, Suzuki H, Nishikawa D, Beppu S, et al. Prospective randomized investigation implementing immunonutritional therapy using a nutritional supplement with a high blend ratio of  $\omega$ -3 fatty acids during the perioperative period for head and neck carcinomas. *Jpn J Clin Oncol*. 2018;48(4):356-61.
16. Solis-Martínez O, Plasa-Carvalho V, Phillips-Sixtos G, Trujillo-Cabrera Y, Hernández-Cuellar A, Queipo-García GE, et al. Effect of eicosapentaenoic acid on body composition and inflammation markers in patients with head and neck squamous cell cancer from a public hospital in Mexico. *Nutr Cancer*. 2018;70(4):663-70.
17. Aredes MA, Camara AO, Paula NS, Fraga KYD, Carmo MDGT, Chaves GV. Efficacy of  $\omega$ -3 supplementation on nutritional status, skeletal muscle, and chemoradiotherapy toxicity in cervical cancer patients: a randomized, triple-blind, clinical trial conducted in a middle-income country. *Nutrition*. 2019;67-68:110528.
18. Tisdale MJ, Dhesi JK. Inhibition of weight loss by omega-3 fatty acids in an experimental cachexia model. *Cancer Res*. 1990;50(16):5022-6.
19. Wigmore SJ, Ross JA, Falconer JS, Plester CE, Tisdale MJ, Carter DC, et al. The effect of polyunsaturated fatty acids on the progress of cachexia in patients with pancreatic cancer. *Nutrition*. 1996;12(1 Suppl):S27-30.
20. Medeiros AC, Dantas Filho AM. Resposta metabólica ao trauma. *J Surg Ci Res [Internet]*. 2017;8(1):56-76.
21. Calder PC. Omega-3 fatty acids and inflammatory processes: from molecules to man. *Biochem Soc Trans*. 2017;45(5):1105-15.
22. McGlory C, Calder PC, Nunes EA. The influence of omega-3 fatty acids on skeletal muscle protein turnover in health, disuse, and disease. *Front Nutr*. 2019;6:144.
23. Krey G, Braissant O, L'Horsset F, Kalkhoven E, Perroud M, Parker MG, et al. Fatty acids, eicosanoids, and hypolipidemic agents identified as ligands of peroxisome proliferator-activated receptors by coactivator-dependent receptor ligand assay. *Mol Endocrinol*. 1997;11(6):779-91.
24. Calder PC. Marine omega-3 fatty acids and inflammatory processes: effects, mechanisms and clinical relevance. *Biochim Biophys Acta*. 2015;1851(4):469-84.
25. Huang F, Wei H, Luo H, Jiang S, Peng J. EPA inhibits the inhibitor of  $\kappa$ B $\alpha$  (I $\kappa$ B $\alpha$ )/NF- $\kappa$ B/muscle RING finger 1 pathway in C2C12 myotubes in a PPAR $\gamma$ -dependent manner. *Br J Nutr*. 2011;105(3):348-56.
26. Li H, Malhotra S, Kumar A. Nuclear factor-Kappa B signaling in skeletal muscle atrophy. *J Mol Med (Berl)*. 2008;86(10):1113-26.
27. Mocellin MC, Fernandes R, Chagas TR, Trindade EBSM. A meta-analysis of  $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acids effects on circulating acute-phase protein and cytokines in gastric cancer. *Clin Nutr*. 2018;37(3):840-50.
28. Abe K, Uwagawa T, Haruki K, Takano Y, Onda S, Sakamoto T, et al. Effects of  $\omega$ -3 fatty acid supplementation in patients with bile duct or pancreatic cancer undergoing chemotherapy. *Anticancer Res*. 2018;38(4):2369-75.

**Local de realização do estudo:** Universidade Federal de Sergipe (UFS), Campus Antônio Garcia Filho, Lagarto, SE, Brasil.

**Conflito de interesse:** Os autores declaram não haver.