

Efeito da suplementação do ácido eicosapentaenoico no tratamento da caquexia em pacientes oncológicos: revisão sistemática

Effect of eicosapentaenoic acid supplementation in the treatment of cachexia in oncologic patients: systematic revision

DOI: 10.37111/braspenj.2023.38.3.10

Jéssica Dantas Ferreira do Nascimento¹
Vitória Capeleti Mendes¹
Roberta de Lucena Ferretti²

Unitermos:

Caquexia. Ácido Eicosapentaenoico. Neoplasias. Suplementos Nutricionais.

Keywords:

Cachexia. Eicosapentaenoic Acid. Neoplasms. Dietary Supplements.

Endereço para correspondência:

Roberta de Lucena Ferretti
Universidade Federal de São Paulo - Departamento de Pediatria - Estrada Municipal Francisco Alves Monteiro - de 1001/1002 a 1598/1599 1427 Estrada Municipal Francisco Alves Monteiro - de 1001/1002 a 1598/1599, 1427 – Taubaté, SP, Brasil – CEP: 12040-650
E-mail: prof.robertaferretti@gmail.com

Submissão:

8 de março de 2023

Aceito para publicação:

26 de setembro de 2023

RESUMO

Introdução: A caquexia do câncer é uma síndrome multifatorial, de caráter inflamatório, na qual ocorrem diversas alterações que contribuem para a perda involuntária de peso corporal e, conseqüentemente, para a redução da qualidade de vida e da taxa de sobrevivência dos pacientes. Os ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 (ω -3), mais especificamente o ácido eicosapentaenoico (EPA), vêm sendo utilizados como abordagens para tratamento adjuvante para prevenção e tratamento da caquexia, devido aos seus potenciais efeitos anti-inflamatórios e anticacéticos. Assim, o objetivo deste estudo é verificar os benefícios ocasionados pelos efeitos imunomoduladores do ω -3, em pacientes oncológicos com caquexia. **Método:** Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, conduzida através da metodologia *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses* (PRISMA). Os artigos foram encontrados por meio de pesquisas nas bases de dados PubMed, Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) e Periódicos CAPES. Foram selecionados artigos publicados nos últimos 10 anos, redigidos em português ou inglês, em formato de texto completo, ensaios clínicos randomizados realizados com seres humanos, com idade \geq 20 anos, e que avaliaram os efeitos do EPA em pacientes com caquexia oncológica. **Resultados:** Foram selecionados oito ensaios clínicos randomizados, sendo que apenas dois deles apresentaram efeitos positivos na suplementação de EPA com atuação na redução das concentrações de citocinas pró-inflamatórias (IL-1 β , IL-6, TNF- α e IFN- γ). Quanto à manutenção do peso corporal, esta foi verificada em três artigos, assim como a preservação da massa muscular esquelética. A melhora na qualidade de vida foi relatada em três ensaios, gerando um aumento da ingestão alimentar; entretanto, três artigos não apresentaram desfechos positivos com a administração de EPA. **Conclusão:** A utilização do EPA como tratamento adjuvante em pacientes oncológicos com caquexia parece ter efeitos benéficos no aumento/manutenção do peso corporal, manutenção de massa magra e aumento de ingestão alimentar, contribuindo para melhora do prognóstico clínico e nutricional do paciente.

ABSTRACT

Introduction: Cancer cachexia is a multifactorial syndrome, of inflammatory nature, in which several changes occur that contribute to involuntary loss of body weight and, consequently, to a reduction in the quality of life and survival rate of patients. Omega-3 (ω -3) polyunsaturated fatty acids, more specifically EPA, are being used as adjuvant treatment approaches for the prevention and treatment of cachexia, due to their potential anti-inflammatory and anti-cachectical effects. Thus, the aim of this study is to verify the benefits caused by the immunonutrient effects in cancer patients with cachexia. **Methods:** This is a systematic literature review, conducted using the Preferred Reports for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) methodology. The articles were found through searches in the PubMed, Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) and Periódicos CAPES databases, selected in the last 10 years, written in Portuguese or English, in full text format, randomized clinical trials performed with human, aged \geq 20 years, and evaluating the effects of EPA in patients with cancer cachexia. **Results:** Randomized clinical studies were selected, and only two secondary studies had positive effects on EPA supplementation with reduction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 β , IL-6, TNF- α and IFN- γ). The maintenance of body weight was verified in three articles, as well as the preservation of skeletal muscle mass. The improvement in quality of life was reported in three trials, generating an increase in food intake; however, three articles have not dissipated with the administration of EPA. **Conclusion:** The use of EPA as an adjuvant treatment in cancer patients with cachexia seems to have beneficial effects on the increase/maintenance of body weight, maintenance of lean mass and increase in food intake, contributing to an improvement in the clinical and nutritional prognosis of the patient.

1. Nutricionista, Universidade de Taubaté, Departamento de Enfermagem e Nutrição, Taubaté, São Paulo, Brasil.
2. Nutricionista, Mestre, Doutora e Especialista pela Universidade Federal de São Paulo e Professora na Universidade de Taubaté, Departamento de Enfermagem e Nutrição, Hospital Municipal Universitário de Taubaté, Taubaté, São Paulo, Brasil.

INTRODUÇÃO

O câncer é caracterizado por um conjunto de mais de 100 tipos de doenças, que consiste na rápida divisão desordenada de células, de caráter incontrolável e agressiva¹. Esta doença tem sido considerada o principal problema de saúde pública no Brasil e no mundo, representando a segunda maior causa de morte, após as doenças cardiovasculares^{2,3}.

Sabe-se que é uma doença que vai alterar o metabolismo dos pacientes e, assim, comprometer o estado nutricional do mesmo, desencadeando a síndrome de inflamação sistêmica, oriunda do excesso de citocinas pró-inflamatórias devido à presença do próprio tumor, alterando todas as vias metabólicas de macronutrientes relevantes e das vias hormonais^{4,5}.

Tais distúrbios metabólicos são responsáveis pelo aumento do gasto energético de repouso (GER) e pelo catabolismo proteico e lipídico. Em contrapartida, há aumento do fator indutor de proteólise (PIF), devido à presença de células tumorais malignas, tendo como consequência a redução de massa magra, resultando em perda de peso acentuada^{6,7}. O aumento de citocinas pró-inflamatórias juntamente com as

alterações resultam na diminuição da liberação de neuropeptídeo Y (NPY), que desencadeia redução no apetite e, conseqüentemente, na ingestão de alimento. Logo, tais alterações são provocadas por uma inflamação sistêmica e catabólica, causadas pelo tumor maligno, que levará ao desenvolvimento de quadros de anorexia e/ou caquexia, devido à ausência de fome⁵ (Figura 1).

A presença de citocinas inflamatórias, como fator de necrose tumoral- α (TNF- α), interleucina 1 beta (IL-1 β), IL-6 e interferon gama (IFN- γ), tem uma relevante atuação nos receptores de membrana, de modo a ativar as vias de sinalização, resultando na ativação do NF- κ B e fator de transcrição STAT3 nos variados tecidos, principalmente muscular. Tais fatores promovem a transcrição de outros mediadores inflamatórios e a ativação de fatores de degradação de proteínas no músculo esquelético, ocasionando a progressão da caquexia. Além das demais funções desempenhadas pelo TNF- α e a IL-1 β , estes também atuam no sistema nervoso central, onde ocorre a ativação do NF- κ B, localizado exclusivamente no hipotálamo e no tronco encefálico, tendo um

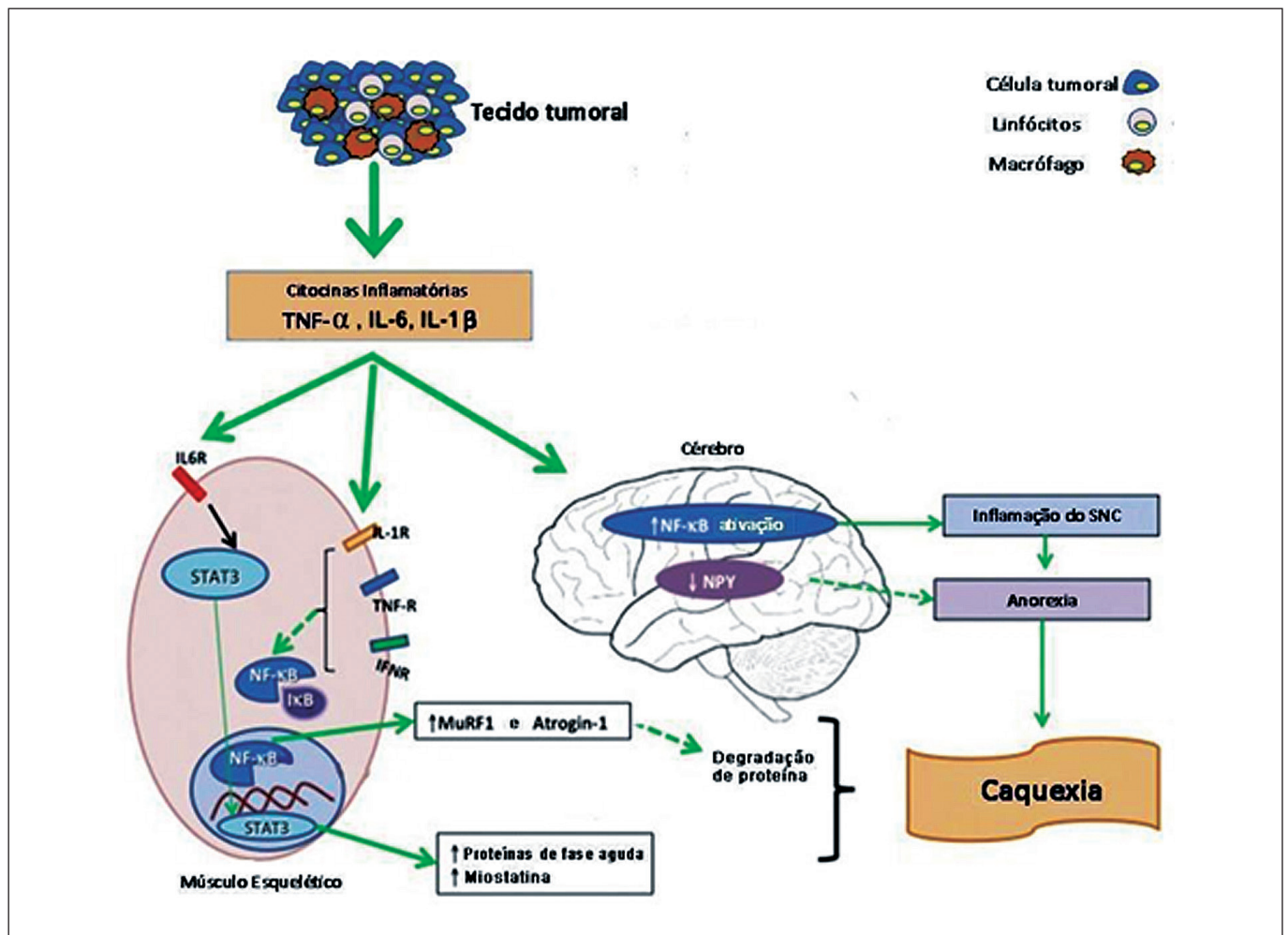


Figura 1 - Papel da inflamação na caquexia do câncer. Adaptado de Gorjao et al.⁷.

reflexo na redução da ingestão alimentar, levando a um quadro de caquexia. A IL-1 β está intimamente associada à indução de anorexia, em razão do bloqueio do neuro-peptídeo Y (NPY), levando à diminuição da ingestão de alimentos, o que novamente contribui para um quadro de caquexia⁴⁻⁶.

Não obstante, ainda tem os efeitos da quimioterapia e/ou radioterapia, que desencadeiam sintomas que reduzem a ingestão de alimentos, tais como, xerostomia, obstrução intestinal, ulceração oral, diarreia, náusea, vômito e efeitos colaterais ao tratamento medicamentoso, contribuindo, assim, para a piora do quadro da caquexia do câncer^{7,8}.

A caquexia do câncer é uma síndrome multifatorial, presente em pacientes oncológicos, de caráter inflamatório, na qual ocorrem diversas alterações que influenciam diretamente no gasto energético, como perda de massa corporal, diminuição progressiva do peso corporal a um estado debilitado, tolerância ao tratamento anticâncer e redução da qualidade de vida e da taxa de sobrevivência dos pacientes. Assim, o grande desafio para esses pacientes é se adaptar à terapia intervencionista adequada, principalmente terapias que possam aumentar o ganho de peso corporal e a sobrevida^{7,8}.

Sob essa condição, alguns nutrientes imunomoduladores têm como proposta atenuar ou prevenir a depleção de massa magra e, conseqüentemente, a caquexia gerada pelo câncer, além de suavizar sintomas e aumentar o peso corporal, trazendo melhorias para o estado nutricional e resultando em melhor sobrevida do paciente^{7,8}. Dentre elas, o ômega-3 tem propriedades anti-inflamatórias capazes de modular as alterações metabólicas. O ômega 3 é um ácido graxo essencial, obtido por meio da dieta, sendo encontrado em alimentos como peixes gordurosos e de água fria (atum, salmão, sardinha e cavala) e em algumas sementes, como a linhaça^{5,7-9}.

Há estudos que associaram a suplementação dos ácidos graxos ômega-3, especialmente o ácido eicosapentaenoico (EPA), a abordagens terapêuticas para prevenir ou tratar a caquexia, devido a suas propriedades anti-inflamatórias, resultando em redução das citocinas pró-inflamatórias, ciclooxigenase-2 (COX-2) e de atividades da prostaglandina E2 (PGE2)^{5,7-10}.

Perante a magnitude do quadro de caquexia e o impacto desta para a saúde e prognóstico dos pacientes com câncer, o objetivo deste estudo é verificar os efeitos da suplementação do EPA no tratamento da caquexia em pacientes oncológicos.

MÉTODOS

O presente estudo é uma revisão sistemática e seguiu as diretrizes do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews*

and Meta-Analyses (PRISMA) (<http://www.prisma-statement.org>), para a seleção dos artigos científicos. A busca das informações de interesse foi realizada nas bases de dados internacionais e nacional PubMed, LILACS e Periódicos CAPES, nas quais foram selecionados artigos publicados nos últimos 10 anos, até o mês de março de 2021, a fim de identificar os estudos que avaliaram a suplementação de EPA, durante a vigência do paciente na caquexia do câncer.

Foram utilizados como critérios de inclusão dos artigos recuperados de acordo com os descritores utilizados: pacientes adultos e idosos com diagnóstico de câncer; e pacientes na vigência da quimioterapia sob suplementação de EPA. Além da duplicidade entre as buscas realizadas, a pesquisa em não humanos constituiu critério de exclusão no processo de seleção dos estudos. Também, excluíram-se os artigos que não avaliaram os efeitos da suplementação de EPA durante a vigência do paciente na caquexia do câncer.

Dessa forma, nas bases de dados PubMed, LILACS e Periódicos CAPES foram utilizados os termos do *Medical Subject Headings* (MeSH), ácido eicosapentaenoico e câncer e caquexia ("eicosapentaenoic acid" and "cancer" and "cachexia"), sendo encontrados 52 artigos no PubMed, 57 no LILACS e 471 no Periódicos CAPES. Assim, totalizaram-se 580 artigos (Figura 2).

Com o uso do descritor Suplementação ("Supplementation"), as publicações encontradas foram reduzidas a 12 no PubMed, 13 no LILACS e 270 no Periódicos CAPES.

Nessa etapa, as buscas nas três bases de dados resultaram na seleção inicial de 379 publicações, que foram avaliadas quanto às suas características metodológicas.

A seleção dos artigos foi feita a partir da busca nas bases de dados até a leitura e seleção de títulos, resumos e artigos na íntegra. No fim de cada etapa da seleção, as discordâncias foram decididas por consenso entre as autoras deste estudo. Dos 379 estudos, foram excluídos 6 do PubMed, 8 do LILACS e 333 do Periódicos CAPES, por não atenderem aos critérios metodológicos estabelecidos, resultando em 32 artigos.

Na etapa de elegibilidade, esses 32 artigos foram avaliados quanto à existência do conteúdo de interesse (avaliação dos efeitos da suplementação do EPA na caquexia em pacientes com câncer). Aqueles que não apresentavam informações para responder à questão da pesquisa foram excluídos (11 do Periódicos CAPES).

Dentre os 21 artigos incluídos na amostra, foi realizada leitura e análise integral destes, para que pudessem ser selecionados aqueles que continham o conteúdo de interesse, conforme descrito anteriormente. Após análise e leitura dos mesmos, foram excluídos 13 artigos, por não abordarem o assunto de interesse.

Por fim, incluíram-se 8 artigos na revisão, para comparação e interpretação de seus resultados. A Figura 2 apresenta o processo de seleção dos artigos utilizados nesta revisão.

RESULTADOS

Verificou-se, nos artigos, maior predominância da população do sexo masculino, sendo que nestes a maior parte

dos benefícios ocasionados pela suplementação do EPA gerou aumento e/ou manutenção do peso corporal e massa muscular esquelética, além da diminuição dos marcadores antineoplásico, especificamente IL-6 e TNF- α , e marcadores carcinogênicos, como é no caso da PCR.

Em contrapartida, observou-se aumento das proteínas séricas, como a albumina, resultando na melhoria da sobrevida destes pacientes (Tabela 1).

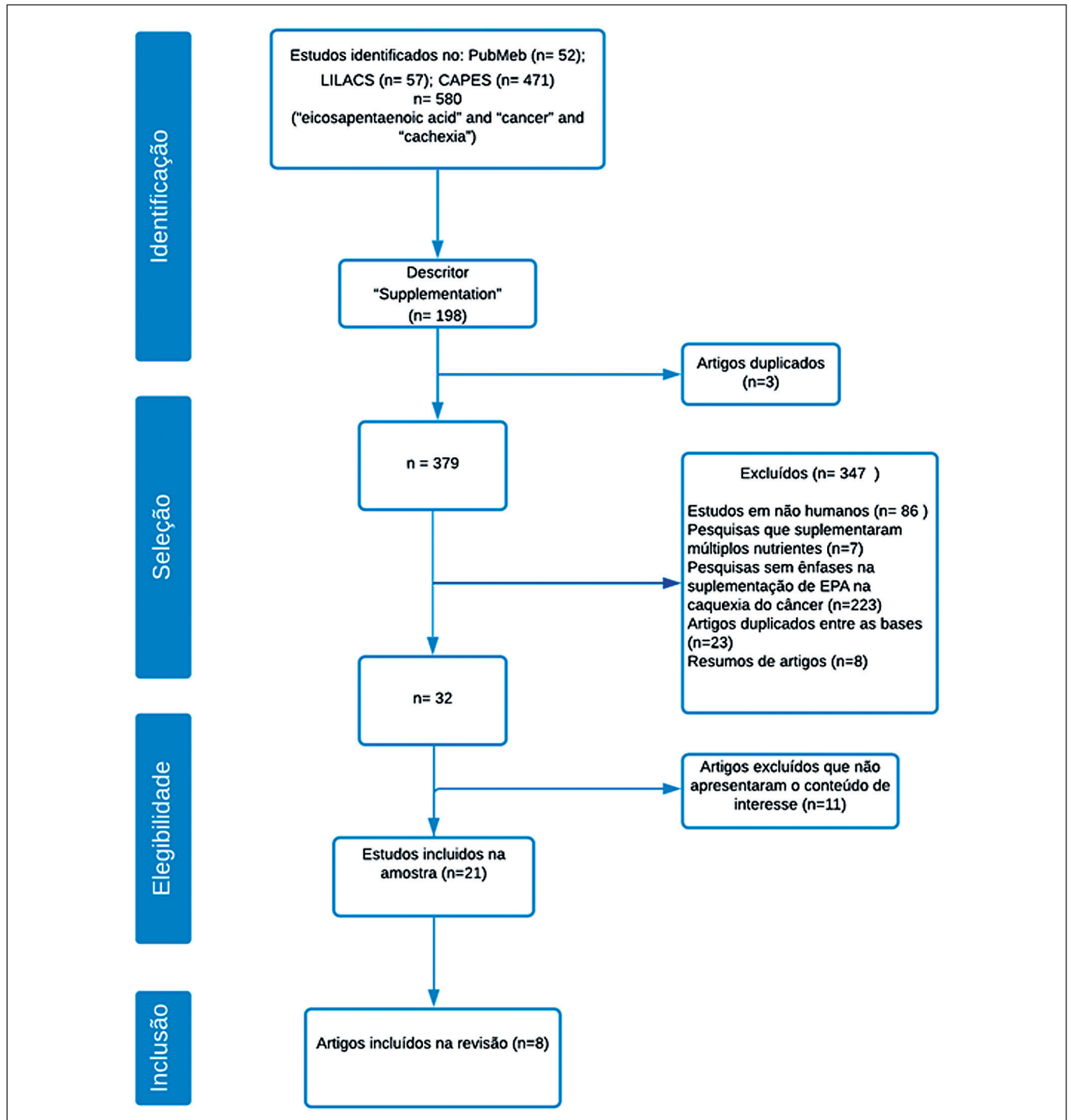


Figura 1 - Fluxograma do processo de revisão sistemática.

Tabela 1 – Descrição dos estudos incluídos nesta revisão.

Autoria / Ano / País	Delineamento dos Ensaio Clínicos	Objetivos	Amostra/ Tempo de duração	Intervenção	Resultados
Gómez-Candela et al. ¹¹ , 2011, Espanha	Randomizado e simples-cego	Avaliar a eficácia da administração de um novo suplemento oral em pó enriquecido com EPA em comparação com um suplemento líquido padrão em pacientes com câncer	61 pacientes com diagnóstico variado do tipo de câncer Um mês no início e após um mês de intervenção	O grupo de intervenção recebeu 3 sachês por dia, contendo 150g no total de um suplemento em pó hipercalórico enriquecido com 1,5 g de EPA (Resource Support Instant®). O grupo controle recebeu 2 recipientes diários contendo 400 ml no total de um suplemento oral líquido hipercalórico e hiperproteico de composição padrão. Ambos os grupos receberam em torno de 600 kcal/dia a mais em sua dieta habitual	Após a intervenção, ambos os grupos mantiveram seus parâmetros antropométricos Houve aumento significativo dos valores da pré-albumina sérica no grupo experimental quando comparado ao grupo controle. Além disso, observou-se diminuição significativa dos níveis de interferon gama (INF- γ). Por fim, observada melhora na qualidade de vida, segundo as pontuações do SF-36
Carvalho et al. ¹² , 2017, Brasil	Randomizado e controlado por placebo	Investigar o efeito da suplementação nutricional com fórmula enriquecida com EPA em pacientes com câncer de cavidade oral	53 pacientes com câncer de cavidade oral em pré-tratamento antineoplásico 4 semanas	O grupo controle recebeu um suplemento em pó s em EPA, durante 4 semanas, e o grupo de intervenção recebeu um suplemento líquido enriquecido com EPA (2 g dia)	Os valores da PCR e da relação PCR/albumina foram menores no grupo intervenção do que no grupo controle. No entanto, quando os dois grupos foram comparados entre si após a intervenção, não foi observada diferença significativa
Solís-Martínez et al. ¹³ , 2018, México	Ensaio clínico randomizado simples-cego controlado por placebo	Determinar o efeito do EPA na composição corporal e marcadores pró-inflamatórios em pacientes com câncer de cabeça e pescoço	64 pacientes com diagnóstico citológico de câncer de células escamosas de cabeça e pescoço 6 semanas antes do tratamento antineoplásico	O grupo experimental recebeu dois frascos de um suplemento polimérico de alta proteína enriquecido com 2 g de EPA por dia (600 kcal, 40 g de proteína) e o grupo controle recebeu dois frascos de um suplemento polimérico padrão junto com 24 g de caseinato de cálcio por dia (596 kcal, 40 g de proteína) para fornecer quantidades iguais de proteína e calorias	Houve diminuição nos níveis séricos de IL-1, IL-6, TNF- α , e IFN- γ foi observada no grupo experimental, bem como a regulação do peso corporal, massa corporal magra, massa de gordura corporal, e qualidade de vida
Hanai et al. ¹⁴ , 2018, Reino Unido	Randomizados em dois grupos	Avaliar se o suplemento nutricional com uma alta proporção de mistura de ω -3 os ácidos graxos podem minimizar a perda de peso e atenuar aumentos nos níveis de marcadores inflamatórios durante o período perioperatório, em pacientes submetidos à cirurgia para carcinoma de cabeça e pescoço	27 pacientes submetidos à cirurgia de câncer de cabeça e pescoço que necessitaram de ressecção e reconstrução com retalho livre e que apresentaram \geq 5% de perda de peso 28 dias, 14 dias antes da cirurgia e 14 dias após a cirurgia	O grupo de suplementação nutricional recebeu dois pacotes (480 ml/cada) de um suplemento nutricional oral enriquecido com EPA, durante o período de 14 dias antes da cirurgia até 14 dias após a cirurgia, além de uma dieta normal (ou em vez de parte de uma dieta normal) para o braço de controle (grupo sem intervenção)	28 dias de suplementação nutricional não levaram a novas alterações de peso ou nos níveis de marcadores inflamatórios dos pacientes que já apresentavam caquexia

Continuação Tabela 1 – Descrição dos estudos incluídos nesta revisão.

Autoria / Ano / País	Delineamento dos Ensaaios Clínicos	Objetivos	Amostra/ Tempo de duração	Intervenção	Resultados
Shirai et al. ¹⁵ , 2017, EUA	Randomizado	Avaliar os efeitos da terapia nutricional enriquecida com FO quanto ao tratamento quimioterápico em pacientes com câncer gastrointestinal avançado e na sobrevida	128 pacientes com câncer gastrointestinal 6 meses	Os pacientes no grupo de nutrição enriquecida com FO receberam um ou dois pacotes de suplementos nutricionais orais enriquecidos com FO por dia, de acordo com sua tolerância, que levou ao uso do produto por seis meses. Cada embalagem continha 16g de proteína, 1,1g de EPA, 0,5g de DHA e um total de 355 kcal. Em contraste, os pacientes que não receberam nutrição enriquecida com FO não receberam nenhuma intervenção nutricional	O grupo controle apresentou aumento significativo dos níveis de PCR sérica e nenhuma diferença significativa na massa muscular esquelética e massa corporal magra. Em contraste, o grupo de nutrição enriquecida com FO não apresentou alterações na concentração de PCR sérica e aumentou significativamente a massa muscular esquelética e a massa corporal magra ao longo do tempo, consequentemente, teve melhora na tolerabilidade no prognóstico da quimioterapia
Ueno et al. ¹⁶ , 2022, Japão	Estudo multicêntrico, aberto, randomizado de fase II	Avaliar a eficácia e segurança da gencitabina com um suplemento oral enriquecido com EPA em pacientes com câncer de pâncreas avançado	66 pacientes com câncer pancreático randomizados. Acompanhados por 1 ano, e avaliados em dois momentos, no início e no pós	O grupo controle recebeu monoterapia com gencitabina diário. Enquanto o grupo de intervenção recebeu monoterapia 1.000 mg/m ² de gencitabina, durante os dias 1, 8 e 15, a cada 4 semanas. Enquanto o grupo EPA foi durante os dias 1, 8 e 15, a cada 4 semanas, além da administração do suplemento oral enriquecido com EPA, contendo 1.056 mg de EPA por embalagem, na qual foram administradas, no máximo, dois pacotes por dia	A probabilidade de sobrevivência de 1 ano do grupo EPA foi de 35%, enquanto o grupo que recebeu somente gencitabina foi de 19%. Verificou-se que os efeitos mais benéficos do EPA na sobrevivência foram observados em homens e em pacientes com baixo teor de proteína C reativa
Akita et al. ¹⁷ , 2019, Japão	Controle randomizado	Esclarecer a utilidade do suporte nutricional enriquecido com EPA durante a NACRT para pacientes com câncer pancreáticos	62 pacientes que receberam terapia de quimiorradiação neoadjuvante pré-operatória (NACRT) 5 semanas	Os pacientes designados para o grupo de intervenção (NI) receberam 2 frascos (440 ml) por dia (560 kcal/dia) de suplemento nutricional enriquecido com EPA, durante a NACRT Já o grupo controle recebeu uma dieta normal (ND)	Apenas 14 pacientes no grupo NI consumiram mais de 50% do suplemento fornecido enriquecido com EPA A relação pós/pré de massa muscular esquelética no grupo NI (0,99± 0,060) não foi significativa e foi visivelmente diferente do grupo ND Porém, os pacientes que consumiram 50% do suplemento enriquecido com EPA, tiveram melhores resultados em relação à massa muscular esquelética do que pacientes no grupo ND (p = 0,042)

Continuação Tabela 1 – Descrição dos estudos incluídos nesta revisão.

Autoria / Ano / País	Delineamento dos Ensaios Clínicos	Objetivos	Amostra/ Tempo de duração	Intervenção	Resultados
Sánchez-Lara et al. ¹⁸ , 2014, México	Randomizados	Comparar o efeito do suplemento oral enriquecido com EPA com uma dieta isocalórica na nutrição, clínica e em parâmetros inflamatórios e QVRS em pacientes com NSCLC avançado	92 pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (NSCLC) Avaliados após o primeiro ciclo de quimioterapia (T1) e 84 dias após o segundo ciclo de quimioterapia (T2). 13 meses	Os pacientes do grupo controle (C) foram orientados a seguir uma dieta baseada em menus padronizados de 1400, 1600, 1800, 2000 ou 2200 kcal. Já no grupo experimental (ONS-EPA), os pacientes foram orientados a seguir cardápios padronizados e o consumo de dois recipientes (237 mL cada) por dia, ofertando 590 kcal de energia e 1,1g de EPA. Portanto, nenhuma caloria extra foi fornecida e ambos os grupos receberam dietas isocalóricas	O grupo ONS-EPA teve uma maior significância de ingestão energética e proteica em comparação ao grupo controle, resultando em ganho de massa corporal magra 1,6 a 5 kg em comparação com uma perda de 2,0 a 6 kg no controle. Houve a diminuição dos sintomas de fadiga, perda de apetite e neuropatia

EPA = ácido eicosapentaenóico; FO= Fish oil; IL-1= Interleucina 1, IL-6= Interleucina 6; INF- γ = Interferon Gama; NACRT = Terapia de quimiorradiação neoadjuvante pré-operatória; NSCLC = Small cell lung cancer; ONS-EPA = Suplemento nutricional oral contendo EPA; PCR= Proteína C Reativa; QVRS = Qualidade de Vida Relacionada com a Saúde; SF-36 = Questionário Short Form; TNF- α = Fator de Necrose Tumoral Alfa; ω 3= Ácido Graxo ω mega 3.

DISCUSSÃO

O presente estudo buscou apresentar uma revisão sistemática da literatura sobre os potenciais efeitos do EPA no tratamento da caquexia em pacientes oncológicos. Dentre os 580 artigos filtrados inicialmente, 8 artigos foram selecionados para a amostra final, evidenciando a escassez da temática no âmbito atual.

Estudos do EPA em pacientes oncológicos caquéticos vêm sendo realizados no decorrer das últimas décadas, em razão das propriedades anti-inflamatória e anti-caquética. Há relatos na literatura de estudos realizados em humanos desde 2000¹⁹, os quais avaliaram os possíveis efeitos desse ácido graxo poli-insaturado na atenuação de citocinas pró-inflamatórias e no ganho e/ou manutenção do peso corporal.

Com relação aos ensaios clínicos avaliados, verificou-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 EPA variaram de 0,5 g a 2,0 g/dia, nos 8 estudos avaliados. Em relação ao tempo de administração, Gómez-Candela et al.¹¹ utilizaram, durante o período de 4 semanas, a suplementação em pó enriquecido de EPA em forma de sachês, em pacientes com diagnósticos variados de câncer, em tratamento ambulatorial ou hospitalizados. Já Carvalho et al.¹² e Solís-Martínez et al.¹³ ofereceram a suplementação durante o pré-tratamento antineoplásico, a pacientes na vigência de câncer na cavidade oral e de cabeça

e pescoço; em ambos os estudos, foi ofertado um suplemento nutricional enriquecido com EPA, durante o período de 4 e 6 semanas, respectivamente.

Dentre os artigos selecionados, o estudo de Hanai et al.¹⁴ ofertou 2 embalagens diárias de um suplemento nutricional enriquecido com EPA, durante 28 dias, no intervalo de pré e pós-operatório, para pacientes submetidos à cirurgia antineoplásica. Por outro lado, Shirai et al.¹⁵ e Ueno et al.¹⁶ ofereceram um suplemento enriquecido de EPA, diariamente, durante o período de 6 meses e 1 ano, respectivamente, em pacientes com câncer gastrointestinal e pancreático. Não obstante, Akita et al.¹⁷, bem como os artigos citados anteriormente, utilizaram a suplementação nutricional enriquecida de EPA, em pacientes com câncer pancreáticos em vigência da quimioterapia pré-operatória, durante 5 semanas. Tal heterogeneidade pode estar relacionada à falta de consenso, que acaba impossibilitando a padronização dos estudos e a avaliação da eficácia dos mesmos.

Quando foram avaliados os desfechos, apenas três dos oito artigos selecionados não relataram eficácia da utilização do EPA no tratamento da caquexia do câncer^{12,14,17}. Tais dados podem ser explicados devido aos pacientes em pré-tratamento antineoplásico do artigo de Carvalho et al.¹² estarem em uma intensa resposta inflamatória, considerando a atividade da doença e estadiamento avançado da mesma, havendo, assim, maior concentração de citocinas pró-inflamatórias e proteínas de fase aguda nos pacientes.

Já na amostra do estudo de Hanai et al.¹⁴, os pacientes em condição cirúrgica foram submetidos a um estado de estresse metabólico devido ao trauma cirúrgico, os deixando em uma condição hipermetabólica. Ademais, o paladar dos pacientes na vigência do tratamento quimioterápico teve grande influência, como é apresentado no estudo de Akita et al.¹⁷, refletindo na baixa aceitabilidade da suplementação oral devido ao sabor não agradável, dificultando, assim, o consumo de tal suplemento. Sendo assim, faz-se necessária a junção do manejo imunonutricional com as terapias antineoplásicas para melhores desfechos. Visto que, se faz necessária administração de dosagens maiores de EPA e/ou a maiores períodos de intervenção, para que seja possível atingir os resultados esperados pelos autores, diminuindo, consequentemente, a concentração sérica dos agentes pró-inflamatórios e/ou tendo o aumento/manutenção do peso corporal. Não obstante, tem-se como uma alternativa plausível a alteração da via de administração, a qual é demonstrada pelo estudo de Fietkau et al.²⁰, reportando que a via de administração pela terapia de nutrição enteral (TNE) com EPA melhorou os parâmetros do estado nutricional e funcional em pacientes na vigência de câncer de cabeça e pescoço ou esofágico durante a quimiorradioterapia.

Em relação à redução das concentrações séricas de citocinas pró-inflamatórias, somente dois estudos relataram tais desfechos^{11,13}. Em ambos os artigos, foi observada diminuição significativa nas concentrações séricas de IL-1 β , IL-6, TNF- α e IFN- γ , nos grupos experimentais em comparação aos grupos controles. Essa redução pode indicar um efeito benéfico do EPA na redução de citocinas e mediadores inflamatórios, pela inibição da transcrição de genes pró-inflamatórios, como, por exemplo, a ciclooxigenase-2 (COX-2)^{7,9,10}, como pode ser observado na Figura 1. Tais descobertas corroboram os resultados descritos no estudo de Mocellin et al.²¹, em que foi realizada uma meta análise a partir de nove ensaios clínicos randomizados, que incluiu 698 pacientes com câncer gástrico, submetidos à cirurgia antineoplásica ou a tratamento quimioterápico, que apresentou diminuição dos níveis séricos de IL-6 e TNF- α nos pacientes dos grupos experimentais, evidenciando, assim, o potente papel anti-inflamatório exercido pelo ω -3, em específico, o EPA.

Em relação ao aumento das proteínas séricas, que desempenham um papel de marcadores da sarcopenia causada pela caquexia, como a albumina, somente quatro estudos verificaram tal desfecho^{11,12,15,16}, entretanto, somente um estudo apresentou resultados positivos¹⁶. No estudo de Ueno et al.¹⁶, foi observado aumento significativo dos valores de albumina sérica no grupo intervenção, expressando valor médio da albumina de 3,7 mg/dl após a suplementação do EPA.

Já em relação à redução dos marcadores carcinogênicos, somente duas amostras analisadas apresentaram

resultados favoráveis^{15,16}. Os autores observaram redução da proteína C reativa (PCR) sérica nos grupos de intervenção em comparação ao grupo controle. Os valores das citocinas pró-inflamatórias, mais especificamente a IL-6, estão correlacionados com os valores de PCR, a qual é sintetizada pelos hepatócitos, exercendo papel como marcador inflamatório. Como exemplificado no estudo de Shirai et al.¹⁵, a nutrição enriquecida com EPA ofertada para o grupo de intervenção inibiu o aumento dos níveis de PCR sérica em pacientes com câncer gastrointestinal, tais níveis permaneceram inalterados em pacientes que receberam nutrição enriquecida com EPA ($p = 0,26$). Já os pacientes com câncer pancreático, como descrito no estudo de Ueno et al.¹⁶, apresentaram baixos níveis de PCR sérica, a qual está correlacionada a bom prognóstico. Contudo, verificou-se que tal resultado está correlacionado aos ensaios que já demonstraram os valores de PCR sérica baixos, na qual tiveram melhores resultados em comparação aos que apresentavam valores de PCR alto. Pode-se observar que a suplementação oral enriquecida com EPA sugere efeitos preventivos para a piora do estado nutricional. O efeito do suplemento oral enriquecido com EPA é suficiente para aqueles que apresentam baixo nível de caquexia, mas insuficiente para aqueles com alto nível. Fearon²² classificou a caquexia em três classes, sendo elas pré-caquexia, síndrome de caquexia e caquexia grave. Logo, o suplemento oral enriquecido com EPA pode desempenhar um papel na pré-caquexia¹⁶. Quanto aos estudos analisados, apenas três ensaios demonstraram resultados positivos com relação ao desfecho de aumento e/ou manutenção de peso corporal¹³. Os grupos experimentais que receberam a suplementação apresentaram estabilização do peso corporal, bem como significativa melhora na regulação da massa magra e massa gorda corporal^{13,15,18}. Estes resultados refletem a capacidade que o EPA tem de estimular mediadores lipídicos, por meio das ações da resolvina, protectinas e da produção de maresinas, já que esses compostos lipídicos estão diretamente envolvidos na diminuição de mediadores inflamatórios, visto que tais competem com vias pró-inflamatórias, sendo essas vias de lipoxigenases (LOX) e ciclooxigenases (COX). Essas vias têm como resposta o melhoramento da taxa de renovação muscular gerada através da elevação da captação de aminoácidos pela região periférica dos tecidos e, consequentemente, a redução da proteólise, gerando um equilíbrio positivo entre o anabolismo e o catabolismo muscular, favorecendo, assim, o ganho e/ou manutenção do peso corpóreo²²⁻²⁴.

No que se refere ao desfecho secundário "melhora da qualidade de vida", apenas três estudos avaliaram este desfecho^{11,13,18}. Observou-se que houve significativa diferença entre o grupo controle e o experimental acerca dos escores de fadiga ($p = 0,012$). No grupo experimental, houve redução em 47% da presença de fadiga e melhora

em 25% da função emocional, além de manterem a função física durante o tratamento antineoplásico se comparado ao controle¹³. Assim como foi observado no segundo estudo, o critério de avaliação teve como parâmetro a utilização do questionário *Short Form SF-36*, aplicado em dois momentos distintos, antes e após a suplementação com EPA. No grupo de intervenção, pode-se verificar que tal grupo apresentou melhora, a qual ficou evidenciada pelo aumento da pontuação obtida, sendo a SF-36 mental de $79,82 \pm 23,03\%$ vs. $81,47 \pm 19,82\%$ e a SF-36 física de $44,11 \pm 19,78\%$ vs. $50 \pm 22,22\%$. Além do questionário, o estudo também utilizou a escala visual analógica (VAS) para avaliação dos parâmetros de fome, apetite, saciedade e capacidade alimentar através de uma pontuação (1 a 10). Verificou-se que o grupo de intervenção relatou mais saciedade, refletindo na avaliação da sensação de fome, que foi menor no grupo de intervenção em comparação ao grupo controle (1,87 vs. 2,87 pontos)¹¹. Já o estudo de Sánchez-Lara et al.¹⁸, que avaliou pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (NSCLC), verificou que a fadiga, perda de apetite e neuropatia tiveram diminuição no grupo de intervenção após a utilização da suplementação enriquecido com EPA, que resultou em aumento considerável na qualidade de vida de 11,1%. Tais achados estão relacionados aos parâmetros de perda de peso e composição corporal, os quais expressaram melhora com a suplementação do EPA, influenciando diretamente na qualidade de vida.

Em resumo, podem ser destacados como fatores limitantes desta revisão a utilização das diferentes dosagens de EPA, o método de administração, pequenas amostras, perdas das amostras no decorrer dos estudos, mal tolerabilidade das fórmulas devido a sintomas gastrointestinais e ao sabor, heterogeneidade quanto ao tipo de câncer e tratamento e ao curto período de intervenção, o que impossibilitou a comparação entre os estudos. Portanto, estas limitações são questões a serem levadas em consideração para a elaboração de futuros estudos.

CONCLUSÃO

Conclui-se que a utilização do EPA na terapia complementar do tratamento da caquexia do câncer apresenta resultados benéficos, com aumento/manutenção do peso corporal, manutenção da massa magra, assim como, incremento da ingestão alimentar. A suplementação com EPA tem muito a contribuir na melhora do prognóstico clínico e nutricional dos pacientes acometidos com a caquexia tumoral, porém, se faz necessária a realização de mais ensaios clínicos randomizados, com maiores períodos de intervenção, visto que tais informações tendem a contribuir para definição de um consenso entre a dosagem e o modo de administração do imunonutriente.

REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional de Câncer. O que é câncer? Rio de Janeiro: INCA; 2020.
2. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2019.
3. Carruba G, Cocciadiferro L, Di Cristina A, Granata OM, Dolce-mascolo C, Campisi I, et al. Nutrition, aging and cancer: lessons from dietary intervention studies. *Immun Ageing*. 2016;13:13.
4. Horie LM, Barrère APN, Castro MG, Alencastro MG, Alves JTM, Bello PPD, et al. Diretriz BRASPEN de terapia nutricional no paciente com câncer. *BRASPEN J*. 2019;34(Supl 1):2-32.
5. Silva MPN. Síndrome da anorexia-caquexia em portadores de câncer. *Rev Bras Cancerol*. 2006;52(1):59-77.
6. Maia FMM, Santos EB, Reis GE. Estresse oxidativo e lipoproteínas plasmáticas em pacientes com câncer. *Einstein (São Paulo)*. 2014;12(4):480-4.
7. Gorjao R, Santos CMMD, Serdan TDA, Diniz VLS, Alba-Loureiro TC, Cury-Boaventura MF, et al. New insights on the regulation of cancer cachexia by N-3 polyunsaturated fatty acids. *Pharmacol Ther*. 2019;196:117-34.
8. Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr*. 2017;36(1):11-48.
9. Carmo MCNS, Correia MITD. A importância dos ácidos graxos ômega-3 no câncer. *Rev Bras Cancerol*. 2009;55(3):279-87.
10. Santos JS, Neves AS, Jordão ISC. Uso de imunomodulador w-3 em pacientes oncológicos. *Cadernos UniFOA*. 2013;8(1):113-21.
11. Gómez-Candela C, Villarino Sanz M, Horrisberger A, Loria Kohen V, Bermejo LM, Zamora Auñón P. Evaluación de la eficacia de un suplemento oral en polvo enriquecido con ácido eicosapentaenoico em un grupo de pacientes com câncer. *Nutr Hosp*. 2011;26(6):1385-93.
12. Carvalho TC, Cruz BCS, Viana MS, Martucci RB, Saraiva DCA, 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.
13. Solís-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.
14. 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 ω-3 fatty acids during the perioperative period for head and neck carcinomas. *Jpn J Clin Oncol*. 2018;48(4):356-61.
15. Shirai Y, Okugawa Y, Hishida A, Ogawa A, Okamoto K, Shintani M, et al. Fish oil-enriched nutrition combined with systemic chemotherapy for gastrointestinal cancer patients with cancer cachexia. *Sci Rep*. 2017;7(1):4826.
16. Ueno M, Sugimori K, Taguri M, Ohkawa S, Kobayashi S, Miwa H, et al. Randomized phase II study of gemcitabine monotherapy vs. gemcitabine with an EPA-enriched oral supplement in advanced pancreatic cancer. *Nutr Cancer*. 2022;74(1): 122-30.
17. Akita H, Takahashi H, Asukai K, Tomokuni A, Wada H, Marukawa S, et al. The utility of nutritional supportive care with an eicosapentaenoic acid (EPA)-enriched nutrition agent during pre-operative chemoradiotherapy for pancreatic cancer: prospective randomized control study. *Clin Nutr ESPEN*. 2019;33:148-53.
18. Sánchez-Lara K, Turcott JG, Juárez-Hernández E, Nuñez-Valencia C, Villanueva G, Guevara P, et al. Effects of an oral nutritional supplement containing eicosapentaenoic acid on nutritional and

- clinical outcomes in patients with advanced non-small cell lung cancer: randomised trial. *Clin Nutr.* 2014;33(6):1017-23.
19. Wigmore SJ, Barber MD, Ross JA, Tisdale MJ, Fearon KC. Effect of oral eicosapentaenoic acid on weight loss in patients with pancreatic cancer. *Nutr Cancer.* 2000;36(2):177-84.
 20. Fietkau R, Lewitzki V, Kuhnt T, Hölscher T, Hess CF, Berger B, et al. A disease-specific enteral nutrition formula improves nutritional status and functional performance in patients with head and neck and esophageal cancer undergoing chemoradiotherapy: results of a randomized, controlled, multicenter trial. *Cancer.* 2013;119(18):3343-53.
 21. Mocellin MC, Fernandes R, Chagas TR, Trindade EBSM. A meta-analysis of w-3 polyunsaturated fatty acids effects on circulating acute-phase protein and cytokines in gastric cancer. *Clin Nutr.* 2018;37(3):840-50.
 22. Fearon KCH. Cancer cachexia: developing multimodal therapy for a multidimensional problem. *Eur J Cancer.* 2008;44(8):1124-32.
 23. Calder PC. Omega-3 fatty acids and inflammatory processes: from molecules to man. *Biochem Soc Trans.* 2017;45(5):1105-15.
 24. 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.

Local de realização do estudo: Universidade de Taubaté - Departamento de Enfermagem e Nutrição, Taubaté, SP, Brasil.

Conflito de interesse: Os autores declaram não haver.