

# Efeito do ômega 3 no câncer de mama: revisão sistemática de literatura

*Effect of omega 3 on breast cancer: systematic literature review*

Efecto de los omega 3 en el cáncer de mama: revisión sistemática de la literatura

Milena Hauana Wakatsuki<sup>1</sup>

Vanessa Roriz Ferreira de Abreu<sup>2</sup>

<sup>1,2</sup>Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-Go), Escola de Ciências Sociais e da Saúde (ECISS). Goiânia (GO), Brasil.

<sup>1</sup>E-mail: milena.w.nutri@gmail.com. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0001-8575-8520>

**Endereço para correspondência:** Faculdade de Nutrição. Praça Universitária, 1440 - Setor Leste Universitário. Goiânia (GO), Brasil. CEP: 74605-010. Goiânia - GO. Telefone: 62 3946-1097.

<sup>2</sup>E-mail: [vanessa\\_roriz@hotmail.com](mailto:vanessa_roriz@hotmail.com). Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0003-3796-7242>

## RESUMO

**Introdução:** A dietoterapia no tratamento oncológico é essencial para melhorar o prognóstico do paciente, visando atenuar os efeitos colaterais da terapia. **Objetivo:** avaliar, por meio de uma revisão de literatura sistemática, os resultados da suplementação dos ácidos graxos ômega 3 durante o tratamento do câncer de mama feminino. **Método:** As buscas nas bases de dados Pubmed, SciELO e Capes incluíram trabalhos publicados a partir de 2012, com os seguintes descritores: *breast cancer, breast neoplasms, fatty acids, omega-3, eicosapentaenoic acid, docosahexaenoic acid, câncer*. Foram incluídos na análise os artigos originais que abordaram o tratamento do câncer de mama e suplementação de ômega 3, com análise do índice de massa corporal (IMC), tipo e tempo de terapia, bem como a dose administrada por dia. **Resultados:** Dos 9 estudos encontrados, foi analisado o tratamento hormonal com Inibidores de Aromatase, observando a artralgia, com resultados contraditórios e a reabsorção óssea, com resultado satisfatório. Com relação ao tratamento quimioterápico, tanto adjuvante como neoadjuvante, foram encontrados artigos com objetivos e resultados distintos. Apenas um estudo exclusivamente cirúrgico foi encontrado, do qual buscou avaliar os parâmetros imunológicos das pacientes com câncer de mama. **Conclusão:** Todas as pesquisas evidenciaram alguma

resposta positiva com a suplementação. Os principais efeitos da suplementação observados foram redução da agressividade do tumor e melhora em alguns parâmetros como sobrevida, efeitos colaterais, perfil lipídico e densidade mamária.

**Palavras-chaves:** neoplasia da mama. câncer de mama. terapia nutricional. ácidos Graxos ômega-3.

## ABSTRACT

**Introduction:** Diet therapy in cancer treatment is essential to improve the patient's prognosis, aiming to attenuate the side effects of the therapy. **Objective:** to evaluate, through a systematic literature review, the results of omega-3 fatty acid supplementation during the treatment of female breast cancer. **Method:** Searches in Pubmed, SciELO and Capes databases included works published from 2012 onwards, with the following descriptors: breast cancer, breast neoplasms, fatty acids, omega-3, eicosapentaenoic acid, docosahexaenoic acid, cancer. Original articles that addressed breast cancer treatment and omega-3 supplementation, with analysis of body mass index (BMI), type and duration of therapy, as well as the dose administered per day were included in the analysis. **Results:** Of the 9 studies found, hormonal treatment with Aromatase Inhibitors was analyzed, observing arthralgia, with contradictory results, and bone resorption, with satisfactory results. Regarding chemotherapy, both adjuvant and neoadjuvant, articles were found with different objectives and results. Only one exclusively surgical study was found, which sought to assess the immunological parameters of patients with breast cancer. **Conclusion:** All studies showed some positive response to supplementation. The main effects of supplementation observed were a reduction in tumor aggressiveness and improvement in some parameters such as survival, side effects, lipid profile and breast density.

**Keywords:** breast neoplasms. breast cancer. nutrition therapy. fatty acids, omega-3.

## RESUMEN

**Introducción:** La dietoterapia en el tratamiento del cáncer es fundamental para mejorar el pronóstico del paciente, con el objetivo de atenuar los efectos secundarios de la terapia. **Objetivo:** evaluar, a través de una revisión sistemática de la literatura, los resultados de la suplementación con ácidos grasos omega 3 durante el tratamiento del cáncer de mama femenino. **Método:** Las búsquedas en las bases de datos Pubmed, SciELO y Capes incluyeron trabajos publicados a partir de 2012, con los siguientes descriptores: *breast cancer, breast neoplasms, fatty acids, omega-3, eicosapentaenoic acid, docosahexaenoic acid, câncer*. Se incluyeron en el análisis artículos originales que abordaran el tratamiento del cáncer de mama

y la suplementación con omega 3, con análisis del índice de masa corporal (IMC), tipo y duración de la terapia, así como la dosis administrada por día. **Resultados:** De los 9 estudios encontrados se analizó el tratamiento hormonal con Inhibidores de la Aromatasa, observándose artralgiás, con resultados contradictorios, y reabsorción ósea, con resultados satisfactorios. En cuanto a la quimioterapia, tanto adyuvante como neoadyuvante, se encontraron artículos con diferentes objetivos y resultados. Solo se encontró un estudio exclusivamente quirúrgico, que buscó evaluar los parámetros inmunológicos de pacientes con cáncer de mama. **Conclusión:** Todos los estudios mostraron alguna respuesta positiva a la suplementación. Los principales efectos de la suplementación observados fueron la reducción de la agresividad tumoral y la mejora de algunos parámetros como la supervivencia, los efectos secundarios, el perfil lipídico y la densidad mamaria.

**Palabras clave:** neoplasia de mama. cáncer de mama. terapia nutricional. ácidos grasos omega-3.

## INTRODUÇÃO

O câncer é uma doença de preocupação global, devido ao crescente aumento de casos, por ser a segunda maior causa de morte em todo o mundo atualmente<sup>1</sup>. No Brasil, a estimativa de câncer para o triênio 2020-2022 é de 625 mil novos casos de câncer, para cada um dos anos, sendo 66 mil só de câncer de mama, sendo o mais prevalente na população feminina<sup>2</sup>.

O câncer de forma geral, é uma condição que apresenta como característica comum o crescimento desordenado de células, das quais podem vir a se espalhar pelo corpo<sup>3</sup>. O desafio do tratamento é garantir a manutenção da qualidade de vida do paciente, tendo em vista que essas terapias trazem inúmeros efeitos colaterais negativos, sendo extremamente necessário um planejamento nutricional, da qual contenha os nutrientes responsáveis por diminuir tais efeitos<sup>4</sup>.

O desenvolvimento e progressão do câncer de mama são influenciados por fatores como o sedentarismo, agentes mutagênicos, radiação, hábitos alimentares, consumo de álcool e obesidade, que é uma condição clínica relevante para o surgimento deste tumor maligno<sup>3,5</sup>. Sendo assim, os pacientes oncológicos geralmente apresentam alterações na composição corporal, como aumento de tecido adiposo, diminuição de massa magra e desenvolvimento de alterações metabólicas<sup>4</sup>. Essas características tornam a doença mais agressiva e com mais complicações em seu prognóstico, sendo ideal, para um tratamento mais tranquilo, o perfil de pacientes eutróficos, com peso corporal e consumo de macro e micronutrientes adequados<sup>6</sup>.

A partir do diagnóstico preciso e a realização do estadiamento, é traçado o tipo de tratamento que será realizado<sup>7</sup>. Existem atualmente diferentes tratamentos para o câncer, onde é possível levar a célula cancerosa a realizar apoptose, ocorrendo neste procedimento, também a morte do tecido saudável. As principais formas de tratamento ocorrem através da cirurgia, do qual consiste na remoção total ou parcial do tumor, a radioterapia e quimioterapia, que são tratamentos que lisam as células cancerosas através da radiação e medicação, respectivamente, podendo ser realizadas de maneira conjunta, de forma neoadjuvante, ou como tratamento principal, considerado como adjuvante<sup>3</sup>.

Tais tratamentos podem causar danos à saúde e possuem efeitos adversos, como perda de apetite, perda de massa magra, náuseas, fadiga, entre outros<sup>3</sup>. Sendo assim, é importante o estudo da função dos nutrientes na terapia nutricional, visando melhorar o prognóstico do tratamento do câncer, assim como outros possíveis efeitos<sup>1</sup>.

Dentre os nutrientes estudados como manejo adjuvante no tratamento do câncer de mama, está o ácido graxo poli-insaturado ômega 3 (PUFA  $\Omega$ -3), que representa um grupo de ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa (PUFAs), sendo que os seus principais tipos incluem o Ácido Alfa linoléico (ALA), de origem vegetal (soja, canola e linhaça), e os ácidos eicosapentaenoico (EPA) e docosahexaenóico (DHA), provenientes de peixes e crustáceos marinhos<sup>8</sup>.

A relação do PUFA  $\Omega$ -3 com o câncer de mama tem se mostrado positiva, por desempenhar um importante papel no tratamento do câncer, reduzir os efeitos colaterais das terapias, ajudar na preservação de massa magra e controle do peso. Diante do exposto, este estudo objetivou analisar os efeitos da suplementação do PUFA  $\Omega$ -3 como terapia adjuvante no tratamento de pacientes com câncer de mama, por meio de uma revisão sistemática da literatura.

## MATERIAIS E MÉTODOS

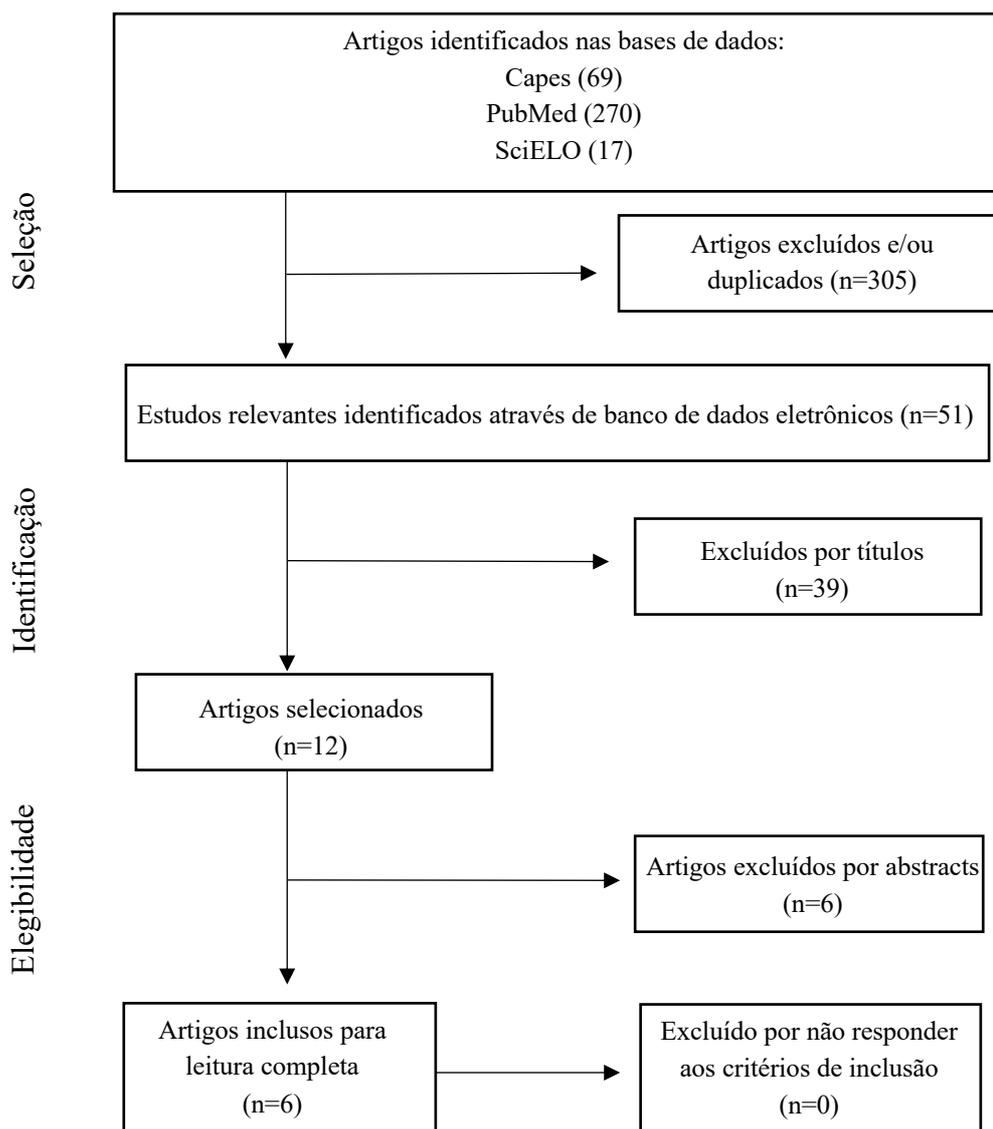
Foi realizada uma revisão bibliográfica sistemática. As bases de dados utilizadas foram PubMed, Capes e SciELO, com os seguintes descritores e seus respectivos termos em inglês: câncer de mama (*breast cancer*), neoplasias da mama (*breast neoplasms*), ácidos graxos ômega-3 (*fatty acids, omega-3*), ácido eicosapentaenoico (*eicosapentaenoic acid*), ácidos docosa-hexaenóicos (*docosahexaenoic acid*), câncer (*cancer*).

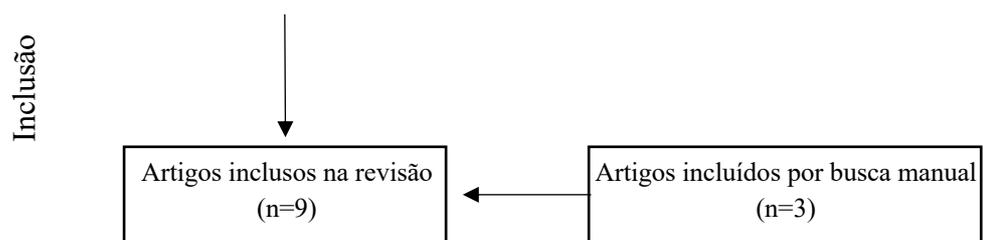
Os critérios de inclusão foram artigos originais e relato de caso, pois, apesar de não ser uma pesquisa original, são capazes de comprovar e demonstrar a teoria através da vivência, além disso, foram selecionados estudos em humanos, que abordavam o tema de câncer de

mama, tipo de tratamento e uso de PUFA  $\Omega$ -3. Foram escolhidos artigos publicados nos últimos 10 anos, no idioma inglês, português e espanhol.

Os critérios de exclusão foram artigos que abordavam outros tipos de câncer, prevenção do câncer de mama, pós-tratamento do câncer de mama, nutrientes que não PUFA  $\Omega$ -3 ou o PUFA  $\Omega$ -3 associado a outro nutriente, de modo que não fosse possível analisá-lo separadamente. Foram excluídos também, livros, monografias, dissertações e teses, artigos de revisão e pesquisas originais *in vitro* e *in vivo*.

Os critérios para seleção foram baseados na relevância do tema, ou seja, que abordavam sobre alguma fase do tratamento de câncer de mama e utilização de PUFA  $\Omega$ -3. Os artigos foram selecionados a partir da leitura do título, do qual estiveram de acordo com o tema, e em seguida, na leitura do resumo foi determinada a seleção do artigo. Os artigos que se adequaram a esses critérios foram lidos por completo e incluídos na pesquisa, conforme fluxograma da Figura 1.





**Figura 1.** Fluxograma do processo de seleção de artigos

## RESULTADOS

**Tabela 1.** Principais características dos estudos selecionados sobre suplementação de PUFA  $\Omega$ -3 no tratamento do câncer de mama.

Autor/ano/local	Tipo de estudo	População do estudo	Objetivo	IMC	Tratamento	Suplementação	Principais resultados
		N/idade				Dose/Tempo	
Hutchins-Wies et al., 2014, EUA	Estudo piloto randomizado duplo-cego	31, 48-84 anos	Analisar a relação de alta dose de suplementação de PUFA $\Omega$ -3 em pacientes com CM e tratamento IA com redução da reabsorção óssea	58% com sobrepeso ou obesidade	Hormonal adjuvante com IA	7 cápsulas/dia contendo 4g EPA + DHA (2520 mg EPA, 1680 mg DHA). Por 3 m.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ácido araquidônico e a razão PUFA <math>\Omega</math>-6: PUFA <math>\Omega</math>-3 diminuíram no grupo suplementado (<math>p &lt; 0,05</math>);</li> <li>- Marcadores inflamatórios não foram alterados;</li> <li>- Maior IMC associado com alta hs-CRP (<math>P = 0,003</math>);</li> <li>- Redução da reabsorção óssea no grupo suplementado em comparação com placebo (<math>P &lt; 0,05</math>)</li> </ul>
Hershman et al., 2015, EUA	Estudo multicêntrico duplo-cego randomizado	249, pós-menopausa	Analisar a suplementação de PUFA $\Omega$ -3 na redução da dor e rigidez em mulheres com CM em estágio inicial	Não avaliado	Hormonal adjuvante com IA	3,3 g/dia de PUFA $\Omega$ -3; 560 mg de EPA mais DHA em proporção de 40:20. Por 24 sem.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diminuição dos níveis de triglicerídeos no grupo suplementado (<math>p = 0,01</math>) e aumento de HDL (<math>p = 0,007</math>);</li> <li>- No longo prazo não houve diferença significativa de HDL entre os grupos;</li> <li>- Melhora da artralgia em ambos os grupos</li> </ul>
Mansara et al., 2015, Índia	Relato de caso	5, 34-60 anos	Analisar a suplementação de PUFA $\Omega$ -3 e a melhora o status antioxidante em mulheres em tratamento de CM	17,8 – 30,7 kg/m <sup>2</sup>	Quimioterapia	EPA 180mg + DHA 120mg, 4 a 6 COP por dia. Por 130-188 d	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aumento significativo nos níveis de SOD, CAT e GRx após suplementação (<math>p &lt; 0,01</math>);</li> <li>- Aumento significativo nos valores de ORAC no grupo suplementado (<math>p &lt; 0,01</math>)</li> </ul>
Sandhu et al., 2015, EUA	Estudo longitudinal randomizado	241, 35-75 anos	Determinar se o IMC afeta a relação entre densidade absoluta da mama e o consumo de PUFA $\Omega$ -3	50% com excesso de peso	Quimioterapia (Tamoxifeno e Raloxifeno)	1.860 mg de EPA + 1.500 mg de DHA por dia. Por 24 m	<ul style="list-style-type: none"> <li>- O DHA diminuiu a densidade absoluta da mama em pacientes com IMC &gt; 29 (<math>p = 0,0076</math>).</li> <li>- O EPA não obteve resposta na densidade mamária</li> </ul>
Darwito et al., 2016, Indonésia	Randomizado, duplo-cego, controlado	48, 25-60 anos	Efeito da suplementação do PUFA $\Omega$ -3 na expressão Ki-67, VEGF, e OS de pacientes com CM	Não avaliado	NeoCT padrão, CAF e mastectomia	1 g/dia de PUFA $\Omega$ -3 COP. Por 51 d	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diminuição significativa dos níveis de expressão de Ki-67 e VEGF em pacientes suplementados (<math>p &lt; 0,001</math>);</li> <li>- Melhora de OS e a PFS (<math>p = 0,048</math>, <math>p = 0,015</math> respectivamente)</li> </ul>

Lustberg et al., 2017, EUA	Randomizado, duplo-cego, controlado	35, pós-menopausa - média 59,5 anos	Avaliar se o PUFA $\Omega$ -3 tem propriedades anti-inflamatórias e se podem reduzir os sintomas do IA	Não avaliado	Hormonal adjuvante com IA	4,3 g/dia de PUFA $\Omega$ -3. Por 24 sem.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- A dor nas articulações no tratamento foi igual em ambos os grupos (<math>p=0,79</math>);</li> <li>- Aumento do Bem-Estar Funcional após suplementação (<math>p&lt;0,05</math>);</li> <li>- Aumento significativo na RBC no grupo suplementado (<math>p&lt;0,001</math>)</li> </ul>
Paixão et al., 2017, Brasil	Randomizado duplo-cego controlado	37, 18-70 anos	Avaliar os efeitos da COP enriquecidos com EPA e DHA em parâmetros nutricionais e imunológicos de pacientes com CM	Maioria com excesso de peso	Suplementação após o diagnóstico, antes da cirurgia	2 g/dia de óleo de peixe, contendo 1,8 g de PUFA $\Omega$ -3. Por 30 d.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aumento plasmático de EPA (<math>p=0,004</math>), DHA (<math>p=0,007</math>);</li> <li>- Porcentagens de LT CD4 e hsCRP semelhante ao basal, no grupo suplementado;</li> <li>- Não foram observadas alterações nos parâmetros antropométricos nem nos níveis séricos de citocina pró-inflamatória e prostaglandina E2</li> </ul>
Shen et al., 2018, EUA	Estudo multicêntrico randomizado controlado	249, média de 59 anos	Analisar a suplementação de PUFA $\Omega$ -3 para a artralgia de IA	IMC médio de 28,8 kg/m <sup>2</sup>	Hormonal adjuvante com IA	3,3 g/dia; 560 mg de EPA mais DHA em proporção de 40:20. Por 24 sem.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pacientes com IMC<math>\geq</math>30 kg/m<sup>2</sup> suplementados tiveram significativa redução na pior dor do BPI, dor média, e interferência em 24 semanas (<math>p=0,02</math>; <math>p=0,002</math>; <math>p=0,009</math>);</li> <li>- No período de 12 semanas não foi visto melhora, mesmo no grupo suplementado</li> </ul>
De la Rosa Oliva et al., 2019, México	Ensaio randomizado, duplo-cego	53, 18-80 Anos	Avaliar os efeitos dos PUFA $\Omega$ -3 sobre a toxicidade, efeitos colaterais, CC, PC e qualidade de vida em mulheres com CMLA	Maioria de sobrepeso	NeoCT	2,4 g/dia de PUFA $\Omega$ -3 (EPA 1,6g e DHA 0,8 g). Por 3-6 m	<ul style="list-style-type: none"> <li>- O grupo suplementado não apresentou alteração na CC, PC ou toxicidade por NeoCT;</li> <li>- Melhora significativa, após suplementação, apenas na xerostomia (<math>p=0,0001</math>)</li> </ul>

Siglas e abreviaturas: BPI: Breve Inventário de Dor ou Brief Pain Inventory; CAF: Ciclofosfamida-doxorrubicina-5'fluorouracil; CAT: catalase; CC: Composição Corporal; CM: Câncer de Mama (sigla não consagrada na literatura); CMLA: Câncer de Mama Localmente Avançado (sigla não consagrada na literatura); COP: Cápsula de óleo de peixe; DHA: Ácido Docosaheptaenoico; D na coluna tempo: dias; EPA: Ácido Eicosapentaenoico; EUA: Estados Unidos da América; GRx: glutatona redutase; HDL: Lipoproteína de Alta Densidade; hsCRP: Proteína C-reativa de Alta Sensibilidade; IA: Inibidores da Aromatase; IMC: Índice de Massa Corporal; Ki-67: Proteína Humana Codificada Pelo Gene MKI67; LT CD4: Linfócitos T Auxiliares; M na coluna tempo: meses; N: número; NeoCT: Quimioterapia Neoadjuvante; ORAC: Capacidade de absorção de radicais de oxigênio; OS: Sobrevida Global; PC: Perfil Cardiometabólico; PFS: Sobrevida Livre de Progressão; PUFA  $\Omega$ -3: Ácidos Graxos Poliinsaturados Ômega-3; PUFA  $\Omega$ -6: Ácidos Graxos Poliinsaturados Ômega-6; RBC: Amostras de glóbulos vermelhos; Sem. na coluna tempo: semanas; SOD: Superóxido dismutase; VEGF: Fator de Crescimento Endotelial Vascular.

Os nove estudos encontrados para análise da suplementação de PUFA  $\Omega$ -3 no tratamento de câncer de mama eram do tipo multicêntricos, piloto e ensaio randomizado, duplo-cego, controlado; relato de caso; e estudo longitudinal randomizado. Os locais dos estudos foram o Brasil, Estados Unidos, Índia, Indonésia e México, com a população variando entre 5 e 249 mulheres, com idades entre 18 e 80 anos. Os tratamentos analisados foram quimioterapia, hormonioterapia e cirurgia, conforme apresentado na tabela 1.

A suplementação do PUFA  $\Omega$ -3 encontrada nos estudos variou entre 1g por dia e 4,3g por dia. O tempo de tratamento variou entre 30 dias (1 mês) a 24 meses. A oferta dos ácidos graxos insaturados foi relacionada com agressividade do tumor, sobrevida dos pacientes, marcadores inflamatórios, efeito antioxidante, contagem de linfócitos, artralgia, efeitos colaterais do tratamento (xerostomia, reabsorção óssea, toxicidade, qualidade de vida), perfil lipídico, composição corporal, IMC e densidade mamária.

De acordo com os estudos de Darwito et al.<sup>9</sup>, Mansara et al.<sup>10</sup> e Paixão et al.<sup>11</sup>, foi possível perceber que a suplementação de PUFA  $\Omega$ -3 no tratamento do câncer de mama levou a uma redução da agressividade do tumor, e conseqüentemente, uma melhora de sobrevida, através da diminuição do Ki-67 e do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF). Houve também, aumento do superóxido dismutase (SOD), da catalase (CAT) e glutathione redutase (GRx), demonstrando um grande potencial antioxidante da suplementação do PUFA  $\Omega$ -3, com um aumento nos valores do exame de capacidade de absorção de radicais de oxigênio (ORAC). No entanto, não foi observada alteração dos níveis séricos de prostaglandina E2 (PGE2) na pesquisa de Paixão et al.<sup>11</sup>, podendo estar relacionado com o tempo de suplementação ou o tipo de tratamento.

Com relação ao sistema imunológico, as pesquisas Hutchins-Wies et al.<sup>12</sup> e Paixão et al.<sup>11</sup> não encontraram alterações nos marcadores inflamatórios, nos níveis séricos de citocinas pró-inflamatórias e PGE2. No entanto, foi percebido que o grupo suplementado conseguiu manter os níveis de Linfócitos T Auxiliares (LT CD4) e Proteína C-reativa de alta sensibilidade (hsCRP) enquanto o grupo placebo teve aumento do hsCRP e diminuição do LT CD4. Além disso, foi observado que os níveis de hsCRP eram mais altos em mulheres com um índice de massa muscular (IMC) mais elevado.

No tratamento com inibidores da aromatase (IA) é muito comum o aumento e desenvolvimento de dor, assim, a pesquisa de Shen et al.<sup>13</sup> observou melhora da dor do

Breve Inventário de Dor (BPI) e dor média, nas mulheres suplementadas, enquanto a Hershman et al.<sup>14</sup> perceberam melhora da artralgia em ambos os grupos. Porém, a pesquisa de Lustberg et al.<sup>15</sup> não conseguiu perceber esta melhora na artralgia, sendo a dor igual em ambos os grupos, se tornando difícil afirmar que a suplementação melhora o processo de dor nas articulações.

Os tratamentos de câncer de mama geram inúmeros efeitos colaterais, e algumas pesquisas analisaram o possível efeito da suplementação de PUFA  $\Omega$ -3 na melhora dessas reações adversas. Os resultados encontrados nas pesquisas de Hutchins-Wies et al.<sup>12</sup>, De la Rosa Oliva et al.<sup>4</sup> e Lustberg et al.<sup>15</sup>, foram que a suplementação pode reduzir a reabsorção óssea, diminuir a xerostomia e melhorar de maneira geral o bem-estar, respectivamente. No caso do tratamento de quimioterapia neoadjuvante (NeoCT), não foi percebido diminuição da toxicidade gerada pelo tratamento.

A relação da suplementação de PUFA  $\Omega$ -3 com o perfil lipídico foi analisada em vários estudos, sendo evidenciada uma diminuição dos triglicerídeos, aumento da lipoproteína de alta densidade (HDL), em curto prazo de tratamento, aumento tanto do EPA quanto do DHA. Além disso, na pesquisa de Hutchins-Wies et al.<sup>12</sup> houve uma diminuição do ácido araquidônico nos grupos suplementados, sendo um parâmetro positivo para o tratamento do câncer de mama. Já com relação ao perfil cardiometabólico, De la Rosa Oliva et al.<sup>4</sup> não perceberam alteração com a suplementação.

O uso de PUFA  $\Omega$ -3 não gerou diferenças de composição corporal nos estudos de tratamento de câncer de mama, analisados nas pesquisas de De la Rosa Oliva et al.<sup>4</sup>, e Paixão et al.<sup>11</sup>. No entanto, mulheres com IMC > 29 kg/m<sup>2</sup> podem se beneficiar com a suplementação, para a melhora do perfil lipídico ou da percepção de redução da densidade mamária com o aumento do DHA, segundo Sandhu et al.<sup>16</sup>.

## **DISCUSSÃO**

O câncer é uma doença crônica não transmissível (DCNT), de caráter multifatorial, com característica de desenvolvimento incontrolável e desordenado das células, ou seja, é incapaz de realizar apoptose, possuindo a capacidade de se multiplicar de forma rápida e agressiva<sup>17</sup>. Esse crescimento celular é classificado como não

controlado, sendo denominado como neoplasia ou tumor maligno, onde a característica geral apresentada é de maior autonomia, crescimento rápido, invasão de outros tecidos, sendo células com estrutura diferente das do tecido normal, ou seja, são atípicas, com massa pouco delimitada, sendo frequente a ocorrência de metástases<sup>18</sup>.

A imunidade é um dos fatores que interferem diretamente no crescimento, resistência e progressão tumoral<sup>9</sup>. Um dos efeitos encontrados no estudo de Paixão et al.<sup>11</sup>, com relação a imunidade é que a suplementação de PUFA  $\Omega$ -3 manteve os níveis séricos do hsCRP e LT CD4+ semelhante aos valores basais. Já no grupo placebo, foi observado a diminuição desses linfócitos circulantes, devido a produção de substâncias supressoras pelas células tumorais. Porém, o linfócito T citotóxicos (LT CD8+) não teve alteração, mesmo no grupo placebo, mas com a diminuição dos LT CD4+ é possível que eles fiquem prejudicados, tendo em vista que, para sua ativação, é necessário que o linfócito auxiliar exerça sua função. Posto isto, a suplementação de PUFA  $\Omega$ -3 parece atuar positivamente na imunidade adaptativa, ajudando a prevenir a imunossupressão gerada pela cirurgia, diminuindo também a chance de metástase.

O PUFA  $\Omega$ -3, além de ter um papel na regulação da sinalização e das repostas celulares, é considerado um agente anti-inflamatório<sup>9</sup>, devido a modulação de produção de citocinas pró-inflamatórias e diminuição de produção da interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa)<sup>4</sup>. Porém, no estudo de Lustberg et al.<sup>15</sup>, a suplementação não reduziu o receptor do fator de necrose tumoral-2 (TNFr-2) e interferiu pouco na IL-6. O aumento do estado inflamatório também pode ser gerado pela proteína C reativa (PCR), que segundo Paixão e colaboradores<sup>11</sup>, é comumente produzida na fase aguda. Os pacientes suplementados, em seu estudo, apresentaram PCR mais regulado, ou seja, mantiveram semelhante ao nível basal. No entanto, as citocinas pró-inflamatórias, não apresentaram alteração, com valores semelhantes em ambos os grupos, fato que pode ser atribuído à quantidade ou duração de suplementação insuficiente para demonstrar eficácia. Nos estudos de Hutchins-Wies et al.<sup>12</sup> e Lustberg et al.<sup>15</sup>, a suplementação não apresentou alteração nos marcadores inflamatórios, nem redução da inflamação no tratamento com IA, levantando uma hipótese de que talvez este tratamento ou outro fator possa ter bloqueado o efeito anti-inflamatório do suplemento.

A dieta, além de ter um papel notável na prevenção, é muito importante para o tratamento<sup>19</sup>. Uma de suas características é controlar os efeitos colaterais indesejados da

terapia, alterações metabólicas e catabólicas geradas pelo câncer, melhorando também, questões como o estresse oxidativo, modulação imunoinflamatória a fim de reduzir complicações, tempo de tratamento e mortalidade<sup>20</sup>.

A má alimentação associada à saúde debilitada, sugerem uma diminuição dos antioxidantes, o que leva ao aumento das espécies reativas de oxigênio (EROs). Esse estresse oxidativo pode produzir efeitos colaterais, como cardiotoxicidade, nefrotoxicidade e neuropatia periférica, resultando num prognóstico mais difícil. Em mulheres suplementadas com PUFA  $\Omega$ -3, foi possível observar um aumento dos níveis de SOD, CAT e GRx, indicando melhora na proteção celular durante a quimioterapia<sup>10</sup>.

Não existe um tratamento específico para a dor articular, no entanto é comum o uso de medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), dos quais não possuem comprovação de eficácia no tratamento com IA, além de apresentarem efeitos colaterais graves<sup>13</sup>. Sendo assim, muitas pesquisas buscaram analisar o efeito do PUFA  $\Omega$ -3 neste tratamento, principalmente com relação a artralgia. Uma das pesquisas observou melhora da artralgia em ambos os grupos, sendo difícil afirmar que a suplementação melhora este sintoma. Segundo Hershman et al.<sup>14</sup>, na literatura é descrito que a amplitude do efeito placebo pode variar entre 6% e 59%, o encontrado na pesquisa foi de 50%, sendo maior do que o esperado pelo autor, podendo estar relacionado com o fato de que a artralgia pode melhorar com o tempo. A manifestação da dor foi o mesmo em ambos os grupos, mas a gravidade da dor foi menor no grupo placebo, possivelmente devido aos componentes presentes no suplemento placebo. Mesmo Lustberg e colaboradores<sup>15</sup> utilizando uma dose maior do que a pesquisa anterior, a resposta a dor continuou igual em ambos os grupos, sendo sugestivo que a suplementação acima de um limite, passa a não fornecer maiores benefícios.

Já em, estudo de Shen et al.<sup>13</sup> foi notado uma diferença nos scores de dor e BPI no período de 24 semanas, o que não foi visto no intervalo de 12 semanas, demonstrando um resultado significativo da suplementação no longo prazo. Entretanto, foi percebido que a melhora de dor, principalmente nas articulações das mãos e joelhos/quadril, ocorreu em pessoas obesas suplementadas, não sendo significativo em pessoas não obesas. Uma das explicações possíveis para este resultado, está relacionado com o estado inflamatório gerado pela obesidade, que pode ter sido reduzida com o uso do PUFA  $\Omega$ -3, tendo em vista que na literatura este nutriente é associado com a diminuição da inflamação

sistêmica, ou seja, com redução dos mediadores inflamatórios, que conseqüentemente leva a uma menor incidência na dor nas articulações e rigidez gerada pela inflamação.

Outro efeito analisado no tratamento com IA, foi a reabsorção óssea, que no estudo de Hutchins-Wies et al.<sup>12</sup>, o surgimento deste efeito ocorreu logo nos seis primeiros meses do tratamento, em pacientes com risco elevado de fratura. Porém, foi relatado que os marcadores de remodelação óssea permaneceram estáveis no grupo placebo no início do tratamento, o que não era esperado, sendo relatado com as possíveis causas, a utilização de um placebo não eficiente ou a suplementação de cálcio e vitamina D fornecida aos pacientes. Ainda assim, a suplementação em alta dose de PUFA  $\Omega$ -3 no período de três meses se mostrou eficiente em retardar a reabsorção óssea, mesmo quando comparado ao grupo placebo.

A toxicidade hematológica é um efeito colateral bastante evidente durante o NeoCT, sendo assim, na pesquisa realizada por De la Rosa Olivia et al.<sup>4</sup>, o consumo de PUFA  $\Omega$ -3 durante o tratamento quimioterápico não mostrou efeito protetor na toxicidade, mas demonstrou uma melhora significativa na xerostomia do grupo suplementado. Apesar de ser esperado um efeito deste nutriente na toxicidade gerada pelo tratamento, devido a fácil e rápida adesão celular durante o consumo, é possível que a ausência de um resultado positivo tenha ocorrido devido à terapia utilizada, no caso, a adriamicina-ciclofosfamida e paclitaxel +/- trastuzumab, dos quais são relatados efeitos colaterais muito fortes.

A suplementação do PUFA  $\Omega$ -3 no estudo de Darwito et al.<sup>9</sup>, indicou uma melhora de sobrevida livre de progressão (PFS) e sobrevida global (OS), devido as análises do índice de Ki-67, assim como a sobrevivência do câncer de mama e melhora na resposta ao tratamento devido a diminuição do VEGF após suplementação. No tratamento quimioterápico analisado por Mansara e colaboradores<sup>10</sup>, a OS teve uma melhora significativa após suplementação, e a qualidade de vida (QV) também teve melhora com redução da fadiga, dor e perda de apetite. Estes parâmetros foram analisados pelos próprios pacientes, pontuando escalas que abrangem o estado emocional, físico e social. Já Lustberg et al.<sup>15</sup> utilizou os escores da Avaliação Funcional da Subescala Endócrina da Terapia do Câncer (FACT-ES) para analisar a QV, do qual obteve uma redução no grupo placebo, mas foram mantidos no grupo suplementado pelo período de 12 semanas,

sendo que em 24 semanas essas diferenças já não foram mais observadas, sugerindo que o PUFA  $\Omega$ -3 melhorou a QV apenas no início do tratamento com IA.

É muito comum observar o alto consumo de gorduras saturadas em pacientes com sobrepeso ou obesidade. No caso da ingestão de gorduras insaturadas como o PUFA  $\omega$ -3, as ações são contrárias, ou seja, ela gera uma redução da inflamação sistêmica e aumento da sensibilidade insulínica<sup>13</sup>. No entanto, a ingestão de gorduras saturadas, apesar de ser colocada muitas vezes como prejudicial, quando consumidas de forma equilibrada não apresenta risco a saúde<sup>19</sup>.

O alto teor de gordura em uma dieta não tem relação com o surgimento e progressão do câncer, no entanto, a composição da gordura dietética tem sim mostrado um impacto na neoplasia. Ou seja, uma dieta com diminuição do consumo lipídico não é uma estratégia eficiente para prevenção e tratamento do câncer, mas evitar o alto consumo de gorduras saturadas tem se mostrado um fator protetor do câncer, principalmente o do cólon<sup>19</sup>.

Hershman et al.<sup>14</sup> observaram uma redução significativa nos níveis de triglicerídeos e aumento de HDL no grupo suplementado, confirmando a adesão por parte dos pacientes e efeito esperado do PUFA  $\Omega$ -3. Após 12 semanas, o HDL passou a se tornar semelhante entre ambos os grupos. Neste estudo, a maioria da população analisada possuía perfil lipídico desfavorável, sendo sugerido mais pesquisas sobre esta comorbidade no longo prazo em sobrevivente de câncer de mama. Ambos os grupos do estudo de De la Rosa Olivia et al.<sup>4</sup> demonstraram aumento dos triglicerídeos e redução do HDL, confirmando a necessidade de mais pesquisas sobre o efeito do PUFA  $\Omega$ -3 e quantidade de dose adequada.

Antes de iniciar o NeoCT, a maioria dos pacientes analisados no estudo de De la Rosa Olivia et al.<sup>4</sup>, apresentou massa muscular reduzida e alto percentual de gordura corporal. Durante o tratamento, houve aumento de massa magra e índice muscular esquelético em ambos os grupos. A diminuição de massa gorda foi observada somente no grupo suplementado. Para Sandhu e colaboradores<sup>16</sup>, o PUFA  $\Omega$ -3 tem se mostrado protetor em pessoas obesas. Sua pesquisa evidencia a relação da composição corporal e densidade mamária, que é conhecido como um biomarcador bem preciso e não invasivo para analisar o risco de câncer de mama. Seus estudos mostraram que o aumento de DHA plasmático diminui a densidade mamária em pacientes com  $IMC > 29 \text{ kg/m}^2$ , sendo assim,

mulheres sem sobrepeso ou obesidade não atingiram tal efeito, assim como, o EPA também não foi capaz de produzir esta correlação negativa com a densidade mamária. Este resultado pode direcionar novas pesquisas a terem como alvo para investigação, mulheres obesas e foco no efeito do DHA como inibidor do câncer de mama.

Existem evidências em estudos, de que o PUFA  $\Omega$ -6, principalmente o ácido araquidônico (AA), estimulam o crescimento do tumor<sup>19</sup>, enquanto o PUFA  $\Omega$ -3 foram protetores, onde, principalmente, o DHA é capaz de inibir o crescimento das células cancerígenas de mama, diminuição da capacidade de invasão a outros tecidos e o aumento de apoptose, além de estudos também relatando a ocorrência de piroptose. No entanto, são resultados de estudos em animais ou *in vitro*, fortalecendo a necessidade de mais pesquisas em humanos para análise destes benefícios<sup>21</sup>.

Foram observadas algumas limitações nos estudos analisados, como a falta de clareza sobre a dose ideal do suplemento utilizado e a escolha de um placebo que minimize interferências na análise dos dados. Além disso, algumas pesquisas não definiram ou analisaram fatores metabólicos, como o IMC, perfil lipídico, prática de atividade física e a própria dieta do paciente, sendo questões importantes que podem interagir com o PUFA  $\Omega$ -3. O tempo também foi um fator significativo, tendo em vista que algumas pesquisas não foram realizadas durante todo o tempo do tratamento. Por se tratar de uma doença heterogênea com vários subtipos patológicos e tratamentos oncológicos, um maior número de pesquisas seriam necessárias para uma comparação mais precisa, tendo em vista a diversidade de efeitos, perfil de pacientes, tratamentos e doses na suplementação.

## CONCLUSÃO

De modo geral, os efeitos da suplementação de ômega 3 no tratamento de pacientes com câncer de mama, observados na presente revisão de literatura, foram o efeito antioxidante, melhora em alguns parâmetros como sobrevida dos pacientes, redução de efeito colateral (xerostomia e reabsorção óssea), durante o tratamento, perfil lipídico e densidade mamária. Foi percebido que parte das pesquisas tiveram como objetivo comum, a análise da suplementação no tratamento com IA, tendo como tempo de terapia 24 semanas em todos os estudos sobre melhora de artralgia, ocorrendo

diferença apenas de dose (4,3g/dia em um estudo e 3,3g/dia nos demais), com resultados controversos.

Apesar de algumas pesquisas não encontrarem o resultado esperado, foi percebido melhora em alguns parâmetros com a suplementação de PUFA  $\Omega$ -3, demonstrando a importância de um cuidado alimentar durante o tratamento. No entanto, a suplementação de algum nutriente específico pode ser necessária, tendo em vista que nem sempre é possível, através da alimentação, atingir a quantidade adequada para os efeitos positivos esperados. A nutrição, além de buscar a prevenção, visa complementar o tratamento oncológico. Desta forma, um trabalho multidisciplinar, incluindo o nutricionista no cuidado com o paciente oncológico, é essencial para melhorar a qualidade de vida, facilitar a adesão e reduzir o tempo de tratamento.

## **DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSES**

Nada a declarar.

## **FONTES DE FINANCIAMENTO**

Não há.

## **REFERÊNCIAS**

1. Yurko-Mauro KY, Elswyk MV, Teo LA. A Scoping Review of Interactions between Omega-3 Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids and Genetic Variation in Relation to Cancer Risk. *Nutrients*. 2020, 12(6):1647. doi:10.3390/nu12061647
2. Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Estimativa 2020: Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Ministério da saúde, 2019. 120 p.
3. Instituto Nacional de Câncer (Brasil). ABC do Câncer: abordagens básicas para o controle do câncer. Rio de Janeiro: Ministério da saúde, 2020. 112 p.
4. De la Rosa Olivia F, García AM, Calzada HR, et al. Effects of omega-3 fatty acids supplementation on neoadjuvant chemotherapy-induced toxicity in patients with locally advanced breast cancer: a randomized, controlled, double-blinded clinical trial. *Nutr Hosp*. 2019, 36(4):769-776. doi: 10.20960/nh.2338

5. Zanoaga O, Jurj A, Raduly L, et al. Implications of dietary  $\omega$ -3 and  $\omega$ -6 polyunsaturated fatty acids in breast cancer (Review). *Exp Ther Med*. 2018, 15(2):1167-1176. doi:10.3892/etm.2017.5515
6. Al-Jawadi A, Moussa H, Ramalingam L, et al. Protective properties of n-3 fatty acids and implications in obesity-associated breast cancer. *J Nutr Biochem*. 2018, 53(1):1-8. doi:10.1016/j.jnutbio.2017.09.018
7. Instituto Nacional de Câncer (Brasil). *Oncologia: manual de bases técnicas*. Brasília: Ministério da saúde, secretaria de atenção à saúde departamento de regulação, avaliação e controle coordenação-geral de sistemas de informação; 2015. 135 p.
8. Nabavi SF, Bilotto S, Russo GL, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and cancer: lessons learned from clinical trials. *Cancer Metastasis Rev*. 2015, 40(2):359-380. doi:10.1007/s10555-015-9572-2
9. Darwito D, Dharmana E, Riwanto I, et al. Effects of Omega-3 Supplementation on Ki-67 and VEGF Expression Levels and Clinical Outcomes of Locally Advanced Breast Cancer Patients Treated with Neoadjuvant CAF Chemotherapy: A Randomized Controlled Trial Report. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2019, 20(3):911-916. doi:10.31557/APJCP.2019.20.3.911.
10. Mansara P, Ketkar M, Deshpande R, et al. Improved antioxidant status by omega-3 fatty acid supplementation in breast cancer patients undergoing chemotherapy: a case series. *J Med Case Rep*. 2015, 9(1):148. Doi:10.1186/s13256-015-0619-3
11. Paixão EMS, Oliveira ACM, Pizato N, et al. The effects of EPA and DHA enriched fish oil on nutritional and immunological markers of treatment naive breast cancer patients: a randomized double-blind controlled trial. *Nutr J*. 2017 16(1):71. doi: 10.1186/s12937-017-0295-9
12. Hutchins-Wiese HL, Picho K, Watkins BA, et al. High-Dose Eicosapentaenoic Acid and Docosahexaenoic Acid Supplementation Reduces Bone Resorption in Postmenopausal Breast Cancer Survivors on Aromatase Inhibitors: A Pilot Study. *Nutr Cancer*. 2014, 66(1):68-76. doi:10.1080/01635581.2014.847964
13. Shen S, Unger JM, Crew KD, et al. Omega-3 fatty acid use for obese breast cancer patients with aromatase inhibitor-related arthralgia (SWOG S0927). *Breast Cancer Res Treat*. 2018, 172(1):603-610. doi: 10.1007/s10549-018-4946-0

14. Hershman SL, Unger JM, Crew KD, et al. Randomized Multicenter Placebo-Controlled Trial of Omega-3 Fatty Acids for the Control of Aromatase Inhibitor-Induced Musculoskeletal Pain: SWOG S0927. *J Clin Oncol*. 2015, 33(17):1910–1917. doi:10.1200/JCO.2015.61.1004
15. Lustberg BM, Orchard TS, Reinbolt R, et al. Randomized placebo-controlled pilot trial of omega 3 fatty acids for prevention of aromatase inhibitor-induced musculoskeletal pain. *Breast Cancer Res Treat*. 2018. 167(1):709-718. doi:10.1007/s10549-017-4559-z
16. Sandhu N, Schetter SE, Liao J, et al. Influence of obesity on breast density reduction by omega-3 fatty acids: Evidence from a randomized clinical trial. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2016, 9(4):275-82. doi:10.1158/1940-6207.CAPR-15-0235
17. Instituto Nacional de Câncer (Brasil). A Situação do Câncer de Mama no Brasil: síntese de dados dos sistemas de informação. Rio de Janeiro: Ministério da saúde; 2019. 85 p.
18. Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Consenso Nacional de Nutrição Oncológica. Rio de Janeiro: Ministério da saúde; 2016. 112 p.
19. Bojková B, Winklewski PJ, Wszedybyl-Winklewska M. Dietary Fat and Cancer—Which Is Good, Which Is Bad, and the Body of Evidence. *Int. J. Mol. Sci*. 2020, 21(11):4114. doi:10.3390/ijms21114114
20. Tajan M; Vousden KH. Dietary Approaches to Cancer Therapy. *Cancer Cell*. 2020, 37(6):767-785. doi:10.1016/j.ccell.2020.04.005
21. Pizato N, Luzete BC, Kiffer LFMV, et al. Omega-3 docosahexaenoic acid induces pyroptosis cell death in triple-negative breast cancer cells. *Sci Rep*. 2018, 8(1):9775. doi:0.1038/s41598-018-27850-y