



HIGEIA@
ISSN - 2525-5827

REVISTA CIENTÍFICA DAS FACULDADES
DE MEDICINA, ENFERMAGEM, ODONTOLOGIA,
VETERINÁRIA E EDUCAÇÃO FÍSICA.



ÔMEGA 3 E O PROLONGAMENTO DA VIDA DE PACIENTES COM CÂNCER - revisão bibliográfica

Felipe Yuji Oda Bajou¹, Guilherme Ribeiro Nader¹, Luca Vital Gonçalves Cavalcante¹, Lucas Faleiros Alves de Souza¹, Paulo Peixoto do Nascimento¹, Eliane Marta Quinones², Christiane Nicolau Coimbra², Paulo Maccagnan², Ricardo Diniz²

Resumo

Ao longo das últimas décadas, se popularizou no meio acadêmico e midiático a hipótese de que uma dieta rica em ômega-3 auxiliaria na prevenção de diversas doenças e que poderia estar relacionada com a diminuição do risco de câncer ou com o prolongamento da vida de pacientes com a doença. Contudo, esta questão gera controvérsias, principalmente no meio acadêmico, em que os resultados dos trabalhos são divergentes e até inconsistentes. A partir desta hipótese, o objetivo deste presente trabalho foi investigar, através da base de dados como Periódicos CAPES e PubMed, artigos científicos experimentais e de revisão que investigaram esta questão, levando em consideração o risco à doença, tratamento de pacientes, sexo, idade e fatores genéticos, a fim de ser realizado uma revisão da literatura na forma de um texto narrativo bibliográfico. Deste modo, foi relatado que, embora os resultados divirjam em relação à prevenção da doença, para os diferentes sexos, uma dieta rica em ômega-3, e, principalmente, em DHA, está relacionada com uma melhor qualidade de vida aos pacientes oncológicos, devido às propriedades imunomoduladoras desse ácido graxo, podendo resultar, em alguns casos, no prolongamento da vida. Contudo, são necessários maiores ensaios clínicos para ser possível inferenciar uma relação direta entre a dieta de ácidos graxos e melhora no quadro clínico.

- 1. Estudante de Medicina da Faculdade de Medicina da Universidade Metropolitana de Santos, Brasil.**
- 2. Professor da Faculdade de Medicina da Universidade Metropolitana de Santos, Brasil.**



HIGEIA@
ISSN - 2525-5827

REVISTA CIENTÍFICA DAS FACULDADES
DE MEDICINA, ENFERMAGEM, ODONTOLOGIA,
VETERINÁRIA E EDUCAÇÃO FÍSICA.



OMEGA 3 AND THE EXTENSION OF LIFE ON CANCER PATIENTS - bibliographic review

Abstract

Over the last few decades, the hypothesis that a diet rich in omega-3 would help in the prevention of several diseases and that it could be related to a reduction in the risk of cancer or the extension of life has become popular in the academic and mediatic circles. However, this issue generates controversy, especially in academia, where the studies' results are divergent and even inconsistent. Based on this hypothesis, this study aimed to investigate, through databases such as CAPES and PubMed Periodicals, experimental and review scientific articles that investigated this issue. Considering the risk of the disease, treatment of patients, gender, age, and genetic factors, to carry out a literature review in the form of a bibliographic narrative text. Thus, we report that, although results diverge about disease prevention, for different genders, a diet rich in omega-3, and especially in DHA, is related to a better quality of life for cancer patients, due to the immunomodulatory properties of this fatty acid, which may result, in some cases, in prolonging life. However, further clinical trials are necessary to be able to infer a direct relationship between the fatty acid diet and improvement in the clinical picture.

Palavras-chave: ômega 3, ácidos graxos, câncer, DHA, EPA.

Keywords: omega 3, fatty acids, cancer, DHA, EPA.

Introdução

O ômega-3, importante ácido graxo no metabolismo e na dieta humana, é classificado como um dos ácidos graxos poliinsaturados (PUFAs) e possui três principais grupos, importantes no metabolismo lipídico

dos animais, que são o ácido α -linolênico (ALA), ácido eicosapentaenóico (EPA) e ácido docosahexaenóico (DHA), contudo, existem demais grupos que diferem na quantidade de carbonos em sua cadeia e na presença de ligações duplas ou triplas¹. Como os seres humanos são incapazes de sintetizar o ômega-3, principalmente, o ALA — pois, a partir deste, o metabolismo consegue realizar no fígado a conversão em EPA, e, posteriormente, em DHA —, estes ácidos graxos são considerados essenciais na alimentação e podem ser obtidos através de uma dieta rica em peixes — se acumulam em seus tecidos pois são produzidos por algas — e óleos vegetais presentes em plantas, sementes e castanhas².

Uma vez que ocorre a ingestão do ômega-3, as moléculas do mesmo são absorvidas no intestino delgado após serem hidrolisadas com a ação de enzimas pancreáticas e aumentam suas concentrações na corrente sanguínea, sendo incorporadas pelo organismo em componentes fosfolipídeos, possuindo importantes funções na membrana celular³. Além disso, o DHA é especificamente relevante no sistema nervoso, por constituir as membranas celulares neuronais pré e pós-sinápticas, isto é, nos terminais axonais e nas espinhas dendríticas⁴, e nas células da retina ocular⁵. Outra atividade muitas vezes atribuída às moléculas de ômega-3 é em processos anti-inflamatórios, caracterizada por apresentar propriedades imunomoduladoras, por estar presente na membrana plasmática, atrelada a sinalização e reconhecimento de microorganismos, principalmente em células T^{6,7}, contudo, ainda existem controvérsias, de modo que alguns estudos relatam que alta ingestão de ALA promove a inflamação por meio do acúmulo de ácido araquidônico (AA), um ácido graxo ômega-6, que ativa mediadores lipídicos pró-inflamatórios⁸.

Diversos estudos buscaram investigar a relação do consumo regular de ômega-3 na prevenção e tratamento de doenças cardíacas, neurodegenerativas e câncer, embora os resultados na literatura ainda sejam divergentes^{9,10}. Em relação às doenças cardíacas, diversos estudos vêm sugerindo que a inclusão de alimentos com ômega-3 em uma dieta diária está associada a um menor risco de insuficiência cardíaca e doenças coronárias¹¹. No caso das doenças neurodegenerativas, como sabemos que DHA está crucialmente presente nas membranas dos neurônios, diversos autores sugerem que o ômega-3 estaria relacionado com a manutenção do sistema nervoso por este mecanismo, em doenças neurodegenerativas como demência e Alzheimer^{12,13}. Os estudos que demonstram a relação entre ingestão de ômega-3 e

prevenção do câncer, além do prolongamento de vida do paciente, estão relacionados com o processo anti-inflamatório que esta biomolécula apresenta, inibindo os fatores de crescimento celular¹⁴, contudo, as evidências ainda são contraditórias, pelas diferentes formas que esta doença se apresenta.

Recentemente, um estudo com 2.240 pessoas, ao longo de 11 anos, apresentou que o consumo regular de ômega-3 e outros ácidos graxos aumentam a expectativa de vida, levando em consideração pacientes com hipertensão, alto colesterol ou diabetes¹⁵. Para doenças como o câncer, faremos uma investigação mais detalhada acerca das evidências presentes na literatura, seus resultados divergentes e convergentes, para os diversos tipos de câncer, diferindo em relação ao sexo, idade e estilo de vida.

O presente trabalho teve como objetivo investigar a relação de ômega 3, a partir das suas funções metabólicas, com o prolongamento da vida e do tratamento de pacientes com câncer, além de entender como este se relaciona com a prevenção e com os processos de crescimento celular de células cancerígenas, além dos diversos tipos de câncer.

Métodos

Para o levantamento bibliográfico, obtenção e leitura dos artigos dos mencionados na fundamentação teórica e nas referências bibliográficas, foi utilizado a plataforma Periódicos CAPES e a base PubMed. Para a seleção e extração de dados dos artigos mencionados, foi utilizado a planilha eletrônica Excel, para organização e separação dos principais resultados dos artigos. Por fim, para que fosse possível desenvolver uma breve discussão da revisão da literatura, no formato de texto narrativo, com os principais achados, foi utilizado o processador de texto eletrônico Word.

Foram seguidos, portanto, os seguintes passos:

- 1) Levantamento bibliográfico através da busca de artigos na literatura na base de dados como Periódicos CAPES e PubMed: o levantamento ocorreu por meio das palavras-chave, como ômega 3, ácidos graxos, câncer, DHA, EPA, nutrição, inflamação.

- 2) Seleção dos artigos que dialogam com a hipótese do trabalho e respondem as perguntas dos objetivos, delimitando os critérios para a inclusão e exclusão;
- 3) Extração dos dados dos artigos selecionados, focando nos principais achados;
- 4) Elaboração do texto narrativo de revisão bibliográfica.

Desenvolvimento

A hipótese de que a ingestão de ômega-3 está associada à prevenção de diversas doenças existe há várias décadas e têm sido alvo de estudo por diversos cientistas, gerando diferentes teorias, resultados e controvérsias. A teoria mais aceita de que estes ácidos graxos poliinsaturados são preventivos ao câncer e que auxiliam no tratamento deste é devido às propriedades anti-inflamatórias que inibem o crescimento celular, um dos mecanismos dos quais o câncer se desenvolve, como por exemplo a interrupção da cascata de sinalização EGFR-Ras-ERK1/2 e na inibição da proliferação celular^{14,16}. Contudo, o principal foco desta revisão não é descrever detalhadamente os caminhos moleculares ou as cascatas bioquímicas de sinalização pelas quais este ácido graxo pode auxiliar a prevenção e o tratamento da doença, mas se os resultados na literatura apontam uma correlação positiva no prolongamento da vida desses pacientes.

Um dos resultados mais convergentes com a hipótese desse projeto é o estudo que indicou efeitos benéficos da suplementação de ácidos graxos ômega-3 em pacientes em quimioterapia ou radioterapia em diferentes estágios da doença, após serem tratados com EPA e/ou DHA¹⁷. Isto se deve ao fato de que o tratamento, principalmente com DHA, induz a apoptose em células cancerígenas, interrompendo o crescimento celular desenfreado e inibindo o crescimento tumoral sem efeitos colaterais significativos em vários tipos de câncer^{17,18,19}. Em outra linha de estudo, muitos artigos tentaram investigar a relação entre a melhora do quadro clínico atrelado a ingestão simultânea de ômega-3 e outros complexos vitamínicos, como no caso da vitamina D, contudo, não foi visto diferença significativa para a ingestão de ambos os suplementos²⁰. Além disso, é possível notar que existe uma preferência na literatura no estudo com o tratamento com a classe específica de ômega-3 DHA em pacientes com câncer. Dessa forma, pelo fato de que tratamentos quimioterápicos ou radioterápicos atacam não apenas as células cancerígenas, mas

também as células saudáveis do organismo, alguns estudos sugeriram que o consumo de DHA durante o tratamento contra o câncer pode ser eficaz por proteger as células saudáveis fortalecendo suas membranas celulares^{21,22}, além de auxiliar a própria morte das células cancerígenas não apenas por apoptose — como já foi mencionado anteriormente —, mas por piroptose, com ação exclusiva de DHA²³, dada sua relação com processos anti-inflamatórios também já mencionados.

Outros artigos buscaram apurar separadamente a ação do ômega-3 para determinado tipo de câncer, dependendo da região ou do órgão alvo da doença. Os resultados mais convergentes estão relacionados ao câncer de mama, indicando que a ingestão do suplemento pode, principalmente, prevenir a doença, em comparação às mulheres que não o ingerem regularmente^{24,25}, além disso, as mulheres que apresentaram o consumo regular de ômega-3, em associação com uma melhora na qualidade de vida e a ingestão de vitaminas em forma de suplementos, apresentaram um risco ainda menor para o aparecimento do mesmo tipo de câncer²⁶. Para os cânceres de ovário, as descobertas do Australian Ovarian Cancer Study sugerem que não há associação entre a ingestão total ou individual de ômega-3 dos alimentos e o risco de câncer de ovário^{27,28}, divergindo de estudos realizados em camundongos transgênicos e estudos *in vitro* que analisaram a proliferação celular nesse tecido, de modo que o tratamento com DHA demonstrou atividade anti-tumorigênica, por meio da regulação de sinalização de diversas proteínas, demonstrando um tratamento positivo contra o câncer de ovário, prolongando a vida dos grupos estudados¹⁹. Ainda pensando nas mulheres e nos órgãos reprodutores femininos, a ingestão tanto de DHA como de EPA, e não suas conversões por meio de ALA, são positivas na prevenção de câncer endometrial em mulheres consideradas saudáveis, mas não para mulheres com sobrepeso ou com estilo de vida na ausência de vitaminas, logo, neste caso, os resultados são controversos, indicando até aumento do risco para doença ou sequer relação^{29,30}.

Em relação aos homens, os resultados são controversos e geraram polêmica na mídia ao relatarem que, na verdade, a ingestão de ômega-3, e, especificamente DHA, aumentaria o risco do câncer de próstata^{31,32}. Inclusive, foi publicado um artigo que buscou apurar o modo com que a mídia divulgou os resultados controversos sobre o ácido graxo aumentar fortemente o risco para o câncer de próstata,

divulgando de modo tendencioso os resultados obtidos no artigo de Brasky (2013)³², com manchetes generalistas e sugestivas de que a ingestão de ômega 3 seria responsável pelo aumento de câncer de próstata, não levando em consideração as circunstâncias do estudo, este que investigava homens com câncer de próstata em estágio avançado³³. Entretanto, ao investigar atentamente estes resultados, o estudo demonstra que o aumento do risco seria para estágios mais avançados de câncer de próstata, ao invés de casos iniciais ou em situações nas quais o câncer não está presente. Além disso, estes resultados divergem da literatura, que normalmente apontam para uma melhora dos casos clínicos, como por exemplo, onde a ingestão foi realizada regularmente em mais de 200 mil homens que participaram do estudo NIH-AARP e para 47 mil homens que no estudo do Health Professionals Follow-up Study, sugerindo o menor risco de câncer fatal ou metastático, isto é, prolongando a vida dos pacientes, em comparação aos homens que não ingeriram ou o fizeram de modo não regular^{34,35}. Entretanto outros estudos demonstraram que não há sequer correlação entre a dieta e a melhora ou prevenção do quadro clínico de câncer de próstata³⁶. Dessa forma, para ambos os casos, os resultados se apresentam como inconsistentes.

Por fim, para o tratamento como cânceres que independem do sexo, como o câncer colorretal, os resultados se mantêm controversos na literatura, bem como os apresentados anteriormente. Um estudo que buscou investigar a incidência de câncer colorretal sugeriu que, embora o consumo regular de DHA e EPA não foram associados à maior ou menor risco da doença, mas sim as associações variaram por características genéticas e não de sexo³⁷. Enquanto que outro estudo demonstrou que, independente do sexo e sem mencionar fatores genéticos, o consumo regular de peixe estava associado ao menor risco do câncer colorretal³⁸.

Considerações Finais

O presente trabalho buscou investigar como a ingestão e a suplementação com ômega-3 estão relacionadas com o prolongamento da vida de pacientes com câncer, contudo, poucos estudos avaliam o quanto, de fato, a expectativa de vida do paciente é aumentada com a ingestão desses ácidos graxos. Na literatura, verificou-se que o consumo regular de ômega-3 é capaz de diminuir o risco do aparecimento do câncer, para diversos fatores, como a depender do sexo, fatores genéticos, idade e qualidade de vida.

Embora divergentes, diversos estudos conseguem sugerir uma prevenção da doença, principalmente em cânceres referentes ao sexo feminino, como câncer de mama, de ovário e endometrial. Contudo, quando foi analisado o câncer de próstata, inerente aos homens, além dos resultados serem ainda mais controversos, estudos ainda sugerem que pode existir a piora do quadro clínico em pacientes em estágios avançados da doença. Por fim, a hipótese que mais deve ser levada em consideração em relação ao prolongamento da vida e a melhora do quadro clínico para diversos tipos de câncer é a propriedade imunomoduladora dos ácidos graxos, que demonstrou ser capaz de interromper o crescimento celular cancerígeno, além de provocar a apoptose da célula, podendo provocar a supressão do tumor.

Referências Bibliográficas

- 1- Ratnayake WM, Galli C. "Fat and fatty acid terminology, methods of analysis and fat digestion and metabolism: a background review paper". *Annals of Nutrition & Metabolism*. 2009;55(1–3): 8–43.
- 2- Harris WS. Omega-3 fatty acids. In: Coates PM, Betz JM, Blackman MR, et al., eds. *Encyclopedia of Dietary Supplements*. 2nd ed. London and New York: Informa Healthcare; 2010;577-86.
- 3- Jump DB. The biochemistry of n-3 polyunsaturated fatty acids. *The Journal of biological chemistry*. 2002;277(11), 8755–8758.
- 4- Tanaka K, Farooqui AA, Siddiqi NJ, et. al. Effects of docosahexaenoic Acid on neurotransmission. *Biomolecules & therapeutics*. 2012;20(2), 152–157.
- 5- SanGiovanni JP & Chew EY. The role of omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in health and disease of the retina. *Progress in retinal and eye research*. 2005;24(1), 87–138.
- 6- Calder PC. n-3 fatty acids, inflammation and immunity: new mechanisms to explain old actions. *Proc Nutr Soc*. 2013;72(3):326-336.
- 7- Nicolaou A, Mauro C, Urquhart P, et. al. Polyunsaturated Fatty Acid-derived lipid mediators and T cell function. *Frontiers in immunology*. 2014;5, 75.

8- Fritsche KL. Too much linoleic acid promotes inflammation-doesn't it?. Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids. 2008;79(3-5), 173–175.

9- Berquin IM, Edwards IJ & Chen YQ. Multi-targeted therapy of cancer by omega-3 fatty acids. Cancer letters. 2008;269(2), 363–377.

10- Hooper L, Thompson RL, Harrison RA, et. al. Risks and benefits of omega 3 fats for mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review. BMJ (Clinical research ed.). 2006;332(7544), 752–760.

11- Del Gobbo LC, Imamura F, Aslibekyan S, et. al. Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology (CHARGE) Fatty Acids and Outcomes Research Consortium (FORCe). ω -3 Polyunsaturated Fatty Acid Biomarkers and Coronary Heart Disease: Pooling Project of 19 Cohort Studies. JAMA internal medicine, 176(8). 2016;1155–1166.

12- Sydenham E, Dangour AD & Lim WS. Omega 3 fatty acid for the prevention of cognitive decline and dementia. The Cochrane database of systematic reviews. 2012;(6), CD005379.

13- Tully AM, Roche HM, Doyle R, et. al. Low serum cholesteryl ester-docosahexaenoic acid levels in Alzheimer's disease: a case-control study. The British journal of nutrition. 2003;89(4), 483–489.

14- Weylandt KH, Serini S, Chen YQ, et. al. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids: The Way Forward in Times of Mixed Evidence. BioMed research international, 2015,143109.

15- McBurney MI, Tintle N, Vasan R, et. al. Using an erythrocyte fatty acid fingerprint to predict risk of all-cause mortality: the Framingham Offspring Cohort, The American Journal of Clinical Nutrition. 2021;114(4), 1447–1454.

16- Gu Z, Shan K, Chen H, et. al. n-3 Polyunsaturated Fatty Acids and their Role in Cancer Chemoprevention. Current pharmacology reports. 2015;1(5), 283–294.

- 17- Silva J, Fabre M & Waitzberg DL. Omega-3 supplements for patients in chemotherapy and/or radiotherapy: A systematic review. *Clinical nutrition* (Edinburgh, Scotland). 2015;34(3), 359–366.
- 18- Ortega L, Lobos-González L, Reyna-Jeldes M, et. al. The Ω -3 fatty acid docosahexaenoic acid selectively induces apoptosis in tumor-derived cells and suppress tumor growth in gastric cancer. *European journal of pharmacology*. 2021;896, 173910.
- 19- West L, Yin Y, Pierce SR, et. al. Docosahexaenoic acid (DHA), an omega-3 fatty acid, inhibits tumor growth and metastatic potential of ovarian cancer. *American journal of cancer research*. 2020;10(12), 4450–4463.
- 20- Manson JE, Cook NR, Lee IM, et. al. Marine n-3 Fatty Acids and Prevention of Cardiovascular Disease and Cancer. *The New England journal of medicine*. 2019;380(1), 23–32.
- 21- Gleissman H, Johnsen JI & Kogner P. Omega-3 fatty acids in cancer, the protectors of good and the killers of evil?. *Experimental cell research*. 2010;316(8), 1365–1373.
- 22- Newell M, Mackey JR, Bigras G, et. al Comparing docosahexaenoic acid (DHA) concomitant with neoadjuvant chemotherapy versus neoadjuvant chemotherapy alone in the treatment of breast cancer (DHA WIN): protocol of a double-blind, phase II, randomised controlled trial. *BMJ open*. 2019;9(9), e030502.
- 23- Pizato N, Luzete BC, Kiffer LF. et al. Omega-3 docosahexaenoic acid induces pyroptosis cell death in triple-negative breast cancer cells. *Sci Rep*. 2018;(8)1952.
- 24- Gago-Dominguez M, Yuan JM, Sun CL, et al. Opposing effects of dietary n-3 and n-6 fatty acids on mammary carcinogenesis: The Singapore Chinese Health Study. *British journal of cancer*. 2003;89(9), 1686–1692.
- 25- Zheng JS, Hu XJ, Zhao YM et. al. Intake of fish and marine n-3 polyunsaturated fatty acids and risk of breast cancer: meta-analysis of data from 21 independent prospective cohort studies. *BMJ* (Clinical research ed.). 2013;346, f3706.



26- Brasky TM, Lampe JW, Potter JD, et. al. Specialty supplements and breast cancer risk in the VITamins And Lifestyle (VITAL) Cohort. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology.* 2010;19(7), 1696–1708.

27- Ibiebele TI, Nagle CM, Bain CJ, et. al. Intake of omega-3 and omega-6 fatty acids and risk of ovarian cancer. *Cancer causes & control : CCC.* 2012;23(11), 1775–1783.

28- MacLean CH, Newberry SJ, Mojica WA, et al. Effects of omega-3 fatty acids on cancer risk: a systematic review *JAMA.* 2006;295(4):403-415.

29- Arem H, Neuhouser ML, Irwin ML, et. al. Omega-3 and omega-6 fatty acid intakes and endometrial cancer risk in a population-based case-control study. *European journal of nutrition.* 2013;52(3), 1251–1260.

30- Brasky TM, Rodabough RJ, Liu J, et al. Long-chain ω -3 fatty acid intake and endometrial cancer risk in the Women's Health Initiative. *The American journal of clinical nutrition.* 2015; 101(4), 824–834.

31- Brasky TM, Till C, White E, et al. Serum phospholipid fatty acids and prostate cancer risk: results from the prostate cancer prevention trial. *American journal of epidemiology.* 2011;173(12), 1429–1439.

32- Brasky TM, Darke AK, Song, X, et al. Plasma phospholipid fatty acids and prostate cancer risk in the SELECT trial. *Journal of the National Cancer Institute.* 2013;105(15), 1132–1141.

33- Alexander W. Prostate cancer risk and omega-3 Fatty Acid intake from fish oil: a closer look at media messages versus research findings. *P & T : a peer-reviewed journal for formulary management.* 2013;38(9), 561–564.

34- Augustsson K, Michaud DS, Rimm EB, et. al. A prospective study of intake of fish and marine fatty acids and prostate cancer. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology.* 2003;12(1), 64–67.

35- Bosire C, Stampfer MJ, Subar AF, et. al. Index-based dietary patterns and the risk of prostate cancer in the NIH-AARP diet and health study. *American journal of epidemiology*, 177(6). 2013;504–513.

36- Park SY, Wilkens LR, Henning SM, et. al. Circulating fatty acids and prostate cancer risk in a nested case-control study: the Multiethnic Cohort. *Cancer causes & control: CCC*. 2009;20(2), 211–223.

37- Kantor ED, Lampe JW, Peters U, et al. Long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acid intake and risk of colorectal cancer. *Nutrition and cancer*. 2014;66(4), 716–727.

38- Geelen A, Schouten JM, Kamphuis C, et. al. Fish consumption, n-3 fatty acids, and colorectal cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. *American journal of epidemiology*. 2007;166(10), 1116–1125.