



REVISTA CIENTÍFICA DA UMC



ÔMEGA-3 COMO TERAPIA COADJUVANTE SOBRE OS EFEITOS ADVERSOS DO TRATAMENTO ANTINEOPLÁSICO QUIMIOTERÁPICO NO CÂNCER DE MAMA: REVISÃO SISTEMÁTICA DE LITERATURA

Natália Ellen Delmicon¹; Mayara Lilian Paulino Miranda²; Ana Luíse Duenhas Berger³;

1. Estudante de Nutrição; e-mail: nataliaellendelmicon@yahoo.com.br;
2. Professora na Universidade Anhembi Morumbi; e-mail: mlpmiranda@gmail.com.
3. Professora na Universidade de Mogi das Cruzes; e-mail: analuisse@umc.br;

Área de conhecimento: Nutrição.

Palavras-chave: Câncer de mama; Quimioterapia; Ômega-3.

INTRODUÇÃO

O câncer de mama é a neoplasia que mais acomete mulheres em todo o mundo e sua incidência está aumentando em países em desenvolvimento como o Brasil. A quimioterapia é um dos principais tratamentos antineoplásicos utilizados no câncer mamário, porém, pode desencadear efeitos adversos que causam impacto no estado nutricional dos pacientes. Atualmente, a ingestão de ácidos graxos ômega-3 é recomendada pela *BRASPEN* para pacientes com câncer no preparo cirúrgico e em tratamento quimioterápico com risco de desnutrição, devido ao seu potencial benéfico, podendo reduzir mediadores inflamatórios, proteger as células de processos oxidativos, e induzir efeitos antiproliferativos em diferentes tipos de neoplasias (HORIE *et al.*, 2019). Apesar disso, não existem indicações conclusivas do uso de ômega-3 para manejo de sintomas no tratamento do câncer.

OBJETIVOS

Investigar e entender de que modo a suplementação de ômega-3 durante a quimioterapia em pacientes com câncer de mama pode impactar sobre efeitos adversos decorrentes deste tratamento.

METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão sistemática de literatura acerca da ação do ômega-3 sobre os efeitos adversos do tratamento quimioterápico do câncer de mama, com busca nas bases de dados *Scientific Electronic Library Online (SciELO)*, Literatura científica e técnica da América

Latina e Caribe/BVS – Biblioteca Virtual em Saúde (LILACS) e serviço da *U.S. National Library of Medicine (Pubmed)* publicados de janeiro de 2011 a janeiro de 2022, em português, inglês ou espanhol, utilizando a combinação dos seguintes descritores: câncer de mama; quimioterapia e ômega-3 com auxílio do site de Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e *Medical Subject Headings (MeSH)*. Para estabelecer a pergunta central deste estudo foi utilizado como modelo o anagrama PICOS, composto pelos seguintes determinantes: população; intervenção; comparação; desfecho (do inglês - *outcome*) e tipo de estudo (do inglês - *study type*), em que foram considerados apenas ensaios randomizados. Após pesquisa nas bases de dados, foi realizada a triagem iniciando pela leitura de títulos e resumos (*abstracts*) para verificar quais artigos corresponderam aos critérios de elegibilidade. Em seguida, foi feita a leitura na íntegra de todos os artigos elegíveis e a verificação da qualidade metodológica de acordo com a escala de Jadad *et al.* (1996). Posteriormente, foram elaborados resumos críticos, sintetizando cada estudo selecionado para compor a revisão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

De 563 publicações, 509 artigos foram excluídos por não atenderem aos critérios de elegibilidade. Dos 54 artigos selecionados, dez foram excluídos após análise de duplicidade, resultando em 44 artigos para leitura de título e resumo. Após leitura de título e resumo, foram selecionados 21 artigos para serem lidos na íntegra, dos quais, 15 foram excluídos por não atenderem aos critérios de inclusão propostos e seis estudos randomizados controlados por placebo foram escolhidos para extração de dados e análise qualitativa, onde todos os artigos obtiveram pontuações satisfatórias, indicando baixo risco de viés. Os estudos selecionados forneceram informações de 489 pacientes, a população em cada estudo variou de 15 a 249 indivíduos e os tratamentos associados incluíram quimioterapia neoadjuvante e terapia hormonal com inibidores de aromatase. Em todos os estudos, o ômega-3 foi administrado em forma de cápsula de óleo de peixe, com doses entre 1 g a 4,3 g/dia, com ácido eicopentaenoico (EPA) e docosahexaenoico (DHA) em diferentes proporções, por períodos entre 51 dias a seis meses. Hershman *et al.* (2015) e Lutsberg *et al.* (2018) avaliaram a suplementação de ômega-3 como coadjuvante sobre os sintomas musculoesqueléticos e artralgias (dores articulares) induzidas por Inibidores de aromatase (IA) em pacientes que estavam em tratamento quimioterápico do câncer de mama. No estudo de Hershman, a suplementação foi realizada durante 24 semanas com seis cápsulas de óleo de peixe contendo 3,3 g/dia, com 560 mg de EPA, mais DHA na proporção de 40:20, enquanto Lutsberg *et al.* (2018) utilizou uma dose ainda maior, contendo 4,3g/dia de ômega-3 com 430 mg de EPA e 230 mg de DHA pelo mesmo período, em ambos os estudos não foram encontradas evidências significativas na redução de sintomas articulares em pacientes do grupo suplementado. Mas, os autores perceberam a manutenção e/ou efeito modesto nas

subescalas de dor e bem-estar funcional. Em contrapartida, Hutchins-Wiese *et al.* (2014) sugeriram em seu estudo que a suplementação de sete cápsulas contendo 4 g/dia de ômega-3 durante 3 meses pode sim compensar os efeitos dos IA sobre os processos celulares de renovação óssea. O ensaio foi realizado com todas as mulheres na fase pós-menopausa, fase em que o esgotamento de estrogênio pode aumentar o risco de fraturas, além disso, foi o único estudo que mensurou a quantidade de ômega-3 ingerido através da alimentação e ofereceu para todos os participantes, vitamina D e Cálcio. Os resultados demonstraram maior inibição da reabsorção óssea no grupo suplementado. Oliva *et al.* (2019) encontraram resultados significativos na redução de sintomas de xerostomia. Isso, porque os ácidos graxos ômega-3 agem por diferentes mecanismos, sendo um deles, a modulação da produção de citocinas pró-inflamatórias, como fatores de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interleucina-6 (IL-6) e a produção de anti-inflamatórios como os eicosanoides (OLIVA *et al.*, 2019). Já, no estudo de Darwito *et al.* (2018) em que foi avaliado a suplementação com uma cápsula contendo 1 g/dia de ácidos graxos ômega-3, durante 51 dias, em pacientes com câncer de mama avançado, tratados com quimioterapia neoadjuvante, observou-se diminuições nos níveis de expressão dos marcadores Ki-67, que é um marcador de proliferação celular e, no *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF), que é um marcador de avaliação de angiogênese. Esses marcadores preditivos são indicativos para uma sobrevida global mais curta (DARWITO *et al.* 2018). Por fim, Ghoreish *et al.* (2012), avaliaram pacientes mulheres, durante toda a quimioterapia com paclitaxel e um mês após o final do tratamento, com terapia coadjuvante contendo três cápsulas ao dia com dose de 640 mg de óleo de peixe, com 54% DHA e 10% EPA e observaram redução na gravidade de neuropatia periférica induzida por paclitaxel, de 70% no grupo intervenção em relação ao grupo controle.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Potenciais benefícios foram encontrados pelo uso de suplemento de óleo de peixe ômega-3, com doses a partir de 1 g/dia. Apesar de metade dos estudos atingirem os resultados esperados, nenhum demonstrou piora nos efeitos adversos, a manutenção e/ou a diminuição de parâmetros anti-inflamatórios foram um dos benefícios mais comumente relatados. Ainda assim, o número de indivíduos com câncer de mama envolvidos nesses ensaios foi limitado e não foi possível estabelecer um consenso de tempo *versus* dose entre os artigos pela falta de padronização entre as pesquisas. Por isso, são necessários estudos com populações maiores para determinar recomendações mais conclusivas

REFERÊNCIAS

BRAY, F. *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA Cancer J Clin.** 2018; 68 (6):394-424.

DARWITO *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.

GHOREISHI, Z. *et al.* Omega-3 fatty acids are protective against paclitaxel-induced peripheral neuropathy: A randomized double-blind placebo-controlled trial. **BMC Cancer.**, 2012; 12 (335):02-08.

HERSHMAN, D. L. *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 Onco.l,** 2015; 33 (17):1910-1917.

HORIE, L. M. *et al.* Diretriz BRASPEN de terapia nutricional no paciente com câncer. **BRASPEN Journal.** 2019; 34 (1):2-32.

HUTCHINS-WIESE, H. L. *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.

JADAD, A.R. *et al.* Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? **Control Clin Trials,** 1996; 17 (1):1-12.

LUTSBERG, M. B. *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 (3):709-718.

OLIVA, R. F. *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. **Nutri. Hosp.,** 2019, 36 (4):769-776.