

ÔMEGA-3 COMO COMPOSTO BIOATIVO ADJUVANTE À TERAPIA NUTRICIONAL DA CAQUEXIA ONCOLÓGICA

OMEGA-3 AS ADJUVANT BIOACTIVE COMPOUND TO NUTRITIONAL THERAPY IN CANCER CACHEXIA

MARIA LUÍSA DE SOUSA **CORREIA**¹, SÁSKIA RIBEIRO **VAZ**², XISTO SENA **PASSOS**³, YARA LÚCIA **MARQUES MAIA**⁴

1. Graduada em Nutrição pela Universidade Paulista, Campus Goiânia Flamboyant; 2. Mestra em Nutrição e Saúde pela Universidade Federal de Goiás; 3. Docente do curso de Biomedicina da Universidade Paulista, Campus Goiânia Flamboyant; 4. Docente dos cursos de Farmácia e Nutrição da Universidade Paulista e Docente do curso de Farmácia da Faculdade Estácio de Sá Goiás.

* Yara Lúcia Marques Maia: Rua C-241 Qd 542 Lt 13 Jardim América, Goiânia-Go, CEP 74.290-160. yaramaia.science@gmail.com

Recebido em 11/03/2020. Aceito para publicação em 06/04/2020

RESUMO

Introdução: A caquexia do câncer tem origem multicausal, sendo caracterizada por uma inflamação sistêmica e grande depleção de massa magra acompanhada ou não da perda de massa gorda. Não há consenso sobre o manejo nutricional adequado, mas a suplementação com ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 tem mostrado resultados satisfatórios. **Objetivo:** Este trabalho teve como objetivo descrever a fisiopatologia da caquexia oncológica e a funcionalidade dos ácidos graxos ômega-3 como adjuvantes à terapia nutricional para manutenção e restabelecimento da massa magra. **Métodos:** Trata-se de uma revisão bibliográfica descritiva. Foram utilizados como referência 30 trabalhos, selecionados de acordo com a qualidade do conteúdo e relevância à construção do trabalho. **Resultados:** Os pacientes acometidos pela caquexia oncológica têm piora do estado global. A terapia nutricional empregada na caquexia oncológica vai além do fornecimento adequado de energia e nutrientes. É necessário buscar tratamentos adjuvantes que possam controlar os distúrbios metabólicos presentes na doença. Os ácidos graxos ômega-3, enquanto compostos bioativos, atuam suprimindo a transcrição de genes pró-inflamatórios, estimulando as vias de mediadores anti-inflamatórios, contribuindo para a melhora da taxa de síntese muscular. **Considerações finais:** O uso suplementar de ácidos graxos ômega-3 é positivo quando administrado em doses maiores de 3g/dia de EPA e DHA. Doses menores aparentam pouca efetividade. Ele é vantajoso por atuar nas causas básicas da caquexia oncológica, e possui um perfil de poucos efeitos colaterais e baixa toxicidade.

PALAVRAS-CHAVE: Ácidos graxos ômega – 3; Caquexia; Câncer.

ABSTRACT

Introduction: The cancer cachexia has multifactorial origin and is characterized by systemic inflammation and large depletion of lean body mass with or without the fat mass loss. There is no consensus on the proper nutritional management, but supplementation with

omega-3 polyunsaturated fatty acids has shown satisfactory results. **Objective:** This study aimed to describe the pathophysiology of cancer cachexia and functionality of omega-3 fatty acids as adjuvants to nutritional therapy for maintenance and restoration of lean body mass. **Methods:** This is a descriptive literature review. Thirty articles were selected as reference, selected according to the content quality and relevance to the construction of the work. **Results:** The patients suffering from cancer cachexia have worsened the global state. The maid nutritional therapy in cancer cachexia goes beyond the adequate supply of energy and nutrients. It is necessary to seek adjuvant treatments that can control metabolic disorders present in the disease. The fatty acid omega-3, while bioactive compounds act by suppressing the transcription of proinflammatory genes by stimulating pathways of anti-inflammatory mediators, contributing to the improvement of the rate of muscle synthesis. **Final Considerations:** Supplemental use of omega-3 fatty acids is positive when administered at doses higher than 3g / day of EPA and DHA. Lower doses show little effectiveness. It is advantageous for acting on the basic causes of cancer cachexia, and has a profile of few side effects and low toxicity.

KEYWORDS: Fatty acids ômega-3; Cachexia; Cancer.

1. INTRODUÇÃO

O câncer se manifesta após uma alteração no DNA da célula. Essas alterações têm origem multicausal por fatores endógenos e exógenos (NATHAN, 2003; BHATTACHARYYA et al., 2014). Segundo dados do Globocan, o câncer acomete cerca de 18 milhões de pessoas por ano e causa mais de 9 milhões de mortes em todo o mundo (GLOBOCAN, 2018).

Quando uma célula apresenta alterações neoplásicas, passa a se replicar descontroladamente, causando desequilíbrio no metabolismo. Ocorre produção de citocinas inflamatórias que induzem a redução do apetite e estímulo de enzimas proteolíticas e

lipolíticas, levando à perda de massa muscular (sarcopenia) e de tecido adiposo. Com isso, é frequente o paciente com neoplasia apresentar sarcopenia e desnutrição (PIMENTEL et al., 2016)

A caquexia do câncer (CC) é uma síndrome multifatorial complexa, caracterizada por maior catabolismo proteico e lipídico, que gera no paciente perda de peso involuntária e progressiva (depleção da massa magra acompanhada ou não da perda de tecido adiposo) e inflamação sistêmica (DONOHOE et al., 2011; RYAN et al., 2016). Esta comorbidade tem, na maioria das vezes, como causa básica a sarcopenia. Já a sarcopenia no câncer é a diminuição dos níveis de massa magra que ocorre através do metabolismo descompensado que a célula neoplásica acarreta (FEARON et al., 2011; MENDES et al., 2015). Há diminuição também de força, capacidade física e lentificação da marcha (MARTIN et al., 2010; FEARON et al., 2011). Estas comorbidades estão associadas à piora no prognóstico e diminuição da sobrevida do paciente com neoplasia (LAVIANO et al., 2015).

A caquexia altera a função física, reduz a qualidade de vida e aumenta a mortalidade, além de tornar os tratamentos aplicados menos eficazes e mais tóxicos. Isto é justificado, uma vez que as dosagens de medicamentos contra o câncer são baseadas na área corporal do paciente, não em sua composição (MENDES et al., 2015; PIMENTEL et al., 2016; RYAN et al., 2016).

Visando a melhoria no prognóstico, as intervenções indicadas são as que envolvem cuidados multiprofissionais, como cuidados nutricionais, hormonais, farmacêuticos e exercício físico. Não há consenso sobre dietoterapia adequada, mas estudos recentes apontam resultados com o uso adjuvante de ácidos graxos (AG) poli-insaturados ômega-3 (ω -3) (PUFAs): ácido eicosapentaenóico (EPA) e o ácido docosahexaenóico (DHA), por suas propriedades anti-inflamatórias (GORJAO et al., 2019).

Este trabalho teve como objetivo descrever a fisiopatologia da caquexia oncológica e a funcionalidade dos ácidos graxos ω -3 como adjuvantes à terapia nutricional para manutenção e restabelecimento da massa magra.

2. MÉTODOS

Este estudo compõe-se de revisão descritiva da literatura, sobre os desfechos clínicos da utilização de AG ω -3 na CC. A coleta de dados foi realizada no site da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) nas bases de dados Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), na Literatura Internacional em Ciências da Saúde (Medline) e no site do *National Center for Biotechnology Information* (NCBI) na base de dados PubMed entre março e outubro de 2019. Os descritores usados para a busca foram Ácidos graxos ômega-3, Caquexia e Câncer, *Fatty acids omega-3*,

Cachexia e Cancer. Dentre os 30 artigos utilizados, 28 deles foram publicados entre 2009 e 2019. Além destes, foram utilizados outros dois artigos para fundamentação teórica e discussão do tema, uma vez que suas informações tiveram grande importância e relevância para a construção do trabalho.

3. RESULTADOS

Aproximadamente metade dos indivíduos com câncer terão caquexia e destes, 20% não irão sobreviver (RYAN et al., 2016). A baixa taxa de sobrevivência tem relação direta com algumas das consequências deletérias da caquexia: impacto negativo na função física, complicações pós operatórias, anorexia, fadiga, edema, alterações gustativas e maior sensibilidade aos efeitos tóxicos do tratamento quimioterápico (MARTIN et al., 2013; LEBLANC et al., 2016; ARENDS et al., 2017).

A etiologia da CC é complexa por se tratar de uma comorbidade de origem multifatorial (RYAN et al., 2016). Geralmente é desencadeada pelos efeitos do metabolismo descompensado da própria célula tumoral e/ou pela terapia anticâncer (MATTOX, 2017). É caracterizada principalmente por uma elevada perda de massa magra, em simultaneidade ou não com a redução de massa gordurosa, e exacerbada inflamação sistêmica. A CC debilita o paciente e piora o prognóstico, a recuperação, a qualidade de vida e a sobrevida (DONOHOE et al., 2011; RYAN et al., 2016).

A inflamação sistêmica descompensada que afeta o paciente na CC é mediada principalmente pelas interleucinas IL-1 β e IL-6, além do TNF- α e IFN- γ (MATTOX, 2017). Estas citocinas podem agir inibindo a sinalização das vias de síntese muscular (GORJAO et al., 2019), o que debilita o paciente, pois ocorre redução da massa muscular com consequente diminuição da velocidade da marcha e força de preensão (PIMENTEL et al., 2016). As evidências da influência da Proteína C reativa nesta comorbidade são baixas (ARENDS et al., 2017).

Com o quadro inflamatório há alterações nas vias de metabolismo de macronutrientes. No metabolismo de carboidratos é comum os pacientes apresentarem resistência à insulina e baixa tolerância à glicose. A oxidação lipídica pode ser mantida ou exacerbada quando há perda de peso. No metabolismo de proteínas há estímulo à proteólise, redução da síntese proteica e estímulo de proteínas de fase aguda, gerando depleção da massa magra (PIMENTEL et al., 2016; ARENDS et al., 2017).

A redução da massa muscular esquelética em pacientes com neoplasias leva à uma maior toxicidade durante a quimioterapia (KURK et al., 2019), que acarreta atrasos e descontinuidade no tratamento (BONILLA et al., 2010; MARTIN et al., 2013). Isso é justificado uma vez que a dosagem do medicamento é fundamentada na área corporal do indivíduo e não em sua composição. As interrupções no tratamento levam

diretamente à diminuição da sobrevida do paciente (KURK *et al.*, 2019).

Há alterações não desejadas dos parâmetros antropométricos devido à depleção muscular acentuada (ARENDS *et al.*, 2017). O peso e o índice de Massa Muscular (IMC) do paciente estão ligados diretamente à sua expectativa de vida e prognóstico. Um IMC baixo implica em maiores complicações e aumento na chance de mortalidade (LAVIANO *et al.*, 2015; ARENDS *et al.*, 2017; MATTOX, 2017). Isto é justificado uma vez que o paciente em stress metabólico tem alta demanda energética e caso não tenha reservas corporais adequadas, rapidamente seu IMC passa a ser classificado como baixo peso (<18,4Kg/m²), o que piora o desfecho clínico da doença (ARENDS *et al.*, 2017)

É preciso atentar para o fato de que 40 a 60% dos pacientes, principalmente idosos, podem apresentar sobrepeso ou obesidade sarcopênica antes do diagnóstico do câncer ou da CC (RYAN *et al.*, 2016). Esta condição é caracterizada por uma composição corporal com grande quantidade de massa gorda em comparação com a massa muscular (ARENDS *et al.*, 2017). Estes pacientes já estão em maior risco desde o diagnóstico da doença, uma vez que o neoplasma devasta o organismo (LAVIANO *et al.*, 2015; ARENDS *et al.*, 2017).

De acordo com o exposto é possível identificar a importância de combater a caquexia desenvolvida nos pacientes pela doença e mais rigorosamente ainda naqueles com obesidade sarcopênica (RYAN *et al.*, 2016; ARENDS *et al.*, 2017). O tecido adiposo é conhecido por aumentar a expressão de genes inflamatórios, o que colabora com a liberação de citocinas que aumentam o estado catabólico da CC (CALDER, 2017).

Dentre os achados clínicos para o diagnóstico da CC, está a perda de peso involuntária >5% em menos de 6 meses ou Índice de Massa Corporal (IMC) <20Kg/m² acompanhado de perda de peso >2% (MATTOX, 2017; CRAWFORD, 2019). Estas características podem estar associadas à baixa ingestão de alimentos por via oral.

Pacientes com CC comumente são anoréxicos, tanto pela redução do apetite causada pelo quadro inflamatório, quanto por efeitos colaterais do tratamento medicamentoso (PIMENTEL *et al.*, 2016; ARENDS *et al.*, 2017). A terapia nutricional para o paciente caquético vai além da prescrição de alimentação natural ou artificial (nutrição enteral, parenteral e suplementos nutricionais). Envolve o aconselhamento nutricional, visando maior entendimento e comprometimento do indivíduo enfermo. Também deve ser avaliada a ingestão alimentar oral de forma qualitativa e caso inadequada, pode ser indicada a nutrição complementar ou suplementar por via enteral ou parenteral, caso estas apresentem mais benefícios do que ônus (ARENDS *et al.*, 2017).

Devido à sua complexidade, não há consenso sobre uma terapia nutricional específica para o tratamento da CC. Há diversas crenças acerca da alimentação em pacientes com câncer, principalmente no que diz respeito ao consumo de carboidratos. Alegações de que estes macronutrientes forneceriam maior energia, favorecendo o aumento do neoplasma são falsas (BOZZETTI *et al.*, 2009; ARENDS *et al.*, 2017). As evidências demonstram que nutrientes não “alimentam o tumor”, não justificando a exclusão de alimentos ou grupos alimentares durante o tratamento (BOZZETTI *et al.*, 2009; BOSSOLA *et al.*, 2011; ARENDS *et al.*, 2017).

A exclusão indiscriminada de alimentos pode acarretar ainda mais prejuízos ao estado global do paciente, o que aumenta o tempo de recuperação e reduz as chances de cura (ARENDS *et al.*, 2017). O paciente caquético por vezes se encontra inapetente e com preferência por determinados alimentos. A retirada de grupos alimentares pode reduzir o interesse do paciente pela alimentação oral, colaborando com a redução do aporte calórico ingerido e consequentemente diminuição do peso (BOZZETTI *et al.*, 2009; ARENDS *et al.*, 2017).

Com a avaliação da ingestão oral, juntamente com achados clínicos e bioquímicos é possível identificar se existe alguma deficiência a ser suplementada. Na CC há maior degradação proteica, mas a suplementação isolada de proteínas parece não oferecer bons resultados. Assim, é necessário tratar a causa da degradação proteica e não somente repor proteínas (ARENDS *et al.*, 2017).

Assim sendo, são necessários tratamentos combinados que amparem o paciente durante a terapia, principalmente intervenções que promovam aumento de peso e melhora na qualidade de vida (ARENDS *et al.*, 2017). Existe uma associação positiva do tratamento multiprofissional adequado e melhores expectativas de vida e recuperação do paciente. A intervenção adequada deveria combinar terapia e aconselhamento nutricional, exercício físico, acompanhamento psicológico, reposição hormonal e tratamento farmacológico em uma correlação que não prejudique o paciente (GORJAO *et al.*, 2019).

Uma das alternativas de intervenção é o uso de compostos bioativos (ou nutracêuticos) como adjuvantes ao tratamento principal (ARENDS *et al.*, 2017). Estes compostos são constituintes presentes espontaneamente em determinados alimentos que podem atuar beneficemente no organismo humano. Eles podem agir como antioxidantes, anti-inflamatórios, antimicrobianos e até mesmo como agentes anticâncer (BIESALSKI *et al.*, 2009). Quando comparados às drogas convencionais, os compostos bioativos são vantajosos pois suas doses efetivas para o tratamento apresentam baixa ou nenhuma toxicidade e podem ainda contribuir reduzindo a toxicidade causada pelo tratamento quimioterápico (BIESALSKI *et al.*, 2009; MUNIRAJ *et al.*, 2019).

Vários bioativos são usados como adjuvantes no tratamento do câncer. Dentre eles os mais relevantes e que possuem literatura embasando sua atividade são: curcumina (composto polifenólico do açafrão), resveratrol (presente em uvas roxas, amoras, romãs e mirtilos, principalmente), genisteína (fitoestrogênio da soja), epigallocatequina-3-galato (polifenol do chá verde) vitamina C (presente em frutas cítricas), vitamina E (encontrado na gema do ovo, oleaginosas e folhosos verde escuros) e os ácidos graxos ω -3 (extraídos de pescados e algumas sementes) (MUNIRAJ et al., 2019).

Os ácidos graxos poliinsaturados ω -3 são nutracêuticos que trazem vários benefícios à saúde. Eles constituem uma família de compostos relacionados cuja primeira dupla ligação está no terceiro carbono a partir da extremidade metil final. Nas plantas em geral está presente o ácido α -linolênico (18:3n-3), que quando ingerido por animais, tem sua cadeia dessaturada e alongada por enzimas que o converterão em EPA (20:5n-3) e posteriormente em DHA (22:6n-3). EPA e DHA são obtidos somente de fontes animais (principalmente óleo de peixe) enquanto fontes vegetais (principalmente óleo de linhaça) fornecem o ácido α -linolênico que precisa ser convertido pelo organismo (CALDER, 2017).

EPA e DHA são considerados condicionalmente essenciais, já que podem ser produzidos pelas vias endógenas através do consumo do ácido α -linolênico, embora com uma baixa taxa de conversão (MCGLORY et al., 2019; THOMPSON et al., 2019), principalmente se houver uma grande ingestão de ω 6. Assim, é necessária a suplementação de EPA e DHA a fim de atingir a recomendação (250 – 500mg/dia para indivíduos saudáveis) (THOMPSON et al., 2019) e garantir níveis ótimos deste composto no organismo.

Os ácidos graxos ω -3 são comumente conhecidos por seu papel cardioprotetor e regulador de lipídeos no sangue (MCGLORY et al., 2019). Na CC é esperado que os ácidos graxos ω -3 atuem reduzindo citocinas e mediadores inflamatórios pela inibição da transcrição de genes pró-inflamatórios (principalmente NF- κ B) (CALDER, 2017; MCGLORY et al., 2019); estimulando os mediadores lipídicos pró-resolução resolvinas, protectinas e maresinas (competição pelas vias de síntese das ciclooxigenases e lipoxigenases que são pró-inflamatórias) (CALDER, 2017); e melhorando a taxa de renovação muscular em repouso (pelo aumento da captação de aminoácidos pela periferia dos tecidos e redução da taxa de proteólise), gerando um equilíbrio positivo entre as taxas de síntese e degradação muscular (CALDER, 2017; MCGLORY et al., 2019), favorecendo o anabolismo muscular e consequentemente o ganho de peso e melhora de prognóstico, resposta ao tratamento e qualidade de vida (ARENDS et al., 2017).

Como exposto, foi demonstrado que o tratamento com a suplementação de ω -3 contribui de diversas formas para a resolução da CC (GORJAO et al., 2019; MCGLORY et al., 2019). Apesar dos trabalhos

disponíveis apresentarem diferentes doses de EPA e DHA administradas, existe uma concordância de que quantidades menores que 2g/dia não apresentam efeitos ou apresentam resultados insignificantes (CALDER, 2017). Os resultados dos estudos dependeram do estágio da doença e do tipo de câncer. As doses de ω 3 que incrementaram a taxa de síntese muscular, mesmo em repouso, e auxiliaram na redução de gorduras foram ligeiramente acima de 3g/dia (2,2g de EPA e 1,1g de DHA) (CALDER, 2017; GORJAO et al., 2019; MCGLORY et al., 2019).

4. DISCUSSÃO

O estado nutricional do indivíduo antes e durante o tratamento tem total influência em sua chance de cura e recuperação (ARENDS et al., 2017). Assim, conseguir controlar os efeitos deletérios da CC contribui para melhor expectativa de vida e menor duração do tratamento (KURK et al., 2019).

Vários estudos apontam que é possível notar boas respostas com a suplementação de ω -3 (CALDER, 2017; GORJAO et al., 2019; MCGLORY et al., 2019). Em doses adequadas, esta complementação pode suprimir mediadores pró-inflamatórios, estabelecer ação anti-inflamatória e melhorar a síntese muscular. Estes eventos atuam diretamente nas principais características da CC e indiretamente aumentam o IMC do paciente, melhorando seu quadro global (ARENDS et al., 2017; CALDER, 2017).

As doses administradas e a duração da intervenção com ω -3 na CC variam de acordo com o órgão afetado pelo câncer e estágio o estágio da doença. Os estudos sobre CC apontam que não há consenso sobre os tratamentos devido à condição debilitada dos pacientes (ARENDS et al., 2017; GORJAO et al., 2019). Apesar disso, há diversos resultados positivos que relatam redução da inflamação, melhora do apetite e até mesmo diminuição da massa tumoral, em alguns casos.

No estudo realizado por Wigmore et al (2000), pacientes com câncer pancreático e caquéticos foram submetidos à suplementação com EPA (95% puro). A administração foi iniciada com 1g/dia e foi aumentada gradativamente durante 4 semanas até a dose de 6g/dia ser alcançada. Durante as primeiras 4 semanas houve estabilização do peso e até o término do estudo (12 semanas) o ganho de peso médio foi de 0,5kg. Os autores relatam ainda que o EPA foi bem tolerado e apenas uma parcela mínima dos pacientes tiveram efeitos colaterais. Apenas dois pacientes apresentaram aumento do tempo de sangramento (porém sem ultrapassar os limites de referência). Este evento ocorreu devido à ação antiagregação plaquetária do ω -3. O autor chama a atenção para o fato de que pacientes com neoplasia pancreática e pacientes com resistência à insulina ou diabéticos não insulino-dependentes podem apresentar hiperglicemia com altas doses de ω -3 (WIGMORE et al., 2000).

O trabalho realizado por Abe et al (2018) com pacientes acometidos por câncer pancreático e de

ductos biliares irressecável também mostrou bom incremento muscular e de peso após 4 e 8 semanas quando comparado com os dados antes do início do tratamento. O diferencial é que foi utilizada a via enteral para oferecer a suplementação. Foram administrados de 2 a 4 frascos com 300mg de ω -3 durante 8 semanas. Não foram relatados efeitos colaterais e foi possível observar também redução de IL-6 e de proteínas de fase aguda na 8ª semana e maior ação das células Natural Killer já na 4ª semana.

Apesar de grande parte dos trabalhos sobre ω -3 e CC terem sido realizados com pacientes com neoplasias do trato gastrointestinal, existem resultados positivos também em diversos tipos de câncer. Em um estudo randomizado realizado com pacientes com CC induzida por neoplasia pulmonar utilizando 2,2g/dia de EPA (em cápsulas gelatinosas ou óleo de peixe líquido), quase 70% do grupo manteve ou teve ganho de peso e de músculo (MURPHY et al., 2011).

A origem dos ácidos graxos parece influenciar nos resultados e desfechos dos estudos (CALDER, 2017; GORJAO et al., 2019). Isto é justificado uma vez que o ω -3 encontrado em óleo de peixes contém EPA e DHA pré-formados. Já nas plantas e vegetais, está disponível o ácido α -linolênico que necessita de conversão no organismo do paciente a EPA e DHA (CALDER, 2017).

Em um estudo realizado utilizando 1,5g/ dia de fosfolípidios de origem marinha, com pacientes acometidos com diferentes tipos de câncer foi possível estabilizar o peso dos pacientes e após 6 semanas houve um pequeno aumento de 0,6% do peso total. Foi relatada também melhora no apetite e na qualidade de vida e redução na proporção de n6:n3 plasmáticos, contribuindo na diminuição da inflamação (TAYLOR et al., 2010).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O uso de ácidos graxos poliinsaturados ω -3 (principalmente EPA) como terapia suplementar demonstra bons resultados em relação à melhora da qualidade de vida e sobrevida. Estes resultados estão associados com a inibição de citocinas pró-inflamatórias, estímulo a mediadores anti-inflamatórios e aumento da taxa de síntese muscular. Todavia, a suplementação de ω -3 na CC precisa ser mais estudada para resultados conclusivos sobre dosagem e tempo de administração. Apesar disso, parece que doses de no mínimo 3g/dia com concentração de EPA e DHA 2:1 apresentam resultados mais satisfatórios e em menor tempo do que doses menores ou com menor concentração de EPA. Dessa forma, por apresentar baixa ou nenhuma toxicidade, bem como poucos casos de efeitos colaterais, a terapia adjuvante com ω -3 pode ser bastante benéfica para o paciente com CC.

6. REFERÊNCIAS

[1] ABE, K.; UWAGAWA, T.; HARUKI, K., YUKI, T., SHINJI, O., TARO, S., TAKESHI, G., KATSUHIKO, Y.

Effects of ω -3 Fatty Acid Supplementation in Patients with Bile Duct or Pancreatic Cancer Undergoing Chemotherapy. **Anticancer research**, v. 38, n. 4, p. 2369–2375. Abr 2018. Disponível em: <http://bit.ly/3awMCMk>

[2] ARENDS, J.; BACHMANN, P.; BARACOS, V., BARTHELEMY, N., BERTZ, H., BOZZETTI, F., FEARON, K., HÜTTERER, E., ISENRING, E., KAASA, S., KRZARNIC, Z., LAIRD, B., LARSSON, M., LAVIANO, A., MÜHLEBACH, S., MUSCARITOLI, M., OLDERVOLL, L., RAVASCO, P., SOLHEIM, T., STRASSER, F., SCHUEREN, M.D.V.D., PREISER, J. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. **Clinical Nutrition**, v. 36, n. 1, p. 11–48. Fev 2017. Disponível em: <http://bit.ly/3axX5Y7>

[3] BHATTACHARYYA, A.; CHATTOPADHYAY, R.; MITRA, S.; CROWE, S. E. Oxidative Stress: An Essential Factor in the Pathogenesis of Gastrointestinal Mucosal Diseases. **Physiological Reviews**, v. 94, n. 2, p. 329–354. Abr 2014. Disponível em: <http://bit.ly/2Tup9G7>

[4] BIESALSKI, H.K., DRAGSTED, L.V., ELMADFA, I., GROSSKLAUS, R., MÜLLER, M., SCHRENK, D., WALTER, P., WEBER, P. Bioactive compounds: Definition and assessment of activity. **Nutrition**, v. 25, n. 11–12, p. 1202–5. Nov - Dez 2009. Disponível em: <http://bit.ly/3cGZ6CX>

[5] BONILLA, L., BEN-AHARON, I., VIDAL, L., GAFTER-GVILI, A., LEIBOVICI, L., STEMMER, S. Dose-Dense Chemotherapy in Nonmetastatic Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. **JNCI: Journal of the National Cancer Institute**, v. 102, n. 24, p. 1845–1854. Dez 2010. Disponível em: <http://bit.ly/2VTanuc>

[6] BOSSOLA, M.; PACELLI, F.; ROSA, F.; TORTORELLI, A.; DOGLIETTO, G.B. Does Nutrition Support Stimulate Tumor Growth in Humans? **Nutrition in Clinical Practice**, v. 26, p. 174–180. Abr 2011. Disponível em: <http://bit.ly/2vL8SmY>

[7] BOZZETTI, F., ARENDS, J., LUNDHOLM, K., MICKLEWRIGHT, U., ZURCHER, L., MUSCARITOLI, H. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Non-surgical oncology. **Clinical nutrition**, v. 28, n. 4, p. 445–454. Ago 2009. Disponível em: <http://bit.ly/2IruJm6>

[8] CALDER, P. C. Omega-3 fatty acids and inflammatory processes: From molecules to man. **Biochemical Society Transactions**, v. 45, n. 5, p. 1105–1115. Out 2017. Disponível em: <http://bit.ly/3awYFJy>

[9] CRAWFORD, J. What are the criteria for response to cachexia treatment? **Annals of Palliative Medicine**, v. 8, n. 1, p. 43–49. Jan 2019. Disponível em: <http://bit.ly/3aCkYO2>

[10] DONOHOE, C.L.; RYAN, A.M.; REYNOLDS, J.V. Cancer Cachexia: Mechanisms and Clinical Implications. **Gastroenterology Research and Practice**, v. 2011, n. 1, p. 1–13. Jun 2011. Disponível em: <http://bit.ly/2xmGNDf>

[11] FEARON, K.; ARENDS, J.; BARACOS, V. Understanding the mechanisms and treatment options in cancer cachexia. **Nature Reviews Clinical Oncology**, v. 10, n. 1, p. 1–90. Dez 2012. Disponível em: <http://bit.ly/2VVoWNI>

- [12]FEARON, K., STRASSER, F., ANKER, S.D., BOSAEUS, I., BRUERA, E., FAINSINGER, R.L., JATOI, A., LOPRINZI, C., MACDONALD, N., MANTOVANI, G., DAVIS, M., MUSCARITOLI, M., OTTERY, F., RADBRUCH, L., RAVASCO, P., WALSH, D., WILCOCK, A., KAASA, S., BARACOS, V.E. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. **The Lancet. Oncology**, v. 12, n. 5, p. 489–495. Ago 2011. Disponível em: <http://bit.ly/2VSujgE>
- [13]World Health Organization. Global Cancer Observatory GLOBOCAN., Geneve. International Agency for Research on Cancer. All Cancers: number of new cases in 2018, both sexes, all ages and number of deaths in 2018, both sexes, all ages. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/39-All-cancers-fact-sheet.pdf>. Acesso em: 30 mar. 2019.
- [14]GORJAO, R., SANTOS, C.M.M., SERDAN, T.D.A., DINIZ, V.L.S.; ALBA-LOUREIRO, T.C.; CURY-BOAVENTURA, M.F., HATANAKA, E., LEVADA-PIRES, A.C., SATO, F.T., PITHON-CURI, T.C., FERNANDES, L.C., CURI, R., HIRABARA, S.M. New insights on the regulation of cancer cachexia by N-3 polyunsaturated fatty acids. **Pharmacology and Therapeutics**, v. 196, n. 40, p. 117-134. Abr 2019. Disponível em: <http://bit.ly/2x19yA3>
- [15]KURK, S., PEETERS, P., STELLATO, R., DORRESTEIJN, B., JONG, P., JOURDAN, M., CREEMERS, G-J., ERDKAMP, F., JONGH, F., KINT, P., SIMKENS, L., TANIS, B., TJIN-A-TON, M., VELDEN, A.V.D.,PUNT, C., KOOPMAN, M., MAY, A. Skeletal muscle mass loss and dose-limiting toxicities in metastatic colorectal cancer patients. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, v. 10, n. 4, p. 909–919. Mai 2019. Disponível em: <http://bit.ly/32YIGCR>
- [16]LAVIANO, A.; KOVERECH, A.; MARI, A. Cachexia: clinical features when inflammation drives malnutrition. **Proceedings of the Nutrition Society**, v. 74, n. 04, p. 348–354. Nov 2015. Disponível em: <http://bit.ly/2TNw788>
- [17]LEBLANC, T.W., ROELAND, E. J., BRUGGEMAN, A. R., MA, J.D., BARACOS, V.E., KAMAL, A. H. Cancer Cachexia: Beyond Weight Loss. **Journal of Oncology Practice**, v. 12, n. 11, p. 1163–1171. Nov 2016. Disponível em: <http://bit.ly/32XewyI>
- [18]MARTIN, F.C., SCHNEIDER, S.M., ROLLAND, Y., CRUZ-JENTOFT, A.J., VANDEWOUDE, M., TOPINKOVA, E., BAEYENS, J.P., LANDI, F., CEDERHOLM, T., BOIRIE, Y., BAUER, J.M., ZAMBONI, M., MICHEL, J.-P. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. **Age and Ageing**, v. 39, n. 4, p. 412–423. Jul 2010. Disponível em: <http://bit.ly/3cPAYym>
- [19]MARTIN, L., BIRDELL, L., MACDONALD, N., REIMAN, T., CLANDININ, M.T., MCCARGAR, L.J., MURPHY, R., GHOSH, S., SAWYER, M.B., BARACOS, V.E. Cancer Cachexia in the Age of Obesity: Skeletal Muscle Depletion Is a Powerful Prognostic Factor, Independent of Body Mass Index. **Journal of Clinical Oncology**, v. 31, n. 12, p. 1539–1547. Abr 2013. Disponível em: <http://bit.ly/2wET2dE>
- [20]MATTOX, T.W. Cancer Cachexia : Cause , Diagnosis , and Treatment Causes of CC. **Nutrition in Clinical Practice**, v. 20, n. 10, p. 599–606. Out 2017. Disponível em: <http://bit.ly/3cG1pGA>
- [21]MCGLORY, C., CALDER, P. C., NUNES, E. A. The Influence of Omega-3 Fatty Acids on Skeletal Muscle Protein Turnover in Health, Disuse, and Disease. **Frontiers in Nutrition**, v. 6, n. 144, p. 1–13. Set 2019. Disponível em: <http://bit.ly/2Tz6J77>
- [22]MENDES, M.C.S., PIMENTEL, G.D., COSTA, F.O., CARVALHEIRA, J.B.C. Molecular and neuroendocrine mechanisms of cancer cachexia. **Journal of Endocrinology**, v. 226, n. 3, p. 29–43. Jun 2015. Disponível em: <http://bit.ly/2IsjZEN>
- [23]MUNIRAJ, N., SIDDHARTH, S., SHARMA, D. Bioactive Compounds : Multi-Targeting Silver Bullets. **Cancers**, v. 11, n. 10, p. 1–24. Out 2019. Disponível em: <http://bit.ly/2VREKku>
- [24]MURPHY, R.A., YEUNG, E., MAZURAK, V.C., MOURTZAKIS, M. Influence of eicosapentaenoic acid supplementation on lean body mass in cancer cachexia. **British Journal Of Cancer**, v. 105, n. 10, p. 1469–7143. Nov 2011. Disponível em: <http://bit.ly/2ltmeHp>
- [25]NATHAN, C. Specificity of a third kind: reactive oxygen and nitrogen intermediates in cell signaling. **Journal of Clinical Investigation**, v. 111, n. 6, p. 769–77. Mar 2003. Disponível em: <http://bit.ly/38DujnG>
- [26]PIMENTEL, G.D.; LAVIANO, A.; VEGA, M.C.M.D. Sarcopenia and chemotherapy-mediated toxicity. **Einstein**, v. 14, n. 4, p. 580–584. Dez 2016. Disponível em: <http://bit.ly/2xle8yf>
- [27]RYAN, A.M., POWER, D.G., DALY, L., CUSHEN, S.J., NÍ BHUACHALLA, É. PRADO, C.M. Cancer-associated malnutrition, cachexia and sarcopenia: the skeleton in the hospital closet 40 years later. **Proceedings of the Nutrition Society**, v. 75, n. 02, p. 199–211. Mai 2016. Disponível em: <http://bit.ly/2PYkh9U>
- [28]TAYLOR, L. A.; PLETSCHE, L.; ARENDS, J.; UNGER, C.; MASSING, U. Marine phospholipids—a promising new dietary approach to tumor-associated weight loss. **Support Care Cancer**, v. 18, n. 2, p. 159–170. Fev 2010. Disponível em: <http://bit.ly/3aA3iTb>
- [29]THOMPSON, M., HEIN, N., HANSON, C., SMITH, L.M., ANDERSON-BERRY, A. RICHTER, C.K., BISSELOU, K.S., APPIAH, A.K., KRIS-ETHERTON, P., SKULAS-RAY, A.C., NORDGREN, T.M. Omega-3 fatty acid intake by age, gender, and pregnancy status in the United States: National health and nutrition examination survey 2003–2014. **Nutrients**, v. 11, n. 1, p. 1–14. Jan 2019. Disponível em: <http://bit.ly/2VTLuP2>
- [30]WIGMORE, S.J., BARBER, M.D., ROSS, J.A., TISDALE, M.J., FEARON, K.C.H. Effect of oral Eicosapentaenoic Acid on weight loss in patients with pancreatic cancer. **Nutrition and Cancer**, v. 36 , n. 2, p. 177–184. Jan 2000. Disponível em: <http://bit.ly/335RTYT>