



CENTRO UNIVERSITÁRIO FAMETRO
CURSO DE NUTRIÇÃO

MARIA MYLLA LEITE GOMES DE FIGUEIRÊDO
RAVENNA LAÍS VIEIRA GADELHA

USO DO ÔMEGA-3 NA PREVENÇÃO E TERAPIA NUTRICIONAL DE CÂNCER
COLORRETAL: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

FORTALEZA

2023

MARIA MYLLA LEITE GOMES DE FIGUEIRÊDO
RAVENNA LAÍS VIEIRA GADELHA

USO DO ÔMEGA-3 NA PREVENÇÃO E TERAPIA NUTRICIONAL DE CÂNCER
COLORRETAL: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Artigo apresentado ao curso de Bacharel de
Nutrição do Centro Universitário Fаметro -
UNIFAMETRO – como requisito para a
obtenção do grau de bacharel, sob a orientação
da Prof^a. M^a. Roberta Freitas Celedonio.

FORTALEZA

2023

MARIA MYLLA LEITE GOMES DE FIGUEIRÊDO
RAVENNA LAÍS VIEIRA GADELHA

USO DO ÔMEGA-3 NA PREVENÇÃO E TERAPIA NUTRICIONAL DE CÂNCER
COLORRETAL: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Artigo apresentado no dia 08 de dezembro de 2023 como requisito para a obtenção do grau de bacharel em Nutrição do Centro Universitário Fametro - UNIFAMETRO – tendo sido aprovado pela banca examinadora composta pelos professores abaixo:

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. M^a. Roberta Freitas Celedonio.
Orientadora – Centro Universitário Fametro

Prof^a. Dra. Camila Pinheiro Pereira
Membro - Centro Universitário Fametro

Prof^a. M^a. Isadora Nogueira Vasconcelos
Membro - Centro Universitário Fametro

“Por vezes sentimos que aquilo que fazemos não é senão uma gota de água no mar. Mas o mar seria menor se lhe faltasse uma gota”.

(Madre Teresa de Calcutá)

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela vida, e por nos permitir ultrapassar todos os obstáculos encontrados ao longo da realização deste trabalho e de nossa vida acadêmica.

Aos nossos amigos e familiares, por todo o apoio e pela ajuda, que muito contribuíram para a realização deste trabalho. Em especial aos nossos pais, por nunca terem medido esforços para nos proporcionar um ensino de qualidade até o presente momento.

Aos professores, por todos os conselhos, pela ajuda e pela paciência com a qual guiaram o nosso aprendizado.

USO DO ÔMEGA-3 NA PREVENÇÃO E TERAPIA NUTRICIONAL DE CÂNCER COLORRETAL: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Maria Mylla Leite Gomes de Figueirêdo¹

Ravenna Laís Vieira Gadelha²

Roberta Freitas Celedonio³

RESUMO

Introdução: O câncer é um termo dado para uma doença caracterizada pelo crescimento desordenado de células que invadem os tecidos e órgãos, formando o tumor. Pode surgir em qualquer parte do corpo, tendo mais de 100 tipos, dentre eles, o câncer colorretal. A alimentação saudável tem apresentado efeito benéfico na sua prevenção e alguns imunonutrientes específicos como o ômega-3 pode atuar de forma adjuvante ao tratamento convencional por promover benefícios, melhorando o quadro clínico do paciente. **Objetivo:** Revisar na literatura os estudos publicados sobre os possíveis efeitos do uso do ômega 3 como fator protetor e/ou adjuvante na terapia nutricional do câncer colorretal. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão integrativa, em que a investigação dos trabalhos foi feita entre setembro e novembro de 2023, a partir das bases de dados *National Library of medicine* (PubMed) e Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) com a utilização dos descritores: *Colorrectal Neoplasms*, PUFA, n-3, *Fatty Acids*, *Omega-3* e w-3, em que os termos foram combinados utilizando os operadores booleanos OR e AND. Quanto aos critérios de inclusão foram estabelecidos: ensaios clínicos estudos de coorte publicados em inglês, no período de 2018 a 2022, com pessoas a partir de 18 anos, de ambos os sexos. E foram excluídos os trabalhos nos formatos de revisão, que envolvessem outras doenças ou suplementassem outras substâncias, e os estudos duplicados entre as bases de dados. **Resultados:** Foram selecionados oito estudos para a revisão. Todos foram desenvolvidos em cenário internacional, realizados com ambos os sexos. Seis estudos realizaram intervenção com suplementação de ômega 3 com doses que variaram de 1 a 5,5g por dia. Dois estudos analisaram a ingestão de ômega 3 a partir da aplicação de questionário de frequência alimentar. Os resultados encontrados nos estudos foram conflitantes, em que quatro estudos avaliaram pessoas com câncer colorretal e observaram associação benéfica entre um maior consumo de ômega 3 e melhor sobrevida, como também redução da incidência e gravidade da neurotoxicidade relacionada à oxaliplatina e melhor qualidade de vida dos pacientes. Enquanto, também houveram estudos que não observaram benefícios clínicos ou funcionais quanto ao estado inflamatório, desempenho físico ou resultados clínicos com o uso da suplementação em pacientes com câncer colorretal. Os demais quatro estudos avaliaram pessoas saudáveis quanto ao risco de desenvolver câncer colorretal, no qual não observaram relação entre o ômega 3 e o risco de câncer colorretal, com exceção de indivíduos com baixos níveis plasmáticos de ômega 3, mas encontraram a redução da inflamação através da diminuição da prostaglandina endoperóxido sintase-2. **Considerações finais:** O ômega 3 promoveu a redução da inflamação, da neurotoxicidade durante o tratamento quimioterápico e melhor sobrevida dos pacientes. Porém, os estudos apresentaram divergências quanto a esses resultados. No que se refere ao risco de desenvolver o câncer colorretal, os estudos analisados não encontraram em pessoas saudáveis a relação entre a ingestão de ômega 3 e o risco de câncer colorretal, com exceção de indivíduos que encontravam-se com níveis plasmáticos reduzidos de ômega 3. Desta forma, identifica-se a necessidade de mais pesquisas para a melhor determinação de uma conduta quanto a dose e tempo seguros para a utilização do ômega 3.

Palavras-chave: Neoplasias Colorretais; Ácidos Graxos Ômega-3; Terapia nutricional.

¹ Acadêmica do curso de graduação em Nutrição do Centro Universitário Fametro – UNIFAMETRO.

² Acadêmica do curso de graduação em Nutrição do Centro Universitário Fametro – UNIFAMETRO.

³ Professora orientadora do curso de graduação em Nutrição do Centro Universitário Fametro – UNIFAMETRO.

ABSTRACT

Introduction: Cancer is a term given to a disease characterized by the disordered growth of cells that invade tissues and organs, which multiply rapidly forming a tumor. It can appear anywhere on the body, with more than 100 types, including colorectal cancer. A healthy diet has had a beneficial effect on prevention and some specific immunonutrients such as omega-3 can act as an adjuvant to conventional treatment by promoting benefits, improving the patient's clinical condition. **Objective:** To review published studies in the literature on the possible effects of using omega 3 as a protective factor and/or adjuvant in nutritional therapy for colorectal cancer. **Methodology:** This is an integrative review, in which the investigation of the works was carried out between September and November 2023, based on the National Library of medicine (PubMed) and Virtual Health Library (VHL) databases using the descriptors: Colorectal Neoplasms, PUFA, n-3, Fatty Acids, Omega-3 and w-3, in which the terms were combined using the Boolean operators OR and AND. As for the inclusion criteria, the following were established: clinical trials published in English, from 2018 to 2022, with people aged 18 and over, of both sexes. Studies in review formats, involving other diseases or supplementing other substances, and studies duplicated between databases were excluded. **Results:** Eight studies were selected for the review, all of which were developed in an international scenario, carried out with both sexes. Six studies carried out intervention with omega 3 supplementation with doses ranging from 1 to 5.5g per day. And two studies analyzed omega 3 intake by applying a food frequency questionnaire. The results found in the studies were conflicting, in which four studies evaluated people with CRC and observed a beneficial association between a greater consumption of omega w-3 and better survival, as well as a reduction in the incidence and severity of oxaliplatin-related neurotoxicity and better quality of life. of patients. Meanwhile, there were also studies that did not observe clinical or functional benefits in terms of inflammatory status, physical performance or clinical results with the use of supplementation in patients with CRC. The remaining four studies evaluated healthy people regarding the risk of developing CRC, in which they did not observe a relationship between omega 3 and the risk of CRC, with the exception of individuals with low plasma levels of w-3, but found a reduction in inflammation through decreased prostaglandin endoperoxide synthase-2. **Final considerations:** Omega 3 promoted the reduction of inflammation, neurotoxicity during chemotherapy treatment and improved patient survival. However, the studies showed divergences regarding these results. Regarding the risk of developing CRC, the studies analyzed did not find a relationship between omega 3 intake and the risk of CRC in healthy people, with the exception of individuals who had reduced plasma levels of w-3. In this way, the need for more research is identified.

Keywords: Colorrectal Neoplasms; Fatty Acids, Omega-3; Nutrition Therapy.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	8
2 METODOLOGIA.....	9
3 RESULTADOS	10
4 DISCUSSÃO	16
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	18
REFERÊNCIAS	19

1 INTRODUÇÃO

Neoplasia é um termo dado para uma doença caracterizada pelo crescimento desordenado de células que invadem os tecidos e órgãos, estas células anormais se multiplicam rapidamente até formar uma massa de tecido, conhecida como tumor, que pode se espalhar e ser chamada de metástase (Sousa, 2021). Ele pode surgir em qualquer parte do corpo, tendo mais de 100 tipos sendo classificada de acordo com a localidade primária do tumor. Entre os diversos tipos, o câncer colorretal é um tipo que se desenvolve no intestino grosso (cólon e reto) (Brasil, 2020a).

Em um cenário global foram identificados quase 2 milhões de novos casos de câncer colorretal e a sua incidência quanto ao sexo variam de acordo com a região na Europa (Ferlay *et al.*, 2020). No Brasil, o câncer colorretal ocupa o terceiro lugar de incidência dentre os outros tipos de câncer, onde as maiores taxas estão na região sudeste para homens e mulheres. Segundo os dados mais recentes do Instituto Nacional de Câncer (INCA), foram registradas mais de 20 mil mortes causadas apenas por esse tipo de neoplasia, e estima-se que entre o triênio de 2023 a 2025, surgirão 45.630 novos casos por ano (Brasil, 2020b).

É importante destacar que a origem do câncer colorretal é multifatorial, sendo consequência de fatores genéticos, ambientais e de hábitos de vida. A adoção de um estilo de vida ocidentalizado por grande parte da população mundial vem sendo uma das principais causas de sua prevalente incidência. Verifica-se uma transição dos principais tipos de câncer preeminentes nos países em desenvolvimento, com uma diminuição dos tipos de câncer associados à infecções e um crescimento de casos relacionados à melhora das condições socioeconômicas da população, com a incorporação de atitudes associadas à urbanização como é o caso do sedentarismo, alimentação rica em industrializados, entre outros (Bray *et al.*, 2018).

As distinções geográficas desses dados podem estar relacionadas aos aspectos socioeconômicos, tendo agrupamento com as prevalências de diversos fatores de riscos carcinogênicos. Os números quanto à mortalidade e incidência do câncer colorretal variam em todo o mundo de acordo com o Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) de cada região, e vem se observando padrões nesse processo. Países que passaram por uma transição econômica de forma acelerada, como é o caso do Brasil, apresentam alto número de casos; enquanto países com IDH elevado exprimem um aumento de incidência e um declínio na mortalidade (Arnold *et al.*, 2017).

A alimentação saudável (*in natura* e minimamente processada) tem efeito benéfico na prevenção e nas diferentes fases da carcinogênese, do início à progressão do tumor (Thun *et al.*, 2017). Dentre os diversos tratamentos, a imunonutrição tem a função de potencializar o sistema imune, auxiliando na ação de determinar e atacar as células carcinogênicas. Assim, vem sendo investigado a ação dos principais imunonutrientes utilizados na prática clínica como: Arginina, Glutamina, Ácidos graxos, Nucleotídeos e Micronutrientes como Zinco, Selênio, Vitamina A, Vitamina D e Vitamina E (Bonvini, 2019).

O ômega 3 a depender da dose utilizada pode ser aliado da Terapia Nutricional (TN) juntamente com o tratamento convencional por promover benefícios, melhorando o quadro clínico do paciente em estado crítico e cirurgicamente debilitados (Silva; Paz; Carvalho, 2018). Diante disso, o presente trabalho teve como objetivo revisar na literatura os estudos publicados sobre os possíveis efeitos do uso do ômega 3 como fator protetor e/ou adjuvante na terapia nutricional do câncer colorretal.

2 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de revisão integrativa, que consiste na análise com coleta de dados através de fontes secundárias por levantamento bibliográfico (Souza; Silva; Carvalho, 2010). Sua construção ocorre através das seguintes etapas: assimilação do tema e escolha da questão de pesquisa; estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão; coleta dos estudos; categorização dos estudos selecionados; análise e interpretação dos resultados achados; e apresentação do que foi estudado (Dantas *et al.*, 2021).

Desta forma, para a elaboração dessa revisão desenvolveu-se a pergunta de partida a seguir: Há evidências sobre a uso do ômega 3 como fator protetor e/ou adjuvante na terapia nutricional do câncer colorretal em adultos e idosos?

A investigação dos trabalhos foi feita entre setembro e novembro de 2023, a partir das bases de dados *National Library of medicine* (PubMed) e Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) com a utilização dos descritores: *Colorrectal Neoplasms*, PUFA, n-3, *Fatty Acids*, *Omega-3* e *w-3*, em que os termos foram combinados utilizando os operadores booleanos OR e AND.

Quanto aos critérios de inclusão foram estabelecidos: ensaios clínicos e estudos de coorte publicados em inglês, no período de 2018 a 2022, com pessoas a partir de 18 anos, de

ambos os sexos. E no que se refere aos critérios de exclusão foram removidos os trabalhos nos formatos de revisão, estudos duplicados entre as bases de dados, que envolvessem outras doenças ou suplementassem ômega 3 associado a outros nutrientes.

Inicialmente, a seleção ocorreu a partir da análise dos títulos dos artigos, na sequência leitura e análise do resumo, e posteriormente a leitura na íntegra do trabalho, em que se aplicou os critérios de elegibilidade deste trabalho, resultando no quantitativo final para levantamento de dados.

3 RESULTADOS

Inicialmente, foram encontrados 785 artigos nas bases de dados BVS e PUBMED, sendo selecionados 162 estudos publicados durante o período de 2018 a 2022 e destes 37 eram do tipo ensaio clínico. A partir da aplicação dos critérios de elegibilidade foram selecionados 9 artigos para leitura na íntegra e selecionados 8 para compor a presente revisão integrativa, conforme descrito detalhadamente no Quadro 1.

Quadro 1. Resultados da busca de dados nas bases PUBMED e BVS, 2023.

Base de dados	Cruzamento das palavras-chave (como descritores e como resumo)	Artigos obtidos	Artigos dos últimos 5 anos	Número de ensaios clínicos e estudos de coorte	Trabalhos excluídos pelo título	Trabalhos excluídos pelo resumo	Artigos lidos na íntegra	Selecionados para revisão
PUBMED	<i>(Colorrectal Neoplasms) AND ((PUFA, n-3) OR ((Fatty Acids, Omega-3) OR (w-3)))</i>	481	85	16	8	2	6	5
BVS		304	77	21	10	7	3	3

Fonte: Elaborado pelas autoras (2023).

Dos 8 estudos selecionados para a revisão, no que se refere ao período de publicação, observaram-se cinco estudos do ano de 2020, e um estudo por ano em 2018, 2019 e 2022. Todos foram desenvolvidos em cenário internacional, nos Estados Unidos, Reino Unido, Dinamarca e China.

Quanto à característica amostral, os estudos foram realizados com ambos os sexos, que receberam doses de ômega 3 que variaram de 1 a 5,5g por dia. Já quanto ao período de intervenção foi observada grande variação, com duração entre 14 dias a 9 anos, bem como o número amostral de 47 a 59.110 pessoas.

Quatro estudos (Song *et al.*, 2019; Hossain *et al.*, 2020; Sorensen *et al.*, 2020; Zhang *et al.*, 2020) avaliaram pessoas com câncer colorretal, em que três realizaram a suplementação de ômega 3 e um avaliou a ingestão alimentar a partir de questionário de frequência alimentar. Destes, Song *et al.* (2019) observaram associação benéfica entre um maior consumo de ômega 3 e melhor sobrevida desses pacientes, refutando o achado de Sorensen *et al.* (2020). Além disso, Hossain *et al.* (2020) não observaram benefícios clínico ou funcional quanto ao estado inflamatório, desempenho físico ou resultados clínicos com o uso da suplementação de EPA em pacientes submetidos a ressecção do câncer colorretal. Mas, Zhang *et al.* (2020) encontrou que o uso de ômega 3 pode reduzir a incidência e gravidade da neurotoxicidade relacionada à oxaliplatina e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

Os demais quatro estudos (Wilson *et al.*, 2018; Song *et al.*, 2020; Nguyen *et al.*, 2021; Murff *et al.*, 2022) avaliaram pessoas saudáveis quanto ao risco de desenvolver câncer colorretal, em que três realizaram a suplementação de ômega 3 e um avaliou a ingestão alimentar a partir de questionário de frequência alimentar, no qual não observaram relação entre o ômega 3 e o risco de câncer colorretal, com exceção de indivíduos com baixos níveis plasmáticos de ômega 3. Mas, observou a redução da inflamação através da diminuição da prostaglandina endoperóxido sintase-2 (PTGS2).

Desta forma, os artigos selecionados foram analisados minuciosamente e foi elaborado um quadro contemplando as informações de autoria, ano e local de publicação, características da amostra, método, principais resultados e conclusão (Quadro 2).

Quadro 2 – Análise das referências incluídas na revisão de literatura de acordo com autoria, ano e local de publicação, características da amostra, método, principais resultados e conclusão, 2023.

Autoria, ano e local	Características da amostra	Método	Principais resultados	Conclusão
Murff <i>et al.</i> , 2022 EUA	n: 141 pessoas com histórico de adenomas colorretais Sexo: 68 mulheres e 73 homens. Idade: 40 e 80 anos	Tipo de estudo: ensaio clínico randomizado duplo cego. Intervenções: Os participantes foram randomizados para receber 3 cápsulas do suplemento w-3 LCPUFA (1395 mg EPA e 1125mg DHA/dia) ou três cápsulas de um suplemento de azeite com 1000mg/cápsula. Duração: 6 meses	Não foram encontradas diferenças nos marcadores de apoptose (p=0,41). A suplementação w-3 LCPUFA aumentou a proliferação celular na cripta inferior do cólon em comparação com o azeite (P = 0,03), ademais os índices basais de proliferação foram diferentes entre os grupos. Não houve efeito do w-3 LCPUFA em comparação ao placebo nos níveis de proteína C reativa, mas o TNF-alfa foi reduzido (P = 0,04).	O estudo não mostrou evidências do efeito proliferativo ou pró apoptótico com a suplementação de w-3 LCPUFA.
Nguyen <i>et al.</i> , 2021 China	n: 59.110 pessoas saudáveis Sexo: Homens Idade: 40 – 74 anos	Tipo de estudos: Estudo de coorte Foi aplicado um questionário semiquantitativo de frequência alimentar (QFA) validado, que incluiu 87 itens alimentares e grupos de alimentos comumente consumidos, para a análise de nutrientes, incluindo ácidos graxos saturados (SFA), ácidos graxos monoinsaturados (MUFA) e ácidos graxos poliinsaturados (PUFA). Duração: 9 anos e 8 meses	O consumo de SFA, MUFA e (PUFA) não foi significativamente associado ao risco de CCR. Razões de risco multivariadas (HRs) e respectivos intervalos de confiança de 95% (ICs) para o Quartil 4 vs Quartil 1 foram 0,92 (0,74-1,14; tendência P = 0,47) para SFA, 0,95 (0,79-1,16; tendência P = 0,74) para MUFA e 1,18 (0,95-1,46; tendência P = 0,21) para PUFA.	SFA, MUFA e PUFA não estavam associados ao risco de CCR entre homens chineses em Xangai.
Sorensen <i>et al.</i> ,	n = 125 pessoas com CCR	Tipo de estudo: Randomizado, duplo-cego, controlado por placebo.	Não houve diferença no número de casos infecciosos, complicações, duração do	A suplementação perioperatória com w-3 não

2020 Dinamarca	<p>Sexo: 57 homens e 68 mulheres</p> <p>Idade (anos): Grupo w-3: 68 ± 11</p> <p>Grupo controle: 70 ± 10</p>	<p>Intervenções: O grupo w-3 (n=65) e o grupo controle (n=60) receberam o SNO, 200 ml duas vezes ao dia, uma vez pela manhã e uma vez à tarde, durante 7 dias antes e 7 dias após a cirurgia. No suplemento eram adicionados 2g de EPA e 1g de DHA.</p> <p>Duração: 14 dias de intervenção</p>	<p>internamento hospitalar ou mortalidade em 30 dias.</p> <p>O risco de recorrência da doença em 3 anos foi semelhante entre os grupos.</p> <p>A interação entre w-3 e quimioterapia adjuvante não foi estatisticamente significativa.</p> <p>Não teve efeito do tratamento com w-3 na sobrevivência de pacientes tratados cirurgicamente.</p>	<p>conferiu benefício de sobrevida em pacientes submetidos à cirurgia de CCR</p> <p>O w-3 não beneficiou o subgrupo de pacientes tratados com quimioterapia adjuvante nem diminuiu o risco de recorrência da doença.</p>
Hossain <i>et al.</i> , 2020 Reino Unido	<p>n = 61 pessoas com CCR</p> <p>Sexo: 42 homens e 19 mulheres.</p> <p>Idade (anos): 68,3 ± 0,95 anos</p>	<p>Tipo de estudo: ensaio clínico randomizado duplo-cego</p> <p>Intervenções: receberam 3g por dia de EPA (n = 32) ou placebo (n = 29) por 5 dias antes e 21 dias após a cirurgia.</p> <p>Duração: 26 dias</p>	<p>Não houve diferenças no NFkB muscular (p = 0,98), massa muscular magra (p = 0,42) ou na força de prensão manual (p=0,81), entre os grupos.</p>	<p>Não foi observado benefício clínico ou funcional em termos de estado inflamatório, desempenho físico ou resultados clínicos com o uso da suplementação de EPA nos pacientes submetidos a ressecção do CCR.</p>
Song <i>et al.</i> , 2020 EUA	<p>n = 25.871 pessoas saudáveis</p> <p>Sexo: 12.786 Homens e 13.085 Mulheres</p> <p>Idade (anos): 67,1 ± 7,1</p>	<p>Tipo de estudo: ensaio clínico randomizado controlado por placebo</p> <p>Intervenções: Ácido graxo marinho w-3, 1 g por dia (que incluía ácido eicosapentaenóico, 460 mg, e ácido docosahexaenóico, 380 mg) e placebo de vitamina D3 (2000 IU diariamente).</p> <p>Duração: 3 anos e 8 meses a 6 anos e 1 mês</p>	<p>Em 5,3 anos (variação de 3,8 a 6,1 anos), 294 casos de adenomas convencionais foram documentados no grupo w-3 e 301 no grupo controle (OR multivariável, 0,98; IC 95%, 0,83-1,15).</p> <p>O tratamento com w-3 pareceu estar associado a um menor risco de adenomas convencionais entre indivíduos com baixos níveis plasmáticos de w-3 (P = 0,03).</p> <p>Uma associação benéfica de suplementação</p>	<p>A suplementação com ácidos graxos w-3, 1 g por dia, não foi associada à redução do risco de precursores do câncer colorretal.</p> <p>Um benefício potencial desta suplementação para indivíduos com baixos níveis basais de w-3 ou para pessoas afro-americanas</p>

			também foi observada na população afro-americana (OR, 0,59; IC 95%, 0,35-1,00), mas não em outros grupos raciais/étnicos.	requer confirmação adicional.
Zhang <i>et al.</i> , 2020 China	n: 179 pacientes com CCR Sexo: 93 homens e 86 mulheres Idade: 85 com <65 anos e 94 com ≥65 anos	Tipo de estudo: ensaio clínico, randomizado duplo cego, controlado por placebo. Intervenções: pacientes com CCR recebendo oxaliplatina foram randomizados em: Grupo w-3: 640 mg de PUFA w-3 (54% DHA, 10% EPA) três vezes ao dia durante a quimioterapia e 1 mês após o final do tratamento. Grupo placebo: cápsulas com mesmo teor calórico e aparência do w-3, administradas de forma semelhante Duração: 6 ciclos de tratamento de quimioterapia.	A incidência de neurotoxicidade periférica (NP) no grupo de w-3 foi menor que no placebo, bem como sua gravidade (ambos, P = 0,017).	Os PUFAs w-3 parecem reduzir a incidência e gravidade da neurotoxicidade relacionada à oxaliplatina e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.
Song <i>et al.</i> , 2019 Boston	n: 1.735 com CCR em estágio III. Sexo: 838 mulheres e 897 homens Idade: >18 anos	Tipo de estudos: Coorte Foi aplicado um QFA Block Brief modificado de 68 itens que perguntava sobre alimentos e bebida consumidos no ano anterior, incluindo frequência média (nove opções variando de nunca a todos os dias) e quantidade (quatro opções) ou tamanho da porção para investigação da ingestão de PUFA w-3 (EPA, DHA e DPA).	A ingestão de PUFA w-3 acima da mediana foi associada a uma melhor sobrevida em 3 anos entre pacientes com tumores KRAS de tipo selvagem (0,84, IC 95%, 0,67-1,05) e para tumores com MMR deficiente (72% vs. 67%).	Associação benéfica sugestiva entre maior ingestão de PUFA w-3 e melhor sobrevida de pacientes com câncer de cólon, com potencial na modulação do microambiente inflamatório.

<p>Wilson <i>et al.</i>, 2018</p> <p>EUA</p>	<p>n = 44 pessoas saudáveis</p> <p>Sexo: 16 Homens e 28 Mulheres.</p> <p>Idade (anos): 47 ± 12</p>	<p>Duração: 5 anos</p> <p>Tipo de estudo: ensaio clínico</p> <p>Intervenções: os participantes consumiram uma dose baixa de ácidos graxos w-3 por duas semanas (aproximadamente uma proporção de EPA: ácido graxo w-6 da dieta de 0,1) e na sequência consumiram uma dose alta de ácidos graxos w-3 por mais duas semanas (aproximadamente uma proporção de EPA: ácidos graxos w-6 de 0,3). Além disso, foi calculada uma dose personalizada de dose alvo, com valor médio de 5,5 g de EPA por dia, que foi fornecida durante 12 semanas</p> <p>Duração: 12 semanas</p>	<p>A suplementação influenciou a expressão colônica de PTGS1, PTGS2 e HPGD.</p> <p>Nos 21 indivíduos que apresentaram uma diminuição no conteúdo total de ácidos gordos do cólon (em µg/mg de proteína), a PGE2 do cólon diminuiu 56%. Nos demais indivíduos a redução foi de apenas 4% (p<0,001).</p> <p>Apenas a expressão basal de PTGS2 foi significativamente associada à alteração da PGE2 colônica, em que uma expressão basal mais elevada de PTGS2 previu uma maior redução na PGE2.</p>	<p>Estes dados mostram que os indivíduos que têm uma expressão basal de PTGS2 relativamente mais elevada e que apresentam maiores reduções no conteúdo total de gordura do cólon após a suplementação de ácidos gordos w-3 têm uma redução maior na PGE2 do cólon.</p>
--	---	---	--	--

Legenda: AGT: ácido graxos trans; AGS: ácidos graxos saturados; CCR: Câncer colorretal; EPA: Ácido Graxo Eicosapentaenoico; HPGD: hidroxiprostaglandina desidrogenase LCPUFA: ácidos gordos poliinsaturados de cadeia longa; LPS: Endotoxina lipossacarídeo; MSI: Instabilidade de microssatélites; mRNA = Ácido ribonucleico mensageiro; MUFA: ácidos graxos monoinsaturados; NFkB: fator nuclear kappa B; NP: Neurotoxicidade periférica; PGE2: prostaglandina 2; PUFAs ω-3: ácidos graxos poliinsaturados omega-3; PTGS1: prostaglandina endoperóxido sintase-1; PTGS2: prostaglandina endoperóxido sintase-2; SNO: Suplemento nutricional oral.

Fonte: Autoras, 2023.

4 DISCUSSÃO

Dentre as terapias existentes para prescrição em pessoas com câncer colorretal, as que envolvem os imunonutrientes (em especial a glutamina, arginina e ômega-3) têm ganhado destaque, corroborando com a melhora do funcionamento do sistema imunológico, oxigenação intestinal e microperfusão no pré e pós-operatório, a partir de mecanismos como a produção de moléculas vasodilatadoras, ativação de linfócitos e macrófagos, entre outros (Sousa, 2021).

A suplementação de ácidos graxos ômega-3 tem sido avaliada na prevenção e auxílio do tratamento no câncer colorretal, reforçando o papel da nutrição no cuidado com o paciente oncológico, sendo uma importante estratégia. Atrelado a isso, esses indivíduos acabam por apresentar grande oscilação da qualidade de vida, o que exige que seja realizada de forma minuciosa a avaliação nutricional do paciente, para adequado acompanhamento do tratamento (Nishiyama, 2018).

No estudo aplicado por Wilson *et al.*, (2020), foram vistos resultados positivos na prevenção do câncer colorretal com a suplementação de ômega 3. Em que observaram, que os indivíduos tiveram uma maior expressão da prostaglandina endoperóxido sintase-2 (PGES2) e que esta associou-se à redução na prostaglandina 2 (PGE2) colônica, importante mediador pró inflamatório. Estes dados são consistentes com a regulação alostérica da enzima COX-2.

A resposta inflamatória no câncer pode causar danos ao DNA, fazendo com que o tecido danificado não progrida de maneira desejável e permaneça em um estado de inflamação crônica controlado pela infiltração de macrófagos e neutrófilos. Essa ligação não está envolvida somente no surgimento, já que a inflamação crônica é um dos componentes principais da manutenção da neoplasia (Calder, 2015). Dito isso, sabe-se que a expressão aumentada de COX-2 em adenocarcinomas colorretais está relacionada ao processo inflamatório no câncer, sendo a PGE2, principal produto gerado pela enzima, um forte indutor da progressão tumoral (Dienstmann *et al.*, 2017).

Os ácidos graxos poliinsaturados ômega 3 estão na competição por substrato que previne a transformação de ácido araquidônico a eicosanoides pró-inflamatórios, como é o exemplo das prostaglandinas. Além disso, podem servir de substrato alternativos para a ciclo-oxigenase, resultando em produtos menos potentes que os pró-inflamatórios (Seki,

Tani, Arita, 2009). Dado o papel central da COX-2 na carcinogênese do cólon, é provável que isso também tenha impacto na prevenção do câncer colorretal por meio de outras abordagens dietéticas e farmacológicas (Wilson *et al.*, 2018).

Ainda analisando a relação com marcadores inflamatórios, Murff *et al.*, 2022 não observou efeito do ômega 3 em comparação ao placebo nos níveis de proteína C reativa, mas proporcionou redução do TNF-alfa. Porém, na análise de Hossain *et al.* (2020), não foi observada melhora clínica ou funcional no estado inflamatório, ou mesmo no desempenho físico com o uso da suplementação de EPA em pacientes submetidos a ressecção curativa do câncer colorretal.

No que se refere a redução do risco de câncer colorretal Song *et al.* (2020) não observaram associação com a suplementação com ácidos graxos ômega 3. Mas, em análises secundárias o tratamento com ômega 3 pareceu estar associado a um menor risco de adenomas convencionais entre indivíduos com baixos níveis plasmáticos do índice ômega 3 e ter associação benéfica de suplementação na população afro-americana, mas não em outros grupos raciais/étnicos.

Em uma revisão sistemática e meta-análise onde foi explorado a ingestão ou níveis sanguíneos de ômega 3 e o risco de câncer colorretal, foram encontradas ligações positivas. Evidenciou-se que o risco de câncer diminuiu 4% para cada aumento de 1% de ômega 3. Significando que níveis elevados de ômega 3 no sangue está sugestivamente associado ao menor risco de câncer colorretal (Kim; Kim, 2020).

Nguyen *et al.* (2021), também não encontraram associação entre a ingestão de ácidos graxos saturados, ácidos graxos monoinsaturados e ácidos graxos poliinsaturados com o risco de câncer colorretal. Corroborando com esse achado, uma revisão sistemática realizou uma investigação abrangente sobre associações entre ingestão alimentar de diferentes ácidos graxos em relação ao risco de câncer colorretal e ainda são observadas muitas inconsistências (Lu *et al.*, 2023).

Quanto a conduta pré-operatória, a nutrição imunomoduladora vem sendo adotada em pacientes que serão submetidos à cirurgia para câncer gastrointestinal por acarretar resultados significativos sob as complicações infecciosas e a tendência de encurtamento do tempo de internação (Adiamah *et al.*, 2019). Mas, não foi confirmado por Sorensen *et al.* (2020).

Outro aspecto importante a ser abordado que foi analisado por Song *et al.* (2019) e Sorensen *et al.* (2020) foi a sobrevida desses pacientes, que é um importante marcador

utilizado, que indica uma porcentagem de pacientes com um câncer específico que sobrevivem após período predeterminado a ser analisado (Mariotto *et al.*, 2014). Em países como a Coreia e a Austrália foi maior que 70%, mas em muitos países como EUA, Canadá, países europeus e asiáticos, esse número reduz, mas ainda foi superior a 50% (Panahi *et al.*, 2019). E pode estar relacionada a ingestão de ômega 3, em que Song *et al.* (2019) encontraram que um maior consumo de ômega 3 associa-se a uma melhor sobrevida em 3 anos a depender do tipo do tumor, bem como resulta em menor probabilidade de ter câncer colorretal proximal.

Ademais, na pesquisa de Zhang *et al.* (2020), o estudo obteve diferença significativa na gravidade da neurotoxicidade periférica e nos termos de condução nervosa motora e sensorial, amplitude dos potenciais de ação sensorial do nervo sural no grupo de ômega 3. O que pode ser explicado ao se analisar as respostas proporcionadas pela ingestão de ômega 3 sob a conservação das membranas celulares, transferência de impulsos nervosos, síntese de hemoglobina, divisão celular e transporte do oxigênio atmosférico para o plasma (Bonvini, 2019).

Além disso, o tratamento quimioterápico, com duração de 1 a 2 semanas, em pacientes com câncer, tem grande probabilidade do aparecimento da sintomatologia como a xerostomia. Porém, observa-se que é possível reduzi-la a partir do uso da suplementação de ômega-3, sob a dosagem de 2,4g em uma proporção de 2:1 de DHA e EPA, num período de 3 a 6 meses, proporcionando desta forma melhora da qualidade de vida desses pacientes (Oliveira; Melo, 2020).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O ômega 3 mostra-se como potente aliado ao tratamento convencional, trazendo em alguns estudos benefícios quanto a redução da inflamação, da neurotoxicidade durante o tratamento quimioterápico e melhor sobrevida dos pacientes acometidos com o câncer colorretal. Porém, ainda são encontradas algumas divergências quanto a esses resultados.

No que se refere ao risco de desenvolver o câncer colorretal, os estudos analisados não encontraram em pessoas saudáveis a relação entre a ingestão de ômega 3 e o risco de câncer colorretal, com exceção de indivíduos que encontravam-se com níveis plasmáticos reduzidos de ômega 3.

Desta forma, identifica-se a necessidade de mais pesquisas de acompanhamento de pessoas com câncer colorretal ou que compõem grupo de risco para desenvolver a doença,

que sejam realizadas por maior período, que tenham amostras e metodologias mais homogêneas, para a melhor determinação de uma conduta quanto a dose e tempo seguros para a utilização do ômega 3 em pessoas que apresentam o câncer colorretal ou compõem um grupo de risco para desenvolvê-lo.

REFERÊNCIAS

Adiamah, A. *et al.* The Impact of Preoperative Immune Modulating Nutrition on Outcomes in Patients Undergoing Surgery for Gastrointestinal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. **Ann Surg.**, [S. l.], v. 270, n. 2, p. 247-256, 2019.

Arnold, M. *et al.* Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. **Gut**, v. 66, n.4, 2017.

Bonvini, A. **Efeitos dos aminoácidos de cadeia ramificada na resposta inflamatória induzida por lipopolissacarídeo em macrófagos de linhagem celular RAW 264.7.** 2019. 88f. Tese de Doutorado (Faculdade de ciências farmacêuticas) - Universidade de São Paulo, São Paulo, 2019.

Brasil. Instituto Nacional de Câncer. **Dieta, Nutrição, Atividade Física e Câncer: Uma Perspectiva Global.** [Brasília]: INCA, 2020a. Disponível em: https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//dieta_nutricao_atividade_fisica_e_cancer_resumo_do_terceiro_relatorio_de_especialistas_com_uma_perspectiva_brasileira.pdf . Acesso em: 30 nov. 2023.

Brasil. Instituto Nacional de Câncer. Inca. **Atlas online de mortalidade.** [Brasília]: INCA, 2020b. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/MortalidadeWeb/pages/Modelo01/consultar.xhtml?jsessionid=7FEF5FA22F1F8EB9621D2840F61B8372#panelResultado>. Acesso em: 23 nov. 2023.

Bray, F. *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 68, n. 6, 2018.

Calder, P. C. Marine omega-3 fatty acids and inflammatory processes: Effects, mechanisms and clinical relevance. **Biochim Biophys Acta.**, [S. l.], v. 1851, n. 4, p. 469-484, 2015.

- Dienstmann, R. *et al.* Consensus molecular subtypes and the evolution of precision medicine in colorectal cancer. **Nature Reviews Cancer**, v. 17, n. 2, p. 79–92, 2017.
- Ferlay, J. *et al.* Cancer statistics for the year 2020: An overview. **Int. J. Cancer**. 2021. DOI <https://doi.org/10.1002/ijc.33588>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijc.33588>.
- Hossain, T. *et al.* A double-blind randomized controlled trial of the effects of eicosapentaenoic acid supplementation on muscle inflammation and physical function in patients undergoing colorectal cancer resection. **Clin Nutr**, v. 39, n. 7, p. 2055-2061, 2020.
- Kim, Y.; Kim, J. Intake or Blood Levels of n-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Risk of Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Prospective Studies. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.**, [S. l.], p. 288-299, 2020.
- Lu, Y. *et al.* Comprehensive Investigation on Associations between Dietary Intake and Blood Levels of Fatty Acids and Colorectal Cancer Risk. **Nutrients**, v. 15, n. 3, p. 730, 2023. doi: 10.3390/nu15030730. PMID: 36771436; PMCID: PMC9919095, 2023.
- Mariotto, A. *et al.* Sobrevivência do câncer: uma visão geral de medidas, usos e interpretação. **J Natl Cancer Inst Monogr**, p. 145–186, 2014.
- Murff, H.J. *et al.* N-3 Long Chain Fatty Acids Supplementation, Fatty Acids Desaturase Activity, and Colorectal Cancer Risk: A Randomized Controlled Trial. **Nutr Cancer**, v. 74, n. 4, p. 1388-1398, 2022.
- Nguyen S. *et al.* Dietary fatty acids and colorectal cancer risk in men: A report from the Shanghai Men's Health Study and a meta-analysis. **Int J Cancer**, v. 148, n. 1, p. 77-89, 2021. doi:10.1002/ijc.33196.
- Nishiyama, V. K. G. *et al.* Malnutrition and clinical outcomes in surgical patients with colorectal disease. **Arq Gastroenterol.** v.55, n.4, p.397-402, 2018.
- Oliveira, A.C.R.; Melo, F. Efeito da suplementação de ômega-3 em pacientes com câncer. **Repositório da PUC de Goiás.** p. 1-9, 2020.

Panahi, M.H. *et al.* Survival rate of colon and rectum cancer in Iran: A systematic review and meta-analysis, **Neoplasma**, v. 66, n. 6, p. 988–994, 2019. doi:10.4149/neo_2019_190131N92.

Seki, H.; Tani, Y.; Arita M. Omega3 PUFA derived anti-inflammatory lipid mediator resolving E1. **Prostaglandins other lipid mediat**, v. 89, p. 126-30, 2009.

Silva, A.; Paz, F.; Carvalho, T. Imunonutrição no Tratamento de Pacientes Críticos: Uma Revisão Integrativa/Immunonutrition in the Treatment of Critical Patients: An Integrating Review. **Saúde em Foco**, p. 94-108, 2018.

Song, M. *et al.* Marine omega-3 fatty acid intake and survival of stage III colon cancer according to tumor molecular markers in NCCTG Phase III trial N0147 (Alliance). **Int J Cancer**, v. 145, n. 2, p. 380-389, 2019.

Song, M. *et al.* Effect of Supplementation With Marine ω -3 Fatty Acid on Risk of Colorectal Adenomas and Serrated Polyps in the US General Population: A Prespecified Ancillary Study of a Randomized Clinical Trial. **JAMA Oncol**, v. 6, n. 1, p. 108–115, 2020.

Sorensen, L. *et al.* Long-term outcomes after perioperative treatment with omega-3 fatty acid supplements in colorectal cancer. **BJS Open**, v. 4, n. 4, p. 678-684, 2020.

Sousa, T. M. **Importância da nutrição para pacientes com câncer colorretal em tratamento: revisão integrativa de literatura.** 2021. 51f. Monografia (Bacharelado em Nutrição) – Faculdade Maria Milza, Governador Mangabeira, 2021.

Thun, M. J. *et al.* **Cancer epidemiology and prevention.** 4th ed. New York: Oxford University Press, 2017.

Wilson M. *et al.* Higher baseline expression of the PTGS2 gene and greater decreases in total colonic fatty acid content predict greater decreases in colonic prostaglandin-E₂ concentrations after dietary supplementation with ω -3 fatty acids. **Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids**, v. 139, p. 14-19, 2018.

Zhang X. *et al.* Prevention of oxaliplatin-related neurotoxicity by ω -3 PUFAs: A double-blind randomized study of patients receiving oxaliplatin combined with capecitabine for colon cancer. **Medicine (Baltimore)**, v. 99, n. 50, p. e23564, 2020.